جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت درمان

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت

شناسنامه و استاندارد خدمت

فرآوری سلولهای بنیادی مزانشیمی انسانی به منظور پزشکی بازساختی و سلول درمانی

زمستان ۱۳۹۹

تدوین و تنظیم:

دکتر جواد وردی

دکتر سید ایمان سیحون

دکتر امیر اله وردی

باهمکاری (به ترتیب حروف الفبا)**:**

دکتر نسرین بیات

دکتر مریم خیری

دکتر مهدی شادنوش

دکتر شیوا شریف

دکتر جمشید کرمانچی

دکتر سید عبدالرضا مرتضوی طباطبایی

دکتر مهدی یوسفی

زیر نظر:

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماری ها

مقدمه:

درمان با استفاده از سلول های بنیادی مزانشیمی رویکردی نوین را در ترمیم و بازسازی اندام ها و بافت ها پدید آورده است. ویژگی های منحصر بفرد این سلول ها آنها را به گزینه های مناسب برای درمان های مبتنی بر پزشکی بازساختی و سلول درمانی تبدیل کـرده اسـت و بی خطر بودن استفاده از این سلول ها در مطالعات متعددی به اثبات رسیده است. از سلول های بنیادی مزانشـیمی مـی توانـد در بیمـاری پیوند علیه میزبان، ترمیم زخم، استئوآرتریت، ترمیم بافتهای عصبی و بیماری کرون استفاده نمود.

الف) عنوان دقیق خدمت مورد بررسی (فارسی و لاتین) به همراه کد ملی:

فرآوری سلولهای بنیادی مزانشیمی انسانی به منظور پزشکی بازساختی و سلول درمانی

Processing of Human Mesenchymal Stem Cells For Regenerative Medicine And Cell Therapy

ب) تعریف و تشریح خدمت مورد بررسی :

سلولهای بنیادی مزانشیمی (MSC[1]) برای اولین بار از مغز استخوان جداسازی شد و پس از آن از سایر بافت های بدن، از جمله بافت چربی، بند ناف، جفت، ژل وارتون و غیره جدا گردید. یکی از قابلیت های بارز سلول های بنیادی مزانشیمی قابلیت تمایز به رده های مختلف سلولی و ترمیم بافت های آسیب دیده می باشد. از دیگر خصوصیت های بارز این سلول ها تعدیل واکنش های التهابی و افزایش ترمیم بافت های آسیب دیده می باشد. سلول های استرومایی مزانشیمی (MSCs) سلول های بنیادی با توانایی ترمیم و کاهش واکنش های سیستم ایمنی می باشد. از این قابلیت سلول های بنیادی مزانشیمی به عنوان فرآورده بیولوژیک موثر برای درمان بیماری ها استفاده می گردد. در این شناسنامه و استاندارد خدمت به طور کامل شرایط فراهم آوری سلول های بنیادی مزانشیمی به منظور استفاده بالینی توضیح داده شده است.

ج)مراحل انجام خدمت:

- **جداسازی، کشت و تکثیر سلول های بنیادی مزانشیمی:**

روش جداسازی سلولهای بنیادی مزانشیمی، بسته به نوع بافتی که سلول از آن جدا می شود، متفاوت می باشد. لذا فرآیند جداسازی سلولهای بنیادی مزانشیمی براساس نوع بافت به صورت جدا گانه در این شناسنامه و استاندارد خدمت بیان می گردد.

۱.جداسازی، کشت و تکثیر سلول های مزانشیمی انسانی مشتق از بافت چربی:

به منظور جداسازی سلول های بنیادی مزانشیمی از بافت چربـی احتیـاج بـه نمونـه گیـری از بافـت چربـی نـواحی دور شـکم بـه روش لیپوساکشن می باشد. ۳۰-۷ روز قبل از دریافت نمونه بافتی، آزمایشات ویروسی شـامل HCV, HIV1,2, HBV, HTLV1,2 انجـام شـود. پس از جداسازی نمونه بافت چربی باید در شرایط کاملا استریل به واحد پذیرش نمونه اتـاق تمیـز بخـش پزشـکی بازسـاختی و سـلول درمانی بیمارستان تحویل داده شود و پس از اطمینان از صحت مشخصات ظاهری نمونه و مندرجات مورد نیاز در فرم ارسال شده شـامل

[1] Mesenchymal Stromal Cells

نام بیمار، سن بیمار، شماره یا کد نمونه، تاریخ و ساعت نمونه برداری و نام پزشک معالج از اتاق عمل، نمونه پذیرش شده و جهت جدا سازی به بخش فرآوری اتاق تمیز ارسال گردد.

روش کار

- ظرف نمونه پس از انتقال نمونه بافت چربی به واحد فرآوری اتاق تمیز، با الکل ٪۷۰ ضد عفونی گردد و سپس به داخل هود لامینار که از قبل روشن می باشد منتقل شود.
- درب ظرف حاوی نمونه در زیر هود و در شرایط استریل باز شود و با استفاده از پیپت نمونه بافت چربی به میزان ۲۰ میلی لیتر به فالکون ۵۰ میلی لیتری منتقل گردد.
- ۱۰ میلی لیتر از بافت چربی برای بررسی آلودگی باکتریایی، قارچی و ویروسی در فالکون استریل به آزمایشگاه سلول درمانی منتقل گردد.
- بر روی ظرف حاوی نمونه بافت چربی برچسب مشخصات نمونه با عنوان نمونه تحت آزمایش و قرنطینه زده شود.
- ظرف حاوی نمونه تا زمان استخراج سلول می تواند به مدت ٢٤ ساعت در دمای یخچال٤ تا ٨ درجه سانتیگراد نگهداری شود.
- نمونه چربی با حجم مساوی از بافر فسفات بدون کلسیم و منیزیم شستشو داده شود. (۵ بار این مرحله تکرار شود.)
- پس از شستشوی بافت چربی و خارج کردن مایع زیر بافت چربی از فالکون به وسیله پیپت به اندازه مساوی از حجم بافت چربی آنزیم کلاژناز را با درجه بالینی با غلظت ٪۰/۱ (محلول در بافر HBSS) اضافه شود و مخلوط بافت چربی و آنزیم به مدت ٤٥ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه گردد. (۳۷ درجه سانتی گراد، ٪۵CO2 و رطوبت ٪۹۵) هر ۵ دقیقه فالکون تکان داده شود تا آنزیم به خوبی با بافت مخلوط گردد. در صورت وجود شیکر در انکوباتور، شیکر بر روی ۳۰ دور در دقیقه تنظیم گردد.
- فالکون ها از انکوباتور خارج شود و با دور ۵۰۰g به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ گردد.
- محلول رویی دور ریخته شود و به رسوب سلولی ۱۰ میلی لیتر PBS IX اضافه شود.
- پس از پیپتاژ کامل رسوب سلولی در PBS IX، سوسپانسیون سلولی بار دیگر در ۵۰۰g به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شود.
- محلول رویی دور ریخته شود و رسوب سلولی در ۲ میلی لیتر محیط کشت به صورت سوسپانسیون در آورده شود.
- سوسپانسیون سلولی به ترتیب از مش استرینرهای ۱۰۰ و ٤٠ میکرومتری عبور داده شود و سوسپانسیون سلولی نهایی در فلاسک T-75 حاوی ۱۲ میلی لیتر محیط کشت انتقال داده شده و جهت کشت دادن به انکوباتور منتقل گردد.
- پس از یک شب (حدود ۸ تا۱۰ ساعت)، به منظور خارج کردن سلول های شناور، محیط کشت بطور کامل دور ریخته شود.
- سلول های چسبنده با ۵ میلی لیتر بافر PBS1X شستشو داده شود و پس از آن، ۱۲ میلی لیتر محیط کشت تازه به فلاسک اضافه گردد و پس از آن به انکوباتور کشت سلولی منتقل گردد.

- روزانه فلاسک‌ها زیر میکروسکوپ مشاهده شوند و پس از رسیدن به تراکم سلولی۹۰٪، سلول ها توسط ۳ میلی لیتر آنزیم TrypLE از کف فلاسک جدا شود و با ۵ میلی لیتر از PBS 1X شستشو داده شود و سپس به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۵۰۰g سانتریفیوژ شده و رسوب سلولی به فلاسک‌های T-175 حاوی ۲۵ میلی لیتر محیط کشت منتقل گردد.
- سلول ها پس از رسیدن تراکم سلولی٪۹۰ پاساژ داده شوند. هر بچ سلولی قبل از تزریق به بیمار ۳ بار پاساژ داده شود و قبل از تزریق به بیمار یا ذخیره در بانک سلولی، نمونه سلولی جهت تأیید سلامت و توانایی به آزمایشگاه سلول درمانی ارسال گردد.
- سلول ها قبل از تزریق در حجم مناسبی از نرمال سالین به صورت سوسپانسیون درآورده شود و پس از شمارش سلولی و محاسبه درصد سلول های زنده، آماده تزریق و ارسال به بخش گردد.
- بر روی فرآورده سلولی آماده تزریق، باید نام بیمار، کد پذیرش بیمار، نوع بیماری، نوبت تزریق، دوز سلول، شماره بچ سلولی درج شود.

۲.جداسازی، کشت و تکثیر سلول های مزانشیمی انسانی مشتق از بافت های جنینی (بندناف، ژل وارتون، جفت)

به منظور جداسازی سلول های بنیادی مزانشیمی از بند ناف لازم است نمونه بند ناف زنان باردار پس از زایمان دریافت گردد. اهدا کننده بند ناف باید رضایت نامه اخلاقی کتبی را امضا نماید و سن بارداری کمتر از ۳۰ هفته نباشد. آزمایشات ویروسی شامل HCV, HIV1,2, HBV, HTLV1,2 برای اهدا کننده انجام پذیرد. نمونه بند ناف باید در شرایط کاملا استریل به واحد پذیرش بخش پزشکی بازساختی و سلول درمانی تحویل داده شده و پس از اطمینان از صحت مشخصات ظاهری نمونه و ثبت مشخصات نمونه شامل نام بیمار، سن بیمار، شماره یا کد نمونه، تاریخ و ساعت نمونه برداری و نام پزشک معالج پذیرش شود. نمونه باید جهت جداسازی سلولهای بنیادی مزانشیم به اتاق تمیز ارسال گردد.

روش کار

- ظرف حاوی نمونه بند ناف به واحد فرآوری اتاق تمیز منتقل گردد.
- ظرف حاوی نمونه بند ناف با الکل٪۷۰ ضد عفونی شده و به داخل هود لامینار منتقل گردد.
- درب ظرف حاوی نمونه در زیر هود و در شرایط استریل باز شود و مقداری از بافت بند ناف برای بررسی آلودگی باکتریایی، قارچی و ویروسی در فالکون استریل به آزمایشگاه سلول درمانی منتقل گردد.
- بر روی ظرف حاوی نمونه برچسب مشخصات نمونه با عنوان نمونه تحت آزمایش و قرنطینه ثبت گردد.
- بافت مورد نظر با ۱۰ میلی لیتر بافر فسفات بدون کلسیم و منیزیم شستشو داده شود (۳ بار).
- انتهای ناحیه بافت جنینی مورد نظر با پنس گرفته شود و با استفاده از یک قیچی بافت مورد نظر جدا شود.
- نمونه بافت جداسازی شده شسته شده و به پلیت ۱۰ سانتیمتری انتقال داده شود و توسط اسکالپل کاملا قطعه قطعه شود.
- نمونه های خرد شده با PBS شستشو داده شود.
- قطعات بافت را در فلاسک T-75 اکسپلنت شود.
- محیط کشت به فلاسک حاوی بافت اکسپلنت شده افزوده و فلاسک داخل انکوباتور قرارگیرد.

- محیط کشت سلول ها را به صورت یک روز در میان تعویض شود و فلاسک در انکوباتور کشت سلول قرار داده شود.
- سلول ها پس از رسیدن تراکم سلولی ٪۹۰ پاساژ داده شده و هر بچ سلولی قبل از تزریق به بیمار، ۳ بار پاساژ داده شده و قبل از تزریق به بیمار یا ذخیره در بانک سلولی، نمونه سلولی جهت تأیید سلامت و کارایی به آزمایشگاه سلول درمانی ارسال گردد.
- سلول ها قبل از تزریق در حجم مناسبی از نرمال سالین به صورت سوسپانسیون درآورده و پس از شمارش سلولی و محاسبه درصد سلول های زنده، آماده تزریق و ارسال به بخش گردد.
- بر روی فرآورده سلولی آماده تزریق باید نام بیمار، کد پذیرش بیمار، نوع بیماری، نوبت تزریق، دوز سلول، شماره بچ سلولی باید درج شود.

۳.جداسازی، کشت و تکثیر سلول های مزانشیمی انسانی مشتق از مغز استخوان

- آسپیراسیون نمونه مغز استخوان توسط پزشک متخصص خون و سرطان در اتاق عمل انجام گردد.
- نمونه مغز استخوان در ظروف استریل به اتاق تمیز منتقل و پذیرش گردد.
- ظرف حاوی نمونه آسپیره مغز استخوان با الکل ٪۷۰ ضد عفونی شده و به داخل هود لامینار منتقل گردد.
- درب ظرف حاوی نمونه در زیر هود و در شرایط استریل باز شود و مقداری از نمونه آسپیره مغز استخوان برای بررسی آلودگی باکتریایی، قارچی و ویروسی در فالکون استریل به آزمایشگاه سلول درمانی منتقل گردد.
- بر روی ظرف حاوی نمونه برچسب مشخصات نمونه با عنوان نمونه تحت آزمایش و قرنطینه ثبت گردد.
- نمونه در داخل اتاق تمیز و در شرایط استریل زیر هود به وسیله بافر رقیق شود.
- ابتدا فایکول به داخل فالکون ۱۵ میلی لیتری اضافه شده و سپس هم حجم آن نمونه رقیق شده به آرامی با استفاده از پیپت استریل به لوله فالکون اضافه شود.
- سپس با دور ٤۰۰g در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شود.
- سلولهای تک هسته ای از سایر لایه ها جدا و به آن حدود ۹ میلی لیتر محیط کشت اضافه گردید.
- سپس با دور ٤۰۰g به مدت ۱۰ دقیقه و دمای ۲۵ درجه سانتی گراد سانتریفوژ شود.
- مایع رویی سلولی به فلاسک T-75 انتقال داده شود و فلاسک به داخل انکوباتور(دمای۳۷ درجه سانتیگراد و ٪۵ دی اکسیدکربن) انتقال داده شود.
- سلول ها پس از رسیدن تراکم سلولی ٪۹۰ پاساژ داده شده و هر بچ سلولی قبل از تزریق به بیمار، ۳ بار پاساژ داده شده و قبل از تزریق به بیمار یا ذخیره در بانک سلولی، نمونه سلولی جهت تأیید سلامت و کارایی به آزمایشگاه سلولی ارسال گردد.
- سلول ها قبل از تزریق در حجم مناسبی از نرمال سالین به صورت سوسپانسیون درآورده و پس از شمارش سلولی و محاسبه درصد سلول های زنده آماده تزریق و ارسال به بخش گردد.
- بر روی فرآورده سلولی آماده تزریق باید نام بیمار، کد پذیرش بیمار، نوع بیماری، نوبت تزریق، دوز سلول، شماره بچ سلولی درج شود.

- **سنجش سلامت وکارایی سلول**

فرآورده های سلولی به عنوان فرآورده تازه یا منجمد، به صورت اتولوگ و نیز آلوژن استفاده می شوند. قبل از استفاده از فرآورده های سلولی لازم است سلامت و کارایی آن مورد تایید قرار گیرد. برای این منظور بر روی فرآورده سلولی آزمایشاتی از قبیل ارزیابی سلامت سلولی(استریل بودن، آلودگی اندوتوکسینی و آلودگی مایکوپلاسمایی) و هویت/ کارایی سلولی (تعداد سلول، زنده مانی، ایمونوفنوتایپ، پتانسیل تمایز به دودمان های چربی، غضروف و استخوان)، پایداری ژنتیکی[1](کاریوتایپ) انجام می پذیرد که در صورت تأیید سلامت و کارایی سلول اجازه آزادسازی و انتقال به بخش درمانی صادر می گردد.

۱.آزمایشات ارزیابی سلامت سلولی:

سنجش استیریلیتی بر روی محصول سلولی:

برای ارزیابی استریل بودن فرآورده سلولی از نظر آلودگی قارچی، باکتریایی و ویروسی از سوسپانسیون سلولی نمونه برداری می شود. نمونه برداری از نمونه بافتی اولیه در سه مرحله قبل از فرآوری، ذخیره سازی و آزاد سازی محصول نهایی انجام گیرد. همچنین تمامی مواد اولیه برای تولید سلول نیز از نظر استریلیتی باید کنترل شود. نتایج تمامی آزمایشات و سایر اطلاعات (شامل Lot Number هر مادهی اولیه) توسط کارکنان آموزش دیده ثبت شود.

روش کار:

- نمونه برداری در اتاق تمیز و در زیر هود لامینار انجام شود. (با استفاده از سرنگ استریل ۵ میلی لیتری)
- به منظور بررسی آلودگی باکتریایی و قارچی از روش کشت BacT/ALERT باید استفاده شود. پس از نمونه برداری در پوش بطری های کشت خون BacT/ALERT به وسلیه الکل۷۰٪ استریل شود و نمونه با استفاده از سرسوزن سرنگ به داخل بطری کشت خون تلقیح گردد.
- بطری ها به خوبی تکان داده شود و به آزمایشگاه سلول درمانی ارسال گردد.
- تمام داده ها روی فرم ها یا برچسب های اختصاصی، ثبت گردد.
- بطری داخل دستگاه قرار گیرد و مکررا چک و نتایج ثبت شود.
- در پایان دوره انکوباسیون نتایج ارزیابی شود:

✓ نمونه منفی: اگر رشدی تشخیص داده نشود.

✓ نمونه مثبت: اگر رشدی تشخیص داده شود. subculture های جامد و مایع باید جهت تایید مثبت بودن هر نمونه انجام شود.

- نمونه سلولی از لحاظ آلودگی ویروسی(HCV,HBV,CMV,EBV ,HIV1,2,HTLV1,2 ,Parvovirus B-19,AAV,HPV,HSV) و انگلی(توکسوپلاسما و تریپانوما پالیدوم) به روش Realtime PCR مورد ارزیابی قرار گیرد.

❖ لازم به ذکر است تست های آلودگی ویروسی، قارچی و باکتریایی برای تمامی مواد اولیه تولید سلول نیز انجام شود.

---

[1] Genetic Stability

روش کار برای کشت دوم در موارد مثبت آلودگی باکتریایی و قارچی:

- یک میلی لیتر از نمونه مثبت بطری کشت BacT/ALERT روی پلیت بلاد آگار، EMB آگار و لوله حاوی محیط کشت تایو گلیکولات به صورت Subculture کشت داده شود.
- محیط های کشت در انکوباتور ۳۷ درجه به مدت ۲٤ ساعت انکوبه گردد.
- کلونی های رشد کرده بر روی محیط های کشت افتراقی جهت انجام تست های افتراقی میکروبیولوژی جهت تأیید سوش میکروبی و مشاهده اسمیر میکروسکوپی و رنگ آمیزی گرم استفاده گردد.
- پس از مشخص شدن هویت سوش باکتریایی یا آلودگی قارچی نتایج توسط آزمایشگاه سلول درمانی ثبت و گزارش شده و نمونه سلولی در هر مرحله از فرآیند فرآوری حذف شود.

سنجش آلودگی اندوتوکسینی:

این تکنیک برای تشخیص اندوتوکسین های باکتریایی در محصول نهایی انجام می شود. سنجش اندوتوکسین فقط بر روی محصول نهایی انجام می شود. در این روش از یک تکنیک کروموژنیک با تکیه بر ایجاد رنگ پس از تجزیه کمپلکس پپتید-کروموژن سنتتیک در اثر واکنش با (LAL[1])، استفاده می شود. زمان لازم برای ایجاد رنگ (زمان شروع) به طور مستقیم وابسته به غلظت اندوتوکسین در نمونه است. (نتیجه مورد قبول: $\leq$5 EU/Kg)

سنجش آلودگی مایکوپلاسمایی:

برای سنجش آلودگی محصولات سلولی به مایکوپلاسما باید از کیت های تشخیص آلودگی مایکوپلاسما به روش PCR استفاده نمود. هشت سوش باکتریایی مایکوپلاسمایی که به احتمال زیاد کشت سلولی را آلوده می‌کنند عبارتند از:

M. salivarium, and A. laidlawii. arginini, M. fermentans, M. hominis, M.hyorhinis, M. orale, M. pirum,

نمونه هایی که از نظر مایکوپلاسما مثبت هستند توسط یک محصول PCR با سایز محصول مشخص در ژل آگارز شناسایی می‌شوند.

- نمونه منفی: هیچ باند مشخصی درمحدوده قابل انتظار در محصول تکثیر شده وجود نداشته باشد.
- نمونه مثبت: باند اختصاصی محصول در نمونه‌ی تکثیر شده وجود داشته باشد.

در صورت آلودگی مایکوپلاسمایی بچ فرآورده سلولی باید حذف شده و اتاق تمیز از نظر وجود آلودگی مایکوپلاسمایی ضدعفونی گردد.

۲.آزمایشات تعیین هویت/کارایی سلولی

بررسی فنوتایپ سلولی :

مطابق انجمن بین المللی سلول درمانی (ISCT)، سلول های بنیادی مزانشیمی باید CD90, CD73 و CD105 را بیان کند و فاقد بیان حداقل دو مورد از مارکرهای CD34, CD45، CD14 یا CD11b و CD79α یا CD19 و مولکولهای سطحی HLA-DR باشد. تعیین هویت سلول های بنیادی مزانشیمی با استفاده از دستگاه فلوسلیتومتری انجام می گردد.

[1] Limulus Amoebocyte Lysate

بررسی مشخصات مورفولوژی سلول:

سلول های بنیادی مزانشیمی در زیر میکروسکوپ باید دارای مورفولوژی دوکی شکل و چسبنده باشند.

بررسی قدرت تمایز سلولی:

برای تأیید هویت سلولی سلول های بنیادی مزانشیمی باید قدرت تمایزی این سلول ها به رده سلول های استخوانی، غضروف و چربی مورد بررسی قرار گیرد و حداقل تمایز به دو رده از سه رده مذکور تأیید گردد.

ارزیابی نتایج:

در صورت تایید هر سه مورد ذیل هویت سلول مورد تأیید قرار می گیرد

- نتایج مثبت برای CD90، CD105 و CD73 در لولهMSC %90≤ :MSC tube
- نتایج مثبت برای CD45 /CD34/CD14/CD20/HLA-DR در لوله MSC : %10≤:MSCtube
- تمایز موفقیت آمیز به حداقل ۲ رده سلولی از ۳ رده سلولی غضروف، چربی و استخوان.

آزمایشات درصد زندمانی سلول

این سنجش با استفاده از دستگاه فلوسایتومتری و یا روش MTT و یا شمارش دستی با لام نئوبار انجام می‌شود. در روش فلوسایتومتری قابلیت زنده ماندن سلول بر اساس توانایی رنگهای فلورسنت مانند PI در عبور از غشای آسیب دیده سلولهای مرده و اتصال به DNA دو رشته ای و شناسایی توسط فلوسایتومتری می باشد. در روش شمارش سلول به روش دستی با لام نئوبار از رنگ متیلن بلو برای افتراق تعداد سلول های زنده از مرده و همچنین شمارش تعداد سلول انجام می شود. این سنجش پس از هر پاساژ سلولی و بر روی محصول به عنوان آزمایش آزاد سازی برای محصول نهایی انجام می گردد.(معیارهای آزاد سازی فرآورده سلول آماده تزریق: قابلیت زنده ماندن سلول: ≤ ۹۰٪)

۳.بررسی پایداری ژنتیکی:

بررسی پایداری کروموزومی به منظور تأیید پایداری ژنتیکی سلول با استفاده از روش های مولکولی انجام می شود. سلولهای انسانی دارای ۲۳ جفت کروموزوم از جمله ۲۲ جفت اتوزوم و یک جفت کروموزوم جنسی هستند که در مجموع ٤٦ کروموزوم در هر سلول دارند. در سلولهای توموری، ناپایداری کروموزومی یکی از مشخصه های تشکیل تومور در نظر گرفته شده است. برای بررسی خطر تومورزایی سلول از تکنیک کاریوتیپ برای جدا کردن کروموزوم ها و مشاهده کروموزوم ها در سلول ها استفاده شود. در این تکنیک کروموزوم های سلول در مرحله متافاز مورد ارزیابی و مشاهده قرار گیرد و ناهنجاری های کروموزومی از نظر تعداد کروموزوم و شکستگی های کروموزومی نباید وجود داشته باشد.

د)ملاحظات مدت زمان نگهداری و انتقال فرآورده سلولی:

فرآورده سلولی پس از تأیید سلامت و کارآیی سلولی به صورت آماده تزریق در سرنگ یا کیسه تزریق در داخل یک محفظه تاریک و استریل به بخش ارسال می گردد. فرآورده سلولی آماده تزریق باید در زنجیره سرد منتقل شود. لذا در محفظه علاوه بر فرآورده سلولی آماده تزریق بسته های یخ نیز قرار داده می شود تا دمای محفظه در هنگام انتقال بین ۲ تا ۸ درجه سانتی گراد باقی بماند. لازم به ذکر

است که فرآورده سلولی نباید به طور مستقیم با یخ در تماس باشد لذا فرآورده سلولی در داخل نایلون حبابدار قرار داده می شود و جهت تنظیم و رصد دمای داخل محفظه یک عدد دماسنج دیجیتال نیز در محفظه قرار می گیرد. پس از انتقال فرآورده سلولی به بخش باید قبل از تزریق به بیمار به دمای محیط رسانده شود و سپس به آرامی تکان داده شود تا سوسپانسیون فرآورده سلولی به صورت یکنواخت درآید و پس از آن به بیمار تزریق گردد. حدفاصل آزادسازی سلول از اتاق تمیز تا تزریق آن در بخش باید کمتر از ۳ ساعت باشد.

ه) تواتر ارائه خدمت (تعداد دفعات مورد نیاز / فواصل انجام)

یکبار

و) افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز (Order) خدمت مربوطه:

پزشک متخصص و فوق تخصص صاحب صلاحیت تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی به منظور پزشکی بازساختی و سلول درمانی:

- پزشک فوق تخصص خون و سرطان جهت تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی در درمان GVHD حاد مقاوم به استروئید
- پزشک فوق تخصص گوارش و کبد جهت تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی در درمان بیماری کرون
- پزشک فوق تخصص جراحی پلاستیک، ترمیمی و سوختگی – فلوشیپ سوختگی جهت تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی در درمان زخم (اسکار حاصل از سوختگی، زخم پای دیابتی ایسکمیک).
- پزشک فوق تخصص جراحی عروق جهت تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی در درمان زخم (اسکار حاصل از سوختگی، زخم پای دیابتی ایسکمیک).
- پزشک فوق تخصص روماتولوژی جهت تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی در درمان استئوآرتریت
- پزشک متخصص ارتوپدی جهت تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی در درمان استئوآرتریت
- پزشک متخصص مغز و اعصاب جهت تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی در درمان فلج مغزی

ز) افراد صاحب صلاحیت جهت ارائه خدمت مربوطه:

- دکترای تخصصی علوم سلولی کابردی
- دکترای تخصصی پزشکی مولکولی
- دکترای تخصصی فارماکولوژی

ح) عنوان و سطح تخصص های مورد نیاز (استاندارد) برای سایر اعضای تیم ارائه کننده خدمت:

ردیف	عنوان تخصص	تعداد موردنیاز به طور استاندارد به ازای ارائه هر خدمت	میزان تحصیلات مورد نیاز	سابقه کار و یا دوره آموزشی مصوب در صورت لزوم	نقش در فرایند ارائه خدمت
۱	علوم آزمایشگاهی احراز صلاحیت شده و کلیه رشته های مرتبط	٤ نفر	کارشناسی و بالاتر	–	کارشناس آزمایشگاه

ط) استانداردهای فضای فیزیکی و مکان ارائه خدمت:

مجموعه خدمات جداسازی و تکثیر سلول تنها در بخش پزشکی بازساختی و سلول درمانی بیمارستان ها بر اساس آیین نامه تأسیس بخش پزشکی بازساختی و سلول درمانی در بیمارستان ها قابل انجام می باشد.

ی) تجهیزات پزشکی سرمایه ای به ازای هر خدمت:

ردیف	تجهیزات	کاربرد در فرآیند خدمت	تعداد خدمات قابل ارائه در واحد زمان
۱	انکوباتور CO2	جهت جداسازی، تکثیر و کنترل سلامت و کارایی سلول	۲ عدد به ازای کل بخش
۲	میکروسکوپ نوری اینورت	جهت جداسازی، تکثیر و کنترل سلامت و کارایی سلول	۲ عدد به ازای کل بخش
۳	سانتریفیوژ	جهت جداسازی، تکثیر و کنترل سلامت و کارایی سلول	۳ عدد به ازای کل بخش
٤	ست سمپلر متغیر	جهت جداسازی، تکثیر و کنترل سلامت و کارایی سلول	٤ ست به ازای کل بخش
٥	میکروسکوپ نوری ساده	کنترل سلامت و کارایی سلول	۱ عدد به ازای کل بخش
٦	فریزر منفی ۲۰	جهت جداسازی، تکثیر و کنترل سلامت و کارایی سلول	۲ عدد به ازای کل بخش
۷	انواع هود لامینار	جهت جداسازی، تکثیر و کنترل سلامت و کارایی سلول	۳ عدد به ازای کل بخش
۸	بن ماری	کنترل سلامت و کارایی سلول	۱ عدد به ازای کل بخش
۹	یخچال آزمایشگاهی	جهت جداسازی، تکثیر و کنترل سلامت و کارایی سلول	۲ عدد به ازای کل بخش
۱۰	فریزر منفی ۸۰	جهت جداسازی، تکثیر و کنترل سلامت و کارایی سلول	۲ عدد به ازای کل بخش
۱۱	(controlled –rate, free cell freezing container)coocell	جهت جداسازی، تکثیر و کنترل سلامت و کارایی سلول	۱ عدد به ازای کل بخش
۱۲	Automated cell thawing system	جهت جداسازی، تکثیر و کنترل سلامت و کارایی سلول	۱ عدد به ازای کل بخش
۱۳	پیپتور برقی	جهت جداسازی، تکثیر و کنترل سلامت و کارایی سلول	۳ عدد به ازای کل بخش
١٤	سل کانتر	کنترل سلامت و کارایی سلول	۱ عدد به ازای کل بخش
۱٥	دستگاه الایزا ریدر	کنترل سلامت و کارایی سلول	۱ عدد به ازای کل بخش
١٦	اتوکلاو	جهت جداسازی، تکثیر و کنترل سلامت و کارایی سلول	۱ عدد به ازای کل بخش
۱۷	PCR	کنترل سلامت و کارایی سلول	۱ عدد به ازای کل بخش
۱۸	Real-time PCR	کنترل سلامت و کارایی سلول	۱ عدد به ازای کل بخش
۱۹	دستگاه الکتروفورز	کنترل سلامت و کارایی سلول	۱ عدد به ازای کل بخش
۲۰	تانک الکتروفرز	کنترل سلامت و کارایی سلول	۱ عدد به ازای کل بخش
۲۱	Digital Gel documentation system	کنترل سلامت و کارایی سلول	۱ عدد به ازای کل بخش
۲۲	دستگاه فلوسیتومتری	کنترل سلامت و کارایی سلول	۱ عدد به ازای کل بخش
۲۳	نانودراپ	کنترل سلامت و کارایی سلول	۱ عدد به ازای کل بخش
٢٤	UV Spectrophotometer/Photometer	کنترل سلامت و کارایی سلول	۱ عدد به ازای کل بخش
۲٥	تانک ازت	جهت ذخیره سازی سلول	۱ عدد به ازای کل بخش
٢٦	پمپ تانک ازت	جهت ذخیره سازی سلول	۱ عدد به ازای کل بخش
۲۷	مخزن ذخیره ازت	جهت ذخیره سازی سلول	۱ عدد به ازای کل بخش
۲۸	BacT Alert	کنترل سلامت و کارایی سلول	۱ عدد به ازای کل بخش
۲۹	شمارنده ذرات	جهت پایش ذرات در اتاق تمیز	۱ عدد به ازای کل بخش

ک) داروها، مواد و لوازم مصرفی پزشکی جهت ارائه هر خدمت:

ردیف	اقلام مصرفی مورد نیاز	میزان مصرف (تعداد)
۱	فالکون ۱۵ و ۵۰ میلی لیتری	۵۰ عدد
۲	پیپت ۲، ۵، ۱۰ و ۲۵	۱۲ عدد
۳	پلیت ٤ خانه	٤ عدد
٤	تیپ های کریستالی و زرد و آبی	۲۰۰ عدد
۵	فلاسک T175	۵۰ عدد
٦	مش٤۰ و ۱۰۰ میکرونی	۱ عدد
۷	ماسک	۱۰ عدد
۸	دستکش	۲۰ عدد
۹	اسکالپل	۲ عدد
۱۰	کیت تشخیص مایکوپلاسما	۱ عدد
۱۱	محیط کشت	۳۰۰۰ میلی لیتر
۱۲	گاز CO2	۱کپسول
۱۳	بافر PBS بدون کلسیم و منیزیم	۸۰۰ میلی لیتر
۱٤	کلاژناز تیپ ٤	۵۰ میلی گرم
۱۵	الکل ۷۰٪	۲۰۰ میلی لیتر
۱٦	فلاسک T-75	۲۵ عدد
۱۷	سرنگ استریل ۱۰ml	۱۰ عدد
۱۸	تریپان بلو	۵ میلی لیتر
۱۹	فایکول گرید بالینی	۵۰ میلی لیتر
۲۰	بطری کشت بی هوازی BacT/ALERT	۳ عدد
۲۱	سرم فیزیولوژی	۱۰۰۰ میلی لیتر
۲۲	کرایو ویال	۱۰ عدد
۲۳	گاز استریل	۱۰ عدد
۲٤	محیط انجماد DMSO	۱۲ میلی لیتر
۲۵	آنتی بادی CD73,CD90,CD105,CD34,CD45	۱ میکرو لیتر به ازای هر آنتی بادی
۲٦	کیت تشخیص اندوتوکسین LAL	۱ عدد
۲۷	کیت تشخیص HIV	۱ عدد
۲۸	کیت تشخیص HIV1,2	۱ عدد
۲۹	کیت تشخیص HBV	۱ عدد
۳۰	کیت تشخیص HCV	۱ عدد
۳۱	کیت تشخیص HTLV1,2	۱ عدد
۳۲	کیت تشخیص HSV	۱ عدد
۳۳	کیت تشخیص HPV	۱ عدد
۳٤	کیت تشخیص CMV	۱ عدد
۳۵	کیت تشخیص Parvo B-19	۱ عدد
۳٦	کیت تشخیص TOXO	۱ عدد
۳۷	کیت تشخیص TREPANOMA PALIDOM	۱ عدد

ل) استانداردهای ثبت(شامل گزارش نتایج درمانی و ثبت در پرونده بیمار و بررسی های حین درمان از جملـه سـوابق بیمار و تلفیق دارویی):

- ثبت نتایج آزمایشات سلول
- ثبت مستندات ترخیص سلول
- ثبت مستندات کشت سلول
- ثبت مستندات فهرست دستگاهها
- ثبت مستندات کنترل کیفی و سرویس ها دوره ای دستگاه ها
- ثبت مستندات مواد مصرفی جهت کشت سلول و آزمایشات سلامت و کارایی سلول
- ثبت SOP های تولید سلول، سلامت و کارایی سلول و بانک سلول
- ثبت مستندات محصولات سلولی در حال آزمایش، قرنطینه و تأیید نشده
- ثبت مستندات سرویس های دوره ای هواساز هایژنیک اتاق تمیز
- ثبت دما، فشار و رطوبت نسبی اتاق تمیز
- ثبت بازدید روزانه هواساز هایژنیک اتاق تمیز
- SOP های نظافت اتاق تمیز، نحوه ورود به اتاق تمیز، نحوه پوشیدن لباس اتاق تمیز
- دستورالعمل پذیرش بیمار تا تزریق سلول و پیگیری های بعدی پس از تزریق سلول
- ثبت فلوچارت سازمانی بخش و شرح وظایف پرسنل
- ثبت استاندارد های ذخیره سازی سلول و بانک سلول

ن) اندیکاسیون های دقیق جهت تجویز خدمت:

۱. اندیکاسیون درمان استئوآرتریت (کلیه شرایط زیر در بیماری استئوآرتریت جهت اقدام درمانی الزامی است):

- درد استئوآرتریت که بر فعالیتهای روزانه تأثیر می گذارد.
- BMI کمتر از ۳۵
- ناکارآمدی سایر درمانهای محافظه کارانه در درمان استئوآرتریت
- استئوآرتریت مفصل گرید ۲ و گرید ۳ اولیه کلگرن (تشخیص توسط رادیوگرافی ایستاده، رخ و نیم رخ)
- VASبیمار بیشتر یا مساوی ۵ باشد.
- دفرمیتی یا آسیب واضح داخل یا خارج مفصلی که بتواند علایم بیمار را توجیه کند و با روشهای دیگر بهتر قابل درمان باشد، وجود نداشته باشد.

۲. اندیکاسیون درمان GVHD مقاوم به درمان(کلیه شرایط زیر در درمان GVHD مقاوم به درمان جهت اقدام درمانی الزامی است):

- GVHD حاد با درجه II-IV که نیاز به درمان سیستمیک کورتون دارد و به درمان کورتون پاسخ نمی دهد.
- GVHD حاد با درجه III یا IV شامل تظاهرات پوستی، کبد و یا دستگاه گوارش می باشد و یا GVHD حاد با درجه II که کبد و یا دستگاه گوارش را درگیر کند و همراه یا بدون عوارض همزمان پوستی باشد.
- عدم پاسخ به درمان عبارتست از عدم بهبودی بیمار با تجویز ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در روز متیل پردنیزولون یا معادل آن در ۳ روز متوالی تجویز دارو
- عوارض گوارشی شامل اسهال با حجم مدفوع <۵۰۰ میلی لیتر در روز در غیاب حالت تهوع یا استفراغ در صورت عدم وجود عفونت روده ای ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل و سیتومگالوویروس یا تجویز خوراکی منیزیم
- عملکرد کلیوی بیمار باید مطلوب باشد و کلیرانس کلیوی کراتینین >۳۰ میلی لیتر در دقیقه به ازای هر ۱/۷۳ متر مربع سطح بدن باشد.

۳. اندیکاسیون درمان بیماری فلج مغزی اندیکاسیون(کلیه شرایط زیر در درمان فلج مغزی جهت اقدام درمانی الزامی است):

- فلج مغزی اسپاستیک (دیپارتیک ، کوادریپارتیک و همی پارتیک)
- سنین بین ۱٤-۱ سال
- شاخص (GMFC) بین ۵-۲ باشد.
- عدم ابتلا به اختلال تشنج یا تشنج کنترل شده
- شواهدی تایید کننده در تصویربرداری مغز حاکی از بیماری فلج مغزی

٤. اندیکاسیون درمان بیماری کرون (کلیه شرایط زیر در درمان بیماری کرون جهت اقدام درمانی الزامی است):

- عدم پاسخ به درمان های استروئیدی و یک سرکوب کننده سیستم ایمنی
- شاخص CDAI بین ۲۵۰ تا ٤۵۰
- آندوسکوپی یا رادیوگرافی بیماری کرون ایلئوس یا روده بزرگ یا هر دو را تأیید نماید.
- نتیجه آزمایش خون CRP حداقل ۵ میلی گرم در لیتر (۰/۵ میلی گرم در دسی لیتر) باشد.
- شاخص CDAI حداقل ۳۰۰ باشد.

۵. اندیکاسیون درمان زخم (اسکار سوختگی، زخم پای دیابتی ایسکمیک) (کلیه شرایط زیر در درمان درمان زخم جهت اقدام درمانی الزامی است):

❖ زخم پای دیابت ایسکمیک:

- گرید زخم پای دیابتی واگنر با شاخص واگنر ۱ الی ۲
- افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ یا نوع ۲ با زخم غیر بهبود یافته به مدت حداقل ٤ هفته

- شاخص (ABI[1]) بزرگتر یا برابر با ۰/۷
- HbA1C <۱۲
- سایز زخم بین ۲ الی ۲۰ سانتی متر مربع
- عدم استفاده از داروهایی که ممکن است در بهبود زخم تداخل داشته باشند، مانند کورتیکو استروئیدها، عوامل سرکوب کننده سیستم ایمنی و عوامل سیتوتوکسیک

❖ اسکار حاصل از زخم سوختگی درجه دو و بالاتر

س) شواهد علمی در خصوص کنترااندیکاسیون های دقیق خدمت:

- عدم وجود نمونه کافی بافت جهت فرآوری سلولی
- وجود آلودگی ویروسی، باکتریایی و قارچی در نمونه بافت جهت فرآوری سلولی

ع) مدت زمان ارائه هر واحد خدمت:

ردیف	عنوان تخصص	میزان تحصیلات	مدت زمان مشارکت در فرایند ارائه خدمت	نوع مشارکت در قبل، حین و بعد از ارائه خدمت
۱	دکترای تخصصی علوم سلولی کاربردی، دکترای تخصصی پزشکی مولکولی، دکترای تخصصی فارماکولوژی	Ph.D	۱ هفته کاری	مسئول فنی فرآوری سلول و آزمایشات سلولی
۲	کارشناس علوم آزمایشگاهی و رشته های مرتبط	کارشناسی و بالاتر	۱ هفته کاری	کارشناس فرآوری سلول و انجام آزمایشات سلولی

[1] Ankle Brachial Index

منابع:

1. *Regenerative Medicine - from Protocol to Patient 1. Biology of Tissue Regeneration. 2016. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-27583-3>.*
2. *Regenerative Medicine - from Protocol to Patient 2. Stem Cell Science and Technology. 2016. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-27610-6>.*
3. *Steinhoff, Gustav. Regenerative Medicine - from Protocol to Patient: 3. Tissue Engineering, Biomaterials and Nanotechnology. 2016. <http://lib.myilibrary.com?id=915682>.*
4. *Regenerative Medicine - from Protocol to Patient 4. Regenerative Therapies I. 2016. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-28293-0>.*
5. *Steinhoff, Gustav. Regenerative Medicine - from Protocol to Patient: 5. Regenerative Therapies II. Cham: Springer, 2016.*
6. *Gee, Adrian P. Cell Therapy: CGMP Facilities and Manufacturing. New York: Springer, 2009.*
7. *Pham, Phuc Van. Stem Cell Processing. 2016. <http://brad.idm.oclc.org/login?url=https://doi .org/10.1007/978-3-319-40073-0>.*
8. *Gnecchi, Massimiliano. Mesenchymal Stem Cells: Methods and Protocols. 2016. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3584-0>.*
9. *Turksen, Kursad. Stem Cells and Good Manufacturing Practices Methods, Protocols, and Regulations. 2015.*
10. *Mesenchymal Stem Cell Assays and Applications. 2011. <https://doi.org/10.1007/978-1-60761-999-4>.*
11. *Vemuri, Mohan C., Lucas G. Chase, and Mahendra S. Rao. Mesenchymal Stem Cell Assays and Applications. 2017.*
12. *Giancola R., Bonfini T., and Iacone A. 2012. "Cell Therapy: CGMP Facilities and Manufacturing". Muscles, Ligaments and Tendons Journal. 2, no. 3: 243-247.*
13. *Chen, Xiao-Dong. A Roadmap to Non-Hematopoietic Stem Cell-Based Therapeutics: From the Bench to the Clinic.*
14. *SanDiego:ElsevierScience&Technology,2018.<https://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspxp=5507692>.*
15. *Arjmand, Babak. Perinatal Tissue-Derived Stem Cells: Alternative Sources of Fetal Stem Cells. 2016.*
16. *Timmins, Nick, Kiel, M., Gunther, M., Heazlewood, C., Doran, Michael, Brooke, G., and Atkinson, Kerry. Closed system isolation and scalable expansion of human placental mesenchymal stem cells. Wiley-VCH Verlag, 2012.*
17. *Bagher Larijani, Hamidreza Aghayan, Parisa Goodarzi, Fereshteh Mohamadi-Jahani, Abbas Norouzi-Javidan, Ahmad Reza Dehpour, Khadijeh Fallahzadeh, Forough Azam Sayahpour, Kazem Bidaki, and Babak Arjmand. 2015. "Clinical Grade Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cell Banking". Acta Medica Iranica. 53.*

18. *Li, Jun, Haisen Huang, and Ximing Xu. 2017. "Biological Characteristics and Karyotiping of a New Isolation Method for Human Adipose Mesenchymal Stem Cells in Vitro". Tissue and Cell. 49, no. 3: 376-382.*

- **تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد**

بسمه تعالی

فرم تدوین راهنمای تجویز

عنوان استاندارد	کد RVU	کاربرد خدمت		افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	ارائه کنندگان اصلی صاحب صلاحیت	شرط تجویز		محل ارائه خدمت	تواتر خدمتی		مدت زمان ارائه	توضیحات
		بستری	سرپایی			اندیکاسیون	کنتراندیکاسیون		تعداد دفعات مورد نیاز	فواصل انجام		
فرآوری سلولهای بنیادی مزانشیمی انسانی به منظور پزشکی بازساختی و سلول درمانی				*پزشک فوق تخصص خون و سرطان جهت تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی در درمان GVHD حاد مقاوم به استروئید *پزشک فوق تخصص گوارش و کبد جهت تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی در درمان بیماری کرون *پزشک فوق تخصص جراحی پلاستیک، ترمیمی و سوختگی-فلوشیپ سوختگی جهت تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی در درمان زخم (اسکار حاصل از سوختگی، زخم پای دیابتی ایسکمیک). *پزشک فوق تخصص جراحی عروق جهت تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی در درمان زخم (اسکار حاصل از سوختگی، زخم پای دیابتی ایسکمیک) *پزشک فوق تخصص روماتولوژی جهت تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی در درمان استئوآرتریت *پزشک متخصص ارتوپدی جهت تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی در درمان استئوآرتریت *پزشک متخصص مغز و اعصاب جهت تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی در درمان فلج مغزی	*دکترای تخصصی علوم سلولی کاربردی *دکترای تخصصی پزشکی مولکولی *دکترای تخصصی فارماکولوژی	۱.برای درمان استئوآرتریت موارد زیر کاربرد دارد(کلیه شرایط زیر در درمان بیماری استئوآرتریت جهت اقدام درمانی الزامی است): *درد استئوآرتریت که بر فعالیتهای روزانه تأثیر می گذارد. BMI کمتر از ۳۵ *ناکارآمدی سایر درمانهای محافظه کارانه در درمان استئوآرتریت *استئوآرتریت مفصل گرید ۲ و گرید ۳ اولیه کلگرن (تشخیص توسط رادیوگرافی ایستاده، رخ و نیم رخ) VAS بیمار بیشتر یا مساوی ۵ باشد. *دفرمیتی یا آسیب واضح داخل یا خارج مفصلی که بتواند علایم بیمار را توجیه کند و با روشهای دیگر بهتر قابل درمان باشد، وجود نداشته باشد. ۲. برای درمان GVHD مقاوم به درمان موارد زیر مورد بررسی قرار گیرد: (کلیه شرایط زیر در درمان بیماری GVHD حاد مقاوم به درمان جهت اقدام درمانی الزامی	*عدم وجود نمونه کافی بافت جهت فرآوری سلولی *وجود آلودگی ویروسی، باکتریایی و قارچی در نمونه بافت جهت فرآوری سلولی	بخش پزشکی بازساختی و سلول درمانی	یکبار	ندارد	۱ هفته	-

						است): *GVHD حاد با درجه II-IV که نیاز به درمان سیستمیک کورتون دارد و به درمان کورتون پاسخ نمی دهد. *GVHD حاد با درجه III یا IV شامل تظاهرات پوستی، کبد و یا دستگاه گوارش می باشد و یا GVHD حاد با درجه II که کبد و یا دستگاه گوارش را درگیر کند و همراه یا بدون عوارض همزمان پوستی باشد. *عدم پاسخ به درمان عبارتست از عدم بهبودی بیمار با تجویز ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در روز متیل پردنیزولون یا معادل آن در ۳ روز متوالی تجویز دارو *عوارض گوارشی شامل اسهال با حجم مدفوع <۵۰۰ میلی لیتر در روز در غیاب حالت تهوع یا استفراغ در صورت عدم وجود عفونت روده ای ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل و سیتومگالوویروس یا تجویز خوراکی منیزیم *عملکرد کلیوی بیمار باید مطلوب باشد و کلیرانس کلیوی کراتینین >۳۰ میلی لیتر در دقیقه به ازای هر ۱/۷۳ متر مربع سطح بدن باشد. ۳.برای بیماری فلج مغزی موارد زیر مورد بررسی قرار می گیرد: (کلیه شرایط زیر در درمان بیماری						

						فلج مغزی جهت اقدام درمانی الزامی است): *فلج مغزی اسپاستیک(دیپارتیک،کوادریپارتیک و همی پارتیک) * سنین بین ۱۴-۱ سال *شاخص(GMFC) بین ۵-۲ باشد. *عدم ابتلا به اختلال تشنج یا تشنج کنترل شده *شواهدی تایید کننده در تصویربرداری مغز حاکی از بیماری فلج مغزی ۴.برای بیماری کرون موارد زیر مورد بررسی قرار می گیرد: (کلیه شرایط زیر در درمان بیماری کرون جهت اقدام درمانی الزامی است): *عدم پاسخ به درمان های استروئیدی و یک سرکوب کننده سیستم ایمنی *شاخص CDAI بین ۲۵۰ تا ۴۵۰ *آندوسکوپی یا رادیوگرافی بیماری کرون ایلئوس یا روده بزرگ یا هر دو را تأیید نماید. *نتیجه آزمایش خون CRP حداقل ۵ میلی گرم در لیتر (۰/۵ میلی گرم در دسی لیتر) باشد. *شاخص CDAI حداقل ۳۰۰ باشد. ۵.برای زخم (اسکار حاصل از سوختگی، زخم پای دیابتی ایسکمیک) موارد زیر مورد بررسی قرار می گیرد (کلیه شرایط						

						زیر در درمان زخم جهت اقدام درمانی الزامی است): -زخم پای دیابت ایسکمیک: *گرید زخم پای دیابتی واگنر با شاخص واگنر ۱ الی ۲ *افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ یا نوع ۲ با زخم غیر بهبود یافته به مدت حداقل ٤ هفته. *شاخص (ABI) بزرگتر یا برابر با ۰/۷. * HbA1C<۱۲ *سایز زخم بین ۲ الی ۲۰ سانتی متر مربع. *عدم استفاده از داروهایی که ممکن است در بهبود زخم تداخل داشته باشند، مانند کورتیکواستروئیدها، عوامل سرکوب کننده سیستم ایمنی و عوامل سیتوتوکسیک. -اسکار حاصل از زخم سوختگی درجه دو و بالاتر						

- **تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.**

فرم شماره ۱. ارزیابی بیماران مبتلا به ضایعه فلج مغزی

	MOTION L	MOTION R	SELECTIVITY, STRENGTH L	SELECTIVITY, STRENGTH R
HIPS				
Flexion				
Extension				
Thomas test				
knee 0				
knee 90				
Abduction				
hips extended				
hips flexed				
Adduction				
Ober test				
Internal rotation				
External rotation				
Anteversion				
KNEE				
Extension				
Flexion				
prone				
supine				
Popliteal angle				
unilateral				
bilateral				
HS shift				
Extensor lag				
Patella alta				
TIBIA				
TF angle				
BM axis				
2nd toe test				
ANKLE SUBTALAR				
Dorsiflexion				
knee 90				
knee 0				
Confusion test				
Plantarflexion				
Anterior tibialis				
Posterior tibialis				
Peroneus longus				
Peroneus brevis				
Extensor hallucis longus				
Flexor hallucis longus				
STANDING POSTURE				
BALANCE				
COMMENTS				

	FOOT POSITION L	FOOT POSITION R
FOOT NON-WEIGHTBEARING		
Subtalar neutral		
Hindfoot position		
Hindfoot motion		
eversion		
inversion		
Arch		
Midfoot motion		
Forefoot position 1		
Forefoot position 2		
Bunion def.		
1st MTP DF		
FOOT WEIGHTBEARING		
Hindfoot position		
Midfoot position		
Forefoot position 1		
Forefoot position 2		
SPASTICITY (Ashworth Scale)		
Hip flexors		
Adductors		
Hamstrings		
Rectus femoris		
Plantarflexors		
Posterior tibialis		
Ankle clonus		
POSTURE / TRUNK		
Abdominal Strength		
Back Extensor Strength		
LIG LAXITY		
LEG LENGTH		

Selectivity Grade Key

0 - Only patterned movement observed.
1 - Partially isolated movement observed.
2 - Completely isolated movement observed

Ashworth Scale

1 - No increase in tone
2 - Slight increase in tone
3 - More marked increase in tone
4 - Considerable increase in tone
5 - Affected part rigid

فرم شماره ۲. ارزیابی بیماران مبتلا به ضایعه فلج مغزی

Hypertonia Assessment Tool

Clinical assessment of seven different features of hypertonia based on definitions of tone for different body areas (Head/Neck is added)

		Body Part									
		Head/Neck		Upper Extremity				Lower Extremity			
Items in Order of Administration	**Type of Hypertonia**			Left		Right		Left		Right	
		Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No
1. Increased involuntary movements or postures of the designated limb with tactile stimulus of a distant body part.	Dystonia										
2. Increased involuntary movements or postures with purposeful movement of a distant body part.	Dystonia										
3. Velocity dependent resistance to passive stretch.	Spasticity										
4. Presence of a spastic catch	Spasticity										
5. Equal resistance to passive stretch during bi-directional movement of a joint	Rigidity										
6.Increased tone with movement of a distant body part	Dystonia										
7. Maintenance of limb position after passive movement.	Rigidity										

Scoring: check if present or absent

فرم شماره ۳. ارزیابی بیماران مبتلا به GVHD حاد

Acute GVHD assessment should be completed at onset, on change of treatment or when GVHD resolved.
(Assessment should follow CIBMTR guidelines)

Patient Name: _____ **DOB:** _____ **KPS:** _____

Date of BMT: _____ **Days Since Transplant:** _____

Date of Onset of aGVHD: _____ **On Immunosuppressants:** ☐ Yes ☐ No

GVHD Treatment: ☐ Steroids ☐ Prograf ☐ CellCept ☐ Other: _____

Assessment Completed By: _____ **Date Completed On:** _____

aGVHD Staging and Grading:

Provide values and select most appropriate staging for each organ system involved.

STAGE	SKIN: _____ %BSA of rash[a]	LIVER: Bilirubin _____ mg/dl[b]	GUT: _____ ml[c]
0	☐ None	☐ Within normal limits	☐ None
1	☐ Maculopapular, on <25% BSA	☐ 2.0-3.0 mg/dl	☐ > 500 ml/day or persistent nausea[d]
2	☐ Maculopapular, on 25-50% BSA	☐ 3.1-6.0 mg/dl	☐ > 1000 ml/day
3	☐ Generalized erythroderma, on >50% BSA	☐ 6.1-15.0 mg/dl	☐ > 1500 ml/day
4	☐ Generalized erythroderma with bullae formation/desquamation	☐ > 15.0 mg/dl	☐ Severe abd. pain, with or without ileus

a. Use "Rule of Nines" (Table below) or burn chart to determine extent body surface area (BSA) involved with rash.
b. Range given as total bilirubin. Downgrade one stage if an additional cause of elevated bilirubin has been documented.
c. Volume of diarrhea for adults. For pediatric patients, volume should be based on BSA. Downgrade one stage if additional cause documented.
d. Persistent nausea with histologic evidence of GVHD in the stomach or duodenum.

GRADE[e]	SKIN	LIVER	GUT
☐ 0	None	None	None
☐ I	Stage 1-2	None	None
☐ II	Stage 3	Stage 1	Stage 1
☐ III	-	Stage 2-3	Stage 2-4
☐ IV[f]	Stage 4	Stage 4	-

e. Criteria for grading: minimum degree of involvement required to confer that grade.
f. Grade IV may also include lesser organ involvement with an extreme decrease in performance status.

Body Area	Percentage	Total
Each Arm	9%	18%
Each Leg	18%	36%
Chest/Abd	18%	18%
Back	18%	18%
Head	9%	9%

Physician Signature: _____ **Date:** _____

فرم شماره۴. ارزیابی استئوآرتریت

Patient Name:_____ **Date of Birth:** ____/_____/_____ Day Month Year

Gender: ? F ? M **Age**:_____ **Date of Examination:**_____/_____/____ Day Month Year

Generalized Laxity:	?tight	?normal	?lax	
Alignment:	?obvious varus	?normal	?obvious valgus	
Patella Position:	?obvious baja	?normal	?obvious alta	
Patella Subluxation/Dislocation:	?centered	?subluxable	?subluxed	?dislocated
Range of Motion (Ext/Flex):	Index Side: passive_____/_____/_____		active_____/_____/_____	
	Opposite Side: passive_____/_____/_____		active_____/_____/_____	

SEVEN GROUPS		FOUR GRADES A Normal	B Nearly Normal	C Abnormal	D Severely Abnormal	*Group Grade A	B	C	D
1.	**Effusion**	? None	? Mild	? Moderate	? Severe	?	?	?	?
2.	**Passive Motion Deficit**								
	ΔLack of extension	? <3°	? 3 to 5°	? 6 to 10°	? >10°				
	ΔLack of flexion	? 0 to 5°	? 6 to 15°	? 16 to 25°	? >25°	?	?	?	?
3.	**Ligament Examination** (manual, instrumented, x-ray)								
	ΔLachman (25° flex) (134N)	? -1 to 2mm	? 3 to 5mm(1+) ? <-1 to –3	? 6 to 10mm(2+) ? <-3 stiff	? >10mm(3+)				
	ΔLachman (25° flex) manual max	? -1 to 2mm	? 3 to 5mm	? 6 to 10mm	? >10mm				
	Anterior endpoint:	? firm		? soft					
	ΔTotal AP Translation (25° flex)	? 0 to 2mm	? 3 to 5mm	? 6 to 10mm	? >10mm				
	ΔTotal AP Translation (70° flex)	? 0 to 2mm	? 3 to 5mm	? 6 to 10mm	? >10mm				
	ΔPosterior Drawer Test (70° flex)	? 0 to 2mm	? 3 to 5mm	? 6 to 10mm	? >10mm				
	ΔMed Joint Opening (20° flex/valgus rot)	? 0 to 2mm	? 3 to 5mm	? 6 to 10mm	??10mm				
	ΔLat Joint Opening (20° flex/varus rot)	? 0 to 2mm	? 3 to 5mm	? 6 to 10mm	? >10mm				
	ΔExternal Rotation Test (30° flex prone)	? <5°	? 6 to 10°	? 11 to 19°	? >20°				
	ΔExternal Rotation Test (90° flex prone)	? <5°	? 6 to 10°	? 11 to 19°	? >20°				
	ΔPivot Shift	? equal	? +glide	? ++(clunk)	? +++(gross)				
	ΔReverse Pivot Shift	? equal	? glide	? gross	? marked				
						?	?	?	?
4.	**Compartment Findings**			crepitation with					
	ΔCrepitus Ant. Compartment	? none	? moderate	? mild pain	? >mild pain				
	ΔCrepitus Med. Compartment	? none	? moderate	? mild pain	? >mild pain				
	ΔCrepitus Lat. Compartment	? none	? moderate	? mild pain	? >mild pain				
5.	**Harvest Site Pathology**	? none	? mild	? moderate	? severe				
6.	**X-ray Findings**								
	Med. Joint Space	? none	? mild	? moderate	? severe				
	Lat. Joint Space	? none	? mild	? moderate	? severe				
	Patellofemoral	? none	? mild	? moderate	?severe				
	Ant. Joint Space (sagittal)	? none	? mild	? moderate	? severe				
	Post. Joint Space (sagittal)	? none	? mild	? moderate	? severe				
7.	**Functional Test**								
	One Leg Hop (% of opposite side)	? ≥90%	? 89 to 76%	? 75 to 50%	? <50%				
Final Evaluation						?	?	?	?

* Group grade: The lowest grade within a group determines the group grade

** Final evaluation: the worst group grade determines the final evaluation for acute and subacute patients. For chronic patients compare preoperative and postoperative evaluations. In a final evaluation only the first 3 groups are evaluated but all groups mus t be documented. Δ Difference in involved knee compared to normal or what is assumed to be normal.

IKDC COMMITTEE AOSSM: Anderson, A., Bergfeld, J., Boland, A. Dye, S., Feagin, J., Harner, C. Mohtadi, N. Richmond, J. Shelbourne, D., Terry, G. ESSKA: Staubli, H., Hefti, F., Hoher, J., Jacob, R., Mueller, W., Neyret, P. APOSSM: Chan, K., Kurosaka, M.

فرم شماره ۵. ارزیابی استئوآرتریت بر اساس شاخص WOMAC

PATIENT NAME	DOB

WESTERN ONTARIO AND MCMASTER OSTEOARTHRITIS INDEX (WOMAC)

Please circle the appropriate rating for each item.

RATE YOUR PAIN WHEN...	NONE	SLIGHT	MODERATE	SEVERE	EXTREME	HOSPITAL USE ONLY
Walking	0	1	2	3	4	
Climbing stairs	0	1	2	3	4	
Sleeping at night	0	1	2	3	4	
Resting	0	1	2	3	4	
Standing	0	1	2	3	4	TOTAL

RATE YOUR STIFFNESS IN THE...	NONE	SLIGHT	MODERATE	SEVERE	EXTREME	HOSPITAL USE ONLY
Morning	0	1	2	3	4	
Evening	0	1	2	3	4	TOTAL

RATE YOUR DIFFICULTY WHEN...	NONE	SLIGHT	MODERATE	SEVERE	EXTREME	HOSPITAL USE ONLY
Descending stairs	0	1	2	3	4	
Ascending stairs	0	1	2	3	4	
Rising from sitting	0	1	2	3	4	
Standing	0	1	2	3	4	
Bending to floor	0	1	2	3	4	
Walking on even floor	0	1	2	3	4	
Getting in/out of car	0	1	2	3	4	
Going shopping	0	1	2	3	4	
Putting on socks	0	1	2	3	4	
Rising from bed	0	1	2	3	4	
Taking off socks	0	1	2	3	4	
Lying in bed	0	1	2	3	4	
Getting in/out of bath	0	1	2	3	4	
Sitting	0	1	2	3	4	
Getting on/off toilet	0	1	2	3	4	
Doing light domestic duties (cooking, dusting)	0	1	2	3	4	
Doing heavy domestic duties (moving furniture)	0	1	2	3	4	TOTAL

PATIENT SIGNATURE	DATE

REVIEWED BY PHYSICAL THERAPIST	DATE	WOMAC TOTAL SCORE /96

YAVAPAI REGIONAL MEDICAL CENTER
PHYSICAL REHABILITATION SERVICES

WOMAC OSTEOARTHRITIS INDEX QUESTIONNAIRE

REHABILITATION SERVICES
PT THA/TKA WOMAC QUESTIONNAIRE
MR-1433 (11/15)

فرم شماره ۶. ارزیابی بیماری کرون بر مبنای پرسشنامه IBDQ

Appendix 1: A questionnaire study to find out if gastroenterology patients use probiotics

Please make a note of the number in the box – this is your personal code & may be used if you wish to withdraw your answers from the study at a later date.

All participants will be required to fill out Section I and Section II.

Section III applies to all probiotics users.

Section IV applies to all probiotic non-users.

Once you have completed all sections of this questionnaire please fold in half and place in the envelope provided.

Thank You

Claire Agathou (Medical Student)

SECTION IA

i. Do you use any probiotic supplements (e.g. Danone, Yakult, VSL#3, Activia) in your diet at least once a week? (Please circle)

Yes No

ii. Do you have any live yoghurts from any supplier or supermarket in your diet at least once a week?

Yes No

iii. How many times a week do you use probiotics or live yoghurts?

_____

iv. How long have you been diagnosed with Inflammatory Bowel Disease?

0–6 months 7–12 months 13–18 months 19–24 months 25–36 months 36 months +

v. Which type of Inflammatory Bowel Disease do you suffer?

Crohn's Disease Ulcerative Colitis Pouchitis Other

_____

SECTION IB

The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (S-IBDQ)

This questionnaire is designed to find out how you have been feeling during the last 2 wk. You will be asked about symptoms you are having as a result of your inflammatory bowel disease, the way you have been feeling in general, and how your mood has been.

(Systemic)

1. How often has the feeling of fatigue or of being tired and worn out been a problem for you during the last 2 wk?

Please indicate how often the feeling of fatigue or tiredness has been a problem for you during the last 2 wk by picking one option from:

- ☐ All of the time
- ☐ Most of the time
- ☐ A good bit of the time
- ☐ Some of the time
- ☐ A little of the time
- ☐ Hardly any of the time
- ☐ None of the time

(Social)

2. How often during the last 2 wk have you had to delay or cancel a social engagement because of your bowel problem?

Please choose an option from

- ☐ All of the time
- ☐ Most of the time
- ☐ A good bit of the time
- ☐ Some of the time
- ☐ A little of the time
- ☐ Hardly any of the time
- ☐ None of the time

(Social)

3. How much difficulty have you had, as a result of your bowel problems, doing leisure or sports activities you would have liked to have done over the last 2 wk?

Please choose an option from

- ☐ A great deal of difficulty, activities made impossible
- ☐ A lot of difficulty
- ☐ A fair bit of difficulty
- ☐ Some difficulty
- ☐ A little difficulty
- ☐ Hardly any difficulty
- ☐ No difficulty; the bowel problems did not limit sports or leisure activities

(Bowel)

4. How often during the last 2 wk have you been troubled by pain in the abdomen?

Please choose an option from

- ☐ All of the time
- ☐ Most of the time
- ☐ A good bit of the time
- ☐ Some of the time
- ☐ A little of the time
- ☐ Hardly any of the time
- ☐ None of the time

(Emotional)

5. How often during the last 2 wk have you felt depressed or discouraged?

Please choose an option from

- ☐ All of the time
- ☐ Most of the time
- ☐ A good bit of the time
- ☐ Some of the time
- ☐ A little of the time
- ☐ Hardly any of the time
- ☐ None of the time

(Bowel)

6. Overall, in the last 2 wk, how much of a problem have you had passing large amounts of gas?

Please choose an option from

- ☐ A major problem
- ☐ A big problem
- ☐ A significant problem
- ☐ Some trouble
- ☐ A little trouble
- ☐ Hardly any trouble
- ☐ No trouble

(Systemic)

7. Overall, in the last 2 wk, how much of a problem have you had maintaining or getting to the weight you would like to be?

Please choose an option from

- ☐ A major problem
- ☐ A big problem
- ☐ A significant problem
- ☐ Some trouble
- ☐ A little trouble
- ☐ Hardly any trouble
- ☐ No trouble

(Emotional)

8. How often during the last 2 wk have you felt relaxed and free of tension?

Please choose an option from

- ☐ None of the time
- ☐ A little of the time
- ☐ Some of the time
- ☐ A good bit of the time
- ☐ Most of the time
- ☐ Almost all of the time
- ☐ All of the time

(Bowel)

9. How much of the time during the last 2 wk have you been troubled by a feeling of having to go to the toilet even though your bowels were empty?

Please choose an option from

- ☐ All of the time
- ☐ Most of the time
- ☐ A good bit of the time
- ☐ Some of the time
- ☐ A little of the time
- ☐ Hardly any of the time
- ☐ None of the time

(Emotional)

10. How much of the time during the last 2 wk have you felt angry as a result of your bowel problem?

Please choose an option from

- ☐ All of the time
- ☐ Most of the time
- ☐ A good bit of the time
- ☐ Some of the time
- ☐ A little of the time
- ☐ Hardly any of the time

Scores:

Bowel domain (Q 4, 6, 9) =
Social domain (Q 2, 3) =
Emotional domain (Q 5, 8, 10) =
Systemic domain (Q 1, 7) =
Total score =

SECTION II

i. How old are you? (please circle)

18–24 years 25–29 years 30–34 years 35–39 years 40–44 years 45–50 years

50–55 years 56–60 years 61–65 years 66–70 years 71–75 years 76 years +

ii. Please circle your gender

Male Female

iii. What is your highest level of education?

Less than high school
High school (GCSE/O-Level)
High school (A-Level)
Some college (no degree)
College (diploma, degree, certificate of education, apprentiship)
University (Undergraduate degree: BSc, BA)
University (Postgraduate – Masters)
Doctorate-level degree (Ph.D.)

SECTION III (Only for those who USE probiotics)

Which response best describes your reasons for using probiotics in your diet:

- To reduce my symptoms
- To prevent my symptoms
- To reduce and prevent my symptoms
- I like the taste
- Other
  (Please state) _____

SECTION IV (Only for those who DO NOT USE probiotics)

Which response best describes your reasons for NOT using probiotics in your diet:

- Too costly
- They won't reduce my symptoms
- They won't prevent my symptoms
- They won't reduce or prevent my symptoms
- Other
  (Please state) _____

Section V Free text section for everyone

Please add any comments you might have about the use of probiotics

فرم شماره ۷. ارزیابی پای دیابتی

Name: _____ Date: _____ ID#: _____

I. Presence of Diabetes Complications
1. Check all that apply.
❑ Peripheral Neuropathy
❑ Nephropathy
❑ Retinopathy
❑ Peripheral Vascular Disease
❑ Cardiovascular Disease
❑ Amputation *(Specify date, side, and level)*

_____

Current ulcer or history of a foot ulcer? Y____ N____

For Sections II & III, fill in the blanks with "Y" or "N" or with an "R," "L," or "B" for positive findings on the right, left, or both feet.

II. Current History
1. Is there pain in the calf muscles when walking that is relieved by rest? Y____ N____
2. Any change in the foot since the last evaluation? Y ____ N____
3. Any shoe problems? Y___ N____
4. Any blood or discharge on socks or hose? Y____ N____
5. Smoking history? Y___N___
6. Most recent hemoglobin A1c result _____% _____ *date*

III. Foot Exam
1. Skin, Hair, and Nail Condition
Is the skin thin, fragile, shiny and hairless? Y ___ N___

Are the nails thick, too long, ingrown, or infected with fungal disease? Y ___ N___

Measure, draw in, and label the patient's skin condition, using the key and the foot diagram below.
C=Callus U=Ulcer PU=Pre-Ulcer
F=Fissure M=Maceration R=Redness
S=Swelling W=Warmth D=Dryness

2. Note Musculoskeletal Deformities
❑ Toe deformities
❑ Bunions (Hallus Valgus)
❑ Charcot foot
❑ Foot drop
❑ Prominent Metatarsal Heads

3. Pedal Pulses Fill in the blanks with a "P" or an "A" to indicate present or absent.
Posterior tibial Left_____ Right_____
Dorsalis pedis Left_____ Right_____

4. Sensory Foot Exam *Label sensory level with a "+" in the five circled areas of the foot if the patient can feel the 5.07 (10-gram) Semme ament and "-" if the patient cannot feel the filament.*

Notes

Right Foot

Left Foot

5. Vibration Perception with 128-Hz tuning fork
Check appropriate box.
❑ Normal (+)
❑ Abnormal (-)

IV. Risk Categorization *Check appropriate box.*

❑ **Low Risk Patient**
All of the following:
❑ Intact protective sensation
❑ Pedal pulses present
❑ No deformity
❑ No prior foot ulcer
❑ No amputation

❑ **High Risk Patient**
One or more of the following:
❑ Loss of protective sensation
❑ Absent pedal pulses
❑ Foot deformity
❑ History of foot ulcer
❑ Prior amputation

V. Footwear Assessment *Indicate yes or no.*
1. Does the patient wear appropriate shoes? Y___ N ___
2. Does the patient need inserts? Y ___ N ___
3. Should corrective footwear be prescribed? Y ___ N ___

VI. Education *Indicate yes or no.*
1. Has the patient had prior foot care education? Y __N__
2. Can the patient demonstrate appropriate foot care? Y__N__
3. Does the patient need smoking cessation counseling? Y__N__
4. Does the patient need education about HbA1c or other diabetes self-care? Y__N__

VII. Management Plan *Check all that apply.*
1. Self-management education:
Provide patient education for preventive foot care. Date: _____
Provide or refer for smoking cessation counseling. Date: _____
Provide patient education about HbA1c or other aspect of self-care. Date: _____
2. Diagnostic studies:
❑ Vascular Laboratory
❑ Hemoglobin A1c (at least twice per year)
❑ Other: _____

3. Footwear recommendations:
❑ None
❑ Athletic shoes
❑ Accommodative inserts
❑ Custom shoes
❑ Depth shoes
❑ Socks

4. Refer to:
❑ Primary Care Provider
❑ Diabetes Educator
❑ Podiatrist
❑ RN Foot Specialist
❑ Pedorthist
❑ Orthotist
❑ Endocrinologist
❑ Vascular Surgeon
❑ Foot Surgeon
❑ Rehab. Specialist
❑ Other: _____

5. Follow-up Care:
Schedule follow-up visit. Date: _____

Provider Signature _____

شاخص Kellgren-lawrence

Grade	Radiologic Findings
0	No radiological findings of osteoarthritis
I	Doubtful narrowing of joint space and possible osteophytic lipping
II	Definite osteophytes and possible narrowing of joint space
III	Moderate multiple osteophytes, definite narrowing of joint space, small pseudocystic areas with sclerotic walls and possible deformity of bone contour
IV	Large osteophytes, marked narrowing of joint space, severe sclerosis and definite deformity of bone contour

شاخص ارزیابی درد بر مبنای VAS

a) The numeric scale consisted of 11 numbers (o through 10) Surrounded by boxes. This scale was adapted from that used in a study by Jensen et. al. (1986).

No pain | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | The worst possible pain

b) In the faces pain scale, the patient have to choose the face impression that better demonstrated the pain sensation (Teixeira & Pimenta 2001).

0 1 2 3 4 5

c) The verbal rating scale consisted of a list of adjectives which describe different levels of pain. It was a adaptation from a scale used by Ferraz et al. (1990).

☐ No pain ☐ Mild ☐ Moderate ☐ Severe ☐ Unbearable pain

d) The visual analogue scale consisted of a 100-mm horizontal line. The left represented no pain and the right end the worst pain imaginable.

No pain ——————————————— The worst possible pain

10 cm

ارزیابی بیماری کرون بر مبنای شاخص CDAI

Clinical or laboratory variable	Weighting factor
Number of liquid or soft stools each day for 7 days	× 2
Abdominal pain (graded from 0 to 3 based on severity) each day for 7 days	× 5
General well being, subjectively assessed from 0 (well) to 4 (terrible) each day for 7 days	× 7
Complications*	× 20
Use of diphenoxylate or opiates for diarrhea	× 30
An abdominal mass (0 for none; 2 for questionable; 5 for definite)	× 10
Absolute deviation of hematocrit from 47% in men and 42% in women	× 6
Percentage deviation from standard weight	× 1

*One point is added for each set of complications: arthralgia or frank arthritis; inflammation of the iris or uveitis; erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, or aphthous ulcers; anal fissures, fistulas, or abscesses; other fistulas; and fever (>100 °F) during the previous week.

Remission: CDAI score <150 points.
Moderate-to-severe disease: CDAI score 230–400 points.

Modified from Best WR, et al.[4]