

مقاله های پژوهشی

- ۸۹۰ اثر عصاره‌ی آبی ریشه‌ی گیاه گز بر آسیب کبدی ناشی جیره‌ی حاوی فروکتوز و چربی بالا در موش صحرایی
محمد رضا حاجی نژاد، عباس جمشیدیان، محمد ابراهیم اکبری
- ۸۹۷ بررسی اثر کتامین موضعی بر کاهش درد ناشی از تعبیه‌ی رگ وریدی محیطی
فرهاد حیدری، ساناز خلیلیان، کیهان گلشنی، سعید مجیدی نژاد، بابک معصومی
- ۹۰۳ بررسی اثر کروسین بر بیان ژن اینترلوکین-۶ در رده‌ی سلولی گلیوبلاستوما‌ی انسانی
نووشین دلفان، حمید گله‌داری، علیرضا ملایری
- ۹۱۰ بررسی ارزش شاخص E/e' /Stroke Volume در بیماران با نارسایی قلبی جبران نشده در بطن چپ
مریم شجاعی فرد، نسیم نادری، فریده آخوندی، سجاد ارمی، حسین دهقانی محمد آبادی، حمیده خصالی، رزیتا جلالیان، محمد رضا بای
- بررسی تأثیر افزودن دکسمتومیدین به فنتانیل در کنترل درد پس از اعمال جراحی ستون فقرات به روش پمپ کنترل درد وریدی؛
یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی
۹۱۶ مجتبی رحیمی ورپشتی، مهدی ایزدی زمان آبادی

Original Articles

- The Effect of Aqueous Extract of Tamarix Dioica Roots on Liver Injury Induced by a High-Fat and High-Fructose Diet in Rats 896
Mohammad Reza Hajinezhad, Abbas Jamshidian, Mohammad Ebrahim Akbari
- The Effects of Topical Ketamine in Reducing Venipuncture Pain 902
Farhad Heydari, Sanaz Khalilian, Keihan Golshani, Saeed Majidinejad, Babak Masoumi
- The Effect of Crosin on Expression of Interleukin 6 in Human Glioblastoma Cell Line 909
Nooshin Delfan, Hamid Galehdari, Alireza Malayeri
- The Value of E/e' /Stroke Volume Index in Patients Admitted with Acute Decompensation of Systolic Heart Failure ... 915
Maryam Shojaeifard, Nasim Naderi, Farideh Akhondi, Sajjad Erami, Hossein Dehghani-Mohammadabadi, Hamideh Khesali, Rozita Jalalian, Mohammad Reza Baay
- The Effect of Adding Dexmedetomidine to Fentanyl for Pain Management after Spinal Fusion Surgery Using Intravenous Patient-Controlled Analgesia Pumps; A Clinical Trial Study 923
Mojtaba Rahimi-Varposhti, Mehdi Izadi-Zamanabadi



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و هشتم، شماره (۵۳۷)، بهمنه اول همراه ۱۳۹۸

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

سر دبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی

مدیر مسؤؤل: دکتر سید مرتضی حیدری

سر دبیر: دکتر رضا خدیوی

ناشر:

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

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱ تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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



راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

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

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان‌نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

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

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

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

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

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

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

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

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

- ۸۹۰..... اثر عصاره‌ی آبی ریشه‌ی گیاه گز بر آسیب کبدی ناشی جیره‌ی حاوی فروکتوز و چربی بالا در موش صحرایی.....
محمد رضا حاجی نژاد، عباس جمشیدیان، محمد ابراهیم اکبری
- ۸۹۷..... بررسی اثر کتامین موضعی بر کاهش درد ناشی از تعبیه‌ی رگ وریدی محیطی.....
فرهاد حیدری، ساناز خلیلیان، کیهان گلشنی، سعید مجیدی نژاد، بابک معصومی
- ۹۰۳..... بررسی اثر کروسین بر بیان ژن ایترولوکین-۶ در رده‌ی سلولی گلیوبلاستوما‌ی انسانی.....
نوشین دلفان، حمید گله‌داری، علیرضا ملایری
- ۹۱۰..... بررسی ارزش شاخص $E/e'/\text{Stroke Volume}$ در بیماران با نارسایی قلبی جبران نشده در بطن چپ.....
مریم شجاعی فرد، نسیم نادری، فریده آخوندی، سجاد ارمی، حسین دهقانی محمد آبادی، حمیده خصلی، رزیتا جلالیان، محمد رضا بای
- بررسی تأثیر افزودن دکسمتومیدین به فنتانیل در کنترل درد پس از اعمال جراحی ستون فقرات به روش پمپ کنترل درد وریدی؛
یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی.....
۹۱۶.....
مجتبی رحیمی ورپشتی، مهدی ایزدی زمان آبادی

اثر عصاره‌ی آبی ریشه‌ی گیاه گز بر آسیب کبدی ناشی جیره‌ی حاوی فروکتوز و چربی بالا در موش صحرایی

محمد رضا حاجی نژاد^۱، عباس جمشیدیان^۲، محمد ابراهیم اکبری^۱

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: گیاه گز (*Tamarix dioica*) در طب سنتی منطقه‌ی بلوچستان کاربردهای فراوانی دارد. در پژوهش حاضر، اثر عصاره‌ی ریشه‌ی گیاه گز، بر آسیب ناشی از جیره‌ی حاوی فروکتوز و چربی بالا بررسی شد.

روش‌ها: ۳۰ سر موش صحرایی به ۳ گروه تقسیم شدند. گروه شاهد سالم، جیره‌ی عادی را دریافت کردند. گروه دوم (شاهد منفی) به مدت دو ماه با جیره‌ی حاوی فروکتوز و چربی بالا تغذیه شدند و گروه سوم (گروه مورد)، به مدت دو ماه با جیره‌ی حاوی فروکتوز و چربی بالا تغذیه شدند و سپس، عصاره‌ی ریشه‌ی گیاه گز را به صورت خوراکی با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، طی یک ماه آخر، دریافت کردند. در پایان، از قلب موش‌ها خون‌گیری شد. پس از آسان‌کشی، قطعات کبد پس از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-اُئوزین، برای تشخیص ضایعات هیستوپاتولوژیک بررسی شدند.

یافته‌ها: گلوکز سرم در گروه شاهد منفی، از گروه شاهد سالم بیشتر بود ($P < 0.001$). کلسترول و تری‌گلیسیرید سرم در گروه شاهد منفی، به طور معنی‌داری از گروه شاهد سالم بیشتر بود ($P < 0.010$)، اما HDL High density lipoprotein (HDL) سرم کاهش معنی‌داری داشت. تجویز عصاره‌ی ریشه‌ی گیاه گز، گلوکز سرم را به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد منفی کاهش داد ($P < 0.050$). عصاره‌ی ریشه‌ی گیاه گز، آنزیم‌های Aspartate aminotransferase (AST) و Alanine transaminase (ALT) را نسبت به گروه شاهد منفی کاهش داد ($P < 0.010$). کلسترول سرم موش‌های گروه مورد، از گروه شاهد منفی کمتر بود ($P < 0.010$). در آسیب‌شناسی کبد، تجمع چربی در سلول‌های کبدی موش‌های گروه مورد از گروه شاهد منفی کمتر بود.

نتیجه‌گیری: عصاره‌ی ریشه‌ی گیاه گز، آسیب کبدی ناشی از جیره‌ی حاوی فروکتوز بالا را کاهش می‌دهد.

واژگان کلیدی: Tamarix، موش صحرایی، فروکتوز، کبد

ارجاع: حاجی نژاد محمد رضا، جمشیدیان عباس، اکبری محمد ابراهیم. اثر عصاره‌ی آبی ریشه‌ی گیاه گز بر آسیب کبدی ناشی جیره‌ی حاوی فروکتوز و چربی بالا در موش صحرایی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۳۷): ۸۹۶-۸۹۰

مقدمه

بیماری‌های متابولیک مانند چربی خون بالا، دیابت و کبد چرب، از عوامل عمده‌ی مرگ زودرس هستند. به علت سبک زندگی اشتباه، تحرک کم، تغذیه‌ی نامناسب و استرس، شیوع بیماری‌هایی نظیر کبد چرب، سکنه و فشار خون بالا در کشورهای صنعتی رو به افزایش است. امروزه، غذاهای حاوی قند بالا در دسترس هستند و میزان مصرف این فراورده‌ها رو به افزایش است. افزایش سطح قند خون، خطر مرگ و میر ناشی از دیابت و سکنه‌ی قلبی و مغزی را افزایش می‌دهد (۱). قند خون بالا، تولید رادیکال‌های آزاد را افزایش می‌دهد و زمینه را برای بروز استرس اکسیداتیو فراهم می‌کند (۲). داروهای

خوراکی کاهنده‌ی قند خون نظیر گلی‌بن‌کلامید و متفورمین، عوارض جانبی زیادی دارند. امروزه، گرایش نسبت به استفاده از گیاهان دارویی در درمان دیابت و بیماری‌های مرتبط با قند خون بالا در حال افزایش است (۳).

گیاهان سنتی منطقه‌ی بلوچستان، به دلیل دارا بودن ترکیبات فعال فراوان و متنوع، از دیرباز برای درمان دیابت و سایر بیماری‌ها کاربرد داشته‌اند. این گیاهان، به علت در دسترس بودن، عوارض جانبی کم و ارزان بودن، می‌توانند به عنوان یک درمان مکمل به همراه داروهای شیمیایی استفاده شوند. استفاده‌ی هم‌زمان از گیاهان دارویی به عنوان درمان مکمل، باعث می‌شود که دز کمتر داروی شیمیایی استفاده شود.

۱- دانشیار، گروه علوم پایه، دانشکده‌ی دام‌پزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

۲- استادیار، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده‌ی دام‌پزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: محمد رضا حاجی نژاد

کمیته‌ی اخلاق دانشکده‌ی دام‌پزشکی دانشگاه زابل با شناسه‌ی اخلاق IR.UOZ.REC.1398.03 انجام شد.

حیوانات به طور مساوی به سه گروه تقسیم شدند. گروه اول، موش‌های صحرایی سالم که با جیره‌ی عادی تغذیه و به عنوان گروه شاهد سالم در نظر گرفته شدند. گروه دوم (گروه شاهد منفی) شامل موش‌های تغذیه شده با فروکتوز بالا و بدون تیمار بودند که به مدت دو ماه با جیره‌ی حاوی ۶۰ درصد فروکتوز تغذیه شدند. ترکیب نهایی جیره شامل ۴۵ درصد نشاسته ذرت، ۲۰ درصد کازئین، ۰/۷ درصد متیونین، ۲۰ درصد روغن بادام زمینی، ۱۰/۶ درصد سیوس گندم، ۲/۵ درصد نمک و ۰/۲ درصد مولتی‌ویتامین بود. ترکیب جیره با توجه به بررسی‌های اولیه و مقالات قبلی انتخاب شد (۱۱-۱۰).

موش‌های گروه سوم (گروه مورد)، علاوه بر جیره‌ی حاوی فروکتوز بالا، از روز ۳۰ دوره‌ی آزمایش، عصاره‌ی هیدروالکلی ریشه‌ی گیاه گز را با دز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت خوراکی دریافت کردند. دز عصاره با توجه به مطالعات اولیه و بررسی‌های قبلی انتخاب شد (۱۲). برای تأیید سندرم متابولیک، دو موش صحرایی از هر گروه انتخاب و سطح سرمی گلوکز، کلسترول و تری‌گیلسیرید سرم سنجش شد (۱۴-۱۳). پس از تأیید سندرم متابولیک، عصاره‌ی هیدروالکلی ریشه‌ی گیاه گز به مدت ۳۰ روز به صورت خوراکی به موش‌های صحرایی تجویز شد. در پایان آزمایش، از موش‌ها خون‌گیری شد و سطح گلوکز، لیپوپروتئین‌ها و آنزیم‌های کبدی سرم با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر (Selectra pro M) و کیت‌های شرکت پارس آزمون سنجش شد. شکل ۱ مراحل اجرای تحقیق را نشان می‌دهد.

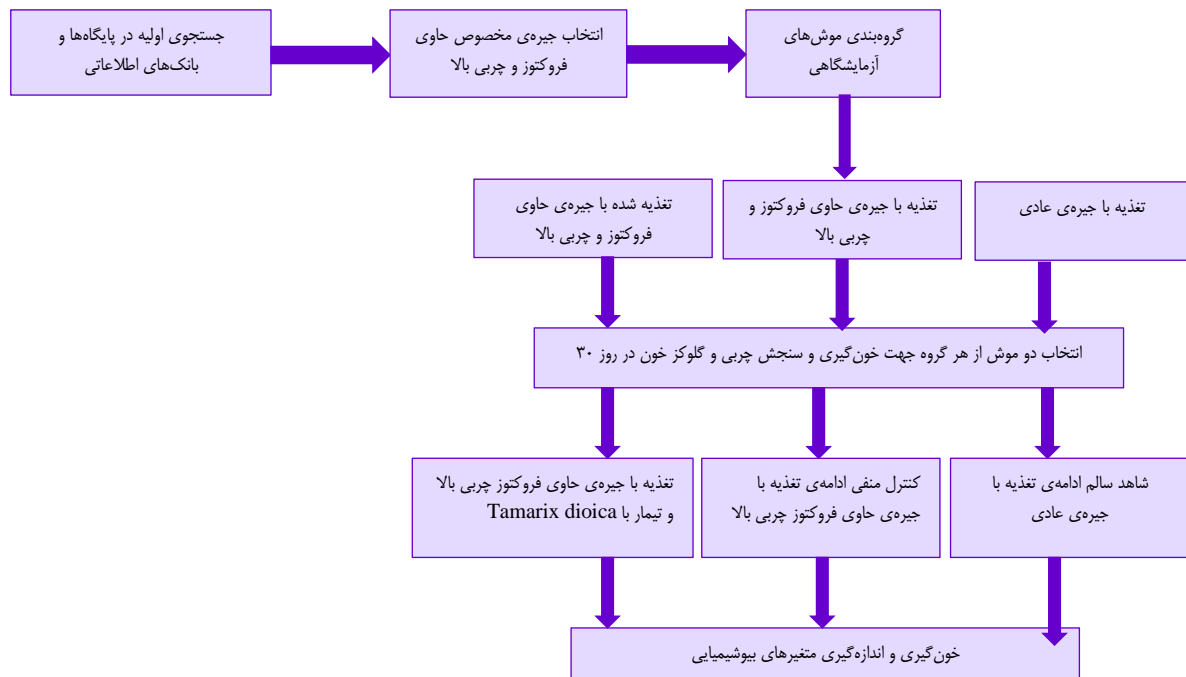
داده‌های به دست آمده، با استفاده از آزمون One-way ANOVA و نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) تجزیه و تحلیل شدند. معنی‌داری نتایج در گروه‌های آزمایشی با استفاده از آزمون تعقیبی Tukey تعیین شد. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه گردید. نمونه‌ی گیاه گز، از گونه‌ی گیاه *Tamarix dioica* در فصل بهار از بیابان‌های اطراف شهرستان زابل جمع‌آوری و برای تعیین گونه به هرباریوم دانشگاه علوم پزشکی مشهد ارسال شد. پس از تشخیص گونه، یک نمونه از گیاه در محل هرباریوم با شماره‌ی هرباریوم ۱۳۲۲۹ نگهداری شد. ریشه‌ی گیاه در سایه خشک شد و پس از آسیاب کردن، به مدت ۷۲ ساعت در محلول آب مقطر قرار داده شد. محلول جوشانده شده پس از سرد شدن از کاغذ صافی عبور داده شد. محلول به دست آمده در گرم‌خانه (Oven) قرار داده شد. عصاره‌ی به دست آمده، تا زمان انجام آزمایش در دمای یخچال نگهداری شد (۱۵).

ترکیبات فعال گیاهان، قند و چربی خون را کاهش می‌دهند و با دارا بودن اثر آنتی‌اکسیدان قوی، آسیب اکسیداتیو ناشی از رادیکال‌های آزاد را مهار می‌کنند (۴). یکی از اندام‌هایی که قند خون بالا آسیب بسیار بالایی به آن وارد می‌کند، کبد است. اثرات سمی قند خون بالا، سبب اختلال در فعالیت‌های متابولیک کبد مانند تنظیم متابولیسم، سم‌زدایی و ترشح صفرا می‌شود. تشخیص زودهنگام چربی و قند خون بالا، می‌تواند از ایجاد آسیب کبدی جلوگیری کند. آنزیم‌های کبدی مانند Aspartate aminotransferase (AST) و Alanine transaminase (ALT) از پرکاربردترین نشانگرهای آسیب کبدی هستند و میزان آن‌ها در سرم پس از آسیب کبدی به شدت افزایش می‌یابد. سنجش میزان گلوکز سرم، مهم‌ترین نشانگر تشخیص آزمایشگاهی آسیب متابولیک است. افزایش گلوکز خون، پراکسیداسیون فسفولیپیدهای غشا و تولید رادیکال‌های فعال اکسیژن را افزایش می‌دهد (۶-۵).

گیاه گز از گونه‌ی *Tamarix dioica* بومی بخش‌هایی از کشور پاکستان و استان بلوچستان است. این گیاه، علاوه بر کاربردهای فراوانی که در زندگی روزمره‌ی مردم بلوچ دارد، دارای کاربردهای درمانی فراوانی است. گیاه گز در طب سنتی بلوچستان ایران دارای کاربردهای درمانی گسترده‌ای به عنوان داروی قابض، ضد عفونی کننده و ضد نفخ است. بررسی ترکیبات فیتوشیمیایی گیاه، نشان داده است که این گیاه، دارای ترکیباتی نظیر کوئرستین، فلاونوئید، ساپونین، آپینگین و ترکیبات فنلی است که اثر آنتی‌اکسیدانی آن‌ها ثابت شده است (۷). در پژوهش‌های پیشین، اثرات ضد باکتری، آنتی‌اکسیدان و ضد قارچ گیاه گز ثابت شده است (۹-۸). بر اساس جستجوهای انجام شده، هیچ یک از مقالات پیشین اثر هیپوگلیسمیک گیاه گز را مورد بررسی قرار نداده‌اند. از این رو، پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر عصاره‌ی ریشه‌ی گیاه گز بر آسیب کبدی ناشی از جیره‌ی حاوی فروکتوز و چربی بالا انجام شد.

روش‌ها

پژوهش تجربی حاضر، در مرکز حیوانات آزمایشگاهی دانشکده‌ی دام‌پزشکی دانشگاه زابل و بر روی ۳۰ سر موش صحرایی نژاد Wistar نر با محدوده‌ی وزن ۱۳/۱ \pm ۲۳۳/۰ گرم انجام شد. حیوانات با شرایط دمایی ۲ \pm ۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۲ \pm ۶۲ درصد، نوردهی با شدت ۳۰۰ لوکس، چرخه‌ی روشنایی/تاریکی ۱۲:۱۲ و قفس‌های جنس پلی‌کربنات قابل اتوکلاو شدن نگهداری شدند. در طول آزمایش، پلت مخصوص حیوانات آزمایشگاهی (شرکت جوانه خراسان) و آب استریل در اختیار حیوانات قرار گرفت. این مطالعه، بر اساس شیوه‌نامه‌ی مصوب



شکل ۱. فلوجارت مراحل اجرای تحقیق

موش‌های تغذیه شده با جیره‌ی حاوی فروکتوز بالا، به طور معنی‌داری از گروه شاهد سالم بیشتر بود ($P < 0/001$). همچنین، میزان تری‌گلیسیرید و کلسترول سرم موش‌های تغذیه شده با جیره‌ی حاوی فروکتوز بالا، از موش‌های شاهد سالم بیشتر بود و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود (جدول ۱) ($P < 0/050$).

در پایان آزمایش، میانگین وزن موش‌های گروه تغذیه شده با جیره‌ی حاوی فروکتوز و چربی بالا، از گروه شاهد سالم بیشتر بود (جدول ۲) ($P < 0/050$).

تیمار با عصاره‌ی ریشه‌ی گیاه گز، سطح کلسترول سرم را در موش‌های گروه مورد نسبت به گروه شاهد منفی کاهش داد ($P < 0/050$). غلظت سرمی گلوکز گروه مورد، از گروه شاهد سالم بیشتر بود، اما در بررسی آماری مشخص شد که این اختلاف، معنی‌دار نیست ($P > 0/050$).

بررسی آسیب‌شناسی: برای انجام بررسی هیستوپاتولوژی،

نمونه‌های بافت کبد موش‌های صحرایی در فرمالین بافر ۱۰ درصد قرار داده شدند. برای تثبیت شدن نمونه‌ها، پارافین بعد از ۲۴ ساعت تعویض شد. سپس، نمونه‌های بافتی، آب‌گیری، شفاف‌سازی و قالب‌گیری شدند. در نهایت، مقاطع بافتی با ضخامت ۵ میکرون توسط میکروتوم تهیه شد و نمونه‌ها تحت رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین قرار گرفتند. ضایعات هیستوپاتولوژی، با استفاده از میکروسکوپ نوری (Olympus light microscope Tokyo, Japan) با بزرگ‌نمایی ۴۰ بررسی شدند. یافته‌های پاتولوژیک هر لام ثبت و از ضایعات هیستوپاتولوژیک عکس‌برداری گردید (۱۶).

یافته‌ها

بررسی متغیرهای بیوشیمیایی نشان داد که سطح گلوکز سرم در

جدول ۱. مقایسه‌ی مقادیر گلوکز، کلسترول، HDL (High density lipoprotein)، تری‌گلیسیرید و آنزیم‌های کبدی Aspartate aminotransferase (AST) و Alanine transaminase (ALT)

متغیر گروه	گلوکز (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	تری‌گلیسیرید (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	کلسترول (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	HDL (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	AST (واحد/لیتر)	ALT (واحد/لیتر)
شاهد سالم	۱۰۵/۴ ± ۹/۳	۴۰/۱ ± ۱۰/۸	۴۶/۲ ± ۸/۰	۳۸/۸ ± ۷/۲	۶۵/۴ ± ۶/۵	۳۹/۵ ± ۴/۶
شاهد منفی	***۱۳۵/۰ ± ۹/۴	**۶۸/۰ ± ۱۵/۳	۷۱/۱ ± ۱۴/۷	**۲۶/۳ ± ۴/۰	**۸۸/۱ ± ۸/۵	**۵۸/۲ ± ۴/۱
مورد	**۱۱۴/۲ ± ۱۲/۰	۵۳/۸ ± ۱۱/۲	**۵۲/۴ ± ۸/۶	۳۲/۱ ± ۴/۵	**۶۹/۷ ± ۹/۶	**۴۲/۰ ± ۴/۷

HDL: High density lipoprotein; AST: Aspartate aminotransferase; ALT: Alanine transaminase

* $P < 0/050$ ، ** $P < 0/010$ ، *** $P < 0/001$ ؛ # اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد منفی $P < 0/050$ ، ## $P < 0/010$ ، ### $P < 0/001$

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند.

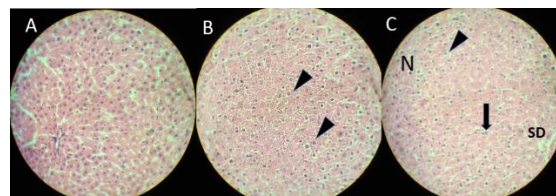
جدول ۲. میانگین وزن گروه‌های مورد مطالعه در هفته‌های اول و

آخر آزمایش

گروه	وزن هفته‌ی اول (گرم)	وزن هفته‌ی پایانی (گرم)
شاهد سالم	۲۹۹/۳ ± ۱۴/۳	۲۳۸/۱ ± ۱۳/۶
شاهد منفی	۲۳۰/۶ ± ۱۱/۷	۲۶۷/۷ ± ۱۰/۸
مورد	۲۳۹/۳ ± ۱۲/۳	۲۵۳/۱ ± ۱۳/۲

$P < 0.05$ ° اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد سالم داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند.

از طرف دیگر، تجویز عصاره‌ی ریشه‌ی گز، سطح گلوکز سرم را به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد منفی کاهش داد ($P < 0.05$). آنزیم‌های کبدی ALT و AST در گروه شاهد منفی، نسبت به گروه شاهد سالم افزایش معنی‌داری داشت ($P < 0.10$). تجویز عصاره‌ی ریشه‌ی گیاه گز، سطح سرمی آنزیم‌های کبدی را در گروه مورد نسبت به گروه شاهد منفی به طور معنی‌داری کاهش داد ($P < 0.10$). سطح سرمی آنزیم‌های کبدی ALT و AST در گروه مورد، اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد سالم نداشت ($P > 0.05$). در بررسی مقاطع بافت کبد، در موش‌های صحرایی سالم، بافت کبد حالت طبیعی داشت و سینوزوئیدهای کبدی ساختار منظم و طبیعی داشتند (شکل ۲- A).



شکل ۲. A- مقطع بافت کبد سالم (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-انوزین، بزرگ‌نمایی ۴۰)، B- سطح مقطع بافت کبد گروه شاهد منفی، از بین رفتن نظم سلولی، تجمع چربی در اطراف هسته (فلش)، فشرده شدن هسته‌ی تعدادی از هپاتوسیت‌ها (نوک فلش) (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-انوزین، بزرگ‌نمایی ۴۰)، C- سطح بافت کبد در گروه مورد. تجمع چربی در سیتوپلاسم و نکروز (N) و اتساع سینوزوئیدها (SD) کمتر شده. نشانه‌های ترمیم مانند نوزایی سلول‌ها مشخص است (فلش) (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-انوزین، بزرگ‌نمایی ۴۰) (مقیاس ۲/۵ میکرومتر)

وضعیت بافت کبد در گروه شاهد منفی، متفاوت بود و در این گروه، علائمی نظیر وجود واکوئل‌های چربی در سیتوپلاسم و نکروز هسته‌ی هپاتوسیت‌ها مشاهده شد (شکل ۲- B). در این گروه، هسته‌ی تعدادی از سلول‌های کبدی به یک سمت سلول رانده و فشرده شده بود. علاوه بر این، علائم دیگری نظیر نامنظم شدن

طناب‌های کبدی مشاهده شد. تجمع واکوئل‌های چربی در اطراف هسته و نکروز سلول‌ها، از یافته‌های پاتولوژیک بارز در این گروه بود (شکل ۲- B).

در گروه مورد، ضایعات هیستوپاتولوژیک مانند حضور واکوئل‌های چربی در سیتوپلاسم نسبت به گروه شاهد منفی کمتر بود و شکل سلول‌های کبدی و نظم سینوزوئیدها بهبود یافته بود. یکی دیگر از یافته‌های پاتولوژیک مشخص این گروه، وجود نشانه‌های ترمیم مانند نوزایی هپاتوسیت‌ها بود. در این گروه، برخی ضایعات بافتی مانند نکروز هسته‌ی سلول‌ها و نامنظم شدن طناب‌های کبدی وجود داشت (شکل ۲- C).

بحث

در دنیای امروز، خطر بروز بیماری‌های متابولیک در حال افزایش است و درمان‌های معمول تا کنون نتوانسته‌اند در طولانی مدت از عوارض این بیماری‌ها جلوگیری کنند. در گذشته، ساکنان یک منطقه از گیاهان دارویی بومی برای درمان کبد چرب و سایر بیماری‌های متابولیک استفاده می‌کردند. کشف داروهای شیمیایی سبب شد که گیاهان دارویی به فراموشی سپرده شود، اما نتایج بررسی‌های جدید نشان داده است که گیاهان دارویی بومی، پتانسیل بالایی در درمان کبد چرب و بیماری‌های متابولیک دارند (۱۷).

در پژوهش حاضر، میزان گلوکز، کلسترول و تری‌گلیسیرید سرم در موش‌های صحرایی تغذیه شده با جیره‌ی حاوی چربی و فروکتوز بالا، از موش‌های شاهد سالم بیشتر بود که نشان دهنده‌ی کارآمد بودن مدل ایجاد هیپرلیپیدمی است. در این پژوهش، میزان آنزیم‌های کبدی در موش‌های تغذیه شده با جیره‌ی حاوی چربی و فروکتوز بالا، افزایش یافت. این یافته، با نتایج پژوهش‌های قبلی که بر روی موش‌های مبتلا به سندرم متابولیک انجام شده بود، هم‌خوانی داشت (۱۸). افزایش سطح سرمی آنزیم‌های کبدی، نشان دهنده‌ی آسیب غشای سلول‌های کبدی است که سبب نشست آنزیم‌های کبدی به پلاسمای می‌شود. در مطالعه‌ی حاضر، سطح آنزیم‌های کبدی سرم در موش‌های مبتلا به سندرم متابولیک که عصاره‌ی ریشه‌ی گیاه گز را دریافت کرده بودند، از گروه شاهد منفی کمتر بود.

همچنین، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تجویز خوراکی عصاره‌ی ریشه‌ی گیاه گز، چربی سرم موش‌های هیپرلیپیدمیک را کاهش می‌دهد. با بررسی مقالات، مشخص شد که تاکنون اثر کاهنده‌ی چربی گیاه گز بررسی نشده بود. در پژوهش‌های پیشین، تجویز عصاره‌ی هیدروالکلی برگ گیاه *Tamarix articulata* به موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت، سطح تری‌گلیسیرید و کلسترول سرم را کاهش داد (۱۹). همچنین، در یک مطالعه‌ی دیگر، تجویز

را در موش‌های مسموم شده با تتراکلرید کربن کاهش داد (۲۴). همچنین، در بررسی هیستوپاتولوژی، آسیب کبدی در موش‌های گروه تحت تیمار با عصاره‌ی گیاه گز کاهش یافت. در بررسی عرفی و همکاران، تجویز عصاره‌ی گیاه *Tamarix gallica*، آسیب کبدی در موش‌های صحرائی مسموم شده با ریفامپیسین کاهش داد که با نتایج بررسی حاضر هم‌خوانی داشت (۲۵). احتمال می‌رود اثر حفاظت کبدی عصاره‌ی *Tamarix dioica* از طریق مهار فرایند تولید رادیکال‌های آزاد صورت می‌گیرد. گونه‌های مختلف گیاه *Tamarix* دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی هستند (۲۴). بنابراین، پیشنهاد می‌شود که در بررسی‌های آینده، اثر حفاظتی عصاره‌ی این گیاه بر فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در موش‌های مبتلا به هیپرلیپیدمی بررسی شود. نتیجه‌گیری نهایی این است که عصاره‌ی *Tamarix dioica*، اثرات حفاظتی در برابر آسیب‌های ناشی از چربی و قند خون بالا دارد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از طرح پژوهشی به شماره‌ی UOZ-GR-9618-15 بود که با استفاده از اعتبار پژوهانه‌ی دانشگاه زابل انجام شد.

عصاره‌ی غنی از فلاونوئید گیاه *Tamarix articulata*، سطح کلسترول و تری‌گلیسیرید سرم را در موش‌های مبتلا به دیابت کاهش داد (۲۰). نتایج بررسی حاضر، با یافته‌های پژوهش‌های پیشین هم‌خوانی دارد. به نظر می‌رسد که اثرات کاهنده‌ی قند و کاهنده‌ی چربی گیاه گز، به دلیل وجود ترکیباتی مانند فنل، استروئید، تانن، فلاونوئید، ساپونین و آلکالوئید است (۲۱). این ترکیبات، دارای اثر آنتی‌اکسیدانی و کاهنده‌ی قند و چربی هستند.

در مطالعه‌ی حاضر، عصاره‌ی ریشه‌ی گیاه گز آنزیم‌های کبدی را در موش‌های تغذیه شده با جیره‌ی حاوی چربی و فروکتوز بالا کاهش داد. این نتایج نشان می‌دهد ریشه‌ی این گیاه، دارای اثر محافظت کبدی است و احتمال می‌رود این اثر به ترکیبات آنتی‌اکسیدانی این گیاه مربوط است. در بررسی‌های فیتوشیمیایی مشخص شده است که گیاه گز، دارای ترکیبات آنتی‌اکسیدانی قوی مانند آپیگنین و کوئرستین است. به نظر می‌رسد که اثر عصاره‌ی این گیاه در کاهش آسیب کبدی، به علت غلظت بالای این ترکیبات است (۲۲). آپیگنین و کوئرستین، نقش مهمی در تثبیت فسفولیپیدهای غشای سلول دارند و از آسیب غشای سلول‌های کبدی ممانعت می‌کنند (۲۳).

در پژوهش قبلی، تجویز عصاره‌ی گیاه گز، آنزیم‌های کبدی سرم

References

- Shattat G. F. A review article on hyperlipidemia: Types, treatments and new drug targets. *Biomed Pharmacol J* 2014;7(2): 399-409.
- Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. *Saudi Pharm J* 2016; 24(5): 547-53.
- Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004; 291(18): 2243-52.
- Rouhi-Boroujeni H, Rouhi-Boroujeni H, Gharipour M, Mohammadzadeh F, Ahmadi S, Rafieian-Kopaei M. Systematic review on safety and drug interaction of herbal therapy in hyperlipidemia: a guide for internist. *Acta Biomed* 2015; 86(2): 130-6.
- Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127(6): 1704-13.
- Shweta, Prasad RR. Liver function tests in acute hepatitis in children. *Int J Res Med Sc* 2016; 4(8): 3184-7.
- Qaiser M. The genus *Tamarix* (Tamaricaceae) in Pakistan. *Iran J Bot* 1983; 2(1): 21-68.
- Khan S, Khan GM, Mehsud SU, Khan A. Antifungal activities of *tamarix dioica*-an in vitro study. *Gomal J Med Sci* 2004; 2(2): 40-2.
- Khan S, Ullah F, Mahmood T. In vitro antimicrobial and cytotoxic activity of *Tamarix dioica* Roxb. leaves. *Turk J Biol* 2013; 37(3): 329-35.
- Chandramohan R, Pari L. Protective effect of umbelliferone on high-fructose diet-induced insulin resistance and oxidative stress in rats. *Biomedicine and Aging Pathology* 2014; 4(1): 23-8.
- Auberval N, Dal S, Bietiger W, Pinget M, Jeandidier N, Maillard-Pedracini E, et al. Metabolic and oxidative stress markers in Wistar rats after 2 months on a high-fat diet. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6: 130.
- Riaz U, Sadiq N, Tahir M, Rajpoot NN, Ali A. Hepatoprotective Effect of *Tamarixdioica* roots on acetaminophen induced hepatotoxicity in male mice. *J Islam Int Med Coll* 2018; 13(4): 189-93.
- Martín-Portugués ID, Hurtado LH, De la Cruz Vigo JL, Matos-Azevedo AM, Pérez VÁ, Sánchez-Margallo FM. Effects of diet-induced early-stage obesity on a low-testosterone Gottingen Minipig. In: Watson RR, editor. *Nutrition in the prevention and treatment of abdominal obesity*. 2nd ed. Cambridge, MA: Academic Press; 2019. p. 437-48.
- Horlick L, Havel L. The effect of feeding propylthiouracil and cholesterol on the blood cholesterol and arterial intima in the rat. *J Lab Clin Med* 1948; 33(8): 1029-36.
- Merfort I, Buddrus J, Nawwar MAM, Lambert J. A triterpene from the bark of *Tamarix aphylla*. *Phytochemistry* 1992; 31(11): 4031-2.
- Dong R, Yang Y, Shen Z, Zheng C, Jin Z, Huang Y, et al. Forkhead box A3 attenuated the progression of fibrosis in a rat model of biliary atresia. *Cell Death Dis* 2017; 8(3): e2719.
- Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E.

- Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16(4): 421-7.
18. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000; 45(10): 1929-34.
19. Hebi M, Eddouks M. Hypolipidemic activity of *Tamarix articulata* Vahl. in diabetic rats. *J Integr Med* 2017; 15(6): 476-82.
20. Hebi M, Hajji L, Eddouks M. Effect of Flavonoid-rich Extract of *Tamarix Articulata* Vahl. on Glucose and Lipid Metabolism in Normal and Diabetic Rats. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2018; 16(2): 94-105.
21. Samejo MQ, Sumbul A, Shah S, Memon SB, Chundrigar S. Phytochemical screening of *Tamarix dioica* Roxb. ex Roch. *Journal of Pharmacy Research* 2013; 7(2): 181-3.
22. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, et al. Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients* 2016; 8(3): 167.
23. Lee JH, Zhou HY, Cho SY, Kim YS, Lee YS, Jeong CS. Anti-inflammatory mechanisms of apigenin: inhibition of cyclooxygenase-2 expression, adhesion of monocytes to human umbilical vein endothelial cells, and expression of cellular adhesion molecules. *Arch Pharm Res* 2007; 30(10): 1318-27.
24. Abouzid S, Sleem A. Hepatoprotective and antioxidant activities of *Tamarix nilotica* flowers. *Pharm Biol* 2011; 49(4): 392-5.
25. Urfi MK, Mujahid M, Rahman MA, Rahman MA. The Role of *Tamarix gallica* Leaves Extract in Liver Injury Induced by Rifampicin Plus Isoniazid in Sprague Dawley Rats. *J Diet Suppl* 2018; 15(1): 24-33.

The Effect of Aqueous Extract of Tamarix Dioica Roots on Liver Injury Induced by a High-Fat and High-Fructose Diet in Rats

Mohammad Reza Hajinezhad¹, Abbas Jamshidian², Mohammad Ebrahim Akbari¹

Original Article

Abstract

Background: The herb Gaz, with the scientific name of Tamarix dioica, has many therapeutic applications in the traditional medicine of the Baluchistan region in Iran. The present research aimed to investigate the effects of the aqueous extract of Tamarix dioica in rats fed a high-fat and high-fructose diet.

Methods: 30 male rats were divided into three groups. The control group received a normal diet throughout the period of study. The second group received a high-fat and high-fructose diet (HFHF) for two months. The third group received a HFHF diet for two months, and were treated orally by the aqueous extract of Tamarix dioica roots (200 mg/kg body weight) from the 30th day. At the end of the experiment, blood samples were taken from the heart of rats to determine the serum biochemical parameters. After euthanasia, liver specimens were deposited in formalin and after staining with hematoxylin-eosine, were examined to determine histopathological lesions.

Findings: Serum glucose levels were significantly higher in rats received a HFHF diet compared to that in the control group ($P < 0.001$). Rats fed a HFHF diet had a significantly higher serum cholesterol and triglyceride levels ($P < 0.010$) and lower serum HDL levels compared to the control rats. The administration of the Tamarix dioica extract significantly reduced serum glucose levels compared to the negative control group ($P < 0.050$). Oral administration of Tamarix dioica roots extract significantly reduced serum aspartate aminotransferase (AST) and serum alanine aminotransferase (ALT) compared to those in the negative control group ($P < 0.010$). Furthermore, treatment with the extract of Tamarix dioica significantly reduced serum cholesterol and triglyceride levels compared to the negative control rats ($P < 0.050$). In the histopathological study of livers, cytoplasmic fat deposition was prominently lower in Tamarix dioica-treated rats compared to the negative-control ones.

Conclusion: It seems that the administration of Tamarix dioica roots extract can reduce liver injury caused by HFHF diet in rats.

Keywords: Tamarix, Rats, Fructose, Liver

Citation: Hajinezhad MR, Jamshidian A, Akbari ME. **The Effect of Aqueous Extract of Tamarix Dioica Roots on Liver Injury Induced by a High-Fat and High-Fructose Diet in Rats.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(537): 890-6.

1- Associate Professor, Department of Basic Science, School of Veterinary Medicine, University of Zabol, Zabol, Iran

2- Assistant Professor, Department of Pathobiology, School of Veterinary, University of Zabol, Zabol, Iran

Corresponding Author: Mohammad Reza Hajinezhad, Email: Hajinezhad@uoz.ac.ir

بررسی اثر کنامین موضعی بر کاهش درد ناشی از تعبیه‌ی رگ وریدی محیطی

فرهاد حیدری^۱، ساناز خلیلیان^۲، کیهان گلشنی^۱، سعید مجیدی نژاد^۱، بابک معصومی^۱

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مطالعات مختلفی در مورد تأثیر داروهای موضعی بر کاهش درد هنگام تعبیه‌ی رگ وریدی صورت گرفته است. مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی تأثیر کنامین موضعی بر کاهش درد ناشی از تعبیه‌ی رگ وریدی محیطی انجام شد.

روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی دو سو کور، بالغین مراجعه کننده به بخش سرپایی اورژانس در سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ وارد مطالعه شدند. بیماران نیازمند گرفتن رگ محیطی به صورت تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. در گروه مورد، محل رگ‌گیری با کنامین موضعی و در گروه شاهد، با دارونما پوشانده شد. پس از ۴۵ دقیقه، محل از نظر بی‌حسی بررسی شد و پس از بی‌حسی کامل، رگ محیطی با آنژیوکت شماره‌ی ۱۸ گرفته شد. سپس، شدت درد با استفاده از معیار Visual analog scale (VAS) و عوارض جانبی ثبت شد و بین دو گروه مقایسه شد.

یافته‌ها: ۲۰۰ بیمار وارد مطالعه شدند که میانگین سنی $45/15 \pm 10/36$ سال داشتند و ۵۰ درصد آنان مرد بودند. از نظر آماری، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر سن و جنس وجود نداشت. درد ناشی از گرفتن رگ در گروه مورد نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌داری کمتر بود ($P < 0/001$)، اما میزان عوارض جانبی نظیر قرمزی، کهیر، خارش و سوزش در گروه شاهد به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه مورد بود ($P < 0/050$). میانگین مدت زمان رسیدن به بی‌حسی کامل در گروه مورد $9/48 \pm 58/20$ دقیقه بود.

نتیجه‌گیری: کنامین موضعی، در کاهش درد ناشی از گرفتن رگ محیطی مؤثر است و برای رسیدن به بی‌حسی موضعی کافی، باید حدود ۶۰ دقیقه در محل باقی بماند.

واژگان کلیدی: کنامین، بخش اورژانس، رگ محیطی، درد

ارجاع: حیدری فرهاد، خلیلیان ساناز، گلشنی کیهان، مجیدی نژاد سعید، معصومی بابک. بررسی اثر کنامین موضعی بر کاهش درد ناشی از تعبیه‌ی رگ

وریدی محیطی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۳۷): ۸۹۷-۹۰۲

بالغین نیز از درد یا ناراحتی ناشی از کاتولاسیون وریدی شکایت دارند (۶-۵، ۲). علاوه بر این، پرستارانی که اقدام به گرفتن رگ وریدی می‌کنند، به دلیل ناراحتی بیماران، در هنگام رگ‌گیری دچار استرس می‌شوند.

روش‌های مختلف دارویی و غیر دارویی برای مدیریت درد ارابه شده است (۷). از جمله داروهای شایع مورد استفاده، کرم Eutectic mixture of local anesthetic (EMLA) است که برای ایجاد بی‌حسی موضعی با عمق ۳ میلی‌متر، به ۴۵ دقیقه زمان نیاز دارد. از کرم‌های Tetracaine-Adrenaline-Cocaine (TAC) و Lidocaine-Epinephrine-Tetracaine (LET) در بی‌حسی موضعی برای ترمیم زخم استفاده می‌شود، اما در بی‌حسی پوست

مقدمه

درد یکی از شکایات شایع در سراسر جهان و یک تجربه‌ی ناخوشایند است که می‌تواند در طی مراحل مختلفی نظیر نمونه‌گیری خون، نمونه‌گیری مایع مغزی- نخاعی، تزریق عضلانی و غیره در بخش اورژانس (Emergency department یا ED) اتفاق بیفتد (۱). مدیریت درد، یکی از مؤلفه‌های اساسی در مراقبت از بیماران است (۲) که منجر به افزایش رضایتمندی بیماران می‌شود (۳). کاتولاسیون وریدی، یک اقدام تهاجمی همراه با درد است (۲). حداقل ۱۰ درصد از جمعیت عادی جامعه به فوبیا و ترس بیش از حد از سوزن مبتلا هستند (۴). در واقعیت، تعداد کمی از بیماران بالغ بر خلاف کودکان، از تزریق به دلیل درد ناشی از آن خودداری می‌کنند. با این حال، حتی

۱- استادیار، گروه طب اورژانس، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- متخصص طب اورژانس، گروه طب اورژانس، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: ساناز خلیلیان

Email: dr.sanaz.khalilian@gmail.com

روش‌ها

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی تصادفی آینده‌نگر دو سو کور بود که در سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ در بخش اورژانس بیمارستان‌های الزهرا (س) و آیت‌اله کاشانی اصفهان انجام شد.

این طرح، در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد IR.MUI.REC.1396.3.029 تصویب شد و سپس در مرکز کارآزمایی‌های بالینی ایران با شماره‌ی IRCT 20180129038549N2 ثبت رسید.

این مطالعه، بر روی بالغینی انجام شد که در قسمت سرپایی بخش اورژانس در بیمارستان‌های پیش‌گفته بستری شدند. معیار ورود به مطالعه شامل سن ۶۵-۱۸ سال، توانایی برقراری ارتباط کلامی، ارایه‌ی رضایت‌نامه‌ی کتبی و نیاز به گرفتن رگ وریدی طبق نظر پزشک معالج بود. بیماران با سابقه‌ی اعتیاد به مواد مخدر، سابقه‌ی مصرف مزمن داروهای ضد درد (بیش از ۴ بار در هفته)، سابقه‌ی نوروپاتی محیطی و حساسیت به بی‌حس کننده‌ی موضعی (لیدوکائین/پریلوکائین، تتراکائین و بنزوکائین) از مطالعه خارج شدند. حجم نمونه با توجه به سطح اطمینان ۹۵ درصد، قدرت ۸۰ درصد، کمترین اختلاف معنی‌دار ۰/۲ و شیوع ۵۰ درصد کاهش درد بعد از درمان با کتامین موضعی، برابر با ۲۰۰ مورد ($n = 100$) در هر گروه) به دست آمد. پس از اخذ رضایت آگاهانه، ۲۰۰ بیمار واجد شرایط وارد مطالعه شدند و سپس، با استفاده از نرم‌افزار کامپیوتری به صورت تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند.

در گروه مورد، در محل رگ‌گیری محیطی در ناحیه‌ای به مساحت ۶ سانتی‌متر مربع، ۲ گرم کتامین موضعی ۱۰ درصد (ترکیب ۱۰۰ میلی‌گرم کتامین با ۱۰ گرم Cold cream) و در گروه شاهد، ۲ گرم دارونما (Cold cream) مالیده و با گاز پوشانده شد. کرم ۴۵ دقیقه در محل باقی ماند و سپس، به طور مکرر، ایجاد بی‌حسی با نیشگون گرفتن بررسی شد (۱۵). وقتی بی‌حسی کامل به دست آمد، کرم برداشته و زمان آن ثبت شد و ناحیه‌ی مورد نظر ضد عفونی گردید. گرفتن رگ توسط پرستاران حرفه‌ای که اطلاعی از مطالعه نداشتند، انجام شد. تمامی موارد رگ‌گیری، با استفاده از آنژیوکت شماره‌ی ۲۰ در ناحیه‌ی پشت دست انجام شد. بیماران، پرستاران و مسؤول جمع‌آوری داده‌ها، اطلاعی از کرم استفاده شده برای هر بیمار نداشتند. تمامی بیماران بلافاصله بعد از رگ‌گیری مورد ارزیابی از لحاظ میزان درد قرار گرفتند. در این مطالعه، برای سنجش درد از معیار دیداری سنجش درد (Visual analog scale یا VAS) استفاده شد؛ به این صورت که از بیماران خواسته شد تا بر روی یک خط ۱۰ سانتی‌متری، به شدت درد خود نمره‌ای بین ۱۰-۰ اختصاص دهند.

سالم و بدون آسیب کاربرد ندارد. سایر کرم‌های موضعی مانند بویپواکائین، تتراکائین و لیدوکائین لیپوزومال (ELA-max) نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند که برای ایجاد بی‌حسی موضعی به ۶۰-۴۰ دقیقه زمان نیاز دارند (۸).

در مطالعات روش‌های غیر تهاجمی، مانند استفاده از بی‌حسی موضعی، آرامش درمانی و کرایوتراپی بررسی شده‌اند. کتامین، به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌ی (NMDA) N-methyl-D-aspartate در مسیرهای تالاموکورتیکال و سیستم لیمبیک عمل می‌کند و به این طریق، با کاهش حساسیت (CNS) اثرات خود را بر جای می‌گذارد. مشخص شده است که کتامین بر روی سایر سیستم‌های نوروترانسمیتر نیز اثرگذار است (۹-۱۰). روش اصلی استفاده از کتامین، استفاده از آن به صورت تزریق درون وریدی (Intravenous) یا (IV) و تزریق عضلانی گلوئتال (Intramuscular یا IM) جهت القا و حفظ بیهوشی عمومی می‌باشد (۱۰).

یکی دیگر از کاربردهای کتامین، استفاده از آن به منظور کاهش دردهای مزمن و حاد است. از طرفی، کتامین برای کنترل درد کانولاسیون وریدی به صورت داخل بینی استفاده شده است (۱۱). آزمایش‌های معدودی نشان می‌دهد که کرم کتامین ۱-۰/۱ درصد ممکن است در صورت استفاده‌ی موضعی اثر مفیدی در کاهش درد سرطان داشته باشد (۱۲). در مطالعه‌ی، از کرم ۱۰ درصد کتامین در درمان بیماران مبتلا به Complex regional pain syndrome (CRPS) و آلودینیا استفاده شده و نتایج آن رضایت‌بخش بوده است (۱۳). یک گزارش مورد، حاکی از اثربخشی کرم ۰/۵ درصد کتامین بر تسکین درد و بهبود کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به Proctodynia با منشأ ناشناخته است (۱۴). لازم به ذکر است اثرات جانبی گوناگونی در خصوص مصرف دزهای بالا و مزمن این دارو گزارش شده است که از آن جمله، می‌توان به بی‌قراری، توهم، سردرگمی، کابوس و علائم ادراکی اشاره کرد. بروز تهوع و استفراغ ناشی از تجویز کتامین بعد از عمل جراحی، به طور معمول در کودکان دیده می‌شود. این عارضه، در بزرگسالان کمتر بروز می‌کند (۹-۱۱).

بر اساس جستجوهای انجام شده، هیچ کارآزمایی بالینی در مورد تأثیر کرم کتامین بر کنترل درد حاد در بخش اورژانس انجام نشده بود. از طرفی، با توجه به زمان اثر حدود ۶۰-۴۵ دقیقه در کرم‌های موضعی موجود در بازار و عوارض موضعی (قرمزی، کهیر، خارش و سوزش) که تعدادی از آن‌ها دارند، نیاز به یافتن داروهای جدید برای بی‌حسی موضعی احساس می‌شود. بنابراین، مطالعه‌ی حاضر، با هدف ارزیابی اثربخشی کتامین موضعی در کاهش درد کانولاسیون وریدی در بالغین در بخش اورژانس انجام شد.

جدول ۱. متغیرها و یافته‌ها در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه مورد		مقدار P
	میانگین \pm انحراف معیار	گروه شاهد میانگین \pm انحراف معیار	
سن (سال)	۴۵/۷۸ \pm ۱۱/۰۹	۴۴/۹۰ \pm ۱۱/۷۷	۰/۱۶۰
شدت درد (VAS)	۱/۷۲ \pm ۰/۴۴	۳/۱۶ \pm ۱/۲۰	< ۰/۰۰۱
زمان بی‌حسی کامل (دقیقه)	۵۸/۲۰ \pm ۹/۴۸	-	-
	تعداد (درصد)		تعداد (درصد)
جنس (مرد)	۵۱ (۵۱)	۴۵ (۴۵)	۰/۸۰۲
عوارض	-	-	-
سفیدی پوست	۳ (۳)	۰ (۰)	۰/۰۰۲
قرمزی	۲ (۲)	۱ (۲)	۰/۰۸۸
کپهر	۴ (۴)	۲ (۲)	۰/۰۰۷
سوزش	۴ (۴)	۲ (۲)	۰/۰۰۷
خارش	۴ (۴)	۲ (۲)	۰/۰۰۷

VAS: Visual analog scale

نمره‌ی صفر، بیانگر حالتی است که بیمار هیچ دردی احساس نمی‌کند و نمره‌ی ۱۰، نشانگر وضعیتی می‌باشد که شدت درد بیمار در بالاترین حد و مساوی بیشترین دردی باشد که بیمار تا کنون تجربه کرده است. عوارض جانبی موضعی، فشار خون سیستول و دیاستول و تعداد ضربان قلب، قبل از استفاده از کرم و و یک ساعت بعد ثبت شد. پس از جمع‌آوری اطلاعات مورد نیاز، داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) وارد گردید. آمار توصیفی با استفاده از میانگین و انحراف معیار و درصد فراوانی و آمار تحلیلی با استفاده از آزمون‌های χ^2 و Independent t تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج نشان داد که میانگین مدت زمان رسیدن به بی‌حسی کامل در گروه کتامین $9/48 \pm 58/2$ دقیقه بود. سفید شدگی پوست در هیچ گروهی دیده نشد، اما میزان عوارض دیگر نظیر قرمزی، کپهر، خارش و سوزش در گروه شاهد به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه مورد بود ($P < 0/050$).

فشار خون و تعداد ضربان قلب بیماران قبل و یک ساعت بعد از استفاده از کرم، تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۲). از طرفی، فشار خون و تعداد ضربان قلب پایه‌ی بیماران در دو گروه نیز تفاوت معنی‌داری نداشت.

یافته‌ها

از ۲۰۰ بیمار مورد مطالعه، ۱۰۰ بیمار در گروه مورد (کتامین) و ۱۰۰ بیمار در گروه شاهد (دارونما) قرار گرفتند. میانگین سنی

جدول ۲. علایم حیاتی قبل و یک ساعت بعد از استفاده از کرم در دو گروه مورد و شاهد

متغیرها	گروه		مقدار P
	قبل	زمان یک ساعت بعد	
فشار خون سیستول (میلی‌متر جیوه)	۱۲۴/۲۱ \pm ۱۵/۵۹	۱۲۲/۴۷ \pm ۱۶/۸۹	۰/۳۷۳
فشار خون دیاستول (میلی‌متر جیوه)	۱۴/۶۳ \pm ۱۲۲/۳۲	۱۴/۷۸ \pm ۱۲۴/۱۸	۰/۱۲۲
ضربان نبض (تعداد در دقیقه)	۸۰/۴۰ \pm ۱۰/۴۱	۸۱/۳۲ \pm ۱۰/۴۴	۰/۵۳۶
	۷۹/۵۱ \pm ۹/۵۲	۸۳/۵۵ \pm ۱۰/۸۷	۰/۱۰۳
	۱۱/۶۵ \pm ۸۳/۳۲	۱۱/۷۸ \pm ۸۶/۶۲	۰/۲۸۸
			۰/۱۱۲

مقادیر به صورت میانگین \pm انحراف معیار آمده است.

بحث

بر اساس این مطالعه، کتامین موضعی شدت درد هنگام گرفتن رگ محیطی را در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی داری کاهش می دهد. بر اساس جستجوهای انجام شده، هیچ مطالعه‌ای در زمینه‌ی ارزیابی اثرات موضعی کتامین برای تسکین درد حاد در اورژانس انجام نشده بود، اما چندین گزارش، بر تأثیر مثبت مصرف موضعی کتامین در اختلالات درد مزمن مانند نوروپاتی تأکید دارد.

در مطالعه‌ی Sawynok، کتامین موضعی به عنوان ضد درد مورد ارزیابی قرار گرفت و گزارش گردید که کتامین موضعی در کاهش درد نوروپاتی در شرایط خاص مانند عوامل بیمار و عوامل بیماری مؤثر است (۱۲). در مطالعه‌ی دیگری، Kopsky و همکاران، نشان دادند که کتامین موضعی به تنهایی در غلظت‌های ۲۰-۰/۵ درصد، با موفقیت در درمان دردهای مزمن مورد استفاده قرار گرفته و اثرات معنی داری در تسکین درد داشته است؛ در حالی که بدون عارضه یا با کمترین عارضه همراه بوده است (۱۶).

در مطالعه‌ی حاضر، اگر چه کتامین موضعی برای کنترل درد حاد ناشی از تعبیه‌ی رگ وریدی محیطی استفاده شد، اما همانند مطالعه‌ی پیش گفته، باعث تخفیف درد شد و تأثیری بر روی علائم حیاتی بیماران نداشت.

کرم EMLA، از شایع‌ترین داروهای موضعی مورد استفاده برای تسکین درد می باشد. در مطالعه‌ی Suren و همکاران، تأثیر مانور والسالوا و کرم EMLA در کاهش درد ناشی از تعبیه‌ی رگ وریدی محیطی در بالغین مقایسه شد. این مطالعه، نشان داد که همانند مطالعه‌ی حاضر، هر دو روش باعث کاهش معنی دار درد ناشی از تعبیه‌ی رگ وریدی محیطی می شود؛ بدون این که تأثیری روی تعداد ضربان قلب و فشار خون شریانی داشته باشند. بر اساس نتایج، میانه‌ی شدت درد در بیماران هر دو گروه ۲ بود (۵).

در یک مطالعه‌ی مروری که توسط Kumar و همکاران انجام شد، مدت اثر کرم EMLA برای ایجاد بی حسی به عمق ۳ میلی متر ۶۰ دقیقه بود که مشابه زمان به دست آمده برای کتامین موضعی است. ضمن این که مدت زمان اثر کرم ELA-max حدود

۴۰-۳۰ دقیقه بود (۸). مطالعه‌ی Lee و Yeoh، نشان داد که تفاوت معنی داری بین اثر بی حسی موضعی آموتوکائین و EMLA وجود ندارد. شدت درد (VAS) پس از ۶۰ دقیقه در گروه EMLA و آموتوکائین به ترتیب برابر $0/98 \pm 2/79$ و $1/41 \pm 1/91$ بود (۶). در مطالعه‌ی حاضر شدت درد در گروه کتامین موضعی، $0/44 \pm 1/72$ بود با نتایج کاهش درد تعبیه‌ی رگ وریدی محیطی بالغین در مطالعات مشابه، قابل مقایسه است (۶-۵).

میزان بروز عوارض جانبی (قرمزی، سفیدی پوست، کهیر، خارش و سوزش) در مطالعات مشابه با کرم‌های EMLA و ELA-max، آموتوکائین و پروکائین، کمتر از ۵ درصد بوده است که با نتایج مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد (۸، ۶-۵).

در پایان، با توجه به نتایج این مطالعه، استفاده از کتامین موضعی در کاهش درد هنگام گرفتن رگ مؤثر است و باید حدود ۶۰ دقیقه در محل باقی بماند.

با توجه به این که مطالعه‌ی حاضر، اولین مورد در بررسی اثر کتامین موضعی بر درد حاد است، توصیه می شود در مطالعات آینده، اثر کتامین موضعی با غلظت‌های متفاوت و در شرایط متفاوتی (از نظر سن بیماران و اقدام درمانی مورد نظر) بررسی گردد.

از طرفی، با توجه به این که مدت زمان ۶۰ دقیقه برای بروز بی حسی در اورژانس طولانی است و در واحدهای اورژانس با آمار بالای مراجعین قابل قبول نمی باشد، بهتر است در مطالعات آتی با توجه به وجود اثرات بی حسی موضعی کتامین، از ترکیب این دارو با سایر بی حس کننده‌های موضعی استفاده شود تا این زمان تقلیل یابد.

تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل پایان‌نامه‌ی دستیاری به شماره‌ی ۳۹۶۰۲۹ می باشد که در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت مالی این دانشگاه انجام شده است. بدین وسیله از این معاونت و تمام افرادی که در روند اجرای مطالعه با پژوهشگران همکاری نمودند، قدردانی می گردد.

References

- Keating L, Smith S. Acute pain in the emergency department: The challenges. *Rev Pain* 2011; 5(3): 13-7.
- Hosseinabadi R, Biranvand S, Pournia Y, Anbari K. The effect of acupressure on pain and anxiety caused by venipuncture. *J Infus Nurs* 2015; 38(6): 397-405.
- Crowley MA, Storer A, Heaton K, Naccarato MK, Proehl JA, Moretz JD, et al. Emergency nursing resource: Needle-related procedural pain in pediatric patients in the emergency department. *J Emerg Nurs* 2011; 37(3): 246-51.
- Romano CL, Cecca E. A new method to reduce pin-prick pain of intra-muscular and subcutaneous injections. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71(10): 609-15.
- Suren M, Kaya Z, Ozkan F, Erkorkmaz U, Arici S, Karaman S. Comparison of the use of the Valsalva maneuver and the eutectic mixture of local anesthetics (EMLA(R)) to relieve venipuncture pain: A randomized controlled trial. *J Anesth* 2013; 27(3): 407-11.

6. Yeoh C, Lee C. Pain during venous cannulation: Double-blind, randomized clinical trial of analgesic effect between topical amethocaine and eutectic mixture of local anesthetic. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012; 28(2): 205-9.
7. Akdas O, Basaranoglu G, Ozdemir H, Comlekci M, Erkalp K, Saidoglu L. The effects of Valsalva maneuver on venipuncture pain in children: Comparison to EMLA((R)) (lidocaine-prilocaine cream). *Ir J Med Sci* 2014; 183(4): 517-20.
8. Kumar M, Chawla R, Goyal M. Topical anesthesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015; 31(4): 450-6.
9. Mion G, Villeveille T. Ketamine pharmacology: An update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther* 2013; 19(6): 370-80.
10. Heydari F, Gholamian A, Zamani M, Majidinejad S. Effect of intramuscular ketamine versus haloperidol on short-term control of severe agitated patients in emergency department; a randomized clinical trial. *Bull Emerg Trauma* 2018; 6(4): 292-9.
11. Narendra PL, Naphade RW, Nallamilli S, Mohd S. A comparison of intranasal ketamine and intranasal midazolam for pediatric premedication. *Anesth Essays Res* 2015; 9(2): 213-8.
12. Sawynok J. Topical and peripheral ketamine as an analgesic. *Anesth Analg* 2014; 119(1): 170-8.
13. Finch PM, Knudsen L, Drummond PD. Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: A double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine. *Pain* 2009; 146(1-2): 18-25.
14. Lehman JS, Sciallis GF. Effective use of topical amitriptyline hydrochloride 2.5% and ketamine hydrochloride 0.5% for analgesia in refractory proctodynia. *J Drugs Dermatol* 2008; 7(9): 887-9.
15. Katz NP, Shapiro DE, Herrmann TE, Kost J, Custer LM. Rapid onset of cutaneous anesthesia with EMLA cream after pretreatment with a new ultrasound-emitting device. *Anesth Analg* 2004; 98(2): 371-6.
16. Kopsky DJ, Keppel Hesselink JM, Bhaskar A, Hariton G, Romanenko V, Casale R. Analgesic effects of topical ketamine. *Minerva Anesthesiol* 2015; 81(4): 440-9.

The Effects of Topical Ketamine in Reducing Venipuncture Pain

Farhad Heydari¹, Sanaz Khalilian², Keihan Golshani¹, Saeed Majidinejad¹, Babak Masoumi¹

Original Article

Abstract

Background: Different pharmacological methods have been introduced for managing venipuncture pain. The aim of this study was to evaluate the effect of topical ketamine in reducing the pain of venipuncture.

Methods: In this randomized clinical trial study, 200 patients with indication for venipuncture were enrolled. Patients were randomly divided into two groups. In the first group, the venipuncture site was covered with topical ketamine and in the second group, with placebo. After 45 minutes, the site was examined for numbness, and when complete numbness achieved, professional nurses performed the venipuncture. Then, pain severity [by visual analog scale (VAS)] and side effects were recorded and compared between the groups.

Findings: The mean age of patients was 45.15 ± 10.36 years and 50% were men. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age and sex. VAS was significantly lower in the ketamine group than in the control group ($P < 0.001$); but the side effects such as redness, hives, itching, and burning were significantly less in control group ($P < 0.050$). The mean duration of complete numbness in the ketamine group was 58.20 ± 9.48 hours ($P < 0.050$).

Conclusion: Topical ketamine is effective in reducing the pain of venipuncture in adult. To expect a full effect, ketamine cream should be applied at least 60 minutes prior to cannulation.

Keywords: Ketamine, Emergency departments, Venipuncture, Pain

Citation: Heydari F, Khalilian S, Golshani K, Majidinejad S, Masoumi B. **The Effects of Topical Ketamine in Reducing Venipuncture Pain.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(537): 897-902.

1- Assistant Professor, Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Emergency Medicine Specialist, Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Sanaz Khalilian, Email: dr.sanaz.khalilian@gmail.com

بررسی اثر کروسین بر بیان ژن اینترلوکین-۶ در رده‌ی سلولی گلیوبلاستوما‌ی انسانی

نوشین دلفان^۱، حمید گله‌داری^۲، علیرضا ملایری^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کروسین، ماده‌ی مؤثره‌ی زعفران از خانواده‌ی Iridaceae، گیاهی علفی است که در طب قدیم ایران بر اثرات ضد التهابی و ضد توموری آن تأکید شده است. گلیوبلاستوما، از بدخیم‌ترین سرطان‌های مقاوم به پرتودرمانی و شیمی‌درمانی در بزرگسالان می‌باشد. ارتباط بین سطوح بالای اینترلوکین-۶ و افزایش توان حمله و گسترش گلیوبلاستوما در مطالعات مختلف ثابت شده است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر ماده‌ی مؤثره‌ی زعفران، کروسین، بر بیان اینترلوکین-۶ در رده‌ی سلولی گلیوبلاستوما‌ی انسانی بود.

روش‌ها: رده‌ی سلولی گلیوبلاستوما‌ی انسانی، از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران خریداری و با غلظت‌های مختلف کروسین به مدت ۲۴ ساعت تیمار و تأثیر آن بر میزان بقای سلولی با استفاده از آزمایش MTT ارزیابی شد و IC50 (Half maximal inhibitory concentration) محاسبه گردید. سلول‌های کشت شده، با غلظت‌های ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌مولار کروسین تیمار شدند. RNA استخراج و (cDNA) Complementary DNA ساخته شد و برای سنجش میزان بیان اینترلوکین-۶ به روش Real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR) مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: میزان IC50 کروسین معادل ۵۳/۳ میلی‌مولار به دست آمد و غلظت‌های ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌مولار کروسین، به صورت معنی‌دار و وابسته به دز، سبب کاهش بیان اینترلوکین-۶ شد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این آزمایش، حاکی از اثر ضد التهابی و ضد توموری کروسین از طریق کاهش بیان اینترلوکین-۶ در محیط التهابی سلول‌های توموری گلیوبلاستوما می‌باشد. از این رو، کروسین می‌تواند به عنوان ماده‌ی سودمند در مطالعه‌ی سرطان گلیوبلاستوما مورد توجه قرار گیرد.

واژگان کلیدی: گلیوبلاستوما، اینترلوکین-۶، کروسین

ارجاع: دلفان نوشین، گله‌داری حمید، ملایری علیرضا. بررسی اثر کروسین بر بیان ژن اینترلوکین-۶ در رده‌ی سلولی گلیوبلاستوما‌ی انسانی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۳۷): ۹۰۳-۹۰۹

مقدمه

منشأ گلیوبلاستوما، از سلول‌های آستروسیت است و ۲۰ درصد کل تومورهای داخل جمجمه‌ای و ۶۰ درصد تومورهای آستروسیتی را به خود اختصاص می‌دهد (۲). پژوهش‌های اخیر، عامل اصلی رخداد و پیشرفت بسیاری از بیماری‌های عصبی را ناکارآمدی ساز و کارهای تنظیم و کنترل پاسخ‌های التهابی در مغز می‌دانند (۳). التهاب عصبی، می‌تواند ناشی از آسیب به خود بافت مغزی باشد و یا توسط التهاب محیطی القا شود. این فرایند، با فعال شدن میکروگلیاها، تحریک آستروسیت‌ها، آسیب به سد خونی-مغزی و افزایش در نفوذپذیری آن، ورود سلول‌های ایمنی محیطی به بافت

گلیوما، شایع‌ترین و بدخیم‌ترین تومور آستروسیتوما است که سیستم عصبی مرکزی یعنی نخاع یا مغز را درگیر می‌کند. گلیوبلاستوما‌ی چند شکلی، یکی از کشنده‌ترین سرطان‌های انسانی است که میزان زنده ماندن بیمار، دو سال پس از تشخیص بیماری می‌باشد. این سرطان، با ناهمگونی قابل توجه سلولی، تهاجم گسترده به بافت مغز، رشد لجام گسیخته و عود اجتناب‌ناپذیر مشخص می‌شود. گلیوبلاستوما، با وجود به کارگیری درمان‌هایی نظیر جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی، به طور تقریبی غیر قابل درمان است (۱).

۱- دانشجو، گروه ژنتیک، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

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

۳- استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده‌ی داروسازی و مرکز تحقیقات گیاهان دارویی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران

Email: noshindelfan@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: نوشین دلفان

شیمی درمانی می‌شوند (۲).

از آن جایی که گلیوبلاستوماها تومورهایی هستند که به لحاظ ریخت‌شناسی، فنوتیپ و ویژگی‌های ژنتیکی بسیار ناهمگونند و مرزهای بین بافت توموری و بافت سالم مجاور در این تومورها نامشخص است، برداشت کامل تومور غیر ممکن می‌باشد. از این رو، مقاومت بالای این تومورها به درمان‌های رایج، سبب نیاز به دستیابی به راه‌های جدید در کنار درمان‌های متداول گلیوبلاستوما شده است که می‌تواند راه‌گشایی در جهت بهبود وضعیت این بیماران باشد.

در سال‌های اخیر، طب سنتی و پتانسیل بالای آن در درمان بیماری‌ها به خصوص سرطان، توجه زیادی را به خود معطوف کرده‌است. از جمله محصولات گیاهی رایج و در دسترس با اثرات ضد توموری اثبات شده در برخی از سرطان‌ها، کروسین است که از ماده‌ی مؤثره‌ی زعفران به دست می‌آید.

گیاه زعفران، با نام علمی *L. sativus Crocus* از خانواده‌ی Iridaceae گیاهی علفی، بدون ساقه و پایا است. زعفران، کلاله‌های خشک شده‌ی گل گیاه زعفران است که اثرات فارماکولوژیک متعددی دارد (۱۱). زعفران، گران‌ترین ادویه‌ی سنتی و گیاه آن گران‌ترین گیاه کشت شده در جهان است. گیاه زعفران، جزء خانواده‌ی زنبقیان است. زعفران خشک شده، سال‌ها به عنوان چاشنی غذایی مورد استفاده قرار گرفته است (۱۲). ریشه‌ی کلمه انگلیسی زعفران از کلمه‌ی فرانسوی *Safran* است که خود از کلمه‌ی لاتین *Safranum* گرفته شده است (۱۳).

ارزش درمانی کلاله‌ی خشک شده‌ی زعفران به علت وجود سه متابولیت ثانویه‌ی اصلی به نام‌های کروسین محلول در آب (مونوگلوکوزیل یا دی‌گلوکوزیل پلی‌اناسترها) و مشتقات آن که مسئول رنگ قرمز زعفران هستند، پیکروکروسین (مونوترپن گلیکوزید پیش‌ساز سافرانال و محصول تجزیه‌ی زنازانتین) که مسئول طعم تلخ زعفران است و سافرانال که مسئول عطر و بوی زعفران است، می‌باشد (۱۴). تاکنون اثرات درمانی زیادی از زعفران در مطالعات دیده شده است که عمده‌ی این اثرات مفید را به خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی عصاره‌ی زعفران و اجزای فعال تشکیل دهنده‌ی آن نسبت می‌دهند (۱۵).

با وجود این که مطالعات بسیاری اثرات زعفران و اجزای فعال آن را در پیش‌گیری و درمان سرطان بررسی کرده‌اند، اما همچنان مکانیسم دقیقی برای این اثرات تعیین نشده است. در مجموع، کروسین زعفران را عمده‌ترین ترکیب ضد سرطانی آن می‌دانند. به نظر می‌رسد کروسین این اثر را به واسطه‌ی تغییراتی در سطح ژن و القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی اعمال می‌کند (۱۶). در این پژوهش، به منظور بررسی خواص ضد التهابی و ضد توموری، اثر

مغزی، تولید بیش از حد سیٹوکاین‌ها، نیتریک اکساید، گونه‌های فعال اکسیژن و همچنین، پروستاگلاندین‌ها و در نهایت، با آسیب و مرگ نورون‌ها مشخص می‌شود (۴). اینترلوکین‌ها، نقش مهمی در بیماری‌های التهابی و سرطان ایفا می‌کنند و سبب القای پاسخ‌های پیش تومورژنیک در گلیوبلاستوما می‌شوند (۵).

در بافت توموری گلیوبلاستوما، سطوح بالایی از اینترلوکین‌های التهابی شامل اینترلوکین-6 (IL-6) مشاهده شده است و مطالعات، حاکی از ارتباط بین سطوح بالای اینترلوکین-6 و افزایش توان حمله و گسترش گلیوبلاستوما می‌باشد. بر همین اساس، پژوهش‌های متعددی بر روی کاهش عملکرد اینترلوکین-6 در جهت کمک به درمان گلیوبلاستوما تمرکز کرده‌اند (۶). اینترلوکین-6، در پاسخ به تحریکات و عوامل خارجی و یا داخلی همچون جهش‌های آنکوژنی در سلول‌های بدخیم تولید می‌شود. مطالعات نشان دادند که موش‌های ترانسژنی که در آستروسیت‌های خود دارای نقص در عملکرد اینترلوکین-6 بودند، با وجود داشتن توانایی بیان آنکوژن SRC، نمی‌توانستند تومورهای گلیوبلاستوما را ایجاد نمایند (۷).

انتقال پیام اینترلوکین-6 با اتصال اینترلوکین-6 به کمپلکس گیرنده‌های هترومیری شامل گیرنده‌ی اینترلوکین-6 و گیرنده‌ی انتقال پیام عمومی گلیکوپروتئین ۱۳۰ انجام می‌شود. هر دو گیرنده، در بافت‌های گلیوبلاستوما و سلول‌های استمی مشتق شده از گلیوبلاستوما در سطوح بالایی بیان می‌شوند که خود شاهدی بر نقش اینترلوکین-6 در عملکرد سلول‌های توموری است (۸). اتصال اینترلوکین-6 و اینترلوکین-8 به کمپلکس IL-6/gp130 و *G-protein-coupled receptor* (GPCR) ها، سبب فسفریله و فعال شدن *Janus kinase 2* (JAK2) می‌شود و از این رو، منجر به فعال‌سازی سریع عامل رونویسی *Signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) می‌شود. بیماران مبتلا به گلیوبلاستوما پیشرفته، مقادیر بالاتری از STAT3 فعال نسبت به مبتلایان به درجات پایین‌تر تومورهای مغزی نشان دادند (۸، ۲). فعال شدن STAT3 به واسطه‌ی اینترلوکین-6، سبب پیشبرد حمله و مهاجرت در سلول‌های گلیوبلاستوما *U251*، *T98G* و *U87MG* می‌شود و با افزایش بیان و ترشح *Matrix metalloproteinase-2* (MMP-2) همراه است (۹). همچنین، اینترلوکین-6 آزاد شده از سلول‌های مجاور در میکروگلیاها، به شدت سبب تحریک حمله‌ی سلول‌های گلیوبلاستوما می‌شود (۱۰).

IL-6، IL-8، IL-1b نقش شاخصی در کارسینوژنز از طریق مکانیسم‌های تریاد، مهاجرت و تهاجمی شدن بازی می‌کنند. همچنین، این اینترلوکین‌ها فعال کننده‌های بالقوه‌ی مسیرهای پیام‌رسانی هستند که تنظیم کننده‌ی بقای سلولی می‌باشند و سبب افزایش مقاومت به

RNA سلولی توسط RNeasy Mini Kit دارای شماره‌ی کاتالوگ Cat No./ID: 74104 (ساخت شرکت Qiagen)، استخراج شد. ۵۰۰ نانوگرم از RNA استخراج شده از هر نمونه، توسط کیت PrimeScript 1st strand cDNA Synthesis ساخت شرکت Takara به Complementary DNA (cDNA) تبدیل شد.

پرایمرهای نوکلئوتیدی جهت انجام واکنش Real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR) برای ژن‌های بتا-اکتین به عنوان شاهد داخلی و اینترلوکین-۶ توسط نرم‌افزار اولیگو۷ طراحی و در نرم‌افزار Primer Blast، از اختصاصی بودن پرایمر اطمینان حاصل شد (جدول ۱). Real-time PCR با استفاده از SYBR Green PCR Master Mix (ساخت شرکت Takara)، ۱۰ پیکومول از پرایمرهای Forward و Reverse و ۱۰۰ نانوگرم/میکرولیتر از cDNA سنتز شده در مرحله پیشین برای هر واکنش در حجم نهایی ۱۵ میکرولیتر در شرایط ارائه شده توسط شرکت سازنده انجام شد. واکاوای داده‌های Real-time PCR به روش $\Delta\Delta CT$ انجام شد. تمام نمونه‌ها، به سطوح کنترل داخلی بتا-اکتین نرمالیزه شدند. تمام اندازه‌گیری‌ها به صورت سه بار تکرار انجام شد. اختلاف آماری با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism 8.0 و آزمون One-way ANOVA (Parametric) محاسبه و $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری تفاوت‌ها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اثر کشندگی غلظت‌های ۸۰-۰ میلی‌مولار کروسین بر روی سلول‌های 1321N1 توسط آزمون MTT بررسی شد. همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، میزان بقای سلول‌ها با افزایش غلظت کروسین کاهش یافت؛ به طوری که در غلظت ۵۳/۳ میلی‌مولار، ۵۰ درصد سلول‌ها توانایی زیستی خود را از دست دادند و در غلظت ۶۰ میلی‌مولار میزان زیست‌پذیری سلولی به ۳۳ درصد کاهش یافت و در غلظت ۸۰ میلی‌مولار به نزدیک صفر رسید.

کروسین بر بیان ژن اینترلوکین-۶ در سلول‌های گلیوبلاستومای انسانی مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

رده‌ی سلولی گلیوبلاستومای انسانی 1321N1، از بانک سلولی انسیتیو پاستور ایران خریداری و در محیط کشت انستیتیو Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) دارای Fetal bovine serum (FBS) ۱۰ درصد (Gibco, UK)، ۱۰۰ واحد/میلی‌لیتر پنی‌سیلین و استرپتومایسین (Gibco, UK) در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۹۵ درصد و CO_2 ۵ درصد در فلاسک کشت داده شد.

در مرحله‌ی بعد، جهت بررسی اثرات سیتوتوکسیک کروسین بر سلول‌های 1321N1 و محاسبه‌ی Half maximal inhibitory concentration (IC_{50})، آزمون 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5- diphenyltetrazolium bromide (MTT) به صورت ۳ بار تکرار انجام شد (۱۷)؛ بدین ترتیب که در هر خانه از پلیت ۹۶ خانه‌ای، ۷۰۰۰ سلول کاشته شد و پس از ۲۴ ساعت و کسب اطمینان از چسبیدن سلول‌ها به کف چاهک‌ها، محیط سلول‌ها با ۲۰۰ میکرولیتر محیط کشت دارای غلظت‌های ۸۰-۰ میلی‌مولار کروسین تعویض شد و ۲۴ ساعت پس از تیمار ۲۰ میکرولیتر MTT حل شده در Phosphate buffered saline (PBS) با غلظت ۰/۵ میلی‌گرم/میلی‌لیتر به هر چاهک اضافه شد و پس از ۴ ساعت انکوبه شدن در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۹۵ درصد و CO_2 ۵ درصد، به هر چاهک ۱۰۰ میکرولیتر Dimethyl sulfoxide (DMSO) اضافه گردید. در نهایت، جذب ۵۷۰ نانومتر با طول موج رفرنس ۶۳۰ نانومتر توسط دستگاه خوانش میکروپلیت BIO-INTELLECTICA خوانده شد و IC_{50} با استفاده از نرم‌افزار Excel برابر با ۵۳/۳ میلی‌مولار محاسبه گردید. سلول‌های گلیوبلاستوما در پلیت‌های ۶ خانه‌ای کشت داده شد و با غلظت‌های ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌مولار کروسین به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شد.

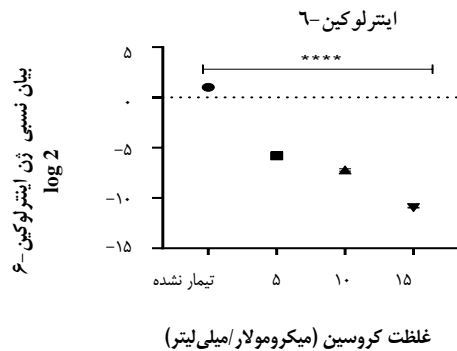
جدول ۱. مشخصات پرایمرهای به کار رفته در Real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR)

پرایمر	طول محصول (جفت‌باز)	%GC	دمای ذوب (درجه‌ی سانتی‌گراد)	طول (جفت‌باز)	توالی
بتا-اکتین F	۱۰۳	۳۸/۵۲	۶۰/۵۵	۲۱	5'-GA GCA TCCCCA AA GTTCA CA-3'
بتا-اکتین R		۳۸/۵۲	۶۰/۵۴	۲۱	5'-GGGA CTT CCTGTAA CA A CGCA-3'
اینترلوکین F6	۱۴۲	۳۸/۵۲	۶۰/۶۰	۲۱	5'-GTGTGA AA GCA GCAA GA GGC-3'
اینترلوکین R6		۴۴	۶۰/۹۲	۲۱	5'-TA CCTCA AA CT CCA AAAAGA CCAAGT-3'

جدول ۲. واکاوی داده‌های ژن اینترلوکین-6 در نمونه‌های تیمار شده با کروسین

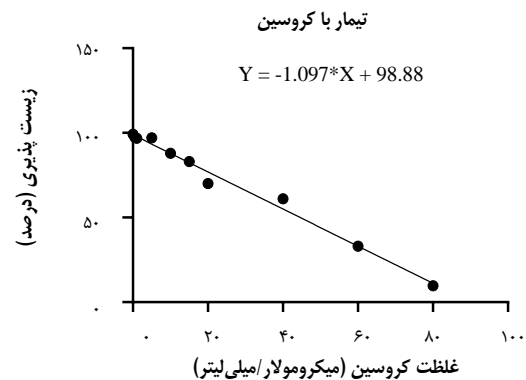
نمونه‌ها	بتا-اكتين Ct	اینترلوکین-6	ΔCt	$\Delta\Delta Ct$	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	$-\Delta\Delta Ct$
شاهد	۱۰/۶۵۲۲۷۶	۲۰/۱۲۹۱۵۴	۹/۴۷۶۸۷۸	۰	۱	۰
کروسین ۵ میکرومولار/میلی لیتر	۱۲/۵۰۲۲۴	۲۷/۸۰۴۳۲۵	۱۵/۳۰۲۰۸۵	۵/۸۲۵۲۰۷	۰/۰۱۷۶۳۷۵	-۵/۸۲۵۲۰۷
کروسین ۱۰ میکرومولار/میلی لیتر	۱۱/۰۵۳۶۸۴	۲۷/۸۶۲۹۹	۱۶/۸۰۹۳۰۶	۷/۳۳۲۴۲۸	۰/۰۰۰۶۲۰۴۷	-۷/۳۳۲۴۲۸
کروسین ۱۵ میکرومولار/میلی لیتر	۱۱/۶۱۱۳۸۴	۳۲/۰۴۸۲۱۸	۲۰/۴۳۶۸۳۴	۱۰/۹۵۹۹۵۶	۰/۰۰۰۵۰۲	-۱۰/۹۵۹۹۵۶

داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار سه بار تکرار گزارش شده‌اند...



شکل ۲. مقایسه‌ی میانگین بیان ژن اینترلوکین-6 در سلول‌های

گلیوبلاستوماى تیمار شده با کروسین ($P < ۰/۰۰۱$) (***)



شکل ۱. اثر کروسین بر زیست پذیری سلول‌های گلیوبلاستوماى انسانی

بحث

با وجود پیشرفت‌های گسترده در حیطه‌ی پزشکی و درمان، سرطان همچنان دومین علت مرگ و میر به حساب می‌آید. از این رو، همواره نیاز به یافتن راه‌های درمانی جدید و داروهای با اثرات جانبی حداقل در کنار روش‌های درمانی موجود احساس می‌شود (۱۸). از طرفی، گیاهان دارویی به دلیل اثرات جانبی کم و در دسترس بودن، توجه زیادی را به خود معطوف کرده‌اند و تحقیقات روزافزونی در زمینه‌ی اثرات درمانی آن‌ها انجام شده است. در مطالعه‌ی اخیر، تأثیر ماده‌ی مؤثره‌ی زعفران، کروسین، بر سلول‌های سرطان گلیوبلاستوما مورد بررسی قرار گرفت. در زمینه‌ی بررسی اثر سمیت سلولی کروسین بر سلول‌های توموری مختلف، مطالعاتی انجام شده است. محققین، اثر چهار ترکیب عمده‌ی زعفران (کروسین، کروسیتین، پیکروکروسین و سافرانال) را در سلول‌های HeLa^۱ کارسینوماى گردن رحم بررسی کرده‌اند. در این بین، کروسین بهترین اثر را داشته است و از این رو، کروسین مهم‌ترین ترکیب ضد سرطان زعفران گزارش شد (۱۹).

پس از تیمار سلول‌ها با غلظت‌های ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌مولار کروسین به مدت ۲۴ ساعت، RNA استخراج شد و در بررسی اسپکتروفتومتری، نسبت جذب ۲۶۰/۲۸۰ آن بین ۲-۱/۸ به دست آمد که نشان دهنده‌ی خلوص RNA و عدم آلودگی آن با پروتئین می‌باشد. پس از سنتز cDNA و سنجش بیان اینترلوکین-6 در مقابل بتا-اكتين، داده‌های حاصل از Real-time PCR به روش $\Delta\Delta Ct$ با استفاده از نرم‌افزار Excel واکاوی شد (جدول ۲) و نمودار میانگین بیان اینترلوکین-6 در نمونه‌های تیمار شده در مقایسه با نمونه‌ی شاهد رسم شد (شکل ۲). آزمون One-way ANOVA پارامتریک با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism 8.0 نشان داد که میانگین بیان ژن اینترلوکین-6 در رده‌ی سلولی 1321N1 تیمار شده با کروسین نسبت به نمونه‌ی شاهد در حالت وابسته به دز کاهش معنی‌داری یافته است و بیشترین کاهش مربوط به غلظت ۱۵ میکرومولار می‌باشد ($P < ۰/۰۰۱$) (جدول ۳).

جدول ۳. بررسی سطح معناداری گروه‌ها نسبت به کنترل با استفاده از آزمون Uncorrected Fisher's LSD برای ژن IL-6

جدول ANOVA	SS	df	MS	F (DFn, DFd)	مقدار P	R square
اینترلوکین ۶	۲۲۴/۵	۳	۷۴/۸۴	F (1/۶۰۴, ۳/۲۰۸) = ۱۰۶۸۶	P < ۰/۰۰۱	۰/۹۹۹۸

دانست و کاهش بیان و عملکرد اینترلوکین-6 را به عنوان یک رویکرد درمانی در سرطان گلیوبلاستوما مطرح نمود و در حال حاضر، تلاش برای یافتن داروهای مسدود کننده مسیرهای پایین دست اینترلوکین-6 جهت کمک به درمان سرطان بسیار رایج است. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که هر سه غلظت کروسین به طور معنی داری ($P < 0/050$) توانایی کاهش بیان اینترلوکین-6 را نسبت به گروه شاهد داشته است. در غلظت 5 میلی-مولار، بیان اینترلوکین-6 به میزان 98/2 درصد نسبت به نمونه شاهد کاهش معنی دار نشان داد. در غلظت‌های 10 و 15 میلی-مولار، کاهش بیان اینترلوکین-6 نسبت به نمونه شاهد بیش از 99 درصد مشاهده شد و معنی دار بود.

بر طبق نتایج به دست آمده از این پژوهش و همگام با نتایج به دست آمده از مطالعات پیشین، تیمار رده‌ی سلولی گلیوبلاستوما ی انسانی با کروسین سبب کاهش بیان معنی دار اینترلوکین-6 می‌شود. از این رو، می‌توان آن را به عنوان کاندیدایی جهت ساخت داروهای جدید در زمینه‌ی درمان گلیوبلاستوما دانست و به طور کلی، می‌توان در زمینه‌ی درمان سرطان‌هایی که با افزایش بیان اینترلوکین-6 و مسیرهای پایین دست آن همراه هستند، استفاده از ترکیبات کروسین را به عنوان یکی از اهداف کمک درمانی در کنار داروهای کنونی مطرح نمود.

تشکر و قدردانی

این مقاله، برگرفته از پایان‌نامه‌ی مصوب دانشگاه شهید چمران اهواز به شماره‌ی 9318901 می‌باشد که تحت حمایت مالی و در گروه ژنتیک این دانشگاه انجام شد. بدین وسیله از همکاران جهت تأمین مالی و همکاری در اجرای مطالعه سپاسگزاری می‌گردد.

اثرات درمان طولانی مدت با کروسین، بر رشد تومور و طول عمر موش‌های صحرایی دارای تومور کولورکتال القا شده با تزریق زیر پوستی سلول‌های آدنوکارسینوما، بررسی شده است. درمان با کروسین، به طور معنی داری بقای این موش‌ها را افزایش داد و میزان رشد تومور را به خصوص در جنس ماده کاهش داد. بنابراین، کروسین اثر سیتوتوکسیک قوی علیه سلول‌های آدنوکارسینوما ی k12/DHD و HT-29 دارد (20).

در مطالعه‌ی دیگری، دیده شده است که کروسین به طور معنی داری رشد سه لایه از سلول‌های سرطان کولورکتال (HT-29 و SW-480, HCT-116) را مهار می‌کند و کاربرد درمانی دارد (21).

بررسی‌ها نشان داد که فقدان و یا میزان پایین اینترلوکین-6 در میکرومحیط توموری، سبب افزایش بازدهی ایمنی درمانی در سرطان‌ها می‌شود (22). در خون و مایع مغزی-نخاعی بیماران مبتلا به گلیوبلاستوما در مقایسه با نمونه‌های شاهد، میزان بالاتری از اینترلوکین-6 مشاهده می‌شود و این میزان، با افزایش درجه‌ی بدخیمی تومور، افزایش می‌یابد. همچنین، مشاهده شد که با افزودن اینترلوکین-6 به رده‌های سلولی گلیوبلاستوما، میزان حمله‌ی سلول‌های توموری افزایش می‌یابد (8).

در مطالعه‌ی دیگری نشان داده شد که غیر فعال کردن اینترلوکین-6 یا گیرنده‌ی اینترلوکین-6 توسط RNAهای کوتاه سنجاق سری در سلول‌های بنیادی رده‌ی سلولی گلیوبلاستوما، سبب کاهش تهاجم سلول‌ها و افزایش آپوپتوز می‌شود که این اتفاقات، از طریق کاهش عملکرد عامل پایین دست اینترلوکین-6 یعنی STAT3 واسطه‌گری می‌شوند (7). بر همین اساس، می‌توان میزان بیان بالای اینترلوکین-6 را عامل کلیدی در تهاجم و بدخیمی گلیوبلاستوما

References

1. Pourganji M, Hosseini M, Soukhtanloo M, Zabihi H, Hadjzadeh MA. Protective role of endogenous ovarian hormones against learning and memory impairments and brain tissues oxidative damage induced by lipopolysaccharide. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16(3): e13954.
2. Yeung YT, McDonald KL, Grewal T, Munoz L. Interleukins in glioblastoma pathophysiology: Implications for therapy. *Br J Pharmacol* 2013; 168(3): 591-606.
3. Saavedra JM. Angiotensin II AT(1) receptor blockers as treatments for inflammatory brain disorders. *Clin Sci (Lond)* 2012; 123(10): 567-90.
4. Bargi R, Salmani H, Asgharzadeh Yazdi F, Hosseini M. Inflammation and the brain disorders: A review. *Shefaye Khatam* 2017; 5(3): 68-82. [In Persian].
5. Snoussi K, Mahfoudh W, Bouaouina N, Ahmed SB, Helal AN, Chouchane L. Genetic variation in IL-8 associated with increased risk and poor prognosis of breast carcinoma. *Hum Immunol* 2006; 67(1-2): 13-21.
6. Shan Y, He X, Song W, Han D, Niu J, Wang J. Role of IL-6 in the invasiveness and prognosis of glioma. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(6): 9114-20.
7. Krohn K, Rao MS, Raman NV, Khalilullah M. High-performance thin layer chromatographic analysis of anti-inflammatory triterpenoids from *Boswellia serrata* Roxb. *Phytochem Anal* 2001; 12(6): 374-6.
8. Weissenberger J, Loeffler S, Kappeler A, Kopf M, Lukes A, Afanasieva TA, et al. IL-6 is required for glioma development in a mouse model. *Oncogene* 2004; 23(19): 3308-16.
9. Liu Q, Li G, Li R, Shen J, He Q, Deng L, et al. IL-6 promotion of glioblastoma cell invasion and angiogenesis in U251 and T98G cell lines. *J*

- Neurooncol 2010; 100(2): 165-76.
10. Zhang J, Sarkar S, Cua R, Zhou Y, Hader W, Yong VW. A dialog between glioma and microglia that promotes tumor invasiveness through the CCL2/CCR2/interleukin-6 axis. *Carcinogenesis* 2012; 33(2): 312-9.
 11. Liakopoulou-Kyriakides M, Kyriakidis DA. Croscus sativus-biological active constituents.. *Studies in Natural Products Chemistry Bioactive Natural Products* 2002; 26, Part G: 293-312.
 12. Gohari AR, Saeidnia S, Mahmoodabadi MK. An overview on saffron, phytochemicals, and medicinal properties. *Pharmacogn Rev* 2013; 7(13): 61-6.
 13. Kamalipour M, Akhondzadeh S. Cardiovascular effects of saffron: An evidence-based review. *J Tehran Heart Cent* 2011; 6(2): 59-61.
 14. Melnyk JP, Wang S, Marcone MF. Chemical and biological properties of the world's most expensive spice: Saffron. *Food Res Int* 2010; 43(8): 1981-9.
 15. Assimopoulou AN, Sinakos Z, Papageorgiou VP. Radical scavenging activity of *Crocus sativus* L. extract and its bioactive constituents. *Phytother Res* 2005; 19(11): 997-1000.
 16. Lee BM, Park KK. Beneficial and adverse effects of chemopreventive agents. *Mutat Res* 2003; 523-524: 265-78.
 17. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods* 1983; 65(1-2): 55-63.
 18. Forouzandeh S, Naghsh N, Salimi S, Jahantigh D. Cytotoxic effect of *Boswellia serrata* hydroalcoholic extract on human cervical carcinoma epithelial cell line. *Med Lab J* 2014; 8(1): 7-13. [In Persian].
 19. Escribano J, Alonso GL, Coca-Prados M, Fernandez JA. Crocin, safranal and picrocrocin from saffron (*Crocus sativus* L.) inhibit the growth of human cancer cells in vitro. *Cancer Lett* 1996; 100(1-2): 23-30.
 20. Garcia-Olmo DC, Riese HH, Escribano J, Ontanon J, Fernandez JA, Atienzar M, et al. Effects of long-term treatment of colon adenocarcinoma with crocin, a carotenoid from saffron (*Crocus sativus* L.): An experimental study in the rat. *Nutr Cancer* 1999; 35(2): 120-6.
 21. Aung HH, Wang CZ, Ni M, Fishbein A, Mehendale SR, Xie JT, et al. Crocin from *Crocus sativus* possesses significant anti-proliferation effects on human colorectal cancer cells. *Exp Oncol* 2007; 29(3): 175-80.
 22. Ohno Y, Toyoshima Y, Yurino H, Monma N, Xiang H, Sumida K, et al. Lack of interleukin-6 in the tumor microenvironment augments type-1 immunity and increases the efficacy of cancer immunotherapy. *Cancer Sci* 2017; 108(10): 1959-66.

The Effect of Crocin on Expression of Interleukin 6 in Human Glioblastoma Cell Line

Nooshin Delfan¹, Hamid Galehdari², Alireza Malayeri³

Original Article

Abstract

Background: Crocin is one of the most important ingredients of saffron (the Iridaceae family) that has been emphasized in Iranian traditional medicine for its anti-inflammatory and anti-tumor effects. Glioblastoma is one of the most malignant cancers resistant to radiation and chemotherapy in adults. The goal of the present study was to investigate the effect crocin on expression of interleukin 6 (IL-6) in human glioblastoma cell line.

Methods: Human glioblastoma cell line (1321N1) was purchased from Pasteur Institute of Iran. Cell was grown in Dulbico's modified essential media (DMEM) supplemented whit 10% fetal bovine serum (FBS). The half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) value of crocin was obtained using MTT assay. Glioblastoma cell line was treated by different concentration of crocin (5, 10, 15 mM/ml) for 24 hours. Then, total RNA was isolated from cells and used for cDNA synthesis. Expression level of IL-6 was assessed using real-time polymerase chain reaction (real-time PCR).

Findings: The IC₅₀ value of crocin against 1321N1 cells after 24 hours were determined as 53.3 mMol/ml. Moreover, the expression of IL-6 gene was downregulated by increasing of crocin concentration compare to the control group ($P < 0.050$).

Conclusion: It was observed that crocin inhibited production of IL-6 in glioblastoma cells. In conclusion, the result suggested crocin as a potential therapeutic candidate for neuroinflammation in glioblastoma cancer.

Keywords: Glioblastoma, Interleukin-6, Crocin

Citation: Delfan N, Galehdari H, Malayeri A. **The Effect of Crocin on Expression of Interleukin 6 in Human Glioblastoma Cell Line.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(537): 903-9.

1- Student, Department of Genetics, School of Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

2- Professor, Department of Genetics, School of Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

3- Assistant Professor, Department of Pharmacology, School of Pharmacy AND Medicinal Plant Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical sciences, Ahvaz, Iran

Corresponding Author: Nooshin Delfan, Email: noshindelfan@yahoo.com

بررسی ارزش شاخص E/e'/Stroke Volume در بیماران با نارسایی قلبی جبران نشده در بطن چپ

مریم شجاعی فرد^۱، نسیم نادری^۱، فریده آخوندی^۲، سجاد ارمی^۳، حسین دهقانی محمد آبادی^۳، حمیده خضالی^۴، رزیتا جلالیان^۵، محمدرضا بای^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: نارسایی قلبی، یک بیماری شایع و تهدید کننده‌ی جدی سلامتی در افراد مسن است که ضمن وارد کردن آسیب اقتصادی به جامعه، سبب کاهش چشم‌گیر در کیفیت زندگی و مرگ زودرس می‌شود. این مطالعه، با هدف ارزیابی کارایی شاخص E Velocity of mitral inflow/E' wave of mitral annular velocity/Stroke volume (E/e'/SV) برای پیش‌گویی پیامد بیمارستانی در بیماران با نارسایی حاد جبران نشده‌ی قلبی انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه‌ی مقطعی-توصیفی، بر روی ۵۹ بیمار که با تشخیص نارسایی سیستولی جبران نشده‌ی قلبی بستری شدند، انجام گرفت. قبل از شروع درمان، از بیماران اکوکاردیوگرافی گرفته شد و شاخص E/e'/SV در آن‌ها اندازه‌گیری گردید. سپس، داده‌های دیگر نظیر مدت زمان بستری، نوع درمان حین بستری، نیاز به تهویه‌ی مکانیکی و مرگ داخل بیمارستانی و سایر یافته‌های اکوکاردیوگرافی شامل Right ventricle size، (TRG) Tricuspid regurgitation gradient، (RV size)، (RV function)، Left atrium (LA) size، Left ventricle size، Pro-brain natriuretic peptide (ProBNP) و نیز Cardiac troponin I (cTnI) اندازه‌گیری شد و سپس، ارتباط این یافته‌ها با شاخص E/e'/SV بررسی شد.

یافته‌ها: از بررسی ارتباط بین شاخص E/e'/SV و عوامل (EF) Ejection fraction و (FC) Functional capacity و نیز دفعات بستری و عملکرد RV و Left ventricle (LV) نتایج آماری معنی‌داری به دست آمد.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این مطالعه، مقدار شاخص E/e'/SV، رابطه‌ی معنی‌داری با طول مدت بستری و نوع درمان مورد نیاز جهت بهبود بیماران ندارد، اما با تعداد بستری قلبی بیمار و FC در ارتباط می‌باشد.

واژگان کلیدی: نارسایی قلبی، شاخص E/e'/SV، پیش‌آگهی، بستری

ارجاع: شجاعی فرد مریم، نادری نسیم، آخوندی فریده، ارمی سجاد، دهقانی محمد آبادی حسین، خضالی حمیده، جلالیان رزیتا، بای محمدرضا. **بررسی ارزش شاخص E/e'/Stroke Volume در بیماران با نارسایی قلبی جبران نشده در بطن چپ.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۳۷): ۹۱۵-۹۱۰

مقدمه

نارسایی قلبی در حال حاضر، به عنوان یکی از بزرگ‌ترین مشکلات سلامت عمومی جمعیت سالمند شناخته شده است (۱). میزان شیوع نارسایی قلب بین ۸-۴ درصد در افراد مسن‌تر از ۶۵ سال می‌باشد (۲). این اختلال مزمن، علت بسیاری از موارد مرگ و میر در دنیا و ایران است و بار زیادی بر جامعه تحمیل می‌کند. بیماری‌های قلبی-عروقی، اولین علت مرگ و میر در ایران و به عنوان مهم‌ترین چالش

نظام سلامت کشور، عامل بیش از یک سوم کل موارد مرگ و میر (۳۹ درصد) می‌باشند (۳). در این میان، بروز نارسایی قلبی در ایران در تمام سنین حدود ۸ درصد است که این رقم، قابل مقایسه با شیوع آن در کشورهای نظیر ژاپن، چین و مالزی می‌باشد (۳). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که نارسایی قلبی، باعث کاهش چشم‌گیر کیفیت زندگی می‌شود و هزینه‌های زیادی را بر افراد و جامعه تحمیل می‌کند.

- ۱- دانشیار، مرکز تحقیقاتی آموزشی-درمانی قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
- ۲- مرکز تحقیقاتی آموزشی-درمانی قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
- ۳- گروه قلب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران
- ۴- استادیار، مرکز تحقیقاتی آموزشی-درمانی قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
- ۵- استادیار، مرکز قلب مازندران، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: فریده آخوندی

Email: faridehakhondi@gmail.com

پیش آگهی بیماران نارسایی قلبی استفاده شده‌اند، عملکرد سیستولی و یا دیاستولی را به تنهایی بررسی نموده‌اند (۹). از جمله، می‌توان به مطالعه‌ی Moller و همکاران اشاره کرد؛ آن‌ها گزارش کردند $E/e' > 15$ عامل پیش‌گویی کننده‌ی مستقل پیامد بیماران بعد از اولین سکنه‌ی قلبی (Myocardial infarction یا MI) است (۱۰). Hirata و همکاران، نشان دادند که شاخص حاصل از ترکیب $E/e' > 15$ و $Left ventricular ejection fraction (LVEF) < 40\%$ دقت زیادی در پیش‌گویی حوادث آینده در بیماران نارسایی قلبی (Heart failure یا HF) دارد (۱۱). E/e' می‌تواند به عنوان یک جایگزین برای $LV end-diastolic pressure$ استفاده شود. البته، ارزیابی این شاخص به تنهایی، محدودیت‌هایی نظیر وابستگی به بار حجمی، ضربان قلب و اختلالات دریچه‌ی میترال (۱۲) را در پی دارد؛ در نتیجه، اضافه کردن سایر معیارهای ارزیابی، ضروری به نظر می‌رسد. از این رو، تلاش شد تا برای دست‌یابی به یک معیار اکوکاردیوگرافیک جامع‌تر در بررسی وخامت وضعیت بیماران HF، هر دو عامل سیستولیک و دیاستولیک مورد استفاده قرار گیرند. به همین خاطر، از نسبت $E/e'/SV$ استفاده شد که در آن، نسبت E/e' بر اساس میزان حجم ضربه‌ای طبیعی‌سازی شد و در واقع، معادل $End diastolic pressure volume curve slope$ یا $LV stiffness$ می‌باشد (۱۳). مطالعه‌ی حاضر با هدف اندازه‌گیری این شاخص، مقایسه‌ی آن با طول مدت بستری بیماران و متغیرهای بالینی و درمانی آنان، بررسی رابطه‌ی این شاخص و سرعت بهبود بیماران و نیاز به درمان‌های تهاجمی حین بستری انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه به صورت مقطعی - توصیفی با کد اخلاقی IR.RHC.REC.1397.068 از شهریور تا اسفند ۱۳۹۷ در بخش اورژانس بیمارستان شهید رجایی تهران به انجام رسید. تعداد ۵۹ بیمار با نمونه‌گیری به صورت غیر احتمالی و آسان بر اساس فرمول حجم نمونه‌ی محاسبه شده با توجه به مطالعات مشابه قلبی، جمع‌آوری شدند. تمام بیماران با تشخیص نارسایی قلبی جبران نشده در اولین ساعت بستری قبل از شروع هر گونه درمان، تحت اکوکاردیوگرافی دوبعدی و داپلر (با دستگاه‌های GE S60, Philips affinity 70) در وضعیت *Supine* توسط یک فلوشیپ اکوکاردیوگرافی و بر اساس آخرین راهنماهای اکوکاردیوگرافی قرار گرفتند. معیارهای خروج از مطالعه، شامل نداشتن ریتم سینوسی، سندرم حاد کرونری اخیر (کمتر از ۷۲ ساعت)، دریچه‌های مصنوعی، هر مقدار تنگی میترال و آنورت، عدم وجود کیفیت مناسب در تصویر گرفته شده از دیواره‌ی اندوکاردیال بودند.

تعیین خطر در بیماران نارسایی قلبی در یک دهه‌ی اخیر، بسیار مورد بحث است. چالش اصلی در درمان نارسایی قلبی، تعیین دقیق بیماران با پیش‌آگهی منفی است که بیشترین نفع را از درمان دارویی شدید و یا پیوند قلب می‌برند (۴). بیمارانی که خطر بسیار بالایی دارند، باید تحت درمان‌های شدیدتر و دقیق‌تری قرار بگیرند. در حالی که بیماران با خطر پایین را ممکن است بتوان به صورت سرپایی و یا درمان‌های خفیف‌تر مدیریت کرد (۲). پزشکان طب اورژانس، اغلب احتمال مرگ و میر زودرس و عوارض شدید را زیاد برآورد می‌کنند. از آن جایی که تخمین نادرست پزشک از عواقب بد بیماران نارسایی قلبی، می‌تواند منجر به افزایش میزان بستری و در نتیجه، هزینه‌ی درمان شود؛ وجود یک شاخص پیش‌گویی کننده‌ی بالینی بر اساس شواهد بیمار، می‌تواند به پزشک برای تصمیم‌گیری درست در زمینه‌ی محل بستری و نوع درمان کمک کند (۵).

اکنون مشخص شده است که پیش‌آگهی نارسایی قلبی با افزایش شدت اختلال عملکرد دیاستول بدتر می‌شود. نسبت $E Velocity of mitral inflow/E' wave of mitral annular velocity (E/e')$ ، می‌تواند وجود و شدت اختلال دیاستول را پیش‌بینی کند. اختلال دیاستولی در نارسایی قلبی، صرف نظر از مقدار Ejection fraction (EF) رخ می‌دهد (۲).

مطالعات مختلفی نقش مؤثر شاخص E/e' را در پیش‌آگهی بیماران نارسایی سیستولیک قلبی بررسی کرده‌اند. به عنوان مثال، یک مطالعه نشان داد که $E/e' \times SV > 1/96$ در زمان ترخیص بیماران با نارسایی سیستولیک قلبی، عامل پیش‌بینی کننده‌ی مهمی از حوادث قلبی آتی می‌باشد (۶).

ارزیابی عملکرد دیاستولیک بطن چپ و فشارهای پرشدگی، همچنین از مهم‌ترین یافته‌های بالینی برای شناسایی بیماری‌های همراه قلبی، انتخاب بهترین درمان و نیز افتراق این سندرم از بیماری‌های دیگری است که منجر به تنگی نفس می‌شوند (۷).

اکوکاردیوگرافی، جزء مهمی از ارزیابی بیماران نارسایی قلبی است. این روش کم‌تهاجمی، در دسترس و علمی، اطلاعات قابل توجهی را در مورد کارکرد قلبی بیماران تأمین می‌نماید. در بیماران نارسایی قلبی با کاهش کسر جهشی (*Heart failure with reduced ejection fraction*) یا *HFrEF*، عملکرد سیستولی بطن چپ را به روش *Simpsons* و ارزیابی چشمی و عملکرد دیاستولیک را می‌توان با استفاده از اندازه‌گیری‌های داپلر شامل واکاوی *Mitral valve (MV) inflow* و *Mitral annular velocity* و شاخص حجم *Left atrial (LA)* و *Tricuspid regurgitant gradient (TRG)* ارزیابی کرد (۸).

شاخص‌های متفاوتی (مشقت از اکوکاردیوگرافی) نظیر اندازه‌ی حفرات قلبی، کسر جهشی بطن چپ و نسبت E/e' که برای

یافته‌ها

تحقیق حاضر بر روی تعداد ۵۹ بیمار مراجعه کننده به واحد اورژانس بیمارستان شهید رجایی تهران که در ابتدا با تشخیص اولیه‌ی نارسایی قلبی جبران نشده بستری شدند، انجام شد. از بین این افراد، ۴۳ نفر (۷۲/۵ درصد) مرد و ۱۶ نفر (۲۷/۱ درصد) زن بودند و میانگین سنی آن‌ها، $54/58 \pm 17/64$ سال بود که بین ۸۳-۱۵ سال متغیر بود. با بررسی منشأ نارسایی قلبی از میان این بیماران، ۳۰ نفر (۵۰/۸ درصد) مبتلا به Ischemic heart disease (IHD)، ۱۷ نفر (۲۸/۸ درصد) مبتلا به Dilated cardiomyopathy، ۶ نفر (۱۰/۲ درصد) مبتلا به میوکاردیت و ۶ نفر (۱۰/۲ درصد) نیز مبتلا به سایر بیماری‌ها بودند. میانگین شاخص E/e'/SV در بیماران، $0/72 \pm 1/00$ با محدوده‌ی ۰/۱۲-۷/۰۹ بود. میانگین تعداد روزهای بستری در این بیماران، $11/33 \pm 12/86$ روز در محدوده‌ی ۱-۸۷ روز بود.

نتایج حاصل از آزمون Mann-Whitney حاکی از عدم وجود اختلاف آماری در شاخص E/e'/SV بر اساس عوامل اینوتروپ، مرگ حین بستری به علت نارسایی قلبی، تهبویه مکانیکی و cTnI بود (جدول ۱).

جدول ۱. بررسی ارتباط شاخص E/e'/SV با عوامل اینوتروپ، مرگ

داخل بیمارستان و تهبویه مکانیکی

مقدار P	E/e'/SV		متغیرها
	میانگین \pm انحراف معیار		
۰/۱۳۹	۰/۰۱۰ \pm ۰/۰۰۸۶	خیر	نیاز به اینوتروپ
	۰/۰۰۶۶ \pm ۰/۰۰۳۷	بله	
۰/۵۰۲	۰/۱۲۰ \pm ۰/۰۴۲	خیر	مرگ داخل بیمارستان
	۰/۰۰۷ \pm ۰/۰۰۴۵	بله	
۰/۶۶۸	۰/۰۱۲ \pm ۰/۰۴۳	خیر	نیاز به دستگاه تهبویه مکانیکی
	۰/۰۰۶ \pm ۰/۰۰۴	بله	
۰/۹۳۸	۰/۰۴۷۷ \pm ۰/۱۱۶۰	منفی	cTnI مثبت
	۰/۰۰۴۶ \pm ۰/۰۰۳۲	مثبت	

E/e'/SV: Velocity of mitral inflow/E' wave of mitral annular velocity/Stroke volume
cTnI: Cardiac troponin I

نتایج حاصل از آزمون Kruskal-Wallis حاکی از وجود اختلاف آماری در شاخص E/e'/SV با عامل LVEF ($P = 0/029$) و FC ($P = 0/001$) بود و کمترین علائم بالینی ($FC \leq II$) بر اساس آزمون Receiver operating characteristic curve (ROC) مربوط به افرادی بود که شاخص E/e'/SV در آن‌ها کمتر از ۰/۳۷ بود. همچنین، ارتباط آماری معنی داری بین تعداد دفعات بستری از قبل بیماران نسبت به مدت زمان ابتلا به بیماری و این شاخص وجود داشت ($P = 0/004$). بین شاخص E/e'/SV و عامل RV function نیز ارتباط آماری

برون‌ده بطن چپ با استفاده از قانون تعدیل یافته‌ی Simpson در نمای Apical 4-chamber و مقایسه با Visual assessment محاسبه شد. معیار اکوکاردیوگرافیک نسبت E/e' با استفاده از پالس داپلر ترانس میترال و تصویربرداری داپلر بافتی از حرکات دریچه‌ی میترال به دست آمد. در این نسبت، E در واقع پیک شدت پرشدگی اولیه‌ی دیاستولیک بطن چپ و e' پیک شدت اولیه‌ی دیاستولیک دریچه‌ای به دست آمده از قسمت سپتال دریچه‌ی میترال به روش داپلر بافتی می‌باشد. نسبت E/e' به دست آمده، به عنوان نشانگر مستقل در ارزیابی عملکرد دیاستولیک بطنی مورد استفاده قرار گرفت. شاخص Stroke volume (SV) نیز از حاصل ضرب مساحت Velocity time integral (LVOT) Left Ventricular Outflow Tract فلوی مسیر جریان خروجی بطن چپ مشتق شد (۷). سایر یافته‌های اکوکاردیوگرافی شامل TRG، Right ventricle size، RV function (RV size) - که بر اساس RVS و Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) محاسبه می‌شد- و LA size نیز بر اساس روش متداول اندازه‌گیری شدند.

سپس، این بیماران تحت درمان استاندارد متناسب با شرایط بالینی، توسط گروه نارسایی قلب قرار گرفتند و در پایان دوره‌ی درمان و بهبود تنگی نفس و ترخیص بیمار، اطلاعات به دست آمده از پرونده‌ی بستری بیمار در زمینه‌ی نوع درمان بیماران (درمان استاندارد نارسایی قلب بدون اینوتروپ، با اینوتروپ و با دستگاه تهبویه مکانیکی)، یافته‌های آزمایشگاهی Pro-brain natriuretic peptide (ProBNP) و Cardiac troponin I (cTnI) و مدت زمان بستری اخیر و عارضه‌ی مرگ بر اثر نارسایی قلبی در بستری اخیر جمع‌آوری و تقسیم‌بندی شد و ارتباط شاخص E/e'/SV با روند درمان در سه گروه درمان با اینوتروپ، بدون اینوتروپ و درمان با دستگاه تهبویه مکانیکی، مقایسه و بررسی گردید.

همچنین، داده‌های به دست آمده از شرح حال و پرونده‌ی بیماران نیز که شامل مشخصات دموگرافیک بیمار، تعداد دفعات بستری در مدت ابتلا به نارسایی قلبی، سوابق مصرف دارو (شامل عدم مصرف دارو، مصرف یک، دو، سه و چهار دارو و بیشتر از درمان دارویی استاندارد نارسایی قلبی) و ظرفیت عملکردی (Functional capacity یا FC) شامل درجه‌ی I (بدون محدودیت در فعالیت‌های معمول)، درجه‌ی II (محدودیت در فعالیت‌های معمول)، درجه‌ی III (محدودیت در فعالیت‌های کمتر از معمول) و درجه‌ی IV (تنگی نفس در حال استراحت) و متغیرهای اکوکاردیوگرافیک ثبت شد. پس از جمع‌آوری اطلاعات، وارد نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) گردید و تحلیل آماری انجام شد. $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

سیستولیک قلبی جبران نشده‌ی بطن چپ استفاده کرده است. مطالعه‌ی فعلی به ارزیابی ارتباط شاخص E/e'/SV با یافته‌های اکوکاردیوگرافی شامل TRG, RV size, RV function, LA size, pro BNP و با روند درمان و بستری بیماران مبتلا به نارسایی قلبی که با تشدید حاد علائم مراجعه نمودند، پرداخت. بر اساس مطالعه‌ی حاضر، شاخص E/e'/SV با عوامل LVEF, FC, RV function و pro BNP و تعداد دفعات بستری در مدت ابتلا به بیماری ارتباط معنی‌دار داشته است؛ به گونه‌ای که افرادی که شاخص $E/e'/SV > 0.37$ داشتند، شدت علائم بالینی شدیدتری ($FC > II$) داشتند.

در مقابل، بین شاخص‌های E/e'/SV و متغیرهای TAPSE و RVS مربوط به عملکرد RV ارتباط معنی‌داری از نوع معکوس مشاهده شد؛ به نحوی که با افزایش عوامل TAPSE و RVS، شاخص E/e'/SV به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد. البته، از سوی دیگر، مطالعه‌ی حاضر بیانگر عدم وجود ارتباط آماری بین شاخص‌های E/e'/SV با عوامل نیاز به اینوتروپ، مرگ داخل بیمارستانی، تهویه‌ی مکانیکی، cTnI و تعداد روز بستری بود.

Kanda و همکاران، به بررسی رابطه‌ی شاخص E/e'/SV در بیماران HFrEF با پیامد مرگ و بستری مجدد پرداختند. در طی پی‌گیری ۳۶ ماهه، بیماران با $E/e'/SV > 0.47$ ، پیش‌آگهی بدتری نسبت به بیماران با $E/e'/SV < 0.47$ داشتند (۱۳). در مطالعه‌ی حاضر، شاخص E/e'/SV با عوامل پیش‌گویی کننده‌ی پیش‌آگهی در بیماران HF (نظیر proBNP و EF پایین) در ارتباط بوده است. بنابراین، احتمال دارد که این شاخص، در بیماران با نارسایی قلبی جبران نشده‌ی بطن چپ، بتواند به عنوان یک عامل پیش‌بینی کننده‌ی مستقل در پیش‌بینی شدت بیماری به کار رود که در این زمینه، لازم است مطالعات آینده‌نگر با پیامدهای مورد انتظار بیماران HF به اثبات موضوع بپردازد.

Liang و همکاران نیز در مطالعه‌ی به بررسی این سؤال پرداختند که «آیا متغیرهای اکوکاردیوگرافی داپلر اختلال عملکرد دیاستولیک بطن چپ می‌تواند پیش‌بینی کننده‌ی رخداد نارسایی قلب در آینده باشد؟» و اگر چنین است، کدام متغیرها می‌توانند به خوبی نارسایی قلب را پیش‌بینی کنند؟ (۱۲). همچنین، ارتباط متغیرهای اکوکاردیوگرافی با فشار پایان دیاستولی بطن چپ نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. در واکاوی انجام شده، تنها شاخص حجم دهلیز چپ و نسبت E/e'، به عنوان عوامل پیش‌بینی کننده‌ی مستقل بروز نارسایی قلب شناخته شدند. در این مطالعه، نسبت E/e' بالاتر از ۱۵ به عنوان یک عامل نشان دهنده‌ی خطر بالای بروز نارسایی قلبی معرفی شد، اما در مطالعه‌ی حاضر، رابطه‌ی بین شاخص حجم LA و شاخص E/e'/SV وجود نداشت که این مسئله، می‌تواند

معنی‌داری وجود داشت ($P = 0.013$). نتایج حاصل از ضریب همبستگی Spearman حاکی از این است که بین شاخص E/e'/SV با متغیر Pro BNP ارتباط آماری مستقیم و معنی‌داری مشاهده شد و بین شاخص E/e'/SV با متغیرهای TAPSE و RVS ارتباط معنی‌داری از نوع معکوس مشاهده شد؛ به طوری که با افزایش TAPSE و RVS، شاخص E/e'/SV به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد. از طرف دیگر، نتایج حاصل از آزمون Mann-Whitney حاکی از عدم وجود اختلاف آماری بین شاخص E/e'/SV با تعداد داروهای مصرفی، مدت زمان ابتلا به بیماری، تعداد روزهای بستری، اندازه‌ی بطن راست، اندازه‌ی بطن چپ، حجم دهلیز راست و TRG بود (جدول ۲).

جدول ۲. بررسی ارتباط بین E/e'/SV و متغیرهای مختلف مورد بررسی در این مطالعه بر اساس آزمون Mann-Whitney

E/e'/SV		
R	مقدار P	
۰/۰۸۲۴۲	۰/۵۳۹۳۸۶	مدت زمان ابتلا (ماه)
۰/۲۶۹	۰/۰۴۱۲۱۲	تعداد دفعات بستری از قبل / طول مدت ابتلا (ماه)
۰/۱۲۳۶۵۳	۰/۳۵۵۰۸۶	تعداد روزهای بستری
۰/۰۴۶۳	۰/۰۰۰۹۱۴	Pro BNP
۰/۲۲۳۳۷	۰/۰۹۱۸۸۷	RV size
-۰/۲۸۱	۰/۰۳۲۹۲۲	TAPSE
-۰/۴۸۳	۰/۰۰۰۱۲۱	RVS
۰/۱۸۵۷۷۷	۰/۱۸۷۳۰۱	TRG
۰/۲۳۰۴۵	۰/۰۸۱۷۹۶	LVEDVI
۰/۰۶۸۲۶	۰/۶۳۰۶۲۶	LAVI

E/e'/SV: Velocity of mitral inflow/E' wave of mitral annular velocity/Stroke volume; Pro BNP: Pro b-type natriuretic peptide; RV: Right ventricle; TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion; RVS: S wave velocity of Right ventricle; TRG: Tricuspid regurgitant gradient; LVEDVI: Left ventricle end-diastolic volume index; LAVI: Left atrium volume index

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، از شاخص جدید E/e'/SV استفاده شد و ارتباط آن با شدت بیماری در کوتاه مدت (مدت زمان بستری، نیاز به درمان تهاجمی با اینوتروپ، تهویه‌ی مکانیکی و مرگ داخل بیمارستانی) و بلند مدت (تعداد دفعات بستری در مدت ابتلا و شدت علائم بالینی ظرفیت عملکردی بیماران) بررسی شد. این شاخص را اولین بار Kanda و همکاران، برای بررسی بیماران با نارسایی قلبی جبران نشده با نارسایی دیاستولیک بطن چپ استفاده کردند (۱۳) و مطالعه‌ی حاضر، برای اولین بار از این شاخص برای بررسی بیماران با نارسایی

پیشنهاد می‌شود در آینده، مطالعاتی به صورت چند مرکزی و با حجم نمونه‌ی بالاتر و دوره‌ی پی‌گیری طولانی مدت، با هدف بررسی عوارض درازمدت بیماری شامل بروز حوادث قلبی، بستری مجدد و مرگ در یک دوره‌ی حداقل شش ماهه انجام گیرد. همچنین، بررسی بیماران در گروه‌های جداگانه بر اساس بیماری قلبی زمینه‌ای نیز می‌تواند به مشخص شدن ارتباط بین شاخص E/e' /SV با متغیرهای مورد مطالعه در گروه‌های مختلف بیماران کمک کند؛ چرا که با توجه به تأثیر عوامل جانبی نظیر پیش‌بار و بیماری زمینه‌ای قلب بر این معیار ممکن است شاخص E/e' /SV بر اساس نوع بیماری زمینه‌ای در گروهی از بیماران ارتباط بیشتر و در گروهی دیگر ارتباط کمتری داشته باشد.

تشکر و قدردانی

از تمامی پرسنل محترم بخش‌های اورژانس و اکوکاردیوگرافی بیمارستان شهید رجایی تهران سپاسگزاری می‌شود.

ناشی از حجم کم نمونه و در نظر نگرفتن مدت زمان ابتلا به بیماری و همچنین، شکل مطالعه باشد.

همچنین، در این مطالعه، رابطه‌ای بین TRG و این شاخص وجود نداشت که تا حدی دور از انتظار بود؛ چرا که مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که شدت TRG با شدت Diastolic dysfunction در ارتباط می‌باشد (۱۴)، اما به نظر می‌رسد با توجه به افزایش شدت RV dysfunction، با افزایش میزان شاخص E/e' /SV، میزان TRG در این بیماران، پایین برآورد می‌شود.

در مطالعه‌ی حاضر، رابطه‌ای بین مرگ داخل بیمارستان، نیاز به دریافت اینوتروپ، دستگاه تهویه‌ی مکانیکی به عنوان گروه پرخطر و اندازه‌ی این شاخص وجود نداشت که نشان دهنده‌ی عدم رابطه‌ی این شاخص با شدت بیماری و نیاز به درمان‌های تهاجمی در مدت بستری می‌باشد. رابطه‌ی معنی‌داری بین FC و تعداد موارد بستری نسبت به مدت ابتلا و این شاخص وجود داشت که می‌تواند نشان دهنده‌ی ارتباط این شاخص با شدت بیماری در بلند مدت باشد.

References

- McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83(5): 596-602.
- Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E, Bonow RO. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015. p. 402-4.
- Ahmadi A, Soori H, Mobasheri M, Etemad K, Khaledifar A. Heart failure, the outcomes, predictive and related factors in Iran. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2014; 24 (118): 180-8. [In Persian].
- Nutter AL, Tanawuttiwat T, Silver MA. Evaluation of 6 prognostic models used to calculate mortality rates in elderly heart failure patients with a fatal heart failure admission. *Congest Heart Fail* 2010; 16(5): 196-201.
- Hsieh M, Auble TE, Yealy DM. Validation of the acute heart failure index. *Ann Emerg Med* 2008; 51(1): 37-44.
- Mornos C, Crisan S, Petrescu L, Ionac A, Cozma D, Adam G. The prognostic value of a new Tissue Doppler parameter in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Romanian Journal of Cardiology* 2017; 27(1): 15-22.
- Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 11th ed. 2019. pS. 463-5.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10(2): 165-93.
- Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: A report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15(2): 167-84.
- Moller JE, Whalley GA, Dini FL, Doughty RN, Gamble GD, Klein AL, et al. Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Meta-Analysis Research Group in Echocardiography acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117(20): 2591-8.
- Hirata K, Hyodo E, Hozumi T, Kita R, Hirose M, Sakanoue Y, et al. Usefulness of a combination of systolic function by left ventricular ejection fraction and diastolic function by E/E' to predict prognosis in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2009; 103(9): 1275-9.
- Liang HY, Cauduro SA, Pellikka PA, Bailey KR, Grossardt BR, Yang EH, et al. Comparison of usefulness of echocardiographic Doppler variables to left ventricular end-diastolic pressure in predicting future heart failure events. *Am J Cardiol* 2006; 97(6): 866-71.
- Kanda T, Uematsu M, Fujita M, Iida O, Masuda M, Okamoto S, et al. A novel predictor of clinical outcomes in patients with heart failure with preserved left-ventricular ejection fraction: A pilot study. *Heart Vessels* 2018; 33(12): 1490-5.
- Lanzarini L, Fontana A, Lucca E, Campana C, Klersy C. Noninvasive estimation of both systolic and diastolic pulmonary artery pressure from Doppler analysis of tricuspid regurgitant velocity spectrum in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2002; 144(6): 1087-94.

The Value of E/e'/Stroke Volume Index in Patients Admitted with Acute Decompensation of Systolic Heart Failure

Maryam Shojaeifard¹, Nasim Naderi¹, Farideh Akhondi², Sajjad Erami³, Hossein Dehghani-Mohammadabadi³, Hamideh Khesali⁴, Rozita Jalalian⁵, Mohammad Reza Baay⁴

Original Article

Abstract

Background: Heart failure (HF) is a global pandemic and a serious health issue in elderly population. It is among the leading causes of mortality, which imposes immense economic burden and premature deaths. In the present study we evaluate the value of E velocity of mitral inflow/E' wave of mitral annular velocity/stroke volume (E/e'/SV) index in relation to in-hospital outcomes in patients with acute decompensation of systolic HF.

Methods: In this descriptive-cross sectional study, 59 patient admitted with the diagnosis of decompensated HF were selected, and echocardiography was done before initiation of treatment. E/e'/SV ratio calculated for them before initiation of treatment, and then this index compared with duration of admission, treatment type, in-hospital mortality, and other echocardiographic finding including tricuspid regurgitation gradient (TRG), right ventricle (RV) size, RV function, and left atrium (LA) size. Pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) and cardiac troponin-I (cTN-I) levels were also recorded.

Findings: There was a significant statistical relationship between E/e'/SV index with LV and RV function, ejection fraction (EF), and functional class (FC) factor, as well as prior hospital admissions rate.

Conclusion: According to the results of present study, E/e'/SV index is not related to the severity of disease, but has a significant relationship with FC and the number of previous admissions.

Keywords: Heart failure, Stroke volume, Prognosis, Hospitalization

Citation: Shojaeifard M, Naderi N, Akhondi F, Erami S, Dehghani-Mohammadabadi H, Khesali H, et al. **The Value of E/e'/Stroke Volume Index in Patients Admitted with Acute Decompensation of Systolic Heart Failure.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(537): 910-5.

1- Associate Professor, Rajaie Cardiovascular, Medical, and Research Center, Tehran, Iran

2- Rajaie Cardiovascular, Medical, and Research Center, Tehran, Iran

3- Department of Cardiology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

4- Assistant Professor, Rajaie Cardiovascular, Medical, and Research Center, Tehran, Iran

5- Assistant Professor, Cardiovascular Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Corresponding Author: Farideh Akhondi, Email: faridehakhondi@gmail.com

بررسی تأثیر افزودن دکسمتومیدین به فنتانیل در کنترل درد پس از اعمال جراحی ستون فقرات به روش پمپ کنترل درد وریدی؛ یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی

مجتبی رحیمی وریشتی^۱، مهدی ایزدی زمان‌آبادی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: در اعمال جراحی ستون فقرات، کنترل مناسب درد بیماران پس از جراحی از اهداف اصلی می‌باشد. تجویز مخدرها به دلیل ترس از عوارض، محدود شده است. اضافه کردن دکسمتومیدین در کاهش میزان مصرف مخدرها و عوارض آن‌ها، شاید بتواند کمک کننده باشد. مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر افزودن دکسمتومیدین به فنتانیل در کنترل درد پس از اعمال جراحی ستون فقرات به روش پمپ کنترل درد وریدی انجام شد.

روش‌ها: بیماران تحت جراحی ستون فقرات به طور تصادفی به دو گروه مورد (دکسمتومیدین + فنتانیل) و شاهد (فنتانیل + دارونما) تقسیم شدند. در پایان جراحی، برای هر دو گروه پمپ Patient-controlled analgesia (PCA) تعبیه شد و پس از تزریق دز بولوس، دکسمتومیدین به میزان ۰/۱ میکروگرم/کیلوگرم و یا حجم معادل آن نرمال‌سالین ۰/۹ درصد در هر دو گروه به فنتانیل با دز ۰/۵ میکروگرم/کیلوگرم اضافه شد. سپس، تزریق با پمپ PCA برای ۲۴ ساعت اول بعد از جراحی با تنظیم مورد نظر انجام شد. متغیرهای مورد اندازه‌گیری شامل شدت درد، میزان مصرف مخدر اضافی و عوارض مرتبط، تعداد تنفس، تعداد ضربان قلب و میزان فشار خون سیستول-دیاستول و متوسط شریانی، میزان مصرف اندانسترون و میزان رضایتمندی بیماران بررسی و با استفاده از نرم‌افزار SPSS واکاوی شد.

یافته‌ها: افزودن دکسمتومیدین به فنتانیل، ضمن کاهش قابل توجه درد، باعث کاهش مصرف مخدر در طول ۲۴ ساعت اول پس از جراحی می‌شود که این امر، باعث بروز کمتر عوارض ناشی از مصرف مواد مخدر نظیر هیپوکسمی، پرفشاری خون، برادی‌کاردی، تهوع و استفراغ و آرام‌بخشی می‌گردد.

نتیجه‌گیری: داروی دکسمتومیدین در کنار مخدر پایه (فنتانیل) در پمپ کنترل درد وریدی، می‌تواند به عنوان یک داروی مناسب و قابل اطمینان با حداقل عوارض جانبی علاوه بر کم کردن میزان نیاز به داروهای مخدر، آرام‌بخشی و رضایت بیماران و سهولت در کار تیم مراقبت‌های ویژه را نیز به همراه داشته باشد.

واژگان کلیدی: دکسمتومیدین، کنترل درد، درد حاد پس از عمل، فیوژن ستون فقرات

ارجاع: رحیمی وریشتی مجتبی، ایزدی زمان‌آبادی مهدی. بررسی تأثیر افزودن دکسمتومیدین به فنتانیل در کنترل درد پس از اعمال جراحی

ستون فقرات به روش پمپ کنترل درد وریدی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۳۷): ۹۲۳-۹۱۶

شده است (۱).

بر اساس ارزیابی محققان، تنها یک چهارم بیماران جراحی در آمریکا تسکین کافی برای درد حاد بعد از عمل دریافت کرده‌اند. عوارض دردهای حاد بعد از عمل جراحی شامل تپش قلب، افزایش فشار خون، ایسکمی، سکنه‌ی قلبی و آریتمی قلبی، تهوع، استفراغ مکرر، اضطراب، بی‌خوابی، ترس، نارضایتی و عدم همکاری بیمار و غیره می‌باشد (۲).

اپیوئیدها حین و پس از بیهوشی به عنوان داروهای استاندارد و انتخابی برای کنترل دردهای حاد پس از عمل همواره مورد توجه

مقدمه

جراحی‌های ستون فقرات که در اطفال و بزرگسالان انجام می‌شود، با روندی رو به افزایش همراه است و چالش‌های گوناگونی برای متخصصین بیهوشی ایجاد نموده است. این اعمال جراحی، همراه با درد شدید پس از جراحی می‌باشند که سبب استرس مضاعف بر بیمار و اندام‌های حیاتی همچون سیستم قلبی-عروقی می‌گردد. امروزه، درد حاد پس از عمل، یکی از عوارض مهم جراحی‌های فیوژن خلفی ستون فقرات می‌باشد. در طول دو دهه‌ی گذشته، درمان ناکافی درد به طور وسیعی به عنوان یک موضوع مهم در مراقبت سلامت شناخته

۱- استاد، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

نویسنده‌ی مسؤول: مهدی ایزدی زمان‌آبادی

(الف) و شاهد (ب) و مشخصات کامل بیمار در اختیار متخصص بیهوشی قرار داد تا آن را برای بیماران تعبیه و راه اندازی کند. به این ترتیب، طرفین مطالعه اعم از بیمار و تیم پزشکی کورسازی شدند. در ICU نیز توضیحات ضروری در مورد عوارض تهدید کننده و نحوه مقابله با آن‌ها، پشت فرم اطلاعات بیمار درج گردید. پرستاران ICU نیز اطلاعی از محتوای پمپ نداشتند و شمارهی تماس متخصص بیهوشی مسؤول برای راهنمایی در مواقع ضروری در اختیار آن‌ها قرار داده شد.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل بیماران کاندیدای جراحی فیوژن خلفی ستون فقرات کمبری و توراسیک، بازه‌ی سنی ۷۰-۲۰ سال، بیماران با درجه‌ی بیهوشی I و II بر اساس معیارهای American Society of Anesthesiologists (ASA)، رضایت داشتن برای شرکت در مطالعه، آموزش پذیری بیمار و برخورداری از توانایی لازم برای همکاری بودند.

معیارهای عدم ورود به مطالعه، شامل حساسیت به مخدرها و حساسیت شناخته شده به داروی دکسمتومیدین بودند. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل بروز حساسیت حاد به داروی دکسمتومیدین در طی انجام مطالعه، عدم همکاری لازم در طول مطالعه، بروز هر گونه بی‌ثباتی تنفسی و قلبی - عروقی (منجر به درمان طولانی یا بیش از ۲ ساعت) بودند.

ضمن آموزش بیماران در مورد نحوه‌ی استفاده از پمپ تزریق وریدی و نحوه‌ی انجام پژوهش، از کلیه‌ی بیماران شرکت کننده در پژوهش رضایت آگاهانه اخذ گردید. مراقبت و پایش‌های لازم شامل پالس‌اکسی متری، کاپنوگرافی، فشارسنج، چست لیدهای قلبی و غیره برقرار گردید و همه‌ی بیماران به طور تقریبی به روش یکسانی (داروی هوشبر وریدی + شل کننده‌ی عضلانی + میدازولام + مخدر) مورد القای بیهوشی و نگهداری آن قرار گرفتند و همه‌ی آن‌ها بر اساس اصول مایع‌درمانی مشابه و در صورت نیاز تزریق خون (بر اساس هموگلوبین و هماتوکریت و حجم خونریزی) قرار گرفتند.

پس از به هوش آمدن بیماران، برای هر دو گروه پمپ کنترل درد وریدی تعبیه شد و دز بولوس بر اساس وزن بدن به میزان ۱ میکروگرم/کیلوگرم از دکسمتومیدین در عرض ۱۰ دقیقه در گروه دکسمتومیدین و فنتانیل (۰/۵ میکروگرم/کیلوگرم) در گروه شاهد به صورت تصادفی توسط پرستار ریکاوری تزریق می‌گردید.

پمپ استفاده شده مدل CYS از نوع Patient-controlled analgesia-M100 (PCA) + CBI ساخت کشور چین بود. ویال دکسمتومیدین (۲۰۰ میکروگرم/سی سی) و ویال فنتانیل (۰/۵ میلی‌گرم/۱۰ سی سی) در این مطالعه استفاده شد. تنظیمات پمپ برای هر فرد بر اساس وزن بدن (Demand dose)

بوده‌اند، اما عوارض ناشی از آن‌ها همچون دپرسیون تنفسی، اختلالات همودینامیک، آپنه و سایر عوارض، همواره باعث شده است که از میزان کافی این داروها برای کنترل درد امتناع شود. برای حل این چالش، به تازگی، محققان به ترکیب دارویی همراه با اپیوئیدها توجه ویژه‌ای داشته‌اند تا ضمن بهبود کنترل درد از عوارض ناشی از داروها بکاهند و رضایتمندی بیماران را افزایش دهند (۳).

یکی از داروهای بیهوشی مطرح، دکسمتومیدین می‌باشد که یک آگونیست انتخابی آلفا-۲ آدنورسپتور می‌باشد. تمایل به استفاده از دکسمتومیدین با توجه به اثر آرام‌بخشی و ضد درد قابل توجه و کاهش میزان نیاز به اپیوئیدها و عوارض ناشی از آن‌ها و همچنین، ایجاد اختلال شناختی جزئی (که در ارزیابی پاسخ عصبی این بیماران پس از جراحی اهمیت بالایی دارد)، رو به افزایش است (۴). با توجه به این که اعمال جراحی ستون فقرات در بیمارستان‌های کشور در حال افزایش است و از طرف دیگر، استفاده از دکسمتومیدین برای کنترل درد اعمال جراحی ستون فقرات در کشور ما هنوز مورد مطالعه قرار نگرفته است؛ مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر افزودن دکسمتومیدین به فنتانیل در کنترل درد پس از اعمال جراحی ستون فقرات به روش پمپ کنترل درد وریدی انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی دوسوکور می‌باشد که در اتاق عمل و واحدهای مراقبت‌های ویژه‌ی (Intensive care unit یا ICU) بیمارستان آیت‌اله کاشانی اصفهان بین سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ انجام گرفت. این مطالعه، در مرکز ملی ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران با شماره‌ی IRCT20110402006115N4 ثبت گردید. همچنین، این پژوهش دارای کد اخلاق به شماره‌ی ۳۹۶۷۱۹ مورخ ۱۳۹۶/۰۷/۲۶ می‌باشد.

به طور کلی، در این مطالعه جهت انتخاب نمونه‌ها، ۷۷ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که از این تعداد، ۱۱ بیمار به دلایل مختلف از مطالعه حذف شدند. بیماران به صورت تصادفی در دو گروه ۳۳ نفره‌ی مورد (دکسمتومیدین) و گروه شاهد تقسیم شدند.

نحوه‌ی کورسازی مطالعه به این صورت بود که در بدو پذیرش، بیماران توسط یکی از تکنیسین‌های بیهوشی شرح حال کامل گرفته شد و بیمارانی که واجد شرایط شرکت در مطالعه بودند، پس از ارزیابی توضیحات کامل و اخذ رضایت شرکت در مطالعه، به صورت تصادفی در یکی از گروه‌های مورد یا شاهد قرار گرفتند. در پایان عمل، تکنیسین بیهوشی دیگری که در مطالعه به صورت مستقیم دخیل نبود و با بیماران ارتباطی نداشت، داروها و پمپ‌ها را بر اساس نام و وزن هر بیمار که توسط تکنیسین اول ثبت شده بود، به دقت طبق جدول محاسبه و آماده نمود و با تهیه‌ی برچسب گروه مورد

صورتی که بیماران پس از برقراری پمپ و استفاده از داروهای داخل آن از درد شدید (≥ 4 Visual analog scale یا VAS) شکایت داشتند، داروی فنتانیل اضافی با دز ۰/۲۵ میکروگرم/کیلوگرم تجویز شد و هر ۶۰ دقیقه قابل تکرار بود. در صورتی که تعداد تنفس در دقیقه به کمتر از ۸ می‌رسید، پمپ بیمار قطع و ضمن ثبت در فرم اطلاعات بیمار، تا زمان افزایش این تعداد به بالای ۹ تنفس در دقیقه، قطع پمپ ادامه داشت. تمامی پارامترهای تنفسی و همودینامیک بیمار شامل تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس، میزان فشار خون سیستول و دیاستول و متوسط شریانی، میزان اشباع اکسیژن خون شریانی و غیره اندازه‌گیری و هر ۶۰ دقیقه ثبت شدند. میزان آرام‌بخشی بیمار با استفاده از معیار Ramsey بررسی گردید و تا پایان ۲۴ ساعت اول و هنگام ترخیص از ICU ثبت شد. شدت تهوع بر اساس معیار VAS سنجیده شد و در صورتی که بالاتر از ۳ بود، داروی اندانسترون به میزان ۵۰ میکروگرم/کیلوگرم تزریق و در صورت نیاز، هر یک ساعت تکرار می‌شد. در صورتی که تغییرات فشار خون یا تعداد ضربان قلب بیش از ۲۰ درصد میزان قبل از عمل جراحی بود، بسته به شرایط، درمان لازم انجام و در فرم اطلاعات بیمار میزان داروهای مورد استفاده ثبت می‌گردید.

محاسبه شد. همچنین، Background dose محاسبه شده‌ی هر فرد برای ۲۴ ساعت تهیه و با نرمال‌سالین به حجم ۱۰۰ سی‌سی رسانده شد. برای همی بیماران، Lock out interval به مدت ۱۵ دقیقه قرار داده شد. سرعت تزریق دارو نیز ۲ سی‌سی/ساعت تنظیم گردید. در گروه مورد، داروی دکسمتومیدین به میزان ۰/۱ میکروگرم/کیلوگرم/ساعت و در گروه شاهد نیز حجم معادل دکسمتومیدین مورد نیاز بیمار، از دارونما (که در این پژوهش نرمال‌سالین ۹/۹ درصد انتخاب شده بود)، به فنتانیل پایه به میزان ۰/۵ میکروگرم/کیلوگرم/ساعت اضافه شد. پس از رسیدن بیماران به ریکاوری، دز Demand تجویز شده و تزریق دارو با پمپ شروع و بیماران پس از طی کردن زمان ریکاوری به ICU مربوط منتقل شدند و تزریق با پمپ کنترل درد وریدی برای ۲۴ ساعت اول بعد از جراحی با تنظیماتی که به آن اشاره شد، به کار رفت. میزان Demand dose و Background dose برای هر بیمار بر اساس وزن بدن به دقت محاسبه و در جدول ۱ آمده است.

در صورتی که درد بیمار به حدی بود که نیاز به فشردن دکمه‌ی پمپ می‌شد، در هر بار (حداقل هر ۱۵ دقیقه یک بار) میزان ۰/۱ میکروگرم/کیلوگرم فنتانیل + ۰/۱ میکروگرم/کیلوگرم دکسمتومیدین) یا با حجم معادل آن از دارونما تزریق می‌شد. در

جدول ۱. مقادیر تجویزی دز بولوس و نگهدارنده‌ی دکسمتومیدین و فنتانیل بر اساس وزن بیماران

وزن بدن (کیلوگرم)	دکسمتومیدین دز Bolus (۱ میکروگرم/کیلوگرم)	دکسمتومیدین دز Background در ۱۰۰ میلی‌لیتر (۰/۱ میکروگرم/کیلوگرم) N/S	فنتانیل دز Bolus (۰/۵ میکروگرم/کیلوگرم)	فنتانیل دز Background در ۱۰۰ میلی‌لیتر (۰/۱ میکروگرم/کیلوگرم) N/S
۵۰	۵۰	۱۲۰	۲۵	۶۰۰
۵۵	۵۵	۱۳۲	۲۷/۵	۶۶۰
۶۰	۶۰	۱۴۴	۳۰	۷۲۰
۶۵	۶۵	۱۵۶	۳۲/۵	۷۸۰
۷۰	۷۰	۱۶۸	۳۵	۸۴۰
۷۵	۷۵	۱۸۰	۳۷/۵	۹۰۰
۸۰	۸۰	۱۹۲	۴۰	۹۶۰
۸۵	۸۵	۲۰۴	۴۲/۵	۱۰۲۰
۹۰	۹۰	۲۱۶	۴۵	۱۰۸۰
۹۵	۹۵	۲۲۸	۴۷/۵	۱۱۴۰
۱۰۰	۱۰۰	۲۴۰	۵۰	۱۲۰۰
۱۰	۱۰۵	۲۵۲	۵۲/۵	۱۲۶۰
۱۱۰	۱۱۰	۲۶۴	۵۵	۱۳۲۰
۱۱۵	۱۱۵	۲۷۶	۵۷/۵	۱۳۸۰
۱۲۰	۱۲۰	۲۸۸	۶۰	۱۴۴۰
۱۲۵	۱۲۵	۳۰۰	۶۲/۵	۱۵۰۰

دریافت کردند. با این وجود، بین دو گروه تفاوت معنی داری از نظر میزان مصرف مخدر اضافی وجود نداشت ($P = 0/408$).

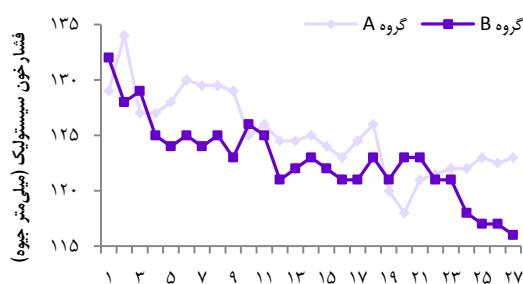
جدول ۲. مقایسه متغیرهای دموگرافیک و بالینی بیماران در دو گروه تحت مطالعه

گروه	مورد (n = ۳۳)	شاهد (n = ۳۳)	مقدار P
متغیر	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	
سن (سال)	۴۷/۹ \pm ۱۴/۳	۴۶/۹ \pm ۱۲/۹	۰/۷۷۳
وزن (کیلوگرم)	۷۵/۰ \pm ۲۲/۵	۷۳/۵ \pm ۲۰/۳	۰/۸۰۴
جنسیت (مرد/زن)	۱۵/۱۸	۱۸/۱۵	۰/۴۶۰
ASA (II/I)	۲۰/۱۳	۱۴/۱۹	۰/۱۳۹

ASA: American Society of Anesthesiologists

میزان اشباع اکسیژن خون شریانی طی ۲۴ ساعت در گروه مورد، $97/6 \pm 1/2$ درصد) بالاتر از گروه شاهد ($93/6 \pm 2/7$ درصد) بود، اما این تفاوت معنی دار نبود ($P = 0/640$). پایین ترین میزان اشباع ثبت شده در گروه مورد ۹۲ درصد و در گروه شاهد ۸۴ درصد بود. میانگین تعداد تنفس در گروه مورد $16/7 \pm 2/6$ و در گروه شاهد $15/4 \pm 1/5$ بود. در گروه مورد، حداقل تنفس ۱۳ و در گروه شاهد ۱۱ عدد در دقیقه بود و بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت ($P = 0/140$).

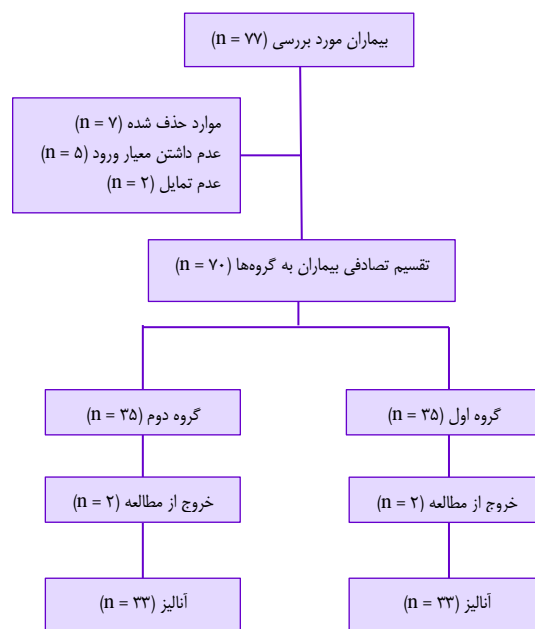
در مورد مقادیر مربوط به متغیرهای فشار خون (سیستول، دیاستول و متوسط شریانی) و همچنین، میزان ضربان قلب، در مقایسه بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت ($P > 0/050$) (شکل های ۲-۵).



شکل ۲. مقایسه فشارخون سیستولیک در دو گروه مورد مطالعه ($P = 0/057$)

در گروه مورد، ۱۱ بیمار و در گروه شاهد، ۷ بیمار دچار تهوع و استفراغ شدند، اما تفاوت میان دو گروه معنی دار نبود ($P = 0/408$). میزان مصرف اندانسترون نیز در گروه مورد ۶۰ میلی گرم و در گروه شاهد، ۱۰۴ میلی گرم بود؛ بین دو گروه از نظر میزان مصرف اندانسترون تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت ($P = 0/856$).

در نهایت، اطلاعات مربوط به بیماران در هر گروه مورد واکاوی قرار گرفت (شکل ۱). داده های جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ (version 23, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در توصیف اطلاعات، متغیرهای کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت تعداد (درصد) گزارش شده اند. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه از آزمون Independent t استفاده شد. مقایسه قبل و بعد از مداخله در گروه ها، با استفاده از آزمون Paired t و بررسی تغییرات میانگین با کنترل زمان پایه بین دو گروه با استفاده از آزمون ANCOVA انجام شد. $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی داری در کلیه آزمون ها در نظر گرفته شد.

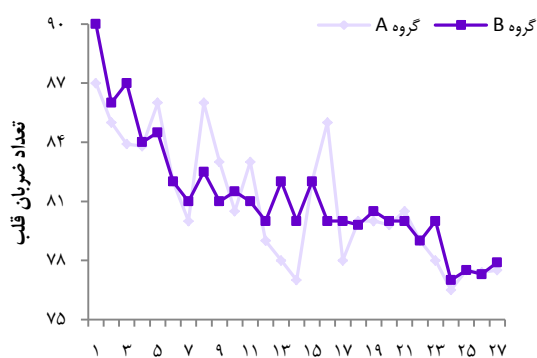


شکل ۱. فلوچارت مطالعه

یافته‌ها

نتایج مقایسه مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران در دو گروه تحت مطالعه در جدول ۲ آمده است. میانگین سن، ترکیب جنسیتی، وزن و ASA در دو گروه مشابه بود و تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P > 0/050$). میانگین شدت درد بر اساس معیار VAS در گروه مورد $1/3 \pm 1/5$ و در گروه شاهد $1/0 \pm 1/9$ بود و اختلاف معنی داری بین دو گروه مورد مطالعه نداشت ($P = 0/084$). بالاترین میزان نمره ی درد ثبت شده در طی ۲۴ ساعت اول در گروه مورد ۶ و در گروه شاهد ۸ بود. در مورد میزان مصرف مخدر اضافی، گروه مورد ۸ بیمار در مجموع ۲۷۰۰ میکروگرم و گروه شاهد ۱۶ بیمار در مجموع ۴۵۰۰ میکروگرم فنتانیل علاوه بر مقدار تجویزی داخل پمپ

+ فنتانیل) و مطالعه‌ی Lee و همکاران (۵) نیز نشان داده شد که با استفاده از دکسمتومیدین در کنار مخدر پایه، علاوه بر کاهش نیاز به مخدر توتال، نمره‌ی درد نیز به صورت واضحی کاهش می‌یابد، که به نظر می‌رسد تأثیر ضد درد دکسمتومیدین در همراهی با فنتانیل مضاعف شده باشد و همین امر، باعث کاهش مصرف مخدر اضافی در گروه دکسمتومیدین (۲۷۰۰ میکروگرم) و در گروه شاهد (۴۵۰۰ میکروگرم) به میزان حدود ۵۰ درصد شده است. همچنین، نمره‌ی درد در هر دو گروه در پایان به نسبت شروع مطالعه به صورت معنی‌داری پایین‌تر بوده است ($P < ۰/۰۰۱$)، که البته این موضوع، قابل انتظار بود.

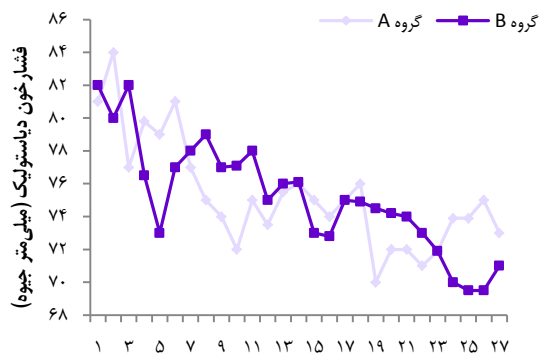


شکل ۵. مقایسه‌ی تعداد ضربان قلب در دو گروه مورد مطالعه ($P = ۰/۸۸$)

از نظر متغیرهای همودینامیک شامل فشار خون سیستول، دیاستول، متوسط شریانی و تعداد ضربان قلب بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. هر چند در مقایسه با زمان شروع مطالعه در هر دو گروه، به صورت معنی‌داری این متغیرها کاهش یافته‌اند، اما منجر به اختلال همودینامیک ناشی از برادی‌کاردی یا افت فشار خون در هیچ یک از گروه‌های مورد مطالعه نشده است که بیانگر اولویت کنترل درد پس از عمل در بیمارانی است که هیپوولمی و یا اختلال اتونوم برایشان مطرح نبوده است و نشان می‌دهد در بیماران بستری و با وضعیت درازکش که تحت عمل جراحی با درد متوسط تا شدید بوده‌اند، تغییرات همودینامیک مورد انتظار برای دکسمتومیدین به راحتی رخ نخواهد داد.

مطالعه‌ی Lin و همکاران (۹) نیز نشان داد استفاده از دکسمتومیدین به همراه مورفین در اعمال جراحی هیسترتومی ترانس آبدومینال، با این که نسبت به زمان شروع جراحی باعث افت فشار خون و برادی‌کاردی به صورت معنی‌داری می‌شود، اما در دو گروه مورد مطالعه (مورفین + دکسمتومیدین در برابر مورفین تنها) تفاوت آماری معنی‌داری در پایان مطالعه ایجاد نشده است و کمترین

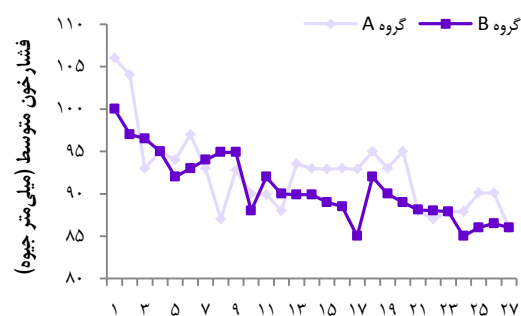
بیشینه‌ی نمره‌ی آرام‌بخشی بر اساس معیار Ramsey در گروه‌های مورد و شاهد به ترتیب ۴ و ۵ بود. میانگین نمره‌ی آرام‌بخشی در گروه مورد $۰/۴۴ \pm ۲/۱۰$ و در گروه شاهد $۰/۳۸ \pm ۲/۱۰$ به دست آمد. مقایسه‌ی بین دو گروه حاکی از عدم معنی‌داری تفاوت میان دو گروه بود ($P = ۰/۸۵۱$).



شکل ۳. مقایسه‌ی فشارخون دیاستولیک در دو گروه مورد مطالعه ($P = ۰/۹۷$)

بحث

در این مطالعه، تأثیر افزودن دکسمتومیدین به فنتانیل در کنترل درد پس از اعمال جراحی ستون فقرات به روش پمپ کنترل درد وریدی در مقایسه با دارونما بررسی شد. شدت درد بر اساس VAS، در دو گروه مورد مطالعه تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشت که به علت طراحی مطالعه، در رسیدن به نمره‌ی درد کمتر از ۴ بوده است و همین موضوع، باعث افزایش میزان مصرف کلی فنتانیل در گروه شاهد، به دو برابر گروه مورد شده است.



شکل ۴. مقایسه‌ی فشارخون متوسط در دو گروه مورد مطالعه ($P = ۰/۶۳$)

بیشینه‌ی نمره‌ی VAS ثبت شده در گروه مورد ۶ و در گروه شاهد ۸ بود. در مطالعه‌ی Lin و همکاران (۹) (استفاده از دکسمتومیدین + مورفین)، Wu و همکاران (۱۰) (استفاده از دز پایین دکسمتومیدین

میزان تغییرات همودینامیک در گروه دکسمتومیدین + مورفین، مشاهده شده است.

مطالعات دیگری توسط Song و همکاران (۷) و نیز Kim و همکاران (۱۱) در رابطه با افزودن دکسمتومیدین به مخدر پایه (فتانیل) در پمپ کنترل درد وریدی، بدون رخ دادن اختلالات همودینامیک قابل توجه انجام شده است. بررسی میزان اشباع اکسیژن خون شریانی در دو گروه مورد مطالعه نشان داد با این که گروه دکسمتومیدین + فتانیل نسبت به گروه شاهد میزان اشباع اکسیژن خون شریانی بالاتری در طول مطالعه داشتند، اما این تفاوت معنی دار نبود. همچنین، با توجه به این که در گروه شاهد میزان مخدر بیشتری استفاده شده است، در مقایسه با رخ دادن ایزودهای عدم اشباع (۹۵ درصد $SPO_2 <$ در طی ۲۴ ساعت اول مطالعه، مشخص شد که افراد گروه شاهد (۱۲ درصد) دو برابر افراد گروه دکسمتومیدین (۶ درصد) ایزودهایی از عدم اشباع داشتند. این موضوع، بیانگر نقش استفاده از مخدر به تنهایی در عدم اشباع می‌باشد. هر چند در مطالعه‌ی حاضر، بین دو گروه از این نظر تفاوت معنی داری ایجاد نشد. همچنین، حداقل میزان اشباع اکسیژن خون شریانی ثبت شده در طی ۲۴ ساعت اول در گروه شاهد ۸۴ درصد بود که در مقایسه با گروه دکسمتومیدین (۹۲ درصد) پایین تر بود.

مطالعات Walder و همکاران (۲)، Kaki و Alhashemi (۸) و نیز Lin و همکاران (۹) نشان داده‌اند که استفاده از پمپ ضد درد وریدی علاوه بر ایجاد رضایت در بیماران، خطر بروز عوارض ریوی ناشی از تزریق متناوب مخدرها را کاهش می‌دهد و از عدم اشباع اکسیژن خون شریانی جلوگیری می‌نماید. در بین بیماران دوگروه در طی مطالعه‌ی حاضر، از نظر تعداد تنفس تفاوت معنی داری یافت نشد. کمترین تعداد تنفس ثبت شده برای بیماران در گروه دکسمتومیدین + فتانیل تعداد ۱۳ تنفس در دقیقه بوده است؛ در حالی که در گروه شاهد، این میزان ۱۱ تنفس در دقیقه بوده است که استفاده‌ی بیشتر از مخدر در گروه شاهد، می‌تواند توجیه کننده‌ی این موضوع باشد. بیماران گروه شاهد، میزان بالاتری از دپرسیون تنفسی و عدم اشباع اکسیژن خون شریانی را در طول مطالعه نشان دادند و از طرف دیگر، کاربرد دکسمتومیدین در ترکیب با فتانیل، میزان دپرسیون تنفسی را کاهش داده است.

در مطالعات Kaki و Alhashemi (۸) و نیز Lin و همکاران (۹)، نتایج نشان داده است که کاربرد دکسمتومیدین + مخدر در پمپ وریدی در مقایسه با کاربرد مخدر به تنهایی، میزان دپرسیون تنفسی کمتری در بیماران مورد مطالعه ایجاد می‌نماید. با توجه به این که در ۲۴ ساعت اول مطالعه میزان بروز و شدت تهوع و استفراغ در گروه دکسمتومیدین + فتانیل نسبت به گروه شاهد پایین تر بوده

است، میزان نیاز به داروی انداسترون در گروه دکسمتومیدین نسبت به گروه شاهد نیز پایین تر بوده است و این موضوع را با توجه به میزان بالاتر مخدر به کار رفته در گروه شاهد می‌توان توجیه نمود. البته از نظر میزان بروز تهوع و استفراغ در طی ۲۴ ساعت اول بین دو گروه مورد مطالعه، تفاوت آماری معنی داری ایجاد نشده است.

مطالعات انجام گرفته توسط Kang (۶)، Song و همکاران (۷)، Lin و همکاران (۹) و نیز Kim و همکاران (۱۱) نشان داد که اضافه کردن دکسمتومیدین به مخدر پایه در پمپ کنترل درد وریدی، میزان تهوع و استفراغ را نسبت به مخدر تنها به صورت معنی داری کاهش می‌دهد. نمره‌ی آرام‌بخشی بر اساس Ramsey score، در هر دو گروه در پایان مطالعه نسبت به شروع مطالعه بهتر شده و از نظر آماری معنی دار بوده است ($P < 0/001$) و این موضوع با توجه به به کارگیری پمپ ضد درد در هر دو گروه مورد انتظار بوده است. هر چند بین دو گروه مورد مطالعه، تفاوت معنی داری یافت نشده است. بیشینه‌ی نمره‌ی آرام‌بخشی در گروه مورد ۴ و در گروه شاهد ۵ بوده است. مطالعه‌ی Wu و همکاران (۱۰) نشان داد که استفاده از دکسمتومیدین در پمپ درد وریدی محتوی فتانیل، نمره‌ی آرام‌بخشی را کاهش می‌دهد و بیمارانی که دکسمتومیدین دریافت کرده بودند، در مجموع نمره‌ی آرام‌بخشی بالاتری داشتند.

نتیجه‌گیری نهایی این که افزودن دکسمتومیدین به مخدر پایه (فتانیل)، ضمن کاهش درد بیماران، باعث کاهش مصرف مخدر در طول ۲۴ ساعت اول پس از عمل جراحی نیز می‌شود که این امر، باعث بروز کمتر عوارض ناشی از مصرف مواد مخدر مانند هیپوکسمی، افت فشار خون، برادیکاردی، تهوع و استفراغ و آرام‌بخشی بیش از حد می‌شود و در صورت در دسترس بودن و به کار بردن دز صحیح تیره شده، می‌تواند به عنوان یک داروی مناسب و قابل اطمینان با حداقل عوارض جانبی، علاوه بر کم کردن میزان نیاز به داروهای مخدر، آرام‌بخشی و رضایت بیماران و سهولت در کار تیم مراقبت‌های ویژه را نیز به همراه داشته باشد.

تشکر و قدردانی

در پایان، از آقایان دکتر مجتهی رحیمی و دکتر محمد گلپرور (استادان راهنما و مشاور) به خاطر زحمات و پی‌گیری‌های مداوم و رهنمودهای ارزشمندشان، پرسنل محترم ریکاوری اتاق عمل جراحی اعصاب و پرسنل محترم ICU بیمارستان آیت‌اله کاشانی که با تلاش‌های خستگی ناپذیر بیماران را مدیریت نمودند و همچنین، مساعدت و همراهی ریاست این بیمارستان آقای دکتر رستگار صمیمانه سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22(5): 588-93.
2. Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramer MR. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(7): 795-804.
3. Walsh TD. Prevention of opioid side effects. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5(6): 362-7.
4. Savola JM, Ruskoaho H, Puurunen J, Salonen JS, Karki NT. Evidence for medetomidine as a selective and potent agonist at alpha 2-adrenoreceptors. *J Auton Pharmacol* 1986; 6(4): 275-84.
5. Lee W, Shin JD, Choe K, Kim MH. Comparison of dexmedetomidine and ketamine for the analgesic effect using intravenous patient-controlled analgesia after gynecological abdominal surgery. *Korean J Anesthesiol* 2013; 65(6 Suppl): S132-S134.
6. Kang H. The effect of dexmedetomidine added to preemptive ropivacaine infiltration on post-operative pain after inguinal herniorrhaphy: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *European Surgery* 2012; 44(4): 274-80.
7. Song Y, Shim JK, Song JW, Kim EK, Kwak YL. Dexmedetomidine added to an opioid-based analgesic regimen for the prevention of postoperative nausea and vomiting in highly susceptible patients: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33(2): 75-83.
8. Alhashemi JA, Kaki AM. Dexmedetomidine in combination with morphine PCA provides superior analgesia for shockwave lithotripsy. *Can J Anaesth* 2004; 51(4): 342-7.
9. Lin TF, Yeh YC, Lin FS, Wang YP, Lin CJ, Sun WZ, et al. Effect of combining dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2009; 102(1): 117-22.
10. Wu ZL, Zhou ZF, Xu LX, She SZ. Effect of dexmedetomidine on patient-controlled intravenous analgesia with fentanyl in elderly patients after total hip replacement. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2011; 31(4): 701-4. [In Chinese].
11. Kim SY, Chang CH, Lee JS, Kim YJ, Kim MD, Han DW. Comparison of the efficacy of dexmedetomidine plus fentanyl patient-controlled analgesia with fentanyl patient-controlled analgesia for pain control in uterine artery embolization for symptomatic fibroid tumors or adenomyosis: A prospective, randomized study. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24(6): 779-86.

The Effect of Adding Dexmedetomidine to Fentanyl for Pain Management after Spinal Fusion Surgery Using Intravenous Patient-Controlled Analgesia Pumps; A Clinical Trial Study

Mojtaba Rahimi-Varposhti¹, Mehdi Izadi-Zamanabadi²

Original Article

Abstract

Background: In spine surgeries, proper control of postoperative pain in patients is one of the main goals. Opioids use, due to fear of complications, is limited. Adding dexmedetomidine may be helpful in reducing opioids and their complications. This study aimed to assess the effect of adding dexmedetomidine to fentanyl for pain management after spinal fusion surgery using intravenous patient-controlled analgesia (PCA) pumps.

Methods: Patients undergoing spine surgeries were randomly categorized into two groups of fentanyl + dexmedetomidine and fentanyl + placebo. At the end of the surgery, PCA pump was set up for both groups and after bolus injection, dexmedetomidine (0.1 µg/kg) or equivalent volume of normal saline 0.9% were added to fentanyl at base dose of 0.5 µg/kg; afterward, infusion using PCA pump with specific setup was carried out for 24 hours after surgery. The measured parameters included postoperative pain intensity, additional opioid use and its relevant side effects, respiratory rate, heart rate, systolic, diastolic, and mean arterial pressure, used dexmedetomidine, and also the satisfaction of patients. The results were analyzed using SPSS software.

Findings: Adding dexmedetomidine to fentanyl, in addition to the significant decrease in pain, also reduced opioid use during the first 24 hours after surgery; which led to fewer side effects caused by opioids such as hypoxia, hypotension, bradycardia, nausea, vomiting, and sedation.

Conclusion: Dexmedetomidine in addition to base opioid (fentanyl) in PCA pumps can be used as a suitable and reliable drug with minimal side effects. It can provide patient sedation and satisfaction, and ease in the work of the intensive care unit (ICU) team.

Keywords: Dexmedetomidine, Analgesia, Postoperative pain, Spinal fusion

Citation: Rahimi-Varposhti M, Izadi Zaman-Abadi M. **The Effect of Adding Dexmedetomidine to Fentanyl for Pain Management after Spinal Fusion Surgery Using Intravenous Patient-Controlled Analgesia Pumps; A Clinical Trial Study.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(537): 916-23.

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

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

Corresponding Author: Mehdi Izadi Zaman-Abadi, Email: mimi_izadi2@yahoo.com

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 37, No. 537 1st Week October 2019

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Saied Morteza Heidari MD**

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

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

Owner:

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

Office:

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

Publisher:

Vesnu Publications

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

Tel/fax: +98 31 32224382
Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

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

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

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