



مقاله های پژوهشی

- ۹۳۷ بررسی مقایسه ای تأثیر تجویز لیدوکائین وریدی و ایتراپرتونال بر شدت درد بعد از عمل جراحی کله سیستومی به روش لاپاراسکوپی تحت بیهوشی عمومی
 غلامرضا خلیلی، مرضیه صادقی فر، محمدعلی عطاری
- ۹۳۴ بررسی بیان Vascular Endothelial Growth Factor Messenger RNA (VEGF mRNA) و Cytokeratin-19 mRNA (CK19 mRNA) و نشانگر زیستی پروتئینی Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) در خون محیطی بیماران مبتلا به سرطان سینه
 حسنا خیره، عبدالرضا محمدنیا، مجتبی فلاحی، نغمه بهرامی
- ۹۴۰ بررسی ارتباط بین بیماری عروق کرونری با بیماری های دریچه ای قلب در بیماران مبتلا به آنژین پایدار
 زهرا علیزاده، فائزه فرهنگ، نضال صراف زادگان، علی پورمقدس
- ۹۴۶ بررسی و مقایسه پیامدهای بالینی اعمال جراحی ترمیم کوارکاسیون آنورت در بیماران بستری شده در بیمارستان شهید چمران اصفهان در سال های ۹۴-۱۳۹۰
 مجتبی منصور، امیرحسین نائبزاده، غلامرضا معصومی
- ۹۵۴ کلون، بیان و تخلیص پروتئین ضد میکروبی LL-37 و بررسی اثر آن بر Acinetobacter Baumannii مقاوم به دارو
 احسان زارعی مهرورز، آسمانه عزنوی راد، شهره فهیمی راد، حمید ابطحی
- ۹۶۱ مقایسه تأثیر دو روش آموزش ذهن آگاهی و آموزش یادآوری خاص بر حافظه ی بیماران دچار سکتی مغزی ایسکمیک
 نگار کریمیان، حمیدظاهر نشاط دوست، کریم عسکری، حمیدرضا عریضی، محمدرضا نجفی

مقاله مروری

- ۹۶۹ نقش کورکومین در پیش گیری و درمان سرطان رودی بزرگ و مکانیسم های آن
 ریحانه مرادی مرجانه، سید مهدی حسینیان، امیر آوان، مجید خزاعی

Original Articles

- Evaluation of the Effect of Intravenous and Intraperitoneal Lidocaine on Pain Intensity in Comparison to Control Group in Laparoscopic Cholecystectomy 933
 Gholamreza Khalili, Marzieh Sadeghifar, Mohammad Ali Attari
- Detection of Vascular Endothelial Growth Factor Messenger RNA (VEGF mRNA), Cytokeratin-19 mRNA (CK19 mRNA), and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Protein Biomarker in the Peripheral Blood of Patients with Breast Cancer 939
 Hosna Khebreh, Abdolreza Mohamadnia, Mojtaba Falahati, Naghmeh Bahrami
- The Relationship of Coronary Heart Disease and Valvular Heart Disease in Patients with Stable Angina 946
 Zahra Alizadeh, Faezeh Farhang, Nizal Sarrafzadegan, Ali Pourmoghaddas
- Clinical Outcomes of Reconstructive Surgery of Aortic Coarctation in Patients Hospitalized in Shahid Chamran Hospital, Isfahan, Iran, during 2011-2015 953
 Mojtaba Mansouri, Amirhossein Naebzadeh, Gholamreza Massomi
- Cloning, Expression, and Purification of Antimicrobial Peptide LL-37 and Assessment of its Antimicrobial Effectiveness on Multiple-Drug-Resistant Acinetobacter Baumannii 960
 Ehsan Zarei-Mehrvarz, Ehsanollah Ghaznavi-Rad, Shohreh Fahimi-Rad, Hamid Abtahi
- Comparison of the Effectiveness of Mindfulness Training and Memory Specificity Training on the Aspects of Memory in Patients with Ischemic Stroke 968
 Negar Karimian, Hamid Taher Neshat-Doost, Karim Asgari, Hamid Reza Orayzi, Mohammad Reza Najafi
- Review Article
- Role of Curcumin in Prevention and Treatment of Colorectal Cancer: The Mechanisms 977
 Reyhaneh Moradi-Marjaneh, Seyed Mahdi Hassaniyan, Amir Avan, Majid Khazaei



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و پنجم، شماره (۴۴۱)، هفتمه اول، مهرماه ۱۳۹۶

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

امور نشر:

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

انتشارات فرزاتگان راداندیش

Email: farapublications@gmail.com

http://farapub.com

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

دفتر مجله: دانشکده پزشکی

مسؤول دفتر: گلناز رجبی

مدیر اجرایی: علی مرادی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱

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 | ■ Google Scholar |
| ■ Chemical Abstracts | ■ Index Copernicus |
| ■ Islamic World Science Citation Center (ISC) | ■ Directory of Open Access Journal (DOAJ) |
| ■ Academic Search Complete EBSCO Publishing databases | ■ Index Academicus |
| ■ WHO/EMRO/Index Medicus | ■ 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)

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



راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

مجله علمی - پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان، در Scopus نمایه شده و به صورت هفته نامه، تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می گردد. این مجله اقدام به انتشار مقالات علمی در زمینه پژوهش های علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته های وابسته به آن می نماید. مقالاتی در این مجله پذیرفته می شوند 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 می نماید و بر روی وب سایت مجله به آدرس <http://jims.mui.ac.ir> قرار می دهد. مقالات ارسالی باید در فرمت پیشنهادی مجله ارسال گردند و به دست نوشته هایی 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 می نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۲۵-۲۰ روز می باشد. 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 نوشته ها 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>، می توانند وارد صفحه شخصی خود شده و تمامی بخش ها 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 می شود. 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.
- نویسنده ای که برای بار دوم اقدام به ارسال مقاله اصلاح شده خود می نماید، حتماً باید از طریق صفحه شخصی قبلی خود اقدام نموده و به هیچ عنوان دوباره به عنوان کاربر جدید و با ایمیل جدید در سامانه ثبت نام نکند.
- وارد کردن اسامی تمامی نویسندگان در سامانه و در محل مربوط به وارد کردن اسامی نویسندگان مقاله، الزامی است.
- پس از ارسال مقاله، تغییر اسامی نویسندگان امکان پذیر نمی باشد.
- فایل هایی که نویسنده در مرحله اولیه ارسال می کنند شامل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست نوشته، (۳) فرم تعهدنامه، (۴) فرم مشخصات کامل نویسندگان (Cover letter) است که به ترتیب بایستی آپلود گردند.
- نویسندگان در قسمت ارسال فایل ها، با ارسال یک فایل تعهد نامه که به امضای همه نویسندگان رسیده است، حق انتشار مقاله را به مجله دانشکده پزشکی اصفهان واگذار می نمایند. 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 نمی باشد.
- 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 می باشد. 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 نمی باشد.

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.
- زبان رسمی مجله، فارسی است و مقالات فقط به زبان فارسی همراه با چکیده انگلیسی قابل پذیرش هستند.
- دست‌نوشته‌های به زبان‌های غیر از فارسی و ترجمه شده در این مجله منتشر نمی‌شود.
- مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.
- این مجله مقالات شامل انواع اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را در منتشر می‌نماید.
- فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین نیز توسط این مجله انتشار می‌یابد.
- مقالات قابل انتشار در مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان شامل موارد زیر می‌باشند.

- الف- مقالات پژوهشی اصیل: مقالات علمی- پژوهشی با حداکثر حجم ۲۵۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مأخذ ۳۰ عدد می‌باشد.
- ب - مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مأخذ ۱۵ عدد می‌باشد.
- ج- مقالات مروری - مقالات مروری (Review Article) از نویسندگان مجرب و صاحب مقالات پژوهشی در زمینه مورد بحث پذیرفته خواهد شد. اصول کلی نگارش مشابه سایر مقاله‌های پژوهشی است. این نوع مقالات با حداکثر ۷۰۰۰ کلمه می‌باشند. در فهرست منابع حداقل ۶ مرجع مورد استفاده می‌بایستی متعلق به نویسنده باشد (با حداقل چهار مقاله از شش مقاله به عنوان نویسنده اول و یا نویسنده 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 مأخذ 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 مأخذ ۳۰ عدد می‌باشد.
- ز- گزارش مورد- گزارش‌های موردی شامل گزارش موارد نادر یا جالب است و باید شامل چکیده، مقدمه، گزارش مورد، بحث، نتیجه‌گیری، سپاس‌گزاری و منابع باشد. گزارش مورد با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مأخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

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

- مقالات ارسالی باید دارای بخش‌های ذیل باشند و به دست‌نوشته‌هایی که خارج از فرمت ذکر شده ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.
- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاقد هرگونه صفحه‌آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری، به صورت یک ستونی، قلم B Zar و سایز ۱۱، قلم عنوان B Zar سایز ۱۱ Bold تهیه شوند. برای تایپ متن خلاصه انگلیسی و رفرنس‌ها از قلم Time New Roman سایز ۱۰ و جهت قلم عنوان لاتین نیز از قلم Time New Roman سایز ۱۰ Bold استفاده شود.
- معادلات باید به صورت خوانا با حروف و علائم مناسب با استفاده از Microsoft Word Equation تهیه شوند. واحدها بر حسب واحد بین‌المللی (SI) و معادلات به ترتیب شماره‌گذاری شوند.

- دست‌نوشته باید شامل دو فایل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست‌نوشته (به ترتیب دارای چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع) باشد. تأکید می‌گردد از ارسال فایل‌های متعدد حاوی جداول، تصاویر و غیره خودداری شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان مقاله (.) نام 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 می گردد که لازم است در کوتاه ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

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

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

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

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

بررسی مقایسه‌ای تأثیر تجویز لیدوکائین وریدی و ایتراپریتونال بر شدت درد بعد از عمل جراحی کله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی تحت بیهوشی عمومی..... ۹۲۷

غلامرضا خلیلی، مرضیه صادقی‌فر، محمدعلی عطاری

بررسی بیان **Cytokeratin-19 mRNA** و **(VEGF mRNA) Vascular Endothelial Growth Factor Messenger RNA** (CK19 mRNA) و نشانگر زیستی پروتئینی **(VEGF) Vascular Endothelial Growth Factor** در خون محیطی بیماران مبتلا به سرطان سینه..... ۹۳۴

حسنا خبره، عبدالرضا محمدنیا، مجتبی فلاحتی، نغمه بهرامی

بررسی ارتباط بین بیماری عروق کرونری با بیماری‌های دریچه‌ای قلب در بیماران مبتلا به آنژین پایدار ۹۴۰

زهرا علیزاده، فائزه فرهنگ، نضال صراف‌زادگان، علی پورمقدس

بررسی و مقایسه‌ی پیامدهای بالینی اعمال جراحی ترمیم کوارکتاسیون آنورت در بیماران بستری شده در بیمارستان شهید چمران اصفهان در سال‌های ۹۴-۱۳۹۰..... ۹۴۷

مجتبی منصوری، امیرحسین نائب‌زاده، غلامرضا معصومی

کلون، بیان و تخلیص پروتئین ضد میکروبی **LL-37** و بررسی اثر آن بر **Acinetobacter Baumannii** مقاوم به دارو..... ۹۵۴

احسان زارعی مهرورز، احسان‌اله غزنوی‌راد، شهره فهیمی‌راد، حمید ابطحی

مقایسه‌ی تأثیر دو روش آموزش ذهن‌آگاهی و آموزش یادآوری خاص بر حافظه‌ی بیماران دچار سکنه‌ی مغزی ایسکمیک..... ۹۶۱

نگار کریمیان، حمیدظاهر نشاط دوست، کریم عسگری، حمیدرضا عریضی، محمدرضا نجفی

مقاله مروری

نقش کورکومین در پیش‌گیری و درمان سرطان روده‌ی بزرگ و مکانیسم‌های آن..... ۹۶۹

ریحانه مرادی مرجانه، سید مهدی حسینیان، امیر آوان، مجید خزاعی

بررسی مقایسه‌ای تأثیر تجویز لیدوکائین وریدی و اینتراپریوتونال بر شدت درد بعد از عمل جراحی کله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی تحت بیهوشی عمومی

غلامرضا خلیلی^۱، مرضیه صادقی‌فر^۲، محمدعلی عطاری^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: درد بعد از عمل جراحی، یکی از مشکلاتی است که به دلیل عوارضی که به دنبال دارد، همواره مورد توجه جراحان و متخصصین بیهوشی بوده است. استفاده‌ی پیش‌گیرانه از لیدوکائین وریدی و داخل صفاقی، برای بهبود نتایج جراحی شکمی روش شناخته شده‌ای می‌باشد. هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی و مقایسه‌ی تأثیر تجویز لیدوکائین وریدی و داخل صفاقی بر شدت درد بعد از عمل جراحی کله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی بود.

روش‌ها: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دو سو کور با گروه شاهد و به روش نمونه‌گیری تصادفی ساده بود که در سال ۱۳۹۴ در مرکز پزشکی الزهرا (س) اصفهان انجام شد. در این مطالعه، ۹۶ بیمار با ASA American Society of Anesthesiologists درجرات I و II که کاندیدای عمل جراحی کله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی بودند، به طور تصادفی در سه گروه لیدوکائین داخل وریدی، لیدوکائین داخل صفاقی و گروه شاهد (n = ۳۲) قرار گرفتند. جهت واکاوی داده‌ها، از آزمون‌های One-way ANOVA، χ^2 ، Kruskal-Wallis و نرم‌افزار SPSS استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین نمره‌ی شدت درد بر اساس سنجش دیداری (VAS یا Visual analog scale) در گروه شاهد در مقایسه با دو گروه دیگر، تفاوت معنی‌داری داشت ($P < 0/05$). میانگین کل مسکن اضافی دریافتی در گروه شاهد نسبت به دو گروه دیگر تفاوت معنی‌داری داشت ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که تجویز داخل وریدی و داخل صفاقی لیدوکائین در عمل جراحی کله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی، شدت درد و میزان مصرف مسکن پس از عمل را کاهش می‌دهد.

واژگان کلیدی: داخل وریدی، داخل صفاقی، لیدوکائین، کله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی، درد پس از عمل

ارجاع: خلیلی غلامرضا، صادقی‌فر مرضیه، عطاری محمدعلی. بررسی مقایسه‌ای تأثیر تجویز لیدوکائین وریدی و اینتراپریوتونال بر شدت درد بعد از عمل جراحی کله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی تحت بیهوشی عمومی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۱): ۹۳۳-۹۲۷

مقدمه

درد یک پدیده‌ی چند بعدی است که تعریف آن مشکل است. درد یک تجربه‌ی حسی و فردی است و تجربه‌ی دو نفر از درد به طور کامل شبیه هم نیست (۱).

درد بعد از عمل جراحی، درد حادی است که با وسعت و ناحیه‌ی عمل، زمینه‌ی روان‌شناختی و فیزیولوژیکی بیمار، دست‌کاری و آسیب بافتی مرتبط می‌باشد. درد یک تجربه‌ی حسی و روانی ناخوشایند همراه با آسیب بافتی واقعی یا بالقوه است (۲).

آسیب بافت و اعصاب محیطی، منجر به واکنش التهابی موضعی می‌شود که با افزایش سطح سیتوکاین‌های پیش‌التهابی، باعث حساس شدن سیستم عصبی مرکزی و محیطی می‌شود و این حالت، به درد زیاد منجر می‌گردد (۳).

دردهای پس از عمل جراحی که به خوبی کنترل نشده باشند، می‌توانند عوارض جانبی فیزیولوژیک متعددی نظیر تأخیر در عملکرد طبیعی دستگاه گوارش ایجاد کنند و باعث بروز مشکلاتی مانند تهوع و استفراغ گردند (۴). درد پس از عمل جراحی، همچنین باعث

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

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

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

نویسنده‌ی مسؤول: مرضیه صادقی‌فر

برانگیخته شدن پاسخ‌های استرسی و تأثیر بر سیستم ایمنی می‌شود و ترمیم زخم را به تأخیر می‌اندازد (۵).

جراحی لاپاراسکوپیک در مقایسه با جراحی با تکنیک باز، باعث بهبود نتایج عمل در زمینه‌ی کاهش مدت زمان ریکاوری، کاهش درد بعد از عمل و ظاهر بهتر جراحی می‌شود و در بعضی موارد منجر به کاهش عوارض می‌گردد (۳).

کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک، یک روش جراحی مؤثر و قابل قبول در تمام دنیا می‌باشد که در بیماران دارای سنگ کیسه‌ی صفرا و کله‌سیستیت حاد انجام می‌شود. انجام کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک، باعث کاهش مدت بستری بیماران، کاهش درد و کاهش احتمال فتق انسزیونال (Incisional hernia) و برگشت زودتر بیماران به کار شده است (۶).

با وجود مدت ریکاوری کوتاه‌تر و نتایج کلی خوب در جراحی لاپاراسکوپیک در مقایسه با جراحی با تکنیک باز، اثر تحریک پریتونن به وسیله‌ی گازهای خشکی که برای پنوموپریتونن استفاده می‌شود، نادیده گرفته و این امر، منجر به تشدید درد صفاقی و راجعه بعد از عمل می‌شود (۷-۹).

درمان‌های متعددی برای کاهش درد بعد از کوله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپیک انجام شده است که شامل داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، مخدرها و بی‌حسی‌های موضعی می‌باشند، اما تأثیر دائمی ثابت نشده است (۱۰-۱۱).

لیدوکائین، یکی از بی‌حس‌کننده‌های موضعی است که باعث بلوک کانال‌های سدیمی فعال و غیر فعال می‌شود و به دنبال آن بلوک هدایت و فقدان تحریک ایجاد می‌شود و انتقال درد مختل می‌شود و یا کاهش می‌یابد (۱۲).

این موضوع شناخته شده است که تزریق داخل صفاقی بی‌حس‌کننده‌ی موضعی در عمل لاپاراسکوپیک، باعث کاهش درد بعد از عمل و کاهش نیاز به ضد دردها می‌شود (۱۳).

یک پیشنهاد دیگر جهت کاهش درد بعد از عمل، تجویز لیدوکائین داخل وریدی است. لیدوکائین داخل وریدی، خصوصیت ضد درد، ضد التهاب و بی‌حسی دارد که می‌تواند منجر به کاهش درد بعد از عمل شود (۱۴-۱۵).

در مطالعه‌ی Kim و همکاران، اثر لیدوکائین وریدی و داخل صفاقی در کاهش درد بعد از عمل آپاندکتومی به روش لاپاراسکوپیک بررسی گردید که در نتیجه‌ی این مطالعه، شدت درد در هر دو گروه لیدوکائین وریدی و لیدوکائین داخل صفاقی نسبت به گروه شاهد کاهش یافته است، اما تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه وجود نداشته است (۳).

همچنین، در سه مطالعه‌ی دیگر نیز اثر لیدوکائین وریدی بر

کاهش درد بعد از عمل بررسی شده است که در تمام آن‌ها، کاهش چشم‌گیر درد در گروهی که لیدوکائین داخل وریدی دریافت کردند، نسبت به گروه شاهد وجود داشته است (۱۷-۱۹)، اما در مورد اثر لیدوکائین وریدی در کاهش درد بعد از عمل جراحی کله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپیک، مطالعات کمی انجام شده است (۱۹-۵).

بر اساس تحقیقات انجام شده، مطالعه‌ای که تأثیر لیدوکائین وریدی و داخل صفاقی را در این نوع عمل جراحی با روش بی‌هوشی عمومی کامل داخل وریدی با یکدیگر و با گروه شاهد مقایسه کند، صورت نگرفته است؛ از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر لیدوکائین وریدی و داخل صفاقی در عمل جراحی کله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپیک با روش بی‌هوشی عمومی کامل داخل وریدی انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه‌ی مورد-شاهدی، از نوع کارآزمایی بالینی دو سو کور با نمونه‌گیری ساده بود. برای انجام این پژوهش، بعد از تصویب طرح مورد نظر در کمیته‌ی پژوهشی دانشگاه و اخذ مجوز لازم از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه و کسب رضایت از بیماران شرکت‌کننده، تمام بیماران با American Society of Anesthesiologists (ASA) در درجات ۱ و ۲ که در سال ۱۳۹۴ در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان تحت عمل جراحی کوله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپیک قرار گرفتند، وارد مطالعه شدند.

بیمارانی که تحت درمان مزمن با داروهای مخدر یا داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی بودند، وارد مطالعه نشدند. بیمارانی که حساسیت به لیدوکائین داشتند، بیمارانی که به دلایلی روش بی‌هوشی در آنان تغییر داده شد و نیز بیمارانی که در حین عمل خونریزی شدید منجر به لاپاراتومی داشتند، از مطالعه خارج شدند.

در این مطالعه، نمونه‌گیری بیماران به صورت تصادفی ساده (Simple random sampling) انجام شد و حجم نمونه با ضریب اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد و بر اساس مطالعات مشابه، ۹۶ نفر برآورد گردید که به صورت تصادفی در سه گروه ۳۲ نفره قرار گرفتند.

- گروه شاهد که ۱/۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم نرمال‌سالین داخل صفاقی و ۰/۵۵ میلی‌گرم/کیلوگرم نرمال‌سالین داخل وریدی دریافت کردند.

- گروه دریافت‌کننده‌ی لیدوکائین وریدی که ۰/۵۵ میلی‌گرم/کیلوگرم از لیدوکائین ۱ درصد به صورت داخل وریدی به همراه ۱/۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم نرمال‌سالین داخل صفاقی دریافت کردند.

- گروه دریافت‌کننده‌ی لیدوکائین داخل صفاقی که ۱/۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم لیدوکائین ۰/۲ درصد به صورت داخل صفاقی به همراه ۰/۵۵ میلی‌گرم/کیلوگرم نرمال‌سالین داخل وریدی دریافت کردند.

بعد از انتقال بیمار به بخش نیز در صورتی که VAS بالای ۴ بود، ۰/۴ میلی‌گرم/کیلوگرم پتیدین تزریق شد. کل مخدر دریافتی در ۲۴ ساعت در پرسش‌نامه ثبت گردید.

بروز تهوع و استفراغ نیز در پرسش‌نامه ثبت شد. ضمن این که در دقایق ۰، ۱۵، ۳۰ و ۶۰ سطح Sedation بر اساس مقیاس Richmond (Richmond agitation sedation scale یا RASS) اندازه‌گیری و در پرسش‌نامه ثبت گردید.

مدت زمان اقامت در ریکاوری از زمان خروج لوله‌ی تراشه تا هوشیاری کامل محاسبه گردید. مدت زمان خروج لوله‌ی تراشه از زمان قطع داروی بیهوشی تا زمان خارج کردن لوله نیز محاسبه شد. داده‌های مورد نیاز، پس از جمع‌آوری، با استفاده از آزمون‌های آماری One-way ANOVA، χ^2 و Kruskal-Wallis و نرم‌افزار SPSS (نسخه‌ی ۲۰، IBM Corporation, Armonk, NY) تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

۹۶ بیمار وارد مطالعه شدند. فلودیاگرام بیماران انتخاب شده به صورت تصادفی در شکل ۱ آمده است. بر اساس جدول ۱، بیشتر بیماران در هر سه گروه جنسیت مؤنث داشتند. آزمون χ^2 نشان داد که توزیع فراوانی بین سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P = ۰/۴۴۰$). آزمون One-way ANOVA نشان داد که میانگین سن ($P = ۰/۹۶۰$) و میانگین وزن ($P = ۰/۸۰۴$) بیماران بین سه گروه اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول ۱). آزمون χ^2 نشان داد که فراوانی بروز تهوع ($P = ۰/۵۷۰$) و بروز استفراغ ($P = ۰/۷۸۰$) بین سه گروه اختلاف معنی‌داری نداشت.

نحوه‌ی کورسازی به این صورت بود که فرد جمع‌آوری کننده‌ی اطلاعات، با فرد تجویز کننده‌ی دارو مستقل عمل کردند.

در گروه لیدوکائین وریدی، لیدوکائین در زمان ورود تروکاهای بالای ناف تجویز گردید. در گروه لیدوکائین داخل صفاقی، نصف محلول لیدوکائین در آغاز پنوموپریوتون و ۱۰ دقیقه قبل از جراحی استفاده شد و نصف بقیه‌ی محلول در پایان جراحی از طریق تروکاهایی که بالای ناف وارد شده بودند، در محل جراحی تزریق گردید.

قبل از شروع بیهوشی، سرم رینگر ۱۰ سی‌سی/کیلوگرم به صورت تزریقی تجویز شد. بیماران با داروهای داخل وریدی مشابه شامل تیوپنتال سدیم ۵ میلی/کیلوگرم، آتراکوریم ۰/۶ میلی‌گرم/کیلوگرم، فتانیل ۲ میکروگرم/کیلوگرم تحت بیهوشی عمومی قرار گرفتند و ادامه‌ی بیهوشی با پروپوفل و مورفین انجام شد. در بدو ورود و قرار گرفتن بیمار روی تخت، علائم حیاتی شامل فشار خون سیستولی و دیاستولی، فشار خون متوسط شریانی (Mean arterial pressure)، ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن (SpO_2) کنترل گردید. سپس، بعد از لوله‌گذاری تراشه، هر ۱۰ دقیقه تا پایان عمل کلیه‌ی پارامترهای پیش‌گفته کنترل و در پرسش‌نامه ثبت شد. از زمان خروج لوله‌ی تراشه در ریکاوری و توانایی بیمار به بیان شدت درد (زمان صفر) و در ادامه، در دقایق ۱۵، ۳۰ و ۶۰ شدت درد بیمار بر اساس مقیاس سنجش دیداری درد (Visual analog scale یا VAS) اندازه‌گیری و در پرسش‌نامه ثبت گردید. بعد از انتقال به بخش در ساعات ۲، ۴، ۸، ۱۲ و ۲۴ بعد از عمل جراحی، شدت درد بیمار بر اساس VAS اندازه‌گیری و ثبت شد. در صورتی که VAS بیمار بالای ۴ بود، ۰/۴ میلی‌گرم/کیلوگرم پتیدین داخل وریدی تزریق گردید. اولین زمان دریافت مخدر (پتیدین) در پرسش‌نامه ثبت شد.

ارزیابی



شکل ۱. فلودیاگرام بیماران انتخاب شده به طور تصادفی

جدول ۱. ویژگی‌های دموگرافیک در سه گروه مورد مطالعه (n = ۳۲)

متغیرها	گروه لیدوکائین داخل صفاقی	گروه لیدوکائین داخل وریدی	گروه شاهد	مقدار P
جنس (درصد)	مرد	۸۱/۲	۸۴/۴	۰/۴۴۰
	زن	۱۸/۸	۱۵/۶	
سن (سال)	۴۸/۵ ± ۱۴/۸	۴۷/۶ ± ۱۴/۲	۴۷/۷ ± ۱۲/۷	۰/۹۶۰
وزن (کیلوگرم)	۶۷/۳ ± ۷/۴	۶۸/۲ ± ۶/۴	۶۸/۳ ± ۷/۱	۸۰۴/۰

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار یا درصد بیان شده‌اند.

بحث

کنترل درد بعد از عمل، یکی از مشکلاتی است که به دلیل عوارضی که به دنبال دارد، همواره مورد توجه جراحان و متخصصان بیهوشی بوده است و بدین جهت، درمان‌ها و روش‌های گوناگونی اعم از مواد مخدر و غیر مخدر به کار برده شده است.

درمان‌های متعددی جهت کاهش درد بعد از عمل کوله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی انجام شده است که شامل داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، مخدرها و بی‌حس کننده‌های موضعی می‌باشد، اما تأثیر دائمی ثابت نشده است (۱۱-۱۰). از این رو، در مطالعه‌ی حاضر، بررسی و مقایسه‌ی تأثیر تجویز لیدوکائین وریدی و داخل صفاقی در کاهش شدت درد بعد از عمل جراحی کوله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی انجام شد.

طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، پارامترهای همودینامیک در طی عمل جراحی بین سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. از این رو، لیدوکائین را می‌توان داروی سالم و کم عارضه‌ای دانست. همچنین، در مطالعه‌ی حاضر، فراوانی بروز تهوع و استفراغ تفاوت معنی‌داری بین سه گروه نداشت. در پژوهش حاضر، بیشتر افراد در سه گروه، جنسیت مؤنث داشتند و از نظر سایر متغیرهای عمومی مانند سن و وزن، اختلاف معنی‌داری نداشتند و اثرات مخدوش کننده‌ای از عوامل پیش‌گفته دیده نشد. از این رو، تفاوت‌های مشاهده شده در شدت درد و میزان مصرف مسکن به احتمال زیاد مربوط به نوع مداخله‌ی انجام گرفته در بیماران بوده است.

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، استفاده از لیدوکائین وریدی و داخل صفاقی در کاهش درد بعد از عمل تأثیر معنی‌داری داشت و بیماران دو گروه، نسبت به گروه شاهد شدت درد کمتری داشتند؛

آزمون One-way ANOVA نشان داد که میانگین اولین زمان دریافت مسکن اضافی ($P = ۰/۶۴۰$) و مدت زمان خروج لوله‌ی تراشه ($P = ۰/۱۴۰$) بین سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت، اما میانگین کل مسکن اضافی دریافتی در گروه شاهد نسبت به گروه دریافت کننده‌ی لیدوکائین داخل صفاقی و داخل وریدی بیشتر بوده است ($P < ۰/۰۵۰$)، اما بین دو گروه دریافت کننده‌ی لیدوکائین وریدی و داخل صفاقی، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P > ۰/۰۵۰$) (جدول ۲).

آزمون One-way ANOVA نشان داد که میانگین نمره‌ی شدت درد از زمان صفر تا ۶۰ دقیقه بعد از عمل، بین سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > ۰/۰۵۰$)، اما از زمان ۲ ساعت بعد از عمل، میانگین نمره‌ی شدت درد در سه گروه تفاوت معنی‌داری داشت ($P < ۰/۰۵۰$).

در ضمن، بر اساس آزمون تعقیبی Least significant difference (LSD)، از زمان ۲ ساعت بعد از عمل، میانگین نمره‌ی شدت درد در گروه دریافت کننده‌ی لیدوکائین وریدی به طور معنی‌داری کمتر از گروه دریافت کننده‌ی لیدوکائین داخل صفاقی و در هر دو گروه، به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ($P > ۰/۰۵۰$).

میانگین RASS در هر چهار زمان از دقیقه‌ی صفر تا ۶۰ بعد از عمل صفر بود و آزمون Kruskal-Wallis نشان داد که در هیچ کدام از زمان‌ها، بین سه گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P > ۰/۰۵۰$). آزمون One-way ANOVA نشان داد که میانگین فشار خون سیستول و دیاستول، فشار خون متوسط شریانی، ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن در هیچ یک از زمان‌ها، بین سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشته است ($P > ۰/۰۵۰$).

جدول ۲. میانگین متغیرهای مختلف در سه گروه مورد مطالعه (n = ۳۲)

متغیر	گروه لیدوکائین داخل صفاقی	گروه لیدوکائین داخل وریدی	گروه شاهد	مقدار P
اولین زمان دریافت مسکن اضافی (دقیقه)	۷/۴۰ ± ۳/۰۸	۷/۹۷ ± ۳/۴۸	۸/۰۷ ± ۲/۵۳	۰/۶۴۰
کل مسکن اضافی دریافتی (میلی‌گرم)	۸۰/۰۰ ± ۴۰/۵۶	۸۹/۶۹ ± ۴۵/۰۴	۱۲۲/۹ ± ۴۲/۱۷۷	< ۰/۰۰۱
مدت زمان خروج لوله‌ی تراشه (دقیقه)	۲۵/۰۰ ± ۱۵/۷۶	۳۳/۵۳ ± ۱۸/۱۱	۲۸/۱۹ ± ۱۷/۶۰	۰/۱۴۰

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار یا درصد بیان شده‌اند.

در مطالعه‌ی Martin و همکاران، تزریق وریدی لیدوکائین نتوانست درد و میزان مصرف مورفین بعد از عمل در عمل جراحی آرتروپلاستی لگن را کاهش دهد. به نظر می‌رسد ماهیت عمل جراحی نیز بر نتیجه‌ی بررسی تأثیرگذار بوده باشد و احتمال می‌رود در اعمال جراحی بزرگ‌تر و دردناک‌تر، تأثیر لیدوکائین بر کاهش درد بعد از عمل ناچیز باشد (۲۲).

به نظر می‌رسد اختلاف در کاهش درد مربوط به لیدوکائین، ناشی از اختلاف در مقادیر تجویز شده، طول مدت تزریق و نحوه‌ی مصرف باشد؛ بدین ترتیب که دز بیشتر و طولانی‌تر، موجب کاهش بیشتر درد می‌شود. خصوصیت بی‌دردی لیدوکائین، ممکن است وابسته به دز باشد. لیدوکائین در دز کم، ایمپالس‌های اکتیویک را که به طور مزمز از بافت‌های محیطی آسیب دیده آزاد می‌شود، سرکوب می‌کند. دز متوسط، حساسیت مرکزی و تحریک بیش از حد سیستم عصبی مرکزی را سرکوب می‌کند و در دز بالا، اثرات بی‌دردی عمومی را ایجاد می‌کند، اما سبب مسمومیت سیستمیک نیز می‌شود (۲۳).

عدم همکاری و توانمندی بعضی بیماران در بیان شدت درد از جمله مشکلات و محدودیت‌های این مطالعه بود که سعی گردید با تفهیم معیار دیداری درد، شدت درد بیماران تعیین و ثبت گردد. امید است که نتایج این پژوهش بتواند در جهت ارتقای آرامش بیماران پس از عمل جراحی مفید باشد؛ در این راستا، پیشنهاد می‌شود که مطالعات گسترده‌تری با تعداد نمونه‌ی بیشتر و در جراحی‌های بزرگ‌تر انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر حاصل پایان‌نامه‌ی دکترای حرفه‌ای پزشکی عمومی است که با شماره‌ی ۳۹۳۴۳۶ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسید و با حمایت‌های این معاونت انجام شد. از این رو، نویسندگان این مقاله از زحمات ایشان و کلیه‌ی پزشکان و پرسنل بیمارستان الزهراء (س) اصفهان و نیز استادان محترم این دانشگاه که در انجام مطالعه‌ی حاضر همکاری داشتند، سپاسگزاری می‌نمایند.

همچنین، شدت درد در گروه دریافت‌کننده‌ی لیدوکائین وریدی به طور معنی‌داری کمتر از گروه دریافت‌کننده‌ی لیدوکائین صفاقی بود. میانگین میزان مصرف مسکن در دو گروه پیش‌گفته، به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود، اما در عین حال، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد.

در مورد تأثیر تجویز لیدوکائین وریدی و داخل صفاقی در کاهش درد بعد از عمل، مطالعات دیگری نیز انجام گرفته است. از این جمله، می‌توان به مطالعه‌ی Rattanalappaiboon و همکاران اشاره نمود. آن‌ها در پژوهشی اثر لیدوکائین داخل صفاقی را بر درد بعد از عمل جراحی بررسی کردند و دریافتند که لیدوکائین داخل صفاقی، بر کاهش درد ناشی از عمل جراحی مؤثر می‌باشد؛ این یافته، با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همسو می‌باشد (۱۶). در پژوهش دیگری بر روی بیماران تحت جراحی لاپاراسکوپی کولون، نشان داده شد که مصرف مداوم لیدوکائین به صورت وریدی، اثر سودمندی بر کاهش درد بعد از عمل و همچنین، سرعت بازگشت عملکرد روده‌ای به حالت طبیعی دارد (۱۸).

Cassuto و همکاران، در پژوهش خود دریافتند که تزریق مداوم لیدوکائین با دز کم (۲ میلی‌گرم/کیلوگرم)، شدت درد بعد از عمل جراحی کوله‌سیستکتومی را کاهش می‌دهد و به طور کامل بدون عارضه می‌باشد؛ این یافته، با یافته‌های پژوهش حاضر هم‌خوانی دارد (۲۰).

در مطالعه‌ی دیگری، از لیدوکائین وریدی جهت بهبود درد پس از جراحی فتق اینگوینال استفاده گردید که نتایج حاصل نشان داد که استفاده از لیدوکائین داخل وریدی، علاوه بر این که درد بعد از عمل را کاهش می‌دهد، از نظر تزریق نیز آسان می‌باشد (۱۷). مطالعه‌ی Kim و همکاران، نشان داد که لیدوکائین داخل وریدی به میزان لیدوکائین داخل صفاقی در کاهش درد بعد از عمل جراحی آپاندکتومی به روش لاپاراسکوپی مؤثر است و تنها مزیت لیدوکائین داخل وریدی، آسانی در کاربرد آن در مقایسه با تزریق داخل صفاقی آن می‌باشد که با نتایج پژوهش حاضر مغایرت دارد (۳). مطالعه‌ی دیگری نشان داد که لیدوکائین و بویواکائین داخل صفاقی، هر دو به یک میزان در کاهش درد بعد از جراحی کوله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی مؤثرند (۲۱).

References

- Black JM, Hawks JH. Medical-surgical nursing: Clinical management for positive outcomes. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2008.
- Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. Lancet 2011; 377(9784): 2215-25.
- Kim TH, Kang H, Hong JH, Park JS, Baek CW, Kim JY, et al. Intraperitoneal and intravenous lidocaine for effective pain relief after laparoscopic appendectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Surg Endosc 2011; 25(10): 3183-90.
- Rawal N. Postoperative pain treatment for ambulatory surgery. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2007; 21(1): 129-48.
- El-Tahan MR, Warda OM, Diab DG, Ramzy EA, Matter MK. A randomized study of the effects of perioperative i.v. lidocaine on hemodynamic and hormonal responses for cesarean section. J Anesth 2009; 23(2): 215-21.

6. Haji Nasrollah A, Salehi N, Khoshkar A, Malekpour N, Ghaseminejad A, Velaei N, et al. Bile duct injury in laparoscopic cholecystectomy. *Pajouhesh Dar Pezeshki* 2005; 29(3): 267-9. [In Persian].
7. Mouton WG, Bessell JR, Otten KT, Maddern GJ. Pain after laparoscopy. *Surg Endosc* 1999; 13(5): 445-8.
8. Pasqualucci A, de Angelis V, Contardo R, Colo F, Terrosu G, Donini A, et al. Preemptive analgesia: Intraperitoneal local anesthetic in laparoscopic cholecystectomy. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 1996; 85(1): 11-20.
9. Wills VL, Hunt DR. Pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2000; 87(3): 273-84.
10. Mitra S, Khandelwal P, Roberts K, Kumar S, Vadivelu N. Pain relief in laparoscopic cholecystectomy--a review of the current options. *Pain Pract* 2012; 12(6): 485-96.
11. Bisgaard T. Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy: A critical assessment of the evidence. *Anesthesiology* 2006; 104(4): 835-46.
12. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and clinical pharmacology*. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2012.
13. Cha SM, Kang H, Baek CW, Jung YH, Koo GH, Kim BG, et al. Peritrocal and intraperitoneal ropivacaine for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blind controlled trial. *J Surg Res* 2012; 175(2): 251-8.
14. Koppert W, Weigand M, Neumann F, Sittl R, Schuettler J, Schmelz M, et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2004; 98(4): 1050-5, table.
15. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg* 2008; 95(11): 1331-8.
16. Rattanalappaiboon D, Werawatakul Y, Tharnprisan P, Prasit M. Intraperitoneal lidocaine for decreasing intra-operative pain during postpartum tubal resection in Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2012; 95(4): 477-81.
17. Kang H, Kim BG. Intravenous lidocaine for effective pain relief after inguinal herniorrhaphy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Int Med Res* 2011; 39(2): 435-45.
18. Tikuisis R, Miliauskas P, Samalavicius NE, Zurauskas A, Samalavicius R, Zabulis V. Intravenous lidocaine for post-operative pain relief after hand-assisted laparoscopic colon surgery: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Tech Coloproctol* 2014; 18(4): 373-80.
19. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs* 2010; 70(9): 1149-63.
20. Cassuto J, Wallin G, Hogstrom S, Faxen A, Rimback G. Inhibition of postoperative pain by continuous low-dose intravenous infusion of lidocaine. *Anesth Analg* 1985; 64(10): 971-4.
21. Khan MR, Raza R, Zafar SN, Shamim F, Raza SA, Pal KM, et al. Intraperitoneal lignocaine (lidocaine) versus bupivacaine after laparoscopic cholecystectomy: results of a randomized controlled trial. *J Surg Res* 2012; 178(2): 662-9.
22. Martin F, Cherif K, Gentili ME, Enel D, Abe E, Alvarez JC, et al. Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. *Anesthesiology* 2008; 109(1): 118-23.
23. Ness TJ. Intravenous lidocaine inhibits visceral nociceptive reflexes and spinal neurons in the rat. *Anesthesiology* 2000; 92(6): 1685-91.

Evaluation of the Effect of Intravenous and Intraperitoneal Lidocaine on Pain Intensity in Comparison to Control Group in Laparoscopic Cholecystectomy

Gholamreza Khalili¹, Marzieh Sadeghifar², Mohammad Ali Attari³

Original Article

Abstract

Background: Postsurgical pain is one of the complications that can affect patient's life negatively. The aim of this study was to evaluate the effect of intravenous lidocaine in comparison to intraperitoneal lidocaine on postsurgical pain in laparoscopic cholecystectomy.

Methods: This was a randomized, double-blind clinical trial study on 96 patients who underwent laparoscopic cholecystectomy in Alzahra hospital, Isfahan, Iran in 2013-2014. Patients with American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status of I and II considered to undergo laparoscopic cholecystectomy were divided into 3 groups of control, intravenous lidocaine, and intraperitoneal lidocaine. Collected data were analyzed using Kruskal-Wallis, ANOVA, and chi-square tests via SPSS software. P value of less than 0.050 was considered significant.

Findings: Mean pain intensity based on visual analogue scale (VAS) was considerably higher in control group in comparison to two others ($P < 0.050$ for both). In addition, mean dose of postsurgical pethidine administration was significantly higher in control group ($P < 0.001$).

Conclusion: This study showed that intravenous and intraperitoneal lidocaine can reduce postsurgical pain intensity, and pethidine administration in laparoscopic cholecystectomy.

Keywords: Intravenous, Intraperitoneal, Lidocaine, Laparoscopic Cholecystectomy, Postoperative pain

Citation: Khalili G, Sadeghifar M, Attari MA. Evaluation of the Effect of Intravenous and Intraperitoneal Lidocaine on Pain Intensity in Comparison to Control Group in Laparoscopic Cholecystectomy. J Isfahan Med Sch 2017; 35(441): 927-33.

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

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

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

Corresponding Author: Marzieh Sadeghifar, Email: sadeghifar.1989@yahoo.com

بررسی بیان Vascular Endothelial Growth Factor Messenger RNA (VEGF mRNA) و Cytokeratin-19 mRNA (CK19 mRNA) و نشانگر زیستی پروتئینی Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) در خون محیطی بیماران مبتلا به سرطان سینه

حسنا خبره^۱، عبدالرضا محمدنیا^۲، مجتبی فلاحتی^۳، نغمه بهرامی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سرطان سینه، یک بیماری چند عاملی و دارای پتانسیل کشندگی است که علاوه بر ژنتیک، عوامل محیطی زیادی در آن نقش دارند. هدف از انجام این تحقیق، بررسی بیان دو نشانگر زیستی Vascular endothelial growth factor messenger RNA (VEGF mRNA) و Cytokeratin-19 mRNA (CK19 mRNA) و نیز نشانگر زیستی پروتئینی VEGF در خون محیطی بیماران مبتلا به سرطان سینه بود.

روش‌ها: ۴۰ بیمار مبتلا به سرطان سینه (گروه مورد) با ۴۰ فرد سالم (گروه شاهد) مقایسه شدند. از روش Real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (Real-time RT-PCR) برای تعیین میزان بیان دو نشانگر زیستی CK19 mRNA و VEGF mRNA استفاده شد. همچنین، پروتئین VEGF به روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: مثبت شدن نشانگر VEGF mRNA در گروه مورد در ۳۰ نفر از ۴۰ بیمار مشاهده شد. در گروه شاهد، ۶ نفر از ۴۰ نفر مثبت گزارش گردید. نشانگر CK19 mRNA در گروه مورد در ۲۵ نفر از ۴۰ نفر مثبت گردید و در گروه شاهد، در ۷ نفر از ۴۰ نفر مثبت گزارش شد. همچنین، سطح سرمی VEGF در ۲۷ نفر از افراد گروه مورد مثبت بود.

نتیجه‌گیری: در مجموع، می‌توان نتیجه‌ی این تحقیق در زمینه‌ی نشانگرهای سرطان سینه را به عنوان یک آزمایش تشخیصی غربالگری برای کشف زودرس بیماری در مراحل اولیه در نظر گرفت.

واژگان کلیدی: سرطان سینه، Cytokeratin-19، Vascular endothelial growth factor، Messenger RNA

ارجاع: خبره حسنا، محمدنیا عبدالرضا، فلاحتی مجتبی، بهرامی نغمه. **بررسی بیان Vascular Endothelial Growth Factor Messenger RNA (VEGF mRNA) و Cytokeratin-19 mRNA (CK19 mRNA) و نشانگر زیستی پروتئینی Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) در خون محیطی بیماران مبتلا به سرطان سینه.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۱): ۹۳۹-۹۳۴

مقدمه

کشندگی است که علاوه بر ژنتیک، عوامل محیطی زیادی در آن نقش دارند (۱). این سرطان، یکی از شایع‌ترین انواع سرطان است که هر ساله باعث مرگ و میرهای فراوانی در بین زنان می‌شود (۳-۴). مصرف الکل نیز عامل دیگری است که مورد توجه قرار گرفته است (۵).

سرطان، گروهی از بیماری‌ها را شامل می‌شود که مشخصه‌ی آن‌ها، رشد سلولی تنظیم نشده، تهاجم و انتشار سلول‌ها از جایگاه اصلی به نقاط دیگر بدن می‌باشد (۱). سرطان سینه، یک بیماری چند عاملی و دارای پتانسیل

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم سلولی- مولکولی، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی، تهران، ایران
- ۲- استادیار، مرکز تحقیقات ویروس‌شناسی، پژوهشکده‌ی سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری و گروه بیوتکنولوژی و پزشکی مولکولی، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۳- استادیار، گروه علوم سلولی- مولکولی، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی، تهران، ایران
- ۴- استادیار، مرکز تحقیقات جراحی‌های فک و صورت و مرکز تحقیقات بانک فرآورده‌های پیوندی و گروه جراحی فک و صورت، دانشکده‌ی دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

Email: n-bahrami@sina.tums.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤو: نغمه بهرامی

جدول ۱. مشخصات پرایمرهای مورد استفاده

18s rRNA	VEGF mRNA	CK19mRNA	
GTAACCCGTTGAACCCATT	AAGGAGGAGGGCAGAATCAT	TCCGAACCAAGTTTGAGAC	آغازگر F
۲۰	۲۰	۱۹	طول پرایمر
CCATCCAATCGGTAGTAGCG	ATCTGCATGGTGATGTTGGA	AATCCACCTCCACACTGA	آغازگر R
۲۰	۲۰	۱۸	طول پرایمر
۱۵۲	۲۲۶	۲۲۲	طول قطعه‌ی تکثیر
۵۳/۵	۶۱/۶	۵۸/۴	Annealing (°C)

VEGF mRNA: Vascular endothelial growth factor messenger RNA; CK19 mRNA: Cytokeratin-19 mRNA; 18s rRNA: 18s ribosomal RNA

۱۰ میلی‌لیتر خون محیطی گرفته و به دو قسمت ۸ و ۲ میلی‌لیتری تقسیم شد. سپس، سرم به دست آمده از نمونه‌های ۲ میلی‌لیتری جهت اندازه‌گیری سطح سرمی VEGF در فریزر ۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری گردید. قسمت ۸ میلی‌لیتری غیر منعقد نیز بلافاصله وارد مرحله‌ی استخراج RNA شد.

استخراج RNA با استفاده از RNeasy Midi Kit (Qiagen Cat no.75144) انجام شد. همچنین، ساخت complementary DNA (cDNA) با استفاده از RT-PCR Kit Viva 2-steps (RTPL12, Cat no) انجام شد.

پرایمرهای اختصاصی هر نشانگر، به کمک نرم افزار AlleleID6 طراحی و جهت ساخت، سفارش داده شد. جدول ۱ پارامترها و میزان مورد استفاده‌ی آن‌ها در واکنش نهایی Real-time را نشان می‌دهد.

انجام Real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (Real-time RT-PCR) با استفاده از کیت reaction (Cat.No:MM2041) Cinna Green qPCR Mix (BioRad CFX96 C1000 Real-time Thermal cycler دستگاه انجام گردید. اجزای واکنش Real-time RT-PCR شامل توالی الگو به میزان ۲ میکرولیتر، Master mix به میزان ۴ میکرولیتر، پرایمر ۱ میکرولیتر و آب مقطر دیونیزه به میزانی بود که حجم نهایی واکنش به ۲۰ میکرولیتر برسد. دماها و زمان‌های واکنش مطابق دستورالعمل کیت تنظیم گردید (جدول ۲).

جدول ۲. دماها و زمان‌های واکنش

Real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (Real-time RT-PCR)

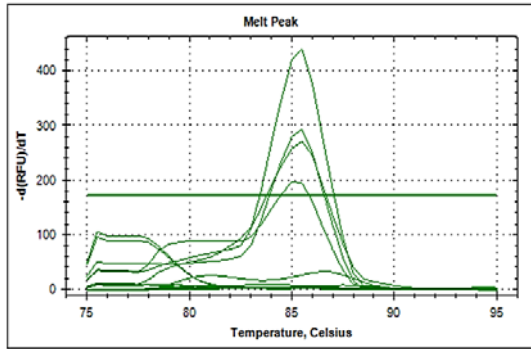
دما (°C)	طول مدت	Real-time step
۹۵	۵ دقیقه	Initial activation
۵۹	۱۵ ثانیه	Denaturation
۵۶-۶۰	۶۰ ثانیه	Annealing
۷۲	۲۰ ثانیه	Extension

بیشترین خطر برآورد شده در زمینه‌ی ابتلا به سرطان سینه، در ارتباط با جهش‌هایی است که در ژن‌های 1 Breast cancer (BCR1) و BCRA2 رخ داده است (۶). زنان و به میزان کمتر، مردانی که دارای سابقه‌ی فامیلی ابتلا به سرطان سینه هستند، در خطر بالایی برای ابتلا به سرطان سینه قرار دارند (۷-۸).

نشانگرهای زیستی، مولکول‌های زیستی هستند که در خون یا سایر مایعات بدن و یا بافت وجود دارند و نشانه‌ی یک فرایند طبیعی یا غیر طبیعی و یا یک وضعیت خاص یا بیماری می‌باشند (۹-۱۲). چالش امروزه در تشخیص سرطان، در ایجاد یک ارتباط دقیق بین نشانگر زیستی و علائم بالینی بیماری و داشتن یک روش تشخیص غیر تهاجمی در مراحل اولیه‌ی بیماری است (۱۳-۱۵). همچنین، نشانگرهای زیستی جهت پایش پاسخ بیماری به درمان استفاده می‌شوند (۱۶-۱۸). بررسی چندین نشانگر زیستی در کنار هم، می‌تواند نتایج دقیق‌تر و قابل اعتمادتری را جهت تشخیص سرطان‌ها در اختیار کادر درمانی قرار دهد (۱۹-۲۱). در انواع کارسینوما، تغییرات در بیان سیتوکراتین‌ها نظیر افزایش رونویسی از این ژن، ممکن است در زمان پیشرفت تومور اتفاق بیفتد (۲۲-۲۳). Cytokeratin-19 (CK19)، مؤثرترین ژن نشانگر PCR برای سرطان پستان است (۲۴). خانواده‌ی Vascular endothelial growth factor (VEGF) شامل مقادیر زیادی از عوامل رشدی است که به طور مستقیم روی سلول‌های اندوتلیال عروقی اثر می‌گذارد و تکثیر و مهاجرت کموتاکسی سلول‌های اندوتلیال را تحریک می‌کند (۲۵).

روش‌ها

۴۰ نفر از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان مسیح دانشوری پس از تشخیص توسط متخصص (گروه مورد) و ۴۰ نفر از افراد سالم پس از معاینه‌ی پزشکی (گروه شاهد)، به طور داوطلبانه در این مطالعه شرکت کردند. تشخیص قطعی بیماری با تأیید پاتولوژیک انجام و بیماران و افراد سالم در این بررسی، در گروه‌های سنی یکسانی در نظر گرفته شدند. از کلیه‌ی افراد مشارکت کننده در تحقیق،



شکل ۲. منحنی ذوب حاصل از نشانگر CK19 mRNA (CK19 mRNA)

مثبت شدن نشانگر VEGF mRNA در افراد مبتلا به سرطان پستان در ۳۰ نفر از ۴۰ مورد مشاهده شد. بنابراین، حساسیت (Sensitivity) این نشانگر ۷۵ درصد تعیین گردید. در گروه افراد سالم، این میزان ۶ نفر در ۴۰ نفر بود که نشان دهنده ویژگی (Specificity) برابر ۸۵ درصد می باشد. مقایسه آماری میزان مثبت شدن این نشانگر در گروه های مورد و شاهد که با استفاده از آزمون Two-sample binomial انجام شد، بیانگر تفاوت آماری معنی دار بین این دو گروه بود ($P = ۰/۰۳۴$). نشانگر CK19 mRNA در گروه مورد در ۲۵ نفر از ۴۰ نفر مثبت گردید که نشان دهنده حساسیتی برابر ۶۲/۵ درصد و در گروه شاهد این میزان ۷ نفر از ۴۰ نفر بود که نشان دهنده ویژگی برابر ۸۲/۵ درصد می باشد. مقایسه آماری میزان مثبت شدن این نشانگر در گروه های مورد و شاهد که با استفاده از آزمون Two-sample binomial انجام شد، بیانگر تفاوت آماری معنی داری بین این دو گروه بود ($P = ۰/۰۱۲$).

بررسی تفاوت میزان بیان نشانگرها در دو گروه مورد مطالعه: ابتدا Ct value مربوط به نشانگر و ژن مرجع در هر نمونه از نتایج آزمون پیش گفته استخراج و این دو عدد از یکدیگر کسر گردید. از اعداد به دست آمده (ΔCt هر نمونه نامیده می شوند) میانگین گرفته شد. بدین ترتیب، یک میانگین در هر گروه مشخص شد. این دو عدد از یکدیگر کسر شدند و در نهایت، $\Delta\Delta Ct$ تحقیق به دست آمد. عدد ۲ به توان $\Delta\Delta Ct$ - رسید و میزان تفاوت بیان نشانگر مشخص گردید.

$\Delta\Delta Ct$ - برای VEGF-mRNA عدد ۲/۶۱ - محاسبه شد. حال، اگر عدد ۲ به توان $\Delta\Delta Ct$ - برسد، میزان تفاوت بیان نشانگر مشخص می گردد. تعداد نسخه های اولیه ی این نشانگر در گروه مورد به طور متوسط ۶/۲ برابر گروه شاهد بود. $\Delta\Delta Ct$ برای CK19 mRNA عدد ۶/۶۲ - محاسبه شد که از نظر ریاضی، نشان می دهد تعداد نسخه های اولیه ی این نشانگر در گروه مورد به طور متوسط ۹/۴۸ برابر گروه شاهد بوده است.

اندازه گیری سطح سرمی VEGF به روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) با استفاده از کیت (Cat No.E0080Hu) Bioassay Technology Laboratory انجام شد.

یافته ها

جمعیت مورد مطالعه، شامل دو گروه بیماران (مورد) و افراد سالم (شاهد) بود که در هر گروه، ۴۰ نفر قرار گرفتند. مقایسه ی این دو گروه با استفاده از آزمون t از نظر میانگین سنی، تفاوت معنی داری را نشان نداد. از این رو، می توان استدلال کرد که عامل سن در گروه های مورد مطالعه، اثر مخدوش کنندگی ندارد ($P = ۰/۴۱۶$).

نتایج اندازه گیری میزان بیان ژن مرجع مطالعه

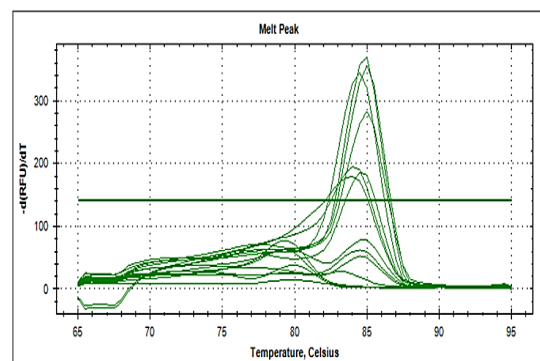
(*18s ribosomal RNA* یا *18s-rRNA*): Cycle threshold value (Ct value) اندازه گیری شده، بیانگر عدم تفاوت معنی دار در دو گروه بود که تأیید کننده ی صحت انتخاب این نشانگر به عنوان ژن مرجع مطالعه می باشد ($P = ۰/۲۲۸$).

آنالیز بیان نشانگرهای مطالعه (Vascular Endothelial

growth factor messenger RNA یا *VEGF mRNA*) و

(*Cytokeratin-19 mRNA* یا *CK19 mRNA*): جهت آنالیز

داده ها، پس از پایان هر واکنش، تفسیر نتایج بر اساس منحنی های Amplification و منحنی ذوب صورت گرفت. بدین منظور، در انتهای انجام هر نوبت آزمایش، منحنی ذوب مربوط به هر ویال مورد آزمایش بررسی و چنانچه در محدوده ی دمایی منطبق بر Amplicon melting temperature نشانگر مورد بررسی قرار داشت، به عنوان جواب مثبت تلقی گردید. پس از تأیید نتایج مثبت، Ct value مربوط به نشانگر یا ژن مرجع مثبت شده ثبت می شد تا در مرحله ی آنالیز نتایج مورد استفاده قرار گیرد (شکل های ۱ و ۲).



شکل ۱. منحنی ذوب حاصل شده از نشانگر

Vascular endothelial growth factor messenger RNA (VEGF mRNA)

همکاران، در مطالعه‌ی مشابهی به مقایسه‌ی VEGF بافتی و سرمی پرداختند. در این مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین میزان VEGF تمام گروه‌های سرطان وجود داشت (۳۱). در مطالعه‌ی حاضر نیز ارتباط معنی‌داری در بین دو گروه بیماران و افراد سالم مشاهده شد. در بررسی انجام شده توسط Yan و همکاران، CK19 و LUNX در بیماران Non-small cell lung cancer (NSCLC) بیان بالاتری نسبت به افراد با بیماری غیر بدخیم ریوی داشتند ($P < 0/050$) (۳۲). Wang و همکاران، بیان دو نشانگر CK19 mRNA و LUNX-mRNA را بر روی نمونه‌ی بافت و گره‌ی لنفی بیماران NSCLC در مقایسه با افراد سالم بررسی و مشاهده نمودند که بیان هر دو نشانگر در بیماران NSCLC به طور قابل توجهی بالاتر از نمونه‌های بیماران خوش‌خیم ریوی بود ($P < 0/050$) (۳۳). در مطالعه‌ی دیگری توسط Kutun و همکاران، بیان CK19 mRNA و Carcinoembryonic antigen-mRNA (CEA-mRNA) در بیماران مبتلا به سرطان معده بررسی شد. در این مطالعه، بیان این دو نشانگر زیستی در بیماران سرطان معده نقش پیش‌آگهی دهنده‌ی قوی در تشخیص Major vascular invasion (MVI) داشت (۱۷). در مجموع، می‌توان نتیجه‌ی این مطالعه را که در زمینه‌ی نشانگرهای سرطان سینه است، معرفی اولیه‌ی یک روش تشخیصی-غربالگری برای کشف زودرس بیماری در مراحل اولیه دانست. برای اثبات بیشتر نتایج تحقیق، توصیه می‌شود مطالعات گسترده‌تری با حجم نمونه‌ی وسیع‌تر صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از استادان محترم دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی و همچنین، از تمامی همکاران و بیماران شرکت کننده در پژوهش قدردانی به عمل می‌آید.

نتایج روش ELISA سطح سرمی پروتئین VEGF با تکنیک ELISA محاسبه شد. میانگین سطح سرمی این نشانگر زیستی، در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود. بیان این نشانگر زیستی در ۲۷ نفر از ۴۰ بیمار گروه مورد گزارش شد که بیانگر حساسیت ۶۷/۵ درصد و در گروه شاهد، در ۵ نفر از ۴۰ نفر مثبت گزارش شد. در نهایت، مقایسه‌ی آماری میزان مثبت شدن این نشانگر زیستی در دو گروه با استفاده از آزمون Two-sample binomial صورت گرفت که نشان دهنده‌ی تفاوت آماری معنی‌دار بین این دو گروه مورد مطالعه بود ($P < 0/001$).

بحث

سرطان یک بیماری پیچیده‌ی چند عاملی است که پس از بیماری‌های قلبی-عروقی، سوانح و حوادث، سومین عامل مرگ و میر در ایران است (۲۶). سرطان، گروهی از بیماری‌ها را شامل می‌شود که مشخصه‌ی آن‌ها، رشد سلولی تنظیم نشده و تهاجم و انتشار سلول‌ها از جایگاه اصلی به نقاط دیگر بدن می‌باشد (۱). زنان و به میزان کمتر مردانی که دارای سابقه‌ی فامیلی ابتلا به سرطان سینه هستند، در خطر بالایی برای ابتلا به سرطان سینه قرار دارند (۷-۸). نشانگرهای زیستی تشخیصی و پیش‌آگهی دهنده (غربالگری) به انکولوژیست در اولین مواجهه با بیمار مشکوک به سرطان کمک می‌کند (۲۸-۲۷). بنابراین، نشانگرهای زیستی به عنوان یک عامل قابل ارزیابی و اندازه‌گیری محسوب می‌شوند (۲۹). مطالعه‌ی روی بیان ژن‌های Mucin1 (MUC1) و VEGF و تأثیر داروی Gefitinib در میزان بقا و بیان ژن‌ها انجام شد. نتایج این مطالعه، نشان داد که سطح mRNA ژن‌های MUC1 و VEGF قبل از شروع درمان و ۴ هفته پس از درمان در بیماران بالا بود (۳۰). در مطالعه‌ی حاضر نیز سطح بیان نشانگرهای VEGF mRNA و CK19 mRNA در بیماران بیشتر از افراد سالم بود. و Cesario

References

1. Kagami S, Saeki H, Idezuki T, Yano S, Kawabata Y, Okochi H, et al. Epithelioid sarcoma associated with lung adenocarcinoma. *J Dermatol* 2005; 32(11): 904-8.
2. American Cancer Society. *A Cancer Source Book for Nurses*. 8th ed. Sudbury, MA: Jones and Bartlett Learning; 2004.
3. Pike MC, Henderson BE, Casagrande JT, Rosario I, Gray GE. Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. *Br J Cancer* 1981; 43(1): 72-6.
4. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283(4): 485-91.
5. Wynder EL, Rose DP, Cohen LA. Diet and breast cancer in causation and therapy. *Cancer* 1986; 58(8 Suppl): 1804-13.
6. Stevens RG. Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol* 1987; 125(4): 556-61.
7. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 321(7261): 624-8.
8. Stratton MR, Ford D, Neuhasen S, Seal S, Wooster R, Friedman LS, et al. Familial male breast cancer is not linked to the BRCA1 locus on chromosome 17q. *Nat Genet* 1994; 7(1): 103-7.
9. Benlloch S, Galbis J, Peiro F, Alenda C, Rodriguez-Paniagua J, Sanchez-Paya J, et al. Role of CEA,

- PLUNC and CK19 mRNA expression in lymph nodes from resected stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) as markers of occult micrometastasis. A pilot study. *J Clin Oncol* 2005; 23(16Suppl): 9654.
10. Thomas C, Gustafsson JA. The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(8): 597-608.
 11. Karimi S, Mohamadnia A, Nadji SA, Yadegarazari R, Khosravi A, Bahrami N, et al. Expression of two basic mRNA biomarkers in peripheral blood of patients with non-small cell lung cancer detected by real-time rt-PCR, individually and simultaneously. *Iran Biomed J* 2015; 19(1): 17-22.
 12. Jamaati H, Bahrami N, Abniki M, Tabarsi P, Farzanegan B, Doroudinia A, et al. Real-time RT-PCR detection of HCN4 and ADAM8 genes in ventilator-associated pneumonia patients Hospitalized in intensive care unit. *Journal of Cellular and Molecular Anesthesia* 2016; 1(4): 163-7.
 13. Tollefsbol T. Handbook of epigenetics: The new molecular and medical genetics. San Diego, CA: Academic Press; 2010.
 14. Mohamadnia A, Karimi S, Yadegar Azari R, Naji S A, Khosravi A, Bahrami N et al. Expression of CK19 gene in patients with lung cancer and its comparison with carcinoembryonic antigen in peripheral blood. *Payavard Sehat* 2016; 9(5): 459-68. [In Persian].
 15. Moshref Behzad N, Bahrami N, Farzanegan B, Fathi M, Zareh Karizi S, Mohamadnia A. Expression of CK19-mRNA and CEA-mRNA biomarkers in pleural fluid of patients with non-small cell lung cancer. *Minerva Pneumol* 2017; 56(2): 78-83.
 16. Benedikova A, Srovnal J, Szkorupa M, Skalicky P, Chudacek J, Bohanes T, et al. Biomarkers in the detection of minimal systemic dissemination in lung cancer patients. *Rozhl Chir* 2012; 91(4): 209-15. [In Czech].
 17. Kutun S, Celik A, Cem KM, Erkorkmaz U, Eroglu A, Cetin A, et al. Expression of CK-19 and CEA mRNA in peripheral blood of gastric cancer patients. *Exp Oncol* 2010; 32(4): 263-8.
 18. Karimi S, Bahrami N, Sharifi K, Daustany M, Baghbani-Arani F, Kazempour M, et al. Investigating gene expression level of MUC1 and CEA in pleural fluid of NSCLC lung cancer patients with real-time RT-PCR method. *Minerva Pneumol* 2017; 56(1): 18-24.
 19. Zehentner BK, Dillon DC, Jiang Y, Xu J, Bennington A, Molesh DA, et al. Application of a multigene reverse transcription-PCR assay for detection of mammaglobin and complementary transcribed genes in breast cancer lymph nodes. *Clin Chem* 2002; 48(8): 1225-31.
 20. Bahrami N, Gholami M, Jamaati HR, Mohamadnia A, Dargahi H, Kazempour Dizaji M, et al. Expression of two essential mRNA biomarker in the peripheral blood as possible biomarkers for diagnosis of non-small cell lung carcinoma. *Minerva Pneumol* 2016; 55(3):31-6.
 21. Ghadimi K, Bahrami N, Fathi M, Farzanegan B, Naji T, Emami M, et al. Diagnostic value of LunX mRNA and CEA mRNA expression in pleural fluid of patients with non-small cell lung cancer. *Minerva Pneumol* 2017; 56(2): 90-5.
 22. Alvero AB, Burtness BA, Ercan AG, Sapi E. Improved method for the detection of cytokeratin 19-positive cells in the peripheral blood of breast cancer patients. *Lab Invest* 2004; 84(5): 658-61.
 23. Bilchik A, Miyashiro M, Kelley M, Kuo C, Fujiwara Y, Nakamori S, et al. Molecular detection of metastatic pancreatic carcinoma cells using a multimarker reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay. *Cancer* 2000; 88(5): 1037-44.
 24. Andergassen U, Kolbl AC, Hutter S, Friese K, Jeschke U. Detection of circulating tumour cells from blood of breast cancer patients via RT-qPCR. *Cancers (Basel)* 2013; 5(4): 1212-20.
 25. Luo M, Hou L, Li J, Shao S, Huang S, Meng D, et al. VEGF/NRP-1axis promotes progression of breast cancer via enhancement of epithelial-mesenchymal transition and activation of NF-kappaB and beta-catenin. *Cancer Lett* 2016; 373(1): 1-11.
 26. Akbari A, Razzaghi Z, Homae F, Khayamzadeh M, Movahedi M, Akbari ME. Parity and breastfeeding are preventive measures against breast cancer in Iranian women. *Breast Cancer* 2011; 18(1): 51-5.
 27. Bhatt AN, Mathur R, Farooque A, Verma A, Dwarakanath BS. Cancer biomarkers - current perspectives. *Indian J Med Res* 2010; 132: 129-49.
 28. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002; 3(6): 415-28.
 29. Lujambio A, Esteller M. CpG island hypermethylation of tumor suppressor microRNAs in human cancer. *Cell Cycle* 2007; 6(12): 1455-9.
 30. Li J, Hu YM, Du YJ, Zhu LR, Qian H, Wu Y, et al. Expressions of MUC1 and vascular endothelial growth factor mRNA in blood are biomarkers for predicting efficacy of gefitinib treatment in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 848.
 31. Cesario A, Ferri L, Galetta D, Cardaci V, Biscione G, Pasqua F, et al. Pre-operative pulmonary rehabilitation and surgery for lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 57(1): 118-9.
 32. Yan L, Yao Y, Wang LH, Wang ML, Fu XH. Detection of CK19, LUNX, and KS1/4 mRNA expression in the peripheral blood for diagnosis of micrometastases in patients with non-small cell lung cancer and their clinical implications. *Genet Mol Res* 2015; 14(4): 15090-5.
 33. Wang WB, Cui YG, Yao SY. Message RNA expression of LUNX, CK19 and CEA genes in NSCLC with micrometastasis in lymph nodes. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2008; 30(2): 121-4. [In Chinese].

Detection of Vascular Endothelial Growth Factor Messenger RNA (VEGF mRNA), Cytokeratin-19 mRNA (CK19 mRNA), and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Protein Biomarker in the Peripheral Blood of Patients with Breast Cancer

Hosna Khebreh¹, Abdolreza Mohamadnia², Mojtaba Falahati³, Naghmeh Bahrami⁴

Original Article

Abstract

Background: Breast cancer is a multifactorial potentially lethal disease that is triggered by genetic factors as well as numerous environmental factors. The present research aimed to examine the expression of Vascular endothelial growth factor messenger RNA (VEGF mRNA), cytokeratin-19 mRNA (CK19 mRNA), and vascular endothelial growth factor (VEGF) protein biomarker in the peripheral blood of patients with breast cancer.

Methods: 40 patients with breast cancer were compared to 40 healthy individuals. The real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (real-time RT-PCR) method was used to determine the expressions of the CK19 mRNA and VEGF mRNA biomarkers in the peripheral blood samples of the healthy participants and the patients. The VEGF protein was also compared using the (ELISA) method.

Findings: The positive VEGF mRNA biomarker was observed in 30 of the 40 patients with breast cancer; thus the sensitivity of this marker was 75%. In the healthy participants group, 6 of the 40 participants showed a positive VEGF mRNA biomarker expression. The CK19 mRNA marker was positive in 25 of the 40 patients, which indicated a sensitivity of 62.5%. In the healthy participants group, the positive expression of the CK19 mRNA biomarker was observed in 7 of the 40 participants. VEGF was positive in 27 of the 40 patients. In the control group, 5 of the 40 participants showed the positive expression of this biomarker.

Conclusion: In sum, based on the results of this research, the assessed breast cancer tumor markers can be used as screening tests for the early diagnosis of patients. To further prove the findings of this study, more extensive studies with larger sample sizes are recommended.

Keywords: Breast cancer, Cytokeratin-19, Vascular endothelial growth factor, Messenger RNA

Citation: Khebreh H, Mohamadnia A, Falahati M, Bahrami N. **Detection of Vascular Endothelial Growth Factor Messenger RNA (VEGF mRNA), Cytokeratin-19 mRNA (CK19 mRNA), and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Protein Biomarker in the Peripheral Blood of Patients with Breast Cancer.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(441): 934-9.

1- MSc Student, Department of Molecular and Cellular Sciences, School of Advance Sciences and Technology, Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Assistant Professor, Virology Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Masih Daneshvari Hospital AND Department of Biotechnology, School of Advanced Technologies in Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Department of Molecular and Cellular Sciences, School of Advance Sciences and Technology, Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

4 -Assistant Professor, Craniomaxillofacial Research center AND Iranian Tissue Bank Research Center AND Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Naghmeh Bahrami, Email: n-bahrami@sina.tums.ac.ir

بررسی ارتباط بین بیماری عروق کرونری با بیماری‌های دریچه‌ای قلب در بیماران مبتلا به آنژین پایدار

زهرا علیزاده^۱، فائزه فرهنگ^۱، نضال صرافزادگان^۲، علی پورمقدس^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بیماری‌های دریچه‌ای قلبی، یک مشکل سلامت در کشورهای در حال توسعه می‌باشد. برخی مطالعات، شیوع کمتر بیماری عروق کرونری در میان افراد مبتلا به بیماری دریچه‌ای قلبی را گزارش کرده‌اند. ارتباط بین بیماری‌های دریچه‌ای قلبی با بیماری‌های عروق کرونری هنوز ناشناخته است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی ارتباط بین بیماری‌های دریچه‌ای قلبی و بیماری‌های عروق کرونری در بیماران با آنژین پایدار است.

روش‌ها: این مطالعه‌ی مورد-شاهدی بر روی ۱۰۶۲ بیمار مبتلا به آنژین پایدار مراجعه کننده به بیمارستان شهید چمران اصفهان از مهرماه ۱۳۹۰ تا مهرماه ۱۳۹۵ انجام شد. این بیماران تحت آنژیوگرافی انتخابی قرار گرفته بودند و نتایج آن استخراج گردید. همچنین، وضعیت دریچه‌ای قلبی در آن‌ها با استفاده از اکوکاردیوگرافی به فاصله‌ی ۶ ماه قبل یا ۶ ماه بعد از آنژیوگرافی ثبت شد. سپس، ارتباط بین ابتلا به بیماری عروق کرونری و بیماری‌های دریچه‌ای قلبی بررسی شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، ۱۰۶۲ بیمار با میانگین سنی $61/67 \pm 11/38$ سال بررسی شدند که ۶۴ درصد آن‌ها مرد بودند. در این مطالعه، ۶۱/۳ درصد افراد مبتلا به Coronary artery disease (CAD) و ۳۳/۹ درصد دچار بیماری دریچه‌ای قلبی بودند. افراد دچار بیماری عروق کرونری، خطر کمتری برای ابتلا به بیماری دریچه‌ای داشتند. طبق نتایج حاصل از مطالعه، بیماران با تنگی یا نارسایی دریچه‌ی میترال، بیماران با تنگی یا نارسایی دریچه‌ی آئورت و بیماران با نارسایی دریچه‌ی تری کوسپید، کمتر مبتلا به بیماری‌های عروق کرونری بودند. در این مطالعه، ۲۲/۰ درصد بیماران با درگیری یک رگ در آنژیوگرافی، بیماری دریچه‌ای قلبی داشتند و همچنین، بیماران با درگیری دو رگ کرونری نسبت به درگیری یک و سه رگ، کمتر مبتلا به درگیری دریچه‌ای بودند.

نتیجه‌گیری: بیماران مبتلا به بیماری دریچه‌ای قلبی، کمتر مستعد ابتلا به بیماری‌های عروق کرونری هستند و بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری، موارد خفیف‌تری از بیماری‌های دریچه‌ای قلبی را از خود نشان می‌دهند.

واژگان کلیدی: بیماری عروق کرونری، بیماری‌های دریچه‌ای قلب، آنژین پایدار

ارجاع: علیزاده زهرا، فرهنگ فائزه، صرافزادگان نضال، پورمقدس علی. بررسی ارتباط بین بیماری عروق کرونری با بیماری‌های دریچه‌ای قلب در

بیماران مبتلا به آنژین پایدار. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۱): ۹۴۶-۹۴۰

مقدمه

بیماری دریچه‌ای قلبی، یک مشکل سلامتی در کشورهای در حال توسعه است. شیوع این بیماری در جامعه، ۵/۱ درصد گزارش شده است که تفاوتی در شیوع بین زنان و مردان وجود ندارد (۱). مطالعات بسیاری بیان کرده‌اند که بیماری عروق کرونری (Coronary artery disease یا CAD) در بین مبتلایان به بیماری دریچه‌ای قلبی که تحت جراحی تعویض دریچه‌ای قرار می‌گیرند،

شایع است (۲). بروز CAD در مبتلایان به بیماری دریچه‌ای قلب، بین ۹-۴۱ درصد گزارش شده است (۳). شایع‌ترین علت بیماری دریچه‌ای قلبی منجر به جراحی‌های تعویض دریچه، علل روماتیسمی است که بروز آن ۱ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر است (۴).

ارتباط بین بیماری‌های دریچه‌ای قلبی با بیماری‌های عروق کرونری هنوز ناشناخته است و مطالعات محدودی در این زمینه صورت گرفته است. با توجه به این که الگوی درگیری دریچه‌ای در

۱- دستیار، گروه قلب و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۳- استادیار، گروه قلب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: زهرا علیزاده

سپس، پرونده‌ی بیماران از جهت وجود و عدم وجود گزارش اکوکاردیوگرافی مورد بررسی قرار گرفت. در صورتی که گزارش اکوکاردیوگرافی در پرونده‌ی بیماران موجود بود، اطلاعات مورد نیاز از آن استخراج می‌گردید. در صورتی که بیمار در آن بستری تحت اکوکاردیوگرافی قرار نگرفته بود، پژوهشگر طی تماس تلفنی با بیمار، از وی درخواست می‌نمود تا در صورت انجام آنژیوگرافی در ۶ ماه قبل تا ۶ ماه بعد از زمان آنژیوگرافی، نتایج آن را ارائه نماید. بیمارانی که در این بازه‌ی زمانی تحت اکوکاردیوگرافی قرار نگرفته بودند، از مطالعه خارج شدند. گزارش‌های اکوکاردیوگرافی از نظر وجود یا عدم وجود بیماری دریچه‌ای قلب و شدت آن تحت بررسی قرار گرفت. هر شدت از تنگی و نارسایی دریچه‌ی میترال، هر شدت از تنگی دریچه‌ی آئورت (به جز تنگی دژنراتیو) و همچنین، هر شدت از نارسایی آئورت، تنگی و نارسایی متوسط و شدید دریچه‌ی تری‌کوسپید موارد مشمول تعریف بیماری دریچه‌ای قلبی بودند. درگیری دریچه‌ی پولمونری به دلیل نادر بودن اختلافات این دریچه، از مطالعه حذف گردید.

برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها، از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) استفاده شد. داده‌های کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت تعداد (درصد) گزارش شدند. برای آنالیز داده‌ها، از آزمون‌های χ^2 ، t و آنالیز رگرسیون لجستیک استفاده شد. در این مطالعه، $P < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. این مطالعه، توسط کمیته‌ی اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأیید گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۰۶۲ بیمار با آنژین پایدار که تحت آنژیوگرافی قرار گرفته بودند، بررسی شدند. مشخصات دموگرافیک و بالینی افراد مورد مطالعه در جدول ۱ آمده است.

نقاط مختلف دنیا متفاوت است، هدف از انجام این مطالعه، بررسی ارتباط بین بیماری عروق کرونری با بیماری‌های دریچه‌ای قلبی در بیماران مبتلا به آنژین پایدار در شهر اصفهان بود.

روش‌ها

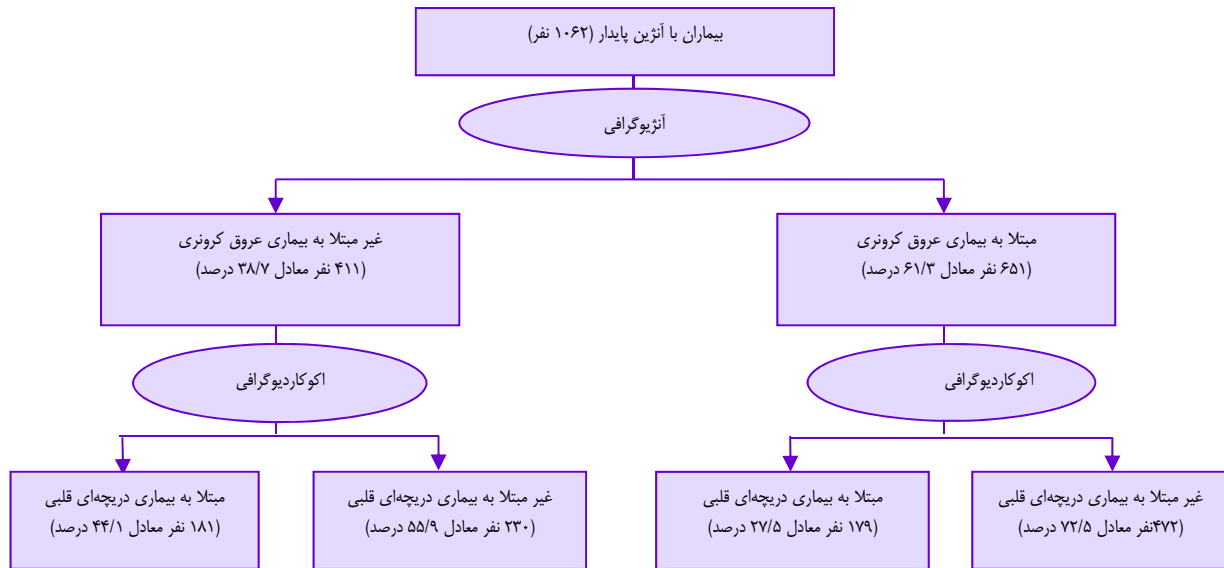
این مطالعه، یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی بود که بر روی بیماران مبتلا به آنژین پایدار که از مهرماه ۱۳۹۰ تا مهرماه ۱۳۹۵ در بیمارستان شهید چمران دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تحت آنژیوگرافی انتخابی قرار گرفته بودند، انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه عبارت از بستری بودن در بیمارستان به علت آنژین پایدار، نیاز به آنژیوگرافی انتخابی قطعی، تشکیل پرونده برای بیمار در بیمارستان و وجود رضایت‌نامه در پرونده‌ی بیمار مبنی بر رضایت وی برای استفاده از اطلاعات بیماری او برای شرکت در طرح‌های تحقیقاتی بودند.

در ابتدا، بیماران بر اساس معیارهای ورود به مطالعه انتخاب شدند و پرونده‌ی آنان از بایگانی بیمارستان جهت بررسی تحویل گرفته شد. اطلاعات بیماران شامل سن، جنس، وزن، قد، زمان آنژیوگرافی، سابقه‌ی قلبی ابتلا به پرفشاری خون، دیابت، هایپرلیپیدمی و وضعیت مصرف سیگار، از پرونده‌ها استخراج گردید. ابتدا، گزارش آنژیوگرافی بیماران بررسی شد و بر اساس نتایج به دست آمده، بیماران به دو گروه مبتلا به بیماری عروق کرونری و غیر مبتلا به بیماری عروق کرونری تقسیم شدند. معیار ابتلا به بیماری عروق کرونری در مطالعه‌ی حاضر، وجود حداقل بیش از ۷۰ درصد تنگی شریانی یا حضور حداقل یک رگ اکتاتیک بود (۵). علاوه بر گزارش وجود درگیری کرونری، تعداد عروق درگیر نیز ثبت گردید. در صورتی که گزارش آنژیوگرافی در پرونده‌ی بیمار ناقص بود، ویدئوی آنژیوگرافی توسط کاردیولوژیست مجرب بار دیگر بررسی و نتایج مورد نیاز از آن استخراج می‌شد.

جدول ۱. توزیع فراوانی جنسیت، دیابت، فشار خون، هایپرلیپیدمی و مصرف سیگار در بیماران با و بدون بیماری عروق کرونری

متغیرها	غیر مبتلا به بیماری عروق کرونری تعداد (درصد)	مبتلا به بیماری عروق کرونری تعداد (درصد)	فاصله‌ی اطمینان Confidence interval با ۹۵ درصد (CI)	مقدار P
جنسیت	مرد	۲۳۲ (۳۴/۱)	۱/۸۱ (۱/۳۲-۲/۲۱)	$< 0/001$
	زن	۱۷۹ (۴۷/۰)		
دیابت	دارد	۷۹ (۲۶/۸)	۲/۰۸ (۱/۵۵-۲/۸۰)	$< 0/001$
	ندارد	۳۳۲ (۴۳/۳)		
پرفشاری خون	دارد	۱۴۷ (۳۲/۶)	۱/۵۷ (۱/۲۲-۲/۰۲)	$< 0/001$
	ندارد	۲۶۴ (۴۳/۲)		
هایپرلیپیدمی	دارد	۶۴ (۲۸/۱)	۱/۸۲ (۱/۳۲-۲/۵۱)	$< 0/001$
	ندارد	۳۴۷ (۴۱/۶)		
مصرف سیگار	دارد	۷۳ (۲۹/۷)	۱/۶۷ (۱/۲۳-۲/۲۷)	$< 0/001$
	ندارد	۳۳۸ (۴۱/۴)		

^۰آزمون χ^2 نشان داد که بیماری عروق کرونری در مردان، بیماران مبتلا به دیابت، پرفشاری خون، هایپرلیپیدمی و افراد مصرف کننده‌ی سیگار شایع‌تر است.



شکل ۱. توزیع فراوانی ابتلا به بیماری‌های دریچه‌ای قلبی در بیماران با آنژین پایدار قفسه‌ی سینه

افراد بدون بیماری عروق کرونری بیشتر و شدیدتر بود. همچنین، نارسایی دریچه‌ی تری‌کوسپید در بیماران مبتلا به بیماری‌های عروق کرونری کمتر دیده شد ($P = 0/010$). توزیع فراوانی ابتلا به بیماری عروق کرونری در بین بیماران با و بدون اختلال دریچه‌ای در جدول ۳ آمده است. در این مطالعه، ۲۲/۰ درصد بیماران با درگیری یک رگ، ۸/۴ درصد بیماران با تنگی دو رگ و ۱۹/۳ درصد بیماران با درگیری سه رگ به بیماری دریچه‌ای قلبی مبتلا بودند که با توجه به نتایج به دست آمده، بیماران با تنگی دو رگ، کمتر مبتلا به بیماری دریچه‌ای قلبی بودند.

رگرسیون لوجستیک در جهت بررسی ارتباط بین بیماری عروق کرونری و انواع بیماری‌های دریچه‌ای قلبی استفاده شد و با در نظر گرفتن متغیرهای مخدوشگر، مشخص شد که بیماران با تنگی دریچه‌ی میترا ($P = 0/001$) یا نارسایی آن ($P = 0/012$)، بیماران با تنگی دریچه‌ی آئورت ($P = 0/006$) یا نارسایی آن ($P = 0/040$) و بیماران با نارسایی دریچه‌ی تری‌کوسپید ($P < 0/001$)، کمتر در معرض ابتلا به بیماری‌های عروق کرونری بودند (جدول ۴).

در این مطالعه، ۴۱۱ نفر (۳۸/۷ درصد) غیر مبتلا به CAD و ۶۵۱ نفر (۶۱/۳ درصد) مبتلا به CAD بودند و CAD به صورت معنی‌داری در مردان بیشتر از زنان بود ($1/32-2/21$): Confidence interval یا CI ۹۵ درصد، $1/71$ یا Odd ratios $P < 0/001$, OR. همچنین، بیماران مبتلا به دیابت، پرفشاری خون، هایپرلیپیدمی و بیماران مصرف‌کننده سیگار، بیشتر به CAD مبتلا بودند ($P < 0/001$).

همان‌طور که در شکل ۱ دیده می‌شود، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که بیماران با بیماری عروق کرونری، خطر کمتری برای ابتلا به بیماری دریچه‌ای قلبی دارند ($0/37-0/62$): CI ۹۵ درصد، $P < 0/001$, OR = $0/48$ (جدول ۲).

نتایج مطالعه حاضر حکایت از این دارد که تنگی دریچه‌ی میترا به صورت قابل توجهی در افراد دچار بیماری عروق کرونری، خفیف‌تر است ($P < 0/001$) و فراوانی نارسایی میترا به طور معنی‌داری در بین بیماران با درگیری عروق کرونری کمتر است ($P < 0/001$). بر طبق نتایج به دست آمده، تنگی دریچه‌ی آئورت ($P = 0/001$) و نارسایی آن ($P < 0/001$) به صورت قابل توجهی در

جدول ۲. ارتباط بین بیماری عروق کرونری و بیماری دریچه‌ای قلبی

متغیر	مبتلا به بیماری دریچه‌ای قلبی تعداد (درصد)	غیر مبتلا به بیماری دریچه‌ای قلبی تعداد (درصد)	کل	مقدار P
مبتلا به بیماری عروق کرونری	۱۷۹ (۴۹/۷)	۴۷۲ (۶۷/۲)	۶۵۱ (۶۱/۳)	$< 0/001$
غیر مبتلا به بیماری عروق کرونری	۱۸۱ (۵۰/۳)	۲۳۰ (۳۲/۸)	۴۱۱ (۳۸/۷)	
کل	۳۶۰ (۳۳/۹)	۷۰۲ (۶۶/۱)	۱۰۶۲ (۱۰۰)	

*آزمون χ^2 نشان داد که شیوع بیماری دریچه‌ای قلبی به طور معنی‌داری در افراد بدون بیماری عروق کرونری بیشتر است.

جدول ۳. توزیع فراوانی ابتلا به بیماری عروق کرونری در انواع مختلف بیماری‌های دریچه‌ای

مقدار P	بیماری دریچه‌ای قلبی	
	غیر مبتلا به بیماری عروق کرونری تعداد (درصد)	مبتلا به بیماری عروق کرونری تعداد (درصد)
< ۰/۰۰۱	ندارد	۳۷۳ (۳۶/۹)
	خفیف	۶ (۶۰/۰)
	متوسط	۱۱ (۷۸/۶)
	شدید	۲۱ (۸۰/۸)
۰/۰۰۲	ندارد	۳۰۶ (۳۶/۴)
	خفیف	۱ (۵۰/۰)
	متوسط	۷۲ (۴۵/۶)
	شدید	۳۲ (۵۴/۵)
< ۰/۰۰۱	ندارد	۳۸۵ (۳۷/۶)
	خفیف	۱۳ (۶۵/۰)
	متوسط	۵ (۵۵/۶)
	شدید	۸ (۸۸/۹)
< ۰/۰۰۱	ندارد	۳۳۵ (۳۶/۸)
	خفیف	۵۳ (۴۵/۷)
	متوسط	۱۲ (۵۲/۲)
	شدید	۱۱ (۸۴/۶)
۰/۱۶۵	ندارد	۴۰۸ (۳۸/۶)
	متوسط	۲ (۶۶/۷)
	شدید	۱ (۵۰/۰)
	ندارد	۳۶۸ (۳۷/۲)
< ۰/۰۰۱	متوسط	۴۰ (۶۰/۶)
	شدید	۳ (۴۲/۹)

*آزمون χ^2 نشان داد بیماری عروق کرونری در افراد با درگیری شدید میترال، آنورت و نارسای تری کوسپید کمتر شایع است.

مذکر، مصرف سیگار، ابتلا به دیابت، پرفشاری خون و اختلال پروفایل چربی، از عوامل خطر ابتلا به بیماری عروق کرونری است (۸-۷). بیشتر مطالعاتی که در گذشته انجام شده است، شیوع ابتلا به بیماری‌های عروق کرونری را در بیماران مبتلا به اختلالات دریچه‌ای بررسی کرده است و مطالعات در زمینه‌ی بررسی شیوع درگیری‌های دریچه‌ای در بیماران با درگیری‌های عروق کرونری محدود است. یک مطالعه، بیمارانی را که به دنبال بیماری دریچه‌ای قلبی فوت کرده بودند، بررسی و بیان نموده است که شیوع بیماری عروق کرونری در این افراد، ۱۳ درصد بوده است (۹).

شیوع بیماری عروق کرونری در بیمارانی که تحت عمل جراحی تعویض دریچه قرار گرفته‌اند، در کشورهای پیشرفته ۲۰-۴۰ درصد بوده است (۱۰). در بیماران با درگیری دریچه‌ای آنورت که تحت جراحی قرار گرفته‌اند، شیوع بیماری عروق کرونری حدود ۴۰ درصد بوده است و این شیوع، در بیماران با درگیری دریچه‌ای میترال ۳۳ درصد بوده است (۱۱-۱۲).

بحث

در این مطالعه‌ی مورد-شاهدی، ۱۰۶۲ بیمار با آنژین پایدار تحت بررسی قرار گرفتند و بر اساس نتایج آنژیوگرافی، به دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به بیماری‌های عروق کرونری تقسیم شدند. آن گاه، درگیری‌های دریچه‌ای در بین این دو گروه مقایسه شد و حاصل بررسی‌ها در این مطالعه نشان داد که بین ابتلا به بیماری دریچه‌ای قلبی و بیماری عروق کرونری ارتباط معکوس وجود داشته است. به عبارت دیگر، بیمارانی که مبتلا به بیماری‌های عروق کرونری بودند، کمتر از دیگران مبتلا به بیماری‌های دریچه‌ای قلبی بودند.

در این مطالعه، مردان و مبتلایان به دیابت، پرفشاری خون، هایپرلیپیدمی و افراد مصرف کننده‌ی سیگار بیشتر مبتلا به بیماری عروق کرونری بودند. مطالعات دیگر نیز نشان داده است که خطر ابتلا به بیماری عروق کرونری در طول زندگی در مردان ۵۰ درصد و در زنان ۳۳ درصد بوده است (۶). مطالعات بسیاری وجود دارد که عوامل خطر بیماری عروق کرونری را بررسی و بیان کرده است که جنس

جدول ۴. آنالیز رگرسیون لجستیک جهت بررسی ارتباط بین بیماری عروق کرونری و ابتلا به بیماری دریچه‌ای قلبی

بیماری	فاصله‌ی اطمینان (Confidence interval یا CI) ۹۵ درصد	نسبت شانس (OR یا Odds ratio)	مقدار P
تنگی میترال	۰/۱۰۰-۱/۳۸۰	۰/۳۸۹	* < ۰/۰۰۱
	۰/۰۴۴-۰/۵۷۰	۰/۱۵۹	
	۰/۰۵۴-۰/۳۹۰	۰/۱۴۶	
نارسایی میترال	۰/۰۳۶-۹/۱۷۰	۰/۵۷۰	* ۰/۰۴۰
	۰/۴۸۵-۰/۹۶۳	۰/۶۸۳	
	۰/۳۰۰-۰/۸۸۲	۰/۵۱۵	
تنگی آئورت	۰/۱۲۸-۰/۸۲۰	۰/۳۲۴	* ۰/۰۰۶
	۰/۱۲۹-۱/۸۰۶	۰/۴۸۲	
	۰/۰۰۹-۰/۶۰۴	۰/۰۷۵	
نارسایی آئورت	۰/۴۶۹-۱/۰۲۲	۰/۶۹۳	* ۰/۰۱۲
	۰/۲۳۳-۱/۲۲۰	۰/۵۳۴	
	۰/۰۰۷-۰/۴۱۲	۰/۰۵۳	
تنگی تری کوسپید	۰/۰۲۸-۳/۴۷۰	۰/۳۱۴	۰/۶۰۰
	۰/۰۳۹-۱/۰۷۰	۰/۶۲۹	
نارسایی تری کوسپید	۰/۲۳۱-۰/۶۴۲	۰/۳۸۵	* ۰/۰۰۱
	۰/۱۷۶-۳/۵۵۰	۰/۷۹۰	

از نقاط قوت این مطالعه، می‌توان به این موضوع اشاره کرد که ۱۰۶۲ بیمار تحت بررسی قرار گرفته‌اند؛ در حالی که در مطالعات دیگر، حجم نمونه‌های بسیار پایین‌تری گزارش شده است. یکی دیگر از نقاط قوت این مطالعه، که این مطالعه را از سایر مطالعات مشابه متمایز می‌سازد، این است که بیماران مبتلا و غیر مبتلا به بیماری عروق کرونری از نظر ابتلا و عدم ابتلا به بیماری‌های دریچه‌ای قلبی تحت بررسی قرار گرفته‌اند که در سایر مطالعات، این روند در نظر گرفته نشده است. جنبه‌ی دیگر تفاوت این مطالعه، بررسی ارتباط بین CAD و شدت درگیری بیماری دریچه‌ای بوده است که در مطالعات دیگر به آن پرداخته نشده است. مشابه با دیگر مطالعات، این مطالعه نیز محدودیت‌هایی داشت. این مطالعه یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی بود و برای بررسی بهتر ارتباط بین CAD و بیماری‌های دریچه‌ای قلبی، لازم است در جهت انجام مطالعات هم‌گروهی در آینده برنامه‌ریزی شود تا ارتباط بین بیماری‌های دریچه‌ای در افراد مبتلا و غیر مبتلا به بیماری عروق کرونری تحت بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌ی نهایی این که بیماران دچار بیماری دریچه‌ای قلبی، کمتر مستعد ابتلا به بیماری‌های عروق کرونری هستند و بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری، موارد خفیف‌تری از بیماری‌های دریچه‌ای قلبی را از خود نشان می‌دهند.

تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری تخصصی قلب و عروق

مطالعه‌ی هم‌گروهی بر روی ۱۴۴ بیمار مبتلا به بیماری دریچه‌ای قلبی نشان داده است که ۲۵ درصد بیماران در دوره‌ای که تحت پی‌گیری قرار گرفته‌اند، به بیماری عروق کرونری مبتلا شده‌اند. این مطالعه، گزارش کرده است که بروز بیماری عروق کرونری در بیماران مبتلا به بیماری‌های دریچه‌ای قلبی اکتسابی، بین ۹-۴۱ درصد بوده است و این بروز در بیماران دچار تنگی دریچه‌ی آئورت ۳۷ درصد بوده است (۱۴-۱۳، ۳). شیوع CAD در مطالعه‌ی اخیر در بیماران مبتلا به بیماری‌های دریچه‌ای قلبی به طور تقریبی مشابه با مطالعات دیگر بوده است؛ با این که روش اجرای مطالعات مختلف، تفاوت‌های بسیاری داشته است. بیشتر مطالعات بیمارانی را بررسی کرده است که مبتلا به بیماری‌های دریچه‌ای قلبی و کاندیدای جراحی تعویض دریچه بوده‌اند. شاید علت پایین‌تر بودن شیوع CAD در مطالعات قلبی، شدیدتر بودن بیماری دریچه‌ای در این افراد بوده باشد که اغلب قبل از عمل جراحی تحت آنژیوگرافی قرار گرفته‌اند و ابتلا به بیماری‌های عروق کرونری در آن‌ها بررسی شده است (۱۴-۱۳).

همچنین، در این مطالعه بیماران با تنگی دو رگ کرونری، شیوع کمتری از بیماری دریچه‌ای قلبی را نشان داده‌اند. در مطالعه‌ای که ۴۱۹ بیمار تحت جراحی تعویض دریچه‌ی میترال را بررسی کرده است، شیوع CAD ۴۸ درصد بوده است و ۸، ۹ و ۲۸ درصد بیماران، به ترتیب درگیری یک رگ، دو رگ و سه رگ کرونری داشته‌اند و بیماران با درگیری دو رگ کرونری، کمترین شیوع بیماری‌های دریچه‌ای قلبی را نشان داده‌اند (۲).

دانشگاه تأمین شده است. از کلیه‌ی افراد شرکت کننده در این مطالعه تشکر و قدردانی می‌گردد.

به شماره‌ی طرح پژوهشی ۳۹۵۶۱۸ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. منابع مالی و اعتباری طرح توسط معاونت پژوهشی این

References

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: A population-based study. *Lancet* 2006; 368(9540): 1005-11.
2. Czer LS, Gray RJ, DeRobertis MA, Bateman TM, Stewart ME, Chau A, et al. Mitral valve replacement: impact of coronary artery disease and determinants of prognosis after revascularization. *Circulation* 1984; 70(3 Pt 2): I198-I207.
3. Schaefer A, Jehle J, Loogen F. Indications for coronary angiography in patients with acquired heart valve diseases with reference to risk factors. *Z Kardiol* 1987; 76(5): 276-83. [In German].
4. Strategy for controlling rheumatic fever/rheumatic heart disease, with emphasis on primary prevention: memorandum from a joint WHO/ISFC meeting. *Bull World Health Organ* 1995; 73(5): 583-7.
5. Mann D, Zipes D, Libby P, Bonow R. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2014.
6. Padmavati S. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in developing countries. *Bull World Health Organ* 1978; 56(4): 543-50.
7. Roeters van Lennep JE, Westerveld HT, Erkelens DW, van der Wall EE. Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. *Cardiovasc Res* 2002; 53(3): 538-49.
8. Torpy JM, Burke AE, Glass RM. JAMA patient page. Coronary heart disease risk factors. *JAMA* 2009; 302(21): 2388.
9. Coleman EH, Soloff LA. Incidence of significant coronary artery disease in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol* 1970; 25(4): 401-4.
10. Sonmez K, Gencbay M, Akcay A, Yilmaz A, Pala S, Onat O, et al. Prevalence and predictors of significant coronary artery disease in Turkish patients who undergo heart valve surgery. *J Heart Valve Dis* 2002; 11(3): 431-7.
11. Ottervanger JP, Thomas K, Sie TH, Haalebos MM, Zijlstra F. Prevalence of coronary atherosclerosis in patients with aortic valve replacement. *Neth Heart J* 2002; 10(4): 176-80.
12. Enriquez-Sarano M, Klodas E, Garratt KN, Bailey KR, Tajik AJ, Holmes DR, Jr. Secular trends in coronary atherosclerosis--analysis in patients with valvular regurgitation. *N Engl J Med* 1996; 335(5): 316-22.
13. Shaikh AH, Hanif B, Hasan K, Adil A, Hashmani S, Raza M, et al. Coronary artery disease in patients undergoing valve replacement at a tertiary care cardiac centre. *J Pak Med Assoc* 2011; 61(4): 340-2.
14. Hancock EW. Aortic stenosis, angina pectoris, and coronary artery disease. *Am Heart J* 1977; 93(3): 382-93.

The Relationship of Coronary Heart Disease and Valvular Heart Disease in Patients with Stable Angina

Zahra Alizadeh¹, Faezeh Farhang¹, Nizal Sarrafzadegan², Ali Pourmoghaddas³

Original Article

Abstract

Background: Valvular heart disease as a public health problem in developing countries. Studies reported a lower incidence of coronary artery disease (CAD) among patients with valvular heart disease. The relationship of valvular heart disease and coronary artery disease is still unknown. The aim of this study was to evaluate the association between valvular heart disease and coronary artery disease in patients with stable angina.

Methods: This was a case-control study on 1062 patients with stable angina undergone angiography for certain elective indication in Shahid Chamran hospital, Isfahan University of Medical Sciences (IUMS), Iran, from September 2011 to September 2016. Besides, the echocardiography was evaluated within 6 months before and 6 months after the coronary angiography. Then relationship between coronary artery disease and having valvular heart disease was assessed.

Findings: In this study, 1062 patients with mean age of 61.67 ± 11.38 years were evaluated that 64% of them were men. About 61.3% had coronary artery disease and 33.9% had valvular heart disease. Patients with coronary artery disease were at lower risk for experiencing valvular heart disease. Patients with mitral stenosis or mitral regurgitation, aortic stenosis or regurgitation, and those with tricuspid valve regurgitation were less likely to have coronary artery disease. 22.0% of patients with coronary artery disease had one vessel involvement. In addition, patients with two vessels involvement had less valvular heart disease than patients with one or three vessels involvement.

Conclusion: Patients with coronary artery disease were less likely to develop heart valve disease. Patients with coronary artery disease showed milder valvular heart disease.

Keywords: Coronary artery disease, Valvular heart disease, Stable angina

Citation: Alizadeh Z, Farhang F, Sarrafzadegan N, Pourmoghaddas A. **The Relationship of Coronary Heart Disease and Valvular Heart Disease in Patients with Stable Angina.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(441): 940-6.

1- Resident, Department of Cardiology AND Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Zahra Alizadeh, Email: daneshmand.eng@gmail.com

بررسی و مقایسه‌ی پیامدهای بالینی اعمال جراحی ترمیم کوارکتاسیون آئورت در بیماران بستری شده در

بیمارستان شهید چمران اصفهان در سال‌های ۹۴-۱۳۹۰

مجتبی منصوری^۱، امیرحسین نایب‌زاده^۲، غلامرضا معصومی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کوارکتاسیون آئورت، بیماری شایعی است که پیامدهایی جدی از جمله مرگ و میر را به همراه دارد. درمان قطعی آن، ترمیم جراحی می‌باشد که شناخت پیامدهای حاصل آن، سبب کاهش عوارض جراحی می‌شود. از این رو، مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی پیامدهای بالینی اعمال جراحی ترمیم کوارکتاسیون آئورت در طی ۴ سال انجام شد.

روش‌ها: مطالعه‌ی حاضر بر روی ۱۳۲ بیمار که طی سال‌های ۹۴-۱۳۹۰ در بیمارستان شهید چمران اصفهان تحت جراحی ترمیمی کوارکتاسیون آئورت قرار گرفته بودند، انجام شد. اطلاعات لازم نظیر نوع جراحی و عوارض آن، از پرونده‌ی بیماران و نیز طی تماس تلفنی با بیماران جمع‌آوری شد. از آزمون‌های χ^2 ، t و ANOVA جهت مقایسه‌ی داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: عود در ۱۷ نفر (۱۲/۹ درصد)، خون‌ریزی در ۳ نفر (۲/۳ درصد)، شیلوتوراکس در ۲ نفر (۱/۵ درصد)، اندوکاردیت در ۱ نفر (۰/۸ درصد)، فشار خون متناقض در ۲۰ نفر (۱۵/۲ درصد) و مرگ در ۴ نفر (۳/۰ درصد) رخ داد. تنها عود در بیماران با سن بیشتر از ۲۰ سال (۲۰/۰ درصد) به صورت معنی‌داری بیشتر از بیماران با سن کمتر از ۲۰ سال (۴/۸ درصد) بود ($P = ۰/۰۰۹$). همچنین، عود در بیماران با پیچ مصنوعی (۱۹/۲ درصد) بیشتر از دیگر گروه‌ها بود و کمترین عود در بیماران با فلپ شریان ساب‌کلاوین (صفر درصد) دیده شد ($P = ۰/۰۲۸$)، اما در رابطه با عوارض دیگر، رابطه‌ی معنی‌داری با سن، جنس و نوع ترمیم جراحی یافت نشد.

نتیجه‌گیری: طبق نتایج حاصل شده، عوارض درمان جراحی بالا و این عوارض در بیماران با سن بالا بیشتر بوده است. همچنین، مشخص شد روش فلپ شریان ساب‌کلاوین کمترین عوارض را به همراه دارد.

واژگان کلیدی: کوارکتاسیون آئورت، پیامدهای درمان، شریان ساب‌کلاوین، فلپ جراحی

ارجاع: منصوری مجتبی، نایب‌زاده امیرحسین، معصومی غلامرضا. بررسی و مقایسه‌ی پیامدهای بالینی اعمال جراحی ترمیم کوارکتاسیون آئورت در

بیماران بستری شده در بیمارستان شهید چمران اصفهان در سال‌های ۹۴-۱۳۹۰. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۱): ۹۵۳-۹۴۷

مقدمه

کوارکتاسیون آئورت، به تنگی ناحیه‌ی پروگزیمال آئورت توأم با افزایش فشار خون سیستمیک و اختلاف فشار سیستولی بیشتر و مساوی ۲۰ میلی‌متر جیوه بین اندام‌های فوقانی و تحتانی اطلاق می‌شود (۱) که با فراوانی ۵-۸ درصد در رتبه‌ی ششم فراوانی نواقص مادرزادی قلبی قرار دارد (۲).

کوارکتاسیون آئورت، موجب انسداد جریان خون سرخرگی می‌شود که ممکن است در هر قسمتی از آئورت ایجاد شود، اما اغلب اوقات، تنگی پس از جدا شدن شریان ساب‌کلاوین چپ اتفاق

می‌افتد. از این رو، میزان جریان خون اندام تحتانی و پاها و فشار خون این اندام‌ها کاهش می‌یابد. در عوض، میزان جریان و فشار خون در اندام‌های فوقانی افزایش می‌یابد. بنابراین، برای مقابله با این فشار، قلب باید با توان بیشتری کار کند (۳-۴). کوارکتاسیون آئورت، بیماری خطرناکی محسوب می‌گردد؛ چرا که تنگی در هر قسمت آئورت می‌تواند در بلند مدت سبب عوارض کشنده‌ای همچون نارسایی قلبی و پارگی آئورت شود (۵). بیمارانی که درمان نشوند، بعید است که به سن ۵۰ سالگی برسند (۶).

با وجود توافق نظر کامل متخصصان در ضرورت اصلاح

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

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

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات بیهوشی قلب و گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

جراحی نیز به عنوان یک عارضه ذکر شده است (۱۶). بنابراین، با توجه به شیوع بالای کوارکتاسیون آنورت و از طرفی اختلاف نظرهای موجود بر سر روش‌های جراحی ترمیمی با وجود ضرورت در درمان این بیماری و نیز فقدان مطالعه‌ای اجمالی که دارای نتیجه‌گیری واحد بر سر روش‌های جراحی ترمیم کوارکتاسیون آنورت باشد، طی مطالعه‌ی حاضر در قالب مطالعه‌ای گذشته‌نگر، پیامدهای بالینی در بیماران تحت جراحی ترمیمی در بیمارستان قلب شهید چمران اصفهان در سال‌های ۹۴-۱۳۹۰ بررسی و نتایج بر حسب روش عمل با یکدیگر مقایسه شد تا بتوان به جمع‌بندی مناسبی برای بهترین روش ترمیم جراحی رسید.

روش‌ها

این مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی، از نوع گذشته‌نگر بود. بیماران مورد مطالعه، شامل کلیه‌ی بیماران مبتلا به کوارکتاسیون آنورت بود که طی بازه‌ی زمانی ۹۴-۱۳۹۰ در بیمارستان شهید چمران اصفهان تحت جراحی ترمیمی قرار گرفته بودند. معیارهای ورود به مطالعه، شامل بیماران مبتلا به کوارکتاسیون آنورت بود طی بازه‌ی زمانی پیش‌گفته در بیمارستان چمران تحت جراحی ترمیمی قرار گرفتند و پرنده‌ی آنان در دسترس بود. معیارهای خروج از مطالعه، شامل عدم وجود اطلاعات کافی در پرونده و عدم امکان دسترسی به بیمار یا خانواده جهت رفع نواقص و عدم همکاری بیمار یا خانواده‌ی وی در ارایه‌ی اطلاعات بود.

جمع‌آوری حجم نمونه‌ی مورد نیاز برای مطالعه به شیوه‌ی سرشماری انجام گرفت؛ بدین صورت که با مراجعه به واحد مدارک پزشکی بیمارستان چمران، تمامی بیمارانی که در سال‌های ۹۴-۱۳۹۰ تحت جراحی ترمیم کوارکتاسیون آنورت قرار گرفته بودند و شرایط ورود به مطالعه را داشتند، وارد مطالعه شدند که در مجموع، ۱۳۲ نفر را شامل می‌شد (شکل ۱).

پس از تأیید و تصویب طرح، با مراجعه‌ی پژوهشگر به واحد مدارک پزشکی بیمارستان چمران، در ابتدا لیست بیماران مبتلا به کوارکتاسیون آنورت که در سال‌های ۹۴-۱۳۹۰ در این مرکز تحت عمل قرار گرفته بودند، تهیه گردید. سپس از طریق این لیست، با بررسی پرونده‌ی بستری جهت جراحی هر بیمار، پرونده‌ی بیمار در درمانگاه پزشک معالج جراح قلب، پرونده‌ی بیمار در درمانگاه پزشک معالج داخلی قلب (در صورتی که پی‌گیری بعد از عمل توسط ایشان انجام شده بود)، تماس با خانواده‌ی بیماران و یا در صورت لزوم فراخوان بیمار به درمانگاه بیمارستان جهت انجام معاینات لازم، اطلاعات لازم شامل عود بیماری، عفونت، بروز متناقض فشار خون، بروز ایسکمی طناب نخاعی، بروز شیلوتوراکس و مرگ و میر بررسی

کوارکتاسیون، به دلیل گسترش روش‌های نوین درمانی، در روش اصلاح، اختلاف نظر وجود دارد که این اختلاف نظر در درمان موارد عود کوارکتاسیون، یعنی برگشت بیماری پس از درمان موفق اولیه و کوارکتاسیون باقی‌مانده یعنی عدم درمان موفق اولیه، گسترده‌تر است (۷). کوارکتاسیون آنورت، با عمل جراحی یه روش سوندگذاری با بالون درمان می‌شود، اما انتخاب روش مناسب ممکن است پیچیده باشد (۸).

اگر علایم بیماری به درمان دارویی جواب ندهد، جراحی به طور تقریبی در همه‌ی موارد، مشخص کننده است. البته تلاش می‌شود زمان جراحی تا حدی که نوزاد رشد کند (برای مثال تا سن ۱۰ سالگی) به تأخیر بیفتد. در طی عمل جراحی، قسمت تنگ شده برداشته و دو انتهای آنورت به هم آناستوموز می‌شود. در مواردی که طول تنگی زیاد باشد، از آنژیوپلاستی با عروق مصنوعی (وصله‌ی داکرون) و یا از Tube graft جهت آناستوموز استفاده می‌شود. گاهی اوقات شکاف بین دو انتها با یک فلپ از بافت عروقی نزدیک (اغلب از شریان ساب‌کلاوین چپ) به هم وصل می‌شود. مداخله‌ی اولیه (قبل از سن ۱۰ سالگی) ممکن است میزان امید به زندگی را اصلاح کند و ۷۰ درصد بیماران، به طور موفق درمان می‌شوند (۵، ۸).

اولین بالون آنژیوپلاستی در سال ۱۹۷۰ و اولین استنت داخل عروقی در سال ۱۹۸۱ تجربه شد که در طول سال‌های اخیر در درمان کوارکتاسیون آنورت پذیرفته شده‌اند (۹). استنت، با ایجاد یک دیواره‌ی حمایتی، عود را کاهش می‌هد، ضمن این که احتمال دیسکشن جداره‌ی آنورت و ایجاد آنوریسم دیررس را نیز نسبت به دو روش اصلاح جراحی و بالون آنژیوپلاستی به مقدار بیشتری می‌کاهد (۱۱-۱۰). عوارض استنت شامل عوارض تکنیکی، آنورتی و محیطی است (۱۲).

پیش‌آگهی بیماران پس از جراحی به طور معمول خوب است، اما پی‌گیری پزشکی طولانی مدت لازم است و بیماران قبل از هر عمل دندان‌پزشکی و جراحی، برای کاهش خطر آندوکاردیت نیازمند دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک هستند (۱۳). صرف نظر از روش جراحی، مرگ و میر ناشی از جراحی تا ۱۰ درصد و عوارض آن شامل افزایش متناقض فشار خون، ایسکمی طناب نخاعی، شیلوتوراکس و عفونت می‌باشند (۶). تشکیل آنوریسم دیررس بعد از هر نوع جراحی ترمیم کوارکتاسیون آنورت گزارش شده است؛ پارگی این قبیل آنوریسم‌ها، مسؤول حدود ۷ درصد از موارد مرگ و میر پس از جراحی است (۱۴). تشکیل آنوریسم دیررس به طور منحصر به دنبال پیچ داکرون شایع است؛ تکنیکی که به طور شایع ۲۰-۱۰ سال پیش در بالای ۱۰ درصد از موارد به کار گرفته می‌شد (۱۵). تشکیل آنوریسم دیررس در آنورت صعودی، پروگزیمال به سایت ترمیم

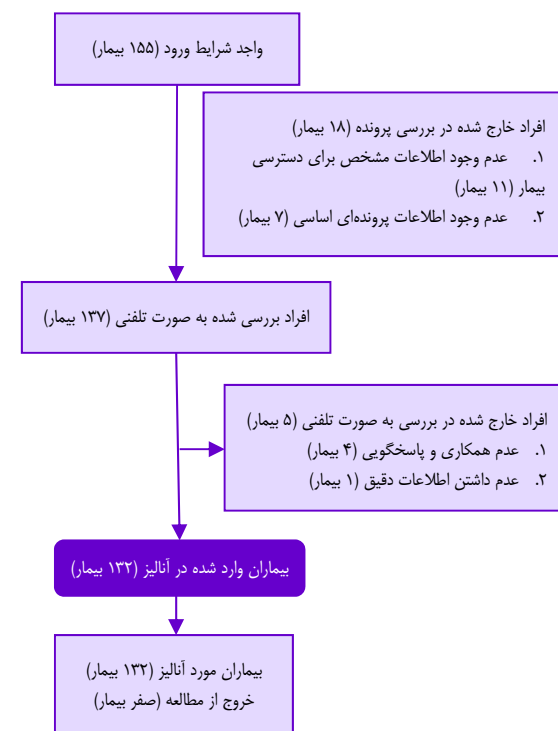
شد و همراه با مشخصات دموگرافیک، نوع عمل جراحی (پچ مصنوعی، فلپ شریان ساب‌کلاوین و آناستوموز انتها به انتها) در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت و در نهایت، میزان بروز و شیوع پیامدهای بالینی بر حسب روش جراحی تعیین شد.

شده و همراه با مشخصات دموگرافیک، نوع عمل جراحی (پچ مصنوعی، فلپ شریان ساب‌کلاوین و آناستوموز انتها به انتها) در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت و در نهایت، میزان بروز و شیوع پیامدهای بالینی بر حسب روش جراحی تعیین شد.

شده و همراه با مشخصات دموگرافیک، نوع عمل جراحی (پچ مصنوعی، فلپ شریان ساب‌کلاوین و آناستوموز انتها به انتها) در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت و در نهایت، میزان بروز و شیوع پیامدهای بالینی بر حسب روش جراحی تعیین شد.

شده و همراه با مشخصات دموگرافیک، نوع عمل جراحی (پچ مصنوعی، فلپ شریان ساب‌کلاوین و آناستوموز انتها به انتها) در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت و در نهایت، میزان بروز و شیوع پیامدهای بالینی بر حسب روش جراحی تعیین شد.

شده و همراه با مشخصات دموگرافیک، نوع عمل جراحی (پچ مصنوعی، فلپ شریان ساب‌کلاوین و آناستوموز انتها به انتها) در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت و در نهایت، میزان بروز و شیوع پیامدهای بالینی بر حسب روش جراحی تعیین شد.



شکل ۱. فلوجارت مطالعه

یافته‌ها

از میان ۱۳۲ بیماری که کاندیدای جراحی کوارکتاسیون آئورت بودند و وارد این مطالعه شدند، تعداد ۹۳ نفر (۷۰/۵ درصد) مرد و ۳۹ نفر (۲۹/۵ درصد) زن بودند. میانگین سن افراد مورد مطالعه برابر با $17/18 \pm 7/19$ سال (۳۲-۲ سال) بود. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که ۱۰۳ نفر (۷۸/۰ درصد) مبتلا به کوارکتاسیون آئورت محدود

جدول ۱. فراوانی بروز عوارض بر اساس سن بیماران

عوارض	گروه سنی	کمتر از ۲۰ سال	بیشتر از ۲۰ سال	OR (با حدود اطمینان ۹۵٪)	مقدار P
عود		۳ (۴/۸)	۱۴ (۲۰/۰)	۴/۹۱ (۱/۳۴-۱۸/۰۳)	۰/۰۰۹
خون‌ریزی		۱ (۱/۶)	۲ (۲/۹)	۱/۷۹ (۰/۱۵-۲۰/۲۸)	۰/۶۳۲
شیلوتوراکس		۲ (۳/۲)	۰ (۰)	-	۰/۱۳۰
عفونت		۰ (۰)	۱ (۱/۴)	-	۰/۳۴۵
فشار خون متناقض		۷ (۱۱/۳)	۱۳ (۱۸/۶)	۱/۷۹ (۰/۶۶-۴/۸۸)	۰/۲۴۴
مرگ و میر		۳ (۴/۸)	۱ (۱/۴)	۰/۲۸ (۰/۰۲-۲/۸۱)	۰/۱۰۸

OD: Odd ratio

جدول ۲. فراوانی بروز عوارض بر اساس جنس بیماران

عوارض	گروه جنسی	مرد	زن	OR (با حدود اطمینان ۹۵٪)	مقدار P
عود		۱۲ (۱۲/۹)	۵ (۱۲/۸)	۰/۹۹ (۰/۳۲-۳/۰۳)	۰/۹۹۰
خون‌ریزی		۳ (۳/۲)	۰ (۰)	-	۰/۲۵۷
شیلوتوراکس		۲ (۲/۲)	۰ (۰)	-	۰/۳۵۶
عفونت		۱ (۱/۱)	۰ (۰)	-	۰/۵۱۶
فشار خون متناقض		۱۱ (۱۱/۸)	۹ (۲۳/۱)	۲/۲۳ (۰/۸۴-۵/۹۳)	۰/۱۰۰
مرگ و میر		۳ (۳/۲)	۱ (۲/۶)	۰/۷۸ (۰/۰۸-۷/۸۳)	۰/۸۴۰

OD: Odd ratio

کوآرکتاسیون، در روش ترمیم با پیچ ۱۲/۷ درصد بود. در روش آناستوموز انتها به انتها، میزان عود، ۱۰/۳ درصد بود و کمترین عود، در روش ترمیم با فلپ شریان ساب‌کلاوین چپ (درصد ۳/۲) دیده شد. ضمن این که در روش فلپ ساب‌کلاوین، ایسکمی حاد یا گانگرن دست چپ وجود نداشت و همچنین، در این روش اختلال عملکرد دست چپ در طول مدت پی‌گیری در هیچ بیماری مشاهده نشد. میزان عود در تنگی‌های طولانی (۳۰/۰ درصد) نسبت به تنگی‌های محدود (۷/۴ درصد) به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر بود. همچنین، میزان عود در بیماران با سن کمتر از ۱ سال (۴ درصد)، کمتر از سنین بالاتر از ۱ سال (۱۵ درصد) و بالاتر از ۵ سال (۱۰ درصد) بود (۱۷). نتایج این مطالعه در خصوص فراوانی استفاده از روش‌های مختلف جراحی، بروز عود بر اساس سن و ترمیم جراحی، همسو با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر می‌باشد.

در مطالعه‌ی جهانگیری و همکاران، میزان کلی مرگ و میر در پی ترمیم جراحی کوآرکتاسیون آئورت برابر با ۳ درصد و عود کلی برابر با ۶ درصد بود. در این مطالعه، مشخص شد که تنها تغییری که سبب افزایش مرگ و میر می‌شود، هیپوپلازی قوس پایدار و وزن کم می‌باشد و تنها هیپوپلازی قوس پایدار، سبب افزایش عود می‌شود (۱۸).

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که عوارض به دنبال جراحی ترمیمی کوآرکتاسیون آئورت بالا می‌باشد؛ به گونه‌ای که عود در ۱۷ نفر (۱۲/۹ درصد)، خون‌ریزی در ۳ نفر (۲/۳ درصد)، شیلوتوراکس در ۲ نفر (۱/۵ درصد)، اندوکاردیت در ۱ نفر (۰/۸ درصد)، فشار خون متناقض در ۲۰ نفر (۱۵/۲ درصد) و مرگ در ۴ نفر (۳/۰ درصد) رخ داد. از طرفی، مشخص شد که سن بالا، سبب بروز بیشتر عود می‌شود و همچنین، در بین روش‌های جراحی ترمیمی، روش فلپ شریان ساب‌کلاوین، بهترین روش با کمترین عوارض و عود می‌باشد.

در مطالعه‌ی غلام‌پور دهکی و همکاران با بررسی نتایج ترمیم جراحی کوآرکتاسیون آئورت با روش فلپ شریان ساب‌کلاوین چپ و سایر روش‌ها، مشخص شد که روش‌های ترمیم جراحی انجام شده به ترتیب شیوع عبارت از ترمیم با پیچ گورتکس و یا داکرون در ۱۱۱ بیمار (۵۹/۰ درصد)، آناستوموز انتها به انتها در ۳۹ بیمار (۲۰/۷ درصد) و ترمیم با فلپ شریان ساب‌کلاوین چپ در ۳۱ بیمار (۱۶/۰ درصد) بودند. در پی‌گیری بیماران، مشخص شد که در ۱۹ نفر از آن‌ها (۱۰/۰ درصد)، عود کوآرکتاسیون با آنژیوگرافی به اثبات رسید. در بین روش‌های ترمیمی انجام شده، بیشترین عود

جدول ۳. فراوانی بروز عوارض بر اساس نوع ترمیم جراحی

عوارض	نوع ترمیم جراحی	پیچ مصنوعی	آناستوموز انتها به انتها	فلپ شریان ساب‌کلاوین	مقدار P
عود		۱۵ (۱۹/۲)	۵ (۵/۴)	۰ (۰)	۰/۰۲۸
خون‌ریزی		۱ (۱/۳)	۲ (۵/۴)	۰ (۰)	۰/۳۰۵
شیلوتوراکس		۱ (۱/۳)	۱ (۲/۷)	۰ (۰)	۰/۷۲۶
عفونت		۱ (۱/۳)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰/۷۰۶
فشار خون متناقض		۱۲ (۱۵/۴)	۴ (۱۰/۸)	۴ (۲۳/۵)	۰/۴۷۹
مرگ و میر		۳ (۳/۸)	۱ (۲/۷)	۰ (۰)	۰/۶۹۷

نتایج این مطالعه در خصوص فراوانی بروز مرگ و میر، همسو با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر می‌باشد، اما میزان عود در این مطالعه، به مراتب کمتر از مطالعه‌ی حاضر بود که علت این تفاوت، ممکن است ناشی از تفاوت در نوع مطالعه باشد؛ چرا که در مطالعه‌ی حاضر، هر سه روش جراحی مورد مطالعه قرار گرفت، اما در مطالعه‌ی پیش‌گفته، تنها فلپ شریان ساب‌کلاوین استفاده شده بود که این امر، سبب کاهش میزان عود در بیماران شد؛ چرا که در مطالعه‌ی حاضر نیز هیچ عودی در این روش نسبت به روش‌های دیگر رخ نداده بود. از طرفی، از علل دیگر تفاوت در نتایج مطالعه‌ی حاضر و مطالعه‌ی جهانگیری و همکاران (۱۸)، ممکن است ناشی از تفاوت در حجم نمونه‌ی مورد بررسی و تفاوت در شاخص‌های دموگرافیک مورد مطالعه (سن و جنس) باشد.

در مطالعه‌ی Gunnarsson و همکاران، بیشترین روش جراحی انجام شده جهت اصلاح کوارکتاسیون آنورت روش آناستوموز انتها به انتها بود (۸۱/۵۷ درصد) و تنها ۱۸/۴۲ درصد تحت جراحی فلپ شریان ساب‌کلاوین قرار گرفتند. در این مطالعه، مشخص شد که فشار خون بالا و نارسایی قلبی، از عوارض مهم بعد از جراحی می‌باشند و در ۱۸ درصد عود کوارکتاسیون آنورت دیده شد. در این مطالعه، عوارض دیگر به دست آمده در مطالعه‌ی حاضر دیده نشد و همچنین، مرگ و میر در این مطالعه رخ نداد و در انتها، در این مطالعه مشخص شد که روش ارجح، روش فلپ شریان ساب‌کلاوین می‌باشد (۱۹).

نتایج این مطالعه در خصوص فراوانی روش‌های جراحی همسو با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر می‌باشد، اما از لحاظ بروز عوارض به طور کامل مخالف نتایج مطالعه‌ی حاضر است که علت آن، ممکن است ناشی از تفاوت در حجم نمونه‌ی مورد بررسی باشد؛ چرا که نمونه‌ی مطالعه‌ی حاضر، حدود ۴ برابر بیشتر از مطالعه‌ی پیش‌گفته بود. از طرفی، در مطالعه‌ی پیش‌گفته، تنها کودکان مورد مطالعه قرار گرفته بودند و همچنین، روش ترمیم با پیچ که در مطالعه‌ی حاضر دارای بیشترین عوارض بود، مورد مطالعه قرار نگرفته بود.

در مطالعه‌ی دیگری که توسط Oliveira و همکاران انجام شد، مشاهده گردید که شیوع مرگ و میر در کودکان تحت ترمیم جراحی کوارکتاسیون آنورت، برابر با ۶/۷ درصد و حدود ۲ برابر بیشتر از مطالعه‌ی حاضر می‌باشد و در این مطالعه، عوارض دیگری مورد مطالعه قرار نگرفت (۲۰). علت بالاتر بودن شیوع مرگ و میر در این مطالعه، ممکن است ناشی از تفاوت در نوع روش‌های جراحی مورد استفاده باشد.

در مطالعه‌ی Cobanoglu و همکاران، ۴۵/۳ درصد بیماران تحت

آناستوموز انتها به انتها قرار گرفته بودند و سایر بیماران، تحت فلپ شریان ساب‌کلاوین چپ قرار گرفتند. در این مطالعه، عود در ۱۰/۴۶ درصد بیماران رخ داد که بیشتر در بیماران تحت آناستوموز انتها به انتها روی داد. همچنین، در این مطالعه هیچ‌گونه عوارض دیگری از جمله مرگ و میر رخ نداد (۲۱). علت این تفاوت ممکن است ناشی از تفاوت در فراوانی روش‌های ترمیم جراحی باشد و از طرفی، مطالعه‌ی پیش‌گفته بر روی اطفال انجام شده بود.

با توجه به نتایج این مطالعه، می‌توان گفت که عوارض و مرگ و میر در بیماران تحت ترمیم کوارکتاسیون آنورت، بالا می‌باشد و این عوارض، در بیماران با سن بالا بیشتر است، اما از طرفی، مشخص شد که ترمیم به روش فلپ شریان ساب‌کلاوین دارای کمترین عوارض و مرگ و میر بود. از این رو، در بیماران با کوارکتاسیون آنورت، لازم است ترمیم در سنین پایین و با روش فلپ شریان ساب‌کلاوین انجام شود تا از بروز عوارض و به دنبال آن مرگ و میر کاسته شود.

از جمله محدودیت‌های این مطالعه، ریزش بالای بیماران در طول بررسی پرونده و در بررسی تلفنی بود که برای رفع آن، حجم نمونه‌ی بالاتری انتخاب شد تا در صورت ریزش، خللی در نتایج مطالعه به وجود نیاید. همچنین، از جمله محدودیت‌های دیگر مطالعه، مقطعی بودن مطالعه است که این امر، سبب بالا رفتن تأثیرات متغیرهای مخدوش‌کننده می‌شود. از این رو، باید مطالعه‌ای با عنوان مشابه و به صورت آینده‌نگر و با پی‌گیری بیماران از قبل از جراحی و در نظر داشتن آن‌ها به مدت چند ماه بعد از جراحی انجام شود تا از این طریق، بتوان تمام پیامدها و عوارض به وجود آمده را مورد بررسی قرار داد.

همچنین، با برقراری ارتباط تلفنی با بیماران و خانواده‌ی آنان، اهداف مطالعه برای آن‌ها توضیح داده شد و اطلاعات در مورد بیماران پرسیده شد که در برخی موارد، همکاری لازم با محققین اعمال نشد؛ بدیهی است در صورت انجام مطالعه‌ی آینده‌نگر و پی‌گیری بیماران از قبل از جراحی تا چند ماه بعد، این عدم اعتماد و همکاری بیماران با مجریان طرح، کاهش می‌یابد.

در مطالعه‌ی Cobanoglu و همکاران، ۴۵/۳ درصد بیماران تحت

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی به شماره‌ی ۳۹۵۱۲۵ می‌باشد و با حمایت‌های معنوی و مادی حوزه‌ی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام یافته است. بدین وسیله، از زحمات این عزیزان تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

References

1. Starmans NL, Krings GJ, Molenschot MM, van der Stelt F, Breur JM. Three-dimensional rotational angiography in children with an aortic coarctation. *Neth Heart J* 2016; 24(11): 666-74.
2. Salcher M, Mcguire A, Muthurangu V, Kelm M, Kuehne T, Naci H. Avoidable costs of stenting for aortic coarctation in the United Kingdom: An economic model. *BMC Health Serv Res* 2017; 17(1): 258.
3. Mohan UR, Danon S, Levi D, Connolly D, Moore JW. Stent implantation for coarctation of the aorta in children <30 kg. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2(9): 877-83.
4. Kaluzna-Oleksy M, Stefaniak S, Dudek M, Migaj J, Plaskota K, Straburzynska-Migaj E. A multimodality approach to an elderly patient with aortic coarctation, patent ductus arteriosus, and bicuspid aortic valve. *Pol Arch Intern Med* 2017; 127(2): 127-8.
5. Forbes T, Turner D. Complications encountered in intravascular stent treatment for native and recurrent coarctation of the aorta. In: Hijazi ZM, Feldman T, Chetham JP, Silvert H, editors. *Complications during percutaneous interventions for congenital and structural heart disease*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2013. p. 125-30.
6. Mourya C, Verma A, Bansal A, Shukla RC, Srivastava A. Myelopathy in adult aortic coarctation: Causes and caveats of an atypical presentation. *Indian J Radiol Imaging* 2016; 26(4): 451-4.
7. Tanous D, Benson LN, Horlick EM. Coarctation of the aorta: Evaluation and management. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24(6): 509-15.
8. Gheorghe LL, Arzamendi D, Li CH, Barros-Membrilla AJ, Dilme Munoz JF, Serra PA, et al. How should I treat an asymptomatic aortic coarctation with a concomitant dissection of the descending aorta? *EuroIntervention* 2017; 12(16): 2037-40.
9. Leblanc JG. New surgery for better outcomes: Shaping the field of congenital heart disease. *World J Pediatr* 2009; 5(3): 165-8.
10. Korkmaz O, Beton O, Goksel S, Kaya H, Berkan O. Thoracic Stent Graft Implantation for Aortic Coarctation with Patent Ductus Arteriosus via Retroperitoneal Iliac Approach in the Presence of Small Sized Femoral Artery. *Case Rep Cardiol* 2016; 2016: 7941051.
11. Egan M, Holzer RJ. Comparing balloon angioplasty, stenting and surgery in the treatment of aortic coarctation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(11): 1401-12.
12. Bondanza S, Calevo MG, Marasini M. Early and long-term results of stent implantation for aortic coarctation in pediatric patients compared to adolescents: A single center experience. *Cardiol Res Pract* 2016; 2016: 4818307.
13. Forbes TJ, Moore P, Pedra CA, Zahn EM, Nykanen D, Amin Z, et al. Intermediate follow-up following intravascular stenting for treatment of coarctation of the aorta. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70(4): 569-77.
14. Cohen M, Fuster V, Steele PM, Driscoll D, McGoon DC. Coarctation of the aorta. Long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 1989; 80(4): 840-5.
15. Backer CL, Paape K, Zales VR, Weigel TJ, Mavroudis C. Coarctation of the aorta. Repair with polytetrafluoroethylene patch aortoplasty. *Circulation* 1995; 92(9 Suppl): II132-II136.
16. Heikkinen LO, Ala-Kulju KV, Salo JA. Dilatation of ascending aorta in patients with repaired coarctation. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 25(1): 25-8.
17. Gholampour Dehaki M, Givtaj N, Omrani G, Sadeghpour Tabaii A, Yaghoobi A. Evaluation of Results of surgical correction for coarctation of aorta by subclavian flap aortoplasty(SCFA) and other methods in Rajaei Heart Center, 1994-2004. *Razi J Med Sci* 2006; 12(49): 121-8. [In Persian].
18. Jahangiri M, Shinebourne EA, Zurakowski D, Rigby ML, Redington AN, Lincoln C. Subclavian flap angioplasty: does the arch look after itself? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120(2): 224-9.
19. Gunnarsson SI, Torfason B, Sigfusson G, Helgason H, Gudbjartsson T. Surgery for coarctation of the aorta in Iceland 1990-2006. *Laeknabladid* 2009; 95(10): 647-53. [In Icelandic].
20. Oliveira AS, Carneiro BB, Lima RC, Cavalcanti C, Villachan R, Arraes N, et al. Surgical treatment of the aortic coarctation: Three-decade experience. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2007; 22(3): 317-21.
21. Cobanoglu A, Thyagarajan GK, Dobbs JL. Surgery for coarctation of the aorta in infants younger than 3 months: end-to-end repair versus subclavian flap angioplasty: is either operation better? *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14(1): 19-25.

Clinical Outcomes of Reconstructive Surgery of Aortic Coarctation in Patients Hospitalized in Shahid Chamran Hospital, Isfahan, Iran, during 2011-2015

Mojtaba Mansouri¹, Amirhossein Naebzadeh², Gholamreza Massomi³

Original Article

Abstract

Background: Aortic coarctation is a common disease which has serious consequences such as death. The definite treatment is surgery, and recognizing the complications of this surgery will reduce the consequences. Therefore, we decided to study the outcomes of this surgery over four years.

Methods: The study includes 132 patients who underwent reconstructive surgery in Shahid Chamran Hospital, Isfahan, Iran, during 2011-2015. The needed information including the type of the surgery and the complications was collected through the patients' records and calling them. Chi-square, Student's t, and ANOVA tests were used to compare the data.

Findings: Relapse was observed in 17 patients (12.9%), hemorrhage in 3 patients (2.3%), chylothorax in 2 patients (1.5%), endocarditis in one patient (0.8%), blood pressure contradictory in 20 patients (15.2%), and death in 4 patients (3.0%). Only relapse rate was higher in patients older than 20 years, as compared to patients younger than 20 years (20.0% vs. 4.8%, $P = 0.009$). As well as, relapse rate was higher in patients under artificial patch (19.2%) as compared to the other groups and lowest relapse rate was observed in patients under the subclavian artery flap (0.0%) ($P = 0.028$); but on the other side, no significant correlation was not found between other complications with age, sex, and type of surgical repair.

Conclusion: According to the result of this study, complications in patients undergoing reconstructive surgery were high and also that was higher in older age patients. We also discovered that the complications were the least when using subclavian artery flap method in the reconstructive surgery.

Keywords: Aorta coarctation, Treatment outcomes, Subclavian artery, Surgical flap

Citation: Mansouri M, Naebzadeh A, Massomi G. **Clinical Outcomes of Reconstructive Surgery of Aortic Coarctation in Patients Hospitalized in Shahid Chamran Hospital, Isfahan, Iran, during 2011-2015.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(441): 947-53.

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

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

3- Associate Professor, Cardiac Anesthesia Research Center AND Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Amirhossein Naebzadeh, Email: nayebzade.amir@gmail.com

کلون، بیان و تخلیص پروتئین ضد میکروبی LL-37 و بررسی اثر آن بر *Acinetobacter baumannii* مقاوم به دارو

احسان زارعی مهرورز^۱، احسان‌اله غزنوی‌راد^۲، شهره فهیمی‌راد^۳، حمید ابطحی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مقاومت به آنتی‌بیوتیک، یک معضل جهانی است. یکی از راه‌های مقابله با این معضل، تولید داروهای جایگزین می‌باشد. در همین راستا، امروزه تحقیقات گسترده‌ای پیرامون پپتیدهای ضد میکروبی علیه عوامل بیماری‌زا در حال انجام است. یکی از این پپتیدها، LL-37 می‌باشد که از نظر بار کاتیونیک و دارای فعالیت ضد باکتریایی، ضد ویروسی و ضد سرطان می‌باشد. از این رو، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی فعالیت ضد میکروبی پپتید LL-37 بر روی *Acinetobacter baumannii* مقاوم به دارو بود.

روش‌ها: ابتدا، ژن LL-37 به وکتور pET-32a متصل گردید. سپس، DNA نوترکیب ایجاد شده، جهت تولید پروتئین به درون باکتری میزبان ترانسفورم شد. پس از تولید و تخلیص پروتئین نوترکیب، جهت فعال شدن پروتئین، دیالیز در بافر Phosphate buffered saline (PBS) انجام شد. سپس، کارایی پپتید LL-37 بر روی باکتری *Acinetobacter baumannii* مقاوم به دارو با استفاده از روش‌های رایج آزمایشگاهی مانند Minimum inhibitory concentration (MIC) مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: میزان MIC برای پروتئین LL-37 بر روی باکتری *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606، ۱/۵ میکروگرم/میلی‌لیتر بود. همچنین، یافته‌های حاصل از آزمایش سنجش اکتیویته‌ی پروتئین، حاکی از آن بود که پروتئین نوترکیب تولید شده، می‌تواند منجر به مهار رشد و از بین رفتن باکتری گردد.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، پروتئین LL-37 در مقایسه با سایر پپتیدها و داروها در دیگر مطالعات، از کارایی بالاتری برخوردار می‌باشد؛ به طوری که در غلظت‌های خیلی پایین، باعث نابودی باکتری می‌گردد که نویدبخش آینده‌ی روشن برای درمان عفونت‌های ناشی از *Acinetobacter baumannii* مقاوم به دارو است.

واژگان کلیدی: پپتید ضد میکروبی LL-37، مقاومت به داروی آنتی‌بیوتیک، *Acinetobacter baumannii*

ارجاع: زارعی مهرورز احسان، غزنوی‌راد احسان‌اله، فهیمی‌راد شهره، ابطحی حمید. کلون، بیان و تخلیص پروتئین ضد میکروبی LL-37 و بررسی اثر آن

بر *Acinetobacter baumannii* مقاوم به دارو. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۱): ۹۶۰-۹۵۴

مقاومت آنتی‌بیوتیکی دارد که منجر به مقاومت چند دارویی شده است (۲). *Acinetobacter*، یک باکتری فرصت‌طلب است که در افراد با نقص ایمنی بستری در محیط‌های بیمارستانی به خصوص در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU یا Intensive care unit)، سوختگی و جراحی، عفونت‌های شدید ایجاد می‌کند (۳). مهم‌ترین سویه‌ی *Acinetobacter* همان *Acinetobacter baumannii* می‌باشد که به عنوان یکی از شایع‌ترین عوامل بیماری‌زا در مراکز بهداشتی-درمانی از آن نام برده می‌شود (۴).

مقدمه

مقاومت به آنتی‌بیوتیک، یک معضل جهانی است. هر ساله در آمریکا حدود ۲۳۰۰۰ نفر بر اثر ابتلا به عفونت‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک جان خود را از دست می‌دهند. مقاومت به آنتی‌بیوتیک، هر ساله هزینه‌های سنگینی (۲۰-۳۵ میلیارد دلار) را بر اقتصاد ایالات متحده‌ی آمریکا تحمیل می‌کند (۱). در میان عوامل بیماری‌زا، مقاومت به آنتی‌بیوتیک باکتری *Acinetobacter* به علت شیوع آن از جایگاه ویژه‌ای برخوردار است. *Acinetobacter*، توانایی زیادی برای توسعه‌ی سریع

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات پزشکی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۳- گروه بیوتکنولوژی کشاورزی، دانشکده‌ی کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه تهران، کرج، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: حمید ابطحی

روش‌ها

کلونینگ: ابتدا ژن LL-37 (Biomatik, Canada) خریداری گردید. در ژن سنتز شده، جایگاه برش برای آنزیم‌های محدودالانر BamHI و XhoI به منظور ایجاد دو انتهای چسبیده جهت اتصال به پلاسمید pET-32a (DNA نوترکیب) پیش‌بینی شد. برش آنزیمی پلاسمید pET32a و ژن LL-37 سنتز شده با آنزیم‌های BamHI و XhoI (Fermantas, Lithuania) انجام گردید. در مرحله بعد، واکنش الحاق بین ناقل پلاسمیدی pET-32a و قطعه‌ی ژنی برش خورده در حرارت ۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت یک ساعت به منظور تولید پلاسمید نوترکیب یا همان لیگیشن (LL-37+pET-32a) با استفاده از آنزیم DNA لیگاز T4 (Fermantas, Lithuania) انجام شد. سپس، DNA نوترکیب ساخته شده به میزبان باکتری *Escherichia coli* BL21 (DE3) با روش ترانسفورماسیون (Transformation) جهت بیان ژن انتقال یافت. جهت تأیید وجود باکتری‌های دریافت کننده‌ی DNA نوترکیب، از روش‌های Polymerase chain reaction (PCR) و تخلیص پلاسمید DNA نوترکیب به روش Mini-preparation استفاده شد (۳۲).

القای بیان پروتئین در میزبان باکتری، با استفاده از β -D-1-thiogalactopyranoside (IPTG) Isopropyl (Fermantas, Lithuania) با غلظت نهایی ۱ میلی‌مولار صورت گرفت. جهت تأیید نتیجه‌ی القای پروتئین، از روش Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) استفاده گردید که در این مطالعه، جهت تأیید پروتئین نوترکیب تولید شده با شاهد منفی (پلاسمید pET-32a بدون ژن) و شاهد مثبت (پلاسمید pET-32a با ژن غیر از LL-37) مقایسه گردید. پروتئین تولید شده، با استفاده از کیت Ni-NTA (Qiagen, USA) و طبق دستورالعمل خود کیت تخلیص شد (۱۶-۱۷). جهت دستیابی به محلول پروتئینی فاقد اوره و فعال کردن پروتئین، از روش دیالیز با بافر Phosphate buffered saline (PBS) در pH خنثی استفاده گردید (۱۸). سپس، به منظور اندازه‌گیری غلظت پروتئین LL-37 تولید شده، از دستگاه اسپکتروفتومتری (Eppendorf, Germany) استفاده شد. در نهایت، برای ارزیابی اثربخشی پروتئین دیالیز شده بر روی باکتری *Acinetobacter baumannii* مقاوم به دارو (Multiple drug resistant یا MDR) ATCC19606 (انسیتو پاستور، ایران) در شرایط *In vitro* (برون‌تنی) روش‌های Minimum inhibitory concentration (MIC) و سنجش اکتیویته‌ی پروتئین انجام شد.

یکی از راه‌کارهای مبارزه با روند رو به رشد مقاومت عوامل بیماری‌زا به آنتی‌بیوتیک که توسط سازمان جهانی بهداشت توصیه شده است، توسعه‌ی سرمایه‌گذاری پایدار کشورها در زمینه‌ی پژوهش و تولید داروها و واکنش‌های جدید می‌باشد (۵). به نظر می‌رسد که یکی از جایگزین‌های مناسب، استفاده از پپتیدهای ضد میکروبی علیه عوامل بیماری‌زا می‌باشد. پپتیدهای ضد میکروبی (Antimicrobial peptides) یا (AMPs)، دارای دامنه‌ی فعالیت ضد باکتریایی، ویروسی و قارچی هستند که از حیوانات و گیاهان منشأ می‌گیرند. AMPs به علت دامنه‌ی گسترده‌ی فعالیت‌ها، سمیت کمتر و کاهش مقاومت عوامل میکروبی نسبت به آن‌ها، آینده‌ی امیدوار کننده‌ای را در پیش دارند (۶). بیشتر این پپتیدها، کاتیونیک هستند که همراه با خاصیت آمفی‌پاتیک به آن‌ها این توانایی را می‌دهد که با غشای سلولی واکنش دهند (۷). پپتیدهای ضد میکروبی به طور معمول کمتر از ۱۰۰ اسیدآمینو دارند (۸). بیش از ۲۳۰۰ پپتید ضد میکروبی در پایگاه داده‌ی Antimicrobial peptide database (APD) گردآوری شده است (۹-۱۰). از جمله پپتیدهای ضد میکروبی که در انسان تولید می‌گردد، می‌توان به *Thrombocidin*، *Cathelicidins* و *Defensins* اشاره کرد.

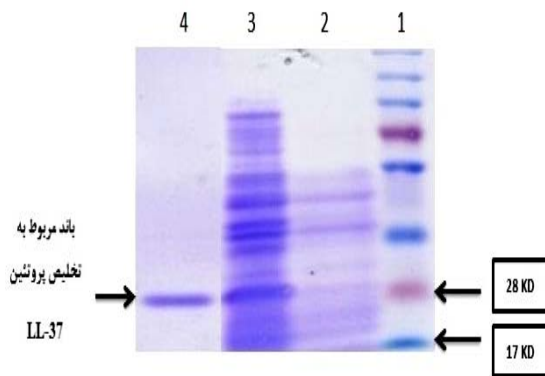
Cathelicidins پپتیدی است که توسط سیستم ایمنی (ذاتی) عرضه می‌گردد (۱۱). پپتید ضد میکروبی LL-37 یکی از پپتیدهایی است که از پروتئین *Cathelicidin* انسانی مشتق شده است و از نظر ساختاری کاتیونیک، آمفی‌پاتیک و α -هلیکال می‌باشد. پپتید LL-37، از ۳۷ اسیدآمینو تشکیل شده است که وزنی بین ۴-۵ کیلودالتون دارد. پپتید LL-37 از مایعات داخل بدن و سلول‌های مختلفی مانند ماست سل‌ها، سلول‌های *Natural killer* (NK)، سلول‌های B و نوتروفیل‌های نابالغ منشأ می‌گیرد؛ به طوری که باعث از بین رفتن عوامل بیماری‌زای باکتریایی، ویروسی و قارچی می‌گردد (۱۲-۱۳). پپتید LL-37، علاوه بر فعالیت ضد میکروبی، در فرایندهای التهاب، آنژیوژنز و بهبود زخم نقش دارد؛ همچنین، به عنوان ادجوانت نیز عمل می‌کند (۱۴). پپتید LL-37 از طریق تخریب غشای سلولی و اتصال به DNA باکتری، منجر به مرگ باکتری می‌گردد (۱۵).

با توجه به اهمیت موضوع و نیز با توجه به راه‌کار توصیه شده توسط سازمان جهانی بهداشت جهت مبارزه با افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی، هدف از انجام این مطالعه، تولید و تخلیص پروتئین نوترکیب LL-37 و بررسی اثر آن در شرایط *In vitro* بود که در آن سعی شد با بررسی کارایی پروتئین نوترکیب تولید شده بر روی باکتری *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 به کمک روش‌های رایج در شرایط آزمایشگاهی، گامی در راستای تهیه‌ی داروهای جدید جهت درمان عفونت‌های بیمارستانی برداشت.

۶۰۰ نانومتر و در زمان‌های ۱، ۲، ۴ و ۷ ساعت پس از انکوبه شدن سنجیده شد (۲۳-۲۲).

یافته‌ها

نتایج حاصل از تولید و تخلیص پروتئین: جهت مشاهده‌ی نتایج حاصل از بیان DNA نوترکیب (LL-37 + pET-32a) تولید شده در میزبان *Escherichia coli* BL21 (DE3) (شکل ۱) پروتئین تولید شده در زمان‌های ۲ و ۴ ساعت پس از القا (اضافه کردن IPTG) به همراه نمونه‌ی قبل از القا بر روی ژل SDS ۱۲ درصد عمودی اعمال شد. همان‌طور که در شکل ۱ آمده است، باندهای حاصل از القای بیان پروتئین نوترکیب قابل مشاهده می‌باشد که تأیید کننده‌ی تولید پروتئین مورد نظر است. همچنین، نتایج به دست آمده در خصوص القای پلاسمید pET-32a بدون ژن (شاهد منفی) و پلاسمید pET-32a همراه با ژن دیگر غیر از LL-37 (شاهد مثبت) تأییدی بر یافته‌های حاصل از القای پروتئین نوترکیب تولید شده بود. پس از تولید پروتئین، جهت جداسازی پروتئین LL-37 از سایر پروتئین‌های تولید شده توسط باکتری، از کیت Ni-NTA استفاده گردید (شکل ۱). همان‌طور که در شکل شماره ۱ قابل مشاهده است، پس از تخلیص انجام شده، تنها باند مربوط به پروتئین نوترکیب (۲۷ کیلودالتون) باقی ماند و اثری از سایر پروتئین‌های تولید شده توسط باکتری میزبان دیده نشد که نشان دهنده‌ی صحیح بودن تخلیص انجام شده می‌باشد.



شکل ۱. نتایج حاصل از تخلیص پروتئین LL-37 بر روی ژل

Sodium dodecyl sulfate (SDS) ۱۵ درصد

چاهک ۱: نشانگر پروتئینی، چاهک ۲: قبل از القا با

Isopropyl β-D-1-thiogalactopyranoside (IPTG)، چاهک ۳: ۲ ساعت

پس از القا، چاهک ۴: پروتئین تخلیص شده (با وزن مولکولی ۲۷ کیلودالتون)

نتایج حاصل آزمایش‌های برون تنی (In vitro): یافته‌های حاصل از مطالعه‌ی حاضر نشان داد که مقدار MIC (حداقل غلظت مهار کننده)

آزمون تعیین حداقل غلظت مهار کننده (MIC): جهت

سنجش کارایی پروتئین نوترکیب تولید شده بر روی *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 در شرایط آزمایشگاهی از روش MIC استفاده گردید. ابتدا باکتری *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 در محیط استریل Brain heart infusion (BHI Broth) (Merck, Germany) کشت داده شد. سپس، به صورت منظم، جذب نوری (Optical density یا OD) از کشت باکتری تهیه گردید و زمانی که OD به ۰/۵ رسید، رقت ۱ به ۱۰۰ از باکتری (جهت دستیابی به ۱۰^۶ واحد تشکیل دهنده‌ی کلونی/میلی‌لیتر باکتری) در محیط کشت *Muller-Hinton broth* (MHB) (Merck, Germany) تهیه گردید. پس از رقیق‌سازی، مراحل آزمایش MIC در شرایط استریل انجام شد. ابتدا، ۵۰ میکرولیتر محیط کشت MHB به داخل چاهک‌های شماره‌ی ۱-۱۰ هر ردیف پلیت ریخته شد. سپس، ۵۰ میکرولیتر پروتئین دیالیز شده با غلظت‌های مختلف (۴۰۰-۱/۵ میکروگرم/میلی‌لیتر) به چاهک‌ها اضافه گردید. در چاهک‌های ۱۱ و ۱۲ هر ردیف به ترتیب، ۱۰۰ میکرولیتر از باکتری رقیق شده به عنوان شاهد مثبت و ۱۰۰ میکرولیتر از محیط کشت استریل MHB به عنوان شاهد منفی اضافه شد (۲۱-۱۹). لازم به ذکر است که این آزمایش به صورت سه تایی (Triplicate) انجام شد.

آزمایش سنجش اکتیویته‌ی پروتئین نوترکیب: ابتدا باکتری

Acinetobacter baumannii به مدت ۱۶ ساعت کشت داده شد و پس از سانتریفیوژ (۵۳۲۰ دور به مدت ۱۰ دقیقه)، مایع رویی دور ریخته و رسوب باقی مانده شستشو شد. برای شستشو، به رسوب باکتری ۵ سی‌سی بافر PBS استریل اضافه گردید. سپس، به مدت ۱۵ دقیقه بر روی *Shaker* قرار داده شد تا به خوبی رسوب در بافر حل شود. پس از سانتریفیوژ (۵۳۲۰ دور به مدت ۱۰ دقیقه)، مایع رویی دور ریخته شد. به همین ترتیب، شستشو سه مرتبه تکرار شد. پس از شستشو، ۱ سی‌سی از محیط کشت MHB به رسوب باکتری اضافه گردید. برای تعیین غلظت باکتری، OD باکتری در طول موج ۶۰۰ نانومتر خوانده شد. پس از رسیدن OD سوسپانسیون باکتری به ۰/۵۵، آزمایش‌های مربوط به مقاومت دارویی انجام گردید. در این آزمایش، شاهد (سوسپانسیون باکتری بدون پروتئین) و نمونه (سوسپانسیون باکتری همراه با پروتئین) تهیه شد. غلظت پروتئین استفاده شده برای آزمایش اکتیویته، ۱۶۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر بود. حجم نهایی هر میکروتیوب حاوی سوسپانسیون باکتری برابر ۵۰۰ میکرولیتر بود. نمونه‌ها جهت انکوباسیون، داخل دستگاه *Termomixer* با دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و شتاب ۴۰۰ دور در دقیقه قرار گرفتند. در نهایت، OD نمونه‌های مورد و شاهد در طول موج

میکروبی پروتئین LL-37 تولید شده در سطح بالایی می‌باشد. بر اساس نتایج به دست آمده از این مطالعه، مقدار MIC می‌باشد که در مقایسه با میزان MIC انواع داروهای ضد میکروبی به کار رفته جهت تخریب *Acinetobacter baumannii* مقاوم به داروهای مختلف در سایر مطالعات کمتر می‌باشد؛ به طوری که میزان MIC بین ۲۵۶-۳۲ میکروگرم/میلی لیتر بود (۲۷).

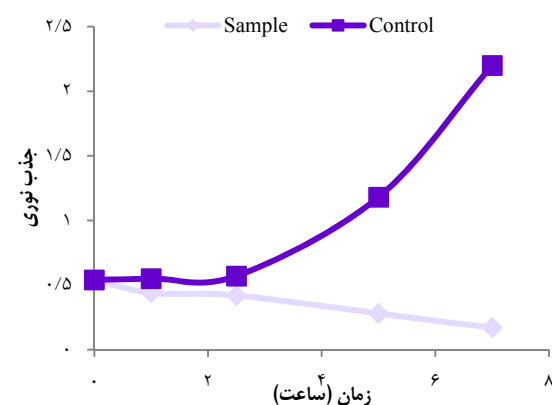
در مطالعه‌ی Moffatt و همکاران، مشاهده شد که میزان MIC برای *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 حدود ۱۲۸ میکروگرم/میلی لیتر و بالاتر از آن بود (۲۸). مقادیر MIC به دست آمده برای پروتئین ضد میکروبی تولید شده در این مطالعه، در مقایسه با مقادیر MIC برای سایر پپتیدها و داروها در سایر مطالعات مشابه کمتر می‌باشد که نشان دهنده‌ی کارایی بالاتر پروتئین نو ترکیب تولید شده، در اثربخشی بر روی باکتری *Acinetobacter baumannii* می‌باشد. نتایج آزمایش سنجش اکتیویته‌ی پروتئین برای پپتید LL-37 حاکی از آن بود که پپتید نام برده دارای فعالیت ضد میکروبی سریع‌ال اثر علیه باکتری *Acinetobacter baumannii* می‌باشد؛ به طوری که باعث کاهش غلظت باکتری شده است. در حالی که گروه شاهد با رشد باکتری همراه بوده است که این تأیید کننده‌ی قدرت بالای ضد میکروبی پپتید است. در حالی که گروه شاهد، با رشد باکتری همراه بوده که بیانگر قدرت ضد میکروبی فوق‌العاده‌ی پپتید LL-37 است. نتایج حاصل از تحقیق Vila-Farres و همکاران، نشان داد که Mastoparan با غلظت ۸ میلی‌گرم/لیتر طی مدت زمان ۴ ساعت منجر به کاهش تعداد باکتری‌ها گردید. به عبارت دیگر، باعث مهار رشد باکتری *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 مقاوم به کلیستین شد (۲۹).

نتایج آزمایش‌های MIC و سنجش اکتیویته‌ی پروتئین به طور کامل با یکدیگر هم‌خوانی داشت و نشان دهنده‌ی فعالیت ضد میکروبی قوی و سرعت عمل بالای پپتید نو ترکیب LL-37 علیه *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 بود که نشان دهنده‌ی پتانسیل بالقوه‌ی این پپتید جهت درمان عفونت‌های ناشی از *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 می‌باشد. امید آن می‌رود که با طی مراحل تکمیلی مانند آزمون‌های درون‌تنی (In vitro)، بتوان به تولید آنتی‌بیوتیک جدیدی جهت کاهش تلفات جانی و مالی که در اثر مقاومت آنتی‌بیوتیکی به وجود آمده است، نزدیک‌تر شد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی بیوتکنولوژی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد که با کد

برای پروتئین LL-37 بر روی باکتری *Acinetobacter baumannii* مقاوم به دارو ۱/۵ میکروگرم/میلی لیتر بود. یافته‌های حاصل از آزمایش سنجش اکتیویته‌ی پروتئین نشان داد که پپتید ضد میکروبی LL-37 باعث کاهش رشد باکتری شده است. این در حالی است که رشد باکتری‌ها در نمونه‌ی شاهد رو به افزایش بود. شرح این نتایج در شکل ۲ آمده است.



شکل ۲. نتایج آزمایش سنجش اکتیویته‌ی پروتئین LL-37 بر روی باکتری *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، از روش کلونینگ جهت تولید پپتید LL-37 استفاده شد؛ چرا که سنتز به وسیله‌ی روش‌های نو ترکیب مانند روش‌های کلون کردن ژن و بیان ژن در میکروارگانیسم‌ها، امکان تولید یک یا چند پپتید نو ترکیب را فراهم می‌کند. پروتئین‌های نو ترکیب در بیشتر موارد خواص ساختاری پروتئین طبیعی را دارند. همچنین، می‌توان تولید پروتئین‌هایی را که در حالت طبیعی به میزان اندک صورت می‌گیرد، در حالت نو ترکیب به میزان دلخواه افزایش داد. علاوه بر این، خالص‌سازی پروتئین‌های نو ترکیب نسبت به پروتئین طبیعی راحت‌تر انجام می‌شود (۲۴). همچنین، در این پژوهش باکتری *Escherichia coli* جهت کلون و بیان ژن LL-37 به دلیل سرعت رشد و تکثیر بالا، در دسترس بودن وکتورهای بیانی جهت ایجاد DNA نو ترکیب، درصد موفقیت بالاتر در پذیرفتن DNA خارجی نسبت به سایر ارگانیسم‌ها، کم هزینه بودن در مقایسه با سایر ارگانیسم‌ها و کشت آسان انتخاب گردید (۲۶-۲۵).

در این مطالعه، پس از طی مراحل کلونینگ جهت تولید پروتئین Ib-AMP4، فعالیت ضد میکروبی این پروتئین بر روی باکتری *Acinetobacter baumannii* ATCC19606 به کمک آزمون‌های رایج در شرایط آزمایشگاهی مورد ارزیابی قرار گرفت که نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر، نشان داد که فعالیت ضد

کسانی که در انجام این تحقیق همکاری نمودند، مراتب سپاسگزاری خود را اعلام می‌دارند.

ثبت شد. از این رو، نویسندگان از معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی اراک به دلیل پشتیبانی مالی و همچنین، تمامی

References

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States. Atlanta, GA: CDC; 2013.
- Zeth K. Structure and mechanism of human antimicrobial peptide dermcidin and its antimicrobial potential. In: Méndez-Vilas A, editor. Microbial pathogens and strategies for combating them: Science, technology and education. Badajoz, Spain: Formatex Research Center; 2013. p. 1333-42.
- Rivera G, Bulnes J, Castillo C, Ajenjo MC, Garcia P, Labarca J. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated in a university hospital: Role of inter-hospital transmission. *J Infect Dev Ctries* 2016; 10(1): 96-9.
- Spence RP, Towner KJ, Henwood CJ, James D, Woodford N, Livermore DM. Population structure and antibiotic resistance of *Acinetobacter* DNA group 2 and 13TU isolates from hospitals in the UK. *J Med Microbiol* 2002; 51(12): 1107-12.
- Penchovsky R, Traykovska M. Designing drugs that overcome antibacterial resistance: where do we stand and what should we do? *Expert Opin Drug Discov* 2015; 10(6): 631-50.
- Nguyen LT, Haney EF, Vogel HJ. The expanding scope of antimicrobial peptide structures and their modes of action. *Trends Biotechnol* 2011; 29(9): 464-72.
- Brogden KA. Antimicrobial peptides: Pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat Rev Microbiol* 2005; 3(3): 238-50.
- Zaslhoff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002; 415(6870): 389-95.
- Wang Z, Wang G. APD: The Antimicrobial Peptide Database. *Nucleic Acids Res* 2004; 32(Database issue): D590-D592.
- Wang G, Li X, Wang Z. APD2: the updated antimicrobial peptide database and its application in peptide design. *Nucleic Acids Res* 2009; 37(Database issue): D933-D937.
- Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *J Leukoc Biol* 2004; 75(1): 39-48.
- Agerberth B, Charo J, Werr J, Olsson B, Idali F, Lindbom L, et al. The human antimicrobial and chemotactic peptides LL-37 and alpha-defensins are expressed by specific lymphocyte and monocyte populations. *Blood* 2000; 96(9): 3086-93.
- Gudmundsson GH, Agerberth B, Odeberg J, Bergman T, Olsson B, Salcedo R. The human gene FALL39 and processing of the cathelin precursor to the antibacterial peptide LL-37 in granulocytes. *Eur J Biochem* 1996; 238(2): 325-32.
- Oren Z, Lerman JC, Gudmundsson GH, Agerberth B, Shai Y. Structure and organization of the human antimicrobial peptide LL-37 in phospholipid membranes: relevance to the molecular basis for its non-cell-selective activity. *Biochem J* 1999; 341(Pt 3): 501-13.
- Wang G, Mishra B, Epand RF, Epand RM. High-quality 3D structures shine light on antibacterial, anti-biofilm and antiviral activities of human cathelicidin LL-37 and its fragments. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1838(9): 2160-72.
- Mahmoudi S, Abtahi H, Bahador A, Mosayebi G, Salmanian AH, Teymuri M. Optimizing of Nutrients for High Level Expression of Recombinant Streptokinase Using pET32a Expression System. *Maedica (Buchar)* 2012; 7(3): 241-6.
- Farhangnia L, Ghaznavi-Rad E, Mollae N, Abtahi H. Cloning, Expression, and Purification of Recombinant Lysostaphin From *Staphylococcus simulans*. *Jundishapur J Microbiol* 2014; 7(5): e10009.
- Krijgsveld J, Zaat SA, Meeldijk J, van Veelen PA, Fang G, Poolman B, et al. Thrombocidins, microbicidal proteins from human blood platelets, are C-terminal deletion products of CXC chemokines. *J Biol Chem* 2000; 275(27): 20374-81.
- Jorgensen JH, Crawford SA. Assessment of two commercial susceptibility test methods for determination of daptomycin MICs. *J Clin Microbiol* 2006; 44(6): 2126-9.
- Prakash V, Lewis JS, Jorgensen JH. Vancomycin MICs for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates differ based upon the susceptibility test method used. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(12): 4528.
- Koeth LM, DiFranco-Fisher JM, McCurdy S. A Reference Broth Microdilution Method for Dalbavancin In Vitro Susceptibility Testing of Bacteria that Grow Aerobically. *J Vis Exp* 2015; (103).
- Satishkumar R, Sankar S, Yurko Y, Lincourt A, Shipp J, Heniford BT, et al. Evaluation of the antimicrobial activity of lysostaphin-coated hernia repair meshes. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(9): 4379-85.
- Farhang Nia L, Ghaznavi Rad E, Molae N, Abtahi H. Cloning, expression and purification of recombinant polysostaphin protein and evaluating its in vitro antistaphylococcal activity. *Koomesh* 2014; 15 (4): 441-8. [In Persian].
- Hajikhani B, Najari Peerayeh S, Soleimanjahi H, Hassan ZM. Cloning, expression, purification and antigenicity of recombinant UreB332-HpaA fusion protein from *Helicobacter pylori*. *Modares J Med Sci Pathol* 2017; 13(2): 1-10. [In Persian].
- Demain AL, Vaishnav P. Production of recombinant proteins by microbes and higher organisms. *Biotechnol Adv* 2009; 27(3): 297-306.

26. Baneyx F. Recombinant protein expression in *Escherichia coli*. *Curr Opin Biotechnol* 1999; 10(5): 411-21.
27. Gordon YJ, Huang LC, Romanowski EG, Yates KA, Proske RJ, McDermott AM. Human cathelicidin (LL-37), a multifunctional peptide, is expressed by ocular surface epithelia and has potent antibacterial and antiviral activity. *Curr Eye Res* 2005; 30(5): 385-94.
28. Moffatt JH, Harper M, Harrison P, Hale JD, Vinogradov E, Seemann T, et al. Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(12): 4971-7.
29. Vila-Farres X, Garcia dIM, Lopez-Rojas R, Pachon J, Giralt E, Vila J. In vitro activity of several antimicrobial peptides against colistin-susceptible and colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(4): 383-7.

Cloning, Expression, and Purification of Antimicrobial Peptide LL-37 and Assessment of its Antimicrobial Effectiveness on Multiple-Drug-Resistant *Acinetobacter Baumannii*

Ehsan Zarei-Mehrvarz¹, Ehsanollah Ghaznavi-Rad², Shohreh Fahimi-Rad³, Hamid Abtahi²

Original Article

Abstract

Background: Now a day, antibiotic resistance is a global problem. A way to solve this problem is production of alternative drugs. In this regard, today so many researches on antimicrobial peptides against pathogens are being done. LL-37 peptide is one of these peptides that is cationic and has antibacterial, antiviral, and anticancer activity. This project aimed to study the antimicrobial effectiveness of peptide LL-37 on multiple-drug-resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii*.

Methods: First, the LL-37 gene was linked to the pET-32a vector; then, recombinant DNA was transformed into the host bacteria and inducted to produce proteins. After the production and purification of recombinant proteins, to activate the protein, dialysis was performed in phosphate buffered saline (PBS). Then, the efficiency of peptide LL-37 on multiple-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* was tested using common laboratory tests such as minimum inhibitory concentration (MIC).

Findings: The minimum inhibitory concentration of LL-37 on *Acinetobacter baumannii* ATCC19606 was 1.5 µg/ml. In addition, the activity test showed that the recombinant proteins could inhibit the growth and decay the bacteria.

Conclusion: The results of this study show that LL-37 protein, in comparison to other peptides and drugs in other studies, is more efficient and in low concentration can cause destruction of bacteria. This can herald a bright future for the treatment of infections caused by multiple-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*.

Keywords: LL-37 antibacterial peptide, Antimicrobial drug resistance, *Acinetobacter baumannii*

Citation: Zarei-Mehrvarz E, Ghaznavi-Rad E, Fahimi-Rad S, Abtahi H. Cloning, Expression, and Purification of Antimicrobial Peptide LL-37 and Assessment of its Antimicrobial Effectiveness on Multiple-Drug-Resistant *Acinetobacter Baumannii*. J Isfahan Med Sch 2017; 35(441): 954-60.

1- MSc Student, Department of Medical Biotechnology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2- Associate Professor, Molecular and Medicine Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

3- Department of Agricultural Biotechnology, School of Agriculture and Natural Resources, University of Tehran, Karaj, Iran

Corresponding Author: Hamid Abtahi, Email: abtahi@arakmu.ac.ir

مقایسه‌ی تأثیر دو روش آموزش ذهن آگاهی و آموزش یادآوری خاص بر حافظه‌ی بیماران دچار سکته مغزی ایسکمیک

نگار کریمیان^۱، حمیدطاهر نشاط دوست^۲، کریم عسگری^۳، حمیدرضا عریضی^۱، محمدرضا نجفی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مشکلات مربوط به حافظه، یکی از شایع‌ترین اختلالات شناختی است که بیماران را بعد از سکته مغزی تحت تأثیر قرار می‌دهد. هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی میزان اثربخشی درمان مبتنی بر آموزش یادآوری خاص و آموزش ذهن آگاهی در بهبود حافظه‌ی بیماران مبتلا به دچار سکته مغزی ایسکمیک بود.

روش‌ها: در این پژوهش، روش شبه آزمایشی با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون بین دو گروه اجرا گردید. ۱۶ بیمار مبتلا به دچار سکته مغزی ایسکمیک به روش نمونه‌گیری در دسترس از میان بیماران مراجعه کننده به بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در سال ۱۳۹۳، انتخاب شدند و به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. گروه‌های مورد مطالعه شامل دو گروه آموزش ذهن آگاهی ($n = 8$) و آموزش یادآوری خاص ($n = 8$) بودند. مداخلات آموزشی بر روی دو گروه مورد مطالعه انجام شد و سپس، بیماران با استفاده از پرسش‌نامه‌ی حافظه‌ی آینده‌نگر گذشته‌نگر مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: اندازه‌ی اثر آموزش ذهن آگاهی برابر ۴/۵ و اندازه‌ی اثر آموزش یادآوری خاص برابر ۲/۳ به دست آمد که نشان دهنده‌ی میزان تأثیر زیاد درمانی در هر دو گروه بود. در مقایسه‌ی نتایج دو گروه با آزمون ANCOVA، در نمره‌ی کل حافظه بین دو گروه تفاوت معنی‌داری یافت شد ($P < 0/05$) و علاوه بر این، در زیر مقیاس حافظه‌ی آینده‌نگر نیز بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: مطابق یافته‌های این پژوهش، دو روش آموزش ذهن آگاهی و آموزش یادآوری خاص، منجر به بهبود حافظه‌ی بیماران دچار سکته مغزی ایسکمیک می‌شوند و روش آموزش ذهن آگاهی اثربخشی بیشتری بر حافظه‌ی آینده‌نگر دارد.

واژگان کلیدی: ذهن آگاهی، حافظه، سکته مغزی

ارجاع: کریمیان نگار، نشاط دوست حمیدطاهر، عسگری کریم، عریضی حمیدرضا، نجفی محمدرضا. مقایسه‌ی تأثیر دو روش آموزش ذهن آگاهی و آموزش یادآوری خاص بر حافظه‌ی بیماران دچار سکته مغزی ایسکمیک. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۱): ۹۶۸-۹۶۱

مقدمه

سکته مغزی (Stroke)، دومین علت مرگ و میر در جهان و بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization) یا WHO) در سال ۲۰۰۶، مسؤول ۹/۹ درصد مرگ و میر جهان است که بیش از ۸۵ درصد آن‌ها در کشورهای در حال توسعه رخ داده است (۱). آمار دقیقی از میزان شیوع سکته مغزی در ایران وجود ندارد، اما طبق مطالعه‌ی جمعیت‌محور انجام شده در سال ۲۰۱۰، شیوع سکته مغزی در ایران به طور قابل ملاحظه‌ای از اغلب

کشورهای غربی بالاتر است و در سنین پایین‌تری اتفاق می‌افتد (۲). سکته مغزی، می‌تواند منجر به دامنه‌ی گسترده‌ای از مشکلات عصب-روان‌شناختی نظیر مشکلات شناختی و هیجانی شود. نزدیک به دو سوم بیماران دچار سکته مغزی، نقایص یا کاستی‌های شناختی را به دنبال سکته تجربه می‌کنند و حدود یک سوم آن‌ها به سمت دمانس پیش می‌روند (۳). در میان این نقایص، مشکلات حافظه بیشترین گزارش را داشته است (۴-۵). از طرفی، درگیری احتمالی سیستم‌های مغزی کنترل‌کننده‌ی

- ۱- دانشجوی دکتری، گروه روان‌شناسی، دانشکده‌ی روان‌شناسی و علوم تربیتی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۲- استاد، گروه روان‌شناسی، دانشکده‌ی روان‌شناسی و علوم تربیتی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۳- دانشیار، گروه روان‌شناسی، دانشکده‌ی روان‌شناسی و علوم تربیتی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۴- استاد، گروه مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- نویسنده‌ی مسؤول: حمیدطاهر نشاط دوست

Email: h.neshat@edu.ui.ac.ir

سکته‌ی مغزی تحت تأثیر قرار می‌گیرند (۱۶).

از طرفی، می‌دانیم که حافظه‌ی سرگذشتی (Autobiographical memory) بخشی از حافظه‌ی رویدادی است. بنابراین، به نظر می‌رسد درمان آموزش یادآوری خاص (Memory specificity training یا MEST) که روشی برای بهسازی و سامان‌دهی حافظه‌ی سرگذشتی است و در عین حال، مداخله‌ای بالقوه و امیدبخش برای مقابله با فرایندهای شناختی اصلی درگیر در افسردگی است (۱۷)، بتواند گزینه‌ی درمانی مناسبی برای بیماران مبتلا به سکته‌ی مغزی باشد؛ چرا که انتظار می‌رود این درمان، علاوه بر تأثیری که بر افسردگی پس از سکته‌ی مغزی بیماران دچار سکته‌ی مغزی می‌گذارد، بتواند فرایند بازتوانی شناختی این بیماران را نیز به طور مستقیم، تسهیل کند. از آن جایی که حافظه‌ی سرگذشتی، مجموعه‌ی وقایع تجربه‌شده‌ی فرد در گذشته را حفظ می‌کند و سازمان می‌بخشد، نقش اساسی در عملکرد روان‌شناختی، مفهوم خود، جهت‌یابی در جهان، اهداف فردی و اجتماعی و بهداشت روانی دارد (۱۸) و در واقع، هدف آموزش یادآوری خاص، درمان افراد افسرده از طریق تغییر الگوی یادآوری در حافظه‌ی سرگذشتی (از عام به خاص) می‌باشد (۱۷).

در زمینه‌ی سکته‌ی مغزی، در ایران تاکنون کمتر پژوهشی بوده است که اثربخشی روش‌های درمانی روان‌شناختی را در بهبود ویژگی‌های عصب-روان‌شناختی این بیماران بررسی کند. از این رو، با توجه به کمبود منابع پژوهشی و خلأ موجود در این حیطه، پژوهش حاضر با هدف مقایسه‌ی تأثیر دو روش «آموزش یادآوری خاص» و «آموزش ذهن‌آگاهی» انجام شد؛ چرا که گمان می‌رود این دو روش بتوانند هم‌زمان بر افسردگی و بهبود حافظه‌ی مبتلایان به سکته‌ی مغزی ایسکمیک مؤثر واقع شوند.

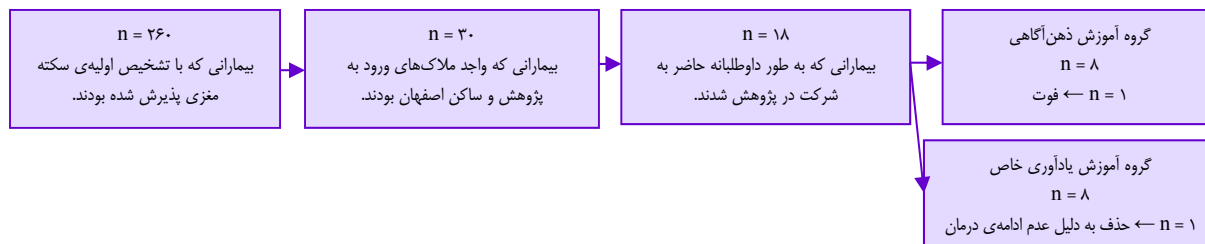
روش‌ها

هدف از انجام پژوهش حاضر، مقایسه‌ی تأثیر دو روش آموزش ذهن‌آگاهی و آموزش یادآوری خاص بر حافظه‌ی گذشته‌نگر و آینده‌نگر بیماران دچار سکته‌ی مغزی ایسکمیک بود. از این رو، روش تحقیق از نوع نیمه تجربی بین گروهی با پیش‌آزمون-پس‌آزمون بود. جامعه‌ی پژوهش حاضر، شامل کلیه‌ی بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در سال ۱۳۹۳ بود که بر اساس تشخیص متخصص مغز و اعصاب، به عنوان سکته‌ی مغزی ایسکمیک تشخیص داده شده بودند. نمونه‌ی پژوهش، شامل ۱۶ بیمار مبتلا به سکته‌ی مغزی ایسکمیک بود که به صورت در دسترس از بین اعضای جامعه انتخاب شدند و به صورت تصادفی در دو گروه درمانی قرار گرفتند (شکل ۱).

عواطف و هیجانات و نیز نگرانی در مورد شغل و درآمد و از دست دادن روابط، منجر به کاهش اعتماد به نفس و افسردگی در این بیماران می‌شود. این حالت، افسردگی پس از سکته‌ی مغزی (Post stroke depression یا PSD) نام گرفته است. شواهد بسیاری حاکی از آن است که افراد مبتلا به PSD، بسیار بیشتر از بیماران دچار سکته‌ی مغزی بدون افسردگی، تخریب شناختی پیدا می‌کنند (۸-۶). در واقع، اختلالات خلقی نظیر افسردگی، به تمرکز آسیب می‌زنند و کارایی حافظه را کاهش می‌دهند. از سوی دیگر، مشکلات شناختی اخیر، خود منجر به احساس ناکامی، کاهش اعتماد به نفس و وابستگی به دیگران می‌شوند و بدین ترتیب، چرخه‌ی معیوبی بین مشکلات شناختی و اختلالات خلقی ایجاد می‌گردد. بنابراین، توجه به مداخلاتی که بتواند هم‌زمان مشکلات شناختی و خلقی این بیماران را مورد هدف قرار دهد، بسیار حایز اهمیت است. از جمله روش‌های درمانی به کار رفته، می‌توان به استفاده از داروهای ضد افسردگی، رفتار درمانی، درمان شناختی-رفتاری و درمان رفتاری-روانی-اجتماعی اشاره کرد (۱۰-۹).

یکی از مداخلات درمانی در سال‌های اخیر برای بیماران دچار سکته‌ی مغزی، مداخلات مبتنی بر ذهن‌آگاهی است. ذهن‌آگاهی، نوعی هشیاری و توجه انعطاف‌پذیر نسبت به افکار، رفتارها، هیجانات و احساسات است و به صورت نظری، همانند یک صافی در رویارویی با رویدادهای فشارزا مداخله می‌کند و از شدت هیجان‌ها و احساسات می‌کاهد (۱۱). هنگامی که افراد در حالت ذهن‌آگاهی مطلوب قرار گیرند، از آن جایی که ظرفیت پذیرش افکار و عواطف آنان افزایش می‌یابد، فرصت زیادی برای جذب افکار و نگرش‌های منفی و ناکارآمد برایشان باقی نمی‌ماند. بدین ترتیب، پردازش‌های هیجانی منفی و نگرش‌های ناکارآمد آنان تا حد مطلوبی کاهش می‌یابد (۱۲).

پژوهش‌ها نشان می‌دهد که شرکت در برنامه‌ی کاهش استرس مبتنی بر ذهن‌آگاهی (Mindfulness-based stress reduction یا MBSR)، با افزایش تراکم ماده‌ی خاکستری در نواحی از مغز که در یادگیری، فرایندهای حافظه و تنظیم هیجانی دخالت دارد، ارتباط مثبتی دارد (۱۳). علاوه بر این، نتایج پژوهش‌ها حاکی از تأثیر ذهن‌آگاهی بر فعالیت‌های شناختی هسته‌ای مانند عملکرد توجه و حافظه‌ی کاری است (۱۵-۱۴). بنابراین، آموزش ذهن‌آگاهی، می‌تواند مداخله‌ی سودمندی برای بیماران دچار سکته‌ی مغزی ایسکمیک باشد؛ چرا که علاوه بر تأثیر تأیید شده‌ی این درمان بر خلق و کاهش استرس، انتظار می‌رود منجر به بهبود پیامدهای شناختی نظیر حافظه شود. نتایج پژوهشی نشان داد که از میان شکل‌های مختلف حافظه، ساختارها و فرایندهای حافظه‌ی رویدادی، به احتمال بیشتری در



شکل ۱. نمودار فرایند CONSORT

این ابزار، نقص‌های حافظه‌ی آینده‌نگر و حافظه‌ی گذشته‌نگر را در زندگی روزمره مورد ارزیابی قرار می‌دهد. هر مورد، یکی از این نقص‌ها را مطرح می‌کند و بر اساس نظر آزمودنی، بین ۵-۱ نمره می‌گیرد؛ به طوری که نمره‌ی بالاتر، نشان دهنده‌ی نقص بیشتری می‌باشد. موارد این پرسش‌نامه بر اساس سه معیار گذشته‌نگری یا آینده‌نگری، ارتباط با حافظه‌ی کوتاه مدت یا بلند مدت و وجود نشانه‌ی درونی یا بیرونی، طبقه‌بندی و نمره‌گذاری می‌شوند. بر اساس گزارش کراوفورد و همکاران، هر دو زیر مقیاس این پرسش‌نامه، دارای پایایی بالایی هستند. پایایی حافظه‌ی آینده‌نگر، ۰/۸۴ و پایایی حافظه‌ی گذشته‌نگر، ۰/۸۰ محاسبه شده است (۲۰). این پرسش‌نامه، در ایران هنجاریابی شده و در نمونه‌ی ایرانی، Cronbach's alpha برای کل پرسش‌نامه، ۰/۸۳ گزارش شده است (۲۱). گروه آموزش ذهن‌آگاهی، طی ۹ جلسه‌ی ۱/۵ ساعته و هر هفته ۱ روز، آموزش ذهن‌آگاهی برای بیماران سکنه‌ی مغزی (۲۲) را دریافت نمودند و گروه آموزش یادآوری خاص، طی ۵ جلسه‌ی ۱/۵ ساعته و هر هفته ۱ روز، آموزش یادآوری خاص را بر اساس طرح درمانی نشاط‌دوست و همکاران (۲۳) دریافت نمودند. جلسات آموزشی در مرکز تحقیقات علوم اعصاب بیمارستان الزهراء (س) اصفهان توسط روان‌شناس بالینی برگزار گردید. خلاصه‌ی محتوای جلسات آموزش ذهن‌آگاهی و آموزش اختصاصی‌سازی حافظه، به ترتیب در جدول‌های ۱ و ۲ آمده است.

تمامی بیماران، قبل از شرکت در پژوهش، فرم رضایت‌نامه را مطالعه و امضا نمودند. ملاک‌های ورود آزمودنی‌ها به گروه‌های مورد مطالعه به شرح زیر بود:

تشخیص اختلال سکنه‌ی مغزی ایسکمیک شامل انواع مختلف سکنه‌ی مغزی ایسکمیک شامل لاکونار، ترومبوتیک و آمبولیک با شدت خفیف، متوسط و شدید توسط متخصص مغز و اعصاب مبتنی بر نتایج حاصل از MRI Magnetic resonance imaging و CT scan Computed tomography scan؛ گذشت حداقل یک ماه از وقوع سکنه‌ی مغزی در بیماران؛ عدم وجود برخی از ویژگی‌های اختلال عملکرد اجرایی که از تعامل فرد با گروه جلوگیری می‌کرد؛ عدم وجود ناتوانی کلامی (آفازی حسی و حرکتی) یا دیگر شکل‌های ناتوانی که مانع از استفاده‌ی فرد از جلسات درمانی می‌شد؛ حداقل میزان تحصیلات بیمار تا سوم راهنمایی؛ عدم وجود هر گونه اختلال روانی و یا هر گونه اختلال مغز و اعصاب بر اساس تشخیص متخصص مغز و اعصاب؛ عدم ابتلا به دامانس عروقی و دامنه‌ی سنی ۶۵-۵۰ سال. بیماران به وسیله‌ی پرسش‌نامه‌ی حافظه‌ی آینده‌نگر و گذشته‌نگر (Prospective and retrospective memory questionnaire) یا PRMQ قبل و بعد از برگزاری جلسات، مورد ارزیابی قرار گرفتند. این پرسش‌نامه، یک مقیاس خود گزارشی ۱۶ موردی است که در سال ۲۰۰۰ توسط Smith و همکاران ساخته شد (۱۹).

جدول ۱. خلاصه‌ی جلسات آموزش ذهن‌آگاهی برای بیماران مبتلا به سکنه‌ی مغزی

جلسه	برنامه‌ها
۱	برقراری رابطه‌ی درمانی و آشنایی اعضای گروه با یکدیگر و با قوانین گروه، تعریف حافظه و انواع آن، دعوت شرکت کنندگان به صحبت درباره‌ی مشکلات شناختی تجربه شده پس از سکنه‌ی مغزی
۲	تمرین خوردن کشمش، هدایت خودکار، تمرین واریسی بدنی، تکلیف خانگی
۳	تمرین واریسی بدنی، بازنگری تکلیف خانگی، تمرین افکار و احساسات، مراقبه‌ی نشسته، تکلیف خانگی
۴	مراقبه‌ی نشسته، مرور تکلیف خانگی، گسترش ذهن‌آگاهی، تمرین فضای تنفس ۳ دقیقه‌ای، تکلیف خانگی
۵	تمرین دیدن یا شنیدن، مرور تکلیف خانگی، رویدادهای ناخوشایند، تکلیف خانگی
۶	مراقبه‌ی نشسته، مرور تکلیف خانگی، تعریف افسردگی پس از سکنه‌ی مغزی (زمینه، شیوع، نشانه‌ها و پیش‌آگهی)، تکلیف خانگی
۷	مراقبه‌ی نشسته، آگاهی از تنفس، بدن، صداها و افکار، مرور تکلیف خانگی، پذیرش، تکلیف خانگی
۸	مراقبه‌ی نشسته، آگاهی از تنفس، بدن، صداها و افکار، بازنگری تکلیف خانگی، تمرین مشاهده‌ی ارتباط بین فعالیت و خلق، تکلیف خانگی
۹	تمرین واریسی بدن، آگاهی از تنفس، بدن، صداها و افکار، مرور تکلیف خانگی، مروری بر مطالب گذشته و جمع‌بندی

جدول ۲. خلاصه‌ی جلسات آموزش اختصاصی‌سازی حافظه برای بیماران مبتلا به سکتته‌ی مغزی

جلسه	برنامه‌ها
۱	برقراری رابطه‌ی درمانی و آشنایی اعضای گروه با یکدیگر و با قوانین گروه، دعوت شرکت کنندگان به صحبت درباره‌ی مشکلات شناختی تجربه شده پس از سکتته‌ی مغزی، تعریف حافظه‌ی سرگذشتی و انواع آن (خاص، گسترده و مقوله‌ای) همراه با مثال و تشویق مراجعان به بیان خاطراتشان همراه با وارد شدن هر چه بیشتر به جزئیات، ارایه‌ی ۱۰ سرنخ به شرکت کنندگان و درخواست نوشتن انواع خاطرات سرگذشتی برای هر سرنخ در طول هفته‌ی آینده به عنوان تکلیف
۲	مروری بر جلسه‌ی گذشته و تکلیف خانگی، تشویق گروه به ارایه‌ی سرنخ‌های مثبت و آماده‌سازی خاطره‌ی خاصی برای هر کدام، ارایه‌ی ۱۰ سرنخ مثبت به شرکت کنندگان و درخواست نوشتن خاطره‌ی خاصی برای هر یک در پایان جلسه
۳	بسیار شبیه جلسه دوم با استفاده از سرنخ‌های منفی در این جلسه
۴	بسیار شبیه جلسات دوم و سوم با استفاده از سرنخ‌های خنثی در این جلسه
۵	مروری بر مطالب گذشته و بررسی انواع متفاوت یادآوری حافظه‌ی خود سرگذشتی با سرنخ‌های مثبت، منفی و خنثی

پس‌آزمون در جدول ۳ آمده است. تفاوت میانگین نمرات پیش‌آزمون و پس‌آزمون در هر دو گروه آموزش ذهن‌آگاهی ($P < 0/01$) و آموزش یادآوری خاص ($P < 0/05$)، هم در نمره‌ی کل و هم در زیر مقیاس‌های حافظه‌ی گذشته‌نگر و حافظه‌ی آینده‌نگر معنی‌دار بود. همچنین، با توجه به اندازه‌ی اثر (d کوهن) بالاتر از ۰/۸ در هر دو گروه، می‌توان گفت که هر دو روش درمانی در بهبود حافظه‌ی بیماران مبتلا به سکتته‌ی مغزی ایسکمیک نقش اساسی داشته‌اند.

جدول ۴، تفاوت نمرات دو گروه را در پس‌آزمون بر اساس آزمون ANCOVA نشان می‌دهد. متغیر هم‌گام در این پژوهش، نمره‌ی کل پیش‌آزمون پرسش‌نامه‌ی حافظه‌ی آینده‌نگر گذشته‌نگر است که به منظور کنترل تأثیر آن در بدو ورود به مداخله به کار رفته است. لازم به ذکر است که نتایج آزمون‌های پیش‌فرض نشان داد که پیش‌فرض طبیعی بودن توزیع نمرات و همسانی واریانس‌ها برای همه‌ی متغیرها برقرار نیست، اما با توجه به این که گروه‌های مورد مطالعه مساوی هستند، می‌توان از آزمون‌های پارامتریک استفاده کرد (۲۵).

روند اجرای پژوهش: به منظور بررسی تأثیر هر کدام از روش‌های درمانی (مقایسه‌ی درون گروهی) نتایج پیش‌آزمون و پس‌آزمون هر گروه، از طریق اطلاعات حاصل از پرسش‌نامه‌ی حافظه‌ی آینده‌نگر و گذشته‌نگر در پیش از شروع و خاتمه‌ی درمان، با استفاده از آزمون *Dependent t* مورد مقایسه قرار گرفت. همچنین، با استفاده از فرمول اندازه‌ی اثر، مقدار تأثیر هر یک از روش‌ها محاسبه گردید. بر اساس منابع آماری، اندازه‌ی اثر ۰/۲ کم، ۰/۵ متوسط و از ۰/۸ به بالا برابر تأثیر زیاد است (۲۴).

از آزمون ANCOVA نیز به منظور مقایسه‌ی نتایج دو روش درمانی آموزش ذهن‌آگاهی و آموزش یادآوری خاص (مقایسه‌ی بین گروهی) استفاده و نمره‌ی آزمودنی‌ها در پیش‌آزمون به عنوان متغیر هم‌گام در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تأثیر هر یک از روش‌های درمانی در مقایسه‌ی پیش‌آزمون و

جدول ۳. میانگین، انحراف معیار، مقدار *t* و اندازه‌ی تأثیر روش درمانی در دو گروه آموزش ذهن‌آگاهی و آموزش یادآوری خاص

متغیر	گروه	مرحله	میانگین \pm انحراف معیار	t	مقدار P	d کوهن
نمره‌ی کل آزمون حافظه	آموزش ذهن‌آگاهی	پیش‌آزمون	۳۹/۳۷ \pm ۹/۸۸	۵/۹۵	۰/۰۰۱	۴/۵
	آموزش یادآوری خاص	پس‌آزمون	۲۲/۱۲ \pm ۳/۴۸			
حافظه‌ی گذشته‌نگر	آموزش ذهن‌آگاهی	پیش‌آزمون	۳۹/۰۰ \pm ۱۸/۱۷	۳/۰۶	۰/۰۱۰	۲/۳
	آموزش یادآوری خاص	پس‌آزمون	۲۴/۰۰ \pm ۴/۸۱			
حافظه‌ی آینده‌نگر	آموزش ذهن‌آگاهی	پیش‌آزمون	۱۸/۲۵ \pm ۳/۸۴	۶/۸۶	< ۰/۰۰۱	۵/۱
	آموزش یادآوری خاص	پس‌آزمون	۱۰/۲۵ \pm ۱/۲۸			
آموزش یادآوری خاص	آموزش یادآوری خاص	پیش‌آزمون	۲۰/۰۰ \pm ۸/۵۵	۳/۲۶	۰/۰۱۰	۲/۴
	آموزش یادآوری خاص	پس‌آزمون	۹/۵۰ \pm ۰/۵۳			
آموزش ذهن‌آگاهی	آموزش ذهن‌آگاهی	پیش‌آزمون	۲۱/۱۲ \pm ۶/۲۴	۴/۶۵	۰/۰۰۲	۳/۵
	آموزش ذهن‌آگاهی	پس‌آزمون	۱۱/۸۷ \pm ۳/۲۲			
آموزش یادآوری خاص	آموزش یادآوری خاص	پیش‌آزمون	۱۹/۰۰ \pm ۹/۶۲	۲/۶۴	۰/۰۳۰	۲/۰
	آموزش یادآوری خاص	پس‌آزمون	۱۵/۰۰ \pm ۵/۳۴			

جدول ۴. خلاصه‌ی آزمون ANCOVA مربوط به نتایج آزمون حافظه در مورد گروه آموزش ذهن‌آگاهی و گروه آموزش یادآوری خاص

منبع تغییرات	مجموع مجدورات	میانگین مجدورات	مقدار P	میزان تأثیر	توان
پیش‌آزمون	۱۹۳/۶۲	۱۹۳/۶۲	< ۰/۰۰۱	۰/۷۸	۱/۰۰
گروه	۲۴/۴۰	۲۴/۴۰	۰/۰۳۰	۰/۳۱	۰/۶۲

توجه، زیر بنا و نقطه‌ی شروع همه فعالیت‌های شناختی است. شرکت بیماران دچار سکتته‌ی مغزی در برنامه‌های آموزش ذهن‌آگاهی، می‌تواند به بهبود مهارت‌های شناختی (نظیر تفکر، استدلال، قضاوت و حافظه) منجر شود که به طور معمول تحت تأثیر سکتته‌ی مغزی قرار می‌گیرند. از طرفی، یادگیری فعالیت‌های ذهن‌آگاهانه، منجر به بهبود خلق می‌شود که این موضوع نیز به خودی خود بر توانایی حافظه تأثیر مثبتی می‌گذارد. به نظر می‌رسد اثربخشی آموزش اختصاصی‌سازی حافظه بر حافظه‌ی بیماران دچار سکتته‌ی مغزی از طریق اثرگذاری این درمان بر خلق این بیماران، قابل توجیه باشد.

نتایج پژوهش‌های مختلف، بیانگر تأثیر مداخلات مبتنی بر ذهن‌آگاهی بر افسردگی، اضطراب، خستگی روانی، فشار خون، سلامت عمومی و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سکتته‌ی مغزی است (۲۶-۲۷، ۲۲). نتایج پژوهش Lazaridou و همکاران، با نتایج پژوهش حاضر همسو می‌باشد، با این تفاوت که این پژوهش، به بررسی ذهن‌آگاهی بر بهبود فعالیت‌های شناختی به طور کلی در توان‌بخشی بیماران دچار سکتته‌ی مغزی می‌پردازد (۲۸).

همچنین، نتایج پژوهش‌های پیشین نشان می‌دهد که ذهن‌آگاهی منجر به افزایش کارکردهای شناختی نظیر توجه (۱۴)، حافظه‌ی کاری (۱۵) و همین‌طور منجر به افزایش ماده‌ی خاکستری مغز در هیپوکامپ می‌شود که در ارتباط نزدیک با عملکرد حافظه است (۱۳). بر خلاف پژوهش حاضر، پژوهش McMillan و همکاران نشان داد که آموزش ذهن‌آگاهی کوتاه مدت در طول یک دوره‌ی ۴ هفته‌ای، تغییر معنی‌داری در مقیاس‌های شناختی ایجاد نمی‌کند (۲۹). Roberts-Wolfe و همکاران، در پژوهشی به بررسی آموزش ذهن‌آگاهی بر یادآوری حافظه‌ی هیجانی پرداختند. نتایج نشان داد که گروه مورد نسبت به گروه شاهد قادر به یادآوری کلمات مثبت بیشتری بودند (۳۰).

همان‌طور که داده‌های جدول نشان می‌دهد، در مقایسه‌ی تأثیر درمان آموزش ذهن‌آگاهی و آموزش یادآوری خاص با استفاده از آزمون ANCOVA و کنترل اثرات پیش‌آزمون، تفاوت بین دو گروه معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۵$)؛ بدین معنا که دو گروه در میزان اثربخشی درمانی، تفاوت معنی‌داری با یکدیگر دارند.

جدول ۵، تفاوت نمرات دو گروه را در زیر مقیاس‌های آزمون حافظه از طریق آزمون ANCOVA نشان می‌دهد. نمرات پیش‌آزمون در زیر مقیاس‌های حافظه به عنوان متغیر هم‌گام برای کنترل تأثیر درمانی آن‌ها در بدو ورود به مداخله به کار رفته است. با توجه به این جدول، تفاوت در زیر مقیاس حافظه‌ی آینده‌نگر معنی‌دار است؛ بدین معنا که میزان تأثیر دو روش آموزشی بر حافظه‌ی آینده‌نگر بیماران دچار سکتته‌ی مغزی ایسکمیک به طور معنی‌داری متفاوت است.

بحث

همان‌طور که اشاره شد، نتایج این پژوهش اثربخشی دو روش آموزش ذهن‌آگاهی و آموزش اختصاصی‌سازی حافظه را در مقایسه‌ی پیش‌آزمون و پس‌آزمون بر حافظه‌ی بیماران دچار سکتته‌ی مغزی ایسکمیک نشان داد. علاوه بر این، نتایج این پژوهش تفاوت معنی‌داری بین نتایج درمانی دو روش آموزش ذهن‌آگاهی و آموزش یادآوری خاص بر نمره‌ی کل حافظه نشان داد که با توجه به اندازه‌ی اثر (d کوهن) بزرگ‌تر گروه آموزش ذهن‌آگاهی، می‌توان نتیجه گرفت که اثربخشی آموزش ذهن‌آگاهی بر حافظه‌ی بیماران دچار سکتته‌ی مغزی ایسکمیک، بیشتر از آموزش یادآوری خاص است.

علاوه بر این، بررسی زیر مقیاس‌ها در دو گروه، حاکی از اثربخشی بیشتر آموزش ذهن‌آگاهی نسبت به آموزش یادآوری خاص بر حافظه‌ی آینده‌نگر بود. در واقع، آموزش ذهن‌آگاهی، منجر به افزایش پاسخ‌های رفتاری مرتبط با توجه می‌شود و از آن جایی که

جدول ۵. خلاصه نتایج آزمون ANCOVA زیر مقیاس‌های آزمون حافظه‌ی گذشته‌نگر و آینده‌نگر در مورد گروه آموزش ذهن‌آگاهی و آموزش یادآوری خاص

زیر مقیاس‌های حافظه	منبع تغییرات	مجموع مجدورات	df	میانگین مجدورات	F	مقدار P	میزان تأثیر	توان
حافظه‌ی گذشته‌نگر	پیش‌آزمون	۰/۲۵۴	۱	۰/۲۵۴	۰/۲۴۹	۰/۶۲۶	۰/۰۱۹	۰/۰۷۵
	مقایسه دو گروه	۲/۰۰۲	۱	۲/۰۰۲	۱/۹۶۵	۰/۱۸۴	۰/۱۳۱	۰/۲۵۵
حافظه‌ی آینده‌نگر	پیش‌آزمون	۱۹۳/۵۰۰	۱	۱۹۳/۵۰۰	۳۱/۶۹۱	< ۰/۰۰۱	۰/۷۰۹	۰/۹۹۹
	مقایسه‌ی دو گروه	۶۵/۹۱۶	۱	۶۵/۹۱۶	۱۰/۷۹۶	۰/۰۰۶	۰/۴۵۴	۰/۸۵۹

مهم‌ترین محدودیت این پژوهش، استفاده از روش نمونه‌گیری در دسترس بود.

پیشنهاد می‌گردد این پژوهش در شهرهای مختلف، انواع دیگر سکته‌ی مغزی و با نمونه‌گیری تصادفی صورت پذیرد تا بتوان یافته‌های مطالعه را با دقت و اطمینان بیشتری تعمیم داد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان از کلیه‌ی بیماران شرکت کننده در این پژوهش و از کارمندان مرکز تحقیقات علوم اعصاب بیمارستان الزهراء (س) اصفهان که در برگزاری جلسات آموزشی همکاری داشتند، سپاسگزاری می‌نمایند. این مقاله، حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری تخصصی روان‌شناسی به شماره‌ی ۱۱۴۸۰۰۵ در دانشگاه اصفهان است که در معاونت پژوهشی دانشکده‌ی روان‌شناسی و علوم تربیتی به تصویب رسید.

پژوهش‌های متعدد نشان داده‌اند که یادآوری خاطرات بیش‌گسترده با کنترل اجرایی تخریب شده در دامنه‌ای از اندازه‌گیری‌های کلامی، فضایی و حافظه مرتبط است (۳۱).
 نشاط‌دوست و همکاران، در پژوهشی دریافتند که شرکت کنندگان پس از دریافت آموزش یادآوری خاص در سبک بازیابی حافظه‌ی سرگذشتی خود به جایگاه خاصی رسیدند. این بهبود مشاهده شده در حافظه با بهبود نشخوار فکری، اجتناب شناختی و افسردگی و مهارت حل مسأله، ارتباط معنی‌داری داشت (۲۳). با توجه به یافته‌های همسو با اثربخشی دو روش آموزشی ذهن‌آگاهی و آموزش یادآوری خاص بر افسردگی و حافظه، که به آن‌ها اشاره شد، در این پژوهش سعی شد که از این دو روش آموزشی در بازتوانی حافظه‌ی بیماران سکته‌ی مغزی ایسکمیک استفاده شود. هر چند در این پژوهش، با انتصاب تصادفی آزمودنی‌ها به دو گروه آموزشی، تلاش شد متغیرهای مزاحم و سوگیری احتمالی کاهش یابد، اما

References

- Dehghani FM, Kazemi T, Sharifzadeh G, Dadbeh S, Dehghan P. Stroke in Birjand, Iran: A hospital-based study of acute stroke. *Iran Red Crescent Med J* 2013; 15(3): 264-8.
- Delbari A, Salman RR, Tabatabaei SS, Rahgozar M, Lokk J. Stroke epidemiology and one-month fatality among an urban population in Iran. *Int J Stroke* 2011; 6(3): 195-200.
- Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4(11): 752-9.
- Doornhein K, De Haan Edward HF. Cognitive training for memory deficits in stroke patients. *Neuropsychol Rehabil* 1998; 8(4): 393-400.
- Lim C, Alexander MP. Stroke and episodic memory disorders. *Neuropsychologia* 2009; 47(14): 3045-58.
- Morris PL, Robinson RG, Andrzejewski P, Samuels J, Price TR. Association of depression with 10-year poststroke mortality. *Am J Psychiatry* 1993; 150(1): 124-9.
- Parikh RM, Robinson RG, Lipsey JR, Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR. The impact of poststroke depression on recovery in activities of daily living over a 2-year follow-up. *Arch Neurol* 1990; 47(7): 785-9.
- Kauhanen ML, Korpelainen JT, Hiltunen P, Nieminen P, Sotaniemi KA, Myllyla VV. Domains and determinants of quality of life after stroke caused by brain infarction. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81(12): 1541-6.
- Rasquin SM, Van De Sande P, Praamstra AJ, Van Heugten CM. Cognitive-behavioural intervention for depression after stroke: five single case studies on effects and feasibility. *Neuropsychol Rehabil* 2009; 19(2): 208-22.
- Mitchell PH, Teri L, Veith R, Buzaitis A, Tirschwell D, Becker K, et al. Living well with stroke: design and methods for a randomized controlled trial of a psychosocial behavioral intervention for poststroke depression. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17(3): 109-15.
- Baer RA. Mindfulness Training as a Clinical Intervention: A conceptual and empirical review. *Clin Psychol Sci Pract* 2003; 10(2): 125-43.
- Britton WB, Shahar B, Szepsenwol O, Jacobs WJ. Mindfulness-based cognitive therapy improves emotional reactivity to social stress: results from a randomized controlled trial. *Behav Ther* 2012; 43(2): 365-80.
- Holzel BK, Carmody J, Vangel M, Congleton C, Yerramsetti SM, Gard T, et al. Mindfulness practice leads to increases in regional brain gray matter density. *Psychiatry Res* 2011; 191(1): 36-43.
- van den Hurk PA, Giommi F, Gielen SC, Speckens AE, Barendregt HP. Greater efficiency in attentional processing related to mindfulness meditation. *Q J Exp Psychol (Hove)* 2010; 63(6): 1168-80.
- Jha AP, Stanley EA, Kiyonaga A, Wong L, Gelfand L. Examining the protective effects of mindfulness training on working memory capacity and affective experience. *Emotion* 2010; 10(1): 54-64.
- Nikonenko AG, Radenovic L, Andjus PR, Skibo GG. Structural features of ischemic damage in the hippocampus. *Anat Rec (Hoboken)* 2009; 292(12): 1914-21.
- Raes F, Williams JM, Hermans D. Reducing cognitive vulnerability to depression: a preliminary investigation of MEMory Specificity Training (MEST) in inpatients with depressive symptomatology. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2009; 40(1): 24-38.

18. Williams JM, Barnhofer T, Crane C, Herman D, Raes F, Watkins E, et al. Autobiographical memory specificity and emotional disorder. *Psychol Bull* 2007; 133(1): 122-48.
19. Smith G, Della SS, Logie RH, Maylor EA. Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: A questionnaire study. *Memory* 2000; 8(5): 311-21.
20. Crawford JR, Smith G, Maylor EA, Della SS, Logie RH. The Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ): Normative data and latent structure in a large non-clinical sample. *Memory* 2003; 11(3): 261-75.
21. Zare H, Alipur A, Mostafaie A. Standardization of Retrospective-Prospective Memory Scale. *Social Cognition* 2014; 3(1): 45-56. [In Persian].
22. Moustgaard A, Bedard M, Felteau M. Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) for individuals who had a stroke: results from a pilot study. *J Cogn Rehabil* 2007; 25: 1-10.
23. Neshat-Doost HT, Dalgleish T, Yule W, Kalantari M, Ahmadi SJ, Dyregrov A, et al. Enhancing Autobiographical Memory Specificity Through Cognitive Training. *Clinical Psychological Science* 2012; 1(1): 84-92.
24. Farahani HA, Oreizy HR. Advanced research methods in humanities (a practical approach). Isfahan, Iran: Jahad Daneshgahi Publications; 2005. p. 280-4. [In Persian].
25. Wilcox RR. Introduction to robust estimation and hypothesis testing (statistical modeling and decision science). San Diego, CA: Academic Press; 2005; 609-24.
26. Johansson B, Bjuhr H, Ronnback L. Mindfulness-based stress reduction (MBSR) improves long-term mental fatigue after stroke or traumatic brain injury. *Brain Inj* 2012; 26(13-14): 1621-8.
27. Joo HM, Lee SJ, Chung YG, Shin IY. Effects of mindfulness based stress reduction program on depression, anxiety and stress in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc* 2010; 47(5): 345-51.
28. Lazaridou A, Philbrook P, Tzika AA. Yoga and mindfulness as therapeutic interventions for stroke rehabilitation: A systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 357108.
29. McMillan T, Robertson IH, Brock D, Chorlton L. Brief mindfulness training for attentional problems after traumatic brain injury: A randomised control treatment trial. *Neuropsychological Rehabilitation* 2002; 12(2): 117-25.
30. Roberts-Wolfe D, Sacchet MD, Hastings E, Roth H, Britton W. Mindfulness training alters emotional memory recall compared to active controls: support for an emotional information processing model of mindfulness. *Front Hum Neurosci* 2012; 6: 15.
31. Dalgleish T, Bevan A, McKinnon A, Breakwell L, Mueller V, Chadwick I, et al. A comparison of MEmory Specificity Training (MEST) to education and support (ES) in the treatment of recurrent depression: study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials* 2014; 15: 293.

Comparison of the Effectiveness of Mindfulness Training and Memory Specificity Training on the Aspects of Memory in Patients with Ischemic Stroke

Negar Karimian¹, Hamid Taher Neshat-Doost², Karim Asgari³, Hamid Reza Orayzi¹,
Mohammad Reza Najafi⁴

Original Article

Abstract

Background: Memory problems were reported to be among the most common cognitive disorders affecting patients with stroke. The aim of this study was to investigate the effectiveness of mindfulness training and memory specificity training on the aspects of memory in patients with ischemic stroke.

Methods: A quasi-experimental design with pre/posttest and two experimental groups was used in this study. 16 patients with ischemic stroke were selected via available sampling among patients referred to Alzahra hospital, Isfahan, Iran, in 2014, and were randomly assigned into two equal groups. The groups were trained with either mindfulness training, or memory specificity training. Then, the patients were evaluated using Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ).

Findings: The effect size was calculated as 4.5 and 2.3 for mindfulness training and memory specificity training, respectively, indicating marvelous effectiveness of treatment for both groups. There was significant difference between the two groups in total score of PRMQ according to ANCOVA test ($P < 0.05$). Furthermore, there was significant difference between the two groups in prospective memory score ($P < 0.05$).

Conclusion: According to the findings, mindfulness training and memory specificity training had increasing effect on memory in patients with ischemic stroke. Mindfulness training was more effective on the prospective memory.

Keywords: Mindfulness, Stroke, Memory

Citation: Karimian N, Neshat-Doost HT, Asgari K, Orayzi HR, Najafi MR. **Comparison of the Effectiveness of Mindfulness Training and Memory Specificity Training on the Aspects of Memory in Patients with Ischemic Stroke.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(441.): 961-8.

1- PhD Candidate, Department of Psychology, School of Education and Psychology, University of Isfahan, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Psychology, School of Education and Psychology, University of Isfahan, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Psychology, School of Education and Psychology, University of Isfahan, Isfahan, Iran

4- Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Hamid Taher Neshat-Doost, Email: h.neshat@edu.ui.ac.ir

نقش کورکومین در پیش‌گیری و درمان سرطان روده‌ی بزرگ و مکانیسم‌های آن

ریحانه مرادی مرجانه^۱، سید مهدی حسینیان^۲، امیر آوان^۳، مجید خزاعی^۴

مقاله مروری

چکیده

سرطان روده‌ی بزرگ، چهارمین سرطان شایع و سومین عامل مرگ ناشی از سرطان در دنیا می‌باشد. شیمی‌درمانی به همراه جراحی، از روش‌های رایج درمان این بیماری است. داروهای سائوتوتوکسیک مختلفی نظیر ۵-فلورواوراسیل، اگزالی پلاتین و لوکوپورین، برای بیماران تجویز می‌گردد، اما استفاده‌ی هم‌زمان از چند داروی سائوتوتوکسیک، عوارض بسیار زیادی برای بیماران به همراه دارد. از طرف دیگر، شناسایی ترکیبات جدید که منجر به افزایش پاسخ به داروها، کاهش دز مصرفی و کاهش عوارض جانبی داروهای شیمی‌درمانی گردد، بسیار حایز اهمیت خواهد بود. کورکومین، یک ماده با منشأ گیاهی است که اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، ضد باکتری و ... آن در بسیاری از مطالعات مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است. همچنین، اثرات ضد توموری این ترکیب، در مطالعات پیش‌بالینی و مراحل I و II انسانی در سرطان‌های مختلف مانند پروستات، پستان، روده‌ی بزرگ و پانکراس مورد بررسی قرار گرفته است که نتایج بعضی از این مطالعات، حاکی از اثربخشی، تحمل بهتر بیمار به درمان و افزایش کیفیت زندگی بیماران بوده است. در این مقاله‌ی مروری، به بررسی اثرات کورکومین در سرطان روده‌ی بزرگ و مکانیسم آن پرداخته شد.

واژگان کلیدی: کورکومین، سرطان، روده‌ی بزرگ

ارجاع: مرادی مرجانه، حسینیان سید مهدی، آوان امیر، خزاعی مجید. نقش کورکومین در پیش‌گیری و درمان سرطان روده‌ی بزرگ و

مکانیسم‌های آن. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۱): ۹۶۹-۹۷۷

سرطان روده‌ی بزرگ

سرطان روده‌ی بزرگ، یک بیماری کشنده است که در زنان و مردان با نسبت مساوی ایجاد می‌شود (۱). بین زمینه‌ی ژنتیکی و وقوع سرطان روده‌ی بزرگ، ارتباط قوی وجود دارد. خطر ابتلا در افرادی که یکی از بستگان درجه‌ی اول آن‌ها به این سرطان مبتلا شده است، نسبت به افرادی که سابقه‌ی فامیلی ندارند، ۲-۳ برابر بیشتر است. در حدود ۵ درصد بیماران سرطان روده‌ی بزرگ، یک سندرم ژنتیکی دارند که علت بیماری است. Hereditary nonpolyposis colon cancer (HNPCC) و Familial adenomatous polyposis (FAP) دو سندرم ژنتیکی هستند که با سرطان روده‌ی بزرگ ارتباط قوی دارند. HNPCC مسؤول ۲-۴ درصد و FAP مسؤول ۱ درصد از همه‌ی موارد سرطان روده‌ی بزرگ است (۲).

همچنین، سندرم روده‌ی تحریک پذیر، کولیت اولسرو و بیماری کرون، از عوامل خطر ابتلا به این سرطان هستند. سایر عوامل شامل

دیابت نوع ۲، اضافه وزن یا چاقی، عدم فعالیت فیزیکی و مصرف سیگار و الکل می‌باشند. علاوه بر آن، مصرف رژیم غذایی با گوشت قرمز بالا و میوه و سبزیجات و غلات کامل پایین، می‌تواند خطر ابتلا به سرطان روده‌ی بزرگ را افزایش دهد (۳). با توجه به اهمیت موضوع، شناسایی زود هنگام سرطان روده‌ی بزرگ در پیش‌گیری و درمان این سرطان نقش مهمی دارد.

درمان سرطان روده‌ی بزرگ، بسته به مرحله و جایگاه تومور تفاوت دارد. حذف تومور به روش جراحی همراه با پرتودرمانی و شیمی‌درمانی، از روش‌های درمانی است. در بین رژیم‌های مختلف شیمی‌درمانی، رژیم ترکیبی Oxaliplatin و 5-fluorouracil شایع‌ترین رژیم درمانی مورد استفاده است (۴). با وجود پیشرفت‌های اخیر در غربالگری و درمان سرطان روده‌ی بزرگ، هنوز درمانی برای سرطان متاستاتیک یافت نشده است. علاوه بر آن، با افزایش مقاومت به داروهای شیمی‌درمانی، عود مجدد تومور یکی از مشکلات اصلی

۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- استادیار، گروه بیوشیمی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات سندرم متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- استادیار، گروه فن‌آوری‌های نوین، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات التهاب نوروزنیک، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

مبارزه با این سرطان است. با در نظر گرفتن این محدودیت‌ها، مداخلات پیش‌گیری کننده، توجه و تلاش فراوان محققین را به خود جلب کرده است.

امروزه، از گیاهان دارویی و اجزای مؤثر آن‌ها برای پیش‌گیری و درمان انواع سرطان‌ها استفاده می‌شود. این ترکیبات ارزان است و عوارض جانبی کمتری دارد و در کتب مذهبی به اهمیت استفاده از آن‌ها در درمان بیماری‌ها اشاره شده است. کورکومین، یک ترکیب پلی‌فنولیک است که از ادویه‌ی زردچوبه که عضوی از خانواده‌ی زنجبیلیان است، به دست می‌آید (۵). این ترکیب، با دارا بودن اثرات ضد التهابی و ضد سرطانی در طی ۴-۳ دهه‌ی اخیر، بسیار مورد توجه بوده است. مطالعات *In vivo* و *In vitro* متعدد نشان می‌دهند که کورکومین چندین مولکول درگیر در مسیرهای سیگنالینگ سرطان روده‌ی بزرگ را تنظیم می‌کند (۶). فهم مکانیسم عملکرد این ترکیب در فعال کردن یا غیر فعال کردن مسیرهای ژنتیک، اطلاعات مهمی برای پیشرفت روش‌های درمانی سرطان روده‌ی بزرگ ایجاد خواهد کرد.

اپیدمیولوژی سرطان روده‌ی بزرگ

سرطان روده‌ی بزرگ، یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در جهان و نیز در ایران است (۷). بیشترین میزان بروز این سرطان در کشورهای اروپای شرقی و آسیایی و کمترین میزان بروز آن در کشورهای آفریقایی، آمریکای جنوبی و مرکزی و جنوب آسیا گزارش شده است. این سرطان، دومین سرطان شایع در زنان پس از سرطان پستان و سومین سرطان شایع در مردان پس از سرطان ریه و پروستات شناخته شده است (۸). این سرطان، در ایران نسبت به سایر سرطان‌ها شیوع کمتری دارد. در ایران، سرطان روده‌ی بزرگ پنجمین سرطان شایع در مردان و سومین سرطان شایع در زنان است (۹). اختلاف اصلی مشاهده شده بین توزیع سرطان روده‌ی بزرگ در جهان به علت اختلاف در سبک زندگی و عوامل محیطی است (۱۰). کشورهای توسعه یافته و صنعتی، میزان بالای سرطان روده‌ی بزرگ دارند (۱۱).

مطالعات اپیدمیولوژیک در سال‌های اخیر، روند رو به رشدی از سرطان کولورکتال را در ایران گزارش نموده‌اند. در یک مطالعه، موارد سرطان روده‌ی بزرگ در یک دوره‌ی ۱۰ ساله بین سال‌های ۲۰۰۹-۲۰۰۰ در ایران بررسی شد. در طی این دوره، ۳۶۶۵۰ مورد سرطان روده‌ی بزرگ ثبت شده بود. تعداد موارد سرطان روده‌ی بزرگ از ۸۱۳ مورد در سال ۲۰۰۰ به ۶۲۱۰ مورد در سال ۲۰۰۹ افزایش پیدا کرده بود. میزان بروز استاندارد شده در مردان از ۱/۶ در سال ۲۰۰۰ به ۱۱/۳ در سال ۲۰۰۹ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر و در زنان از ۱/۶ به ۱۰/۹ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر افزایش پیدا کرده بود. افزایش موارد سرطان روده‌ی بزرگ، می‌تواند به علت بهبود سیستم‌های ثبت موارد

سرطان در ایران باشد. از علل دیگر بروز این سرطان، غربی شدن سبک زندگی و افزایش عوامل خطر محیطی، رژیم غذایی پر چرب و کم فیبر، چاقی و عدم فعالیت فیزیکی، مصرف سیگار و الکل می‌باشد (۱۲). توزیع این سرطان در ایران در شهرهای مختلف نیز تفاوت دارد. در سال ۱۳۹۴، میزان بروز استاندارد شده‌ی سنی در ایران از ۲/۳۴ (سیستان و بلوچستان) تا ۱۷/۶۲ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر (تهران) متفاوت بود (۱۳). در بین همه‌ی موارد ثبت شده‌ی سرطان روده‌ی بزرگ در بین سال‌های ۲۰۰۸-۲۰۰۳ در ایران ۶۱/۸۳ درصد سرطان کولون، ۲۷/۵۴ درصد سرطان رکتال، ۷/۴۶ درصد سرطان رکتوسیگموئید و ۳/۱ درصد سرطان آنال بود (۷). نکته‌ی قابل توجه این است که به نظر می‌رسد، سن شروع بیماری در ایران در مقایسه با کشورهای غربی پایین‌تر باشد. این بیماری، به طور معمول در افراد با سن بیشتر از ۵۵ سال دیده می‌شود (۱۴)، اما در ایران نیمی از افراد مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ سن کمتر از ۵۰ سال دارند (۱۵). میزان بقای این بیماری در جهان ۱۳-۶۶ درصد و در ایران ۵۰-۴۷ درصد برآورد شده است (۱۳).

اگر پیش‌آگهی سرطان روده‌ی بزرگ در مراحل اولیه تشخیص داده شود، بسیار مطلوب است؛ اما کمتر از ۴۰ درصد موارد سرطان روده‌ی بزرگ در مراحل اولیه که تومور موضعی است، تشخیص داده می‌شود (۱۶). برنامه‌های غربالگری برای افراد با سن بیشتر از ۵۰ سال توصیه می‌شود (۱۷). با افزایش موارد ابتلا به سرطان روده‌ی بزرگ، پیش‌بینی می‌شود که این بیماری به عامل مهم مرگ و میر در کشورهای آسیایی تبدیل شود. در سال ۲۰۲۰، در حدود ۱۵ میلیون مورد جدید سرطان روده‌ی بزرگ و یک میلیون مرگ بر اثر سرطان روده‌ی بزرگ پیش‌بینی می‌شود (۱۰).

کورکومین

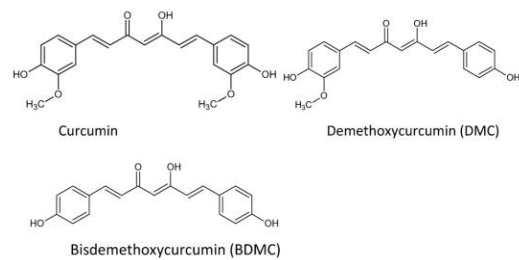
زردچوبه از گیاه *Curcuma longa* به دست می‌آید. این ترکیب، دارای خواص درمانی متعددی است و در کشورهای شرق آسیا به طور گسترده در درمان و ضد عفونی کردن زخم استفاده می‌شود. ادویه‌ی زردچوبه تا دز ۱۲ گرم در روز به عنوان یک مکمل غذایی تحمل می‌شود و پودر آن دارای ۷۷ درصد *Curcumin*، ۱۷ درصد *Bisdemethoxycurcumin* و ۳ درصد *Demethoxycurcumin* است (شکل ۱). کورکومین، یک ترکیب پلی‌فنول با ساختار مولکولی $1,7\text{bis}(4\text{-hydroxy } 3\text{-methoxyphenol})1,6\text{-heptadiene } 3,5\text{dione}$ است (۱۸). کورکومین، اثرات زیست‌شناختی مختلفی نظیر ضد التهاب، آنتی‌اکسیدان، ضد باکتریال، ضد انعقاد خون و غیره دارد. علاوه بر آن، مطالعات اخیر نشان می‌دهد که این ترکیب، دارای اثر ضد سرطانی در سرطان پستان، کبد، ریه، پوست، روده‌ی بزرگ و پانکراس می‌باشد (۱۹-۲۰).

اونکوژنیک می‌گردد (۲). کورکومین با کاهش عوامل رشد درگیر در فرایند آنژیوژنز نظیر Epidermal growth factor receptor (EGFR) و Vascular endothelial growth factor (VEGF) و گیرنده‌ی آن VEGFR، سبب کاهش ایجاد عروق جدید می‌شود (۲۶). آنژیوژنز، نقش مهمی در پیشرفت سرطان و متاستاز آن دارد.

کورکومین بر روی ژن‌های سرکوبگر تومور نیز تأثیر دارد. ژن‌های سرکوب کننده‌ی تومور، نقش مهمی در مهار پیدایش تومور ایفا می‌کنند. وقتی یک تغییر یا جهش در یک ژن سرکوب کننده‌ی تومور اتفاق می‌افتد، این ژن توانایی خود را برای انجام عملکرد طبیعی از دست می‌دهد. ژن سرکوب کننده‌ی تومور p53 پیشرو همه‌ی ژن‌های سرکوب کننده‌ی تومور است و مسیرهای سلولی و مولکولی مختلفی را تنظیم و از تشکیل تومور جلوگیری می‌کند (۲۷).

کورکومین، سبب افزایش بیان ژن p53 در بیماران مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ می‌گردد (۲۸). یک ژن سرکوب کننده‌ی تومور دیگر، PTEN Phosphatase and tensin homolog است که نقش مهمی در پیشرفت چرخه‌ی سلولی و آپوپتوز ایفا می‌کند. آنالوگ کورکومین، سبب افزایش بیان PTEN در رده‌های سلولی سرطان کولورکتال مقاوم به شیمی‌درمانی می‌شود (۲۹). همچنین، کورکومین با کاهش بیان Survivin که به خانواده‌ی پروتئین‌های مهار کننده‌ی آپوپتوز (Inhibitor of apoptosis یا IAP) تعلق دارد، سبب مهار تهاجم سلول‌های سرطان کولون و افزایش بیان کاسپازها می‌شود (۳۰). از طرف دیگر، کورکومین سبب کاهش پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوتیک Bcl-2 B-cell lymphoma 2 و Bcl-xL B-cell lymphoma-extra large و نسبت Bcl-2/Bax می‌شود (۳۱). گیرنده‌ی هسته‌ای Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ) نیز توسط کورکومین فعال می‌شود. فعال شدن این گیرنده، با القای تمایز و مهار تکثیر سلولی ارتباط دارد (۳۲).

اثر کورکومین بر مسیر سیگنالینگ سلولی PI3K/Akt Protein kinase B phosphatidylinositol 3-kinases (PKB) که نقش مهمی در بقا، تکثیر و مهاجرت سلول‌ها و نیز آنژیوژنز دارد، بررسی شده است (۳۳-۳۴). کورکومین، سبب تعدیل مسیر PI3K/Akt در سلول‌های سرطان کولون می‌شود (۳۵). همچنین، کورکومین سبب کاهش فعالیت مسیر سیگنالینگ سلولی Wnt/β-catenin می‌گردد. این مسیر، نقش اساسی در حفظ همئوستاز سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای ایفا می‌کند. مطالعات نشان می‌دهد که کورکومین در رده‌های سلولی سرطان روده‌ی بزرگ سبب کاهش بیان β-catenin و گیرنده‌ی Wnt (Frizzled-1) می‌شود (۳۶). کورکومین، بر مسیر سلولی Jak3/Stat3 اثر مهاری دارد. پروتئین Signal transducer and activator of transcription 3



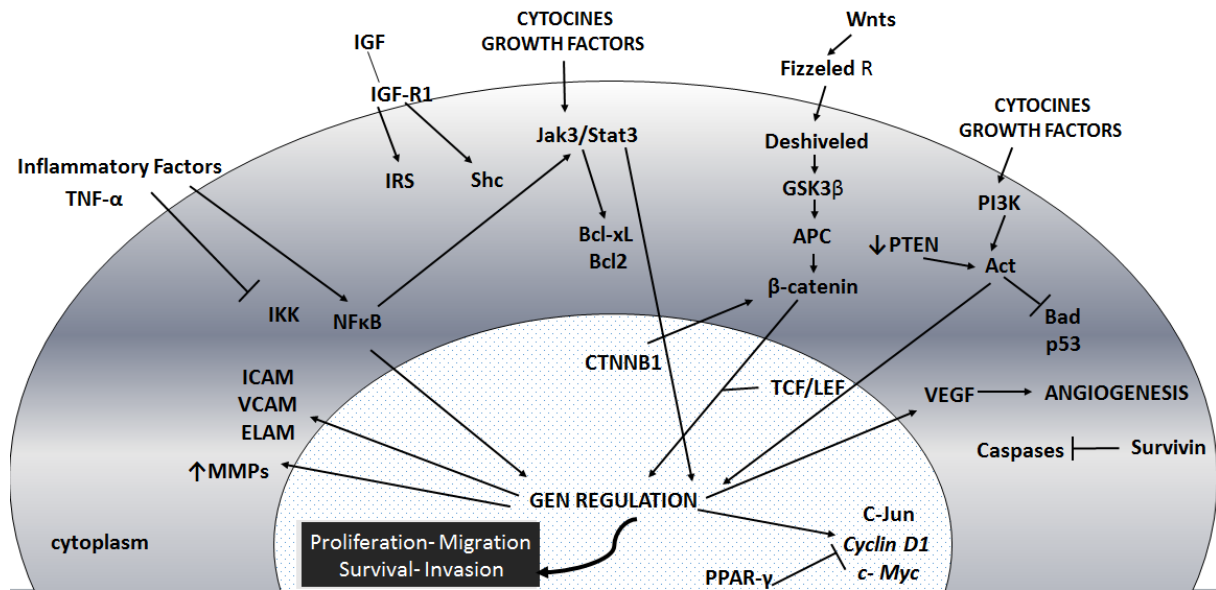
Turmeric (Curcumin)

شکل ۱. ترکیبات مختلف گیاه زردچوبه (۱۸)

اثبات شده است که به دنبال تجویز خوراکی، کورکومین کونژوگ می‌شود و ترکیبات گلوکوروئید کورکومین و سولفات کورکومین ایجاد می‌شود. به دنبال آن، متابولیت‌هایی نظیر تتراهیدروکورکومین، هگزاهیدروکورکومین و هگزاهیدروکورکومینول ایجاد می‌شوند. آنالوگ‌های جدید کورکومین به طور گسترده برای افزایش فراهمی زیستی و پایداری ترکیب در گردش خون استفاده می‌شود. به علاوه، فرمولاسیون‌های مختلف این ترکیب با روش‌های نانو تکنولوژی ابداع شده است که کاربرد بالینی این ترکیب را افزایش می‌دهد (۲۱).

مولکول‌ها و مسیرهای سیگنالینگ مورد هدف کورکومین در سرطان روده‌ی بزرگ

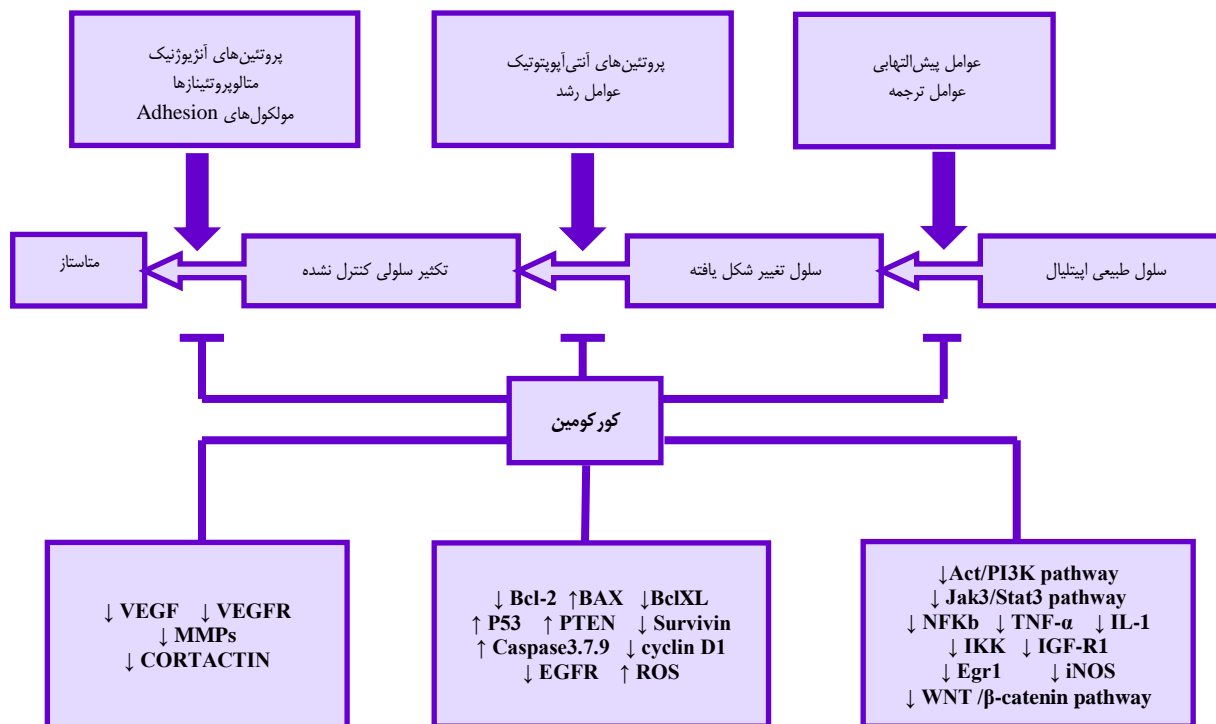
کورکومین بر روی مسیرهای سیگنالینگ مختلف که در شروع و پیشرفت سرطان کولورکتال درگیر هستند، تأثیر دارد. این ترکیب، سبب کاهش عوامل التهابی مختلف نظیر Tumor necrosis factor alpha (TNF-α)، ایتیلوئین ۱، ۲ و ۶ می‌شود (۲۲-۲۳). علاوه بر آن، با کاهش Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB) که یکی از مهم‌ترین مولکول‌های درگیر در التهاب است، سبب مهار رشد تومور القا شده با التهاب می‌گردد (۲۴). همچنین، کورکومین بر آنزیم‌های پیش‌التهابی مختلف نظیر سیکلواکسیژنازها (Cyclooxygenase یا COX) و Inducible nitric oxide synthase (iNOS) اثرگذار است و با کاهش بیان این آنزیم‌ها، سبب افزایش بقای بیماران می‌شود (۲۵). کورکومین بر عوامل رشد مختلف اثر دارد. کورکومین با کاهش Insulin like growth factor-1 receptor (IGF-R1) و مولکول‌های درگیر در سیگنالینگ آن نظیر src-homology/collagen (Shc)، سبب کاهش فرایندهای



شکل ۲. مسیرهای سلولی اصلی درگیر در سرطان روده بزرگ

(GST) Glutathione-S-transferase و کینین ردوکتاز سبب خنثی شدن گونه‌های فعال اکسیژن و پیش‌گیری از سرطان می‌شود (۳۹). همچنین، کورکومین با تولید گونه‌های فعال اکسیژن، می‌تواند در درمان سرطان کولون مفید باشد (۴۰). شکل ۲، مسیرهای سلولی اصلی درگیر در سرطان روده بزرگ را نشان می‌دهد و شکل ۳، اثر کورکومین بر آن را نشان می‌دهد.

(STAT3) مسؤل مسیرهای سیگنالینگ اونکوژن است و مسیرهای سیگنالینگ سیتوکاین‌های پیش‌التهابی و عوامل رشد داخل سلولی و نیز آنژیوژنز را کنترل می‌کند (۳۷). کورکومین، می‌تواند یک ترکیب مؤثر در مهار فسفوریلاسیون STAT3 و کاهش بیان ژن‌های پایین دست آن باشد (۳۸). اثر کورکومین روی گونه‌های فعال اکسیژن نیز بررسی شده است. کورکومین با القای فعالیت



شکل ۳. خلاصه‌ای از اثرات کورکومین بر مسیرهای سلولی درگیر در سرطان روده بزرگ

جدول ۱. مطالعات بالینی در زمینه‌ی اثرات کورکومین بر سرطان روده‌ی بزرگ

شماره	کد شناسایی / Clinical Trials.gov	وضعیت مطالعه	عنوان مطالعه	نوع مداخله	شرایط افراد
۱	NCT02724202	در حال عضوگیری	کورکومین در ترکیب با 5FU برای درمان سرطان روده‌ی بزرگ	کورکومین با دز ۵۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز برای ۲ هفته. به دنبال آن، کورکومین برای ۶ هفته با همان دز همراه با ۳ دوره‌ی 5FU.	سرطان روده‌ی بزرگ متاستاتیک
۲	NCT01294072	فعال	مطالعه‌ی بررسی توانایی آگزوزوم‌های گیاهی برای تحویل کورکومین به بافت سالم و سرطانی روده‌ی بزرگ	کورکومین ۳/۶ گرم روزانه برای ۶ روز، کورکومین کونژوگه با آگزوزوم‌های گیاهی برای ۷ روز، بدون مداخله	سرطان روده‌ی بزرگ
۳	NCT00295035	نامشخص	مرحله‌ی ۳ بالینی جمسیتاین، کورکومین و سلبرکس در بیماران با سرطان روده‌ی بزرگ متاستاتیک	کورکومین، سلکوکیب	نئوپلاسم روده‌ی بزرگ
۴	NCT00973869	نامشخص	کورکومین در درمان سرطان روده‌ی بزرگ در بیماران تحت بررسی سرطان روده‌ی بزرگ با اندوسکوپ یا جراحی	کورکومین	سرطان روده‌ی بزرگ
۵	NCT014909	در حال اقدام	ترکیب کورکومین با FOLFOXNV در بیماران مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ	کورکومین، کورکومین + شیمی‌درمانی	سرطان روده‌ی بزرگ متاستاتیک
۶	NCT01948661	در حال عضوگیری	عصاره‌ی آنتوسیانین و فسفولپید کورکومین در آدنومای روده‌ی بزرگ	میرتوسلکت + مریوا	ابتلا به آدنومای روده‌ی بزرگ
۷	NCT01859858	فعال	اثر کورکومین در سمیت و فارماکو‌کینتیک ایرینوتکان در بیماران دچار تومور جامد	کورکومین، ایرینوتکان	سرطان روده بزرگ پیشرفته
۸	NCT00745134	فعال	کورکومین با کاپستاین و پرتودرمانی به دنبال جراحی برای سرطان رکتوم	کورکومین، کاپستاین، پرتودرمانی	سرطان رکتوم
۹	NCT00176618	اتمام مطالعه	اثرات کورکومین در APC در سرطان انسان	سولینداک (۱۵۰ میلی‌گرم خوراکی دو بار در روز)، کورکومین (۲۵۰ میلی‌گرم خوراکی دو بار در روز)	Argon plasma (APC) coagulation
۱۰	NCT00118989	اتمام مطالعه	کورکومین برای پیش‌گیری از سرطان روده‌ی بزرگ	کورکومیوئیدها	پولیپ‌های آدنوماتوز
۱۱	NCT02439385	در حال ثبت نام	آواستاتین/FOLFIRI در ترکیب با کورکومین در بیماران مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ با متاستاز غیر قابل برداشت	آواستاتین/FOLFIRI، کورکومین	سرطان روده‌ی بزرگ
۱۲	NCT01333917	اتمام مطالعه	نشانه‌های زیستی کورکومین	قرص‌های C3 کورکومین	سرطان روده‌ی بزرگ
۱۳	NCT00641147	اتمام مطالعه	کورکومین در درمان بیماران با پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی	کورکومین، دارونما	پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی
۱۴	NCT03061591	هنوز عضو نگرفته است.	اثر مکمل زردچوبه روی تعداد و اندازه‌ی پولیپ‌ها در بیماران مبتلا به پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی	کپسول‌های زردچوبه، دارونما	پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی
۱۵	NCT03122613	هنوز عضو نگرفته است.	کورکومین در مقایسه با دارونما برای پیش‌گیری از عود مجدد کولیت اولسرو در بیماران	کورکومین، دارونما	کولیت اولسرو

فارماکودینامیک، ایمنی و دز مؤثر این ترکیب را بررسی کرده‌اند. به تعدادی از مطالعات در جدول ۱ اشاره شده است.

در یک مطالعه، عصاره‌ی Curcuma به ۱۵ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال پیشرفته و مقاوم به شیمی‌درمانی در دزهای

کورکومین و مطالعات بالینی اثرات آن بر سرطان روده‌ی بزرگ

در سال‌های اخیر، کورکومین در مطالعات بالینی نیز مورد بررسی قرار گرفته است. این مطالعات، ویژگی‌های فارماکوکینتیک،

در روز تجویز شد و نتایج با گروهی که دارونما دریافت کردند، مقایسه شد. نتایج نشان داد که درمان با کورکومین، سبب کاهش سطح TNF- α سرم، تعدیل آپوپتوز سلول‌های تومور و افزایش بیان p53 شد. همچنین، سطح کلی سلامت در بیماران بهبود پیدا کرده بود (۲۸).

در یک مطالعه‌ی بالینی، مرحله‌ی ۲ کورکومین در دز ۴-۲ گرم در روز به ۴۴ فرد مصرف‌کننده‌ی سیگار واجد شرایط که تعداد ۸ یا بیشتر Aberrant crypt foci (ACF) داشتند، در یک دوره‌ی ۳۰ روزه تجویز شد. نتایج نشان داد که در دز ۴ گرم کورکومین سبب کاهش ۴۰ درصد در تعداد ACF شد، در حالی که در دز ۲ گرم، اثری نشان نداد (۴۷). علاوه بر آن، کورکومین (C3 complex) با دز ۲/۳۵ گرم به ۲۴ بیمار مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ که در برنامه‌ی درمانی آن‌ها اندوسکوپی یا جراحی وجود داشت، برای مدت ۱۴ روز تجویز شد. کورکومین‌ها در همه‌ی نمونه‌های ادرار، ۹ مورد از ۲۴ نمونه‌ی خون و ۲۳ مورد از نمونه‌ی بیوپسی کولون شناسایی شد. کورکومین گلوکورونید که اصلی‌ترین فرم کورکومین کونژوگه بود، در ۲۹ مورد از ۳۵ نمونه‌ی بیوپسی شناسایی شد. کورکومین موضعی، بعد از چندین بار شستشوی بافت به صورت فعال در بافت کولون قابل شناسایی بود. همچنین، هیچ تجمع سیستمیک به دنبال مصرف کورکومین دیده نشد که نشان‌دهنده‌ی ایمنی این ترکیب است (۴۸).

این نتایج، نشان می‌دهد که مصرف کورکومین از نظر ایمنی و سمیت جای نگرانی ندارد. همچنین، کورکومین می‌تواند به عنوان یک ترکیب مؤثر در پیش‌گیری و کنترل سرطان روده‌ی بزرگ و جلوگیری از گسترش و متاستاز تومور استفاده شود، اما مطالعات بالینی بیشتری لازم است تا دز مؤثر و اثربخشی این ترکیب در مراحل مختلف سرطان روده‌ی بزرگ و مکانیسم اثر آن مشخص شود.

نتیجه‌گیری

مطالعات مختلف، اثربخشی کورکومین را در پیش‌گیری و درمان سرطان روده‌ی بزرگ نشان داده است. این ترکیب از مسیرهای مولکولی مختلف اثر می‌کند و سبب مهار رگ‌زایی، تکثیر سلول و متاستاز می‌شود. مطالعات بالینی، عدم سمیت و اثربخشی این ترکیب را نشان داده‌اند. با وجود این، دریافت کورکومین همراه با غذا به عنوان جزیی از ادویه‌ی زردچوبه به علت فراهمی زیستی کم و حلالیت پایین و فارماکوکینتیک ضعیف، اثربخشی آن را کاهش می‌دهد. فرمولاسیون‌های جدید کورکومین و استفاده از نانوذرات، لیپوزوم‌ها و میسل‌ها، می‌تواند بر این مشکل فایده‌آید و کورکومین را به یک ترکیب مؤثر در پیش‌گیری و درمان سرطان روده‌ی بزرگ در کنار داروهای رایج شیمی‌درمانی تبدیل کند.

۲۲۰۰-۴۴۰ میلی‌گرم در روز تجویز شد. این عصاره، دارای ۱۸۰-۳۶ میلی‌گرم کورکومین بود و درمان برای ۴ ماه ادامه یافت. این دزها، به خوبی توسط بیماران تحمل شد و هیچ مورد مسمومیت دیده نشد. مصرف ۴۴۰ میلی‌گرم برای ۲۹ روز با ۵۹ درصد کاهش فعالیت Lymphocytic glutathione S-transferase - نشانگر زیستی برای پی‌گیری اثرات پیش‌گیری در رژیم‌های درمانی سرطان روده‌ی بزرگ (۴۱) - بود. این اثر در دزهای بالاتر دیده نشد. علاوه بر آن، سطح Carcinoembryonic antigen (CEA) در یک بیمار که دز ۴۴۰ میلی‌گرم در روز را مصرف می‌کرد، ۴۰ درصد کاهش داشت، اما سطح 1-Methylguanosine (MIG) - شاخصی برای شناسایی آسیب DNA که منجر به سرطان می‌شود (۴۲) - در سلول‌های خون بیماران ثابت بود و با درمان تغییر نکرد. نه کورکومین و نه متابولیت‌های آن در خون و ادرار شناسایی نشد. با وجود این نتایج، به علت تعداد کم افراد در این مطالعه، نمی‌توان گفت که این دز اثر پیش‌گیری در درمان سرطان روده‌ی بزرگ دارد (۴۳).

در یک مطالعه در زمینه‌ی تشدید دز، کورکومین در دزهای ۱۲-۰/۵ گرم در روز به بیماران مبتلا به ضایعات پیش‌سرطانی به مدت ۳ ماه تجویز شد؛ تا دز ۸ گرم در روز هیچ اثر سمی دیده نشد. در دز بالاتر (۱۲ گرم در روز) بیماران به علت عدم پذیرفتن حجم بالای قرص‌ها از مطالعه خارج شدند. تا دز کمتر از ۴ گرم، غلظت کورکومین در سرم خون قابل شناسایی نبود. در دزهای بالاتر، پیک غلظت کورکومین ۲-۱ ساعت بعد از خوردن قرص‌ها بود که به تدریج در طی ۱۲ ساعت کاهش پیدا می‌کرد (۴۴).

در یک مطالعه‌ی بالینی، مرحله‌ی یک کورکومین در دزهای ۳/۶-۰/۴۵ گرم به ۱۵ بیمار مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ پیشرفته برای مدت ۴ ماه تجویز شد. این بیماران، به شیمی‌درمانی مقاوم بودند. در این مطالعه نیز درمان کورکومین به خوبی توسط بیماران تحمل شد و در هیچ یک از دزها، سمیت دیده نشد. اگر چه میزان بدخیمی که با بررسی سطح نشانگرهای توموری در خون اندازه‌گیری می‌شد، تغییر نکرد، اما سطح پروستاگلاندین E2 و فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ کاهش پیدا کرد (۴۵).

در مطالعه‌ی دیگری، کپسول‌های کورکومین ۴۵۰، ۱۸۰۰ و ۳۶۰۰ میلی‌گرم روزانه به بیماران مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ برای مدت ۷ روز تجویز شد. کورکومین در دز ۳۶۰۰ میلی‌گرم، سطح MIG را به طور قابل توجهی کاهش داد، اما سطح آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ تغییر نکرد. در این مطالعه، نشان داده شد که دز ۳۶۰۰ میلی‌گرم از نظر فارماکولوژیک مؤثر است (۴۶).

همچنین، در یک مطالعه‌ی دیگر به ۱۲۶ بیمار مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ قبل از عمل جراحی کورکومین با دز ۳۶۰ میلی‌گرم با

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر با حمایت مالی مؤسسه‌ی ملی توسعه‌ی تحقیقات علوم

پزشکی کشور (Grant شماره‌ی ۹۵۸۷۳۹ و ۹۵۸۳۴۹) انجام شده است.

References

- Burt RW, Barthel JS, Dunn KB, David DS, Drellichman E, Ford JM, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colorectal cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8(1): 8-61.
- Foo W, Young JM, Solomon MJ, Wright CM. Family history? The forgotten question in high-risk colorectal cancer patients. *Colorectal Dis* 2009; 11(5): 450-5.
- Temraz S, Mukherji D, Shamseddine A. Potential targets for colorectal cancer prevention. *Int J Mol Sci* 2013; 14(9): 17279-303.
- DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(4): 252-71.
- Park JM, Lee HJ, Yoo JH, Ko WJ, Cho JY, Hahm KB. Overview of gastrointestinal cancer prevention in Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29(6): 855-67.
- Shanmugam MK, Rane G, Kanchi MM, Arfuso F, Chinnathambi A, Zayed ME, et al. The multifaceted role of curcumin in cancer prevention and treatment. *Molecules* 2015; 20(2): 2728-69.
- Rafiemanesh H, Pakzad R, Abedi M, Kor Y, Moludi J, Towhidi F, et al. Colorectal cancer in Iran: Epidemiology and morphology trends. *EXCLI J* 2016; 15: 738-44.
- Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(8): 1893-907.
- Hoseini S, Moaddabshoar L, Hemati S, Mohammadianpanah M. An overview of clinical and pathological characteristics and survival rate of colorectal cancer in Iran. *Ann Colorectal Res* 2014; 2(1): 1-8.
- Ganesh B, Talole SD, Dikshit R. A case-control study on diet and colorectal cancer from Mumbai, India. *Cancer Epidemiol* 2009; 33(3-4): 189-93.
- Cress RD, Morris C, Ellison GL, Goodman MT. Secular changes in colorectal cancer incidence by subsite, stage at diagnosis, and race/ethnicity, 1992-2001. *Cancer* 2006; 107(5 Suppl): 1142-52.
- Abdifard E, Amini S, Bab S, Masroor N, Khachian A, Heidari M. Incidence trends of colorectal cancer in Iran during 2000-2009: A population-based study. *Med J Islam Repub Iran* 2016; 30: 382.
- Haggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22(4): 191-7.
- Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9726): 1624-33.
- Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23(7): 683-8.
- Kong CK, Roslani AC, Law CW, Law SC, Arumugam K. Impact of socio-economic class on colorectal cancer patient outcomes in Kuala Lumpur and Kuching, Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11(4): 969-74.
- Ciccolallo L, Capocaccia R, Coleman MP, Berrino F, Coebergh JW, Damhuis RA, et al. Survival differences between European and US patients with colorectal cancer: role of stage at diagnosis and surgery. *Gut* 2005; 54(2): 268-73.
- Jordan BC, Mock CD, Thilagavathi R, Selvam C. Molecular mechanisms of curcumin and its semisynthetic analogues in prostate cancer prevention and treatment. *Life Sci* 2016; 152: 135-44.
- Qadir MI, Naqvi ST, Muhammad SA. Curcumin: A Polyphenol with molecular targets for cancer control. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17(6): 2735-9.
- Hosseini M, Hassanian SM, Mohammadzadeh E, ShahidSales S, Maftouh M, Fayazbakhsh H, et al. Therapeutic potential of curcumin in treatment of pancreatic cancer: current status and future perspectives. *J Cell Biochem* 2017; 118(7): 1634-8.
- Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(12): 915-28.
- Yang YL, Li XM. The IAP family: Endogenous caspase inhibitors with multiple biological activities. *Cell Res* 2000; 10(3): 169-77.
- Guo LD, Jiao ZX, Song Y, Teng WH, Liu Z, Liu JZ. Study on functions and mechanism of curcumin in inducing colorectal carcinoma cells LoVo apoptosis. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2013; 38(13): 2191-6. [In Chinese].
- Mohanty C, Sahoo SK. The in vitro stability and in vivo pharmacokinetics of curcumin prepared as an aqueous nanoparticulate formulation. *Biomaterials* 2010; 31(25): 6597-611.
- Singer II, Kawka DW, Schloemann S, Tessner T, Riehl T, Stenson WF. Cyclooxygenase 2 is induced in colonic epithelial cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115(2): 297-306.
- Li L, Aggarwal BB, Shishodia S, Abbruzzese J, Kurzrock R. Nuclear factor-kappaB and I kappaB kinase are constitutively active in human pancreatic cells, and their down-regulation by curcumin (diferuloylmethane) is associated with the suppression of proliferation and the induction of apoptosis. *Cancer* 2004; 101(10): 2351-62.
- Han SS, Chung ST, Robertson DA, Ranjan D, Bondada S. Curcumin causes the growth arrest and apoptosis of B cell lymphoma by downregulation of egr-1, c-myc, bcl-XL, NF-kappa B, and p53. *Clin Immunol* 1999; 93(2): 152-61.
- He ZY, Shi CB, Wen H, Li FL, Wang BL, Wang J. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin.

- Cancer Invest 2011; 29(3): 208-13.
29. Roy S, Yu Y, Padhye SB, Sarkar FH, Majumdar AP. Difluorinated-curcumin (CDF) restores PTEN expression in colon cancer cells by down-regulating miR-21. *PLoS One* 2013; 8(7): e68543.
 30. Qiao L, Wong BC. Targeting apoptosis as an approach for gastrointestinal cancer therapy. *Drug Resist Updat* 2009; 12(3): 55-64.
 31. Patel BB, Gupta D, Elliott AA, Sengupta V, Yu Y, Majumdar AP. Curcumin targets FOLFOX-surviving colon cancer cells via inhibition of EGFRs and IGF-1R. *Anticancer Res* 2010; 30(2): 319-25.
 32. Liu LB, Duan CN, Ma ZY, Xu G. Curcumin inhibited rat colorectal carcinogenesis by activating PPAR-gamma: an experimental study. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2015; 35(4): 471-5. [In Chinese].
 33. Li B, Xu W, Luo C, Gozal D, Liu R. VEGF-induced activation of the PI3-K/Akt pathway reduces mutant SOD1-mediated motor neuron cell death. *Brain Res Mol Brain Res* 2003; 111(1-2): 155-64.
 34. Slupianek A, Nieborowska-Skorska M, Hoser G, Morrione A, Majewski M, Xue L, et al. Role of phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway in nucleophosmin/anaplastic lymphoma kinase-mediated lymphomagenesis. *Cancer Res* 2001; 61(5): 2194-9.
 35. Johnson SM, Gulhati P, Arrieta I, Wang X, Uchida T, Gao T, et al. Curcumin inhibits proliferation of colorectal carcinoma by modulating Akt/mTOR signaling. *Anticancer Res* 2009; 29(8): 3185-90.
 36. Yan C, Jamaluddin MS, Aggarwal B, Myers J, Boyd DD. Gene expression profiling identifies activating transcription factor 3 as a novel contributor to the proapoptotic effect of curcumin. *Mol Cancer Ther* 2005; 4(2): 233-41.
 37. Subramaniam A, Shanmugam MK, Perumal E, Li F, Nachiyappan A, Dai X, et al. Potential role of signal transducer and activator of transcription (STAT)3 signaling pathway in inflammation, survival, proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1835(1): 46-60.
 38. Rajitha B, Nagaraju GP, Shaib WL, Alese OB, Snyder JP, Shoji M, et al. Novel synthetic curcumin analogs as potent antiangiogenic agents in colorectal cancer. *Mol Carcinog* 2017; 56(1): 288-99.
 39. Roy HK, Olusola BF, Clemens DL, Karolski WJ, Ratashak A, Lynch HT, et al. AKT proto-oncogene overexpression is an early event during sporadic colon carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2002; 23(1): 201-5.
 40. Zhang J, Feng Z, Wang C, Zhou H, Liu W, Kanchana K, et al. Curcumin derivative WZ35 efficiently suppresses colon cancer progression through inducing ROS production and ER stress-dependent apoptosis. *Am J Cancer Res* 2017; 7(2): 275-88.
 41. Szarka CE, Pfeiffer GR, Hum ST, Everley LC, Balshem AM, Moore DF, et al. Glutathione S-transferase activity and glutathione S-transferase mu expression in subjects with risk for colorectal cancer. *Cancer Res* 1995; 55(13): 2789-93.
 42. Marnett LJ. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res* 1999; 424(1-2): 83-95.
 43. Sharma RA, McLelland HR, Hill KA, Ireson CR, Euden SA, Manson MM, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7(7): 1894-900.
 44. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001; 21(4B): 2895-900.
 45. Sharma RA, Euden SA, Platton SL, Cooke DN, Shafayat A, Hewitt HR, et al. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res* 2004; 10(20): 6847-54.
 46. Garcea G, Berry DP, Jones DJ, Singh R, Dennison AR, Farmer PB, et al. Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(1): 120-5.
 47. Carroll RE, Benya RV, Turgeon DK, Vareed S, Neuman M, Rodriguez L, et al. Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4(3): 354-64.
 48. Irving GR, Howells LM, Sale S, Kralj-Hans I, Atkin WS, Clark SK, et al. Prolonged biologically active colonic tissue levels of curcumin achieved after oral administration--a clinical pilot study including assessment of patient acceptability. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; 6(2): 119-28.

Role of Curcumin in Prevention and Treatment of Colorectal Cancer: The Mechanisms

Reyhaneh Moradi-Marjaneh¹, Seyed Mahdi Hassanian², Amir Avan³, Majid Khazaei⁴

Review Article

Abstract

Colorectal cancer is the fourth common cancer and third cause of death due to cancer in the world. Chemotherapy plus surgery are the routine methods in treatment of colorectal cancer. Cytotoxic drugs such as 5-fluorouracil, oregalin, and leucovorin in treating colorectal cancer have several side effects for patients. On the other hand, finding new components to improve drug responsiveness, reduce drug dosage and therefore, reduce side effects of chemotherapy are important. Curcumin is a substance of plant origin with antioxidative, anti-inflammatory, and antibacterial properties. In addition, it has antitumor effects in preclinical, and phases I and II clinical studies in various cancers such as prostate, breast, colon, and pancreas. The results of these studies indicated the efficacy, more tolerance among patients, and improving the quality of life. In this article, we reviewed the role of curcumin in colorectal cancer and the involved mechanisms.

Keywords: Curcumin, Cancer, Colorectal

Citation: Moradi-Marjaneh R, Hassanian SM, Avan A, Khazaei M. **Role of Curcumin in Prevention and Treatment of Colorectal Cancer: The Mechanisms.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(441): 969-77.

1- PhD Student, Department of Medical Physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Assistant Professor, Department of Medical Biochemistry, School of Medicine AND Metabolic Syndrome Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Assistant Professor, Department of Modern Sciences and Technologies, School of Medicine AND Cancer Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Professor, Department of Medical Physiology, School of Medicine AND Neurogenic Inflammation Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Corresponding Author: Majid Khazaei, Email: khazaeim@mums.ac.ir

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 35, No. 441, 1st Week October 2017

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

Email: publications@mui.ac.ir

Office:

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

Tel/fax: +98 31 37922291

Email: jims@med.mui.ac.ir

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

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

FaRa Publishing House (Farzanegan Radandish)

Email: farapublications@gmail.com

<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international 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.