دارای رتبه علمی-پژوهشی
از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

# مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال چهلم/شماره ۶۹۵/ هفته سوم دی ۱۴۰۱

**هفته‌نامه**

شماره استاندارد بین المللی: ۱۰۲۷-۷۵۹۵
شماره استاندارد آن لاین: ۱۷۳۵-۸۵۴x

## مقاله‌های پژوهشی

**اثر درمانی امواج فراصوت در حضور نانو کامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا بر روی رده‌ی سلولی ملانوما** ..... ۹۱۷
آرمان اسماعیل‌زاده، احمد شائئی، ندا عطاران، نجمه نجم الدین، آتنا شیرازی ، سید حسین حجازی

**توالی ژنتیکی اگزون‌ها و توالی‌های اتصالی اگزون- اینترون ژن CFTR به روش PCR در خانواده‌های مشکوک به بیماری سیستیک فیبروزیس در استان خوزستان** ..... ۹۲٤
لیلی دلفی فلاح، مریم مهدی ساسان ، زهرا شاه‌پوری ارانی، مهین برات‌وند، هاشم کاظمی

## مقاله مروری

**تازه‌های غربالگری و تشخیص دیابت بارداری- یک مقاله‌ی مروری** ..... ۹۳۱
مژگان کریمی‌فر، منصور سیاوش

# مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال چهلم، شماره (۶۹۵)، دی ۱۴۰۱

صاحب امتیاز:

**دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی استان اصفهان**



**مدیر مسؤول: دکتر سید مرتضی حیدری** **سردبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی**

**سردبیر: دکتر رضا خدیوی**


---


**صاحب امتیاز:**

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

**نشانی:** اصفهان، خیابان هزارجریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

Email: publication@mui.ac.ir

**دفتر مجله:** دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: دکتر مرجان زارعیان مسؤول دفتر: بنت‌الهدی حیدری

**تلفن:** ۳۶۶۹۴۷۳۷-۰۳۱ **دورنگار:** ۳۷۹۲۲۲۹۱-۰۳۱

Email: jims@med.mui.ac.ir

وب‌سایت مجله: http://jims.mui.ac.ir

**ناشر:**

**انتشارات آرمان پژوه حکیم**

Email: armri.org@gmail.com

http://armri.org

**تلفن:** ۳۶۵۳۲۳۴۵-۰۳۱

**دورنگار:** ۳۶۵۳۲۳۴۵-۰۳۱

**تیراژ:** ۵۰۰ نسخه


---

این مجله در نمایه‌های زیر در دسترس قرار دارد.

- Scopus
- Embase
- Chemical Abstracts
- Directory of Open Access Journals (DOAJ)
- Google Scholar
- Islamic World Science Citation Center (ISC)
- WHO/EMRO/Index Medicus
- Scientific Information Database (SID)
- Academic Search Complete EBSCO Publishing databases
- Magiran
- Index Copernicus
- Index Academicus
- Iran Medex

---


**کپی رایت:** 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 محمدرضا اخلاقی | دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۲- دکتر علی اخوان | استادیار، متخصص رادیوتراپی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۳- دکتر ابراهیم اسفندیاری | استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی | استاد، فوق تخصص غدد، مرکز پزشکی دانشگاهی کلیولند، کلیولند، آمریکا |
| ۵- دکتر احمد اسماعیل‌زاده | استاد، دکترای تخصصی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران |
| ۶- دکتر شاهین امامی | دکترای تخصصی بیوشیمی، بیمارستان سن‌آنتونیو، انستیتو سلامت و تحقیقات پزشکی، پاریس، فرانسه |
| ۷- دکتر بابک امرا | استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۸- دکتر رضا امین | استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، فوق تخصص بیماری‌های ایمونولوژی وآلرژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران |
| ۹- دکتر فریبا ایرجی | استاد، متخصص بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۱۰- دکتر کن باست | استاد، متخصص ابتکارات درمانی، دانشگاه بریتیش کلمبیا، ونکور، کانادا |
| ۱۱- دکتر رضا باقریان سرارودی | دانشیار، دکترای تخصصی روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۱۲- دکتر مجید برکتین | استاد، متخصص روانپزشکی، فلوشیپ نوروسایکیاتری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۱۳- دکتر فرزین پور فرزاد | دکترای تخصصی زیست شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند |
| ۱۴- دکتر مسعود پورمقدس | استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۱۵- دکتر احمد چیت‌ساز | استاد، متخصص مغز و اعصاب، فلوشیپ بیماری‌های حرکتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۱۶- دکتر علی حکمت‌نیا | استاد، متخصص رادیولوژی، فلوشیپ رادیولوژی مغز واعصاب و کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۱۷- دکتر سید مرتضی حیدری | استاد، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۱۸- دکتر بهناز خانی | دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۱۹- دکتر مجید خیرالهی | دانشیار، متخصص ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۲۰- دکتر مریم راداحمدی | دانشیار، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۲۱- دکتر حسن رزمجو | استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۲۲- دکتر رضا روزبهانی | استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۲۳- دکتر مسعود سهیلیان | استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران |
| ۲۴- دکتر محمدرضا شریفی | استاد، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۲۵- دکتر منصور شعله‌ور | استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۲۶- دکتر رسول صالحی | استادیار، دکترای تخصصی ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۲۷- دکتر مسیح صبوری | استاد، متخصص جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۲۸- دکتر محمدرضا صفوی | دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۲۹- دکتر خسرو عادلی | استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا |
| ۳۰- دکتر سعید عندلیب جرتانی | استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لویس ویل، آمریکا |
| ۳۱- دکتر زیبا فرج‌زادگان | استاد، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۳۲- دکتر رویا کلیشادی | استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۳۳- دکتر جعفر گلشاهی | دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۳۴- دکتر عزیز گهری | استاد، متخصص جراحی پلاستیک، دانشگاه بریتیش کلمبیا، ونکور، کانادا |
| ۳۵- دکتر پروین محزونی | استاد، متخصص آسیب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۳۶- دکتر سید مهدی مدرس زاده | استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران |
| ۳۷- دکتر محمد مردانی | استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۳۸- دکتر عطیه مغیثی | دانشیار، فوق تخصص غدد داخلی، مرکز دیابت و غددشناسی مارینا، امریکا |
| ۳۹- دکتر مرجان منصوریان | استادیار، دکترای تخصصی اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |
| ۴۰- دکتر محمدرضا نوربخش | استاد، متخصص فیزیوتراپی، کالج جرجیای شمالی، آمریکا |
| ۴۱- دکتر مصطفی هاشمی | دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران |

# راهنمای نویسندگان

مجله علمی پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان، در پایگاه‌های:
Scopus, EMBASE, Chemical Abstracts, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Google Scholar, Islamic World Science Citation Center (ISC), WHO/EMRO/Index Medicus, Scientific Information Database (SID), Academic Search Complete EBSCO Publishing databases, Index Copernicus, Index Academicus, Iran Medex
نمایه می‌شود. این مجله هر هفته بصورت الکترونیکی، تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می‌گردد.

این مجله اقدام به انتشار مقالات علمی پژوهشی در زمینه پژوهش‌های علوم پزشکی پایه و بالینی 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 صرفا به زبان فارسی شامل انواع مقالات پژوهشی اصیل، مروری، گزارش موردی، مقالات کوتاه 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.

**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 ٤، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.

ب- مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰کلمه؛ 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 ٦ مرجع مورد استفاده می‌بایستی متعلق به نویسنده باشد (با حداقل چهار مقاله از شش مقاله به عنوان نویسنده اول و یا نویسنده مسؤول).مقالات مرور سیستماتیک و متاآنالیز از این شرط مستثنی هستند.

د- نامه به سر دبیر: نامه به سردبیر می‌تواند نقد یکی از مقالات چاپ شده در این مجله باشد که با بحثی کوتاه، همراه با درج فهرست منابع نگاشته شود. همچنین نامه به سردبیر می تواند به صورت ارائه مشاهدات علمی حاصل از آخرین تحقیقات موجود در رابطه با یک موضوع مهم برای اطلاع رسانی به خوانندگان مجله تنظیم شده باشد. نامه به سردبیر با حداکثر ۵۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۵ عدد می‌باشد. درصورتیکه نامه به سردبیر در رابطه با نقد یک مقاله چاپ شده قبلی باشد ، 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 ٤، 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 ۱۰۰۰کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

**نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه الکترونیک مجله**

لازم است ابتدا نویسندگان محترم پس از آماده سازی دست نوشته خود مطابق راهنمای نویسندگان این مجله و آماده نمودن فایلهای مربوطه ، در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی اصفهان به آدرس http://jims.mui.ac.ir وارد شده و از طریق لینک ثبت نام، نسبت به تکمیل مراحل ثبت نام (registration)، اقدام نمایند. پس از دریافت نام کاربری و رمز عبور می‌توانند وارد صفحه شخصی خود شده و مراحل ارسال دست نوشته را تکمیل نمایند.

آن دسته از نویسندگان که برای بار دوم تصمیم به سابمیت دست نوشته جدید دارند، نیازی به ثبت نام مجدد نداشته و با نام کاربری و رمز عبور قبلی می‌توانند اقدام به سابمیت دست نوشته جدید نمایند. نویسندگان برای ارسال دست نوشته اصلاح شده خود 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 نکنند.

از نویسندگان گرامی تقاضا می‌شود، در زمان ارسال دست نوشته خود، به نکات زیر توجه فرمایند:

۱. زبان رسمی مجله، فارسی است. لذا مقالات فقط به زبان فارسی (همراه با چکیده انگلیسی) قابل پذیرش هستند.

۲. دست نوشته باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی پایه و بالینی 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. ضمنا نویسندگان محترم بعد از چاپ دست نوشته خود در مجله دانشکده پزشکی اصفهان، حق انتشار این دست نوشته را به زبان‌های دیگر در سایر مجلات ندارند. دست نوشته‌های ترجمه شده در این مجله مورد پذیرش قرار نمی‌گیرند.

۳. دست نوشته‌های منتج از تحقیقات کارآزمایی بالینی، لازم است، پیش از ارسال برای انتشار، در یکی از مراکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی مانند: مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران IRCT به آدرس: http://www.irct.ir ثبت شده و بعد از تاییدآن، کد ١٦رقمی تایید انجام کارآزمایی بالینی، در صفحه عنوان دست نوشته درج گردد.

٤. با توجه به اینکه فرآیند داوری به صورت Peer review و به صورت blind انجام می‌شود، لذا لازم است، متن اصلی دست نوشته فاقد اسامی و یا مشخصات نویسندگان و یا سایر همکاران در آن تحقیق باشد. لازم است، اسامی و سایر مشخصات نویسندگان دست نوشته (که طبق اصول اخلاق نشر، حق نویسندگی دارند) و قسمت تقدیر و تشکر، در فایل صفحه عنوان، درج گردند. بدیهی است، دست نوشته‌هایی که در متن اصلی آن‌ها، اسامی و مشخصات نویسندگان موجود باشد، به منظور اصلاح به نویسندگان عودت داده می‌شود.

۵. ارسال مقاله منحصرا از طریق سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی باید انجام شود لازم است، فقط نویسنده مسؤول (نویسنده پاسخگو) اقدام به سابمیت دست نوشته نماید. دست نوشته‌ی که توسط سایر نویسندگان یا اشخاص دیگر سابمیت شوند مورد بررسی قرار نخواهند گرفت.

٦. علاوه بر درج اسامی تمامی نویسندگان در صفحه عنوان، لازم است اسامی نویسندگان دست نوشته به همراه کد ORCID هر یک از آنان، در محل مربوطه در سامانه وارد گردد.

۷. پس از بارگذاری دست نوشته در سامانه مجله، تغییر اسامی نویسندگان تا قبل از صدور گواهی پذیرش، منوط به درخواست کتبی نویسنده مسؤول به همراه رضایت همه نویسندگان و ارائه دلیل منطقی برای این منظور می‌باشد. ولی پس از صدور گواهی پذیرش، امکان تغییر اسامی نویسندگان و یا جابجایی ترتیب نام نویسندگان، به هیچ عنوان امکان پذیر نمی‌باشد.

۸. فایل‌هایی که نویسندگان لازم است در مرحله اول در وب سایت الکترونیک این مجله به ترتیب آپلود نمایند، عبارتند از:

(۱) فایل متن اصلی دست نوشته، (۲) فایل صفحه عنوان، (۳) فایل تعهد نامه امضا شده، (٤) نامه به سردبیر (Cover letter). فایل‌های ارسالی می‌بایست صرفا با فرمت word تهیه شود. ارسال فایل‌ها با فرمت PDF قابل قبول نمی‌باشد.

## نحوه تنظیم فایل‌های اصلی

الف) صفحه عنوان: این صفحه باید شامل عنوان کامل دست نوشته، عنوان مکرری(عنوان کوتاه) ، اسامی نویسنده یا نویسندگان با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش، مؤسسه محل فعالیت ایشان و پست الکترونیکی همه نویسندگان. ذکر آدرس، تلفن، فاکس نویسنده مسؤول (نویسنده پاسخگوی دست نوشته) ضروری می‌باشد.

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

*تبصره– عنوان مقاله معرف محتوای مقاله باشد و از ۲۰ واژه تجاوز نکند.*

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 و یا حمایت‌های غیر مالی پژوهش در این بخش ضروری است.

– در صورتی‌که دست نوشته حاصل از پایان‌نامه دانشجویی باشد حتما بایستی در قسمت تقدیر و تشکر شماره پایان‌نامه مصوب دانشگاه و نیز نام دانشگاه ذکر گردد.

ب) تعهدنامه: لازم است فرم تعهدنامه از قسمت راهنمای نویسندگان این مجله دانلود شده و توسط کلیه نویسندگان محترم دست نوشته به دقت مطالعه گردد. نویسنده مسؤول (نویسنده پاسخگو) دست نوشته، به نمایندگی از طرف کلیه نویسندگان دست نوشته، آن‌را پرینت نموده و بعد از تیک زدن گزینه‌ها، در پایان با خودکار امضا نمایند. سپس از فایل امضا شده، اسکن تهیه نمایند و همراه با فایل اصلی دست نوشته و فایل صفحه عنوان (و فایل نامه به سردبیر)، در وب سایت این مجله بارگذاری نمایند.

ج) فایل اصلی دست نوشته می‌بایست دارای قسمت‌های زیر به ترتیب باشد:

چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع. فایل اصلی دست نوشته حتما می‌بایست بدون نام نویسندگان باشد. در صورت نیاز نویسندگان می‌توانند فایل‌های اضافی حاوی جداول اضافی، تصاویراضافی، پرسشنامه و چک لیست‌های مورد استفاده در این تحقیق را به عنوان فایل‌های ضمیمه با انتخاب گزینه "غیره" بارگذاری نمایند.

تذکر: برای بارگذاری فایل‌های اضافه لازم است نویسندگان یک بار از سامانه خارج شوند و پس از ورود مجدد، امکان بارگذاری فایل‌های اضافی برقرار می‌گردد.

د) نامه به سردبیر(Cover letter): در نامه به سربیر، لازم است موارد زیر مورد توجه قرار گیرد:

- برجستگی کار این پژوهش را نشان می‌دهد به عبارت دیگر این تحقیق نسبت به شواهد موجود چه دستاورد جدیدی داشته است.
- اگر نتایج این تحقیق و یا بخشی از دست نوشته در کنفرانس‌ها، ارائه شده است، مشخصات کامل آن کنفرانس و شیوه ارائه داده‌های تحقیق حاضر را بیان نمایند.
- اگر دست نوشته حاضر قبلا در این مجله ساب‌میت شده است و به هر دلیلی بایگانی شده است، ضمن اشاره به بایگانی شدن دست نوشته، شماره قبلی دست نوشته را بیان نمایند.

**مشخصات چکیده**

– دست نوشته‌ها باید دارای دو چکیده به زبان فارسی و انگلیسی باشند.

– تعداد کلمات چکیده بایستی حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد.

– چکیده بایستی شامل بخش‌های مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث و واژگان کلیدی باشد.

– چکیده انگلیسی بایستی دقیقاً معادل چکیده فارسی باشد و به ترتیب شامل بخش‌های: Keywords, Conclusion, Findings, Methods, Background می‌باشد.

واژگان کلیدی در پایان چکیده دست نوشته قرار می‌گیرد و شامل: سه الی پنج کلمه کلیدی که بایستی تنها با استفاده از راهنمای MeSH از آدرس (http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html) استخراج گردند. {بهتر است کلمات کلیدی، از کلماتی انتخاب گردند که در جستجوهای بعدی خوانندگان این مقاله، به راحتی توسط موتورهای جستجوگر اینترنتی، کشف و به رؤیت آنان برسد و به عبارت دیگر، شانس دیده شدن این مقاله را در آینده بالا ببرد. بهتر است از کلمات کلیدی استفاده کنید که در عنوان دست نوشته نیامده‌اند زیرا خود عنوان دست نوشته نیز در موتورجستجوگرها نیز مورد توجه قرار می‌گیرد. بنابراین با انتخاب کلمات کلیدی که معرف مولفه‌های اصلی این تحقیق حاضر می‌باشند (اضافه بر کلمات ذکر شده در عنوان دست نوشته)، شانس دیده شدن مقالات در آینده بالا می‌رود.}

**مشخصات متن اصلی دست نوشته**

***– قسمت مقدمه:***

در این بخش، پیشینه تحقیق حاضر، سوالات موجود در مقابل محققین در رابطه با موضوع مورد تحقیق، آورده می‌شود. توجه گردد، نیازی به ارائه گسترده مطالب موجود در متون علمی منتشر شده نیست. لازم است در پاراگراف پایانی قسمت مقدمه دست نوشته، ضرورت اجرای این تحقیق به طور شفاف بیان شود. در واقع چرایی انجام این تحقیق حاضر، می‌بایست به درستی تبیین گردد. لازم است از کلی‌گویی خودداری شود و نوآوری‌های انجام شده در این تحقیق به طور برجسته بیان شود.

***– روش‌ها:***

در این قسمت لازم است، نوع مطالعه، زمان انجام مطالعه، مکان انجام مطالعه، جامعه آماری، معیارهای ورود و خروج به مطالعه و ابزارهای اندازه‌گیری به طور شفاف بیان شوند. 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 در فایل ضمیمه (آپلود نمودن در آیکون غیره) 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.

تبصره ۱: لازم است نویسندگان محترم هنگام بارگذاری دست نوشته، چک لیست‌های ارزیابی دست نوشته‌ها (متناسب با نوع دست نوشته، به عنوان مثال چک‌لیست و دیاگرام کنسورت برای مطالعات کارآزمایی بالینی) را تکمیل نموده و به عنوان فایل ضمیمه (آپلود نمودن در آیکون غیره) بارگذاری نمایند. چک‌لیست‌ها در وب سایت مجله در قسمت راهنمای نویسندگان، قابل بازیابی هستند.

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

تبصره۲: ذکر کد اخلاق در پژوهش در همه مطالعات انسانی و حیوانی (به جز تحقیقات مروری) الزامی می‌باشد.

تبصره ۳: ذکر شماره شناسه مجوز کارآزمایی بالینی ۱۶ رقمی برگرفته از سامانه IRCT الزامی 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. جداول و نمودارها در خود فایل اصلی دست نوشته، علاوه بر ارجاع در متن، محل قرارگیری آن‌ها نیز جانمایی شده باشند.

***- بحث:***

بحث دست نوشته شامل پاراگراف‌های مختلف می‌باشد. در اولین پاراگراف این بخش، ابتدا با اشاره مختصر به دلیل اصلی انجام تحقیق، یافته اصلی 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.

در پاراگراف‌های بعدی، سایر یافته‌های اصلی و یا فرعی منتج از تحقیق حاضر، به ترتیب بیان می‌شوند و در مقایسه با نتایج گزارش شده از سایر تحقیقات دیگران، مورد نقد قرار می‌گیرد. لازم است، تفاوت‌های مشاهده شده در یافته‌های تحقیق حاضر در مقایسه با تحقیقات دیگران، و دلایل منطقی و یا احتمالی ایجاد کننده این اختلافات، به بحث گذاشته شوند.

بهتر است در یک پاراگراف جدا، محدودیت‌های تحقیق حاضر بیان شود.

در قسمت پایانی قسمت بحث دست نوشته، لازم است تحت عنوان نتیجه‌گیری (Conclusion)، به طور مختصر، یافته/ یافته‌های اصلی منتج از تحقیق حاضر، بیان شوند.

***- تداخل منافع (Conflict of Interest):***

در انتهای فایل اصلی دست نوشته (قبل از رفرنس‌ها)، نویسنده یا نویسندگان محترم می‌بایست، هرگونه منافع مادی مانند: دریافت هزینه، حق‌الزحمه، مواد و تجهیزات، از دانشگاه‌ها، سازمان‌ها، نهادها، شرکت‌ها و یا منافع غیر مادی (منافع اداری و یا شغلی) در سازمان‌های دولتی و یا شرکت و مؤسسات خصوصی را می‌بایست به طور شفاف بیان نمایند. همچنین لازم است مواردی که انتشار یافته‌های مطالعه می‌تواند به آن‌ها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.

## * الگوی تدوین دست نوشته‌ها

- دست‌نوشته باید تحت 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.

به دست نوشته‌هایی که خارج از فرمت ذکر شده ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.

***- 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 دست نوشته (پس از منابع) قرار داده شوند.جدول ها باید دارای زمینه سفید و بدون سایه و ترام باشد. جداول باید توسط نرم‌افزار MS Word و فاقد هرگونه صفحه آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single)، قلم B Zar و سایز ۱۰ و قلم متغیرهای هر ستون B Zar و سایز ۱۰ Bold تهیه شوند. برای تایپ کلمات لاتین در جدول از قلم Time New Roman سایز ۹ استفاده شود.

***- تصویر و نمودار:***

تصویر یا نمودار، با ذکر عنوان آن در زیر آن 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.

***- اختصارات و نشانه‌ها:***

تنها از اختصارات و نشانه‌های استاندارد استفاده شود و از ذکر عبارت‌های مخفف در عنوان و خلاصه مقاله خودداری گردد.

- در مورد هر کدام از عبارت‌های اختصاری که برای اولین بار در متن آورده شود، لازم است کلمات کامل آن عبارت اختصاری بیان شود (مگر این که مربوط به مقیاس‌ها و مقادیر استاندارد شناخته شده باشد).

***- 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. رفرنس‌نویسی ترجیحا با استفاده از نرم افزار Endnote انجام شود. 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، یک مقاله چاپ شده 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 [in Persian]. Iran J Public Health 1994; 23(1-4): 89-103.

(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 [in Persian]. 2nd ed. Tehran, Iran: Eshtiagh Publication; 2000. p. 558.

*- 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 تدوین‌کننده‌ی 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

**هزینه انتشارمقاله**

انتشار مقاله در این هفته نامه مستلزم پرداخت هزینه است.

بعد از بارگذاری دست نوشته در وب سایت این مجله، دست نوشته‌ها توسط سردبیر مجله از لحاظ: موضوعی (نوآوری برای خوانندگان) و ساختاری و رعایت بخش‌های اصلی دست نوشته (طبق راهنمای نویسندگان این مجله) مورد بررسی اولیه قرار می‌گیرد. در صورت تایید اولیه دست نوشته توسط سردبیر، هزینه کل انتشار دست نوشته همراه با هزینه ساب‌میشن، محاسبه و از طریق پست الکترونیک به نویسنده مسؤول (نویسنده پاسخگو) دست نوشته اعلام می‌گردد. جدول آخرین مصوبه هیئت امنای دانشگاه علوم پزشکی اصفهان برای هزینه انتشار دست نوشته‌ها در مجله دانشکده پزشکی در زیر آمده است.

**نکات مهم:**

- طبق مصوبه هیئت امنای دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، هزینه ساب‌میشن، ۵۰٪ هزینه کل انتشار دست نوشته طبق جدول زیر می‌باشد: (مثلا ٤٥٠٠٠٠٠ ریال برای دست نوشته‌های پژوهشی اصیل، مروری) می‌باشد.
- شروع فرآیند بررسی صرفاً منوط به پرداخت هزینه کارشناسی و ثبت فیش پرداختی در سایت مجله خواهد بود.
- پرداخت هزینه ساب‌میشن، فقط برای شروع و انجام فرآیند بررسی می‌باشد و تعهدی برای پذیرش دست نوشته ایجاد نمی‌کند.
- عدم پرداخت هزینه کارشناسی دست نوشته در مهلت مقرر به منزله انصراف از ادامه فرایند کارشناسی محسوب می‌شود.
- وجوه واریز شده اولیه جهت کارشناسی دست نوشته (هزینه ساب‌میشن) حتی در صورت رد دست نوشته، غیرقابل برگشت می‌باشد.

**جدول نحوه محاسبه هزینه‌های دریافتی برای انتشار دست نوشته‌ها در مجله دانشکده پزشکی اصفهان**

| نوع دست نوشته | تعداد کلمات مجاز | هزینه چاپ (ریال) | توضیحات |
|---|---|---|---|
| پژوهشی اصیل | ۲۵۰۰ | ۹۰۰۰۰۰۰ | در صورتی که تعداد کلمات مقاله از سقف مجاز بیشتر باشد در قبال هر ۵۰۰ کلمه اضافی، مبلغ ۱۰۰ هزار تومان به هزینه مقاله اضافه می‌شود. |
| مروری | ۷۰۰۰ | ۹۰۰۰۰۰۰ | |
| پژوهشی اصیل (مطالعات کیفی) | ۳۰۰۰ | ۵۰۰۰۰۰۰ | |
| گزارش مورد | ۱۰۰۰ | ۲۵۰۰۰۰۰ | |
| کوتاه | ۱۰۰۰ | ۲۵۰۰۰۰۰ | |
| نامه به سردبیر | ۵۰۰ | رایگان | |

برای محاسبه هزینه دست نوشته، تعداد کل کلمات دست نوشته شامل: کلمات متن اصلی دست نوشته و منابع می‌گردد. (بدون در نظر گرفتن کلمات چکیده فارسی و انگلیسی، تا ٤ جدول و ۲ تصویر).

به ازای هر نمودار یا تصویر اضافی، تعداد ۳۰۰ کلمه به تعداد کلمات دست نوشته اضافه می‌گردد.

در صورت کاهش حجم دست نوشته در طول فرایند کارشناسی، هزینه انتشار دست نوشته، کاهش می‌یابد.

در صورت پذیرش نهایی دست نوشته، هزینه باقیمانده به عنوان هزینه انتشار دریافت خواهد شد.

فیش پرداختی باید بنام نویسنده مسؤول باشد.

فیش پرداختی با کیفیت مطلوب اسکن شده و همزمان با بارگذاری دست نوشته، آپلود گردد.

| شماره حساب مجله | شماره شناسه | شماره شبا | نام صاحب حساب |
|---|---|---|---|
| ۴۹۷۵۷۶۱۰۰۷ | ۸۴۱۱۳۰۰۰۰۰۰۰۰۲ | ۵۸۰۱۲۰۰۰۰۰۰۰۰۴۹۷۵۷۶۱۰۰۷ | دانشگاه علوم پزشکی اصفهان |

**فرآیند مرور دقیق (Peer review)**

تمام دست نوشته‌ها توسط داوران منتخب شورای نویسندگان مجله مورد بررسی دقیق قرار می‌گیرد. نویسنده مسؤول 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 دست نوشته برای چاپ توسط سردبیر مجله، نامه پذیرش از طریق ایمیل برای نویسنده مسؤول ارسال می‌شود. بعد از دریافت هزینه پذیرش دست نوشته، 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 عهده‌ی نویسنده یا نویسندگان است.

**نمونه‌خوانی (Proofreading)**

بعد از تایید دست نوشته توسط داوران، دبیر و سردبیر مجله، یک نسخه از دست نوشته، پیش از چاپ، جهت بر طرف کردن اشکالات احتمالی به خصوص اشکالات احتمالی در Affiliation نویسندگان، برای نویسنده مسؤول ارسال می‌گردد که لازم است در کوتاه‌ترین زمان، تغییرات مورد نظر مجله را انجام داده، از طریق وب‌سایت مجله، ارسال نماید. در این مرحله، نویسندگان محترم نمی‌توانند بدون اجازه شورای سردبیری مجله، تغییراتی در جملات متن تایید شده نهایی دست نوشته، اعمال نمایند.

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

**حق نسخه برداری (Copyright)**

تمامی محتویات مجله دانشکده پزشکی اصفهان تحت قانون حق نسخه برداری بین المللی قرار دارد. این مجله برای استفاده غیر تجاری در اختیار افراد قرار می‌گیرد. اصلاح، انتشار، انتقال و نمایش هرگونه محتویات مجله بدون ذکر نام این مجله ممنوع است.

این راهنمای در تاریخ ۱۴۰۰/۹/۱ به روز رسانی شد.

***مجله دانشکده پزشکی اصفهان***

# فهرست مطالب

**اثردرمانی امواج فراصوت در حضور نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا بر روی رده‌ی سلولی ملانوما ..... ۹۱۷**
**آرمان اسماعیل‌زاده، احمد شانئی، ندا عطاران، نجمه نجم الدین، آتنا شیرازی، سید حسین حجازی**

**توالی ژنتیکی اگزون‌ها و توالی‌های اتصالی اگزون- اینترون ژن CFTR به روش PCR در خانواده‌های مشکوک به بیماری سیستیک فیبروزیس در استان خوزستان ..... ۹۲٤**
**لیلی دلفی فلاح، مریم مهدی ساسان، زهرا شاه‌پوری ارانی، مهین برات‌وند، هاشم کاظمی**

**تازه‌های غربالگری و تشخیص دیابت بارداری- یک مقاله‌ی مروری ..... ۹۳۱**
**مژگان کریمی‌فر، منصور سیاوش**

DOI: 10.48305/jims.v40.i695.0917

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهلم/شماره‌ی ۶۹۵/هفته‌ی سوم دی ۱۴۰۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۷/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۹/۱۹ تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۱۰/۲۱

# اثردرمانی امواج فراصوت در حضور نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا بر روی رده‌ی سلولی ملانوما

آرمان اسماعیل‌زاده[۱]، احمد شانئی[۲]، ندا عطاران[۳]، نجمه نجم الدین[۴]، آتنا شیرازی[۵]، سید حسین حجازی[۶]

مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** در درمان سرطان‌های مقاوم به پرتو مثل ملانوما، استفاده از روش‌های ترکیبی برای کاهش آسیب به بافت‌های سالم و بالا بردن بهره‌ی درمان ضروری می‌باشد. استفاده از امواج فراصوت در ترکیب با نانوذرات می‌تواند با هم‌افزایی در تولید رادیکال‌های آزاد به بالا رفتن پاسخ به درمان توسط امواج فراصوت کمک کند. نانوذرات اکسید روی با توجه به خاصیت پیزوالکتریک باعث تولید رادیکال‌های آزاد می‌شوند از طرفی نانوذرات طلا، قدرت تخریب امواج فراصوت را با کاهش شدت لازم برای حفره‌سازی بالا می‌برند که درمان سرطان با امواج فراصوت را تسهیل می‌کنند. این پژوهش با هدف بررسی تأثیر درمانی امواج فراصوت در حضور نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا بر میزان مرگ سلولی در ملانوما انجام شد.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی آزمایشگاهی، برای تعیین سطح رادیکال‌های آزاد تولید شده، ناشی از نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا با حضور و بدون تابش فراصوت از دزیمتری شیمیایی استفاده شد. همچنین سنجش میزان بقاء و آپوپتوز در سلول‌های کشت شده‌ی ملانوما، به ترتیب با تست‌های MTT و فلوسایتومتری انجام گردید.

**یافته‌ها:** با افزایش سطح تولید رادیکال‌های آزاد، درصد بقاء سلول‌های ملانوما درمان شده به صورت ترکیبی با نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا و امواج فراصوت در شدت ۲ $W/cm^2$ مربع بیشترین کاهش (به میزان ۲۰ درصد) را نشان داد که با گروه شاهد، تفاوت معنی‌داری داشت. همچنین سطح آپوپتوز ایجاد شده با حضور نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا افزایش معنی‌داری داشت.

**نتیجه‌گیری:** استفاده از امواج فراصوت در ترکیب با نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا می‌تواند با بالا بردن سطح رادیکال‌های آزاد در بهبود پاسخ ملانوما به درمان، نقش مؤثری ایفا کند.

**واژگان کلیدی:** امواج فراصوت؛ نانوذره اکسید روی؛ نانو ذره طلا؛ ملانوما؛ آپوپتوز

**ارجاع:** اسماعیل‌زاده آرمان، شانئی احمد، عطاران ندا، نجم الدین نجمه، شیرازی آتنا، حجازی سید حسین. **اثردرمانی امواج فراصوت در حضور نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا بر روی رده‌ی سلولی ملانوما.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۱؛ ۴۰ (۶۹۵): ۹۲۳-۹۱۷

## مقدمه

طبق گزارش انجمن سرطان آمریکا در سال ۲۰۱۹، سالانه تقریباً ۷۲۳۰ نفر مبتلا به ملانوما در ایالات متحده خواهند مرد (۱). ماهیت تهاجمی، مقاومت بالا و میزان پاسخ پایین به درمان، درمان ملانوم را با استراتژی‌های معمول درمان سرطان مانند رادیوتراپی و شیمی‌درمانی پیچیده می‌کند (۲). استفاده از امواج فراصوت به دلیل عمق نفوذ مناسب، ماهیت غیریونیزان و اثرات جانبی کمتر نسبت به پرتوهای یونیزان مثل اشعه ی ایکس بر روی بافت ها در درمان سرطان ازجمله ملانوما مورد توجه بسیار قرار گرفته است (۳). از جمله اثرات امواج فراصوت که در درمان سونوداینامیک سرطان نقش مهمی دارد، پدیده‌ی حفره‌سازی (Cavitation) می‌باشد (۳). دو نوع حفره‌سازی وجود دارد: ۱- حفره‌سازی پایدار و ۲-حفره‌سازی گذرا که

۱- دانشجوی دکتری تخصصی فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

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

۳- استادیار، گروه نانوتکنولوژی پزشکی، دانشکده علوم و فناوری‌های پزشکی، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۴- استادیار، دپارتمان مهندسی پزشکی، گروه بیومواد و بافت، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۵- کارشناسی ارشد بیومواد، دپارتمان مهندسی پزشکی، گروه بیومواد و بافت، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۶- استاد، گروه انگل و قارچ‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

**نویسنده‌ی مسؤول:** احمد شانئی: استاد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: shanei@med.mui.ac.ir

حفره‌سازی گذرا، نقش مهمی در تولید رادیکال‌های آزاد دارد.

در پدیده‌ی حفره‌سازی انبساط و انقباض ایجاد شده در بافت هنگام برخورد امواج فراصوت، نواحی پرفشار و کم فشار متناوبی تشکیل می‌دهد که باعث ایجاد و بزرگ شدن میکروحباب‌های گاز می‌شود. قرار گرفتن میکروحباب‌های گاز در معرض امواج فشاری فراصوت باعث فروپاشی ناگهانی آن‌ها و ایجاد دما و فشار لحظه‌ای بسیار بالا در محل فروپاشی می‌شود. این دما و فشار بسیار بالا، موجب تشکیل رادیکال‌های آزاد از جمله گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species) می‌شود (٤). این رادیکال‌های آزاد با آسیب به غشاء سلول‌ها و تغییر در نفوذپذیری آن می‌توانند باعث القاء آپوپتوز و در نهایت مرگ در سلول‌های سرطانی شوند (٥). طیف گسترده‌ای از مولکول‌ها و مواد مانند مشتقات پروتوپورفیرین، عوامل شیمی‌درمانی و نانوذرات به عنوان حساس کننده‌های صوتی در درمان سونودینامیک توسعه یافته‌اند. نانوذرات اکسید روی یکی از انواع نانوذرات است که به دلیل خواص شیمیایی و فیزیکی مناسب مثل خاصیت پیزوالکتریکی و خاصیت ضدباکتریایی کاندیدای استفاده در درمان سرطان می‌باشد (٦). با توجه به مطالعات گذشته این نانوذرات خواص سیتوتوکسیک خود را در سطح pH اسیدی تومورها با تبدیل شدن به یون $Zn^{2+}$ و در نتیجه تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و استرس اکسیداتیو به DNA و در نهایت مرگ سلول نشان می‌دهند (٧). همچنین خاصیت پیزوالکتریک در نانوذرات اکسید روی آن‌ها را قادر می‌سازد تا ارتعاشات مکانیکی فراصوت را به انرژی الکتریکی در سطوح میلی ولت تبدیل کنند و این انرژی الکتریکی با برهم زدن پتانسیل غشای الکتریکی سلول‌ها باعث اختلال در تکثیر سلول‌های سرطانی می‌شود (٨).

از طرف دیگر نانوذرات طلا با خواصی مانند توزیع زیستی خوب و جذب توسط سلول‌ها، سمیت ناچیز و ویژگی‌های ضد رگ‌زایی به عنوان حساس‌کننده‌های صوتی جذاب شناخته شده‌اند (٤). همچنین ثابت شده است که نانوذرات طلا با کاهش آستانه کاویتاسیون به عنوان مکان‌های هسته‌زایی به کاویتاسیون فراصوتی کمک می‌کنند (٤).

Duan و همکاران در سال ۲۰۲۰ در مطالعه‌ای به بررسی اثرات ضد توموری نانوذرات اکسید روی پرداختند. بر اساس مطالعه‌ی آن‌ها، این نانوذرات میزان القاء آپوپتوز و نکروز را بالا می‌برد (٩).

در مطالعه‌ی دیگری که توسط Fan و همکاران در سال ۲۰۲۱ انجام شد، میزان استرس اکسیداتیو ناشی از نانوذرات اکسید روی بر سلول‌های ملانوما را مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها بالا رفتن تولید رادیکال‌های آزاد در حضور این نانوذرات را تأیید کردند و آن را در درمان ملانوما مؤثر دانستند (١٠).

مطالعه‌ی حاضر، به جای استفاده از نانوذرات اکسید روی به تنهایی از درمان ترکیبی سونودینامیک برای بالا رفتن بهره‌ی درمان استفاده می‌کند. در نتیجه در این مطالعه تأثیر درمان ملانوما به کمک نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا به عنوان یک حساس‌کننده‌ی صوتی برای درمان سونودینامیک ملانوما مورد بررسی قرار گرفت. در ابتدا برای اندازه‌گیری کاویتاسیون صوتی ناشی از ترکیب امواج فراصوت و نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا بر اساس مطالعات قبلی از روش دزیمتری شیمیایی با استفاده از اسید ترفتالیک استفاده شد (٤). در نهایت، آزمایشات برون‌تنی برای بررسی اثرات حساس‌کننده‌ی صوتی مبتنی بر نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا در طی درمان سونودینامیک برای درمان ملانوما انجام شد.

## روش‌ها

این مطالعه ی درون آزمایشگاهی طی اردیبهشت تا مرداد ماه ١٤٠١ در آزمایشگاه گروه انگل و قارچ‌شناسی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان طی مراحل زیر انجام شد:

*بررسی تولید رادیکال آزاد به کمک دزیمتری شیمیایی:* برای تهیه‌ی محلول دزیمتری اسید ترفتالیک با غلظت ۲ میلی‌مول در لیتر، مقدار مناسب از پودر آن در ۵۰۰ میلی‌لیتر آب دیونیزه حل شد و متعاقباً ۵ میلی‌لیتر از NaOH (۱ مولار) به مخلوط اضافه شد و سپس به مدت یک ساعت در محیط سرد (٤ درجه‌ی سانتی‌گراد) و تاریک هم زده شد تا از واکنش‌های فتوشیمیایی جلوگیری شود (٤). برای انجام دزیمتری شیمیایی، محلول آماده شده به همراه نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا با غلظت‌های ۲، ۵، ۱۰، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر ترکیب و در ظرف‌های جداگانه استوانه‌ایی شکل ریخته شد. سپس تابش فراصوت با فرکانس ۱ مگاهرتز، در شدت‌های ۰/۵، ۱، ۱/۵ و ۲ وات بر سانتی‌متر مربع و زمان تابش ۳ دقیقه به کمک پروب اولتراسوند (ULTRASOUND 215X) غوطه‌ور شده در محفظه‌ی آب بدون گاز انجام شد. پس از گذشت ٤ ساعت، شدت سیگنال فلورسانس محلول به عنوان معیاری از میزان رادیکال‌های آزاد تولید شده توسط دستگاه طیف سنج (V-670, JASCO, Tokyo, Japan) در طول موج‌های ۳۱۰ و ٤۲۵ نانومتر خوانده شد. سیگنال فلورسانس محلول تابش ندیده به عنوان گروه شاهد بود.

*کشت آزمایشگاهی رده‌ی سلولی:* رده‌ی سلولی B16F10 ملانوما موشی از انستیتو پاستور ایران تهیه گردید. سپس سلول‌ها درون فلاسک‌های کشت T25 در محیط کشت RPMI-1640 غنی شده با ۱۰ درصد سرم جنین گاوی و ۵ درصد آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلین و استرپتومایسین، به صورت تک لایه در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه و ۵ درصد $CO_2$ کشت داده شدند. بعد از تکثیر، تعداد $۲\times۱۰^{٤}$ سلول به

ازای هر چاهک از پلیت ۹۶ خانه برای انجام تست‌ها شمارش شد.

برای انجام آزمایشات، گروه‌های زیر در نظر گرفته شدند:

۱- گروه سلول‌های تیمار شده با نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا: سلول های قرار گرفته در چاهک های پلیت ۹۶ خانه با غلظت‌های ۲، ۵، ۱۰، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا به مدت ۲۴ ساعت تیمار شدند و سپس میزان سمیت سلولی بررسی شد.

۲- گروه سلول های درمان شده با امواج فراصوت: تابش دهی سلول های قرار گرفته در پلیت کشت به کمک امواج فراصوت تولید شده با دستگاه فراصوت درمانی ساخت شرکت مهندسی پزشکی نوین در مد پیوسته و بسامد ۱ مگاهرتز، با شدت‌های ۰/۵، ۱، ۱/۵ و ۲ وات بر سانتی متر مربع به مدت ۳ دقیقه انجام شد (۴). بعد از تابش‌دهی، سلول‌ها به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور نگهداری شدند.

۳- گروه سلول های درمان شده با غلظت بهینه ی نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا و امواج فراصوت به عنوان درمان ترکیبی: به منظور مشاهده نتایج درمان ترکیبی با امواج فراصوت و نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا، غلظتی از نانوذرات که در آن کسر بقاء سلول‌ها به میزان ۸۰ درصد است انتخاب شد و بعد از اعمال آن، سلول ها به مدت ۱ ساعت در انکوباتور ۳۷ درجه نگهداری شدند. بعد از گذشت ۱ ساعت، سلول ها به صورت ذکر شده در مرحله ی قبل به کمک امواج فراصوت، تابش‌دهی شد و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه انکوبه شدند.

۴-گروه سلول‌های کنترل که هیچ درمانی دریافت نکردند.

*سنجش میزان بقاء سلول ها به کمک آزمون دی متیل تیازول – ۲ و ۵ دی فنیل تترازولیوم برمید (MTT):* برای سنجش میزان بقاء سلولی بعد از گذشت ۲۴ ساعت از اعمال درمان‌ها، ابتدا محلول MTT با غلظت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر در بافر PBS آماده شد. سپس محیط هر چاهک از پلیت ۹۶ خانه به دقت خارج شد و ترکیبی از ۹۰ میکرولیتر محیط کشت RPMI-1640 بدون سرم جنین گاوی و ۱۰ میکرولیتر محلول آماده شده **MTT** به هر چاهک اضافه گردید و به مدت ۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه و محیط تاریک برای تشکیل کریستال های فروزمان، انکوباسیون انجام شد. در مرحله ی بعد محلول رویی هر چاهک به دقت خارج شد و ۱۰۰ میکرولیتر DMSO به منظور حل شدن کریستال های تشکیل شده اضافه شد و پلیت به مدت ۲۰ دقیقه در شیکر قرار گرفت. در مرحله ی آخر، جذب نوری هر چاهک توسط دستگاه ELISA reader در طول موج ۵۷۰ نانومتر خوانده شد و درصد زنده بودن سلول ها با استفاده از فرمول مربوطه محاسبه شد.

*سنجش میزان آپوپتوز به کمک آزمون فلوسایتومتری:* مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول یا آپوپتوز یکی از انواع مرگ سلول می‌باشد که به منظور حذف سلول‌های ناخواسته یا غیرضروری در موجودات زنده به کار می‌رود و در بسیاری از مکانیسم‌های سیستم ایمنی یا بیماری‌ها مداخله می‌کند. این فرایند در تنظیم میزان رشد و تکثیر سلول‌ها بسیار مهم بوده و بروز بسیاری از سرطان‌ها نتیجه عملکرد ضعیف یا مهار شدن پدیده مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلولی است. در این مطالعه میزان آپوپتوز القا شده توسط درمان‌های اعمال شده در سلول ها به کمک روش فلوسایتومتری ارزیابی شد. ابتدا با توجه به راهنمای کیت سنجش آپوپتوز (BioLegend FITC Annexin V - PI Apoptosis Detection Kit) تعداد یک میلیون سلول در چاهک‌های پلیت ۶ خانه کشت داده شد و ۲۴ ساعت در انکوباتور قرار گرفت. پس از گذشت ۲۴ ساعت درمان در گروه‌های مختلف انجام شد و مجدداً پلیت‌ها به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شدند. سپس با استفاده از تریپسین سلول‌ها جدا شده و شمارش گردیدند. از هر گروه $۲\times۱۰^{۵}$ سلول شمارش شده و دوبار با PBS شستشو و سانتریفیوژ شدند و در ۰/۵ میلی‌لیتر بافر موجود در کیت پراکنده و به لوله‌ی فلوسایتومتری منتقل شدند. سپس برای هر گروه ۵ میکرو لیتر Annexin V و ۳ میکرو لیتر PI اضافه شد و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق و محیط تاریک انکوبه شدند. سپس خوانش با دستگاه فلوسایتومتری آزمایشگاه مرکزی دانشکده ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (BD FACSCalibur) انجام گرفت.

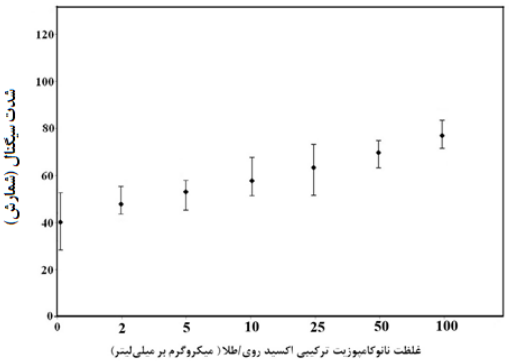
*بررسی آماری:* تمامی مراحل آزمایش ۳ بار تکرار شد و داده‌ها به کمک نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) به صورت ارزیابی میانگین و انحراف معیار با آزمون One-Way ANOVA تحلیل گردیدند. همچنین $P < ۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

*دزیمتری شیمیایی:* نتایج دوزیمتری شیمیایی برای نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا بدون تابش فراصوت، شدت سیگنال فلورسانس کمی بیشتر از گروه شاهد را نشان می دهد که این شدت سیگنال‌های فلورسانس با افزایش غلظت نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا در محلول دوزیمتری افزایش می‌یابد (شکل ۱). در مورد ترکیب تابش فراصوت و حضور نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا (شکل ۲)، شدت سیگنال با افزایش غلظت نانوکامپوزیت یا شدت فراصوت در مقایسه با محلول کنترل افزایش یافت ($P < ۰/۰۵$).

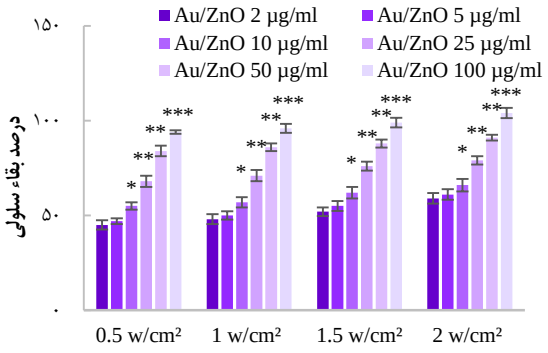
*میزان بقاء سلول‌های تحت درمان:* نتایج تست MTT برای سلول های تحت درمان با غلظت های مختلف نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا در شکل ۲ نشان‌دهنده‌ی کاهش تدریجی میزان بقاء

سلول‌ها با افزایش غلظت در مقایسه با گروه شاهد می‌باشد. در غلظت‌های کمتر از ۵ میکروگرم در میلی‌لیتر، اثر سیتوتوکسیک قابل‌توجهی بر سلول‌ها دیده نمی‌شود ($P > ۰/۰۵$). در حالی که با افزایش غلظت نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا به ۱۰۰ میکروگرم در میلی لیتر، بقاء سلول ها به صورت وابسته به غلظت تا ۵۵ درصد کاهش یافت ($P < ۰/۰۵$). در نتیجه غلظت ۵ میکروگرم در میلی‌لیتر به عنوان غلظت بهینه برای انجام آزمایشات ترکیبی با فراصوت انتخاب شد.



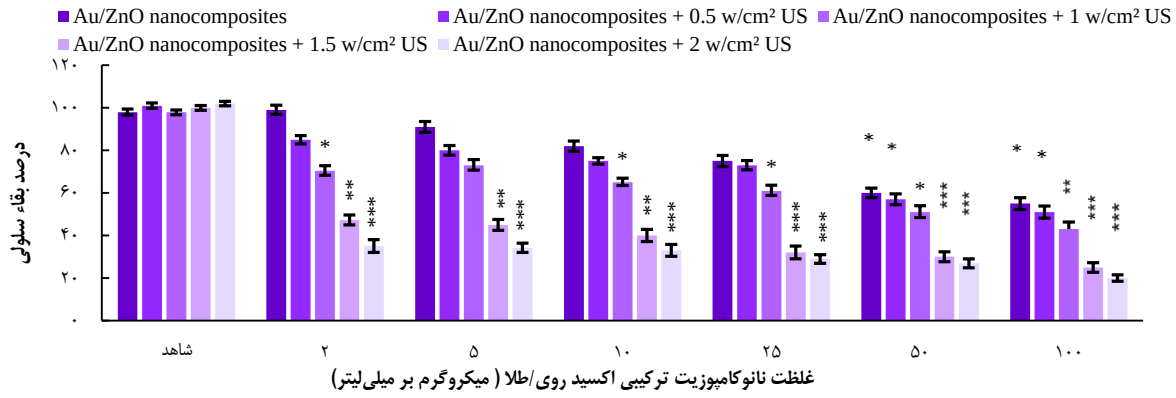

**شکل ۱. میانگین و انحراف معیار شدت سیگنال فلوروسانس ناشی از تولید رادیکال‌های آزاد توسط نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا**

*میزان بقاء سلول‌های تحت درمان ترکیبی با امواج فراصوت و نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا:* همان‌گونه که در شکل ۳ دیده می‌شود، میزان بقاء سلول‌های تحت درمان ترکیبی نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا با غلظت ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر و امواج فراصوت نسبت به گروه درمان با نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا کاهش یافته است. این کاهش بقاء سلول‌ها با افزایش در شدت امواج فراصوت چشم‌گیرتر بود تا جایی که در درمان ترکیبی نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا و امواج فراصوت با شدت ۲ وات بر سانتی متر مربع میزان بقاء به ۲۰ درصد رسیده است که دارای اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد می‌باشد ($P < ۰/۰۱$).

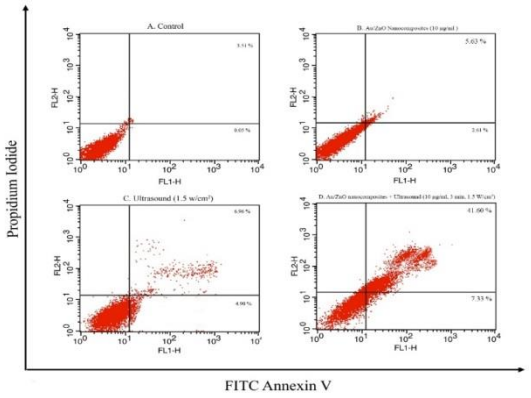



**شکل ۲. میانگین و انحراف معیار شدت سیگنال فلوروسانس ناشی از تولید رادیکال‌های آزاد در هم‌افزایی نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا و امواج فراصوت در مقایسه با نانوذرات بدون تابش فراصوت**
($^{*}P < ۰/۰۵$ ،$^{**}P < ۰/۰۱$ ،$^{***}P < ۰/۰۰۱$)

*سنجش میزان آپوپتوز:* در شکل ٤، نتایج سنجش میزان آپوپتوز در سلول‌های تحت درمان با امواج فراصوت در شدت ۱/۵ وات بر سانتی متر مربع، نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا با غلظت ۵ میکروگرم بر میلی لیتر و درمان ترکیبی با نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا در غلظت ذکر شده و امواج فراصوت با شدت ۱/۵ وات بر سانتی‌متر مربع در مقایسه با گروه شاهد نشان داده شده است. همانطور که در شکل ٤ مشاهده می شود، میزان آپوپتوز در سلول های ملانوما درمان شده با ترکیب نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا و امواج فراصوت نسبت به درمان‌های ذکر شده به تنهایی افزایش معنی‌داری از خود نشان داده است ($P < ۰/۰۰۱$).




**شکل ۳. میانگین و انحراف معیار درصد بقاء سلول‌ها در درمان ترکیبی با نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا و امواج فراصوت**
($^{*}P < ۰/۰۵$ ،$^{**}P < ۰/۰۱$ ،$^{***}P < ۰/۰۰۱$)




**شکل ٤. میزان القاء آپوپتوز در سلول‌های درمان شده درگروه‌های مختلف**

## بحث

در ایـن مطالعـه، میـزان بقـاء و آپوپتـوز سـلولی و همچنـین میـزان رادیکال های آزاد تولیـدی ناشـی از درمـان ترکیبـی امـواج فراصـوت و نانوکامپوزیت ترکیبی اکسید روی/طلا بر روی رده ی سلولی ملانومـا بـه صورت آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت. در مورد افزایش سـیگنال فلوروسـنت در دوزیمتـری شـیمیایی نانوکامپوزیـت ترکیبـی اکسـید روی/طلا بـه تنهـایی، تحقیقـات بیشـتری بـرای اطمینـان یـافتن از ایـن موضوع مورد نیاز است، اما با توجه بـه مطالعـات گذشـته یـک فرضـیه می‌تواند ویژگی ذاتی نانوذرات اکسید روی در تولید رادیکـال‌هـای آزاد بر اساس فعالیت‌های ضد باکتریایی این نانوذرات باشـد (۱۱). بـه دلیـل شـکل سـوزنی و سـطح نسـبتاً وسـیع نانوکامپوزیـت ترکیبـی اکسـید روی/طلا، می‌توان گفت که شدت‌های سیگنال بالاتر در ترکیب با امـواج فراصوت نتیجه مکان‌های هسته‌زایی بیشتر برای القای پدیده حفره‌سـازی است که در نهایت آسیب به سلول‌های ملانوما را ایجاد می‌کند.

با توجه به نتایج تست هـای سـنجش بقـاء سـلولی و آپوپتـوز در سلول‌ها می توان این نتیجه را گرفت که نانوکامپوزیت ترکیبـی اکسـید روی/طلا برای استفاده به عنـوان حسـاس کننـده‌ی صـوتی در درمـان سونودینامیک می تواند حتی در غلظت پایین ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتـر باعث کشندگی سلول های ملانوما با القاء آپوپتوز در آن هـا شـود. نتـایج این مطالعه با مطالعات پیشین در مورد افزایش سطح رادیکال‌هـای آزاد و همچنین بالا رفتن آپوپتوز و سمیت سلولی همخوانی داشت (۹، ۱۰). بـا توجه به شکل ٤، میزان آپوپتوز ایجاد شـده در سـلول‌هـای ملانومـای تحت درمان با ترکیب امواج فراصوت و نانوکامپوزیت ترکیبی اکسـید روی/طلا، افزایش چشمگیری نسبت به گروه های دیگر داشـته اسـت. دلیل این امر می‌توانـد هـم افزایـی امـواج فراصـوت و نانوکامپوزیـت ترکیبی اکسید روی/طلا در ایجاد رادیکال های آزاد و در نتیجـه ایجـاد آسیب مضاعف در غشاء و مادهی ژنتیکی سلول‌ها باشد.

از محدودیت‌های پیش روی این مطالعه می‌تـوان از عـدم وجـود امکانات لازم برای تغییر ویژگی های نانوذرات نـام بـرد. در مطالعـات آینده قدم‌های بعدی می‌تواند بررسی این درمان به صـورت درون‌تنـی باشد که امکان بررسی اثرات این درمان بر بافت های مجاور هـدف را ممکن می‌سازد.

## نتیجه‌گیری

استفاده از امواج فراصـوت بـه عنـوان یکـی از روش‌هـای درمـانی بـا عوارض جـانبی کمتـر در درمـان سـرطان‌هـا تلقـی مـی‌شـود. امـواج فراصوت ضمن ایجاد آسیب به صورت مستقیم در سلول‌های موجـود در میـدان تـابش فراصـوت مـی‌توانـد در درمـان‌هـای ترکیبـی بـا نانوکامپوزیت های خاص مثل نانوکامپوزیت ترکیبی اکسـید روی/طـلا که خود می توانند باعث آسیب مستقیم به سلول با تولید رادیکال هـای آزاد شوند، مفید واقع گردد. این امر باعث کم شدن عوارض جانبی در درمان و بهبود کیفیت زندگی در بیماران می‌شود.

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل از یافته های طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی دانشـگاه علـوم پزشـکی اصـفهان بـه شـماره‌ی ۱۹۹٤٥٦ مـی‌باشـد. بدین وسیله از کارکنان محتـرم گـروه قـارچ و انگـل شناسـی و گـروه فیزیک پزشکی دانشکده‌ی پزشکی اصفهان که در انجام ایـن پـژوهش همکاری نمودند، سپاسگزاری می‌شود.

## References

1. Siegel R, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019; 69(1):7-34.
2. Domingues B, Lopes JM, Soares P, Pópulo H. Melanoma treatment in review. Immunotargets Ther 2018; 7: 35-49.
3. Bansal K, Jha CK, Bhatia D, Shekhar H. Ultrasound-enabled therapeutic delivery and regenerative medicine: Physical and biological perspectives. ACS Biomater Sci Eng 2021; 7(9): 4371-87.
4. Shanei A, Baradaran M, Shanei MM. The effect of ultrasound waves on melanoma cells in presence of gold nanoparticles [in Persian]. J Isfahan Med Sch 2017; 34(412): 1550-5.
5. Cai L, Liu J, Wang Y, Chen H, Ma Y, Wang Y, et al. Enhanced anti-melanoma efficacy of interferon α-2b via overexpression of ING4 by enhanced Fas/FasL-mediated apoptosis. Oncol Lett 2018; 15(6): 9577-83.
6. Pan X, Wang H, Wang S, Sun X, Wang L, Wang W, et al. Sonodynamic therapy (SDT): a novel strategy for cancer nanotheranostics. Sci China Life Sci 2018; 61(4): 415-26.
7. Chen X, Niu T, Gao Y, Liang X, Li S, Zhang L, et al.

Tunable synthesis of pH-responsive biodegradable ZnO nanospheres assembled from ultrasmall particles for cancer chemotherapy. Chem Eng J 2019; 371: 443-51.

8. Liu Y, Wang Y, Zhen W, Wang Y, Zhang S, Zhao Y, et al. Defect modified zinc oxide with augmenting sonodynamic reactive oxygen species generation. Biomaterials 2020; 251: 120075.
9. Duan X, Liao Y, Liu T, Yang H, Liu Y, Chen Y, et al. Zinc oxide nanoparticles synthesized from Cardiospermum halicacabum and its anticancer activity in human melanoma cells (A375) through the modulation of apoptosis pathway. J Photochem Photobiol B 2020; 202: 111718.
10. Fan P, Yang C, Wang L, Wang Q, Zhang Y, Zhou J, et al. ZnO nanoparticles stimulate oxidative stress to induce apoptosis of B16F10 melanoma cells: In vitroandin vivostudies. Biomed Phys Eng Express 2021; 7(6).
11. Venkatasubbu G, Baskar R, Anusuya T, Seshan CA, Chelliah R. Toxicity mechanism of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles against food pathogens. Colloids Surf B Biointerfaces 2016; 148: 600-6.

**DOI:** *10.48305/jims.v40.i695.0917*

**Journal of Isfahan Medical School** **Vol. 40, No. 695, 3rd Week, January 2023**

Received: 20.10.2022 Accepted: 10.12.2022 Published: 11.01.2023

# The Effect of Ultrasound Therapy in the Presence of Combined Zinc Oxide/Gold Nanocomposite on Melanoma Cell Line

Arman Esmailzadeh[1], Ahmad Shanei[2], Neda Attaran[3], Najmeh Najmoddin[4], Atena Shirazi[5], Seyed Hossein Hejazi[6]

**Original Article**

## Abstract

**Background:** Zinc oxide nanoparticles can produce free radicals due to their piezoelectric properties, which are needed for cancer treatment. Also, using ultrasound waves in combination with zinc oxide nanoparticles can help increase the response to sonodynamic therapy by synergistically producing free radicals. On the other hand, with gold nanoparticles as a place for cavitation in the ultrasound field, the intensity threshold required for cavitation is reduced, reducing the damage to normal cells. This study aimed to investigate the effect of sonodynamic therapy of melanoma with zinc oxide/gold nanocomposite as a sonosensitizer.

**Methods:** Chemical dosimetry was used to determine the level of free radicals produced due to combined zinc oxide/gold nanocomposite with and without ultrasound radiation. Also, measuring the survival and apoptosis rate in the cultured melanoma cells was done in-vitro by MTT and flow cytometry tests, respectively.

**Findings:** With the increase in the production of free radicals, the survival percentage of melanoma cells treated with combined zinc oxide/gold nanocomposite and ultrasound waves at an intensity of 2 W/cm2 showed the most significant decrease (by 20%) which was significantly different from the control group. Also, the apoptosis level caused by sonodynamic therapy with zinc oxide/gold nanocomposite increased significantly.

**Conclusion:** Using ultrasound waves in combination with zinc oxide/gold nanocomposite can play an influential role in improving the response of melanoma to treatment by raising the level of free radicals and reducing the general toxicity for non-cancerous cells by lowering the cavitation threshold.

**Keywords:** Apoptosis; Gold; Nanoparticles; Melanoma; Ultrasonic Waves; Zinc Oxide

**Citation:** Esmailzadeh A, Shanei A, Attaran N, Najmoddin N, Shirazi A, Hejazi SH. **The Effect of Ultrasound Therapy in the Presence of Combined Zinc Oxide/Gold Nanocomposite on Melanoma Cell Line.** J Isfahan Med Sch 2023; 40(694): 917-23.

1- PhD in Medical Physics, Department of Medical Physics, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- Professor, Department of Medical Physics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Assistant Professor, Department of Medical Nanotechnology, Applied Biophotonics Research Center, Tehran Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
4- Assistant Professor, Department of Biomedical Engineering, Tehran Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
5- Msc in Biomedical Engineering, Department of Biomedical Engineering, Tehran Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
6- Professor, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
**Corresponding Author:** Ahmad Shanei, Professor, Department of Medical Physics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: shanei@med.mui.ac.ir

DOI: 10.48305/jims.v40.i695.0924

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهلم/شماره‌ی ۶۹۵/هفته‌ی سوم دی ۱۴۰۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۷/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۹/۱۹ تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۱۰/۲۱

# توالی ژنتیکی اگزون‌ها و توالی‌های اتصالی اگزون– اینترون ژن CFTR به روش PCR در خانواده‌های مشکوک به بیماری سیستیک فیبروزیس در استان خوزستان

لیلی دلفی فلاح[۱]، مریم مهدی ساسان[۲]، زهرا شاه‌پوری ارانی[۲]، مهین برات‌وند[۱]، هاشم کاظمی[۱]

مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** بیماری سیستیک فیبروزیس، یکی از کشنده‌ترین اختلالات چندسیستمی و شایع‌ترین بیماری اتوزومال مغلوب در جمعیت سفیدپوستان است که به علت جهش در پروتئین‌های تنظیم‌کننده‌ی غشایی فیبروزکیستی (Cystic fibrosis transmembrane conductive regulate) CFTR رخ می‌دهد. فراوانی این جهش‌ها بر اساس موقعیت جغرافیایی و نژاد متفاوت می‌باشد. شایع‌ترین موتاسیون در این ژن، F508del می‌باشد. این مطالعه به منظور شناسایی سایر جهش‌های احتمالی ژن دخیل در بیماری فیبروزسیستیک در استان خوزستان انجام گردید.

**روش‌ها:** در این مطالعه ابتدا خون محیطی در لوله‌ی حاوی ضد انعقاد EDTA گرفته شد و پس از استخراج DNA، مرحله‌ی PCR با پرایمرهای اختصاصی و الکتروفورز انجام شد. بعد از آن توالی‌یابی DNA با استفاده از دستگاه سکانس صورت گرفت و در نهایت آنالیز داده‌ها برای اگزون‌های مورد نظر انجام گردید.

**یافته‌ها:** شایع‌ترین جهش در بیماری سیستیک فیبروزیس جهش F508del می‌باشد. دو موتاسیون جدید در بین بیماران شناسایی شد که این جهش‌ها در اگزون ۲۶ ناحیه‌ی IVS25-1 و اگزون ۱۸ در ناحیه‌ی IVS18+42 قرار دارند.

**نتیجه‌گیری:** جهش‌های به‌دست آمده از این مطالعه به هر دو شکل هتروزیگوت و هموزیگوت بوده و می‌تواند برای تشخیص ناقلین، تشخیص پیش از تولد و انجام اقدامات درمانی حائز اهمیت باشد.

**واژگان کلیدی:** ژن؛ CFTR؛ سیستیک فیبروزیس؛ اگزون؛ توالی ژنتیکی

**ارجاع:** دلفی فلاح لیلی، مهدی ساسان مریم، شاه‌پوری ارانی زهرا، برات‌وند مهین، کاظمی هاشم. **توالی ژنتیکی اگزون‌ها و توالی‌های اتصالی اگزون–اینترون ژن CFTR به روش PCR در خانواده‌های مشکوک به بیماری سیستیک فیبروزیس در استان خوزستان.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۱؛ ۴۰ (۶۹۵): ۹۳۰-۹۲۴

## مقدمه

بیماری سیستیک فیبروزیس یا (Cystic fibrosis) CF یکی از کشنده‌ترین اختلالات چند سیستمی و شایع‌ترین بیماری اتوزومال مغلوب در جمعیت سفیدپوستان است. علت اصلی این بیماری جهش در ژن پروتئینی به نام (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductive Regulate) CFTR است (۱).

در سال ۱۹۸۹ ژن تنظیم‌کننده‌ی عبور غشایی فیبروزکیستی (CFTR) شناسایی شد (۲). نتایج اختلال عملکرد در ژن CFTR اغلب قبل از تولد شروع می‌شود در نتایج اولترا سونوگراف جنین، هایپروژنیک شکم با یا بدون التهاب پرده‌ی صفاق، شکم متورم و یا کیسه‌ی صفرا غیرقابل مشاهده مرتبط با بیماری CFTR است. (۳). مشکلات ریوی معمولاً عامل اصلی مرگ در میان مبتلایان به این بیماری می‌باشد (۱).

هیپوگلایسمی در افراد بزرگ‌سال مبتلا به CFTR وجود دارد و شیوع هیپوگلایسمی در این بیماری به فراوانی مشاهده شد و این خطر وجود دارد که در افراد بزرگ سال مبتلا به CFTR به دلیل آسیب به سلول‌های جزایر لانگرهانس به دیابت نوع ۲ مبتلا شوند (٤). ۹۵ درصد مردان مبتلا نیز نازایی از نوع آزواسپرمی دارند که ناشی از

۱- کارشناس ارشد، گروه علوم تجربی، واحد دزفول، دانشگاه آزاد اسلامی، دزفول، ایران

۲- کارشناس ارشد، دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده‌ی علوم، گروه ژنتیک، اهواز، ایران

**نویسنده‌ی مسؤول:** هاشم کاظمی: کارشناس ارشد، گروه علوم تجربی، واحد دزفول، دانشگاه آزاد اسلامی، دزفول، ایران

Email: hashemkazmi@yahoo.com

فقدان، آترفه شدگی و یا تصلب مجرای ولفین است. دم و بدنه‌ی اپیدیدیم و کیسه‌های منی دچار اتروفی وفیبروزه می‌شوند (۵).

بعضی از علائم CF مثل تأخیر در رشد غیراختصاصی هستند. یکی از موارد ضروری که در درمان اشخاص با این بیماری ضروری است، تحت نظر داشتن رشد و وضعیت تغذیه می‌باشد. بر اساس آمار Foundation Patient Registry Report که در سال ۲۰۰۵ منتشر شد، ۲۳ درصد کودکان مبتلا به CF زیر دهمین صدک وزن، سن و جنس هستند و ۲۲ درصد از بالغین (۱۸ تا ۳۰ سال) دارای وزن پایین با (Body mass index) BMIکمتر از ۱۸/۵ می‌باشند. در بیماران CF، به دلیل کمبود اکسیژن در بافت دارای انگشتان گرز مانند می‌باشند (۳).

پاتوفیزیولوژی اختلال اولیه الکترولیتی عرق مربوط به ناتوانی در جذب کلراید در طول مجرای غده‌ی عرق است که باعث ایجاد عرق شور می‌شود به طوری‌که غلظت کلراید به بیش از mEq/۱۶۰ می‌رسد و الکالوز هیپوکلرمیک را موجب می‌شود (۶).

پس از اینکه تست عرق کشف شد و به طور عمومی مورد استفاده قرار گرفت تشخیص بر پایه‌ی غلظت کلراید عرق پایه‌گذاری شد که در این آزمایش میزان سدیم و کلر موجود در عرق کودک مبتلا، از افراد معمولی بالاتر است و غلظت mEq/۱۶۰ و یا بیشتر مثبت در نظر گرفته شد (۳).

درمان در CF از درمان‌های اولیه‌ی عفونت مزمن راه هوایی تحتانی تا رفع نقص اولیه در CF با اصلاح پروتئین CFTR جهش یافته با تأیید Ivacaftor و Lumacaftor / Ivacaftor توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده تکامل یافته است (۷-۹).

تست‌های ژنتیکی، تغییرات اتفاق افتاده در سطح کروموزوم، ژن و پروتئین را شناسایی می‌کنند. این تست به منظور رد بیماری ژنتیکی و تعیین شانس ابتلا به بیمار در آینده و احتمال انتقال بیمار به نسل بعد انجام می‌شود (۲).

تقسیم‌بندی جهش‌ها به کلاس‌های متفاوت مبتنی بر اختلال عملکرد پروتئین، یک رویکرد مفید برای درمان بیماری بشمار می رود. تقسیم‌بندی جهش‌ها بر اساس مکانیسم‌هایی که فعالیت پروتئین را مختل می‌کنند به پنج گروه مختلف تقسیم می‌شوند:

الف- جهش‌هایی که مانع ساخت پروتئین CFTR می‌شوند. حدود نیمی از انواع جهش ها از ساخت پلی پپتید دارای طول کامل جلوگیری می‌کنند این جهش‌ها باعث رمز خاتمه‌ی زودرس، تغییر علائم پیرایش یا تغییر چارچوب می‌شوند جهش‌هایی که در این گروه قرار می‌گیرند شامل (G542X، 394delTT، W1282X و lvs8-65T) می‌باشد. جهش‌های این گروه در ۵ تا ۲۱ درصد جمعیت CF دیده شده است.

ب- جهش‌هایی که مانع بلوغ پروتئین می‌شوند که در این جهش‌ها، پروتئین شکل سه بعدی صحیح و مقاوم به پروتئاز خود را در شبکه‌ی آندوپلاسمی به دست نمی‌آورد و در بخش‌های پیش‌گلژی از بین می رود که گلیکوزیلاسیون ناکامل آن باعث از بین رفتن پروتئین می‌شود مانند جهش F508del. این گروه در ۹۰ درصد جمعیت CF دیده می‌شود.

ج- جهش‌هایی که مانع از تنظیم کانال کلر می‌شوند. پروتئین‌ها جهش‌یافته از این نوع به‌طور کامل پردازش می‌شوند و در محل طبیعی خود در غشاء پلاسمایی قرار می‌گیرند، اما کانال کلر در آن‌ها فعالیت ندارد. این جهش ها یا باعث عدم فعالیت پروتئین یا کاهش فعالیت آن می شوند مانند جهش G551D که حدود ۵ درصد از جمعیت CFTR را شامل می‌گردد.

د- جهش‌هایی که بر باز و بسته شدن یا هدایت کلر در کانال اثر می گذارند. در این نوع جهش ها که اغلب در نواحی رمزگردان حوزه‌های تراغشائی پروتئین CFTR ایجاد می‌شود باعث تغییر هدایت یا باز و بسته شدن کانال می‌شوند. این مقدار کاهش فعالیت کانال کلر می تواند متفاوت باشد. برای مثال های این گروه جهش R117H و R347P را می‌توان نام برد.

ر- جهش‌هایی که موجب کاهش ساخت پروتئین می‌شوند. این جهش ها ممکن است باعث دگر پیرایش mRNA شوند مانند جهش‌های A455E و KbC>T۱۰+۳۸۴۹ (۲).

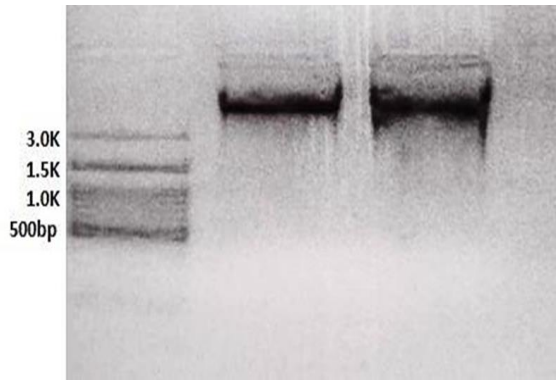
امروزه به دلیل تشخیص زودهنگام، درمان تهاجمی و ارائه‌ی مراقبت در مراکز تخصصی، امید به زندگی در این بیماران تا حد زیادی افزایش پیدا کرده است. در ایران بعد از استان مرکزی، استان آذربایجان شرقی و خوزستان با داشتن پراکندگی جهش ٤/٤ درصدی، بیشترین آمار بیماری را دارند. با توجه به شیوع بالای بیماری در استان خوزستان؛ مطالعه‌ی حاضر به بررسی وضعیت ژنتیکی خانواده های مبتلا به این بیماری پرداخته و نوع تغییرات ژنتیکی مرتبط با آن را در این افراد مشخص می‌کند.

## روش‌ها

بیماران مورد مطالعه، عبارت بودند از ٦ خانواده‌ی مبتلا به سیستیک فیبروزیس که بین سال های ۱۳۹۸-۱۳۹۹ به آزمایشگاه ژنتیک پزشکی نورژن اهواز مراجعه کرده بودند. معیارهای ورود به مطالعه شامل داشتن علائم بیماری سیستیک فیبروز، تأیید فنوتیپ بیماری توسط پزشک متخصص و رضایت بیمار برای حضور در مطالعه بود. پس از جمع‌آوری اطلاعات کلینیکی و اخذ رضایت‌نامه از خانواده‌ها، مشاوره‌ی ژنتیک و رسم شجره نامه‌ی افراد انجام شد. ابتدا ۵ میلی لیتر خون محیطی از بیماران گرفته و در داخل فالکون حاوی ماده ضد

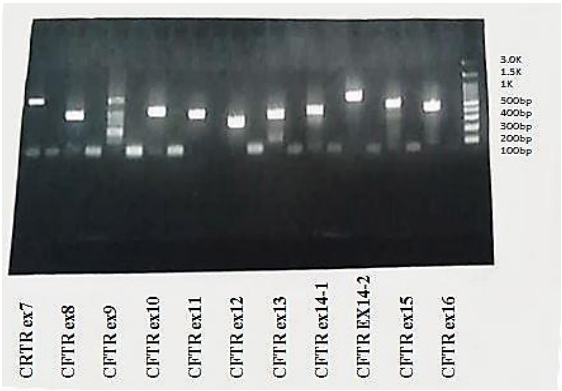
انعقـــاد (Ethylenediamine-tetraacetate) EDTA ۰/۵ درصـــد ریخته شد. برای استخراج DNA از روش نمـک اشـباع (Salting out) انجام گردید.

پس از استخراج DNA، کیفیت DNAها به روش کمـی و کیفـی محاسبه گردید. به منظور بررسی کمـی از دسـتگاه نـانودراپ و بـرای بررسی کیفی DNA از الکتروفورز استفاده شد (شکل ۱).




**شکل ۱. عکس ژل محصولات استخراج DNA که نشان دهنده‌ی باندهای ایجاد شده از DNAی انسانی است. اولین باند ایجاد شده باند 500bp است که قطعات DNA با وزن مولکولی پایین در اینجا رسوب می‌کنند. باندهای بعدی قطعات DNA با وزن‌های سنگین‌تر می‌باشند. باندهای سمت چپ نشانگر یا ladder است.**

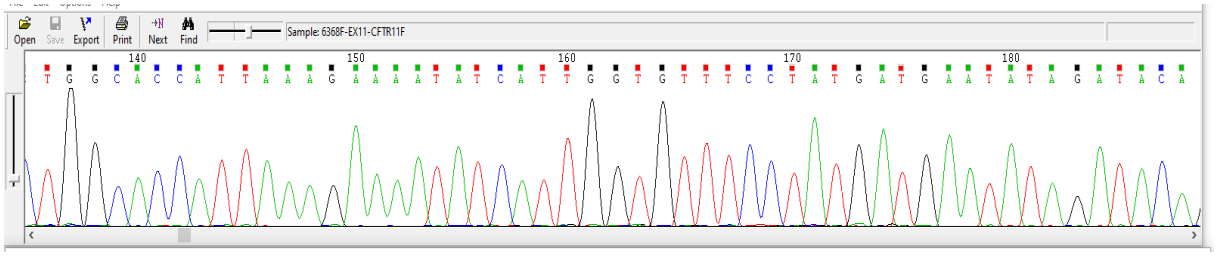
توالی پرایمرهای استفاده شده در این مطالعه در جـدول ۱ نشـان داده شـده اسـت. بـه منظـور انجـام PCR، ۱۰ میکرولیتـر از محلـول Red Mix به ۰/۵ میکرولیتر از پرایمرهای R و F اضافه شـد. سـپس ۷/۵ میکرولیتر آب مقطر و در مرحله‌ی آخر، ۲ میکرولیتـر از DNAی تخلـیص شـده اضـافه گردیـد. بعـد از انجـام PCR، محصـولات آن الکتروفورز شد (شکل ۲). در مرحلـه‌ی بعـد، محصـولات بـه منظـور خوانش توالی، در دستگاه توالی‌یابی یا سکونسر ABI 3130XL قرار داده شد و در نهایت با اسـتفاده از نـرم‌افـزار کروماس Chromas در سایت Blast NCBI و ENSEMBL مورد بررسی قرار گرفت.




**شکل ۲. عکس ژل محصولات PCR نشان‌دهنده‌ی PCR موفق اگزون‌های مختلف ژن CFTR و رسوب هر کدام از اگزون‌های این ژن در باندهای مختلف می‌باشد که بر اساس وزن مولکولی از هم جدا می‌شوند و رسوب می‌دهند.**

**جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش.**

| اگزون | پرایمر | توالی |
|---|---|---|
| Ex-7 | Forward | 5'-CTG TAC AGC GTC TGG CACAT-3'(20mer) |
| | Reverse | 5'-CTG TAC AGC GTC TGG CACAT-3'(20mer) |
| Ex-8 | Forward | 5'-AGA CCA TGC TCA GAT CTT CC-3'(20mer) |
| | Reverse | 5'-CAA AGT TCA TTA GAA CTG ATC-3'(21mer) |
| Ex-9 | Forward | 5'-GCTTGGCAAATTAACTTTAGAACA-3'(24mer) |
| | Reverse | 5'-GTGAGTGATCCTCCTTCCAG-3'(20mer) |
| Ex-10 | Forward | 5'-CAT GTC CTC TAG AAA CCG TA-3'(20mer) |
| | Reverse | 5'-CCC ATA CAT TCT CCT AAT GC-3'(20mer) |
| EX-11 | Forward | 5'-CAA GTG AAT CCT GAG CGT GA-3'(20mer) |
| | Reverse | 5'-TTT CAT GTG TTT GCA AGC TCC T-3'(22mer) |
| EX-12 | Forward | 5'-TTA GAA GGA AGA TGT GCC-3'(18mer) |
| | Reverse | 5'-AAA GCA ATA GAG AAA TGTCTG TAA T-3'(25mer) |
| EX-13 | Forward | 5'-TTT CAG TGA ATC GAT GTG GTG-3'(21mer) |
| | Reverse | 5'-GTT TAG CAT GAG GCG GTG AG -3'(20mer) |
| EX-14-1 | Forward | 5'TCT GTT AAC ATG CAA CTT TTC AA -3'(23mer) |
| | Reverse | 5'-TCC AGG AGA CAG GAG CAT CT -3'(20mer) |
| EX-14-2 | Forward | 5'-TGA GAC CTT ACA CCG TTT CTC A -3'(22mer) |
| | Reverse | 5'-CTC TTC CCA CAG AGG GTT CA -3'(20mer) |
| EX-18 | Forward | 5'-TTG AGG TGT TTA AAG TAT GCA AAA A-3'(25mer) |
| | Reverse | 5'-GCA GCA CTA TCC TTG TTT AAT TTG-3'(24mer) |
| EX-15 | Forward | 5'-GCT GTG TTG CTC CAG TAG ACA T-3'(22mer) |
| | Reverse | 5'-TGG TTC TAC TTG TTG ATT TTT CAGA-3'(25mer) |
| EX-25 | Forward | 5'-ATT TGT CCT GTT TAT TTA TGG ATA CTT-3(27mer) |
| | Reverse | 5'-CAC CAC ATG GCT CAG ATC AA-3'(20mer) |




**شکل ۳. نتایج حاصل از نرم‌افزار کروماس که حذف یک اسیدآمینه فنیل الانین (فلش: جایگاه حذف سه نوکلئوتید CTT) را نشان می‌دهد.**

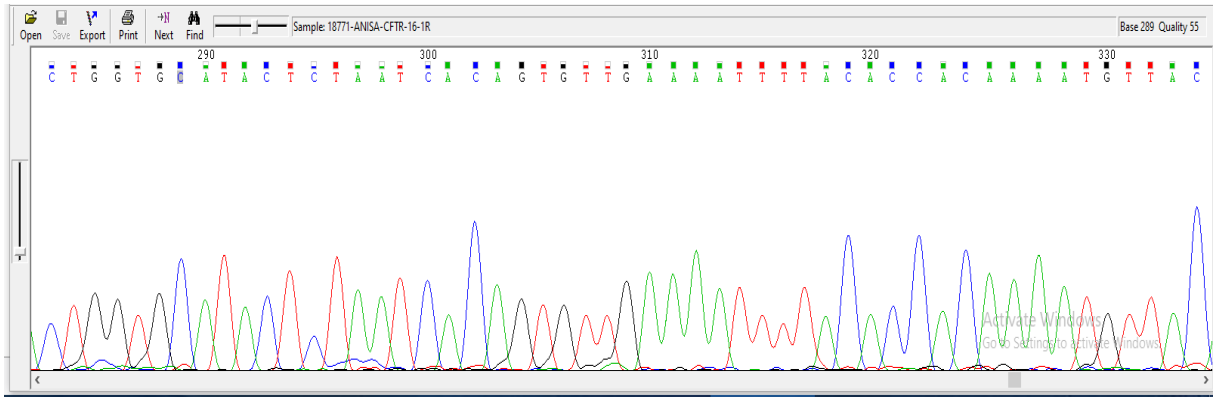
## یافته‌ها

در این مطالعه، ٦ خانواده از نقاط مختلف استان خوزستان مورد بررسی قرار گرفتند. بعد از مشاوره‌ی ژنتیک و رسم شجره‌نامه‌ی خانوادگی آن‌ها نوع جهش‌های موجود در این خانواده‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد جهش شایع delF508 در اغلب افراد مشاهده شد که حاصل حذف اسیدآمینه‌ی فنیل‌آلانین می‌باشد (چهار خانواده) (شکل ۳).

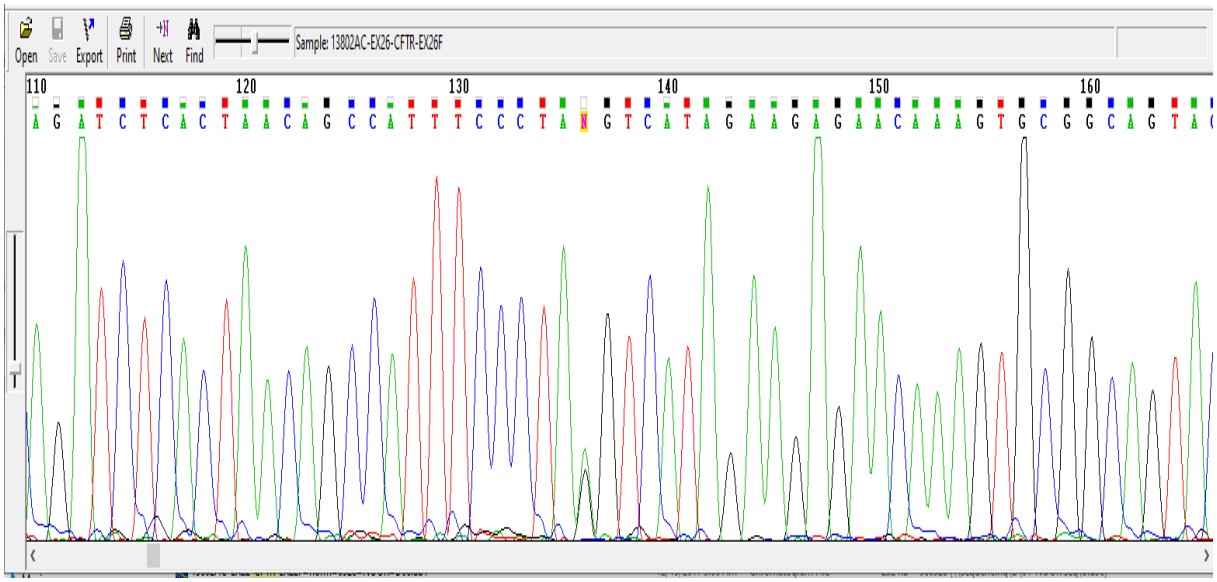
جهش‌های شناخته شده‌ی دیگری نیز مانند CFTR: p.S945L:c.C2834T در این مطالعه شناسایی شد (یک خانواده) (شکل ٤). همچنین در این مطالعه دو جهش جدید که تاکنون در دنیا گزارش نشده بود نیز شناسایی گردید که در اگزون ٢٦ در ناحیه‌ی IVS25-1 و اگزون ١٨ در ناحیه‌ی IVS18+42 قرار داشت که به احتمال زیاد پاتوژن بوده و به صورت هتروزیگوت مرکب، منجر به بیماری زایی در فرد مورد نظر گردیده است و می تواند به عنوان یک موتاسیون جدید معرفی گردد (یک خانواده) (شکل ٥ و ٦). در این خانواده که دارای یک فرزند دختر ١٦ ساله‌ی سالم، یک فرزند پسر ١١ ساله همراه با علایم شوری عرق، دفع چربی و کاهش وزن و همچنین یک فرزند ٣ ماهه‌ی فوت شده مورد بررسی قرار گرفتند. مادر این خانواده ١١ هفته باردار بود. برای فرزند پسر به عنوان کاندید بیماری CF، بررسی مولکولی تمامی اگزون ها و نواحی اگزون-اینترونی در ژن CFTR انجام گرفت و مشخص شد بیمار فاقد موتاسیون شناخته شده‌ای در ژن CFTR می‌باشد. اما در بررسی تمامی اگزون‌ها و نواحی اگزون اینترونی مشخص شد که بیمار دارای دو موتاسیون به شکل هتروزیگوت مرکب است که به احتمال زیاد می تواند ازنظر پاتولوژیکی ایجاد بیماری CFTR می کند. بررسی اگزون‌های ١١ تا ٢٦ هیچ جهش شایع و شناخته شده‌ای را نشان نداد ولی دو جهش ناشناخته یکی در اگزون ١٨ ناحیه‌ی IVS18+42 شناسایی شد که آدنین به تیمین تبدیل شده بود و دیگری در اگزون ٢٥ در ناحیه‌ی IVS25-1 شناسایی گردید که گوانین به آدنین تبدیل شده بود.

## بحث

یافته های زیادی در مورد بیماری CFTR از زمان شناسایی آن تا به امروز منتشر شده است. در مطالعه‌ی اخوان نیاکی و همکاران، ناهمگونی بالایی از جهش‌های ژن CFTR در استان مازندران را نشان دادند که نشان‌دهنده‌ی هتروژنی بالای جهش‌های ژن CFTR بود و جهش delF508 ٢١/٦ درصد از الل‌های جهش‌یافته را تشکیل می‌داد (١٠).




**شکل ٤. نتایج حاصل از نرم افزارکروماس که در کدون ٩٤٥ نوکلئوتیدی سیتیدین به تیمین تبدیل شده و باعث تبدیل اسیدآمینه سرین به لایزین به شکل هموزیگوت (فلش: جایگاه جایگزینی) را نشان می‌دهد.**

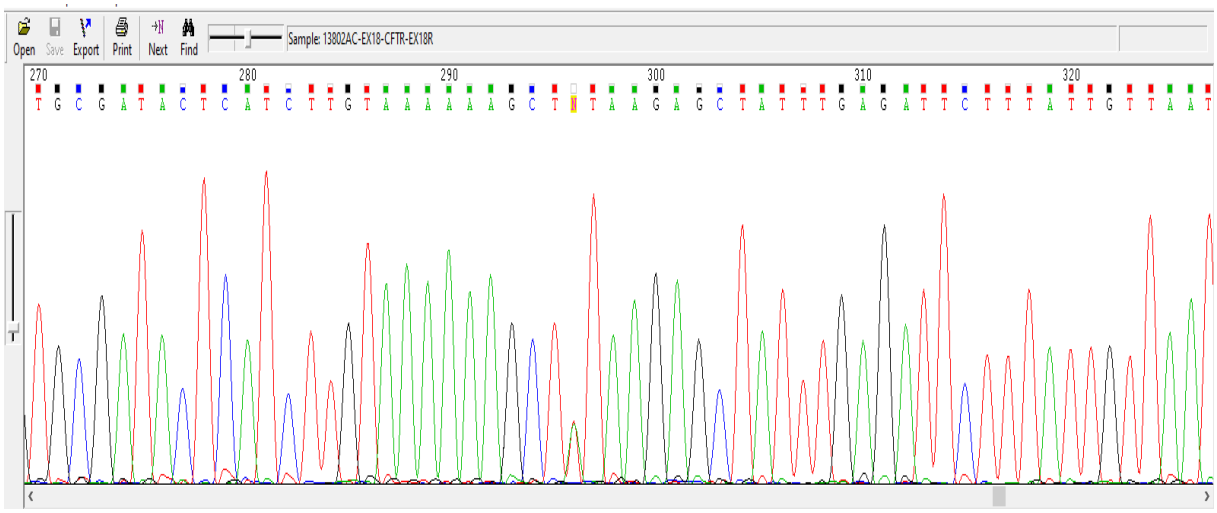



**شکل ۵. سکانس مربوط به موتاسیون IVS 25-1 G>A Het در اگزون ۲۵ نوکلئوتید گوانین جایگزین ادنین به صورت هتروزیگوت (فلش: جایگاه جایگزینی) را نشان می‌دهد.**

محمدی و همکاران، در بیماری مبتلا به CFTR تمامی ۲۷ اگزون و نواحی اینترونی اطراف آن را تکثیر و توالی یابی کردند و یک جهش هموزیگوت IVSII+12T>C در بیمار پیدا نمودند که نقش مهمی در ایجاد اثرات پاتوژنیک داشت و به احتمال خیلی زیاد بیماری CF را ایجاد می کرد. آنالیز DNAی ژن CFTR یک بیمار، واریانتی پاتوژنیک (IVSII+12T>C) در ناحیه‌ی اسپیلایس سایت نشان داد که برای تشخیص بیماری، تشخیص ناقلین و تشخیص پیش از تولد مفید می‌باشد (۳).

هواسیان و همکاران، هفت جهش شایع در ایران را نشان دادند که شامل delF508 (۳۳/۳ درصد)، c.1677delITA (۷/٤۱ درصد)، c.2183-2184delAAinsG (٥/٥٦ درصد)، PN1303K (٤/۸۱ درصد)، c.2789+5G>A (٤/٤٤ درصد)، PS.466X (٤/٤٤ درصد) و PG.542X (٤/۰۷ درصد)، می‌باشد و شایع‌ترین جهش همان جهش مورد اول می‌باشد.

یافته های این مطالعات گویای ناهمگونی بالای جهش های این ژن می‌باشد و این نشان می دهد که در بررسی ها باید اگزون‌های دیگر نیز بررسی شوند تا موتاسیون‌های جدید و نادر شناسایی و در غربالگری‌ها مدنظر قرار گرفته شوند (۱).




**شکل ٦. سکانس مربوط به موتاسیون IVS18+42 A>T Het در اگزون ۱۸ نوکلئوتیدی ادنین به تیمین تبدیل شده به صورت هتروزیگوت (فلش: جایگاه جایگزینی) را نشان می‌دهد.**

رفیعی و همکاران دریافتند که بیماری CFTR در شمال غرب کشور ماهیتی کاملاً هتروژنی دارد و انواعی از جهش ها و ژنوتیپ را به دست آوردند. نتایج نشان داد از ٤٣٨ الل جهش‌یافته، ٣٢ نوع واریانت با تنوع بالایی وجود دارند. بیشتر این واریانت‌ها از نوع بیماری زا بوده و واریانت‌های مربوط به پلی‌مورفیسم و پیرایشی نیز مشاهده گردید. delF508 همچنان شایع ترین جهش در این منطقه بود و با توجه به بالا بودن ازدواج‌های فامیلی والدین و نقش آن‌ها در ظهور بیماری‌های ژنتیکی به خصوص از نوع مغلوب بایستی آموزش‌های لازم و همچنین برنامه‌ریزی برای تشخیص و غربالگری این بیماری قبل از ازدواج انجام شود (١١).

## نتیجه‌گیری

در این مطالعه دو موتاسیون جدید شناسایی شده در بین این خانواده‌ها تاکنون گزارش نشده بود. یکی از این دو موتاسیون در اگزون ٢٦ ناحیه‌ی IVS25-1 و دیگری در اگزون ١٨ ناحیه‌ی IVS18+42 قرار داشت و از نظر پاتولوژیکی به احتمال زیاد ایجاد بیماری CFکرده و پاتوژن بود.

نتایج این پژوهش نشان داد که این موتاسیون‌های جدید می‌توانند در کنار جهش های مرسوم شناخته شده مورد غربالگری قرار گرفته و به شناخت کامل تر این بیماری در سطح تشخیص و حتی مولکولی نیز کمک شایانی داشته باشد.

پیشنهاد می‌شود با توجه به شیوع ژن CFTR در استان خوزستان و اهمیت تشخیص پیش از تولد این اختلال ژنتیکی، غربالگری و مشاوره‌ی ژنتیک قبل از ازدواج در خانواده‌هایی که افراد مبتلا در آن‌ها دیده شده است، انجام گیرد. مواردی همچون افزایش تعداد خانواده ها در پژوهش‌های بعدی، بررسی اگزون‌های دیگر برای یافتن جهش‌های دیگر پاتوژنیک با استفاده از تکنیک های مولکولی برای تشخیص پیش از تولد در خانواده‌های درگیر، بررسی هتروزیگوتی جهش‌ها در قومیت‌های مختلف به صورت جداگانه و استفاده از تست عرق به عنوان غربالگری قبل از انجام تست مولکولی به دلیل هزینه‌بر بودن تست‌های مولکولی نیز می‌تواند کمک‌کننده باشد.

## تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح تحقیقاتی ٩٧٠٢٢١٨٨٣ در مقطع کارشناسی ارشد رشته‌ی زیست‌شناسی سلولی و مولکولی می‌باشد که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد دزفول به تصویب رسیده است.

## References

1. Havasian MR, Panahi J, Mahdieh N. Cystic fibrosis anddistribution and mutation analysis of CFTR gene in Iranian patients [in Persian]. Koomesh 2014: 15(4): 431-40.
2. Alibakhshi R KR, Cassiman JJ, Zamani M, Cuppens H. Analysis of the CFTR gene in Iranian cystic fibrosis patients: identification of eight novel mutations .J Cyst Fibros 2008; 7(2): 102-9.
3. Mohammadi-Anaei SM, Sangtarash MH, Gallehdari M, Shariati G. Identification of an intronic mutation in the CFTR gene in an Iraqi family. Proceeding of the 1st National Conference on New Findings in Biology. Zahedan, Iran: University of Sistan and Baluchistan; 2015 [in Persian].
4. Mannik LA, Chang KA, Annoh PQK, Sykes J, Gilmour J, Robert R, et al. Prevalence of hypoglycemia during oral glucose tolerance testing in adultswith cystic fibrosis and risk of developing cystic fibrosis-related diabetes. J Cyst Fibros 2018; 17(4): 536-41.
5. Mirfakhraie R, Kalantar S, Salsabili N, Montazeri M, Fazli H, Houshmand M, et al. Analysis of CFTR gene mutations in Iranian non-obstructive azoospermic patients [in Persian]. Zahedan J Res Med Sci 2008; 10(4): e94501.
6. Madrasi MR, Faqihinia J, Baharzadeh Farideh. Prevalence of cystic fibrosis in a group of children under 15 years of age in Iran [in Persian]. J Isfahan Med Sch 2013; 30(180): 248-54.
7. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med 2011; 365(18): 1663-72.
8. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med 2015; 373(18): 1783-4.
9. Heltshe SL, Cogen J, Ramos KJ, Goss CH. Cystic fibrosis: The dawn of a new therapeutic era. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195(8): 979-84.
10. Akhwan-Niaki H, Esmaeili Dooki DR, Ghabeli Juibari A. Common CFTR gene mutations in cystic fibrosis patients of Mazandaran province [in Persian]. J Gorgan Univ Med Sci 2008; 10(3): 38-44.
11. Rafiei M, Jabarpoor-Bonyadi M, Vahedi A, Vahedi L. Genetic mutations of cystic fibrosis disease in northwest Iran according to the cystic fibrosis disease registration unit [in Persian]. Med J Tabriz Uni Med 2017; 40(4): 31-7.

**DOI:** *10.48305/jims.v40.i695.0924*

**Journal of Isfahan Medical School** **Vol. 40, No. 695, 3rd Week, January 2023**

Received: 03.10.2022 Accepted: 10.12.2022 Published: 11.01.2023

# Investigating the Genetic Sequence of Exons and Exon-intron Junction Sequences of CFTR Gene by PCR Method in Families Suspected of Cystic Fibrosis in Khuzestan Province

Leili Delfi Fallah[1], Maryam Mehdi Sasan[2], Zahra Shahpouri Arani[2], Mahin Baratvand[1], Hashem Kazemi[1]

**Original Article**

## Abstract

**Background:** Cystic fibrosis is one of the most fatal multisystem disorders and the most common autosomal recessive disease in the white population, which occurs due to mutations in cystic fibrosis membrane regulatory proteins (CFTR). The frequency of these mutations varies based on geographic location and race. The most common mutation in this gene is F508del. This study was conducted to identify other possible gene mutations involved in fibrocystic disease in Khuzestan province.

**Methods:** In this study, initially peripheral blood was taken on EDTA anticoagulant and after DNA extraction, the PCR stage was performed with specific primers and electrophoresis. After that, DNA sequencing was done using Chromas software and finally, data analysis was done for the desired exons.

**Findings:** The most common mutation in cystic fibrosis is the F508del mutation. Two new mutations were identified among the patients, and these mutations are located in exon 26 of the IVS25-1 region and exon 18 in the IVS18+42 region.

**Conclusion:** The mutations obtained from this study are both heterozygous and homozygous and can be important indicators for carrier detection, prenatal diagnosis, and treatment.

**Keywords:** CFTR; Genes; Cystic fibrosis; Exons; Genetic sequence

**Citation:** Delfi Fallah L, Mehdi Sasan M, Shahpouri Arani Z, Baratvand M, Kazemi H. **Investigating the Genetic Sequence of Exons and Exon-intron Junction Sequences of CFTR Gene by PCR Method in Families Suspected of Cystic Fibrosis in Khuzestan Province.** J Isfahan Med Sch 2023; 40(695): 924-30.

1- MSc, Department of Biology, Dezful Branch, Islamic Azad University, Dezful, Iran
2- MSc, Shahid Chamran University of Ahvaz, Faculty of Science, Department of Genetics, Ahvaz, Iran
**Corresponding Author:** Hashem Kazemi, MSc, Department of Biology, Dezful Branch, Islamic Azad University, Dezful, Iran; Email: hashemkazmi@yahoo.com

DOI: 10.48305/jims.v40.i695.0931

مجله دانشکده پزشکی اصفهان | سال چهلم/شماره‌ی ۶۹۵/هفته‌ی سوم دی ۱۴۰۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۵/۱۲ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۷/۱۰ | تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۱۰/۲۱

# تازه‌های غربالگری و تشخیص دیابت بارداری– یک مقاله‌ی مروری

مژگان کریمی‌فر[۱]، منصور سیاوش[۲]

مقاله مروری

## چکیده

دیابت بارداری (GDM (Gestational diabetes، دیابتی است که اولین بار در هفته‌ی ۲۴ تا ۲۸ بارداری تشخیص داده می‌شود. جنین و مادران GDM، در معرض خطر پیامدهای ناخواسته متعددی، هستند. غربالگری دیابت، باید قبل از بارداری در تمام خانم‌های پرخطر که قصد بارداری دارند، انجام شود. غربالگری GDM در هفته‌ی ۲۴ تا ۲۸ بارداری با روش یک مرحله‌ای یا دو مرحله‌ای در تمام زنان توصیه می‌شود. معیار تشخیص دیابت در اولین ویزیت پری ناتال و هفته‌های قبل از هفته‌ی ۱۵ بارداری برای کشف دیابت تشخیص داده نشده همان معیارهای استاندارد تشخیص دیابت در افراد غیرباردار است. خانم‌هایی که قبل از هفته‌ی ۱۵ بارداری دارای اختلال متابولیسم گلوکز هستند، در معرض خطر بیشتری، برای ابتلاء به پیامدهای عوارض مادر و نوزاد می‌باشند، همچنین با پیشرفت بارداری، احتمالاً به انسولین نیاز پیدا می‌کنند و ریسک ابتلاء به GDM در آنان زیادتر است. گلوکز ناشتای mg/dl ۱۲۵–۱۱۰ و HbA1C حدود ۵/۹–۶/۴ درصد، در قبل از هفته‌ی ۱۵ بارداری به عنوان اختلال متابولیسم گلوکز، شناخته می‌شود و پایش گلوکز خون، در این زنان، توصیه می‌گردد. زنان مبتلاء به GDM، ۴ تا ۱۲ هفته پس از زایمان، باید تست تحمل گلوکز انجام دهند. معیارهای تشخیص دیابت، در این زمان، همانند افراد غیرباردار است. تمام زنانی که دچار GDM بوده‌اند، باید طولانی‌مدت هر ۳ سال یکبار برای دیابت و پره دیابت، غربالگری شوند.

**واژگان کلیدی:** دیابت بارداری؛ هموگلوبین گلیکوزیله A؛ تست تحمل گلوکز؛ بارداری؛ غربالگری؛ تشخیص

**ارجاع** کریمی‌فر مژگان، سیاوش منصور. **تازه‌های غربالگری و تشخیص دیابت بارداری– یک مقاله‌ی مروری.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۱؛ ۴۰ (۶۹۵): ۹۴۱-۹۳۱

## مقدمه

شیوع دیابت در دنیا، رو به افزایش است. شیوع دیابت و پره دیابت در ایرانیان ۳۵ تا ۷۰ ساله، بین سال‌های ۲۰۱٤ تا ۲۰۲۰ به ترتیب، ۱۵ و ۲۵/٤ درصد می‌باشد (۱)، همزمان شیوع دیابت بارداری GDM (Gestational diabetes mellitus) نیز در حال افزایش است (۲). در یک مطالعه، شیوع GDM در نقاط مختلف ایران در سال‌های ۱۹۹۲ تا ۲۰۰۷ بین ۱/۳ تا ۱۰ درصد گزارش شده است (۳). در مطالعه‌ی دیگری، شیوع GDM تا سال ۲۰۱۲ در ایران، ۳/٤ درصد گزارش شده که بیشترین شیوع ۱۸/٦ و کم‌ترین شیوع ۱/۳ درصد بوده است (٤).

آزاد شدن هورمون‌های دیابت‌زا از جفت، در هنگام بارداری، باعث مقاومت به انسولین می‌شود. این هورمون‌ها شامل هورمون رشد، هورمون مترشحه کورتیکوتروپین، لاکتوژن جفتی (Chorionic somatomammotropin) و پروژسترون می‌باشند. مجموع اثر هورمون‌های ذکر شده و سایر تغییرات متابولیک در بارداری که عموماً در سه ماهه‌ی سوم بارداری بارزتر هستند، تضمین می‌کنند که جنین از مواد مغذی کافی، برخوردار شود.

GDM، در خانم‌هایی که عملکرد لوزالمعده‌ی آن‌ها در بارداری، برای غلبه بر مقاومت به انسولین کافی نیست، ایجاد می‌شود (۵). زنان مبتلا به دیابت کنترل نشده در دوران بارداری در معرض افزایش خطر پره اکلامپسی، ماکروزومی جنین (که می‌تواند باعث دیستوشی شانه و آسیب هنگام زایمان شود) و هیپوگلیسمی نوزادی هستند (٦). همچنین GDM با افزایش خطر پیامدهای طولانی‌مدت متعددی، در مادر باردار و در فرزندان آنان همراه است (٦، ۷). حدود ۳۵ تا ٦۰ درصد زنان مبتلاء به GDM در ۱۰ تا ۲۰ سال آینده دچار دیابت نوع ۲ می‌شوند. با شناسایی این افراد در معرض خطر، می‌توان با توصیه‌هایی مانند اصلاح شیوه‌ی زندگی و کنترل مناسب گلوکز خون PG (Plasma glucose) از ایجاد عوارض مزمن دیابت در آینده

۱- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

**نویسنده‌ی مسؤول:** منصور سیاوش: استاد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: siavash@med.mui.ac.ir

جلوگیری کرد (۸-۱۱). در حال حاضر اجماع نظر جهانی و استاندارد پذیرفته شده‌ای در مورد غربالگری یا تشخیص GDM وجود ندارد، لذا در این مقاله‌ی مروری، جدیدترین نظرات در مورد غربالگری، تشخیص GDM مورد بحث قرار خواهد گرفت.

## غربالگری دیابت بارداری

از سال‌ها قبل، وجود هر نوع اختلال متابولیسم گلوکز بدون توجه به شدت هیپرگلیسمی، که اولین بار در حین بارداری تشخیص داده می‌شد، را GDM نام‌گذاری می‌کردند (۲). ولی این تعریف، دارای محدودیت‌های جدی است (۲، ۱۲). زنان در سن باروری، تحت غربالگری دیابت قرار نمی‌گیرند، لذا زنانی که دچار اختلال قند خون قبل از بارداری هستند، اولین بار در حین بارداری کشف می‌شوند. از نظر بالینی شدت هیپرگلیسمی، تعیین‌کننده‌ی خطرات کوتاه‌مدت و بلندمدت تهدیدکننده‌ی مادر و جنین است. با توجه به افزایش شیوع دیابت، تعداد مادرانی که دچار دیابت نوع ۲ تشخیص داده نشده قبل از بارداری هستند، رو به افزایش است (۲).

شناسایی بیماران مبتلا به دیابت قبل از بارداری اهمیت زیادی دارد. در بیماران مبتلا به دیابت، مقادیر پایین‌تر Glycated hemoglobin A1C (HbA1c)، می‌تواند، باعث کاهش بروز عوارضی مثل زایمان زودرس، مرگ و میر قبل از تولد، تولد نوزاد، با جثه‌ی کوچک (small-for-gestational age birth) و پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه شود (۱۳). قبل از باردار شدن باید زنان مبتلاء به پره دیابت تحت آموزش رژیم غذایی مناسب قرار گیرند و توصیه به انجام فعالیت فیزیکی مناسب بشوند. در افراد چاق یا دارای اضافه وزن، توصیه به کاهش وزن حداقل ۷ درصد می‌شود (۱۴). پره دیابت، به افرادی گفته می‌شود که دارای گلوکز خون ناشتا (Fasting blood glucose) FBS، ۱۰۰ mg/dl تا ۱۲۵ یا تست تحمل گلوکز خوراکی (Oral glucose tolerance test) OGTT مختل (دو ساعت پس از خوردن ۷۵ گرم گلوکز دارای گلوکز خون ۱۴۰ mg/dl تا ۱۹۹) یا HbA1C ۵/۷ تا ۶/۴ درصد هستند.

به صورت مطلوب، غربالگری دیابت، باید قبل از بارداری در افراد پر خطر انجام شود (۱۵-۲۰). زنان بارداری که هر یک از عوامل خطر زیر را داشته باشند (۵، ۱۴)، زن باردار پرخطر محسوب می‌شوند، و ضمناً در زمانی که تعداد عوامل خطر بیشتر باشد، خطر افزایش می‌یابد (۵). عوامل خطر عبارتند از: ۱- زنان با سابقه‌ی پره دیابت یا سابقه‌ی قبلی ابتلاء به GDM (زنان با سابقه‌ی قبلی GDM ۴۰ درصد خطر عود دارند) (۵، ۲۱)، ۲- سابقه‌ی فامیلی دیابت بخصوص در وابستگان درجه یک، ۳- BMI (Body mass index) قبل از بارداری ≥ ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع، ۴- افزایش وزن قابل توجه در اوایل بزرگسالی یا بین دو بارداری متوالی، یا افزایش وزن بیش از حد حاملگی در طول ۱۸ تا ۲۴ هفته‌ی اول بارداری EGWG (Excessive gestational weight gain)، ۵- مادران با سن بالا (به ویژه سن بالای ۴۰ سال)، ۶- اهل یکی از مناطق زیر، که شیوع بالایی از دیابت نوع ۲ دارند، باشند (آمریکایی اسپانیایی تبار، بومی آمریکا، جنوب یا شرق آسیا، اهالی جزایر اقیانوس آرام، آمریکایی آفریقایی تبار) (۵)، ۷- وضعیت/ موقعیت پزشکی مرتبط با ایجاد دیابت (مانند سندرم تخمدان پلی کیستیک PCOS (Polycystic ovary syndrome)، سابقه‌ی تولد نوزاد با وزن ≥۴۰۰۰ گرم (تقریباً ۹ پوند) یا سابقه‌ی داشتن فرزند با ناهنجاری مادرزادی (۵، ۱۴)، ۸- سابقه‌ی قبلی ابتلاء به GDM، ۹- کم تحرکی، ۱۰- سابقه‌ی فشارخون بالا یا دریافت داروی ضد فشارخون، ۱۱- تری گلیسیرید > ۲۵۰ mg/dl یا HDL <۳۵ mg/dl، ۱۲- سابقه‌ی مرگ داخل رحمی جنین (مرگ بعد از هفته‌ی ۲۰ بارداری) (۵، ۱۴). کم تحرکی، به فعالیت فیزیکی کمتر از ۶۰۰ دقیقه در هفته گفته می‌شود (۱۴).

EGWG، به مواردی اطلاق می‌شود که میزان افزایش وزن مناسب برای مادر باردار مبتلا به دیابت بر اساس شاخص توده‌ی بدنی، فراتر از توصیه‌های ۲۰۰۹ IOM (Institute of Medicine) باشد (جدول ۱) (۲۲). به عنوان مثال در زن underweight، حداکثر افزایش وزن مجاز طی بارداری ۱۸ کیلوگرم و در زنان چاق ۹ کیلوگرم می‌باشد، بنابراین مقادیر اضافه وزن بیشتر را EGWG می‌نامند (۲۳).

**جدول ۱. توصیه‌های افزایش وزن کلی و میزان افزایش وزن در بارداری بر اساس شاخص توده‌ی بدنی بارداری**

| شاخص توده‌ی بدنی قبل از بارداری | افزایش وزن کلی | نرخ افزایش وزن در سه ماهه‌ی 2 و 3 بارداری* |
|---|---|---|
| | دامنه به kg | میانگین (دامنه) به کیلوگرم / هفته |
| وزن کمتر از میزان طبیعی Underweight < ۱۸/۵ $Kg/m^2$ | ۱۲/۵-۱۸ | ۰/۵۱ (۰/۴۴-۰/۵۸) |
| وزن طبیعی (۱۸/۵-۲۴/۹ $Kg/m^2$) | ۱۱/۵-۱۶ | ۰/۴۲ (۰/۳۵-۰/۵۰) |
| اضافه وزن (۲۵/۰-۲۹/۹ $Kg/m^2$) | ۷-۱۱/۵ | ۰/۲۸ (۰/۲۳-۰/۳۳) |
| چاقی (≤ ۳۰/۰ $Kg/m^2$) | ۵-۹ | ۰/۲۲ (۰/۱۷-۰/۲۷) |

*: محاسبه بر اساس ۰/۵-۲ $Kg/m^2$ افزایش وزن در سه ماهه‌ی اول بارداری (بر اساس Siega-Riz و همکاران، (۱۹۹۴)، Abrams و همکاران ۱۹۹۵ و Carmichael و همکاران ۱۹۹۷) فرض شده است. این جدول ترجمه ای است از (۲۰۰۹) Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines (۲۲).

زنانی که خطر پایینی برای ابتلا به GDM دارند شامل: افراد جوان سفیدپوست غیر اسپانیایی (کمتر از ۲۵ سال)، زنان با توده‌ی بدنی نرمال (BMI< ۲۵ kg/m$^2$) و در افراد آسیایی BMI < ۲۳ (kg/m$^2$)، زنانی که سابقه‌ی قبلی عدم تحمل گلوکز یا پیامدهای نامطلوب بارداری مرتبط با GDM و خویشاوند درجه یک مبتلا به دیابت را ندارند (۲٤). از آن‌جا که درصد اندکی از جمعیت عمومی، جزء زنان کم خطر محسوب می‌شوند، لذا توصیه می‌شود، تست غربالگری GDM، برای تمام زنان حامله، در هفته‌ی ۲٤ تا ۲۸ بارداری انجام شود (۲۵).

در زنانی که قبل از بارداری تحت تست غربالگری دیابت قرار نگرفته‌اند، ممکن است، تست غربالگری قبل از هفته‌ی ۱۵ بارداری انجام شود (۱۷–۲۰). معیارهای تشخیص دیابت، در قبل از هفته‌ی ۱۵ بارداری، همانند افراد غیر باردار است (۲) (جدول ۲). لذا تشخیص دیابت آشکار در این زمان با FBS بزرگتر مساوی ۱۲٦ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در حداقل دو نمونه مجزا داده می‌شود (۲، ۱٤). در هنگام بارداری، یک گلوکز سرم اتفاقی ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا بالاتر در حضور علائم هیپرگلیسمی، تشخیص دیابت آشکار را مطرح می‌کند (۱٤). اگر قبل از هفته‌ی ۱۵ بارداری، دیابت تشخیص داده شود، اغلب نوع ۲ و به ندرت نوع ۱ و تک ژنی خواهند بود. در زنانی که در قبل از هفته‌ی ۱۵ بارداری، تست غربالگری منفی دارند، باید تست غربالگری در هفته‌ی ۲٤ تا ۲۸ بارداری انجام شود (۲).

تاکنون در بسیاری از منابع پزشکی و راهنماهای بالینی، FBS ۱۰۰ تا ۱۲۵ mg/dl در قبل از هفته‌ی ۱۵ بارداری، به عنوان GDM در نظر گرفته شده است. در این افراد توصیه به رعایت رژیم غذایی مناسب، افزایش فعالیت بدنی و پایش قند خون به صورت مرتب (SMBG (Self-monitoring of blood glucose می‌شود و در صورت لزوم، درمان دارویی انجام خواهد شد، همچنین ارتباط مرتب بیمار، با تیم درمانی توصیه می‌شود (۸، ۲٦). اختلال متابولیسم گلوکز در قبل از هفته‌ی ۱۵ بارداری، با FBS ۹۲ تا ۱۰۰ mg/dl تعریف می‌شد (۱٤). اخیراً انجمن دیابت آمریکا، FBS ۱۲۵–۱۱۰ mg/dl یا HbA1C ۵/۹ –٦/٤ درصد در قبل از هفته‌ی ۱۵ بارداری را، اختلال متابولیسم گلوکز، نام‌گذاری نموده و از بکار بردن کلمه‌ی GDM، در قبل از هفته‌ی ۱۵ بارداری، خودداری کرده است. این افراد ممکن است در معرض خطر بالاتر پیامدهای عوارض بارداری و نوزادی (پره اکلامپسی، ماکروزومی، دیستوشی شانه، مرگ قبل از تولد perinatal death) قرار داشته باشند و احتمالاً بیشتر نیازمند انسولین درمانی هستند و خطر این‌که بعداً دارای معیارهای تشخیص GDM شوند بیشتر است (۲، ۲۷–۳۳). HbA1C حدود ۵/۷ درصد، با پیامدهای عوارض پری ناتال همراه نبوده است (۲، ۳٤، ۳۵). از طرفی کارگروه ویژه‌ی خدمات پیشگیرانه‌ی ایالات متحده USPSTF (US Preventive Services Task Force) غربالگری GDM در هفته‌ی ۲٤ تا ۲۸ بارداری را برای تمام زنان باردار توصیه می‌کند و متذکر است، فواید و مضرات غربالگری دیابت بارداری، زودتر از هفته‌ی ۲٤ بارداری نامشخص است و منافع و مضرات احتمالی را نمی‌توان دقیقاً تعیین نمود (۷). به هر حال هنوز، در مورد فواید و مضرات درمان دارویی اختلال متابولیسم گلوکز، در قبل از هفته‌ی ۱۵ بارداری اطلاعات کافی نداریم و نیازمند انجام کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده، می‌باشد.

*گروه‌های مطالعه انجمن بین‌المللی دیابت و بارداری (The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG* تشخیص GDM، با انجام تست یک مرحله‌ای یا دو مرحله‌ای، در نیمه‌ی اول بارداری را تأیید نکرده و معتقد است، از این معیارها، نباید جهت غربالگری در Early pregnancy استفاده نمود (۳٦).

**جدول ۲. معیارهای تشخیص دیابت**

| |
|---|
| FPG ≥ ۱۲۶ mg/dl (۷ mmol/L). تعریف ناشتا بودن: عدم دریافت کالری حداقل به مدت ۸ ساعت.* |
| یا |
| ۲-h PG ≥ ۲۰۰ mg/dl (۱۱/۱ mmol/L) در OGTT تست باید مطابق استاندارد WHO انجام شود و ۷۵ گرم گلوکز بدون آب (anhydrous glucose) در آب حل شود.* |
| یا |
| HbA1C ≤ ۶/۵ ٪ (۴۸ mmol/mol) . آزمایش باید در آزمایشگاههائی انجام شود که از روشهای دارای گواهی NGPS و استاندارد برای سنجش DCCT استفاده کنند. |
| یا |
| در بیمار با علائم کلاسیک هیپر گلیسمی و یا بحران هیپرگلیسمی ، یک گلوکز پلاسمای تصادفی ≥ ۲۰۰ mg/dl (۱۱/۱ mmol/L) |

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; FPG: Fasting plasma glucose; OGTT: Oral glucose tolerance test; WHO: World Health Organization; 2-h PG, 2-h plasma glucose.

در عدم حضور هیپرگلیسمی واضح، به دو نتیجه آزمایش غیرطبیعی در همان نمونه یا در دو نمونه مجزا نیاز است.

*این جدول بر اساس معیارهای تشخیص دیابت در گایدلاین American Diabetes Association (ADA) می‌باشد (۲).

در حال حاضر، نتیجه‌ی اغلب کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده، در مورد درمان متابولیسم غیرطبیعی گلوکز در مراحل ابتدایی بارداری، در دست بررسی است. بنابراین مزیت درمان دیابت در مراحل اولیه‌ی بارداری، هنوز معلوم نیست و نیازمند تحقیقات بیشتر است. انجام مشاوره‌ی تغذیه و تست‌های متناوب گلوکز خون در هر هفته با گلوکومتر، برای مشخص کردن زنان در معرض هیپرگلیسمی، پیشنهاد می‌شود. تناوب تست‌ها، ممکن است به تست روزانه تبدیل شود و اگر FBS به صورت غالب < mg/dl ۱۱۰، قبل از هفته‌ی ۱۸ باشد، ممکن است درمان سودمند، باشد.

هر دو آزمایش FBS و HbA1C، قیمت کمی دارند. مزیت استفاده از HbA1C، راحت بودن انجام آن است و می‌توان آن را به تست‌های پری ناتال اضافه کرد و نیاز به ناشتا بودن ندارد. از معایب HbA1C اینکه در افزایش Turnover گلبول‌های قرمز و هموگلوبیوپاتی‌ها (پایین‌تر) و در آنمی و کاهش Turnover گلبول‌های قرمز (بالاتر) گزارش می‌شود (۳۷). در هفته‌ی ۱۵ بارداری و قبل از آن، استفاده از HbA1C برای غربالگری اختلال متابولیسم گلوکز یا تشخیص دیابت قبلی، مناسب نیست زیرا HbA1C در بارداری جزء معیارهای تشخیص دیابت حاملگی نیست. GDM اغلب دلالت بر نقص زمینه‌ای عملکرد بتا سل‌ها دارد (۳۸)، که با افزایش خطر پیشرفت دیابت، در دوره‌های بعدی زندگی، همراه است، عموماً ولی نه همیشه، دیابت نوع ۲ در مادر بعد از زایمان رخ می‌دهد (۳۹، ۴۰)، چون مداخله‌ی مؤثر، برای پیشگیری وجود دارد (۴۱، ۴۲)، زنان با GDM، باید طولانی‌مدت، تحت تست غربالگری پره دیابت، برای تشخیص زودرس دیابت قرار گیرند (۲).

## پیشنهادات

- در زنان پرخطری که قصد بارداری دارند، انجام تست غربالگری دیابت، قبل از بارداری ضروری است (۲، ۱۴).
- FBS آزمایش مناسب و آسانی برای غربالگری دیابت قبل از بارداری، در زنان پر خطر است (۱۴)
- در زنان پرخطر باردار، قبل از هفته‌ی ۱۵ بارداری، تست غربالگری انجام شود.
- معیار تشخیص دیابت، در اولین ویزیت قبل از بارداری و قبل از هفته‌ی ۱۵ بارداری، برای کشف دیابت تشخیص داده نشده، همان معیارهای استاندارد تشخیص دیابت در افراد غیرباردار است.
- خانم‌هایی که قبل از هفته‌ی ۱۵ بارداری، دارای اختلال متابولیسم گلوکز هستند، در معرض خطر بیشتری برای ابتلاء به پیامدهای عوارض مادر و نوزاد هستند، همچنین با پیشرفت بارداری احتمالاً به انسولین نیاز پیدا می‌کنند و ریسک ابتلاء به GDM در آنان بالاتر است.
- جهت غربالگری اختلال متابولیسم گلوکز، در اوایل بارداری ADA از معیارهای گلوکز ناشتای mg/dl ۱۱۰–۱۲۵ و HbA1c حدود ۶/۴–۵/۹ درصد استفاده کرده است.
- غربالگری GDM در هفته‌ی ۲۴–۲۸ بارداری در تمام زنان انجام شود.
- در زنان GDM، ۴ تا ۱۲ هفته پس از زایمان، باید تست غربالگری دیابت با استفاده از OGTT با ۷۵ گرم گلوکز انجام شود. معیارهای تشخیص دیابت در این زمان، همانند افراد غیر باردار است.
- تمام زنانی که مبتلاء به GDM بوده‌اند، باید طولانی‌مدت هر ۳ سال یکبار برای دیابت و پره دیابت، غربالگری شوند.
- در زنان GDM که پس از زایمان، دچار پره دیابت هستند، جهت پیشگیری از دیابت، باید به صورت طولانی‌مدت، توصیه به تغییر شیوه‌ی زندگی و یا مصرف قرص متفورمین شوند (۲).

## تشخیص

GDM، برای مادر، جنین و نوزاد متولد شده خطر دارد. در مطالعه‌ی (The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) HAPO (۴۳) که یک مطالعه‌ی چند ملیتی بزرگ، با بیش از ۲۳۰۰۰ زن باردار بود، ثابت کرد، خطر عوارض پیامدهای مادری، جنینی و نوزادی به صورت مداوم در اثر عملکرد گلیسمی مادر در هفته ۲۴–۲۸ بارداری ادامه دارد، حتی با گلوکزی که قبلاً در بارداری، در دامنه‌ی طبیعی تلقی می‌شد، عوارض دیده می‌شود. برای اغلب عوارض، آستانه‌ای وجود ندارد. این نتایج باعث شد، معیارهای تشخیصی دقیق‌تری، برای GDM در نظر گرفته شود.

تست تشخیص GDM در هفته‌ی ۲۴ تا ۲۸ به یکی از دو روش زیر داده می‌شود، (جدول ۳) (۲):

۱- روش یک مرحله‌ای (“one-step”) با ۷۵ گرم گلوکز یا ۲- روش دو مرحله‌ای (“two-step”) که روش قدیمی‌تر است و با ۵۰ گرم گلوکز (در حالت غیر ناشتا) غربالگری صورت می‌گیرد، کسانی که تست غربالگری اولیه‌ی مثبت دارند با ۱۰۰ گرم گلوکز در حالت ناشتا تست می‌شوند و تفسیر بر اساس مطالعات Carpenter و Coustan که مطالعات قدیمی‌تر در این حوضه را داشته‌اند صورت می‌گیرد (۴۴). پزشکان صاحب نظر، در مورد میزانی از افزایش PG که باعث بروز خطر در مادر و جنین می‌شود، توافق ندارند، لذا، معیارهای تشخیص GDM در منابع مختلف با یکدیگر متفاوت است (۲).

## روش یک مرحله‌ای

انجمن بین‌المللی گروه مطالعاتی دیابت و بارداری IADPSG معیار تشخیصی GDM را در هفته‌ی ۲۴ تا ۲۸ بارداری بر اساس قند خون

**جدول ۳. بیماریابی و تشخیص دیابت بارداری**

| روش یک مرحله‌ای |
|---|
| انجام تست OGTT با ۷۵ گرم گلوکز و اندازه‌گیری گلوکز پلاسما در حالت ناشتا و ۱ تا ۲ ساعت بعد از آن در هفته‌ی ۲۴ تا ۲۸ بارداری در زنانی که قبلاً دیابت نداشته‌اند.<br>OGTT بعد از حداقل ۸ ساعت ناشتا شبانه بودن در صبحگاه انجام می‌شود.<br>تشخیص GDM وقتی داده می‌شود که هر کدام از جواب‌های گلوکز پلاسما بزرگتر یا مساوی مقادیر زیر باشد:<br>• _ Fasting: ۹۲ mg/dL (۵/۱ mmol/L)<br>• _ ۱ h: ۱۸۰ mg/dL (۱۰/۰ mmol/L)<br>• _ ۲ h: ۱۵۳ mg/dL (۸/۵ mmol/L) |
| **روش دو مرحله‌ای** |
| **مرحله‌ی اول**: تست خوردن ۵۰ گرم گلوکز (GLT) در حالت غیر ناشتا و اندازه‌گیری گلوکز پلاسما ۱ ساعت بعد در هفته‌ی ۲۴–۲۸ بارداری در زنانی که قبلاً دیابت نداشته‌اند.<br>اگر پس از مصرف گلوکز میزان گلوکز پلاسما ۱۳۰، ۱۳۵ یا ۱۴۰ mg/dl (۷/۲ و ۷/۵ یا ۷/۸ mmol/L به ترتیب) باشد تست OGTT با ۱۰۰ گرم گلوکز انجام شود.<br>اگر PG≥ ۲۰۰ mg/dl باشد GDM دارد و نیاز به انجام تست مرحله‌ی بعد ندارد.<br>**مرحله‌ی دوم**: تست OGTT با ۱۰۰ گرم گلوکز در حالت ناشتا انجام شود.<br>تشخیص GDM وقتی داده می‌شود که حداقل جواب ۲ تست گلوکز پلاسما *(در ساعات ۱، ۲ و ۳ ساعت بعد) بزرگتر مساوی مقادیر زیر باشد.<br>معیارهای Carpenter-Coustan:<br>• _ Fasting:۹۵ mg/dL (۵/۳ mmol/L)<br>• _ ۱ h:۱۸۰ mg/dL (۱۰/۰ mmol/L)<br>• _ ۲ h:۱۵۵ mg/dL (۸/۶ mmol/L)<br>• _ ۳ h:۱۴۰ mg/dL (۷/۸ mmol/L) |

GDM: Gestational diabetes mellitus; GLT: Glucose load test; OGTT: Oral glucose tolerance test; PG: Plasma glucose; *American College of Obstetricians and Gynecologists Notes that One Elevated Value Can be Used for Diagnosis (240).

انجمن زنان و مامایی آمریکا بالا بودن یکی از معیارهای فوق را در تشخیص GDM کمک‌کننده می‌داند (۲، ۱۴).

ناشتا و ۱ تا ۲ ساعت پس از مصرف ۷۵ گرم گلوکز (همانند مطالعه‌ی HAPO) قرار داده است. زنانی که در این مطالعه شرکت کردند، شانس پیامد نامطلوب (odds ratio) ۱/۷۵ برابر داشتند. پیش‌بینی می‌شود در روش یک مرحله‌ای، بروز GDM افزایش یابد (از ۵–۶ به ۱۵–۲۰ درصد) چون برای تشخیص، یک تست قند خون بالا به جای دو تست، کافی است (۴۵). بسیاری از مطالعات منطقه‌ای، بر روی این موضوع انجام شده و به این نتیجه رسیده‌اند که با استفاده از کرایتریای فوق، شیوع GDM یک تا سه برابر افزایش می‌یابد (۴۶). پیامد این افزایش تشخیص، تحمیل بار زیاد هزینه‌های پزشکی و زیرساخت‌های پزشکی می‌باشد (۲). لازم به ذکر است، ۸۵–۷۰ درصد زنان تحت درمان برای GDM خفیف را می‌توان، توسط درمان با شیوه‌ی زندگی به تنهایی، مدیریت کرد (۲).

روش یک مرحله‌ای، خطرات طولانی‌مدت Long-term risks پره دیابت مادری و دیابت و متابولیسم گلوکز غیرطبیعی فرزندان را شناسایی می‌کند. در یک مطالعه، فرزندان زنان مبتلا به GDM (تشخیص داده شده با روش یک مرحله‌ای در کوهورت HAPO) را با فرزندان مادران غیر مبتلا به GDM مقایسه کردند، فرزندان مادران مبتلا به GDM در سن ۱۰–۱۴ سالگی دچار شیوع بالاتر اختلال تحمل گلوکز، قند بالاتر در ۳۰ دقیقه، ۱ و ۲ ساعت خلال OGTT و کاهش حساسیت انسولین و Oral disposition index بودند. مقادیر قند خون ناشتا و ۱ تا ۲ ساعت بعد از ۷۵ گرم گلوکز به صورت یکنواخت با پانل پیامد متابولیک فرزندان ارتباط داشت (۴۷، ۴۸). مطالعه‌ی پیگیری HAPO، اثبات کرد که هم افزایش بافت چربی نوزادان و هم هیپرانسولینمیای جنینی (پپتید c بند ناف) در جریان هیپرگلیسمی مادر رخ می‌دهد و هیپرگلیسمی مادر باعث ایجاد چربی در بدن کودک می‌شود (۴۹).

به هر حال، در مورد تأثیر درمان هیپرگلیسمی مادر بر روی دیابت، چاقی و سایر بیماری‌های متابولیک فرزندان، فاقد یافته‌های مناسبی هستیم. برای یافتن پاسخ این سؤال، نیازمند انجام مطالعات بالینی با طراحی مناسب هستیم تا استراتژی تشخیص دیابت یک مرحله‌ای و پیامدهای درمان مادران را پیگیری کند (۲).

## روش دو مرحله‌ای (Tow Step Strategy)

در این روش، در حالت غیرناشتا، ۵۰ گرم گلوکز خوراکی تجویز شده و PG یک ساعت بعد چک می‌شود و اگر نتیجه‌ی تست مختل بود OGTT با ۱۰۰ گرم گلوکز انجام می‌گردد و FBS و PG هر ۱ تا ۳ ساعت (3-h 100-g OGTT) درخواست می‌شود (جدول ۳) (۵۰) و تفسیر بر اساس مطالعات Carpenter و Coustan که مطالعات

قدیمی‌تر در این خصوص را داشته‌اند، صورت می‌گیرد (٤٤).

انجمن آمریکایی زنان و مامائی (College and Gynecologists The American of Obstetricians) ACOG هر کدام از مقادیر ۱۳۰ mg/dl، ۱۳۵ و ۱٤۰ را به عنوان گلوکز مختل متعاقب مصرف ۵۰ گرم گلوکز قبول دارند (۵۱). در یک بررسی مروری سیستماتیک توسط گروه ویژه‌ی خدمات پیشگیرانه‌ی ایالات متحده، گلوکز ۱۳۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر را با ۱٤۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر مورد مقایسه قرار داد (۵۲). در گلوکز ۱٤۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، حساسیت ۷۰–۸۸ درصد و ویژگی ۸۹–٦۹ درصد داشت در حالی‌که گلوکز ۱۳۰ دارای حساسیت (۸۸–۹۹ درصد) و ویژگی ٦٦–۷۷ درصد بود. داده‌ها در مورد گلوکز ۱۳۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، محدود هستند. استفاده از HbA1C، به عنوان تست بیماریابی در هفته‌ی ۲٤–۲۸ بارداری به خوبی تست PG نیست (۵۳). چون در این روش، گلوکز غیر ناشتا اندازه‌گیری می‌شود و روش آسان‌تری است.

در روش دو مرحله‌ای، درمان هیپرگلیسمی مادر با آستانه‌ی بالاتری انجام می‌شود و باعث کاهش ماکروزومی نوزاد، تولد نوزاد بزرگ برای سن بارداری Large-for-gestational-age birth (٥٤) و در رفتگی شانه می‌شود، بدون آنکه باعث افزایش تولد نوزاد کوچک برای سن بارداری (Small-for-gestational-age births) شود. ACOG، اخیراً استفاده از یک نتیجه تست گلوکز بالا به جای دو تست را در روش دو مرحله برای تشخیص بکار برده است و با این روش، تعداد بیماران مبتلا به GDM، مشخصاً افزایش می‌یابد (۵۱).

## بیمارانی که قادر به تحمل گلوکز هیپراسمولار خوراکی نیستند

محلول گلوکز هیپراسمولار بسیار غلیظ مورد استفاده برای GCT (Glucose challenge test) و OGTT می‌توانند، باعث تحریک معده، تأخیر در تخلیه و عدم تعادل اسمزی دستگاه گوارش شود، که منجر به تهوع و در درصد کمی از بیماران، استفراغ گردد (۵۵–۵۷). گزینه‌های پیشنهادی در این موارد عبارتند از: الف) تجویز نوشیدنی گلوکز هیپراسمولار روی یخ، که ممکن است حالت تهوع و استفراغ را کاهش دهد، ب) اگر بیمار در حین OGTT خوراکی استفراغ کرد و مایل بود یک روز دیگر برای آزمایش مجدد مراجعه کند، ممکن است با تجویز یک داروی ضد استفراغ، قبل از انجام تست، بتوان آزمایش را کامل کرد، ج) آزمایش OGTT را می‌توان به جای خوراکی، به صورت داخل وریدی انجام داد، اگرچه این کار به ندرت انجام می‌شود، د) تست FBS دوره‌ای و آزمایش PG یک یا دو ساعت بعد از غذا را می‌توان در افراد باردار در معرض خطر بالای GDM انجام داد. برای مثال، می‌توان از آن‌ها درخواست کرد که یک گزارش هفتگی از پایش مقادیر گلوکز خود را از هفته‌ی ۲٤ تا ۲۸ بارداری (سن بارداری که غربالگری انجام می‌شود) و در هفته‌ی ۳۲ (سن حاملگی با حداکثر مقاومت به انسولین) تهیه کنند. این روش همچنین، برای افراد حامله‌ای که پس از عمل بای‌پس معده Roux-en-Y مبتلا به سندرم دامپینگ هستند، مفید است. این افراد بعید است، محلول گلوکز هیپراسمولار را تحمل کنند (۵۸). پایش مقادیر گلوکز فقط مواردی از GDM را که ممکن است برای هیپرگلیسمی نیاز به مداخله داشته باشند شناسایی می‌کند، ولی قادر به شناسایی همه‌ی موارد GDM نیست.

روش‌های دیگری در بیمارانی که GTT خوراکی را تحمل نمی‌کنند یا از آن خودداری می‌کنند، مورد آزمایش قرار گرفته‌اند، اما توصیه نمی‌شوند زیرا اعتبارسنجی نشده‌اند یا عملکرد ضعیفی دارند (۲).

## HbA1C در بارداری

در یک بررسی سیستماتیک USPSTF، هیچ آستانه‌ای برای HbA1C در سه ماهه‌ی دوم و سوم بارداری که دارای ویژگی و حساسیت خوبی به عنوان تست غربالگری برای GDM باشد یافت نشد (۵۲).

HbA1C، یکی از معیارهای تشخیصی دیابت، در افراد غیرباردار می‌باشد. آزمایش باید در آزمایشگاه‌هایی انجام شود که از روش‌های دارای گواهی NGPS (National Glycohemoglobin Standardization Program) و استاندارد برای سنجش DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) استفاده کنند (۲). لذا در هر کجا که مشغول بکار هستید، باید از دقت بکار گرفته شده در سنجش HbA1C توسط آزمایشگاه مطمئن باشید (۲، ۵۹). HbA1C، در افرادی که دچار کم خونی رقتی، آنمی فقر آهن یا سایر بیماری‌های هماتولوژیک مثل تالاسمی مینور هستند، باید بدقت تفسیر شود (٦۰، ٦۱). بطور کلی در تفسیر HbA1C به دو عاملی که با نتایج تست تداخل می‌کنند، توجه داشته باشید:

*الف) عوامل تداخل‌کننده‌ی با اندازه‌گیری HbA1C*: این عوامل شامل مشتقات ژنتیکی (مثل HbS trait, HbC trait)، افزایش هموگلوبین جنینی (HbF) و مشتقات اصلاح شده‌ی شیمیایی هموگلوبین (مثل Carbamylated hemoglobin در بیماران نارسایی کلیه) می‌باشد، که می‌تواند دقت اندازه‌گیری HbA1C را تحت تأثیر قرار دهد. این تغییرات، به واریانت اختصاصی هموگلوبین، یا روش آزمایشگاهی اندازه‌گیری HbA1C، بستگی دارد (٦۲).

*ب) عواملی که تفسیر HbA1C را تحت تأثیر قرار می‌دهند:* هر عاملی که بقای اریتروسیت‌ها را کوتاه کند، یا باعث کاهش سن اریتروسیت‌ها شود (مثل بهبودی سریع فقدان حاد خون و آنمی همولیتیک)، می‌تواند به صورت کاذب HbA1C را کاهش دهد و این

کاهش به روش آزمایشگاهی بکار رفته ربطی ندارد. نتایج HbA1C در بیماران مبتلا به HbSS، HbCC و HbS با توجه به زمینه‌ی پاتولوژیک این بیماری‌ها، باید با احتیاط تفسیر شود، زیرا گردش سریع گلبول‌های قرمز و نیاز به انتقال خون باعث کاهش HbA1C می‌گردد. لذا تست‌های جایگزین مثل Glycated serum protein یا Glycated albumin باید به جای HbA1C استفاده شود.

آنمی فقر آهن با افزایش HbA1C و فروکتوز آمین همراه است. درمان آنمی فقر آهن هم در افراد مبتلا به دیابت و هم غیر دیابتی، باعث کاهش HbA1C و فروکتوز آمین می‌شود (۶۳-۶۵).

در مطالعات انجام شده روی زنانی که قبل از بارداری، دیابت نداشته‌اند، افزایش HbA1C در محدوده‌ی طبیعی، در زمان بارداری، با پیامدهای نامطلوب همراه بوده است (۳۸). در مطالعه‌ی HAPO نیز، افزایش HbA1C در بارداری، با پیامدهای نامطلوب همراه بود (۳۸). در مطالعات مشاهده‌ای در زنانی که قبل از بارداری مبتلاء به دیابت بوده‌اند، HbA1C کمتر از ۶ -۶/۵ درصد در اوایل بارداری با کم‌ترین پیامدهای نامطلوب جنینی، همراه بوده است (۴-۶، ۴۰). HbA1C، به دلیل افزایش فیزیولوژیک گردش گلبول‌های قرمز، در طی بارداری طبیعی، افت می‌کند. (۴۱-۴۲).

از آن‌جایی که HbA1C، میانگینی از PG را نشان می‌دهد، ممکن است، نتواند هیپرگلیسمی پس از غذا، که با ماکروزومی جنین همراه است را به خوبی نشان دهد. بنابراین از HbA1C، به عنوان یک معیار ثانویه PG، استفاده می‌شود و در بارداری اندازه‌گیری PG، معیار اولیه‌ی کنترل دیابت است. در سه ماهه‌ی دوم و سوم بارداری، HbA1C < ۶ درصد، کم‌ترین خطر تولد نوزاد بزرگ برای سن بارداری (۴۰، ۴۳، ۴۴)، زایمان زودرس (۴۵) و پره اکلامپسی (۱، ۴۶) را دارد. با در نظر گرفتن تمام موارد فوق، HbA1C < ۶ درصد در طی بارداری، مطلوب است، به شرطی که بدون ایجاد هیپوگلیسمی مهم، بتوانیم به آن دست یابیم. از طرفی هیپوگلیسمی، باعث تولد نوزاد با وزن کم برای تولد می‌شود (۴۷). با توجه به تغییر و تبدیل سریع گلبول‌های قرمز در بارداری و تغییرات فیزیولوژیک PG در بارداری ممکن است، اندازه‌گیری HbA1C در فواصل زودتر، لازم باشد (مثلاً ماهیانه یکبار) (۲). توصیه می‌شود در ایران از HbA1C جهت تشخیص GDM استفاده نشود (۱۴).

## اهداف کنترل قند خون در GDM

اهداف درمان گلوکز پلاسما در سه ماهه‌ی اول با سه ماهه‌ی دوم و سوم بارداری، تفاوتی ندارد:

FBS < ۹۵mg/dl

PG ۱ h pp < ۱۴۰ mg/dl (گلوکز یکساعت پس از غذا)

PG ۲ h pp < ۱۲۰ mg/dl (گلوکز دو ساعت پس از غذا)

در حال حاضر شواهد محکمی برای اهداف کنترل قند خون در نیمه‌ی اول بارداری وجود ندارد. لذا از همان اهدافی استفاده می‌گردد که در نیمه‌ی دوم بارداری بکار برده می‌شود (۱۴).

## نتیجه‌گیری

در طی بارداری تمام راهنماهای بالینی، FBS بزرگتر مساوی ۱۲۶ mg/dl (در دو نوبت) و یا PG≥ ۲۰۰ mg/dl در حضور علائم هیپرگلیسمی را به عنوان دیابت آشکار قلمداد می‌کنند. تست غربالگری دیابت با استفاده از روش یک مرحله‌ای یا دو مرحله‌ای در هفته‌ی ۲۴ تا ۲۸ بارداری در تمام زنان باردار باید انجام شود. اما در مورد تعریف و اهمیت تشخیص و درمان GDM در اوایل حاملگی، اختلاف نظر وجود دارد. البته تمام منابع انجام SMBG توسط بیمار و ارائه‌ی نتایج به پزشک معالج و رعایت رژیم غذایی و فعالیت فیزیک مناسب را در این بیماران توصیه می‌کنند و درمان دارویی در صورت لزوم شروع خواهد شد. در هر حال با تحقیق و انجام کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده در آینده، پاسخ صریحی به این موارد داده خواهد شد.

## References

1. Khamseh ME, Sepanlou SG, Hashemi-Madani N, Joukar F, Mehrparvar AH, Faramarzi E, et al. Nationwide prevalence of diabetes and prediabetes and associated risk factors among Iranian adults: Analysis of data from persian cohort study. Diabetes Ther 2021; 12(11): 2921-38.
2. American Diabetes Association. Introduction: Standards of medical care in diabetes-2022. Diabetes Care 2021; 45(Suppl 1): S1-2.
3. Khoshnniat Nikoo M, Abbaszadeh Ahranjani S, Larijani B. A review on the prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) in different regions of Iran. J Diabetes Metab Disord 2009; 8: 7.
4. Jafari-Shobeiri M, Ghojazadeh M, Azami-Aghdash S, Naghavi-Behzad M, Piri R, Pourali-Akbar Y, et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes in Iran: A systematic review and meta-analysis. Iran J Public Health 2015; 44(8): 1036-44.
5. Durnwald C, Werner EF. Gestational diabetes mellitus: Screaning, diagnosis, and prevention. [Online]. [cited 2020 Nov]; Avilable from: URL: https://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-screening-diagnosis-and-prevention
6. Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, et al. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of

diabetes in Canada. Can J Diabetes 2018; 42(Suppl 1): S1-5.
7. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for gestational diabetes: US preventive services task force recommendation statement. JAMA 2021; 326(6): 531-8.
8. Siavash M, Taherian M, Khorasgani MA. Efficacy of bolus insulin calculation by a mobile-based bolus advisor: An open label clinical trial. J Res Med Sci 2015; 20(11): 1064-9.
9. Mirzaei H, Siavash M, Shahnazi H, Abasi MH, Eslami AA. Assessment of the psychometric properties of the Persian version of the diabetes self-management questionnaire (DSMQ) in patients with type 2 diabetes. J Diabetes Metab Disord 2022; 21(1): 123-31.
10. Saadatnia M, Siavash M, Keyhanian K, Hamid A, Amini A, Davoudi V. Cognitive impairment in type 2 diabetic patients treated with metformin in comparison with those taking glibenclamide. J Neurol Stroke 2014; 1(3): 00019.
11. Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. 21th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2022.
12. Huvinen E, Koivusalo SB, Meinilä J, Valkama A, Tiitinen A, Rönö K, et al. Effects of a lifestyle intervention during pregnancy and first postpartum year: findings from the RADIEL study. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103(4): 1669-77.
13. Wahabi HA, Fayed A, Esmaeil S, Elmorshedy H, Titi MA, Amer YS, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of pre-pregnancy care for women with diabetes for improving maternal and perinatal outcomes. PloS One 2020; 15(8): e0237571.
14. Valizadeh M, Hosseinpanah F, Ramezani Tehrani F, Abdi H, Mehran L, Hadaegh F, et al. Iranian endocrine society guidelines for screening, diagnosis, and management of gestational diabetes mellitus. Int J Endocrinol Metab 2020; 19(1): e107906.
15. Poltavskiy E, Kim DJ, Bang H. Comparison of screening scores for diabetes and prediabetes. Diabetes Res Clin Pract 2016; 118: 146-53.
16. Mission JF, Catov J, Deihl TE, Feghali M, Scifres C. Early pregnancy diabetes screening and diagnosis: Prevalence, rates of abnormal test results, and associated factors. Obstet Gynecol 2017; 130(5): 1136-42.
17. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes J, Ohlrogge A, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract 2018; 138: 271-81.
18. Britton LE, Hussey JM, Crandell JL, Berry DC, Brooks JL, Bryant AG. Racial/ethnic disparities in diabetes diagnosis and glycemic control among women of reproductive age. J Womens Health (Larchmt) 2018; 27(10): 1271-7.
19. Robbins C, Boulet SL, Morgan I, D'Angelo DV, Zapata LB, Morrow B, et al. Disparities in preconception health indicators-behavioral risk factor surveillance system, 2013-2015, and pregnancy risk assessment monitoring system, 2013-2014. MMWR Surveill Summ 2018; 67(1): 1-16.
20. Yuen L, Wong VW, Simmons D. Ethnic disparities in gestational diabetes. Curr Diab Rep 2018; 18(9): 1-12.
21. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2010; 203(5): 467.e1-e6.
22. Institute of M, National Research Council Committee to Reexamine IOMPWG. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines. Washington, DC: National Academies Press; 2009.
23. Barnes RA, Wong T, Ross GP, Griffiths MM, Smart CE, Collins CE, et al. Excessive weight gain before and during gestational diabetes mellitus management: What is the impact? Diabetes Care 2019; 43(1): 74-81.
24. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Aktary WM, et al. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. Evid Rep Technol Assess (Full Rep) 2012; (210): 1-327.
25. Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn Jr PL. Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. Am J Obstet Gynecol 1999; 181(4): 798-802.
26. Siavash Dastjerdi M, Tabatabaee A. A roundup of the simplest mobile phone uses in diabetes management. Diabetes Res Clin Pract 2019; 158: 107895.
27. Zhu WW, Yang HX, Wei YM, Yan J, Wang ZL, Li XL, et al. Evaluation of the value of fasting plasma glucose in the first prenatal visit to diagnose gestational diabetes mellitus in china. Diabetes Care 2013; 36(3): 586-90.
28. Hughes RCE, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c ≥5.9% (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. Diabetes Care 2014; 37(11): 2953-9.
29. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Gómez N, Chillarón JJ, Llauradó G, Gortazar L, et al. Association of first-trimester HbA1c levels with adverse pregnancy outcomes in different ethnic groups. Diabetes Res Clin Pract 2019; 150: 202-10.
30. Boe B, Barbour LA, Allshouse AA, Heyborne KD. Universal early pregnancy glycosylated hemoglobin A1c as an adjunct to Carpenter-Coustan screening: an observational cohort study. Am J Obstet Gynecol MFM 2019; 1(1): 24-32.
31. Immanuel J, Simmons D. Screening and treatment for early-onset gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Curr Diab Rep 2017; 17(11): 115.
32. Yefet E, Jeda E, Tzur A, Nachum Z. Markers for undiagnosed type 2 diabetes mellitus during pregnancy-A population-based retrospective cohort study. J Diabetes 2020; 12(3): 205-14.
33. Kattini R, Hummelen R, Kelly L. Early gestational diabetes mellitus screening with glycated hemoglobin: A systematic review. J Obstet Gynaecol Can 2020; 42(11): 1379-84.

**34.** Chen L, Pocobelli G, Yu O, Shortreed SM, Osmundson SS, Fuller S, et al. Early pregnancy hemoglobin A1C and pregnancy outcomes: A population-based study. Am J Perinatol 2019; 36(10): 1045-53.
**35.** Osmundson SS, Zhao BS, Kunz L, Wang E, Popat R, Nimbal VC, et al. First trimester hemoglobin A1c prediction of gestational diabetes. Am J Perinatol 2016; 33(10): 977-82.
**36.** McIntyre HD, Sacks DA, Barbour LA, Feig DS, Catalano PM, Damm P, et al. Issues with the diagnosis and classification of hyperglycemia in early pregnancy. Diabetes Care 2016; 39(1): 53-4.
**37.** Cavagnolli G, Pimentel AL, Freitas PAC, Gross JL, Camargo JL. Factors affecting A1C in non-diabetic individuals: Review and meta-analysis. Clin Chim Acta 2015; 445: 107-14.
**38.** Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? Diabetes Care 2007; 30(Suppl 2): S105-11.
**39.** Noctor E, Crowe C, Carmody LA, Saunders JA, Kirwan B, O'Dea A, et al. Abnormal glucose tolerance post-gestational diabetes mellitus as defined by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. Eur J Endocrinol 2016; 175(4): 287-97.
**40.** Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2002; 25(10): 1862-8.
**41.** Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(12): 4774-9.
**42.** Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, Zhang P, Herman WH, Barrett-Connor E, et al. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the diabetes prevention program outcomes study 10-year follow-up. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(4): 1646-53.
**43.** HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008; 358(19): 1991-2002.
**44.** O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964; 13: 278-85.
**45.** Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study. Diabetes Care 2012; 35(3): 526-8.
**46.** Brown F, Wyckoff J. Application of one-step IADPSG versus two-step diagnostic criteria for gestational diabetes in the real world: Impact on health services, clinical care, and outcomes. Curr Diab Rep 2017; 17(10): 85.
**47.** Lowe WL Jr, Scholtens DM, Kuang A, Linder B, Lawrence JM, Lebenthal Y, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome follow-up study (HAPO FUS): Maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism. Diabetes Care 2019; 42(3): 372-80.
**48.** Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, Hamilton J, Lawrence JM, Lebenthal Y, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome follow-up study (HAPO FUS): Maternal glycemia and childhood glucose metabolism. Diabetes Care 2019; 42(3): 381-92.
**49.** Josefson JL, Scholtens DM, Kuang A, Catalano PM, Lowe LP, Dyer AR, et al. Newborn adiposity and cord blood C-peptide as mediators of the maternal metabolic environment and childhood adiposity. Diabetes Care 2021; 44(5): 1194-202.
**50.** Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. NIH Consens State Sci Statements 2013; 29(1): 1-31.
**51.** ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2018; 131(2): e49-64.
**52.** Donovan L, Hartling L, Muise M, Guthrie A, Vandermeer B, Dryden DM. Screening tests for gestational diabetes: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2013; 159(2): 115-22.
**53.** Khalafallah A, Phuah E, Al-Barazan AM, Nikakis I, Radford A, Clarkson W, et al. Glycosylated haemoglobin for screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. BMJ Open 2016; 6(4): e011059.
**54.** Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. BMJ 2010; 340: c1395.
**55.** Agarwal MM, Punnose J, Dhatt GS. Gestational diabetes: problems associated with the oral glucose tolerance test. Diabetes Res Clin Pract 2004; 63(1): 73-4.
**56.** Fachnie JD, Whitehouse FW, McGrath Z. Vomiting during OGTT in third trimester of pregnancy. Diabetes Care 1988; 11(10): 818.
**57.** Schwartz JG, Phillips WT, Blumhardt MR, Langer O. Use of a more physiologic oral glucose solution during screening for gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 1994; 171(3): 685-91.
**58.** Guelinckx I, Devlieger R, Vansant G. Reproductive outcome after bariatric surgery: a critical review. Hum Reprod Update 2009; 15(2): 189-201.
**59.** Khodabandeh-Shahraki P, Akbari M, Tabatabaee A, Mobasherizadeh S, Siavash M. The accuracy of glycosylated hemoglobin a index measurement in medical laboratories in Isfahan City [in Persian]. J Isfahan Med Scho 2022; 40(673): 368-74.
**60.** Zhang X, Xiao Y, Fan Y. Investigating the reliability of HbA1c monitoring for blood glucose control during late pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) with and without β-thalassemia minor. Diabetes Ther 2018; 9(6): 2305-13.
**61.** Koga M, Morita S, Saito H, Mukai M, Kasayama S. Association of erythrocyte indices with glycated haemoglobin in pre-menopausal women. Diabet Med 2007; 24(8): 843-7.
**62.** Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin

variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. Clin Chem 2001; 47(2): 153-63.

**63.** Sundaram RC, Selvaraj N, Vijayan G, Bobby Z, Hamide A, Dasse NR. Increased plasma malondialdehyde and fructosamine in iron deficiency anemia: effect of treatment. Biomed Pharmacother 2007; 61(10): 682-5.

**64.** Tarim O, Küçükerdoğan A, Günay U, Eralp O, Ercan I. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. Pediatr Int 1999;41(4): 357-62.

**65.** Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. Acta Haematol 2004; 112(3): 126-8.

**DOI:** *10.48305/jims.v40.i695.0931*

**Journal of Isfahan Medical School** **Vol. 40, No. 695, 3rd Week, January 2023**

Received: 03.08.2022 Accepted: 02.10.2022 Published: 11.01.2023

# Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes- A Review Study

Mozhgan Karimifar[1], Mansour Siavash[2]

**Review Article**

## Abstract

Gestational diabetes (GDM) refers to diagnosis of diabetes at 24 to 28 weeks of pregnancy. GDM fetuses and mothers are at risk for numerous adverse outcomes. Diabetes screening should be done before pregnancy in all high-risk women who plan to become pregnant. GDM screening at 24 to 28 weeks of pregnancy with one-stage or two-stage method is recommended in all women. The criteria for diagnose of diabetes in the first perinatal visit and before the 15th week of pregnancy to detect undiagnosed diabetes are the same as the standard criteria for diagnosing diabetes in non-pregnant people. Women who have a glucose metabolism disorder before the 15th week of pregnancy are at a higher risk for maternal and infant complications. In addition, with the progress of pregnancy, they may need insulin and the risk of GDM is higher in them. Fasting glucose of 110-125 mg/dl and HbA1C of about 5.9-6.4% before the 15th week of pregnancy is known as glucose metabolism disorder, blood glucose monitoring is recommended in these women. Women with GDM should have a glucose tolerance test 4 to 12 weeks after delivery. The criteria for diagnose of diabetes at this time are the same as for non-pregnant people. All women with GDM should be screened for diabetes and prediabetes every 3 years.

**Keywords:** Gestational diabetes; Glycated hemoglobin A; Glucose tolerance test; Screening; Diagnosis; Pregnancy

**Citation:** Karimifar M, Siavash M. **Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes- A Review Study.** J Isfahan Med Sch 2023; 40(695): 931-41.

1- Assistant Professor of Endocrinology, Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor of Endocrinology, Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Mansour Siavash, Professor of Endocrinology, Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: siavash@med.mui.ac.ir

## *Editorial Board (In alphabetical order)*

| | |
|---|---|
| 1. Khosrow Adeli PhD | Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada |
| 2. Ali Akhavan MD | Assistant Professor of Radiation Oncology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 3. Mohammadreza Akhlaghi MD | Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 4. Reza Amin MD | Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran |
| 5. Babak Amra MD | Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 6. Saeed A. Jortani PhD | Professor of Pathology, University of Louisville, Louisville, KY, USA |
| 7. Reza Bagherian-Sararoudi PhD | Associate Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 8. Majid Barekatain MD | Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 9. Ken Bassett MD, PhD | Professor of Therapeutics Initiative, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada |
| 10. Ahmad Chitsaz MD | Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 11. Shahin Emami PhD | Department of Biochemistry, Saint Antoine Hospital, French Institute of Health and Medical Research, Paris, France |
| 12. Ebrahim Esfandiary MD, PhD | Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 13. Ahmad Esmaeilzadeh PhD | Professor of Nutrition, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran |
| 14. Ziba Farajzadegan MD | Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 15. Aziz Gahari MD | Professor of Plastic Surgery, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada |
| 16. Jafar Golshahi MD | Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 17. Mostafa Hashemi MD | Associate Professor of Otolaryngology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran |
| 18. Saied Morteza Heidari MD | Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 19. Ali Hekmatnia MD | Professor of Radiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 20. Fariba Iraji MD | Professor of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 21. Faramarz Ismail-Beigi MD, PhD | Professor of Endocrinology, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, OH, USA |
| 22. Roya Kelishadi MD | Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 23. Behnaz Khani MD | Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 24. Majid Keirollahi PhD | Associate Professor of Genetics and Molecular Biology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 25. Parvin Mahzooni MD | Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 26. Marjan Mansourian PhD | Assistant Professor of Epidemiology and Biostatistics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 27. Mohammad Mardani MD | Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 28. Mehdi Modarres-Zadeh MD | Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran |
| 29. Etie Moghisi MD | Associate Professor of Endocrinology, Marina Diabetes and Endocrinology Center, Marina del Rey, CA, USA |
| 30. Mohammadreza Nourbakhsh PhD | Professor of Physiotherapy, North Georgia College, Dahlonega, GA, USA |
| 31. Farzin Pourfarzad PhD | Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, the Netherlands |
| 32. Masoud Pourmoghaddas MD | Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 33. Maryam Radahmadi PhD | Associate Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 34. Hassan Razmju MD | Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 35. Reza Rouzbahani MD | Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 36. Masih Saboori MD | Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 37. Mohammad Reza Safavi MD | Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 38. Rasoul Salehi PhD | Assistant Professor of Genetics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 39. Mansour Sholevar MD | Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 40. Mohammadreza Sharifi MD, PhD | Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran |
| 41. Masoud Soheilian MD | Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran |

# JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 40, No. 695, January 2023

**Isfahan University of Medical Sciences**



**Chairman:** Saied Morteza Heidari MD **Emerita Editor-in-Chief:** Roya Kelishadi MD

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



**Owner:**
Isfahan University of Medical Sciences
Email: publication@mui.ac.ir

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

**Executive Manager:** Marjan Zareian MD
**Office Secretary:** Bentolhoda Heidari

**Publisher:**
**Arman Research Institute**

Email: armri.org@gmail.com

http://armri.org

Tel/fax: +98 31 36532345

Circulation: 500

**This journal is indexed in the following indexers**

- Scopus
- EMBASE
- Chemical Abstracts
- Directory of Open Access Journals (DOAJ)
- Google Scholar
- Islamic World Science Citation Center (ISC)
- WHO/EMRO/Index Medicus
- Scientific Information Database (SID)
- Academic Search Complete EBSCO Publishing databases
- Magiran
- Index Copernicus
- Index Academicus
- Iran Medex

The online version is available in; IUMS website (www.journals.mui.ac.ir/jims), Iran



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

# JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Print ISSN: 1027-7595
Online ISSN: 1735-854x

**Weekly** Vol. 40, No. 695, 3rd Week, January 2023


## *Original Articles*


**The Effect of Ultrasound Therapy in the Presence of Combined Zinc Oxide/Gold Nanocomposite on Melanoma Cell Line** ..... **923**
Arman Esmailzadeh, Ahmad Shanei, Neda Attaran, Najmeh Najmoddin, Atena Shirazi, Seyed Hossein Hejazi

**Investigating the Genetic Sequence of Exons and Exon-intron Junction Sequences of CFTR Gene by PCR Method in Families Suspected of Cystic Fibrosis in Khuzestan Province** ..... **930**
Leili Delfi Fallah, Maryam Mehdi Sasan, Zahra Shahpouri Arani, Mahin Baratvand, Hashem Kazem


## *Review Article*


**Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes- A Review Study** ..... **941**
Mozhgan Karimifar, Mansour Siavash



http://jims.mui.ac.ir