

مقاله های پژوهشی

- بررسی تأثیر ترکیب مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و بلوک کننده های گیرنده ی آنژیوتانسین بر پیشرفت بیماری کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با تجویز هر یک از این دو دارو به تنهایی ۱
 هوشنگ سنگدل، محمدرضا تمدن، علیرضا داشپور، حسین غضنفری، سمانه خدادادی، حمید نصری
- مقایسه ی تأثیر ترکیب فیبرینوژن سنتتیک و آلبومین با پلاسما ی تازه منجمد شده در پیش گیری از اختلالات انعقادی جراحی قلب اطفال ۱۱
 سید غلامرضا معصومی، حمید بیگدلیان، سید مسعود موسویان، اصغر رضایی، حسین عابدی، محسن ضیایی فرد
- بررسی تأثیر افزودن پتیدین یا سوفتانیل به مارکائین اینتراکال بر پیش گیری از لوز بعد از عمل جراحی دیسک کمر ۲۰
 محمدعلی عطاری، امیر زبایان
- اثر محیط هیپوکسی روی بیان mir-21 و mir-130a در سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از بافت چربی موش در دو مرحله ی Primary و Immortality ۲۸
 شقایق حق جوی جوانمرد، نجمیه پاکبازی، لاله رفیعی

گزارش مورد

- گزارش مورد: رهایی مادر باردار مبتلا به آمبولی ریه از مرگ، به دنبال خونریزی وسیع ناشی از جفت پرکرتا با تهاجم به مثانه ۳۵
 بهزاد ناظم رعایا، هتاف غاسمی-تهرانی

Original Articles

- The Combined Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on the Progressing of Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes Compared to Single Administration of Each of These Two Drugs 10
 Houshang Sanadgol, Mohammad Reza Tamadon, Alireza Dashipour, Hussein Ghazanfari, Samaneh Khodadadi, Hamid Nasri
- Comparing the Efficacy of Synthetic Fibrinogen Plus Albumin to Fresh Frozen Plasma in The Prevention of Coagulation Disorders in Pediatric Heart Surgery 19
 Seyed Gholamreza Masoumi, Hamid Bigdelian, Seyed Masoud Mousavian, Asghar Mirzaei, Hossein Abedi, Mohsen Ziaefard
- The Effect of Adding Sufentanyl or Pethidine to Intrathecal Marcaine for Prevention of Post-Operative Shivering in Patients Undergoing Herniated Disk Surgery 27
 Mohammadali Attari, Amir Zibaeian
- Effect of Hypoxia on mir-21 and mir-130a Expression in Murine Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in Primary and Immortality Phases 34
 Shaghayegh Haghjooy-Javanmard, Najmijeh Pakyari, Laleh Rafiee

Case Report

- Case Report: Saving a Pregnant Woman from Pulmonary Embolism and Massive Hemorrhage due to Placenta Precreta with Invasion to Bladder 40
 Behzad Nazemroaya, Hatav Ghasemi-Tehrani



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و چهارم، شماره (۳۶۹)، بهمنه اول فروردین ۱۳۹۵

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، صفحه آرایی، بازمینی، طراحی، چاپ و
پشتیبانی آنلاین)

انتشارات فرزاتگان راداندیش

E-mail: f.radandish@gmail.com
http://www.farapub.com

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

E-mail: 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

E-mail: jims@med.mui.ac.ir

http://www.journals.mui.ac.ir/jims

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)

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

راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

هیأت تحریریه پس از دریافت مقالات اقدام به بررسی مقاله از لحاظ ساختاری و موضوعی می‌نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می‌شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع‌تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۲۵-۲۰ روز می‌باشد. لازم به ذکر است داوری و انتشار مقاله در این هفته نامه مستلزم پرداخت هزینه است. لذا پس از انجام مراحل داوری و پذیرش مقاله و قبل از صدور نامه پذیرش، لازم است نویسندگان محترم فرایند مالی را تکمیل نمایند.

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

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

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.

- زبان رسمی مجله، فارسی است و مقالات فقط به زبان فارسی همراه با چکیده انگلیسی قابل پذیرش هستند.

- دست‌نوشته‌های به زبان‌های غیر از فارسی و ترجمه شده در این مجله منتشر نمی‌شود.

- مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.

- این مجله مقالات شامل انواع اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را در منتشر می‌نماید.

- فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین نیز توسط این مجله انتشار می‌یابد.

• مقالات قابل انتشار در مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان شامل موارد زیر می‌باشند.

الف- مقالات پژوهشی اصیل: مقالات علمی- پژوهشی با حداکثر حجم ۲۵۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و 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 مسؤل). 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 مسؤل 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 نویسنده یا نویسندگان با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤل و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان‌نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

- ذکر اسامی نویسنده یا نویسندگان با 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 اختتامی 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 تأثیر ترکیب مهار کننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و بلوک کننده‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین بر پیشرفت بیماری کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با تجویز هر یک از این دو دارو به تنهایی..... ۱
هوشنگ سندگل، محمدرضا تمدن، علیرضا داشی‌پور، حسین غضنفری، سمانه خدادادی، حمید نصری

مقایسه‌ی تأثیر ترکیب فیبرینوژن سنتتیک و آلبومین با پلاسما‌ی تازه منجمد شده در پیش‌گیری از اختلالات انعقادی جراحی قلب اطفال..... ۱۱
سید غلامرضا معصومی، حمید بیگدلیان، سید مسعود موسویان، اصغر رضایی، حسین عابدی، محسن ضیایی‌فرد

بررسی تأثیر افزودن پتیدین یا سوفتتانیل به مارکائین اینتراتکال بر پیش‌گیری از لرز بعد از عمل جراحی دیسک کمر..... ۲۰
محمدعلی عطاری، امیر زیباییان

اثر محیط هیپوکسی روی بیان **mir-21** و **amir-130** در سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از بافت چربی موش در دو مرحله‌ی **Immortality** و **Primary**..... ۲۸
شقایق حق‌جوی جوانمرد، نجمیه پاکبازی، لاله رفیعی

گزارش مورد

گزارش مورد: رهایی مادر باردار مبتلا به آمبولی ریه از مرگ، به دنبال خونریزی وسیع ناشی از جفت پرکرتا با تهاجم به مثانه..... ۳۵
بهزاد ناظم رعایا، هتاو قاسمی تهرانی

بررسی تأثیر ترکیب مهار کننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و بلوک کننده‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین بر پیشرفت بیماری کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با تجویز هر یک از این دو دارو به تنهایی

هوشنگ سندگل^۱، محمدرضا تمدن^۲، علیرضا داشی‌پور^۳، حسین غضنفری^۴، خدادادی سمانه^۵، حمید نصری^۶

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مهار سیستم رنین- آنژیوتانسین در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی منجر به کاهش پروتئینوری و نیز کاهش سرعت پیشرفت نارسایی کلیه می‌گردد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر توأم مهار کننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEIs یا Angiotensin converting enzyme inhibitors) و بلوک کننده‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین (ARBs یا Angiotensin receptor blockers) بر پیشرفت بیماری کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با تجویز هر یک از این دو دارو به تنهایی بود.

روش‌ها: ۹۰ بیمار مبتلا به نفروپاتی دیابتی نوع ۲ به صورت تصادفی در سه گروه دریافت کننده‌ی کاپتوپریل، لوزارتان و کاپتوپریل به همراه لوزاتان قرار گرفتند. پروتئینوری در فواصل زمانی قبل از شروع درمان، ۲، ۶ و ۱۲ ماه و کلیانس کراتینین در قبل و بعد از درمان در بیماران اندازه‌گیری شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS استفاده از آزمون‌های آماری Repeated measures ANOVA، Fisher's least significant difference (Fisher's LSD) و Independent t انجام شد.

یافته‌ها: پروتئینوری بیماران در تمامی گروه‌ها با مصرف دارو بهبود یافت و از شدت آن کاسته شد ($P < 0/001$). این کاهش، در گروه درمان ترکیبی بیشتر از سایر گروه‌ها بود ($P = 0/026$). کلیانس کراتینین در هیچ یک از گروه‌ها، تفاوت معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: استفاده از دسته‌های دارویی ACEIs و ARBs در کاهش پروتئینوری در نفروپاتی دیابتی نوع ۲ مؤثر بود، اما درمان ترکیبی از این دو دسته‌ی دارویی به صورت معنی‌داری نتایج بهتری در کاهش پروتئینوری داشت. با این حال، استفاده از این داروها در بهبود کلیانس کراتینین اثر قابل ملاحظه‌ای نداشت.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، Angiotensin converting enzyme inhibitors، Angiotensin receptor blockers، پروتئینوری

ارجاع: سندگل هوشنگ، تمدن محمدرضا، داشی‌پور علیرضا، غضنفری حسین، خدادادی سمانه، نصری حمید. بررسی تأثیر ترکیب مهار کننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و بلوک کننده‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین بر پیشرفت بیماری کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با تجویز هر یک از این دو دارو به تنهایی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۶۹): ۱-۱۰

مقدمه

دیابت، شایع‌ترین بیماری اندوکراین است که باعث ایجاد اختلالات متابولیک و درگیری عروقی و عصبی می‌شود که این اختلالات، باعث ایجاد عوارض نامطلوب در اغلب اندام‌های بدن نظیر رتینوپاتی، نفروپاتی و ... می‌گردد (۱-۷).

امروزه، دیابت یکی از مهم‌ترین مشکلات بهداشتی- درمانی و اجتماعی- اقتصادی جهان محسوب می‌شود. بر اساس پیش‌بینی سازمان بهداشت جهانی، انتظار می‌رود جمعیت بیماران مبتلا به دیابت از ۱۷۱ میلیون نفر در سال ۲۰۰۰ به ۳۶۶ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰ افزایش یابد (۸-۱۲). همچنین، بررسی‌ها حاکی از آن است که در

- ۱- استاد، گروه نفرولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۲- دانشیار، گروه نفرولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
- ۳- مربی، گروه تغذیه، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران
- ۴- دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران
- ۵- گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، فلاورجان، ایران
- ۶- استاد، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: hamidnasri@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: حمید نصری

البته با توجه به شیوع بیشتر دیابت نوع ۲ نسبت به نوع ۱، تعداد کل موارد مبتلا در نوع ۲ بیشتر است (۳۹-۳۶). شواهد اولیه‌ی نفروپاتی، وجود مقادیر بسیار پایین آلبومین در ادرار $20 \mu\text{g}/\text{min}$ یا $30 \text{ mg}/\text{day}$ است که به نام میکروآلبومینوری خوانده شده و بیمار مبتلا به میکروآلبومینوری به عنوان نفروپاتی اولیه در نظر گرفته می‌شود (۴۰). خطر نسبی بروز میکروآلبومینوری در دیابت نوع ۱ برابر ۳ و در دیابت نوع ۲ برابر $2/78$ گزارش شده است (۴۱).

افزایش فعالیت سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون (RAAS) یا Renin-angiotensin-aldosterone system یک عامل پاتولوژیک مهم در پیشرفت نفروپاتی دیابتی است. عوامل آسیب رسان این سیستم، محصول انتهایی آن یعنی آنژیوتانسین II است و اثرات آسیب رسان آن شامل انقباض عروقی، افزایش ترشح آلدوسترون، فیروز، ترمبوز، التهاب و اکسیداسیون می‌باشد. به طور تئوری، مهار RAAS اثرات مثبتی در جلوگیری از نفروپاتی دیابتی دارد. هدف اصلی در درمان نفروپاتی دیابتی، کنترل وضعیت گلیسمیک و درمان فشار خون با مهار کننده‌های سیستم RAAS می‌باشد (۴۲-۴۳).

به تازگی، مشخص شده است که بلوک کننده‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین (ARBs یا Angiotensin receptor blockers) نیز علاوه بر مهار کننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEIs یا Angiotensin converting enzyme inhibitors) باعث کند شدن روند پیشرفت نفروپاتی دیابتی می‌گردند و پروتئینوری را در دیابت نوع ۲ کاهش می‌دهند. این اثرات، اغلب وابسته به اثر داروها در کاهش فشار خون نمی‌باشد؛ از لحاظ تئوری، ترکیب ACEIs و ARBs باعث مهار مؤثرتر RAAS می‌شود (۴۴). مطالعات اخیر بر روی انسان و حیوان، نشان می‌دهد که در نفروپاتی دیابتی، افزایش فعالیت RAAS و تولید بیش از حد آنژیوتانسین II وجود دارد. آنژیوتانسین II اثرات شناخته شده‌ی مخربی بر روی سیستم قلبی-عروقی و کلیوی دارد. از این رو، مهار اثرات گیرنده‌ی آنژیوتانسین (AT1 یا Angiotensin II receptor type 1)، اثرات مثبتی در کاهش سرعت نفروپاتی دیابتی دارد (۴۵).

اثر بخشی ACEIs تنها مربوط به تأثیر آن‌ها بر روی فشار داخل گلومرولی کلیه نیست؛ بلکه تأثیر عمده‌ی آن‌ها، به دلیل کاهش تولید (TGF- β یا Transforming growth factor beta) و مهار RAAS می‌باشد (۴۶، ۴۱). هر داروی دیگری هم که بتواند RAAS را مهار کند، می‌تواند لافل به طور تئوری روی پروتئینوری و بهبود عملکرد کلیه یا حفظ عملکرد کلیه مؤثر واقع شود. بر این اساس، استفاده از ARBs مثل لوزارتان نیز اثرات کمک کننده دارد (۴۷). مطالعات قبلی نشان داده است که ترکیب ARBs و ACEIs، یکی از روش‌های درمانی رایج است و تأثیر آن از اثر هر کدام از داروها به

سال ۲۰۲۵ میلادی، بیش از ۷۵ درصد کل جمعیت مبتلایان به دیابت در کشورهای در حال توسعه خواهند بود (۱۷-۱۳). در کشور ما، حدود ۴ میلیون نفر مبتلا به دیابت هستند و سالانه به طور متوسط ۵۰۰ هزار نفر به این تعداد اضافه می‌شود. بر اساس پیش‌بینی کارشناسان سازمان بهداشت جهانی، میزان شیوع دیابت نوع ۲ در ایران در سال‌های ۲۰۰۰ و ۲۰۲۵ به ترتیب $7/5$ و $8/6$ درصد و بر مبنای آن جمعیت مبتلایان به دیابت در کشور، در این سال‌ها به ترتیب ۱۹۷۷۰۰۰ و ۵۱۲۵۰۰۰ برآورد شده است (۲۳-۱۸). بررسی‌ها نشان می‌دهد که عوارض غیر قابل برگشت دیابت ناشی از محصولات نهایی گلیکوزاسیون است که با ایجاد تغییر در ترکیب کلسترول، آلبومین، کلاژن و هموگلوبین، زمینه‌ی بروز عوارض مختلف را در مبتلایان به دیابت فراهم می‌سازد (۲۵-۲۴).

شیوع دیابت در ایران در حدود ۱۵ درصد می‌باشد. از این میزان، ۲۰-۱۵ درصد افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ و بقیه مبتلا به دیابت نوع ۲ هستند (۲۶).

نفروپاتی دیابتی، یک علت مهم بیماری و مرگ در بیماران مبتلا به دیابت است. در واقع، مرگ و میر بالای بیماران مبتلا به دیابت، اغلب در بیماران با پروتئینوری دیده می‌شود که نه فقط به دلیل بیماری مرحله‌ی انتهایی کلیه (End-stage renal disease یا ESRD) بلکه به دلیل عوارض قلبی-عروقی به خصوص در دیابت نوع ۲ می‌باشد (۳۰-۲۷).

نفروپاتی دیابتی، شایع‌ترین علت نارسایی مزمن کلیه در اروپا، آمریکا و ژاپن می‌باشد و علت ۴۵-۲۵ درصد بیماران که تحت درمان جایگزینی کلیه قرار می‌گیرند، دیابت است (۳۲-۳۱).

نفروپاتی ایجاد شده در دیابت نوع ۲ متفاوت از دیابت نوع ۱ است. میکروآلبومینوری یا نفروپاتی شدید، ممکن است حین تشخیص دیابت نوع ۲ وجود داشته باشد. پرفشاری خون به صورت شایع‌تری با میکروآلبومینوری یا نفروپاتی شدید همراه است و میکروآلبومینوری در دیابت نوع ۲ کمتر پیش‌بینی کننده‌ی نفروپاتی دیابتی و پیشرفت به نفروپاتی شدید می‌باشد. باید در نظر داشت که آلبومینوری در دیابت نوع ۲ ممکن است ثانویه به عوامل غیر مربوط به دیابت نظیر پرفشاری خون، نارسایی احتقانی قلب و بیماری‌ها یا عفونت‌های پروستات باشد. کنترل مناسب قند خون، سرعت پیشرفت میکروآلبومینوری در دیابت نوع ۱ و ۲ را کاهش می‌دهد (۳۳، ۱۴).

نارسایی مزمن کلیه در اثر دیابت، مهم‌ترین علت ESRD در سراسر جهان و مهم‌ترین علت مرگ زودرس بیماران مبتلا به دیابت می‌باشد (۳۵-۳۴). علت حدود ۴۰ درصد موارد ESRD، دیابت است. همچنین، حدود ۳۰ درصد مبتلایان به دیابت نوع ۱ و درصد کمتری از مبتلایان به دیابت نوع ۲ در نهایت دچار ESRD می‌گردند.

کاپتوپریل و یا لوزارتان می‌گردد. از طرف دیگر، بعضی مؤلفین اثر ضد پروتئینوری بیشتری را با دزهای بالاتر نشان داده‌اند (۵۵).

به دلیل نقش مهم میزان پروتئینوری بر روی پیشرفت بیماری‌های کلیوی، توصیه کرده‌اند که دز داروها در موارد پروتئینوری شدید تا حد تحمل افزایش یابد (۵۵).

با توجه به درصد بالای نفروپاتی دیابتی و مرگ و میر بالای بیماران مبتلا، اثرات مفید زودرس و دیررس ACEIs و ARBs و نیز کمبود اطلاعات در مورد اثرات این داروها بر بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر ترکیب ACEIs و ARBs بر پیشرفت بیماری کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با تجویز هر یک از این دو دارو به تنهایی، طرح ریزی و انجام شد.

روش‌ها

در یک مطالعه مقطعی، بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که به درمانگاه دیابت و نفروژنی بیمارستان علی اصغر (ع) و کلینیک خصوصی مراجعه نمودند، مورد بررسی قرار گرفتند. بیمارانی که در ادرار ۲۴ ساعته، پروتئینوری بیش از ۳۰۰ mg و در معاینه چشم پزشکی رتینوپاتی داشتند و در سونوگرافی آن‌ها شواهدی دال بر دیگر بیماری‌های کلیه و مجاری ادرار وجود نداشت، با تشخیص نفروپاتی دیابتی وارد مطالعه شدند. پروتئینوری حداقل باید در ۲ نوبت به فاصله ۱ ماه بالای ۳۰۰ mg می‌بود و در زمان جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته‌ی بیماران، نباید ورزش سنگین، کم‌آبی شدید، تب و عفونت ادراری می‌داشتند. بیمارانی که کلیترانس کراتینین کمتر از ۳۰ ml/min داشتند، بیماران با هیپرکالمی (پتاسیم سرم بیش از ۵ meq/l) و اسیدوز متابولیک متوسط یا شدید (بی‌کربنات سدیم کمتر از ۱۵ meq/l) از مطالعه حذف شدند. همچنین، افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی، ریوی و کبدی شدید و بیماران با بدخیمی شناخته شده و نیز بیمارانی که تحت درمان با داروهای تضعیف کننده‌ی سیستم ایمنی و سیتوتوکسیک بودند، از مطالعه حذف شدند. اختصاص بیماران به گروه‌های مورد مطالعه، از روش فاکتوریل تعداد احتمالات قرار گرفتن بیماران در هر یک از بلوک‌ها مشخص شد.

نمونه‌ی مورد مطالعه، شامل ۹۰ بیمار مبتلا به نفروپاتی دیابتی نوع ۲ بود. در این مطالعه، ۳ گروه ۳۰ نفره (شامل درمان با لوزارتان، درمان با کاپتوپریل و درمان با ترکیب کاپتوپریل و لوزارتان) مورد بررسی قرار گرفتند.

در هر مراجعه، فشار خون سیستمول و دیاستول تمامی بیماران اندازه‌گیری و ثبت شد. تمامی بیماران از لحاظ وضعیت عملکرد کلیه و پروتئینوری مورد بررسی قرار گرفتند. شرح حال تمام بیماران گرفته و معاینه‌ی فیزیکی انجام شد. در صورتی که فشار خون بیماران با یک دارو

تنهایی به مراتب بیشتر می‌باشد (۴۸).

مهم‌ترین مداخلات درمانی شامل کنترل قند خون، درمان پرفشاری خون و کاهش فشار داخل مویرگی، پایین آوردن سطح چربی خون و محدودیت پروتئین مصرفی می‌باشد. در مطالعات متعدد، نقش درمان پرفشاری خون با داروهای معمولی و ACEIs II مورد بررسی قرار گرفته و مشخص شده است که کاهش اولیه‌ی آلبومینوری در این بیماران، اثرات درمانی مفید و دیرپایی بر روی کاهش نرخ فیلتراسیون گلوبومرولی (GFR) یا Glomerular filtration rate دارد (۴۸-۴۴).

اثرات ضد پروتئینوری ACEIs در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی متغیر است. ACEIs در نفروپاتی دیابتی، اثرات محافظتی بر کلیه دارند که میزان این تأثیر، بیشتر از میزان قابل انتظار به دنبال کاهش فشار خون به تنهایی است (۴۹).

سیستم رنین - آنژیوتانسین، سرعت پیشرفت بیماری کلیوی را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ کاهش داده است، اما شواهد کمتری برای مبتلایان به دیابت نوع ۲ وجود دارد. همچنین، مطالعاتی بر روی اثر ARBs انجام شده است (۵۰). این داروها، اثرات مهم کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دارند و این محافظت، غیر وابسته به کاهش فشار خون می‌باشد (۵۱).

ACEIs سرعت نارسایی کلیه را در دیابت کاهش می‌دهند. در یک مطالعه‌ی بزرگ فقط ۷ درصد بیمارانی که میکروآلبومینوری داشتند و ACEIs دریافت کرده بودند، دچار نفروپاتی با پروتئینوری شدید شدند که در گروهی که دارونما دریافت کرده بودند، این مقدار ۲۱ درصد بود. این اثر ACEIs حتی توانست GFR را بهبود بخشد (۴۳، ۴۸).

در مطالعه‌ی، مصرف هم‌زمان ARB با ACEIs نسبت به ACEIs به تنهایی، اثرات بهتری داشته و بیشتر و بهتر فونکسیون کلیه‌ها را حفظ کرده است (۵۲).

مطالعه‌ی شهبازی و همکاران بر روی ترکیب ACEIs و ARBs که بر روی ۱۴۴ بیمار مبتلا به دیابت انجام گرفت، نشان داد که درمان دوگانه با ترکیب پیش‌گفته، بیش از درمان تک جانبه با هر یک از دو گروه دارویی یاد شده در کاهش پروتئینوری بیماران مبتلا به دیابت مؤثر است. این مطالعه، ثابت کرد که اثرات ضد پروتئینوری، حداقل در کوتاه مدت پیشرفت نارسایی کلیه را به تأخیر می‌اندازد (۵۳).

Luno و همکاران با بررسی ۴۵ بیمار مبتلا به نفروپاتی پروتئینوری اولیه، نشان دادند که ترکیب ACEIs و مسدود کننده‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین با دز کمتر نیز می‌تواند نقش مشابهی ایجاد کند (۵۴). همچنین، مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که دز پایین مهار دوگانه، باعث کاهش بیشتر فعالیت آنژیوتانسین II در مقایسه با دزهای بالای

متغیر کمی بین گروه‌ها در مقاطع زمانی خاص، از آزمون One-way ANOVA استفاده شد. برای مقایسه‌ی حالات ترکیبی، از Repeated measures ANOVA استفاده شد و در صورت معنی‌دار بودن تفاوت‌ها، از آزمون‌های Fisher's least significant difference (Fisher's LSD) و Independent t استفاده شد. همچنین، جهت مقایسه‌ی متغیرهای کیفی بین گروه‌ها از آزمون χ^2 کمک گرفته شد. کدهای ۱-۲، ۷-۹، ۱۱-۱۳، ۱۵، ۱۷-۱۸ مصوب کمیته‌ی کشوری اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی رعایت گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه، در مجموع ۹۰ بیمار مبتلا به نروپاتی دیابتی مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران برابر با $25/47 \pm 2/80$ سال و توزیع جنسی به صورت ۴۹ نفر (۵۴/۴ درصد) مرد و ۴۱ نفر (۴۵/۶ درصد) زن بود.

بین دو جنس از نظر سنی با استفاده از آزمون آماری Independent t تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد ($P = 0/200$).

در این مطالعه، میانگین مدت ابتلای بیماران به بیماری دیابت برابر با $14/30 \pm 6/66$ سال بود. بین گروه‌های مورد مطالعه و نیز دو جنس از نظر مدت ابتلای به دیابت تفاوت آماری معنی‌داری (به ترتیب $P = 0/200$ و $P = 0/600$) مشاهده نشد.

در بین بیماران، تعداد ۵۱ نفر (۷۵/۶ درصد) فشار خون کنترل شده و ۳۹ نفر (۳۴/۳ درصد) فشار خون کنترل نشده داشتند. همچنین، تعداد ۴۹ نفر (۴۵/۴ درصد) قند خون تحت کنترل و ۴۱ نفر (۶۴/۵ درصد) قند خون کنترل نشده داشتند.

از نظر مشخصات دموگرافیک و نیز تحت کنترل بودن فشار خون و قند خون، بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0/050$) (جدول ۱).

کنترل نمی‌شد، یا پروتئینوری یا ادم شدید داشتند، از مطالعه خارج می‌شدند و درمان چند دارویی برای آن‌ها لحاظ می‌شد که از نظر اخلاقی و آماری، لطمه‌ای به مطالعه وارد نگردد. برای تمام بیماران، آزمایش‌های اولیه به خصوص تعیین سطح پلاسماپی پتاسیم، بی‌کربنات، اوره، کراتینین، گلوکز و هموگلوبین A1c (Hemoglobin A1c) انجام شد. میزان پروتئینوری ۲۴ ساعته با جمع‌آوری ۲۴ ساعته‌ی ادرار و سنجش میزان پروتئین موجود در آن، تعیین گردید. کلیترانس کراتینین بیماران از طریق تقسیم حاصل‌ضرب کراتینین ادرار در حجم ادرار به حاصل‌ضرب کراتینین پلاسما در ۱۴۴۰ محاسبه شد. میزان GFR نیز برای هر یک از بیماران در ابتدا و در هر مراجعه محاسبه شد. تمامی اطلاعات ذکر شده و همچنین، طول مدت ابتلا به بیماری، از زمان تشخیص در فرم اطلاعاتی آماده شده ثبت گردید.

سپس، بیماران به صورت تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند: گروه اول تحت درمان با ۵۰ mg کاپتوپریل روزانه در دو دز، گروه دوم تحت درمان با ۱۰۰ mg لوزارتان روزانه در دو دز و گروه سوم تحت درمان با ترکیب این دو گروه دارویی با دز پیش‌گفته قرار گرفتند. دو هفته پس از شروع درمان، تمام بیماران از لحاظ بروز عوارض احتمالی شامل وضعیت پتاسیم سرم، اسیدوز متابولیک و عملکرد کلیه بررسی شدند و سپس بیماران در ماه‌های ۲، ۶ و ۱۲ پس از درمان معاینه شدند و بار دیگر ارزیابی‌های پیش‌گفته تکرار شد. همچنین، در ابتدای مطالعه و سپس در ماه‌های ۶ و ۱۲، هموگلوبین A1c و فشار خون از تمامی بیماران چک شد تا وضعیت کنترل قند خون و فشار خون آن‌ها بررسی شود. لازم به ذکر است که تمام داروها از یک شرکت انتخاب شدند. در ابتدای ورود به مطالعه، سطح لیپید بیماران نیز اندازه‌گیری و بررسی شد.

پس از جمع‌آوری داده‌ها و تشکیل بانک اطلاعاتی با استفاده از برنامه‌ی نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) تحلیل داده‌ها در سطح معنی‌داری $P < 0/050$ انجام شد. جهت مقایسه‌ی شاخص‌های دارای

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک بیماران بر حسب گروه‌های مورد مطالعه

مقدار P*	ACEIs	ARBs	ACEIs + ARBs	گروه مورد مطالعه
۰/۸۶۰*	۴۶/۸۳ ± ۸/۱۲	۴۷/۹۰ ± ۸/۷۳	۴۷/۰۳ ± ۷/۹۷	سن میانگین ± انحراف معیار
۰/۸۳۰**	۱۷ (۵۶/۷)	۱۵ (۵۰/۰)	۱۷ (۵۶/۷)	جنس مرد [تعداد (درصد)]
	۱۳ (۴۳/۳)	۱۵ (۵۰/۰)	۱۳ (۴۳/۳)	زن [تعداد (درصد)]
۰/۶۶۰**	۱۸ (۶۰/۰)	۱۶ (۵۳/۳)	۲۱ (۷۰/۰)	قند خون کنترل شده [تعداد (درصد)]
	۱۲ (۴۰/۰)	۱۴ (۴۶/۷)	۹ (۳۰/۰)	کنترل نشده [تعداد (درصد)]
۰/۸۷۰**	۱۸ (۶۰/۰)	۱۶ (۵۳/۳)	۱۷ (۵۶/۷)	فشار خون کنترل شده [تعداد (درصد)]
	۱۲ (۴۰/۰)	۱۴ (۴۶/۷)	۱۳ (۴۳/۳)	کنترل نشده [تعداد (درصد)]

ACEIs: Angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs: Angiotensin receptor blockers

* آزمون Independent t ** آزمون χ^2

جدول ۲. اطلاعات پایه‌ی بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی مورد مطالعه

پارامتر آزمایشگاهی	گروه	ACEIs	ARBs	ACEIs + ARBs	مقدار *P
نیترژن اورهی خون (mg/dl)		۲۱/۵۶ ± ۹/۱۱	۲۵/۳۰ ± ۹/۷۷	۲۰/۹۰ ± ۹/۲۶	۰/۱۵۰
کراتینین سرم (mg/dl)		۱/۵۰ ± ۰/۳۳	۱/۵۴ ± ۰/۳۴	۱/۵۵ ± ۰/۴۱	۰/۸۸۰
کلیرانس کراتینین (ml/min)		۶۴/۳۶ ± ۲۳/۱۱	۶۵/۵۱ ± ۱۹/۱۷	۶۳/۵۴ ± ۲۳/۳۵	۰/۹۴۰
پروتئین ادرار ۲۴ ساعته (g/day)		۲/۷۰ ± ۰/۳۶	۲/۶۴ ± ۰/۳۵	۲/۵۱ ± ۰/۸۸	۰/۴۴۰

ACEIs: Angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs: Angiotensin receptor blockers

*آزمون One-way ANOVA

بحث

نفروپاتی دیابتی، یک علت مهم آسیب و مرگ در بیماران مبتلا به دیابت است. در واقع، مرگ و میر بالای این بیماران، اغلب در بیماران با پروتئینوری دیده می‌شود که نه فقط به دلیل ESRD بلکه به دلیل عوارض قلبی-عروقی به خصوص در دیابت نوع ۲ می‌باشد (۵۶، ۷-۶). افزایش فعالیت RAAS، یک عامل پاتولوژیک مهم در پیشرفت نفروپاتی دیابتی است. عوامل آسیب رسان این سیستم، محصول انتهایی آن یعنی آنژیوتانسین II می‌باشد و اثرات آسیب رسان آن شامل انقباض عروقی، افزایش ترشح آلدوسترون، فیروز، ترموبوز، التهاب و اکسیداسیو می‌باشد؛ به طور تئوری، مهار RAAS اثرات مثبتی در جلوگیری از نفروپاتی دیابتی دارد. مهم‌ترین مداخلات درمانی شامل کنترل قند خون در محدوده‌ی طبیعی، درمان فشار خون بالا با مهار کننده‌های RAAS و کاهش فشار داخل مویرگی، پایین آوردن سطح چربی خون و محدودیت پروتئین مصرفی می‌باشد (۵۷، ۱۴-۱۳).

در مطالعات متعددی نقش درمان فشار خون بالا با داروهای معمولی و ACEIs مورد بررسی قرار گرفته و مشخص شده است که کاهش اولیه‌ی آلبومینوری در این بیماران، اثرات درمانی مفید و دیرپایی روی کاهش GFR دارد (۵۹-۵۸، ۱۶).

همان‌گونه که در جدول ۲ مشاهده می‌شود، پروتئینوری بیماران در تمامی گروه‌ها با مصرف دارو بهبود یافته از شدت آن کاسته شد؛ به طوری که در هر سه گروه مورد مطالعه، از ماه دوم درمان این کاهش از نظر آماری معنی‌دار بود. با استفاده از آزمون Repeated measures ANOVA در مقایسه‌ی درون گروهی، $P < ۰/۰۰۱$ به دست آمد، اما این کاهش در هر سه گروه یکسان نبود و در مقایسه‌ی بین گروهی با استفاده از این آزمون آماری، $P = ۰/۰۲۶$ محاسبه شد.

با انجام آزمون Fisher's LSD جهت یافتن محل اختلاف بین گروه‌ها، مشخص شد که تغییرات پروتئینوری در گروه دریافت کننده‌ی ACEIs و ARBs به صورت معنی‌داری با دیگر گروه‌ها تفاوت داشت، اما بین تغییرات پروتئینوری در گروه دریافت کننده‌ی ACEIs و گروه دریافت کننده‌ی ARBs تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۳).

کلیرانس کراتینین قبل و بعد از درمان برای گروه‌های مورد مطالعه محاسبه شد. تغییرات کلیرانس کراتینین در هیچ یک از گروه‌های مطالعه از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین، تغییرات بین گروه‌ها نیز تفاوت آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشت ($P = ۰/۸۸۰$) (جدول ۴).

جدول ۳. پروتئینوری بیماران در زمان‌های مختلف درمان بر حسب گروه‌های مورد مطالعه

مقدار *P (بین گروهی)	پروتئین ۲۴ ساعته (g/day) (میانگین ± انحراف معیار)				گروه
	ماه دوازدهم درمان	ماه ششم درمان	ماه دوم درمان	قبل از درمان	
۰/۲۶۰	۲/۴۱ ± ۰/۳۴	۲/۴۳ ± ۰/۳۴	۲/۴۶ ± ۰/۳۴	۲/۵۰ ± ۰/۳۴	ACEIs
	۲/۳۶ ± ۰/۳۱	۲/۳۹ ± ۰/۳۱	۲/۴۰ ± ۰/۲۹	۲/۴۴ ± ۰/۲۸	ARBs
	۲/۱۰ ± ۰/۳۲	۲/۱۷ ± ۰/۳۴	۲/۲۲ ± ۰/۳۵	۲/۴۴ ± ۰/۳۱	ACEIs + ARBs
	۰/۰۰۱ >				مقدار *P (درون گروهی)

ACEIs: Angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs: Angiotensin receptor blockers

*آزمون Repeated measures ANOVA

جدول ۴. کلیرانس کراتینین قبل و بعد از درمان بر حسب گروه مورد مطالعه

مقدار *P (درون گروهی)	کلیرانس کراتینین (ml/min)		گروه
	انتهای درمان	قبل از درمان	
۰/۶۹۰	۶۴/۶۱ ± ۲۲/۸۱	۶۴/۳۶ ± ۲۳/۱۱	ACEIs
۰/۲۰۰	۶۵/۷۹ ± ۱۹/۱۸	۶۵/۵۱ ± ۱۹/۱۷	ARBs
۰/۳۷۰	۷۲/۶۳ ± ۶۵/۸۳	۶۳/۵۴ ± ۲۳/۳۵	ACEIs + ARBs
	۰/۸۸۰		مقدار *P (بین گروهی)

ACEIs: Angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs: Angiotensin receptor blockers

Paired t آزمون *

بعد از درمان تفاوت معنی داری از خود نشان نداد که این یافته نیز هماهنگ با مطالعات ذکر شده بود.

در مطالعه‌ی دیگری، Molitch و همکاران نشان دادند که درمان ضد فشار خون سرعت اختلال عملکرد کلیه و پروتئینوری را در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ کاهش می‌دهد (۶۴). این مسأله بیشتر زمانی رخ می‌دهد که هم‌زمان فشار داخل گلوامرولی نیز کاهش یابد (۶۵). در کل، درمان‌های ضد فشار خون بدون توجه به داروی مورد استفاده، گلوامرولوپاتی دیابتی را به تعویق می‌اندازد، اما برخی از داروها نسبت به بقیه تأثیر بیشتری دارند. کنترل دقیق فشار خون برای به تعویق انداختن نفروپاتی دیابتی بسیار ضروری است (۶۶-۷۰).

در یک مطالعه، هر ۱۰ mmHg کاهش در فشار خون سیستمول با کاهش ۱۲ درصدی در خطر نفروپاتی دیابتی همراه بوده است. در این میان، سهم عمده مربوط به درمان با ACEIs بوده، در حالی که درمان‌های ترکیبی با داروهایی مثل زرزپین، هیدرالازین، هیدروکلروتیازید نتایج کم‌رنگ‌تری به دنبال داشته است (۷۱).

این اثر ACEIs حتی توانسته است GFR را بهبود بخشد، هر چند که در مطالعه‌ی حاضر بهبود معنی داری در کلیرانس کراتینین مشاهده نشد (۷۲). به هر حال، مصرف هم‌زمان ACEIs و ARBs اثرات بهتری داشته است و نسبت به ACEIs در مواقعی که به تنهایی مصرف شده است، بیشتر و بهتر عملکرد کلیه‌ها را حفظ کرده است (۷۳)؛ در این مورد نیز مطالعه‌ی حاضر نکته‌ی مثبتی گزارش نکرد.

Schleich و همکاران در مطالعه‌ی خود، بلوک RAAS را در درمان آلبومینوری همراه با نفروپاتی دیابتی یا غیر دیابتی نه تنها مفید، بلکه ضروری دانسته‌اند. در این بررسی، استفاده از بلوک سه‌گانه با کمک ACEIs، ARBs و مهارکننده‌ی مستقیم رنین مانند Aliskiren مؤثر بوده است (۷۴). همچنین، در مطالعه‌ی Arici و Erdem، مهار دوگانه‌ی RAAS توسط ترکیب ACEIs و ARBs توصیه گردید. این ترکیب، در این مطالعه توانست باعث کاهش مؤثر پروتئینوری نسبت به درمان تک دارویی هر یک از این دسته داروها شود (۷۵).

اثرات ضد پروتئینوری ACEIs در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی، متغیر است. ACEIs در نفروپاتی دیابتی اثرات محافظتی بر کلیه دارند که میزان این تأثیر، بیشتر از میزان قابل انتظار به دنبال کاهش فشار خون به تنهایی است (۲۱، ۱۵). به تازگی، مشخص شده است که ARBs نیز علاوه بر ACEIs، باعث کند شدن روند پیشرفت نفروپاتی دیابتی می‌شود و پروتئینوری را در دیابت نوع ۲ کمتر می‌کند. این اثرات، اغلب وابسته به اثر داروها در کاهش فشار خون نمی‌باشد. به طور تئوری، ترکیب ACEIs و ARB باعث مهار مؤثرتر RAAS می‌شود (۶۰، ۱۵).

در این مطالعه، در ۹۰ بیمار مبتلا به نفروپاتی دیابتی، در تمامی گروه‌ها با مصرف دارو از شدت پروتئینوری کاسته شد و از ماه دوم درمان این کاهش از نظر آماری معنی دار بود؛ اما در هر سه گروه یکسان نبود. تغییرات پروتئینوری در گروه دریافت‌کننده‌ی ACEIs و ARBs به صورت معنی داری با دیگر گروه‌ها تفاوت داشت، اما بین تغییرات پروتئینوری در گروه دریافت‌کننده‌ی ACEIs و گروه دریافت‌کننده‌ی ARBs تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت.

تغییرات کلیرانس کراتینین در هیچ یک از گروه‌های مطالعه از نظر آماری معنی دار نبود و بین گروه‌ها نیز تفاوت آماری معنی داری با یکدیگر نداشت.

یافته‌های مطالعه‌ی شهبازیان و همکاران با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همخوانی داشت. در مطالعه‌ی پیش‌گفته به جای کاپتوپریل، از نالاپریل استفاده شده بود که برخی از تفاوت‌های مشاهده شده بین این دو مطالعه را می‌تواند توجیه کند (۶۱). Tan و همکاران نیز در مطالعه‌ی خود نشان دادند که درمان دو دارویی ACEIs و ARBs در کاهش پروتئینوری مؤثر بوده است که با مطالعه‌ی حاضر همخوانی دارد (۶۲). بر خلاف دو مطالعه‌ی پیش‌گفته، یافته‌های مطالعه‌ی Titan و همکاران تأثیر مثبتی برای درمان ترکیبی بلوک RAAS در کاهش پروتئینوری و بهبود عملکرد کلیه نشان نداد (۶۳)؛ البته در مطالعه‌ی حاضر نیز کلیرانس کراتینین به عنوان شاخصی از عملکرد کلیه قبل و

معنی‌داری نتایج بهتری در کاهش پروتئینوری دارد. هر چند، استفاده از این داروها در بهبود کلیترانس کراتینین اثر قابل ملاحظه‌ای از خود نشان نداد. پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های آتی، به مطالعه‌ی اثرات سایر داروهای دو گروه دارویی ACEIs و ARBs بپردازند.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دستیاری داخلی به شماره ۷۰۷/ت مصوب ۶ اردیبهشت ۱۳۹۴ حسین غضنفری در دانشگاه علوم پزشکی زاهدان می‌باشد. بدین وسیله از این دانشگاه جهت تأمین هزینه‌ی این مطالعه سپاسگزاری می‌گردد.

چنانچه گفته شد، یافته‌های مطالعه‌ی حاضر و سایر مطالعات، از مؤثرتر بودن ترکیب دوگانه‌ی ACEIs و ARBs حکایت دارد. همچنین، لازم به ذکر است که دیابت بیماری چند عاملی است (۷۶-۷۷) و شرایط هر بیمار نسبت به سایرین و حتی پاسخ به داروها در بین بیماران متفاوت است. این نکته در کنار تفاوت‌های روش کار در مطالعات مختلف را می‌توان از جمله علل تفاوت‌های مشاهده شده در مطالعات مختلف ذکر کرد.

نتیجه‌گیری نهایی این که استفاده از دسته‌های دارویی ACEIs و ARBs در کاهش پروتئینوری در نفروپاتی دیابتی در بیماران دیابت نوع ۲ مؤثر است، اما درمان ترکیبی از این دو دسته دارویی به صورت

References

- Roshan B, Stanton RC. A story of microalbuminuria and diabetic nephropathy. *J Nephropathol* 2013; 2(4): 234-40.
- Lala MA, Nazar CMJ, Lala HA, Singh JK. Interrelation between blood pressure and diabetes. *J Renal Endocrinol* 2015; 1(1): e05.
- Ghaderian SB, Hayati F, Shayanpour S, Beladi Mousavi SS. Diabetes and end-stage renal disease; a review article on new concepts. *J Renal Inj Prev* 2015; 4(2): 28-33.
- Rafieian-Kopaei M, Baradaran A. On the occasion of world diabetes day 2105; act today to change tomorrow. *J Renal Endocrinol* 2015; 1(1): e02.
- Nasri H, Behradmanesh S, Ahmadi A, Rafieian-Kopaei M. Impact of oral vitamin D (cholecalciferol) replacement therapy on blood pressure in type 2 diabetes patients; a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *J Nephropathol* 2014; 3(1): 29-33.
- Saki K, Eftekhari Z, Naghdi N, Bahmani M. Berberis vulgaris as an antihypertensive drug; berberine and oxycontin antihypertensive active ingredients. *J Prev Epidemiol* 2016; 1(1): e08.
- Motamedi P, Dehghani N, Kiani F, Torkamaneh S, Nasri H. New concepts in diabetic kidney disease. *J Nephropharmacol* 2015; 4(2): 47-8.
- Nasri H. Antioxidant therapy for hemodialysis patients. *Ann Res Antioxid* 2016; 1(1): e01.
- Khodadadi S. Role of herbal medicine in boosting immune system. *Immunopathol Persa* 2015; 1(1): e01.
- Moradi M, Rahimi Z, Amiri S, Rahimi Z, Vessal M, Nasri H. AT1R A1166C variants in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *J Nephropathol* 2015; 4(3): 69-76.
- Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Diabetes mellitus and renal failure: Prevention and management. *J Res Med Sci* 2015; 20(11): 1112-20.
- Hajian S. Positive effect of antioxidants on immune system. *Immunopathol Persa* 2015; 1(1): e02.
- Nazar CMJ. Significance of diet in chronic kidney disease. *J Nephropharmacol* 2013; 2(2): 37-43.
- Beladi-Mousavi SS, Hajibabaei K, Tamadon MR, Rafieian-Kopaei M. Relationship between free radicals and risk of kidney diseases; the role of antioxidants and their reaction mechanisms. *Ann Res Antioxid* 2016; 1(1): e02.
- Nazar CMJ. Mechanism of hypertension in diabetic nephropathy. *J Nephropharmacol* 2014; 3(2): 49-55.
- Amiri M, Hosseini SM. Diabetes mellitus type 1; is it a global challenge? *Acta Epidemiocriinol* 2016; 1(1): e02.
- Nasri H, Shirzad H, Baradaran A, Rafieian-Kopaei M. Antioxidant plants and diabetes mellitus. *J Res Med Sci* 2015; 20(5): 491-502.
- Mirhoseini M, Baradaran A, Rafieian-Kopaei M. Medicinal plants, diabetes mellitus and urgent needs. *J HerbMed Pharmacol* 2013; 2(2): 53-4.
- Nasri H, Abedi-Gheshlaghi Z, Rafieian-Kopaei M. Curcumin and kidney protection; current findings and new concepts. *Acta Persica Pathophysiol* 2016; 1(1): e01.
- Hajivandi A, Amiri M. World kidney day 2014: kidney disease and elderly. *J Parathyr Dis* 2014; 2(1): 3-4.
- Nasri H, Ardalan MR, Rafieian-Kopaei M. On the occasion of world hypertension day 2014. *J Parathyr Dis* 2014; 2(1): 5-6.
- Wiernsperger N. Metformin as a cellular protector; a synoptic view of modern evidences. *J Nephropharmacol* 2015; 4(1): 31-6.
- Momeni A. Cardiovascular complications of renal failure in hemodialysis patients. *Ann Res Dial* 2016; 1(1): e05.
- Nasri H, Ardalan MR, Rafieian-Kopaei M. Mechanistic impacts of medicinal plants in diabetic kidney disease. *Iran J Public Health* 2014; 43(9): 1311-3.
- Dehghan Shahreza F. Mechanistic impact of renal tubular cell protection by antioxidants. *Ann Res Antioxid* 2016; 1(1): e06.
- Tamadon MR, Ardalan MR, Nasri H. World kidney day 2013; acute renal injury; a global health warning. *J Parathyr Dis* 2013; 1(2): 27-8.
- Rasregari F. The healthy diet for cardiovascular disease. *Acta Persica Pathophysiol* 2016; 1(1): e02.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5):

- 1047-53.
29. Baradaran A. Lipoprotein(a), type 2 diabetes and nephropathy; the mystery continues. *J Nephropathol* 2012; 1(3): 126-9.
 30. Fallahzadeh MH, Fallahzadeh MA. On the occasion of World Kidney Day 2016; renal disease in children. *Acta Persica Pathophysiol* 2016; 1(1): e04.
 31. Momeni A, Nasri H. Concurrent diabetic nephropathy and C1q nephropathy in a young male patient: The first report in literature. *J Nephropathol* 2013; 2(3): 201-3.
 32. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving H. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2268-74.
 33. Tamadon MR, Baradaran A, Rafieian-Kopaei M. Antioxidant and kidney protection; differential impacts of single and whole natural antioxidants. *J Renal Inj Prev* 2013; 3(2): 41-2.
 34. Junaid Nazar C, Kindratt TB, Ahtizaz Ahmad S, Ahmed M, Anderson J. Barriers to the successful practice of chronic kidney diseases at the primary health care level; a systematic review. *J Renal Inj Prev* 2014; 3(3): 61-7.
 35. Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Kidney tubular cell protection; recent findings. *Iran J Pediatr* 2014; 24(6): 781-3.
 36. Komine N, Khang S, Wead LM, Blantz RC, Gabbai FB. Effect of combining an ACE inhibitor and an angiotensin II receptor blocker on plasma and kidney tissue angiotensin II levels. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(1): 159-64.
 37. Roozbeh J, Sagheb MM, Vafaie E. The association between blood pressure level and serum uric acid concentration in hemodialysis patients. *J Nephropathol* 2015; 4(3): 85-90.
 38. Nasri H, Baradaran A. Correlation of serum magnesium with dyslipidemia in maintenance hemodialysis patients. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2004; 47(4): 263-5.
 39. Kadkhodaei M, Sedaghat Z. Novel renoprotection methods by local and remote conditioning. *J Renal Inj Prev* 2014; 3(2): 37-8.
 40. Rouhi H, Ganji F. Effects of N-acetyl cysteine on serum lipoprotein (a) and proteinuria in type 2 diabetic patients. *J Nephropathol* 2013; 2(1): 61-6.
 41. Beladi-Mousavi S, Bashardoust B, Nasri H, Ahmadi A, Tolou-Ghamari Z, Hajian S, et al. The theme of the world diabetes day 2014; healthy living and diabetes; a nephrology viewpoint. *J Nephropharmacol* 2014; 3(2): 43-5.
 42. Rafieian-Kopaei M, Behradmanesh S, Kheiri S, Nasri H. Association of serum uric acid with level of blood pressure in type 2 diabetic patients. *Iran J Kidney Dis* 2014; 8(2): 152-4.
 43. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Grunfeld JP, Keane WF, Kurokawa K, et al. The losartan renal protection study--rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1(4): 328-35.
 44. Azizi M, Chatellier G, Guyene TT, Murieta-Geoffroy D, Ménard J. Additive effects of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure and renin release in sodium-depleted normotensives. *Circulation* 1995; 92: 825-34.
 45. Tavafi M. Diabetic nephropathy and antioxidants. *J Nephropathol* 2013; 2(1): 20-7.
 46. Hajivandi A, Amiri M. World Diabetes Day 2013: diabetes mellitus and nephrology. *J Nephropharmacol* 2013; 2(2): 31-2.
 47. Nasri H, Mubarak M. Extracapillary proliferation in IgA nephropathy; recent findings and new ideas. *J Nephropathol* 2015; 4(1): 1-5.
 48. Spasovski D. Renal markers for assessment of renal tubular and glomerular dysfunction. *J Nephropharmacol* 2013; 2(2): 23-5.
 49. Laight DW. Therapeutic inhibition of the renin angiotensin aldosterone system. *Expert Opin Ther Pat* 2009; 19(6): 753-9.
 50. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int* 1995; 47(6): 1703-20.
 51. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 870-8.
 52. Bjorck S, Mulec H, Johnsen SA, Norden G, Aurell M. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992; 304(6823): 339-43.
 53. Shahbazian HA, Shahbazian HB, Feghhi M, Ehsanpour A. A study on the effect of dual blockade of renin and angiotensin systems in control of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetic patients. *Jundishapur Sci Med J* 2008; 7(1): 85-91. [In Persian].
 54. Luno J, Barrio V, Goicoechea MA, Gonzalez C, de Vinuesa SG, Gomez F, et al. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system in primary proteinuric nephropathies. *Kidney Int Suppl* 2002; (82): S47-52.
 55. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, Grunfeld JP, McGill J, Mitch WE, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study. *Kidney International* 2003; 63(4): 1499-507.
 56. Dehghan Shahreza F. From oxidative stress to endothelial cell dysfunction. *J Prev Epidemiol* 2016; 1(1): e04.
 57. Winkelmayr WC, Fischer MA, Schneeweiss S, Wang PS, Levin R, Avorn J. Underuse of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in elderly patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(6): 1080-7.
 58. Weinberg MS, Weinberg AJ, Cord R, Zappe DH. The effect of high-dose angiotensin II receptor blockade beyond maximal recommended doses in reducing urinary protein excretion. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2001; 2(1 Suppl): S196-S198.

59. Baradaran A, Madihi Y, Merrikhi, AR, Rafieian-Kopaei M, Nasri H. Serum lipoprotein (a) in diabetic patients with various renal function not yet on dialysis. *Pak J Med Sci* 2013; 29(1): 354-7.
60. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 861-9.
61. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 851-60.
62. Tan F, Mukherjee JJ, Lee KO, Lim P, Liew CF. Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system is safe and effective in reducing albuminuria in Asian type 2 diabetic patients with nephropathy. *Singapore Med J* 2010; 51(2): 151-6.
63. Titan SM, Vieira M, Dominguez WV, Barros RT, Zatz R. ACEI and ARB combination therapy in patients with macroalbuminuric diabetic nephropathy and low socioeconomic level: a double-blind randomized clinical trial. *Clin Nephrol* 2011; 76(4): 273-83.
64. Molitch ME, de Fronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1): S79-S83.
65. Alebrahim-Dehkordy E, Khodadadi S, Mousavipanah Z, Nasri H. Herbal antioxidant and kidney. *Ann Res Antioxid* 2016; 1(1): e10.
66. Nasri H, Tavakoli M, Ahmadi A, Baradaran A, Nematbakhsh M, Rafieian-Kopaei M. Ameliorative effect of melatonin against contrast media induced renal tubular cell injury. *Pak J Med Sci* 2014; 30(2): 261-5.
67. Nasri H. Herbal drugs and new concepts on its use. *J Prev Epidemiol* 2016; 1(1): e01.
68. Nasri H, Baradaran A. B-mode ultrasonography of carotid and femoral arteries for calcified plaques in chronic renal failure, hemodialysis and kidney transplant patients. *Hong Kong Journal of Nephrology* 2004; 6(2): 109-11.
69. Madihi Y, Merrikhi AR, Baradaran A, Rafieian-Kopaei M, Shahinfard N, Ansari R, et al. Impact of Sumac on postprandial high-fat oxidative stress. *Pak J Med Sci* 2013; 29(1 Suppl): 340-5.
70. Nasri H, Sajjadih S, Mardani S, Momeni A, Merrikhi A, Madihi Y, et al. Correlation of immunostaining findings with demographic data and variables of Oxford classification in IgA nephropathy. *J Nephrothol* 2013; 2(3): 190-5.
71. Baradaran A, Madihi Y, Merrikhi A, Rafieian-Kopaei M, Nematbakhsh M, Asgari A, et al. Nephrotoxicity of hydroalcoholic extract of *Teucrium polium* in Wistar rats. *Pak J Med Sci* 2013; 29(1 Suppl): 329-33.
72. Rafieian-Kopaei M, Nasri H, Nematbakhsh M, Baradaran A, Gheissari A, Rouhi H, et al. Erythropoietin ameliorates gentamicin-induced renal toxicity: A biochemical and histopathological study. *J Nephrothol* 2012; 1(2): 109-16.
73. Behradmanesh S, Horestani MK, Baradaran A, Nasri H. Association of serum uric acid with proteinuria in type 2 diabetic patients. *J Res Med Sci* 2013; 18(1): 44-6.
74. Schleich F, Krzesinski JM, Pierard L, Scheen AJ. How I treat... by optimizing the blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Rev Med Liege* 2008; 63(4): 174-81.
75. Arici M, Erdem Y. Dual blockade of the renin-angiotensin system for cardiorenal protection: an update. *American Journal of Kidney Diseases* 2009; 53(2): 332-45.
76. Cordell H, Todd JA. Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. *Trends in Genetics* 1995; 11(12): 499-504.
77. Rafieian-Kopaei M, Baradaran A, Rafieian M. Plants antioxidants: From laboratory to clinic. *J Nephrothol* 2013; 2(2): 152-3.

The Combined Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on the Progressing of Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes Compared to Single Administration of Each of These Two Drugs

Houshang Sanadgol¹, Mohammad Reza Tamadon², Alireza Dashipour³, Hussein Ghazanfari⁴, Samaneh Khodadadi⁵, Hamid Nasri⁶

Original Article

Abstract

Background: Inhibition of the renin-angiotensin system in patients with diabetic nephropathy can reduce proteinuria and slow down renal impairment. In this study, we aimed to evaluate the preventive effects of prescribing both angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blockers (ARBs) for renal disease progression compared with administrating each of these two medications alone in patients with type 2 diabetes.

Methods: 90 patients with diabetic nephropathy were randomized into three groups: receiving captopril, losartan, and losartan in combination with captopril. Proteinuria was measured before, 2, 6 and 12 months after intervention, and creatinine clearance was measured before and after intervention. Repeated measures ANOVA, Fisher's least significant difference (Fisher's LSD), and t-test were used for data analysis by SPSS software.

Findings: Proteinuria was improved in all groups who received medication ($P < 0.001$). This reduction in the group who received losartan in combined to captopril was more than other groups ($P = 0.026$). Creatinine clearance was not significantly different between all groups.

Conclusion: Administration of ACEI or ARBs reduced proteinuria in patients suffering from diabetic nephropathy (due to type 2 diabetes) but prescribing both drugs had a significantly better outcome. However, creatinine clearance was not significantly improved in any of the groups.

Keywords: Diabetes mellitus, Angiotensin-converting enzyme inhibitors, Angiotensin receptor antagonists, Proteinuria

Citation: Sanadgol H, Tamadon MR, Dashipour A, Ghazanfari H, Khodadadi S, Nasri H. **The Combined Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on the Progressing of Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes Compared to Single Administration of Each of These Two Drugs.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(369): 1-10

1- Professor, Department of Nephrology, School of Medicine AND Nephrology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Associate Professor, Department of Nephrology, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3- Instructor, Department of Nutrition, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

4- Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

5- Department of Biology, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Falavarjan, Iran

6- Professor, Department of Internal Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Hamid Nasri, Email: hamidnasri@med.mui.ac.ir

مقایسه‌ی تأثیر ترکیب فیبرینوژن سنتتیک و آلبومین با پلاسمای تازه منجمد شده در پیش‌گیری از اختلالات

انعقادی جراحی قلب اطفال

سید غلامرضا معصومی^۱، حمید بیگدلیان^۲، سید مسعود موسویان^۳، اصغر رضایی^۴،
حسین عابدی^۵، محسن ضیایی‌فرد^۶

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: یکی از مشکلات مهم جراحی قلب اطفال، خونریزی پس از بای‌پاس قلبی- رویی است و تزریق پلاسمای تازه منجمد شده (FFP) یا Fresh frozen plasma) جهت جبران خون از دست رفته و پیش‌گیری از اختلالات انعقادی، به طور معمول اولین اقدامی است که برای بیمار انجام می‌گیرد، اما برخی مطالعات نشان داده است تزریق فیبرینوژن و آلبومین می‌تواند در جبران خون از دست رفته و پیش‌گیری از اختلالات انعقادی مؤثر باشد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین تأثیر ترکیب فیبرینوژن سنتتیک و آلبومین با پلاسمای تازه منجمد شده، در پیش‌گیری از اختلالات انعقادی در جراحی قلب اطفال بستری در بیمارستان چمران اصفهان طی سال ۱۳۹۳ انجام شد.

روش‌ها: طی یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۹۰ بیمار دارای معیارهای ورود به مطالعه به روش تصادفی‌سازی بلوکی در دو گروه تقسیم شدند. گروه اول، تحت تزریق پلاسمای تازه منجمد شده و گروه دوم تحت تزریق فیبرینوژن سنتتیک و آلبومین قرار گرفتند. قبل و بعد از عمل در تمام بیماران، مقدار پلاکت (Platelet یا Plt)، زمان پروترومبین (PT یا Prothrombin time)، زمان ترومبوپلاستین نسبی (PTT یا Partial thromboplastin time)، زمان انعقاد فعال (ACT) یا زمان (Activated clotting time)، گازهای خون شریانی (ABG یا Arterial blood gas)، هموگلوبین (Hb یا Hemoglobin) و سطح فیبرینوژن خون بررسی و مقایسه شد.

یافته‌ها: بررسی سطح هموگلوبین بیماران در قبل از عمل در دو گروه دریافت‌کننده‌ی پلاسمای تازه منجمد شده و فیبرینوژن و آلبومین، به ترتیب $10/6 \pm 1/9$ و $11/9 \pm 3/3$ ($P = 0/290$)، در یک ساعت بعد از عمل $12/9 \pm 2/2$ و $12/3 \pm 2/3$ و در ۲۴ ساعت بعد از عمل $12/9 \pm 1/7$ و $13/1 \pm 2/6$ بود ($P = 0/750$) و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. همچنین، روند تغییرات سطح هموگلوبین بین دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت ($P = 0/690$). سطح فیبرینوژن در قبل از عمل در دو گروه متفاوت بود، اما در بعد از عمل اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: استفاده از ترکیب فیبرینوژن و آلبومین در بیماران تحت اعمال جراحی قلب حداقل به اندازه‌ی پلاسمای تازه منجمد شده از اختلالات انعقادی و میزان نیاز به تزریق پلاسمای تازه منجمد شده می‌کاهد. از این رو، استفاده از این ترکیب در کودکانی که تحت عمل جراحی قلبی قرار می‌گیرند، طبق نظر پزشک جراح و در صورت عدم وجود منع مصرف، توصیه می‌گردد.

واژگان کلیدی: پلاسمای تازه منجمد شده، فیبرینوژن، جراحی قلب اطفال

ارجاع: معصومی سید غلامرضا، بیگدلیان حمید، موسویان سید مسعود، رضایی اصغر، عابدی حسین، ضیایی‌فرد محسن. **مقایسه‌ی تأثیر ترکیب فیبرینوژن**

سنتتیک و آلبومین با پلاسمای تازه منجمد شده در پیش‌گیری از اختلالات انعقادی جراحی قلب اطفال . مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛

۳۴ (۳۶۹): ۱۹-۱۱

۱- دانشیار، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه جراحی قلب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۴- گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، بیمارستان چمران، اصفهان، ایران

۵- گروه پرستاری، بیمارستان چمران، اصفهان، ایران

۶- استادیار، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

مقدمه

یکی از مشکلات مهم جراحی قلب اطفال، خونریزی پس از بای پاس قلبی-ریوی است. ادامه‌ی خونریزی به دادن خون و فراورده‌های خونی نیاز دارد که این خود سبب مرگ و میر ناشی از مواجهه با چند دهنده می‌شود (۱). میزان خونریزی پس از بای پاس قلبی-ریوی در نوزادان، شیرخواران و اطفال، بیشتر از بزرگسالان است که علت آن پاسخ التهابی به مدار بای پاس قلبی-ریوی، نوع جراحی اطفال، استفاده از هیپوترمی عمیق، سیستم انعقادی ناقص در نوزادان و بیماران مبتلا به بیماری سیانوتیک قلبی است که استعداد بیشتری به خونریزی دارند (۲).

نسبت حجم اولیه یا اثر تریقی حجم خون اطفال، در جراحی قلب کودکان ۱۵۰۰-۳۰۰ درصد و در جراحی قلب بالغین ۳۰-۲۵ درصد است؛ پس نسبت حجم اولیه به حجم خون در اطفال بیشتر است (۳).

خونریزی بعد از بای پاس قلبی-ریوی ناشایع نیست که ابتدا باید جراح، محل خونریزی را پیدا و مرتفع سازد و سپس هپارین به خوبی جایگزین شود و زمان انعقاد فعال (Activating clotting time یا ACT) نیز بایستی کنترل شود. به طور کلی، زمان پروترومبین (PT یا Protrombin time) و زمان ترومبوپلاستین نسبی (PTT یا Partial thromboplastin time) و زمان خونریزی (BT یا Bleeding time) افزایش و فیبرینوژن و عوامل انعقادی کاهش می‌یابد (۴). شایع‌ترین علت خونریزی پایدار، اختلال پلاکتی است که در این موارد، باید پلاکت تزریق شود. اگر با وجود تجویز پلاکت، خونریزی ادامه یافت، باید پلاکت دوباره شمارش شود یا Cryoprecipitate یا پلاسماهای تازه منجمد شده FFP یا Fresh frozen plasma) تجویز شود (۵).

فیبرینوژن، پیش‌ساز فیبرین است و تأمین سطوح کافی از فیبرینوژن، برای دستیابی به استحکام لخته از طریق تعامل بین فیبرین و پلاکت‌ها اساسی است. در شرایط خاص، تغییرات فیبرینوژن و سایر عوامل انعقادی حین و بعد از جراحی قلب اتفاق می‌افتد. محققان، کاهش ۱۴ درصد از سطح فیبرینوژن در ۲ ساعت پس از اتمام عمل و در مطالعه‌ای دیگر کاهش بیشتر از ۴۴ درصد بعد از ۴ ساعت از اتمام عمل جراحی را مشاهده کرده‌اند. در موارد پیچیده‌ی جراحی قلب، هنگامی که طول بای پاس قلبی-ریوی طولانی می‌شود، به نظر می‌رسد سطح فیبرینوژن به طور مداوم رو به کاهش است و تا ۴۰ درصد سطح اولیه می‌رسد (۴). در مطالعه‌ای، تنها کاهش فیبرینوژن و عامل XIII حین عمل ایجاد شد و خونریزی در این شرایط، بیشتر مربوط به استحکام لخته بود. پس می‌توان گفت فیبرینوژن مکمل، در پیش‌گیری و درمان از دست دادن خون بعد از عمل در جراحی قلب، ممکن است کمک کننده باشد (۶).

اگر فیبرینوژن کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر باشد، منجر به

خونریزی شدید می‌شود، اما در اغلب موارد، بدون علامت است. علائم شامل خونریزی، سقط خود به خودی و اختلال در ترمیم زخم است. این اختلال، در اکثر موارد نیاز به درمان ندارد، اما در موارد نیاز به درمان، می‌توان از محصولات خونی استفاده نمود. اقدام درمانی، رساندن میزان فیبرینوژن به ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر است (۴). خطر اصلی پلاسماهای تازه منجمد شده، انتقال عفونت‌هایی نظیر هپاتیت B و C و نیز ایدز است. سایر خطرات، شامل ایجاد حساسیت به پروتئین‌های خارجی است.

برای افزایش کلی در مصرف فراورده‌های خونی، تغییرات زیادی روی تهیه‌ی پلاسماهای تازه منجمد شده انجام شده است. برای مثال، مدت زمان قابل مصرف بودن پلاسماهای تازه منجمد شده از زمان ذوب شدن، بین ۵-۱ روز متغیر است. همچنین، پلاسماهای منجمد ۲۴ ساعت پس از فلبوتومی (Phlebotomy)، قابل مقایسه با پلاسماهای تازه منجمد شده است؛ به جز این که در آن، ۲۵ درصد کاهش در عامل ۸ وجود دارد (۷).

تزریق محصولات خونی در جراحی قلب، عواقب کلینیکی مهمی دارد؛ به طوری که تزریق این محصولات، با افزایش مرگ و میر بیمارستانی، عفونت اطراف ناحیه‌ی عمل و سپسیس، اختلال عملکرد ریوی، تهویه‌ی مکانیکی طولانی مدت، اختلال عملکرد کلیه و افت دائمی کیفیت زندگی پس از جراحی همراه است (۸).

زمانی که کیسه‌ی خون (Pack cell) در خونریزی‌های شدید جایگزین می‌شود، پزشکان تمایل دارند که پلاسماهای تازه منجمد شده را به شکل پروفیلاکسی تجویز کنند. با این وجود، Lee و همکاران توضیح دادند که پلاسماهای تازه منجمد شده، فقط زمانی لازم است که زمان پروترومبین و زمان ترومبوپلاستین نسبی حداقل ۱/۵ برابر طبیعی شده و فیبرینوژن کمتر از ۷۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر باشد (۹).

در بیماران با اختلال انعقادی که در حال خونریزی یا در معرض خطر خونریزی هستند و در هنگامی که درمان اختصاصی یا عوامل تغلیظ شده در دسترس نیستند، می‌توان از پلاسماهای تازه منجمد شده استفاده نمود. پلاسماهای تازه منجمد شده را به طور معمول در بیماران با خونریزی فعال یا جایگزینی عوامل انعقادی برای مثال در ترانسفیوژن شدید خون، بای پاس قلبی، بیماری‌های کبدی یا در اختلال انعقادی منتشر داخل عروقی (DIC یا Disseminated intravascular coagulation) می‌توان استفاده کرد (۱۰).

آسیب حاد ریوی به دنبال تزریق، یک علت مرگ و میر ناشی از ترانسفیوژن است که به شکل ادم ریوی غیر قلبی ظاهر می‌کند. علائم، طی ۲-۱ ساعت پس از ترانسفیوژن بروز می‌کنند و طی ۶ ساعت شدید می‌شوند. تب، تنگی نفس، ترشحات داخل لوله‌ی تراشه و هیپوکسی شدید، علائم معمول بیماری هستند. بیماری در

تهاجمی، تعداد ضربان قلب، درصد اکسیژن خون شریانی و کاتتر ورید مرکزی قرار گرفتند. بیماران با دریافت ۲-۱ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن فنتانیل و ۰/۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن پاولن و ۳-۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن تیوپتال سدیم تحت اینداکشن بیهوشی قرار گرفتند و ایتنوبه شدند.

۹۰ بیمار دارای معیارهای ورود به مطالعه، به روش تصادفی‌سازی بلوکی در دو گروه تقسیم شدند. گروه اول، تحت تزریق پلاسمای تازه منجمد شده و گروه دوم تحت تزریق فیبریونژن سنتتیک و آلبومین قرار گرفتند. قبل از عمل در تمام بیماران، مقدار پلاکت (Platelet یا Plt)، زمان پروترومبین، زمان ترومبوپلاستین نسبی، زمان انعقاد فعال، گازهای خون شریانی (ABG) یا (Arterial blood gas)، هموگلوبین (Hb یا Hemoglobin) و سطح فیبریونژن خون بررسی شد.

پس از جدا شدن از پمپ، گروه اول یک واحد کرایو + یک واحد پلاسمای تازه منجمد شده و گروه دوم، ۷۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن فیبریونژن + ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن آلبومین ۵ درصد دریافت کردند. پس از انتقال به بخش مراقبت‌های ویژه (ICU یا Intensive care unit)، برای تمام بیماران بار دیگر آزمایش‌های پیش‌گفته انجام شد. همچنین، بیماران از نظر مدت زمان عمل جراحی، مدت زمان ایتنوباسیون، مدت ماندگاری در ICU، بازگشت به اتاق عمل، میزان خونریزی و داروهای دریافتی مورد بررسی قرار گرفتند.

کلیه این اطلاعات به همراه اطلاعات دموگرافیک بیماران، در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت شد و پس از ورود به رایانه، با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ (version 23, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های t ، χ^2 و Repeated measures ANOVA تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۹۰ کودک کاندیدای عمل جراحی قلب در دو گروه ۴۵ نفره دریافت‌کننده پلاسمای تازه منجمد شده و فیبریونژن + آلبومین مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. در جدول ۱، ویژگی‌های دموگرافیک بیماران دو گروه آمده است. بر اساس این جدول، توزیع جنس و میانگین سن، قد، وزن، شاخص توده‌ی بدنی (BMI یا Body mass index) و مدت زمان عمل بین دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت. سایر پارامترهای مربوط به عمل شامل مدت زمان بای‌پاس قلبی-ریوی، مدت زمان ایتنوباسیون، مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و مدت زمان کلامپ در بین دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت.

حین بیهوشی، به شکل افت طولانی درصد اشباع اکسیژن خون تظاهر می‌کند. تمامی فراورده‌های خونی به ویژه پلاسمای تازه منجمد شده، می‌توانند عامل این بیماری باشند. درمان، قطع فراورده‌های خونی و اقدامات حمایتی است. اغلب بیماران طی ۹۶ ساعت بهبود می‌یابند، اگر چه بیماری می‌تواند منجر به مرگ شود (۲). بیش از ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از پلاسمای تازه منجمد شده، جهت رساندن سطح فیبریونژن خون به ۱ گرم بر لیتر مورد نیاز است (۱۱).

احتمال می‌رود استفاده از فیبریونژن به عنوان پیش‌گیری و درمان خونریزی پس از بای‌پاس قلبی-ریوی در جراحی قلب اطفال مفید باشد؛ از طرفی، میزان خونریزی پس از بای‌پاس قلبی-ریوی در اطفال نسبت به بزرگسالان، به خصوص بیماران سیانوتیک قلبی که استعداد بیشتری به خونریزی دارند، بیشتر است. همچنین، مطالعات محدودی در این زمینه انجام شده است و یافته‌های آن‌ها در این مورد متغیر بوده است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف ارزیابی تأثیر مثبت فیبریونژن در جراحی قلب اطفال و نیز اثر آن بر روی عوارض حین و بعد از جراحی‌های قلبی انجام شد.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر از نوع کارآزمایی بالینی بود. جمعیت مورد مطالعه، شامل کلیه کودکانی بود که به عنوان کاندیدای عمل جراحی انتخابی قلب اطفال طی سال ۱۳۹۳ در بیمارستان شهید دکتر چمران اصفهان، تحت بیهوشی عمومی، عمل جراحی شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل عدم ابتلا به ترومبوسیتوپنی، سیانوز شدید قبل از عمل، پلی‌سیمی، عدم سابقه‌ی عمل جراحی قلب و موافقت همراه بیمار برای شرکت در مطالعه بود. همچنین، بیماران با بای‌پاس قلبی-ریوی (CPB یا Cardiopulmonary bypass) طولانی به علت چسبندگی پلاکت‌ها و ضربه‌ی مکانیکی به پلاکت‌ها و نیز نوزادان، از مطالعه خارج شدند.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی دو میانگین و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، انحراف معیار حجم خونریزی که حدود ۱/۳۳ برآورد شد و حداقل تفاوت معنی‌دار بین دو گروه که به میزان ۰/۸ در نظر گرفته شد، به تعداد ۴۴ بیمار در هر گروه برآورد گردید که در نهایت، ۴۵ نفر در هر گروه مطالعه شدند.

روش کار بدین صورت بود که بعد تصویب طرح و اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه، در ابتدا در مورد اهداف طرح به همراهان بیماران توضیحات لازم ارایه گردید و رضایت آگاهانه‌ی کتبی از والدین بیمار اخذ شد. بیماران از زمان ورود بیمار به اتاق عمل، تحت پایش استاندارد شامل الکتروکاردیوگرام، فشار خون

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک و عمومی دو گروه

مقدار P	گروه		متغیر	
	فیبریونوژن + آلبومین	پلاسمای تازه منجمد شده	پسر تعداد (درصد)	جنس
۰/۶۹۰	۲۸ (۵۶)	۲۶ (۵۲)	۲۲ (۴۴)	دختر تعداد (درصد)
۰/۹۹۰	۷۶/۲۰ ± ۱۵/۷۰	۷۶/۲۰ ± ۲۰/۴۰		میانگین قد (سانتی متر)
۰/۵۸۰	۲۰/۹۰ ± ۲/۶۰	۲۳/۶۰ ± ۴/۱۰		میانگین سن (ماه)
۰/۸۲۰	۸/۷۰ ± ۴/۰۰	۹/۰ ± ۵/۱۰		میانگین وزن (کیلوگرم)
۰/۱۸۰	۱۴/۳۱ ± ۱/۵۶	۱۴/۹۱ ± ۲/۶۶		میانگین BMI (کیلوگرم بر مترمربع)
۰/۱۵۰	۳/۴۳ ± ۰/۷۵	۳/۶۴ ± ۰/۶۱		میانگین مدت زمان عمل (ساعت)
۰/۶۴۰	۱/۸۲ ± ۰/۳۹	۱/۷۸ ± ۰/۴۲		مدت زمان CPB (ساعت)
۰/۹۰۰	۵/۱۰ ± ۲/۳۰	۵/۳۰ ± ۲/۲۰		مدت زمان اینتوباسیون (ساعت)
۰/۱۳۰	۲/۶۰ ± ۱/۱۰	۲/۱۰ ± ۱/۵۰		مدت زمان بستری در ICU (ساعت)
۰/۷۰۰	۲/۱۶ ± ۰/۹۴	۲/۰۹ ± ۰/۷۳		مدت زمان کلامپ (ساعت)

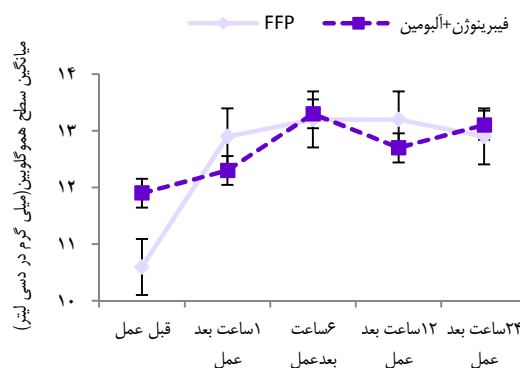
BMI: Body mass index; CPB: Cardiopulmonary bypass; ICU: Intensive care unit

سطح پارامترهای انعقادی در قبل و بعد از عمل، بین دو گروه اختلاف معنی دار نداشت.

در جدول ۳، میانگین و انحراف معیار پارامترهای همودینامیک و سطح گازهای خونی در زمان‌های قبل از عمل تا ۲۴ ساعت بعد از عمل در دو گروه آمده است. بر حسب نتایج حاصل، فشار متوسط شریانی و ضربان قلب در طی مدت مطالعه در دو گروه اختلاف معنی دار نداشت، اما سطح pH در قبل از عمل و یک ساعت بعد از عمل در دو گروه اختلاف معنی دار داشت، اما روند تغییرات آن در دو گروه متفاوت نبود ($P = ۰/۵۶۰$). بر حسب این جدول، از دیگر پارامترهای ABG، تغییرات درصد اشباع اکسیژن خون، فشار جزء اکسیژن (Partial pressure of oxygen یا PO_2) و Base excess (BE) بین دو گروه اختلاف معنی داری داشت، اما تغییرات سایر پارامترها در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت. قابل ذکر است که PO_2 در قبل از عمل در دو گروه به ترتیب $۴/۸ \pm ۹۴/۴$ و $۵/۵ \pm ۹۳/۸$ درصد بود و اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ($P = ۰/۶۳۰$).

میانگین حجم خونریزی از انتهای عمل تا زمان بستری در ICU در ۴۳ نفر (۹۵/۶ درصد) از گروه پلاسمای تازه منجمد شده و ۳۸ نفر (۸۶/۴ درصد) از گروه فیبریونوژن + آلبومین کمتر از ۲۰۰ میلی لیتر بود. همچنین، در ۲ نفر (۴/۴ درصد) از گروه پلاسمای تازه منجمد شده و ۶ نفر (۱۳/۶ درصد) از گروه فیبریونوژن + آلبومین، حجم خونریزی بین ۲۰۰-۴۰۰ سی سی بود و در هیچ بیماری، حجم خونریزی بیش از ۴۰۰ سی سی نبود؛ بر اساس این متغیر، اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P = ۰/۱۳۰$).

بررسی سطح هموگلوبین بیماران در زمان‌های قبل از عمل، ۱، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل تفاوت معنی داری را بین دو گروه نشان نداد. همچنین، بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA، روند تغییرات سطح هموگلوبین بین دو گروه اختلاف معنی دار نداشت ($P = ۰/۷۵۰$). در شکل ۱، روند تغییرات سطح هموگلوبین بین دو گروه آمده است.



شکل ۱. میانگین و انحراف معیار سطح هموگلوبین در زمان‌های قبل از عمل و ۱، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل در دو گروه ($P = ۰/۷۵۰$) (FFP: Fresh frozen plasma)

در جدول ۲، میانگین و انحراف معیار پارامترهای انعقادی در دو گروه دریافت کننده پلاسمای تازه منجمد شده و فیبریونوژن + آلبومین در قبل از عمل و ساعات ۱ و ۲۴ بعد از عمل آمده است. بر حسب آزمون t، تنها سطح فیبریونوژن در بین دو گروه اختلاف معنی دار داشت. انجام آزمون Repeated measures ANOVA نشان داد که

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار پارامترهای انعقادی در دو گروه

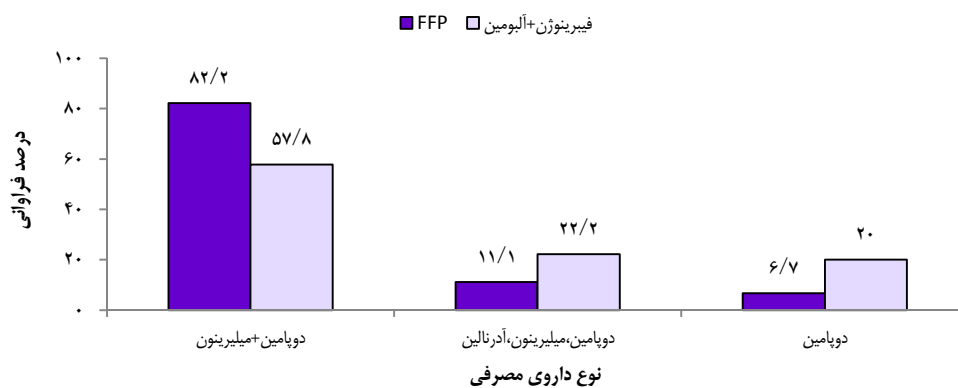
مقدار P	۲۴ ساعت بعد از عمل	۱ ساعت بعد از عمل	قبل از عمل	گروه	متغیر
۰/۷۵۰	۱۲/۹۰ ± ۱/۷۰	۱۲/۹۰ ± ۲/۲۰	۱۰/۶۰ ± ۱/۹۰	پلاسمای تازه منجمد شده	هموگلوبین
	۱۳/۱۰ ± ۲/۶۰	۱۲/۳۰ ± ۲/۳۰	۱۱/۹۰ ± ۳/۳۰	فیبریونژن + آلبومین	
	۰/۶۹۰	۰/۱۸۰	۰/۲۹۰	مقدار P	
۰/۷۹۰	۱۴۵/۶۰ ± ۲۳/۷۰	۱۵۰/۱۰ ± ۲۵/۵۰	۹۰/۸۹۰ ± ۱۲۴/۹۰	پلاسمای تازه منجمد شده	زمان انعقاد فعال (ACT)
	۱۴۸/۴۰ ± ۲۵/۰۰	۱۶۶/۵۰ ± ۷۷/۰۰	۸۹۹/۶۰ ± ۲۱۱/۹۰	فیبریونژن + آلبومین	
	۰/۵۹۰	۰/۱۸۰	۰/۸۰۰	مقدار P	
۰/۷۵۰	۱۶/۳۶ ± ۲/۵۹	۲۲/۸۶ ± ۲۷/۵۸	۱۵/۹۰ ± ۲/۱۸	پلاسمای تازه منجمد شده	زمان پروترومبیین (PT)
	۱۶/۰۸ ± ۴/۸۰	۲۴/۲۸ ± ۲۹	۱۶/۷۲ ± ۵/۱۸	فیبریونژن + آلبومین	
	۰/۷۳۰	۰/۸۲۰	۰/۳۳۰	مقدار P	
۰/۹۳۰	۳۰/۵۸ ± ۱۲/۹۰	۴۲/۸۴ ± ۶/۷۰	۳۸/۰۴ ± ۵/۷۰	پلاسمای تازه منجمد شده	زمان ترومبوپلاستین نسبی (PTT)
	۲۹/۵۰ ± ۱۸/۸۰	۴۰/۹۳ ± ۲/۸۲	۳۹/۷۵ ± ۱۰/۷	فیبریونژن + آلبومین	
	۰/۷۵۰	۰/۸۰۰	۰/۸۹۰	مقدار P	
۰/۲۶۰	۱۵۳/۲۰ ± ۵۰/۵۰	۱۴۹/۰۰ ± ۹۳/۲۰	۲۳۱/۳۰ ± ۹۲/۱۰	پلاسمای تازه منجمد شده	پلاکت (× ۱۰۰۰)
	۱۳۵/۵۰ ± ۶۹/۹۰	۱۴۵/۵۰ ± ۱۰۷/۷۰	۲۰۵/۲۰ ± ۱۰۶/۵۰	فیبریونژن + آلبومین	
	۰/۱۷۰	۰/۸۱۰	۰/۲۲۰	مقدار P	
۰/۱۰۰		۲۷۵/۳۰ ± ۵۲/۸۰	۲۹۱/۹۰ ± ۵۲/۴۰	پلاسمای تازه منجمد شده	فیبریونژن
		۲۷۳/۰۰ ± ۸۸/۵۰	۲۴۹/۹۰ ± ۹۱/۹۰	فیبریونژن + آلبومین	
		۰/۸۸۰	۰/۰۰۹	مقدار P	

ACT: Activating clotting time; PT: Platelet; PTT: Partial thromboplastin time

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار پارامترهای همودینامیک در دو گروه

مقدار P	۲۴ ساعت بعد از عمل	۱۲ ساعت بعد از عمل	۶ ساعت بعد از عمل	۱ ساعت بعد از عمل	قبل از عمل	گروه	متغیر
۰/۵۹۰	۷۱/۰۰ ± ۱۳/۱۰	۷۰/۴۰ ± ۱۳/۲۰	۶۹/۵۰ ± ۱۳/۶۰	۶۷/۷۰ ± ۱۰/۵۰	۶۳/۴۰ ± ۱۲/۴۰	پلاسمای تازه منجمد شده	فشار متوسط (میلی متر جیوه)
	۷۱/۶۰ ± ۷/۸۰	۷۲/۰۰ ± ۷/۵۰	۷۰/۹۰ ± ۱۰/۱۰	۷۰/۹۰ ± ۱۲/۲۰	۶۲/۱۰ ± ۱۴/۸۰	فیبریونژن + آلبومین	
	۰/۷۸۰	۰/۴۹۰	۰/۵۸۰	۰/۲۰۰	۰/۶۵۰	مقدار P	
۰/۲۰۰		۱۲۹/۸۰ ± ۱۲/۵۰	۱۲۴/۸۰ ± ۱۱/۰۰	۱۲۰/۸۰ ± ۱۱/۹۰	۱۳۷/۷۰ ± ۱۳/۹۰	پلاسمای تازه منجمد شده	ضربان قلب (تعداد در دقیقه)
		۱۲۵/۸۰ ± ۱۲/۲۰	۱۲۳/۱۰ ± ۱۰/۴۰	۱۲۰/۶۰ ± ۱۱/۴۰	۱۳۱/۸۰ ± ۱۲/۱۰	فیبریونژن + آلبومین	
	۰/۱۶۰	۰/۱۳۰	۰/۴۶۰	۰/۹۳۰	۰/۰۳۶	مقدار P	
۰/۵۶۰	۷/۴۳ ± ۰/۰۶	۷/۴۵ ± ۰/۰۹	۷/۴۸ ± ۰/۱۱	۷/۵۰ ± ۰/۱۲	۷/۴۹ ± ۰/۲۴	پلاسمای تازه منجمد شده	pH
	۷/۴۳ ± ۰/۰۵	۷/۴۵ ± ۰/۰۷	۷/۰ ± ۰/۴۲	۷/۴۲ ± ۰/۰۷	۷/۳۷ ± ۰/۰۷	فیبریونژن + آلبومین	
	۰/۷۸۰	۰/۷۳۰	۱/۴۰	< ۰/۰۰۱	۰/۰۰۲	مقدار P	
۰/۳۱۰	۳۹/۹۰ ± ۷/۴۰	۴۰/۲۰ ± ۸/۹۰	۳۸/۹۰ ± ۱۲/۵۰	۴۰/۰۰ ± ۱۷/۶۰	۳۰/۳۱ ± ۶/۱۰	پلاسمای تازه منجمد شده	درصد اشباع اکسیژن خون
	۳۷/۶۰ ± ۴/۱۰	۳۹/۸۰ ± ۸/۴۰	۳۹/۲۰ ± ۸/۶۰	۴۲/۹۰ ± ۱۱/۷۰	۳۶/۶۰ ± ۸/۵۰	فیبریونژن + آلبومین	
	۰/۰۸۰	۰/۸۴۰	۰/۹۲۰	۰/۳۶۰	< ۰/۰۰۱	مقدار P	
< ۰/۰۰۱	۱۰۴/۳۰ ± ۵۴/۰۰	۱۲۴/۴۰ ± ۶۱/۷۰	۱۴۰/۶۰ ± ۷۲/۷۰	۱۶۴/۴۰ ± ۱۱۱/۲۰	۲۹۴/۰۰ ± ۱۰۷/۷۰	پلاسمای تازه منجمد شده	PO ₂
	۷۹/۸۰ ± ۳۲/۲۰	۸۹/۳۰ ± ۳۷/۶۰	۱۰۹/۲۰ ± ۴۴/۹۰	۱۱۷/۷۰ ± ۵۱/۲۰	۱۹۴/۵۰ ± ۱۱۵/۶۰	فیبریونژن + آلبومین	
	۰/۰۱۱	۰/۰۰۲	۰/۰۱۶	۰/۰۱۳	< ۰/۰۰۱	مقدار P	
۰/۶۰۰	۲۶/۳۰ ± ۴/۲۰	۲۸/۷۰ ± ۶/۰۰	۲۸/۸۰ ± ۵/۳۰	۲۸/۳۰ ± ۶/۳۰	۲۲/۷۰ ± ۵/۳۰	پلاسمای تازه منجمد شده	HCO ₃
	۲۶/۳۰ ± ۵/۱۰	۲۷/۳۰ ± ۴/۴۰	۲۹/۲۰ ± ۶/۰۰	۲۸/۷۰ ± ۶/۴۰	۲۱/۵۰ ± ۳/۷۰	فیبریونژن + آلبومین	
	۰/۹۵۰	۰/۱۹۰	۰/۷۴۰	۰/۷۷۰	۰/۲۲۰	مقدار P	
< ۰/۰۰۱	۳/۰۴ ± ۰/۶۵	۵/۱۰ ± ۰/۹۶	۶/۰۰ ± ۵/۰۰	۷/۳۳ ± ۵/۵۰	-۰/۸۶ ± ۳/۱۰	پلاسمای تازه منجمد شده	BE
	۰/۴۵ ± ۰/۷۰	۰/۰۳ ± ۰/۹۵	-۱/۱۶ ± ۱/۴۰	۴/۱۰ ± ۷/۷۰	-۲/۲۹ ± ۴/۶۰	فیبریونژن + آلبومین	
	۰/۰۰۸	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۰/۰۲۵	۰/۰۹۰	مقدار P	

PO₂: Partial pressure of oxygen; HCO₃: Bicarbonate; BE: Base excess



شکل ۲. درصد فراوانی نوع داروهای مصرفی برای جدا شدن از پمپ (FFP: Fresh frozen plasma)

استفاده از پلاسماهای تازه منجمد شده، روش معمول پیش‌گیری از اختلالات انعقادی در این بیماران است؛ اما پلاسماهای تازه منجمد شده، علاوه بر عوارضی که برای بیمار به همراه دارد، همیشه و در همه جا در دسترس بیماران نیست. بنا بر این، تلاش در جهت شناخت و به کارگیری ترکیبی مشابه و جایگزین پلاسماهای تازه منجمد شده جهت استفاده در نبود آن و حتی به عنوان جایگزین در موارد کنترا اندیکاسیون مصرف، لازم و ضروری می‌باشد. از این رو، در مطالعه‌ی حاضر تأثیر مصرف فیبرینوژن + آلبومین در پیش‌گیری از اختلالات انعقادی با پلاسماهای تازه منجمد شده، مقایسه گردید.

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، دو گروه از نظر متغیرهای دموگرافیک و عمومی اختلاف معنی‌دار نداشتند؛ بنا بر این، احتمال می‌رود این متغیرها، دارای اثر مخدوش‌کنندگی در مطالعه نباشند و نتایج حاصل مربوط به نوع داروی مصرفی در بیماران باشد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که بیماران دو گروه، از زمان شروع عمل تا ۲۴ ساعت بعد از عمل، از نظر سطح عوامل انعقادی شامل هموگلوبین، ACT، PT، PTT و فیبرینوژن در دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشتند. همچنین، بررسی سطح گازهای خونی تا ۲۴ ساعت بعد از عمل نیز نشان داد که تنها تغییرات PO_2 و BE در دو گروه اختلاف معنی‌دار داشت و سایر پارامترها، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه نداشتند. از طرف دیگر، مصرف پلاسماهای تازه منجمد شده یا فیبرینوژن + آلبومین، تأثیری بر مدت زمان ایتنوباسیون، حجم خونریزی در حین عمل و بستری و دیگر متغیرها نداشت.

مطالعات دیگری نیز نشان دهنده‌ی کارایی مناسب فیبرینوژن + آلبومین در پیش‌گیری از بروز اختلالات انعقادی در افراد تحت اعمال جراحی قلب بوده‌اند. Rahe-Meyer در تحقیقی به این نتیجه رسید که در بیماران تحت جراحی انتخابی تعویض آئورت همراه با بای‌پاس قلبی - ریوی، دادن فیبرینوژن به عنوان خط اول درمان هموستاتیک

در ۴۱ نفر (۹۱/۱ درصد) از گروه پلاسماهای تازه منجمد شده و ۳۸ نفر (۸۶/۴ درصد) از گروه فیبرینوژن + آلبومین پس از جدا شدن از پمپ، ۱ واحد خون تزریق شد و از دو گروه پیش‌گفته، به ترتیب ۴ (۸/۹ درصد) و ۶ نفر (۱۳/۶ درصد) خون دریافت نکردند و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P = 0/480$).

تمامی بیماران مورد مطالعه تحت عمل باز قرار گرفتند. ۲ نفر (۴/۵ درصد) از هر گروه، هنگام ورود به ICU، در وضعیت Open chest بودند. ۲ نفر (۴/۵ درصد) از گروه پلاسماهای تازه منجمد شده به علت خونریزی، به اتاق عمل برگشت داده شدند و ۲ نفر (۴/۵ درصد) از هر گروه به سختی از پمپ جدا گردیدند.

داروهای که بیماران با استفاده از آن‌ها از پمپ جدا شدند، در گروه پلاسماهای تازه منجمد شده شامل ۳۷ مورد دوپامین + میلی‌رینون، ۵ مورد دوپامین + میلی‌رینون + آدرنالین و ۳ مورد دوپامین بود. در گروه فیبرینوژن + آلبومین نیز ۲۶ نفر دوپامین + میلی‌رینون، ۱۰ نفر دوپامین + میلی‌رینون + آدرنالین و ۹ نفر دوپامین دریافت کردند و نوع داروی مصرفی در دو گروه اختلاف معنی‌دار داشت ($P = 0/037$) (شکل ۲).

بحث

هدف کلی از انجام این مطالعه، تعیین تأثیر ترکیب فیبرینوژن سنتتیک و آلبومین با پلاسماهای تازه منجمد شده در پیش‌گیری از اختلالات انعقادی در جراحی قلب اطفال بستری در بیمارستان چمران اصفهان طی سال ۱۳۹۳ بود. بر حسب مطالعات و تجارب قبلی، بروز اختلالات انعقادی در بیماران که تحت عمل جراحی قلب قرار می‌گیرند، می‌تواند مرگ‌بار باشد و در صورت عدم کنترل مناسب، مرگ و میر بالایی به دنبال دارد؛ از این رو، همواره تلاش شده است تا از طرق مختلف از بروز اختلالات انعقادی پیش‌گیری گردد.

گرافت آنوریسم آئورت، بعد از دریافت فیبری نوژن، دیگر نیازی به ترانسفیوژن نمی‌باشد (۸). Bilecen و همکاران نیز به این نتیجه رسیدند که در جراحی‌های پیچیده قلبی (شامل بای‌پاس گرافت عروق کرونری همراه با جراحی دریچه‌ای یا همراه با جراحی آئورت) بیماران دریافت‌کننده فیبری نوژن، ۱۳ درصد خونریزی بیشتری در ICU نسبت به گروه شاهد داشتند که از میان بیماران دریافت‌کننده فیبری نوژن، ۵۷ درصد نیاز به ترانسفیوژن پیدا کردند. همچنین، این بیماران (۲۰ درصد) نسبت به گروه شاهد (۶ درصد) نیاز طولانی‌تری به استفاده از ونتیلاتور پیدا کردند. به طور کلی، در این مطالعه، فیبری نوژن تغلیظ شده تأثیر مفیدی در کاهش میزان خونریزی و کاهش نیاز به خون از خود نشان نداد (۱۱). Rahe-Meyer نیز در مطالعه‌ی خود به این نتیجه رسید که در جراحی‌های دریچه‌ای آئورت و جراحی‌های تعویض آئورت صعودی، با استفاده از ۵/۷ g از فیبری نوژن تغلیظ شده، میزان خونریزی و میزان نیاز به ترانسفیوژن طی ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی در این بیماران کاهش می‌یابد (۸).

به عنوان نتیجه‌گیری کلی از این مطالعه، می‌توان گفت که استفاده از ترکیب فیبری نوژن و آلومین در بیماران تحت اعمال جراحی قلب، حداقل به اندازه‌ی پلاسمای تازه منجمد شده از اختلالات انعقادی می‌کاهد و میزان نیاز به تزریق پلاسمای تازه منجمد شده کاهش می‌یابد. از این رو، استفاده از این ترکیب در کودکانی که تحت عمل جراحی قلبی قرار می‌گیرند، طبق نظر پزشک جراح و در صورتی که کنترا اندیکاسیون برای مصرف آن وجود نداشته باشد، توصیه می‌گردد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای آقای سید مسعود موسویان است که با شماره‌ی ۳۹۴۰۸۱ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب شد و با حمایت‌های این معاونت به انجام رسید. بدین وسیله، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تشکر و قدردانی می‌نمایند.

می‌تواند از دادن پلاسما و دادن یک مرحله پلاسمای تازه منجمد شده همراه پلاکت مؤثرتر باشد؛ همچنین، فیبری نوژن از دادن دو مرحله درمان پلاسمای تازه منجمد شده همراه با پلاکت اثر سریع‌تری دارد (۸). Lee و همکاران در یک مطالعه‌ی آینده‌نگر، به این نتیجه رسیدند که طی انجام آزمایش‌های انعقادی بعد از عمل و مقایسه‌ی آن‌ها بین گروه شاهد و گروه مورد، کودکان دریافت‌کننده‌ی پلاسمای تازه منجمد شده، بهبود سریع Hemodilution مرتبط با اختلال هموستاتیک را در بعد از جداسازی از بای‌پاس قلبی - ریوی و ریورس هپارین خواهند داشت (۹).

Fenger-Eriksen در تحقیقی به این نتیجه رسیدند که استفاده از فیبری نوژن تغلیظ شده، می‌تواند سبب تصحیح بالاترین سفتی لخته بدون افزایش در تولید ترومبین شود. همچنین، کرایوپریسیپیت می‌تواند سبب تصحیح بالاترین سفتی لخته همراه افزایش در تولید ترومبین شود و در نهایت پلاسمای تازه منجمد شده، نمی‌تواند سبب تصحیح بالاترین سفتی لخته شود، اما سبب افزایش در تولید ترومبین می‌شود (۱۰). Ranucci نیز در مطالعه‌ی خود به این نتیجه رسید که استفاده از فیبری نوژن به عنوان پیش‌گیری و درمان خونریزی پس از عمل در جراحی قلب می‌تواند مفید واقع شود (۲). از این رو، طی مطالعات انجام شده، سودمندی اثر فیبری نوژن مکمل پس از CPB در بیماران جراحی قلب در کاهش خونریزی مؤثر است و به منظور تکمیل فیبری نوژن که منجر به خطر حجم بیش از حد مایعات در بدن می‌شود، می‌توان از آن استفاده نمود. تکمیل فیبری نوژن به حجم زیادی از پلاسمای تازه منجمد شده نیاز دارد؛ به طوری که برای رسیدن به ۱ گرم فیبری نوژن، ۴ واحد پلاسمای تازه منجمد شده مورد نیاز است. طی مطالعات انجام شده، نشان داده شد که در خونریزی بعد از عمل، اختلال عملکرد پلاکتی القا شده توسط دارو وجود ندارد و استفاده از فیبری نوژن، به عنوان پیش‌گیری و درمان خونریزی پس از عمل در جراحی قلب می‌تواند مفید واقع شود.

Rahe-Meyer در تحقیقی به این نتیجه رسید که در جراحی

References

- Greeley WJ, Berkowitz DH, Nathan AT. Anesthesia for pediatric cardiac surgery. In: Miller RD, editor. Miller's Anesthesia. 7th ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Health Sciences; 2010. p. 2630.
- Ranucci M. Fibrinogen supplementation in cardiac surgery: where are we now and where are we going? J Cardiothorac Vasc Anesth 2013; 27(1): 1-4.
- Hines RL, Marschall K. Stoelting's anesthesia and co-existing disease. 6th ed. Philadelphia PA: Saunders; 2012. p. 423.
- Miller RD. Transfusion therapy. In: Miller RD, editor. Miller's anesthesia. 7th ed. Amsterdam Netherlands: Elsevier Health Sciences; 2010. p. 1750, 1757, 1760.
- Nussmeier NA, Hauser MC, Sarwar MF, Searles BE, Grigore AM. Anesthesia for cardiac surgical procedures. In: Miller RD, editor. Miller's anesthesia. 7th ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Health Sciences; 2010. p. 1898.
- James P. isbister, blood component therapies, jean-louis vincent, editor, textbook of critical care. 6th ed. australia: elsevier; 2011: 1134.
- Snegovskikh D, Braveman FR. Pregnancy-associated diseases. In: Hines RL, Marschall K, editors.

- Stoelting's anesthesia and co-existing disease. 6th ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Health Sciences; 2012. p. 569.
8. Rahe-Meyer N. Fibrinogen concentrate in the treatment of severe bleeding after aortic aneurysm graft surgery. *Thromb Res* 2011; 128(Suppl 1): S17-S19.
 9. Lee JW, Yoo YC, Park HK, Bang SO, Lee KY, Bai SJ. Fresh frozen plasma in pump priming for congenital heart surgery: evaluation of effects on postoperative coagulation profiles using a fibrinogen assay and rotational thromboelastometry. *Yonsei Med J* 2013; 54(3): 752-62.
 10. Fenger-Eriksen C, Christiansen K, Laurie J, Sorensen B, Rea C. Fibrinogen concentrate and cryoprecipitate but not fresh frozen plasma correct low fibrinogen concentrations following in vitro haemodilution. *Thromb Res* 2013; 131(5): e210-e213.
 11. Bilecen S, Peelen LM, Kalkman CJ, Spanjersberg AJ, Moons KG, Nierich AP. Fibrinogen concentrate therapy in complex cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27(1): 12-7.

Comparing the Efficacy of Synthetic Fibrinogen Plus Albumin to Fresh Frozen Plasma in The Prevention of Coagulation Disorders in Pediatric Heart Surgery

Seyed Gholamreza Masoumi¹, Hamid Bigdelian², Seyed Masoud Mousavian³, Asghar Mirzaei⁴, Hossein Abedi⁵, Mohsen Ziaiefard⁶

Original Article

Abstract

Background: Hemorrhage after cardiopulmonary bypass is one of the most important complications of pediatric heart surgery and fresh frozen plasma (FFP) infusion is the first intervention to compensate for the lost blood. Some studies show that injecting combined fibrinogen and albumin can also compensate for this lost blood. Thus, the aim of this study was to compare the effect of synthetic fibrinogen plus albumin with fresh frozen plasma for the prevention of coagulation disorders in pediatric heart surgery.

Methods: In this clinical-trial study 90 candidates for pediatric heart surgery were selected and randomly divided in two groups. The first group received fresh frozen plasma and the second group received combined fibrinogen and albumin. Serum hemoglobin, serum platelets count, serum fibrinogen level, prothrombin time, partial thromboplastin time, activated clotting time, arterial blood gas were measured before and after the surgery and compared between the two groups.

Findings: Before undergoing the surgery, mean serum level of hemoglobin in FFP and fibrinogen/albumin groups was 10.6 ± 1.9 and 11.9 ± 3.3 , respectively and no statistical difference between the two groups were reported ($P = 0.29$). one hour after surgery this number was 12.9 ± 2.2 and 12.3 ± 2.3 in the two groups respectively ($p = 0.18$) and 24 hour after surgery it was reported as 12.9 ± 1.7 and 13.1 ± 2.6 respectively which was not statistically different between the two groups ($P = 0.69$). Also, no statistical difference was reported between the two groups in changes of mean hemoglobin level before and after the study ($P = 0.75$).

Conclusion: According to the results of this research, using a combination of fibrinogen and albumin had the same effect for prevention of post-surgical coagulation disorders and is suitable for children undergoing pediatric heart surgery if there are not any other contraindications for their use.

Keywords: Fresh frozen plasma (FFP), Fibrinogen, Pediatric heart surgery

Citation: Masoumi SG, Bigdelian H, Mousavian SM, Mirzaei A, Abedi H, Ziaiefard M **Comparing the Efficacy of Synthetic Fibrinogen Plus Albumin to Fresh Frozen Plasma in The Prevention of Coagulation Disorders in Pediatric Heart Surgery.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(369): 11-9

1- Associate Professor, Department of Anesthesiology and Critical Care, School of Medicine AND Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

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

4- Department of Anesthesiology, Chamran Hospital, Isfahan, Iran

5- Department of Nursing, Chamran Hospital, Isfahan, Iran

6- Assistant Professor, Department of Anesthesiology and Critical Care, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Seyed Masoud Mousavian, Email: masoud_musavian@yahoo.com

بررسی تأثیر افزودن پتیدین یا سوفنتانیل به مارکائین اینتراتکال بر پیش‌گیری از لرز بعد از عمل جراحی دیسک کمر

محمدعلی عطاری^۱، امیر زبائیان^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: لرز بعد از عمل، یکی از شایع‌ترین عوارض بعد از عمل است که جهت پیش‌گیری و کنترل آن تا کنون روش‌های مختلفی به کار گرفته شده است. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، مقایسه‌ی تأثیر افزودن پتیدین یا سوفنتانیل به مارکائین اینتراتکال بر پیش‌گیری از لرز بعد از عمل جراحی دیسک کمر در مقایسه با گروه شاهد بود.

روش‌ها: طی یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۱۲۶ بیمار کاندیدای عمل جراحی دیسک کمر در سه گروه ۴۲ نفره توزیع شدند. به گروه اول، ۰/۵ سی‌سی نرمال سالین، به گروه دوم ۰/۵ سی‌سی سوفنتانیل و به گروه سوم ۰/۵ سی‌سی پتیدین به مارکائین اضافه شد و بروز لرز بعد از عمل در سه گروه مقایسه گردید.

یافته‌ها: میانگین شدت لرز در ریکاوری در سه گروه نرمال سالین، سوفنتانیل و پتیدین به ترتیب $۰/۶۶ \pm ۰/۴۰$ ، $۱/۱۰ \pm ۱/۸۸$ و $۱/۰۷ \pm ۰/۳۴$ به دست آمد و اختلاف سه گروه معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۰۱$). همچنین، بر حسب آزمون تعقیبی Fisher's least significant difference (Fisher's LSD) شدت لرز بین دو گروه نرمال سالین و سوفنتانیل ($P = ۰/۰۰۲$)، دو گروه نرمال سالین و پتیدین ($P < ۰/۰۰۱$) و دو گروه پتیدین و نرمال سالین ($P < ۰/۰۰۱$) اختلاف معنی‌داری داشت.

نتیجه‌گیری: استفاده از سوفنتانیل در اعمال جراحی دیسک کمر تحت بی‌حسی نخاعی، باعث کاهش بیشتر در بروز لرز بعد از عمل نسبت به پتیدین نمی‌شود، اما در مقایسه با نرمال سالین، باعث کاهش بروز و شدت لرز بعد از عمل می‌گردد. از این رو، با توجه به عوارضی که از لرز بعد از عمل بیان گردید، در دسترس بودن سوفنتانیل و قیمت مناسب آن و همچنین، عدم تأثیر سوء این دارو بر همودینامیک بیماران، مصرف آن در اعمال جراحی دیسک کمر توصیه می‌گردد.

واژگان کلیدی: لرز بعد از عمل، سوفنتانیل، پتیدین

ارجاع: عطاری محمدعلی، زبائیان امیر. بررسی تأثیر افزودن پتیدین یا سوفنتانیل به مارکائین اینتراتکال بر پیش‌گیری از لرز بعد از عمل جراحی دیسک کمر. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۶۹): ۲۷-۲۰

مقدمه

در سال‌های اخیر، بی‌حسی نخاعی با استفاده از یک بی‌حس‌کننده‌ی موضعی در ترکیب با یک اپیوئید جهت جراحی فتق دیسک مهره‌های کمر معرفی شده است که طبق تجربیات و تحقیقات انجام شده، این روش با کاهش بیشتر عوارض بعد از عمل از جمله شدت درد و لرز و کاهش هزینه‌های اقتصادی و اقامت بیماران در بیمارستان همراه بوده است (۱). همچنین، در مطالعات گذشته، مشاهده شده است که ضربان قلب و فشار متوسط شریانی، به طور واضحی در افرادی که تحت بیهوشی قرار گرفته‌اند، نسبت به افرادی که بی‌حسی نخاعی دریافت کرده‌اند، در پایان جراحی بالاتر است. از این رو، بی‌حسی نخاعی می‌تواند به عنوان یک روش قابل اعتماد در بیماران کاندیدای

عمل جراحی دیسک کمر مورد استفاده قرار گیرد (۲). در حال حاضر نیز جراحی میکرو دیسکتومی به صورت معمول تحت بی‌حسی نخاعی انجام می‌شود.

در بررسی‌های انجام شده، تهوع و استفراغ و لرز بعد از عمل جراحی تحت بیهوشی، به طور واضحی نسبت به بی‌حسی نخاعی بالاتر برآورد شده است (۳). مدیریت مؤثر و مناسب درد و عوارض دیگر مثل لرز جهت تسهیل توان بخشی و تسریع در ریکاوری عملکردی بیمار بعد از عمل جراحی فتق دیسک کمر به منظور بازگشت هرچه سریع‌تر بیماران به فعالیت‌های طبیعی خود ضروری است (۴). ضمن این که ترکیب بی‌حس‌کننده‌ی موضعی استفاده شده در بی‌حسی نخاعی مثل اپیوئید، می‌تواند اثر داخل نخاعی بی‌حس

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

کننده را تقویت کند (۵).

مطالعات در مورد بویپرواکائین، نشان داده‌اند که بویپرواکائین هاپیرباریک ۰/۵ درصد، یک انتخاب مناسب است؛ چرا که با کمترین واکنش‌های همودینامیک همراه می‌باشد. البته با توجه به مدت ایجاد بی‌حسی، برای اعمال جراحی کوچک و متوسط، مناسب‌تر است (۶). در مطالعات مختلف نشان داده شده است که طیف وسیعی از غلظت بویپرواکائین در مایع مغزی- نخاعی در بیمارانی که سطح کافی از بی‌حسی نخاعی دارند، وجود دارد (۷). غلظت ناکافی در Cerebrospinal fluid (CSF) مربوط به بی‌حس کننده، یکی از دلایل اصلی بی‌حسی نخاعی ناقص می‌باشد و لازم است غلظت مناسب جهت اعمال بی‌حسی در مایع مغزی- نخاعی ایجاد شود. در حضور غلظت مناسب و کافی بویپرواکائین در CSF و عدم بلوک حسی مناسب نیز باید نوروکسیستی با تزریق‌های مکرر مد نظر قرار گیرد (۸).

باید توجه داشت که لرز بعد از عمل، یکی از عوارض شایع بعد از بیهوشی عمومی یا بی‌حسی ناحیه‌ای با شیوع ۵-۶۵ درصد (۹) و یا به طور متوسط ۴۰ درصد می‌باشد (۱۰). روش‌های مختلفی برای کنترل لرز و خارش بعد از بی‌حسی نخاعی وجود دارد و جهت پیش‌گیری از لرز در مورد داروهای فنتانیل، میریدین، ترامادول، کلونیدین و ... مطالعاتی انجام شده است (۱۱).

لرز پس از عمل همچنین باعث افزایش مصرف اکسیژن تا حدود ۵۰۰-۶۰۰ درصد می‌شود. بیهوشی عمومی و بی‌حسی نخاعی، با ایجاد دیلاتاسیون (Dilatation) محیطی و بی‌حسی نخاعی با تغییر نقطه‌ی تنظیم هیپوتالاموس، باعث ایجاد پدیده‌ی لرز بعد از عمل می‌شوند. لرز، علاوه بر افزایش مصرف اکسیژن باعث هیپوکسی، افزایش تولید کربن دی‌اکسید، افزایش فشار خون، افزایش فشار داخلی، افزایش فشار داخل چشم، تشدید درد ناحیه‌ی عمل و باز شدن بخیه‌های بیمار می‌شود (۱۲-۱۳).

از آن جایی که لرز بعد از عمل به عنوان یک عارضه‌ی ناخوشایند بعد از عمل، باعث افزایش ناخوشی می‌شود و تأثیر مخلوط‌های دارویی پیش‌گفته بررسی نشده بود، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین تأثیر افزودن پتیدین یا سوفتانیل به مارکائین اینتراتکال بر پیش‌گیری از لرز بعد از عمل جراحی دیسک کمر در مقایسه با گروه شاهد انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دو سو کور بود که در سال ۱۳۹۴ در مرکز پزشکی الزهرا (س) و آیه‌اله کاشانی انجام شد. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه، بیماران کاندیدای عمل جراحی دیسک کمر با بی‌حسی نخاعی بودند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل محدوده‌ی سنی ۷۰-۲۰ سال، کاندیدای جراحی دیسک کمر تحت بی‌حسی نخاعی، ASA I و ASA II و موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه بود. همچنین، مقرر شد در صورت تغییر در روش بیهوشی، نیاز به تزریق خون، نیاز به عملیات احیا و فوت بیمار قبل از اتمام مطالعه، بیمار از مطالعه خارج گردد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی میانگین‌ها و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، انحراف معیار شدت لرز بعد از عمل که معادل ۱/۳ برآورد شد و حداقل تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها که به میزان ۰/۸ منظور گردید، به تعداد ۴۲ بیمار در هر گروه برآورد شد.

روش کار بدین صورت بود که بعد از تصویب طرح و اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه، ۱۲۶ بیمار کاندیدای عمل جراحی دیسک کمر تحت بی‌حسی نخاعی، که واجد شرایط ورود به مطالعه بودند، انتخاب و به روش تصادفی‌سازی بلوکی در سه گروه ۴۲ نفره توزیع شدند. مقدار مارکائین تزریقی در هر ۳ گروه، به طور مساوی ۳ سی‌سی از نوع هاپیرباریک ۰/۵ درصد بود.

به گروه اول، ۰/۵ سی‌سی سالین، به گروه دوم ۰/۵ سی‌سی سوفتانیل و به گروه سوم ۰/۵ سی‌سی پتیدین اضافه شد. تزریق در یک سطح بالاتر از محل عمل با سوزن تزریق شماره‌ی ۲۵ و رعایت اصول علمی در بیماران ASA I و ASA II پس از اخذ رضایت‌نامه‌ی آگاهانه و دریافت ۵۰۰ سی‌سی سالین ۰/۹ درصد انجام شد.

پس از بی‌حسی و بی‌دردی مناسب، بیماران به وضعیت چمباتمه قرار گرفتند. پس از اتمام عمل جراحی، بیماران به ریکاوری منتقل و در ریکاوری میزان بروز لرز طبق معیار دیداری درد (VAS یا Visual analogue scale) بررسی و در فرم جمع‌آوری اطلاعات هر بیمار ثبت شد. بدیهی است در صورت بروز لرز در هر زمان با استفاده از پتیدین به عنوان داروی انتخابی جهت درمان، استفاده و میزان آن ثبت شد. پارامترهای همودینامیک بیماران در طی مدت عمل، هر ۱۵ دقیقه و در ریکاوری هر ۱۰ دقیقه تعیین و در فرم هر بیمار ثبت گردید. بیشینه‌ی سطح بلوک حسی بعد از انجام بیهوشی نخاعی، با روش سوزن زدن به پوست (Pin prick) با استفاده از نیدل ارزیابی شد. درجه‌ی حرارت مرکزی و محیطی بیماران هر ۱۵ دقیقه حین عمل و هر ۱۰ دقیقه در ریکاوری تا زمان خروج ارزیابی و ثبت گردید. درجه‌ی حرارت محیطی بیماران با استفاده از دماسنج آگزیلاری و درجه‌ی حرارت مرکزی با تیمپانیک سنسج و ثبت شد.

در صورت بروز لرز درجات ۱ و ۲ از پتو و لامپ گرم‌مازا و در درجات ۳ و ۴، از پتیدین به میزان ۰/۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم استفاده شد. معیار ترخیص و خروج بیماران از ریکاوری با ارزیابی برگشتن حسن اطراف ناف مورد استفاده قرار گرفت. درجه بندی لرز در بیماران

بر اساس علائم بالینی به صورت زیر انجام گرفت:

بدون لرز: درجه‌ی صفر، بروز یک یا چند معیار زیر بدون انقباضات عضلانی قابل مشاهده: سیانوز محیطی بدون علت خاص، انقباض عروق محیطی، پیلو ارکشن: درجه‌ی ۱، انقباض قابل مشاهده محدود به یک دسته از عضلات: درجه‌ی ۲، انقباض قابل مشاهده در بیش از یک دسته از عضلات: درجه‌ی ۳، فعالیت عضلانی واضح در کل بدن: درجه‌ی ۴
 داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری وارد رایانه شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های One-way ANOVA، Fisher's exact χ^2 ، Fisher's least significant difference (Fisher's LSD) و Repeated measures ANOVA تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۲۶ بیمار کاندیدای عمل جراحی در سه گروه ۴۲ نفره‌ی دریافت‌کننده‌ی نرمال سالین، سوفتتانیل و پتیدین مورد مطالعه قرار گرفتند. در طی مدت مطالعه، هیچ بیماری از مطالعه خارج نشد و آنالیز بر روی ۱۲۶ بیمار تحت مطالعه انجام گرفت. در جدول ۱، توزیع متغیرهای دموگرافیک و عمومی سه گروه تحت مطالعه آمده است. بر حسب آزمون One-way ANOVA، میانگین

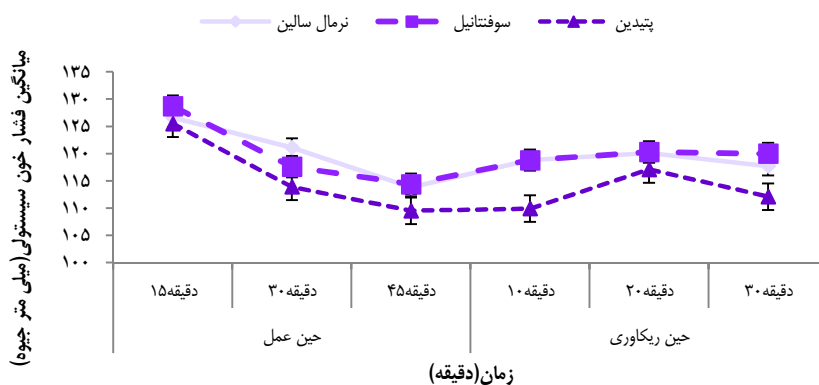
سن سه گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. بر حسب آزمون‌های χ^2 و Fisher's exact، توزیع جنس و محل ورود نیدل نخاعی در سه گروه متفاوت نبود. همچنین، بیشینه‌ی سطح بلوک حسی در کلیه‌ی بیماران دهمین مهره‌ی توراسیک (T10) بود.

بررسی پارامترهای همودینامیک بیماران نشان داد که فشار خون سیستول در طی مدت عمل در بین سه گروه اختلاف معنی‌داری نداشت، اما در در دقایق ۱۰ و ۲۰ ریکاوری، اختلاف سه گروه معنی‌دار بود و گروه پتیدین از فشار سیستول پایین‌تری برخوردار بودند. در دقیقه‌ی ۳۰ ریکاوری نیز اختلاف معنی‌داری بین سه گروه وجود نداشت. آزمون Repeated measures ANOVA نیز نشان داد که روند تغییرات فشار خون سیستول در طی مدت مطالعه در بین سه گروه اختلاف معنی‌داری داشت ($P = 0/018$) (شکل ۱).

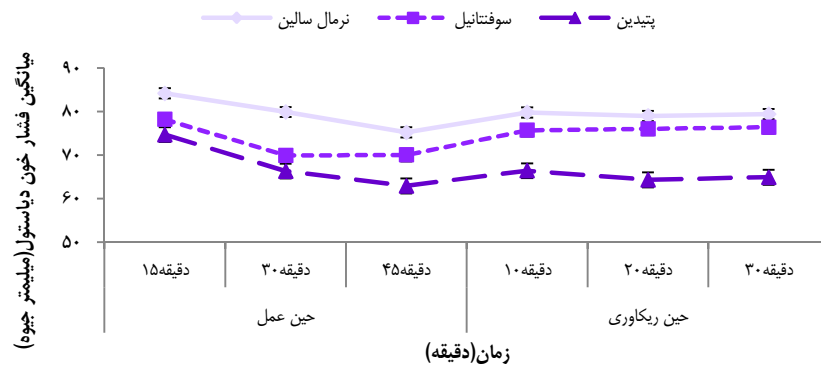
بررسی فشار خون دیاستول نشان داد که میانگین فشار خون دیاستول در طی مدت عمل و ریکاوری در سه گروه اختلاف معنی‌داری داشت و گروه پتیدین فشار خون دیاستول پایین‌تری داشتند. از طرف دیگر، بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA، روند تغییرات فشار خون دیاستول در سه گروه اختلاف معنی‌دار داشت ($P < 0/001$) (شکل ۲).

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک و عمومی در سه گروه

مقدار P	گروه			متغیر
	پتیدین	سوفتتانیل	نرمال سالین	
0/310	41/8 ± 14/8	46/5 ± 13/8	46/1 ± 17/2	میانگین سن (سال)
0/350	32 (76/2)	30 (71/4)	26 (61/9)	جنس
	10 (23/8)	12 (28/6)	16 (38/1)	تعداد (درصد)
0/990	40 (95/2)	40 (95/2)	41 (97/6)	محل ورود نیدل نخاعی
	2 (4/8)	2 (4/8)	1 (2/4)	L4-L5 L3-L4



شکل ۱. روند تغییرات فشار خون سیستول در سه گروه ($P = 0/018$)



شکل ۲. روند تغییرات فشار خون دیاستول در سه گروه ($P < 0/001$)

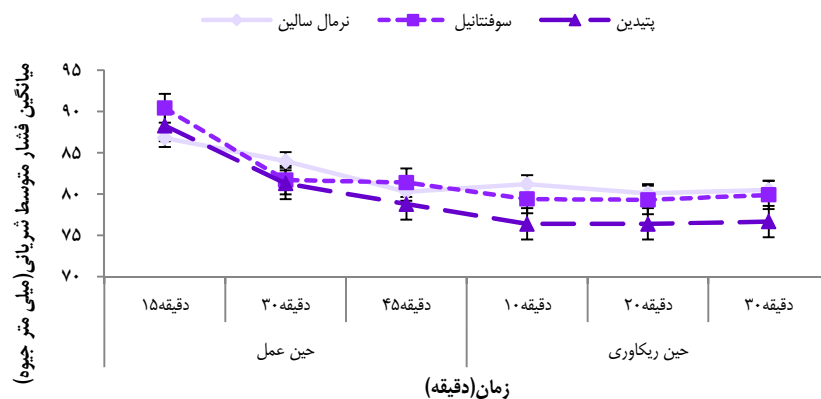
میانگین تعداد تنفس در سه گروه اختلاف معنی‌داری داشت و بیماران گروه پتیدین از میانگین تعداد تنفس کمتری برخوردار بودند، اما بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA، تغییرات تنفس در سه گروه متفاوت نبود ($P = 0/070$) (شکل ۶).

در جدول ۲، میانگین و انحراف معیار درجه‌ی حرارت مرکزی و محیطی در طی مدت عمل و ریکاوری در سه گروه آمده است. بر حسب آزمون One-way ANOVA، میانگین درجه‌ی حرارت مرکزی در طی مدت عمل و دقایق ۱۰ و ۳۰ ریکاوری در گروه دریافت‌کننده‌ی سوفنتانیل به طور معنی‌داری کمتر بود. درجه‌ی حرارت محیطی نیز در طی مدت عمل و ریکاوری در این گروه به طور معنی‌داری کمتر بود. انجام آزمون Repeated measures ANOVA نیز نشان داد که روند تغییرات درجه‌ی حرارت مرکزی و محیطی در سه گروه اختلاف معنی‌داری داشت ($P < 0/001$).

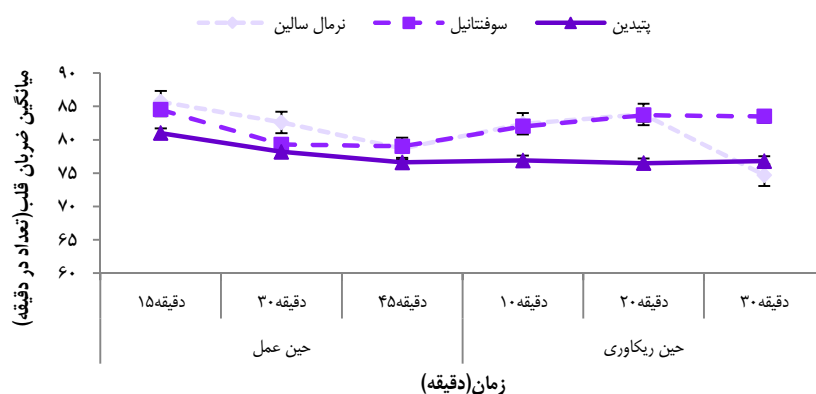
بررسی فشار متوسط شریانی در طی مدت عمل و ریکاوری نشان داد که در طی زمان‌های بررسی شده، اختلاف آماری معنی‌داری بین سه گروه وجود نداشت و بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA، تغییرات فشار متوسط شریانی بین سه گروه متفاوت نبود ($P = 0/433$) (شکل ۳).

بررسی ضربان قلب بیماران نشان داد که در طی مدت عمل، اختلاف معنی‌داری بین ضربان سه گروه وجود نداشت، اما در دقایق ۲۰ و ۳۰ ریکاوری، اختلاف معنی‌داری بین سه گروه مشاهده گردید و بیماران گروه پتیدین از ضربان قلب کمتری برخوردار بودند. در عین حال، بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA، روند تغییرات ضربان قلب در سه گروه اختلاف معنی‌داری نداشت ($P = 0/840$) (شکل ۴).

بررسی درصد اشباع اکسیژن خون در طی مدت عمل و ریکاوری در بین سه گروه متفاوت نبود ($P = 0/110$) (شکل ۵). بررسی وضعیت تنفس بیماران نشان داد که در تمامی زمان‌های بررسی شده،



شکل ۳. روند تغییرات فشار خون متوسط شریانی در سه گروه ($P = 0/430$)



شکل ۴. روند تغییرات ضربان قلب در سه گروه ($P = 0/840$)

گروه سوفتانیل و ۱ نفر (۲/۴ درصد) از گروه پتیدین بودند و اختلاف سه گروه، معنی‌دار بود ($P < 0/001$). دز پتیدین دریافتی در این سه گروه، به ترتیب $27/8 \pm 6/5$ ، $24/5 \pm 0/1$ و $25/0 \pm 0/0$ میلی‌گرم بود و اختلاف معنی‌داری بین سه گروه مشاهده نشد ($P = 0/410$).

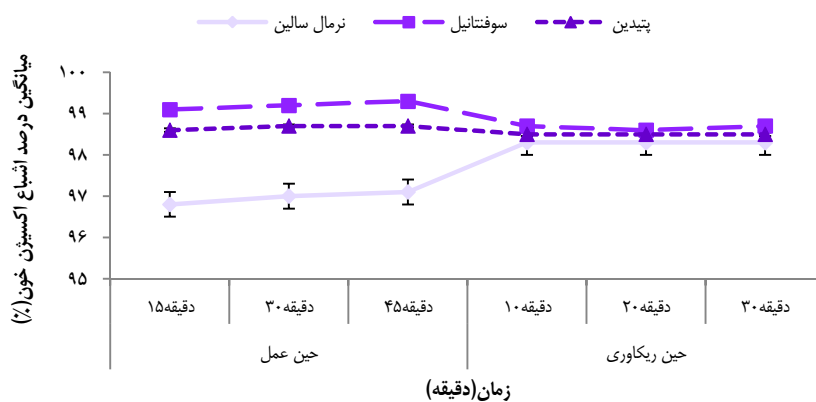
بحث

هدف کلی از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر افزودن پتیدین یا سوفتانیل به مارکائین اینتراتکال بر پیش‌گیری از لرز بعد از عمل جراحی دیسک کمر در مقایسه با گروه شاهد بود. در این مطالعه، سه گروه ۴۲ نفره از بیماران تحت عمل فتق دیسک بین مهره‌ای مورد مطالعه قرار گرفتند که سه گروه دریافت‌کننده‌ی نرمال سالین، سوفتانیل و پتیدین از نظر متغیرهای دموگرافیک و پایه، تفاوت معنی‌دار نداشتند و بر حسب آزمون ANCOVA، این متغیرها تأثیر مخدوش‌گری در مطالعه نداشتند. از این رو، نتایج به دست آمده به احتمال زیاد، مربوط به تأثیر نوع داروی استفاده شده در بیماران بوده است.

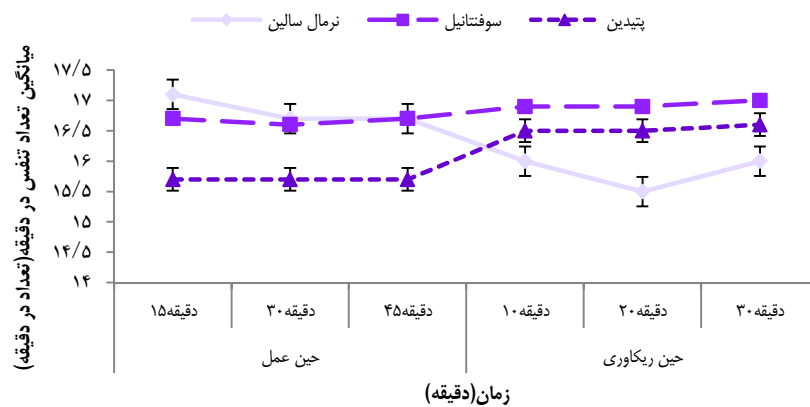
میانگین شدت لرز در ریکاوری در سه گروه نرمال سالین، سوفتانیل و پتیدین به ترتیب $0/66 \pm 2/40$ ، $1/10 \pm 1/88$ و $0/34 \pm 1/07$ به دست آمد و اختلاف سه گروه معنی‌دار بود ($P < 0/001$). همچنین، بر حسب آزمون تعقیبی Fisher's least significant difference (Fisher's LSD) شدت لرز بین دو گروه نرمال سالین و سوفتانیل ($P = 0/002$)، دو گروه نرمال سالین و پتیدین ($P < 0/001$) و دو گروه پتیدین و نرمال سالین ($P < 0/001$) اختلاف معنی‌دار داشت. در شکل ۷، توزیع شدت لرز در سه گروه آمده است.

میانگین مدت زمان اقامت در ریکاوری در سه گروه نرمال سالین، سوفتانیل و پتیدین به ترتیب $7/0 \pm 34/6$ ، $16/1 \pm 42/9$ و $5/3 \pm 32/1$ دقیقه بود و طبق آزمون One-way ANOVA، مدت اقامت در ریکاوری در گروه پتیدین به طور معنی‌داری کمتر بود ($P < 0/001$).

در طی مدت مطالعه، ۳۰ بیمار پتیدین دریافت کردند که ۱۸ نفر (۴۲/۹ درصد) آن‌ها از گروه نرمال سالین، ۱۱ نفر (۳۰/۶ درصد) از



شکل ۵. روند تغییرات درصد اشباع اکسیژن شریانی (SpO_2) در سه گروه ($P = 0/110$)



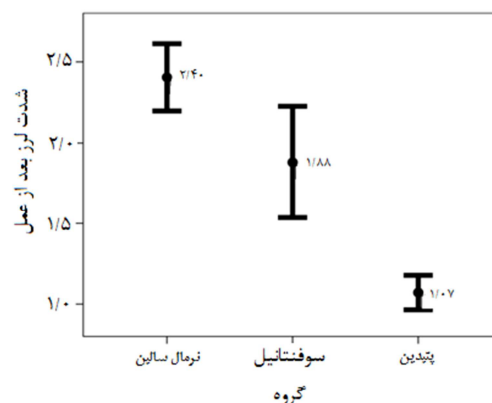
شکل ۶. روند تغییرات تنفس در سه گروه ($P = 0.070$)

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار درجه‌ی حرارت محیطی و مرکزی در طی مدت عمل و ریکاوری

مقدار P	گروه			زمان	نوع
	پتیدین	سوفنتانیل	نرمال سالین		
< 0.001	37.00 ± 0.23	36.80 ± 0.26	37.10 ± 0.25	دقیقه‌ی ۱۵	درجه‌ی حرارت مرکزی (سانتی‌گراد)
< 0.001	37.00 ± 0.23	36.80 ± 0.26	37.10 ± 0.25	دقیقه‌ی ۳۰	
< 0.001	36.90 ± 0.23	36.80 ± 0.26	37.10 ± 0.26	دقیقه‌ی ۴۵	
0.019	36.90 ± 0.28	36.90 ± 0.23	37.08 ± 0.23	دقیقه‌ی ۱۰ ریکاوری	درجه‌ی حرارت محیطی (سانتی‌گراد)
0.090	36.90 ± 0.24	36.90 ± 0.26	37.00 ± 0.24	دقیقه‌ی ۲۰ ریکاوری	
0.026	36.90 ± 0.24	36.90 ± 0.29	37.07 ± 0.22	دقیقه‌ی ۳۰ ریکاوری	
< 0.001	36.00 ± 0.28	35.80 ± 0.27	36.20 ± 0.28	دقیقه‌ی ۱۵	درجه‌ی حرارت مرکزی (سانتی‌گراد)
< 0.001	36.05 ± 0.27	35.80 ± 0.27	36.20 ± 0.28	دقیقه‌ی ۳۰	
< 0.001	36.00 ± 0.31	35.80 ± 0.26	36.20 ± 0.25	دقیقه‌ی ۴۵	
< 0.001	36.00 ± 0.25	35.90 ± 0.27	36.20 ± 0.04	دقیقه‌ی ۱۰ ریکاوری	
< 0.001	36.00 ± 0.26	35.90 ± 0.25	36.20 ± 0.45	دقیقه‌ی ۲۰ ریکاوری	
< 0.001	36.00 ± 0.22	35.90 ± 0.24	36.20 ± 0.42	دقیقه‌ی ۳۰ ریکاوری	

تغییرات فشار متوسط شریانی، ضربان قلب، درصد اشباع اکسیژن و تعداد تنفس در بین سه گروه اختلاف معنی‌دار نداشت، اما روند تغییرات فشار خون سیستول و دیاستول در بین سه گروه اختلاف معنی‌دار داشت؛ به طوری که بیماران گروه پتیدین، فشار خون پایین‌تری داشتند، اما در عین حال، موردی از افت فشار خون در هیچ یک از بیماران سه گروه مشاهده نشد.

میانگین درجه‌ی حرارت مرکزی و محیطی در طی مدت عمل در سه گروه بررسی شد. تغییرات درجه‌ی حرارت مرکزی و محیطی در زمان عمل و ریکاوری در سه گروه اختلاف معنی‌داری داشت ($P < 0.001$) و بیماران دریافت‌کننده‌ی سوفنتانیل، میانگین درجه‌ی حرارت مرکزی و محیطی پایین‌تری داشتند. بررسی مدت اقامت بیماران در ریکاوری، تفاوت معنی‌داری را بین سه گروه نشان داد؛ به



شکل ۷. میانگین و انحراف معیار شدت لرز بعد از عمل در سه گروه

بررسی پارامترهای همودینامیک در طی مدت عمل نشان داد که

در بیماران تحت بی‌حسی نخاعی پرداخته شد. در این مطالعه، بروز لرز در گروه دریافت‌کننده‌ی سوفتانیل ۶/۷ درصد و در گروه دریافت‌کننده‌ی سالین ۶۶/۷ درصد بود (۱۴).

با توجه به نتایج به دست آمده از این مطالعه و مقایسه‌ی آن با دیگر مطالعات، نتیجه‌گیری کلی که می‌توان از این مطالعه داشت، این است که استفاده از سوفتانیل در اعمال جراحی دیسک کمر تحت بی‌حسی نخاعی، باعث کاهش بیشتر در بروز لرز بعد از عمل نسبت به پتیدین نمی‌گردد، اما در مقایسه با نرمال سالین باعث کاهش بروز و شدت لرز بعد از عمل می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله‌ی حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای آقای امیر زیباییان به شماره‌ی ۳۹۴۳۵۳ می‌باشد که در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی تصویب و با حمایت‌های این معاونت به انجام رسید. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان کمال تشکر و قدردانی را دارند.

طوری که گروه پتیدین میانگین مدت اقامت کمتری داشتند. فراوانی بروز لرز در ریکاوری در بین سه گروه اختلاف معنی‌داری داشت و در گروه پتیدین، موارد بروز و شدت لرز، پایین‌تر از دو گروه دیگر بود. در مطالعه‌ی Tauzin-Fin و همکاران، بیمارانی که سوفتانیل یا پتیدین دریافت کرده بودند، به طور قابل توجهی شدت لرز کمتری نسبت به گروه شاهد داشتند. پتیدین نسبت به سوفتانیل، سریع‌تر اثر می‌کند، اما ۱۰ دقیقه پس از دریافت دز بولوس، هر دو مؤثر بودند (۱۳).

میانگین شدت لرز در ریکاوری، در سه گروه نرمال سالین، سوفتانیل و پتیدین به ترتیب $0/66 \pm 2/40$ ، $1/10 \pm 1/88$ و $1/34 \pm 1/07$ محاسبه شد و اختلاف سه گروه معنی‌دار بود ($P < 0/001$). همچنین، بر حسب آزمون تعقیبی Fisher's LSD شدت لرز بین دو گروه نرمال سالین و سوفتانیل ($P = 0/002$)، دو گروه نرمال سالین و پتیدین ($P < 0/001$) و دو گروه پتیدین و نرمال سالین ($P < 0/001$) اختلاف معنی‌داری داشت.

در مطالعه‌ای دیگر، Seyhan و همکاران، به بررسی اثر پیش‌گیرانه‌ی سوفتانیل بر لرز پس از عمل جراحی برداشتن پروستات

References

- Attari MA, Mirhosseini SA, Honarmand A, Safavi MR. Spinal anesthesia versus general anesthesia for elective lumbar spine surgery: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci* 2011; 16(4): 524-9.
- Kahveci K, Doger C, Ornek D, Gokcinar D, Aydemir S, Ozay R. Perioperative outcome and cost-effectiveness of spinal versus general anesthesia for lumbar spine surgery. *Neurol Neurochir Pol* 2014; 48(3): 167-73.
- Dagher C, Naccache N, Narchi P, Hage P, Antakly MC. Regional anesthesia for lumbar microdiscectomy. *J Med Liban* 2002; 50(5-6): 206-10.
- Morrison AP, Hunter JM, Halpern SH, Banerjee A. Effect of intrathecal magnesium in the presence or absence of local anaesthetic with and without lipophilic opioids: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013; 110(5): 702-12.
- Bogra J, Arora N, Srivastava P. Synergistic effect of intrathecal fentanyl and bupivacaine in spinal anesthesia for cesarean section. *BMC Anesthesiol* 2005; 5: 5.
- Ruppen W, Steiner LA, Drewe J, Hauenstein L, Brugger S, Seeberger MD. Bupivacaine concentrations in the lumbar cerebrospinal fluid of patients during spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 2009; 102(6): 832-8.
- Steiner LA, Hauenstein L, Ruppen W, Hampl KF, Seeberger MD. Bupivacaine concentrations in lumbar cerebrospinal fluid in patients with failed spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 2009; 102(6): 839-44.
- Dal D, Kose A, Honca M, Akinci SB, Basgul E, Aypar U. Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering. *Br J Anaesth* 2005; 95(2): 189-92.
- Bhattacharya PK, Bhattacharya L, Jain RK, Agarwal RC. Post Anaesthesia Shivering (PAS): A review. *Indian J Anaesth* 2003; 47(2): 88-93.
- Santos MC, Kawano E, Vinagre RC, Noe RA. Evaluation of 0.5% hypobaric bupivacaine in spinal anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol* 2007; 57(4): 333-43.
- Kurz A. Physiology of thermoregulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; 22(4): 627-44.
- Alfonsi P. Postanaesthetic shivering. Epidemiology, pathophysiology and approaches to prevention and management. *Minerva Anesthesiol* 2003; 69(5): 438-42.
- Tauzin-Fin P, Sesay M, Svartz L, Krol-Houdek MC, Maurette P. Wound infiltration with magnesium sulphate and ropivacaine mixture reduces postoperative tramadol requirements after radical prostatectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53(4): 464-9.
- Seyhan TO, Tugrul M, Sungur MO, Kayacan S, Telci L, Pembeci K, et al. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 2006; 96(2): 247-52.

The Effect of Adding Sufentanyl or Pethidine to Intrathecal Marcaine for Prevention of Post-Operative Shivering in Patients Undergoing Herniated Disk Surgery

Mohammadali Attari¹, Amir Zibaeian²

Original Article

Abstract

Background: Shivering is one of the most common post-operative complications and there are several recommended preventive methods. In this study the preventive effect of adding pethidine or sufentanyl for post-operative shivering in herniated disk surgery was evaluated.

Methods: In this clinical-trial study 126 candidates for herniated disk surgery were selected and randomly divided in three groups. 0.5 ml normal saline, 0.5 ml sufentanyl and 0.5 ml pethidine were added to marcaine in the first, second and third groups, respectively and post-operative shivering was compared between the three groups.

Findings: the mean score of post-operative shivering in the three groups of normal saline, sufentanyl and pethidine was 2.40 ± 0.66 , 1.88 ± 1.10 and 1.07 ± 0.34 , respectively and this difference was statistically different ($P = 0.002$). Also, according to LSD post Hoc test report, the difference between normal saline and sufentanyl group ($P < 0.001$) and between pethidine and normal saline ($P < 0.001$) was statistically different.

Conclusion: Considering the results of this study, adding sufentanyl to marcaine does not decrease the incidence of post-operative shivering in herniated disk surgery compared to adding pethidine. But, the incidence and severity of shivering is lowered when compared to the control group. Hence, because of its availability, low cost and small effects of Sufentanyl on patients' hemodynamics, it can be used in order to prevent post-operative shivering, pain, vomiting and nausea.

Keywords: Sufentanyl, Pethidine, Post-operative shivering

Citation: Attari M, Zibaeian A. The Effect of Adding Sufentanyl or Pethidine to Intrathecal Marcaine for Prevention of Post-Operative Shivering in Patients Undergoing Herniated Disk Surgery. J Isfahan Med Sch 2016; 34(369): 20-7

1- Associate Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Amir Zibaeian, Email: dr.zibaeian@gmail.com

اثر محیط هیپوکسی روی بیان mir-21 و mir-130a در سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از بافت چربی موش در دو مرحله‌ی Primary و Immortality

شقایق حق جوی جوانمرد^۱، نجمیه پاکبازی^۲، لاله رفیعی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: خصوصیات منحصر به فرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی، آن‌ها را تبدیل به ابزار قدرتمند در زمینه‌ی سلول‌درمانی و مهندسی ژنتیک کرده است. در مقایسه با سلول‌های بنیادی انسانی، سلول‌های بنیادی موشی دارای خصوصیات متفاوتی مانند هتروژن بودن و سرعت پایین رشد هستند. نشان داده شده است که microRNAها در بسیاری از فرایندهای تنظیمی سلول مانند هیپوکسی نقش دارند. در این مطالعه، اثر کمبود اکسیژن بر بیان microRNAهای مرتبط با هیپوکسی در سلول‌های بنیادی مزانشیمی جدا شده از بافت چربی موش (Adipose-derived mesenchymal stem cells یا AD-MSC) مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: سلول‌ها در شرایط هیپوکسی و طبیعی کشت داده شدند و با استفاده از تکنیک Real-time PCR (Real-time polymerase chain reaction)، میزان بیان mir-21 و mir-130a در دو مرحله‌ی Primary و Immortality مورد بررسی قرار گرفت. همچنین بیان نشانگرهای سطحی MSCها با تکنیک فلوسیتومتری مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: میزان بیان mir-21 و mir-130a در شرایط هیپوکسی افزایش یافت. میزان بیان این microRNAها در مرحله‌ی Primary بالاتر از مرحله‌ی Immortality بود و بیشتر تحت تأثیر شرایط هیپوکسی قرار داشت. همچنین، میزان بیان نشانگرهای سطحی در سطح AD-MSC در دو فاز متفاوت بود.

نتیجه‌گیری: در نهایت با توجه به این که سلول‌های بنیادی به غلظت اکسیژن حساس هستند و با در نظر گرفتن این که در شرایط In vivo سلول‌های بنیادی در شرایط کمبود اکسیژن قرار دارند، القای بیان mir-21 و mir-130a در این شرایط به بقا و حفاظت این سلول‌ها در مقابل آپوپتوز کمک می‌کند.

واژگان کلیدی: هیپوکسی، mir-21، mir-130a، Adipose-derived mesenchymal stem cells

ارجاع: حق جوی جوانمرد شقایق، پاکبازی نجمیه، رفیعی لاله. اثر محیط هیپوکسی روی بیان mir-21 و mir-130a در سلول‌های بنیادی مزانشیمی

مشتق شده از بافت چربی موش در دو مرحله‌ی Primary و Immortality. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۶۹): ۳۴-۲۸

مقدمه

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs یا Mesenchymal stem cells)، به عنوان سلول‌های چندگانه‌ی استرومایی تعریف شده‌اند و قابلیت تکثیر گسترده و خودنوآرایی دارند (۱). خواص درمانی MSCs به خاطر توانایی متعادل کردن سیستم ایمنی، خود بازآرایی وسیع، تمایز یابی چندگانه و تروپیسیم (Tropism) اختصاصی آن‌ها می‌باشد (۲-۵). MSCs را می‌توان از بافت‌های مختلفی از قبیل ماهیچه، مغز استخوان و بافت آدیپوز (چربی) استخراج کرد (۶-۹). مغز استخوان تا کنون منبع اصلی MSCs بوده است، اما بافت چربی (آدیپوز)، یک منبع مهم دیگر

برای MSCs می‌باشد؛ چرا که می‌توان حجم زیادی چربی را بدون درد و با روش غیر تهاجمی جراحی لیپوساکشن به دست آورد (۱۰-۱۲). MSCs استخراج شده از بافت چربی همانند سلول‌های استخراج شده از مغز استخوان نیز به همان اندازه توانایی تکثیر و خودنوآرایی دارند. علاوه بر این، این سلول‌ها میل زیادی به بافت‌های دچار هیپوکسی دارند و می‌توانند منبع ایده‌آلی برای سلول‌درمانی در برخی بیماری‌ها از قبیل سرطان و مشکلات قلبی باشند. به تازگی، مثال‌های جالبی از کاربرد درمانی Adipose-derived mesenchymal stem cells (AD-MSCs) گزارش شده است (۱۳-۱۵).

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی و گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارسنجان، ارسنجان، ایران

۳- دانشجوی دکتری تخصصی پژوهشی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

سلول‌های بنیادی جدا شده از آدیپوز موش مقایسه گردید. برای این منظور، شرایط هیپوکسی در هر دو مرحله اعمال شد و بیان miRNAهای mir-21 و mir-130a ارزیابی گردید.

روش‌ها

جداسازی و کشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی

موش

بافت چربی (آدیپوز) از یک پد C57BL/6 موش ۱۲-۸ هفته جدا شد و دوبار با Phosphate-buffered saline (PBS) شسته شد. سپس، توسط کلاژناز (سیگما) ۰/۰۷۵ درصد تیمار شد و هر ۱۰ دقیقه در ۳۷ درجه سانتی‌گراد تکان داده شد. بعد از ۴۰ دقیقه، به منظور جلوگیری از فرایند هضم، حجم مساوی از ماده‌ی (DMEM) Dulbecco's modified eagle medium (شرکت Gibco) و ۱۰ درصد سرم جنین گوساله (FBS یا Fetal bovine serum) اضافه شد. بعد از سانتریفیوژ با شتاب ۱۴۰۰ دور در دقیقه، سلول‌ها در محیط شامل DMEM با گلوکز کم، ۱۰ درصد FBS (شرکت Gibco) و ۱۰۰ mg/ml پنی‌سیلین-استرپتوماسین (شرکت Gibco) کشت داده شدند. هر سه روز یک بار، محیط کشت تعویض و سلول‌ها پس از رسیدن به ازدحام ۸۵ درصد پاساژ داده شدند.

آزمایش‌های تمایزیابی

ADSCs از پاساژ هشتم به آدیپوسیت، استئوبلاست و کندروسیت تمایز داده شدند. به منظور تمایز یافتن به آدیپوسیت و استئوبلاست، حدود ۲۵۰۰۰ سلول ADSC در پتری دیش کشت داده شد. بعد از گذشت ۴ ساعت، محیط کشت جدید جایگزین شد.

برای تمایز آدیپوژنیک، ADSCs با محیط رشد کامل همراه با (Sigma) Insuline-Transferin-Selenite (ITS) (شرکت Sigma) تیمار شدند. ۲۱ روز بعد، سلول‌های تمایز یافته با پارافمالدئید ۴ درصد و Oil red ۰/۵ درصد برای ۱۰ دقیقه در دمای اتاق ثابت شدند. برای تولید استئوبلاست، ADSC در محیط کشت شامل بتا گلیسرول-فسفات (۱۰ nM)، ۵۰ μg/ml اسید اسکوربیک ۲ فسفات و دگزامتازون (۱۰۰ nM) برای سه هفته کشت داده شدند. سپس سلول‌ها با پارافمالدئید ۴ درصد ثابت و با Alzarin Reds برای ۲۰ دقیقه در دمای اتاق رنگ‌آمیزی شدند.

به منظور تمایز غضروف، ۲۵۰۰۰ سلول ADSC با شتاب ۵۰ rpm سانتریفیوژ شدند و در محیط کشتی شامل ۵۰ μg/ml اسید اسکوربیک ۲-فسفات، ۱۰ ng/mk عامل رشد β (TGF-β) یا Transforming growth factor beta (شرکت Sigma) و ۱۰۰ nM دگزامتازون به مدت سه هفته نگه‌داری شدند. سپس

شرایط هیپوکسی می‌تواند بر روی خصوصیات تکثیر و تمایزیابی MSCs از طریق تنظیم کننده‌های اپی‌ژنتیک مانند microRNA (miRNA)ها تأثیر داشته باشد. miRNAها، RNAهای غیر کد کننده‌ی کوچکی شامل ۲۴-۱۸ نوکلئوتید هستند که از یک پیش‌ساز نوکلئوتیدی مشتق شده‌اند (۱۶). miRNAها به عنوان تنظیم کننده‌هایی شناخته شده‌اند که بیان ژن را با مهار ترجمه و یا تحریک شکسته شدن Messenger RNA (mRNA) هدف، تنظیم می‌کنند. آن‌ها قدرت هدف‌گیری صدها mRNA مختلف را دارند و نقش اصلی در خودنوآرایی و تمایزیابی سلول‌های بنیادی ایفا می‌کنند (۱۸-۱۷).

بنا بر این، miRNA می‌تواند بر عملکرد و رفتار MSCs اثر بگذارد. توالی mir-21 روی کروموزوم شماره‌ی ۱۷ قرار دارد. این توالی با توالی (VMP1) Vacuole membrane protein 1 هم‌پوشانی دارد. بر اساس ژن‌های هدف mir-21 به عنوان یک miRNA انکوژنی مهم که در رشد تومور و متاستاز نقش دارد، در نظر گرفته می‌شود. علاوه بر این، نشان دادند که mir-21 نقش مهمی در فرایندهای انتقال پیام مربوط به Epithelial-mesenchymal transition (EMT) و خصوصیات سلول‌های بنیادی سرطان Cancer stem cells (CSC) دارد (۲۰-۱۹).

همچنین، نشان دادند که mir-21 در تمایز سلول‌های مشتق شده از MSCs نیز نقش دارد، اما مطالعات در این زمینه محدود می‌باشند (۲۱). توالی mir-130 روی کروموزوم ۲۲ قرار گرفته است و نقش انکوژنی در سرطان معده، کبد و اندومتریال دارد (۲۳-۲۲). از طرف دیگر، نشان داده شده است که mir-130 در بازآرایی سلول‌های بنیادی گلیوبلاستوما نقش دارد (۲۴). مطالعات مربوط به این miRNAها در زمینه‌ی نقش آن‌ها در سلول‌های بنیادی بسیار محدود می‌باشند.

MSCs جدا شده از موش دارای سه مرحله‌ی مختلف Dormant, Primary, و Immortality هستند. در مرحله‌ی Primary که پس از جدا کردن MSCs شروع می‌شود، سلول‌های یکسان مشاهده می‌شوند و همان خصوصیات MSCs بافت‌های دیگر را نشان می‌دهند. MSCs در خلال وارد شدن به مرحله‌ی Dormant به تدریج بزرگ‌تر می‌شوند و بعد از چند روز، تعدادی هسته در سلول‌ها ظاهر می‌شود و تعدادی سلول‌های تک هسته‌ای که سلول‌های دختر نامیده می‌شوند، از هر سلول چند هسته‌ای ایجاد می‌شود. MSCs موش از مرحله‌ی Dormant می‌گذرند و مرحله‌ی Immortality شروع می‌شود. این مرحله، دوباره با تکثیر سلول‌های کوچک دختر آغاز می‌شود و میزان آن به آرامی تا هنگام رسیدن به حالت تعادل افزایش می‌یابد.

در این مطالعه، بیان نشانگرهای سطحی و برخی miRNAهای مربوط به شرایط هیپوکسی در مراحل Primary و Immortality

سلول‌ها با پارافرمالدئید ۴ درصد ثابت شدند و به منظور قابل مشاهده شدن تمایزیابی، رنگ‌آمیزی سلول‌ها با Toluidine blue و Alcian blue انجام شد.

سلول‌ها و آماده‌سازی محیط کشت‌های هیپوکسی شونده

سلول‌های ADSC به ترتیب پیش‌گفته آماده شدند و در محیط شامل DMEM کم گلوکز، ۱۰ درصد FBS و ۱۰۰ mg/ml پنی‌سیلین-استرپتوماسین کشت داده شدند. سلول‌ها در شرایط هیپوکسی شامل ۹۲ درصد N_2 ، ۵ درصد CO_2 و ۳ درصد O_2 رشد داده شدند. یک انکوباتور با ۲ حسگر هوایی، یکی برای CO_2 و دیگری برای O_2 به منظور پایداری مخلوط گازی هیپوکسی استفاده شد. غلظتی از O_2 با تحویل گاز نیتروژن تولید شده از تانک نیتروژن مایع به دست آمد و پایدار ماند. اگر درصد O_2 بالاتر از مقدار مطلوب شود، گاز N_2 به طور اتوماتیک به سیستم تزریق می‌شود تا جایگزین O_2 بیش از حد شود.

ایمونوفلورسسانس

فلوسیتومتری با Fluorescence-activated cell sorting caliber (FACSCalibur) انجام شد. 10^5-10^6 سلول برای هر آنتی‌بادی استفاده گردید. سلول‌ها دو بار با استفاده از PBS شسته شدند و در ۱۰۰ ml سرم گاوی ۳ درصد در دمای $4^\circ C$ با آنتی‌بادی‌های CD11b-FITC، CD24-PE، CD73-PE، CD34-FITC، CD90-PE، CD105-PE، CD146-PE، CXCR4-PE، CD45-FITC و ایزوتایپ کنترل‌های IgG2ak-PE و IgG1-FITC موشی (شرکت Ebioscience) انکوبه شدند.

بعد از ۴۰ دقیقه انکوباسیون، سلول‌ها شسته و با BD Cell Fix ثابت شدند. آنالیز اطلاعات FACS با استفاده از نرم‌افزار BD cell Quest pro انجام شد.

آنالیز بیان miRNA با روش‌های Reverse transcriptase PCR و Real time PCR

کل RNA از سلول‌های ADSC با استفاده از کیت miRNeasy (شرکت کیاژن، آلمان) مطابق دستورالعمل سازنده جدا شد. DNA complementary (cDNA) در مرحله‌ی نسخه‌برداری معکوس (Reverse transcriptase یا RT) از کل نمونه‌های RNA با استفاده از پرایمرهای اختصاصی و معرف‌ها از کیت سنتز cDNA miRNA Easy Script™ (شرکت Qiagen، آلمان) ساخته شد. miRNA الگو، بایستی حاوی انتهای پلی A برای جفت شدن آدانتور الیگو (dT یا deoxythymine) باشد. بنا بر این، کیت واکنش پلی A به منظور به دست آوردن نمونه‌ی miRNA با پلی A افزودن حداقل ۱۵۰ نوکلئوتید به انتهای miRNA 3' استفاده شد (شرکت Ambion). ۲۰ μl مخلوط واکنش

Polymerase chain reaction (PCR) شامل ۳ μl محصول Reverse transcriptase، ۱۰ μl مستر میکس IX Eva Green، ۱ μl پرایمرهای اختصاصی و ۱ μl پرایمرهای یونیورسال معکوس miRNA بود. مخلوط واکنش در دمای $95^\circ C$ برای ۱۰ دقیقه انکوبه شد. آن گاه، ۴۰ چرخه در دمای $95^\circ C$ به مدت ۱۵ ثانیه و در دمای $60^\circ C$ به مدت ۱ دقیقه انجام شد.

واکنش‌های PCR با استفاده از دستگاه Real time PCR (شرکت Corbett، آلمان) انجام شد. سپس نرم‌افزار Rotor-Gene 6000 برای آنالیز استفاده گردید. RNA هسته‌ای کوچک U6 به عنوان شاهد داخلی به منظور طبیعی کردن میزان RNA استفاده شد. برای دستیابی به میزان تغییرات در بیان ژن‌های مورد نظر، از روش $\Delta\Delta CT$ Relative quantification استفاده شد. برای مقایسه و تفسیر داده‌های به دست آمده از RT-PCR، از آزمون t استفاده شد. تحلیل‌های آماری مورد نظر نیز در نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) انجام و $P \leq 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

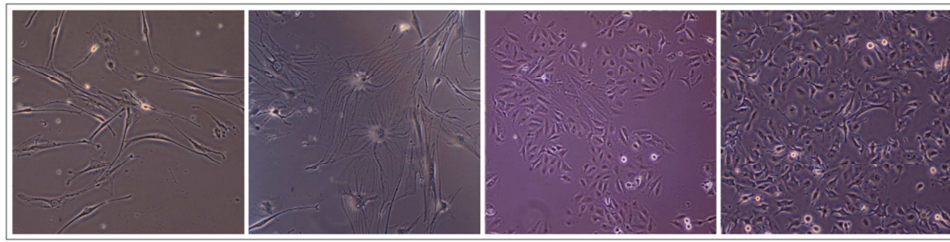
یافته‌ها

سلول‌های باقی مانده و شناور، یک روز بعد از جدا کردن بافت آدیپوز با دو بار شستشو توسط PBS از فلاسک کشت حذف شدند. سلول‌های به هم چسبیده با مورفولوژی متفاوت (بیشتر گرد) قابل مشاهده شدند. سلول‌های یکسان و مارپیچی، بعد از دو پاساژ ظاهر شدند و به سرعت گسترش یافتند. سلول‌های ADSC موش تا پاساژ ۱۳ به تقسیم شدن ادامه دادند در این مرحله کاهش قابل ملاحظه‌ای در رشد و سپس توقف کامل مشاهده شد. در این زمان، بعضی سلول‌های ADSC موش مرحله‌ی Dormant را شروع کردند و به شکل مسطح و بزرگ ظاهر شدند.

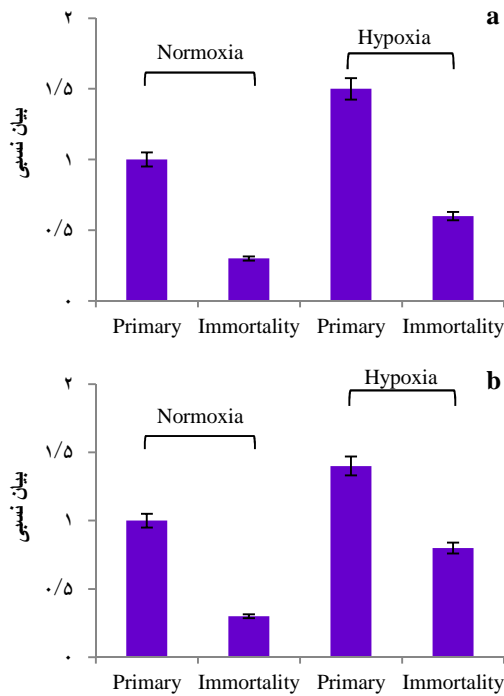
سلول‌های ADSC در مرحله‌ی Dormant رشد و تقسیم نداشتند و محیط آن‌ها هر سه روز یک بار تعویض شد. بعد از ۱۶ روز، تغییر شکل در مورفولوژی ADSCs مسطح مشاهده شد و چندین سلول کوچک با شکل یکسان از سلول‌های مسطح شروع به رشد کردند و وارد مرحله‌ی Immortality شدند. در مرحله‌ی Immortality سلول‌های کوچک به سرعت و به صورت نامحدود تکثیر یافتند و با گذشت زمان جمعیت نامتجانس به لحاظ مورفولوژی که تعدادی از آن‌ها مورفولوژی نوروئ را پیدا کردند، ایجاد شدند (شکل ۱).

بیان نشانگرهای سطحی سلول‌های ADSC موش

ADSCs پاساژ ۶ در مراحل Primary و Immortality برای ایمونوفلورسسانس به کار گرفته شد. نتایج FACS بیان قابل ملاحظه‌ای



شکل ۱. به ترتیب از چپ به راست، پاساژ ۲- پاساژ ۱۶-۱۲ روز بعد از پاساژ ۱۲- مرحله‌ی Immortality



شکل ۲. میزان بیان mir-130a (a) و mir-21 (b) در

ADSCs (ADipose-derived mesenchymal stem cells) در دو مرحله‌ی Primary و Immortality در دو شرایط هیپوکسی و طبیعی (مرحله‌ی Primary در شرایط هیپوکسی به عنوان شاهد در نظر گرفته شده است).

بحث

در این مطالعه، بیان miRNAهای مرتبط با شرایط هیپوکسی در سلول‌های بنیادی جدا شده از بافت چربی موش، مورد بررسی قرار گرفت. بیان miRNAها در دو مرحله‌ی Primary و Immortality در شرایط هیپوکسی و طبیعی، اندازه‌گیری و مقایسه شد. نتایج نشان داد که بیان mir-130a و mir-21 در مرحله‌ی Primary بیشتر بود و در شرایط هیپوکسی، به طور معنی‌داری افزایش پیدا کرد. شرایط آزمایشگاهی معمولی برای کشت سلول‌های بنیادی با غلظت اکسیژن ۲۰ درصد بود، در صورتی که غلظت اکسیژن در

برای CD73، CD90 و CD105 و بیان کم و ضعیف برای CD24، CXCR4 و CD146 در فاز Primary را نشان داد. نتایج FACS نشان داد که ADSCs موش در مرحله‌ی Immortality مقادیر متفاوتی از نشانگرهای سطحی را بیان کردند. این سلول‌ها CD90 و CD105 را بیان نکردند. همچنین، بیان CD73 بسیار کاهش یافت، در حالی که بیان CXCR4 افزایش یافت. (جدول ۱).

جدول ۱. داده‌های مربوط به ایمونوفلوئورسین سلول‌های بنیادی مزانشیمی جدا شده از بافت چربی موش در دو مرحله‌ی Primary و Immortality

مرحله‌ی Primary (درصد)	مرحله‌ی Immortality (درصد)	نشانگرها
۶/۱۲	۲/۸۶	CD11
۲۷/۳۴	۲۴/۵۷	CD24
۱۴/۶۷	۱/۹۶	CD34
۲/۱۲	۱/۹۰	CD45
۶۸/۴۴	۲۱/۸۳	CD73
۷۳/۵۷	۰	CD90
۸۱/۸۱	۰	CD105
۱۶/۸۲	۲/۳۵	CD146
۷/۵۲	۲۳/۱۵	CXCR4

بررسی بیان mir-130a و mir-21 در دو مرحله‌ی Primary و

Immortality در شرایط هیپوکسی

بیان miRNAهای موجود ADSCs پاساژ ششم در دو مرحله‌ی Primary و Immortality در شرایط هیپوکسی و طبیعی به روش Real-time PCR مقایسه و بررسی شد. بیان mir-21 در مرحله‌ی Primary حدود دو برابر مرحله‌ی Immortality بود و همچنین، بیان این miRNA در شرایط هیپوکسی در هر دو مرحله افزایش یافت ($P < 0/050$). بیان mir-130a نیز در مرحله‌ی Primary در شرایط هیپوکسی در مقایسه با شرایط طبیعی قابل ملاحظه‌ای را نشان داد ($P < 0/001$) (شکل ۲).

کامبود اکسیژن می‌باشد. در حقیقت، افزایش بیان mir-21 سلول‌ها را در مقابل آپوپتوز محافظت می‌کند (۳۱).

در این مطالعه، علاوه بر بررسی بیان mir-21 و mir-130a در شرایط هیپوکسی و طبیعی، برای اولین بار، میزان بیان آن‌ها در دو مرحله Primary و Immortality نیز اندازه‌گیری شد. در این مطالعه، نشان داده شد که بیان mir-21 و mir-130a در مرحله Primary بیشتر از مرحله Immortality می‌باشد و در این مرحله، بیشتر تحت تأثیر شرایط هیپوکسی بوده است. بر اساس مطالعه‌ی احمدیگی و همکاران، سلول‌های بنیادی در این مرحله، بیشتر دچار اختلالات کروموزومی می‌شوند و طبق مطالعات *in vivo* و *in vitro* مشخص شد که این سلول‌ها تومورزا نیستند (۳۲). این نتایج تا حدودی می‌تواند با نتایج مطالعه‌ی حاضر مبنی بر این که بیان این miRNAها در بقای سلول در شرایط هیپوکسی نقش دارند همسو باشد. در ضمن، در این مطالعه بیان نشانگرهای سطحی در دو مرحله مورد ارزیابی قرار گرفت و همانند نتایج مطالعه احمدیگی و همکاران مشخص شد که بیان این نشانگرها در دو مرحله Primary و Immortality متفاوت است.

در نهایت با توجه به مطالعه‌ی انجام شده، از آن جایی که اکسیژن نقش مهمی در تمایز و تکثیر این سلول‌ها دارد و با در نظر گرفتن این قضیه که در شرایط *In vivo* سلول‌های بنیادی در شرایط کمبود اکسیژن قرار دارند، القای بیان mir-21 و mir-130a در این شرایط به بقا و حفاظت این سلول‌ها در مقابل آپوپتوز کمک می‌کند.

تشکر و قدردانی

این طرح به شماره‌ی ۲۹۰۰۸۲ در مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب گردید.

محیطی که سلول‌های بنیادی استقرار دارند، در حدود ۹-۲ درصد است. قابل توجه است که اکسیژن نقش مهمی در سرنوشت سلول بنیادی از نظر تکثیر و تمایز دارد و این کار را با تنظیم بیان ژن‌های مختلفی که تحت تأثیر عامل Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) قرار دارند، اعمال می‌کند (۲۵).

گزارش‌های مختلفی در مورد نقش هیپوکسی در سلول‌های بنیادی وجود دارد و از جنبه‌های مختلفی مورد بررسی قرار گرفته است (۲۶-۲۷). چندین مطالعه نیز در رابطه با نقش miRNAها به عنوان عوامل تنظیمی هیپوکسی در سلول‌های بنیادی انجام شده است. افزایش یا کاهش بیان این miRNAها، به پایداری سلول در شرایط هیپوکسی کمک می‌کند. به عنوان مثال، در مطالعه‌ی Xing و همکاران، بیان miRNA-378 در شرایط هیپوکسی در سلول‌های بنیادی القا می‌شود و میزان بقا و رگ‌زایی را افزایش می‌دهد (۲۸). مطالعه دیگری نشان داد که در شرایط هیپوکسی، علاوه بر فعالیت HIF1، مسیرهای انتقال پیام دیگری هم برای سازگاری بافت توموری فعالیت می‌کنند، به عنوان مثال، کمبود اکسیژن باعث القای mir-21 از طریق مسیر وابسته به V-Akt murine thymoma viral oncogene homolog 2 (AKT2) می‌شود (۲۹).

مطالعه‌ی دیگری بر روی mir-130a نشان داد که میزان این miRNA همانند مطالعه‌ی حاضر در سلول‌های توموری هنگام هیپوکسی افزایش می‌یابد و همچنین mir-130a در شرایط هیپوکسی باعث افزایش بیان HIF-1a می‌شود (۳۰).

مطالعه‌ی مشابه دیگری، با بررسی میزان بیان چندین miRNA در شرایط هیپوکسی در سلول‌های بنیادی، نشان داد که میزان بیان mir-21 در شرایط هیپوکسی افزایش می‌یابد. همچنین، افزایش بیان mir-21 در جهت افزایش بقا و پایداری سلول‌های بنیادی در شرایط

References

- van Damme A, Vanden Driessche T, Collen D, Chuah MK. Bone marrow stromal cells as targets for gene therapy. *Curr Gene Ther* 2002; 2(2): 195-209.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410(6829): 701-5.
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284(5411): 143-7.
- Studený M, Marini FC, Dembinski JL, Zampetti C, Cabreira-Hansen M, Bekele BN, et al. Mesenchymal stem cells: potential precursors for tumor stroma and targeted-delivery vehicles for anticancer agents. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(21): 1593-603.
- le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, Gotherstrom C, Hassan M, Uzunel M, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet* 2004; 363(9419): 1439-41.
- Young HE, Steele TA, Bray RA, Hudson J, Floyd JA, Hawkins K, et al. Human reserve pluripotent mesenchymal stem cells are present in the connective tissues of skeletal muscle and dermis derived from fetal, adult, and geriatric donors. *Anat Rec* 2001; 264(1): 51-62.
- Ferrari G, Cusella-De AG, Coletta M, Paolucci E, Stornaiuolo A, Cossu G, et al. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 1998; 279(5356): 1528-30.
- Jones EA, Kinsey SE, English A, Jones RA,

- Straszynski L, Meredith DM, et al. Isolation and characterization of bone marrow multipotential mesenchymal progenitor cells. *Arthritis Rheum* 2002; 46(12): 3349-60.
9. de Bari C, Dell'Accio F, Vandenabeele F, Vermeesch J, Raymackers J, Luyten FP. Skeletal muscle repair by adult human mesenchymal stem cells from synovial membrane. *J Cell Biol* 2003; 160(6): 909-18.
 10. Lin G, Garcia M, Ning H, Banie L, Guo YL, Lue TF, et al. Defining stem and progenitor cells within adipose tissue. *Stem Cells Dev* 2008; 17(6): 1053-63.
 11. Locke M, Feisst V, Dunbar PR. Concise review: human adipose-derived stem cells: separating promise from clinical need. *Stem Cells* 2011; 29(3): 404-11.
 12. Rebelatto CK, Aguiar AM, Moretao MP, Senegaglia AC, Hansen P, Barchiki F, et al. Dissimilar differentiation of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, and adipose tissue. *Exp Biol Med* (Maywood) 2008; 233(7): 901-13.
 13. Li K, Han Q, Yan X, Liao L, Zhao RC. Not a process of simple vicariousness, the differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells to renal tubular epithelial cells plays an important role in acute kidney injury repairing. *Stem Cells Dev* 2010; 19(8): 1267-75.
 14. Banas A, Teratani T, Yamamoto Y, Tokuhara M, Takeshita F, Osaki M, et al. Rapid hepatic fate specification of adipose-derived stem cells and their therapeutic potential for liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(1): 70-7.
 15. Schenke-Layland K, Strem B, Jordan M, de Emedio M, Hedrick M, Roos K, et al. Adipose tissue-derived cells improve cardiac function following myocardial infarction. *J Surg Res* 2009; 153(2): 217-23.
 16. Chen CZ, Li L, Lodish HF, Bartel DP. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation. *Science* 2004; 303(5654): 83-6.
 17. Guo L, Zhao RCH, Wu Y. The role of microRNAs in self-renewal and differentiation of mesenchymal stem cells. *Exp. Hematol* 2011; 39(6): 608-16.
 18. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet* 2010; 11(9): 597-610.
 19. Bao B, Ali S, Kong D, Sarkar SH, Wang Z, Banerjee S, et al. Anti-tumor activity of a novel compound-CDF is mediated by regulating miR-21, miR-200, and PTEN in pancreatic cancer. *PLoS One* 2011; 6(3): e17850.
 20. Trohatou O, Zagoura D, Bitsika V, Pappa KI, Antsaklis A, Anagnou NP, et al. Sox2 suppression by miR-21 governs human mesenchymal stem cell properties. *Stem Cells Transl Med* 2014; 3(1): 54-68.
 21. Han M, Liu M, Wang Y, Chen X, Xu J, Sun Y, et al. Antagonism of miR-21 reverses epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell phenotype through AKT/ERK1/2 inactivation by targeting PTEN. *PLoS One* 2012; 7(6): e39520.
 22. Burmistrova OA, Goltsov AY, Abramova LI, Kaleda VG, Orlova VA, Rogaev EI. MicroRNA in schizophrenia: genetic and expression analysis of miR-130b (22q11). *Biochemistry (Mosc)* 2007; 72(5): 578-82.
 23. Lai KW, Koh KX, Loh M, Tada K, Subramaniam MM, Lim XY, et al. MicroRNA-130b regulates the tumour suppressor RUNX3 in gastric cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46(8): 1456-63.
 24. Zhu G, Wang Y, Mijiti M, Wang Z, Wu PF, Jiafu D. Upregulation of miR-130b enhances stem cell-like phenotype in glioblastoma by inactivating the Hippo signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 465(2): 194-9.
 25. Das R, Jahr H, van Osch GJ, Farrell E. The role of hypoxia in bone marrow-derived mesenchymal stem cells: considerations for regenerative medicine approaches. *Tissue Eng Part B Rev* 2010; 16(2): 159-68.
 26. Ivanovic Z. Hypoxia or in situ normoxia: The stem cell paradigm. *J Cell Physiol* 2009; 219(2): 271-5.
 27. Yoshida Y, Takahashi K, Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S. Hypoxia enhances the generation of induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 2009; 5(3): 237-41.
 28. Xing Y, Hou J, Guo T, Zheng S, Zhou C, Huang H, et al. microRNA-378 promotes mesenchymal stem cell survival and vascularization under hypoxic-ischemic conditions in vitro. *Stem Cell Res Ther* 2014; 5(6): 130.
 29. Polytaichou C, Iliopoulos D, Hatzia Apostolou M, Kottakis F, Maroulakou I, Struhl K, et al. Akt2 regulates all Akt isoforms and promotes resistance to hypoxia through induction of miR-21 upon oxygen deprivation. *Cancer Res* 2011; 71(13): 4720-31.
 30. Saito K, Kondo E, Matsushita M. MicroRNA 130 family regulates the hypoxia response signal through the P-body protein DDX6. *Nucleic Acids Res* 2011; 39(14): 6086-99.
 31. Nie Y, Han B, Liu X, Yang JJ, Wang F, Cong XF, et al. Identification of microRNAs involved in hypoxia- and serum deprivation-induced apoptosis in mesenchymal stem cells. *Int J Biol Sci* 2011; 7(6): 762-8.
 32. Ahmadbeigi N, Soleimani M, Gheisari Y, Vasei M, Amanpour S, Bagherizadeh I, et al. Dormant phase and multinuclear cells: two key phenomena in early culture of murine bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev* 2011; 20(8): 1337-47.

Effect of Hypoxia on mir-21 and mir-130a Expression in Murine Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in Primary and Immortality Phases

Shaghayegh Haghjooy-Javanmard¹, Najmiyeh Pakyari², Laleh Rafiee³

Original Article

Abstract

Background: The unique properties of mesenchymal stem cells (MSCs) have made them powerful tools in cell therapy and genetic engineering and Murine Mesenchymal stem cells are a suitable model for study in this field. Compared with human mesenchymal stem cells, murine mesenchymal stem cells have different features such as heterogeneity and slow growth rate. Several reports have shown that microRNAs are involved in many cell regulatory processes such as hypoxia. In this study, the effect of hypoxia was investigated on the expression of hypoxia related microRNA in murine mesenchymal stem cells isolated from adipose tissue (AD-MSC).

Methods: AD-MSCs were cultured in two hypoxic and normoxic conditions. The expressions of mir-21 and mir-130a in the primary and immortality phase of AD-MSC were evaluated by using Real-time PCR technique. Also, the expression of MSCs surface markers were investigated by flow cytometry in the two mentioned phases.

Findings: Our study showed the expression of mir-21 and mir-130a was increased in hypoxic conditions compared to normoxia. Also expressions of surface markers were different in primary and immortality phase.

Conclusion: Considering that stem cells are sensitive to environmental oxygen levels, over-expression of mir-21 and mir-130a could promote the survival of MSCs exposed to hypoxia.

Keywords: Hypoxia, Murine mesenchymal stem cells isolated from adipose tissue (AD-MSC), mir-21, mir-130a

Citation: Haghjooy-Javanmard S, Pakyari N, Rafiee L. **Effect of Hypoxia on mir-21 and mir-130a Expression in Murine Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in Primary and Immortality Phases.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(369): 28-34

1- Associate Professor, Applied Physiology Research Center AND Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Department of Biology, School of Sciences, Islamic Azad University, Arsanjan Branch, Arsanjan, Iran

3- PhD student, Applied Physiology Research center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Laleh Rafiee, Email: rafiee.laleh@gmail.com

گزارش مورد: رهایی مادر باردار مبتلا به آمبولی ریه از مرگ، به دنبال خونریزی وسیع ناشی از جفت پرکرتا با تهاجم به مثانه

بهزاد ناظم رعایا^۱، هتاو قاسمی تهرانی^۲

گزارش مورد

چکیده

مقدمه: با پیشرفت علم پزشکی، کاهش قابل ملاحظه‌ای در بروز عوارض و مرگ و میر ناشی از بیماری‌های زنان ایجاد شده است. خونریزی، هنوز علت عمده‌ی مرگ و میر مادر به دنبال انجام عمل جراحی سزارین و نیز علت نیمی از موارد مرگ پس از زایمان می‌باشد.

معرفی بیمار: خانم باردار ۳۷ ساله، ۳۷ هفته، با سابقه‌ی دو بار سزارین، دو بار کورتاژ و جفت اکرتا که تحت درمان آمبولی ریه بود و قبل از عمل، اکوکاردیوگرافی شد و پرفشاری شریان ریوی برایش مطرح شده بود، به صورت اورژانسی جهت سزارین به اتاق عمل آورده شد. پس از تولد نوزاد، به علت وجود جفت پرکرتا و داروهای ضد انعقادی که به دلیل آمبولی در طول بارداری مصرف می‌نمود، دچار خونریزی فوق‌العاده شدید و غیر قابل کنترل گردید. بیمار هیستروکتومی شد و قسمتی از مثانه خارج گردید و به علت تهاجم جفت به لگن و مثانه، شریان هیپوگاستریک مسدود گردید، اما تراوش منتشر (Oozing) به وجود آمده در محل عمل، متوقف نشد. به همین دلیل، دو عدد درن بزرگ GP تعبیه گردید و شکم بسته شد. خون، مایعات و فرآورده‌های خونی با شدت و سرعت بیشتری تجویز گردید. با توجه به عوارض ناشی از اختلال انعقاد خون ترقیقی (Dilutional coagulopathy) احتمالی و انتقال خون گسترده (Massive transfusion)، بیمار دچار انعقاد داخل عروقی منتشر شد. بیمار در خاتمه‌ی عمل، دچار ایست قلبی گردید و پس از احیای قلبی-ریوی، ضربان قلب وی به حالت عادی برگشت و علائم حیاتی بیمار پایدار گردید. بیمار با حفظ لوله‌ی تراشه و تعبیه‌ی دستگاه ونتیلاتور، در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شد. یک هفته بعد، بیمار دچار سندرم دیسترس تنفسی حاد گردید و در انتهای هفته‌ی دوم، دستگاه ونتیلاتور با موفقیت جدا و لوله‌ی تراشه خارج گردید. بیمار ۲۱ روز بعد، با سلامت کامل ترخیص گردید.

نتیجه‌گیری: در اعمال جراحی مانند جفت پرکرتا که با خونریزی شدید همراه است، جهت ثبات علائم حیاتی، لازم است به سرعت خون و مایعات زیاد تجویز گردد و پس از تثبیت نسبی علائم حیاتی، تجویز کریستالوئیدها محدود شود و فشار سیستول بین ۷۰-۱۰۰ میلی‌متر جیوه حفظ گردد تا بیمار، دچار عوارض ناشی از اختلال انعقاد خون ترقیقی احتمالی و انتقال خون گسترده نشود.

واژگان کلیدی: انعقاد داخل عروقی منتشر، سندرم دیسترس تنفسی حاد، آمبولی ریه، جفت پرکرتا

ارجاع: ناظم رعایا، بهزاد، قاسمی تهرانی هتاو. گزارش مورد: رهایی مادر باردار مبتلا به آمبولی ریه از مرگ، به دنبال خونریزی وسیع ناشی از جفت پرکرتا با تهاجم به مثانه. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۶۹): ۴۰-۳۵

مقدمه

با پیشرفت علم پزشکی، کاهش قابل ملاحظه‌ای در بروز عوارض و مرگ و میر ناشی از بیماری‌های زنان ایجاد شده است. خونریزی، هنوز علت عمده‌ی مرگ و میر مادر به دنبال انجام عمل جراحی سزارین و نیز علت نیمی از موارد مرگ پس از زایمان می‌باشد (۱). یکی از علل خونریزی، جفت سر راهی است که روی ورودی داخلی سرویکس را پوشانده یا بسیار نزدیک به آن لانه‌گزینی کرده است (۱). فراوانی بروز جفت سر راهی، یک در هر ۲۰۰ بارداری است. عواملی

نظیر سن بالای مادر (بیشتر از ۳۵ سال)، Multiparity، سابقه‌ی سزارین، چند قلبوی و مصرف سیگار، خطر جفت سر راهی را افزایش می‌دهند. جفت سر راهی، عامل خطر شناخته شده‌ای برای همراهی با جفت به صورت اکرتا، اینکرتا و پرکرتا است (۲). در جفت اکرتا، چسبندگی غیر عادی تمام جفت یا بخش‌هایی از آن به دیس‌وای رحم دیده می‌شود؛ در جفت اینکرتا، پرزها به طور واقعی به میومتر وارد می‌شوند و در نوع پرکرتا، پرزها به سروز رحم یا سایر احشای لگنی تهاجم می‌کنند (۳).

۱- استادیار، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه و گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: behzad_nazem@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: بهزاد ناظم رعایا

TRALI syndrome) آغاز می‌گردد که ۲-۶ ساعت بعد از انتقال خون آغاز و ظرف ۶ ساعت علایم ظاهر می‌گردد. به طور معمول، اولین علامت تاکی‌پنه است که در صورت عدم درمان و پیشرفت بیماری، به صورت سندرم زجر تنفسی حاد (Acute respiratory distress syndrome) ظاهر می‌گردد (۹) و به دو نوع متوسط و شدید تقسیم می‌شود. ادم ریوی غیر قلبی، با هیپوکسی و Consolidation منتشر بافت پارانشیم ریه‌ها همراه است و به طور اساسی، یک فرایند التهابی است که علل مختلفی مانند پنومونیت‌های شیمیایی و آسپیراسیون، پنومونی عفونی، تروما به ریه، آمبولی چربی، التهاب، نکروز، سپسیس، Multiple trauma، سوختگی، پانکراتیت حاد، شوک و هیپوپرفیوژن باعث آن می‌شود. ریه‌ها در تمام این حالات، دچار صدمه‌ی آلوئولار منتشر می‌شوند.

هدف از گزارش این مورد، معرفی رهایی معجزه‌آسای مادر باردار مبتلا به آمبولی ریه از مرگ حتمی به دنبال خونریزی شدید ناشی از جفت پرکرتا با تهاجم به مثانه و بهبودی از عارضه‌ی انعقاد داخل عروق منتشر و سندرم زجر تنفسی حاد ناشی از ماسیو ترانسفوزیون است که برای مقابله با شوک خونریزی دهنده تجویز گردید.

معرفی بیمار

صبح روز ۹۴/۵/۲۱ خانم بارداری به نام م-ک، ۳۷ ساله با وزن حدود ۸۲ کیلوگرم و هفته‌ی ۳۷ بارداری با G5L2Ab2 و سابقه‌ی دو بار سزارین و دو بار کورتاژ با تشخیص جفت اکرتا در سونوگرافی و اکوکاردیوگرافی قلب و تشخیص پرفشاری شریان ریوی از سوی متخصص قلب و مشکوک به آمبولی ریوی، با مراجعه به بیمارستان در بخش لیبر بستری گردید. بنا بر اظهارات بیمار، در اوایل بارداری توصیه به سقط شده بود. در ساعت ۱۲/۴۵، بیمار به صورت اورژانسی به اتاق عمل آورده شد و ارزیابی‌های قبل از عمل انجام گردید و تمهیدات لازمی چون رزرو تخت بخش مراقبت‌های ویژه و آمادگی خدمات تخصصی دیگر، انجام شد. زمانی که بیمار در اتاق عمل پذیرش گردید، یک راه وریدی با برانول سبزرنگ (18G) داشت. جهت احتیاط، دو راه وریدی دیگر برای بیمار با همین اندازه برقرار گردید و قبل از القای بیهوشی، دو کیسه‌ی خون گلبول قرمز فشرده‌ی سازگار با گروه خون بیمار آماده گردید.

برای پایش مداوم حین بیهوشی، پالس‌اکسی‌متری، الکتروکاردیوگرافی و کاپنوگرافی برای بیمار در نظر گرفته شد. ساکشن پس از بررسی صحت عملکرد روشن شد؛ همچنین، ضمن تنظیم ارتفاع تخت، تمام ملزومات مربوط به لوله‌گذاری، در دسترس قرار گرفت. یک بالشتک زیر لگن مادر باردار در سمت راست قرار داده و شیب تخت عمل در جهت عرضی به گونه‌ای تنظیم شد که

ممکن است جفت اکرتا، یک یافته‌ی اتفاقی حین زایمان باشد و بیماری یا مرگ و میر مادر را به همراه داشته باشد.

آمبولی ریه، به دو نوع کلی شامل آمبولی لخته‌ی خون و غیر لخته‌ی خون تقسیم می‌شود. آمبولی لخته‌ی خون، در بیش از ۹۰ درصد موارد، از ناحیه‌ی عروق سیاهرگی اندام تحتانی بالای زانو به ریه می‌رسد و یکی از شایع‌ترین علل مرگ بیمارستانی قابل پیش‌گیری است. در حین بارداری، به دلیل افزایش عوامل انعقادی به خصوص فیبرینوژن و عامل ۷، انعقادپذیری افزایش می‌یابد. افزایش این عوامل، با خونریزی‌های شدید حین زایمان مقابله می‌کند. از طرفی، وضعیت انعقادپذیری مضاعف، ممکن است منجر به ترومبوآمبولی شود که عامل ۲۰ درصد موارد مرگ و میر در دوران بارداری است. میزان مرگ و میر ناشی از ترومبوآمبولی بیشتر از خونریزی (۱۷ درصد) و فشار خون بارداری (۱۶ درصد) است. در زنان باردار، شانس ایجاد آمبولی ریه، ۱ در ۱۰۰۰ است که نسبت به زنان دیگر، ۲-۴ برابر می‌شود. احتمال ایجاد آمبولی ریه در سزارین، بیشتر از زایمان طبیعی است. بارداری متعدد، سن بیشتر از ۳۵ سال، استراحت مطلق، چاقی، سابقه‌ی فامیلی آمبولی ریه، سابقه‌ی آمبولی قلبی و فشار خون بارداری، خطر بروز آمبولی را افزایش می‌دهد (۴). همچنین، خطر تشکیل لخته در روزهای بعد از زایمان بیش از قبل از زایمان است (۵).

انعقاد داخل عروقی منتشر، یکی از عوارض ماسیو ترانسفوزیون (تزریق حداقل ۱۰ واحد خون طی ۲۴ ساعت) و ترمبو سیتوپنی ترقیقی (Dilutional) می‌باشد. این نوع ترمبو سیتوپنی، به دنبال تزریق ۱-۱/۵ برابر حجم خون (۷۵ سی‌سی بر کیلوگرم)، ایجاد می‌شود و باعث نشت خون و ناتوانی در تشکیل لخته می‌گردد. خونریزی ناشی از کمبود فاکتورهای انعقادی حین ماسیو ترانسفوزیون به طور معمول به علت کاهش سطوح فیبرینوژن و عوامل بی‌ثبات (۷-۵) است (۸). انعقاد داخل عروقی منتشر نیز به فعال شدن سیستم انعقادی به صورت سیستمیک و غیر عادی اطلاق می‌شود و تظاهرات آن شامل خفیف و بی‌علامت تا خونریزی، ترومبوز و نارسایی اندام‌ها می‌باشد. از علل ایجاد کننده‌ی آن عفونت، شوک، تروما، عوارض بارداری، سوختگی‌ها، آمبولی چربی و آمبولی کلسترول می‌باشد. تظاهرات بالینی آن، خونریزی از محل سوراخ شدن وریدها و برش‌های جراحی، پتشی و اکیموز می‌باشد. تشکیل ترومبوزهای عروق کوچک و بزرگ گسترده بوده، اغلب در اندام‌های حیاتی ایسکمی ایجاد می‌کند و نیز به درمان به سختی پاسخ می‌دهند.

یکی دیگر از عوارض ماسیو ترانسفوزیون، آسیب ریه به دنبال ترانسفوزیون است. نارسایی ریه به شکل خفیف و به صورت سندرم ترالی (Transfusion-related acute lung injury syndrome) یا

شریان هیپوگاستریک، در جریان بود و متانه توسط سرویس ارولوژی ترمیم شد. تراوش منتشر (Oozing) با وجود خون‌گیری کامل وجود داشت و در نهایت، دو عدد درن بزرگ GP تعبیه و شکم بسته شد. پس از خاتمه‌ی عمل، بیمار دچار ایست قلبی گردید و بلافاصله ماساژ قلبی شروع شد. سریع یک عدد آمپول اپی‌نفرین از طریق ورید جوگولار تجویز گردید. ضربان قلب بیمار در کمتر از ۵ دقیقه پدیدار و نبض‌ها قابل لمس و به تدریج برجسته‌تر شدند. در حالی که هنوز لوله‌ی تراشه خارج نشده بود، به بیمار داروهای آرام‌بخش جهت تحمل لوله‌ی تراشه تجویز و دستگاه ونتیلاتور تعبیه گردید. در نهایت بیمار به بخش مراقبت‌های ویژه منتقل شد.

بحث

شیوع جفت اکرتا، ۲/۳-۰/۱ و شیوع جفت پرکرتا نیز ۳ درصد در هر ۱۰۰۰ تولد می‌باشد. میزان شیوع جفت‌های اینکرتا و پرکرتا در سال‌های اخیر، به دلیل سزارین افزایش یافته است. در یک مطالعه، ۵۲۲ مورد جفت اکرتا طی ۲۵ سال گزارش شد. در مطالعه‌ی Zaki و همکاران، شیوع جفت اکرتا به صورت خطی از ۴/۱ درصد در افراد بدون سابقه‌ی سزارین، به ۶۰ درصد در افراد دارای سابقه‌ی سه بار یا بیشتر سزارین افزایش نشان داده است (۶). گرچه ممکن است جفت اکرتا یک یافته‌ی اتفاقی حین زایمان باشد و بیماری یا مرگ و میر بالایی را برای مادر به همراه داشته باشد، اما پیشرفت‌های تصویربرداری مثل MRI) Magnetic resonance imaging) و سونوگرافی داپلر رنگی، با امکان تشخیص در ضمن بارداری، قبل از عمل جراحی، برنامه ریزی برای سزارین انتخابی را امکان‌پذیر می‌نماید.

در گزارش مورد دیگری، مادر به دلیل جفت پرکرتا با تهاجم به داخل مثانه، به صورت انتخابی تحت عمل جراحی قرار گرفت و فاقد هرگونه بیماری دیگری بود، اما با وجود اقدامات انجام شده، متأسفانه بیمار فوت نمود (۷)؛ در حالی که در گزارش حاضر، علاوه بر این که بیمار به صورت اورژانسی مراجعه نموده بود، با تشخیص آمبولی ریه، تحت درمان با آنتی‌کواگولان نیز قرار گرفت.

در مورد بیمار تحت درمان، از میان انواع روش‌های بیهوشی، بیهوشی عمومی اعمال شد. اگر چه در دهه‌ی اخیر، کاربرد بیهوشی عمومی در سزارین به شدت کاهش یافته است، اما هنوز از این روش برای اداره‌ی برخی موقعیت‌ها از جمله خونریزی مادر، کواگولوپاتی شدید، به خطر افتادن زندگی جنین، یا مواردی که بیمار بی‌حسی منطقه‌ای را نمی‌پذیرد، اهمیت دارد. به تازگی، پژوهشگران دریافته‌اند که مرگ و میر مادر ناشی از بی‌حسی ناحیه‌ای کاهش یافته است، اما مرگ و میر ناشی از بیهوشی عمومی به طور نسبی همچنان ثابت مانده است. با توجه به شرایط بیمار، مصرف داروهای ضد انعقادی، طول

رحم به سمت چپ شکم متمایل گردید. قبل از تجویز داروهای وریدی، به بیمار توصیه شد چهار نفس عمیق مقابل ماسک دستگاه بیهوشی (حاوی اکسیژن ۱۰۰ درصد جاری) بکشد. سپس در ساعت ۱۳/۱۵ بیهوشی عمومی به روش القای سریع شامل داروی بیهوشی تیوپنتال سدیم با دز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و سوکسینیل کولین با دز ۱/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم آغاز گردید و یکی از دستیاران بیهوشی، بر روی غضروف کریکئوئید (مانور سلیک) به روش دو دستی اعمال فشار نمود و مانور را تا زمان لوله‌گذاری تراشه و پر کردن کاف از هوا ادامه داد. حدود یک دقیقه بعد، لارنگوسکوپ و لوله‌گذاری داخل تراشه انجام شد. ونتیلاسیون بیمار با اکسیژن ۱۰۰ درصد به همراه هوشبر استنشاقی ایزوفلوران بدون گاز نیتروس اکسید برقرار گردید. بیمار در حالت نورموکاپنی قرار گرفت و وقتی اثر شل‌کننده‌ی سوکسینیل کولین برگشت، از سیس آتراکوریوم ۰/۱۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به عنوان شل‌کننده‌ی جایگزین استفاده گردید. نوزاد ۵ دقیقه بعد خارج گردید. سپس، میزان غلظت هوشبر استنشاقی ایزوفلوران کاهش داده شد، ۲ سی‌سی فنتانیل، ۱ میلی‌گرم میدازولام و ۸ میلی‌گرم مورفین آهسته تجویز شد و داروی اکسی‌توسین به مایع دریافتی اضافه گردید.

برای بیمار، لوله‌ی بینی-معدوی تعبیه شد. در همین لحظه، جراح زنان و زایمان وجود جفت پرکرتا و خونریزی شدید را اعلام نمود. بنا بر این، یک مسیر وریدی با برانول خاکستری (اندازه‌ی ۱۶) در ورید جوگولار ناحیه‌ی راست گردن برقرار گردید و با توجه به حضور سرویس جراحی در اتاق عمل مجاور، یک مسیر وریدی جدید توسط این سرویس در میچ پای بیمار به روش کات‌دان ایجاد شد. برای تثبیت علائم حیاتی بیمار، مایعات کریستالوئیدی با سرعت و حجم بالاتری تجویز شد. با وجود اقدامات حمایتی مانند تجویز خون و فرآورده‌های خونی به طور متناوب، بیمار دچار کاهش شدید فشار خون شد و برای مقابله با آن، فنیل‌فرین تجویز گردید. با توجه به خونریزی شدید (حدود ۷ لیتر) و تجویز مایعات و خون، با شک به وجود اختلالات اسید و باز، آزمایش گازهای خون شریانی درخواست شد. بلادرنگ پس از ارسال نمونه، دو عدد ویال بی‌کربنات سدیم به بیمار تجویز گردید. بیمار دو بار دچار تاکی‌دیس‌ریمی حین عمل شد. بار اول، یک ساعت بعد از شروع بیهوشی و بار دیگر نیم ساعت بعد از اولین اختلالات ریتم ایجاد شده و برای درمان این اختلال، ضمن پایش عملکرد قلب، گلوکانات کلسیم ۱۰ درصد به صورت آهسته تزریق گردید. حین ارایه‌ی مراقبت‌های پیش‌گفته از سوی سرویس بیهوشی، در طرف مقابل (سرویس زنان و زایمان، سرویس ارولوژی) فعالیت‌های مداومی چون هیسترتکومی، برداشتن قسمتی از مثانه همراه با بستن دو طرفه‌ی

زمان و نوع عمل (نیاز به عمل دیگری غیر از سزارین) روش بیهوشی عمومی انتخاب شد.

در اغلب موارد، رژیم‌های بیهوشی از انواع داروهای بنزودیازپین و مخدر کوتاه اثر در ابتدای القای بیهوشی استفاده می‌شود؛ در صورتی که در مادران باردار، پس از کلامپ بند ناف و خروج نوزاد استفاده می‌گردد. بنا بر دستورالعمل بیماران شکم پر و وجود خطر آسپیراسیون محتویات معده به ریه، برای القای (شروع) بیهوشی، از تیوپنتال سدیم و سوکسینیل کولین به عنوان شل کننده عضلانی استفاده گردید. همچنین، برای پیش‌گیری از ورود هوا به معده که باعث تشدید خطر آسپیراسیون می‌شود، در حین تهویه، مانور سلیک (فشار بر ناحیه‌ی کریکوتید) اعمال شد. پس از کلامپ بند ناف و خروج نوزاد، داروهای میدازولام و فنتانیل که ممنوعیت استفاده در شروع داشت، تجویز گردید و برای ادامه‌ی بیهوشی، از گاز هالوثنه‌ی ایزوفلوران استفاده شد و به دلیل بالا بودن فشار شریان ریوی بیمار از دادن اکسید نیتروس که خود باعث افزایش فشار شریان ریوی می‌شود، خودداری شد و شل کننده‌ی عضلانی سنیس‌آترا کوریوم استفاده گردید.

در ادامه‌ی بیهوشی، بیمار دو بار دچار تاکی‌آریتمی شد. این عارضه می‌تواند مربوط به بارداری و تغییرات سیستم قلبی-عروقی در حین بارداری باشد؛ چرا که تغییرات فیزیولوژیک نظیر تاکی‌آریتمی و تغییرات تون سمپاتیک در سیستم قلبی-عروقی در ابتدای سه ماهه‌ی اول بارداری شروع می‌شود و تا سه ماهه‌ی دوم و سوم نیز ادامه دارد.

از طرفی، برای مقابله با شوک خونریزی دهنده، به بیمار خون تزریق گردید. از این رو، سیترات موجود در محصولات خونی که به عنوان ضد انعقاد عمل می‌کند، با کلسیم باند می‌شود و تزریق سریع، ممکن است سبب کاهش سطح کلسیم یونیزه شود. این عارضه، با تجویز کلسیم به صورت گلوکونات ۱۰ درصد همراه با کنترل صدای قلب و پایش عملکرد قلب، به صورت آهسته تجویز و تاکی‌کاردی ناشی از کمبود کلسیم کنترل گردید. در مجموع، دو عدد آمپول کلسیم گلوکونات استفاده شد. همچنین، جریان ایزوفلوران متوقف و پروپوفول تجویز گردید تا خاصیت برادی‌کاردی آن، مانع از تاکی‌کاردی بیمار شود. به دلیل طولانی شدن عمل و نیز دریافت خون و مایعات، اثر شل کننده‌های غیر دیپلاریزان زودتر از موعد از بین می‌رفت و به همین خاطر، تجویز شل کننده‌ی عضلانی با فواصل زمانی کوتاه‌تر تکرار می‌گردید.

پس از گذشت زمانی به نسبت طولانی از شروع بیهوشی و عدم تاکی‌آریتمی، درصد اشباع اکسیژن افت کرد و پالس‌اکسی‌متری، عدد ۸۹-۹۰ درصد را نشان داد. با بررسی علت آن مشخص شد که فشار

خون بیمار کاهش نداشت. بنا بر این، سرعت تجویز پروپوفول کاهش یافت و بار دیگر، گاز ایزوفلوران برای ادامه‌ی بیهوشی برقرار گردید. میزان درصد اشباع اکسیژن به تدریج افزایش یافت و به ۹۷ درصد رسید. در میان گازهای مورد استفاده برای بیهوشی، ایزوفلوران بیش از سایر گازهای بیهوشی خاصیت گشاد کننده‌ی عروق انتهایی را دارد و با این خصوصیت، پرفیوژن انتهایی اندام‌ها را بهبود می‌بخشد (تنگ شدن عروق، یک مکانیسم دفاعی است و مانند خیلی از مکانیسم‌های دفاعی دیگر در ابتدا برای ادامه‌ی حیات سودمند می‌باشد، اما اگر این مکانیسم‌های دفاعی طولانی شوند، می‌توانند برای فرد مضر باشند) و از اثرات نامطلوب مواد سمی که در طی ایسکیمی اندام‌ها ایجاد و به خون ریخته می‌شود، جلوگیری می‌کند.

در افراد مشکوک به آمبولی ریه، لازم است هر چه زودتر اقدامات درمانی شروع شود. در بیمارانی که احتمال ایجاد آمبولی خفیف و یا متوسط مطرح است، بر اساس شرایط بیمار و تصمیم پزشک، درمان را تا انجام اقدامات تشخیصی و قطعی شدن تشخیص، می‌توان به تأخیر انداخت.

استفاده از وارفارین در بارداری به ویژه در سه ماهه‌ی اول، به دلیل تراتوژن بودن آن مرسوم نیست و به دلیل ایجاد خونریزی حین زایمان در جنین، در انتهای بارداری از این دارو استفاده نمی‌شود. در بیماری که تحت درمان با داروی انوکسپارین و یا هپارین است و زمان زایمان قابل پیش‌بینی می‌باشد، ۲۴-۳۶ ساعت قبل از زایمان، دارو باید قطع گردد. در صورتی که به دلیل وضعیت قلبی-عروقی، آمبولی اخیر و وجود لخته در وریدهای عمقی، نمی‌توان داروی بیمار را برای ۲۴-۳۶ ساعت قطع کرد، می‌توان بیمار را تحت درمان با هپارین وریدی ۴-۶ ساعت قبل از زایمان قرار داد.

مادر باردار در این گزارش پس از سه ماهه‌ی اول بارداری، تحت درمان با وارفارین بود و در سه ماهه‌ی سوم انوکسپارین استفاده می‌نمود. در زمان بستری، انوکسپارین قطع و هپارین تجویز شد. بیمار به علت بارداری، دریافت داروهای ضد انعقادی و گرفتاری جفت از نوع پرکرتا، مستعد خونریزی شدیدتری نسبت به افراد عادی بود و برای مقابله با شوک، خون و مایعات تجویز گردید و دچار انعقاد منتشر داخل عروقی شد که با تراوش منتشر در بیمار نمایان گردید.

در ابتدا که خونریزی بیمار شدید و وسیع بود، تجویز خون و مایعات سریع و کنترل نشده آغاز گردید و تا زمانی که علائم حیاتی پایدار نشد، ادامه یافت و در هنگام تثبیت نسبی علائم حیاتی، تجویز کریستالوئیدها محدود و فشار سیستول بیمار بین ۷۰-۱۰۰ میلی‌متر جیوه حفظ گردید و به ازای هر ۴ کیسه‌ی خون گلبول قرمز فشرده، ۲ واحد پلاسما‌ی تازه یخ زده تجویز گردید. در ادامه، به علت عدم کنترل خونریزی به ازای هر ۶ کیسه‌ی خون گلبول قرمز فشرده،

می‌شود و سنجش سریال هورمون گنادوتروپین جفتی انسانی (BhCG یا Beta-human chorionic gonadotropin) ارزشی ندارد. همچنین، پافشاری در جدا نمودن جفت درست نیست؛ چرا که منجر به خونریزی شدید و غیر قابل کنترل می‌شود. در این حالت، بهتر است جهت هیستروکتومی فوری و جایگزینی سریع خون و مایعات اقدام گردد. در صورت عدم مهار خونریزی، لازم است شکم بیمار با چند عدد شان شکمی به طور فشرده پر شود و بیمار به بخش مراقبت‌های ویژه منتقل گردد تا فرصتی برای تزریق کافی مایعات، خون، عوامل انعقادی و اصلاح اسیدوز فراهم آید. سپس با تثبیت وضعیت بیمار، دوباره به اتاق عمل انتقال یابد.

تسهیلات مناسب جراحی، بانک خون و تشکیل تیم چند تخصصی شامل انکولوژیست زنان، جراح عروق و ارولوژیست جهت مشاوره لازم است. همچنین، اقدام به عمل انتخابی، سبب کاهش خونریزی، جراحی مناسب و در نهایت کاهش بیماری و مرگ و میر مادر و نوزاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

با توجه به اهمیت کار گروهی در درمان بیماران، به خصوص در مورد این بیمار که با مشکلات فراوان همراه بود، جا دارد از آقایان دکتر فرزین غیائی، دکتر سعید عباسی، دکتر بابک علی‌کیایی، دکتر عباس امامی‌نژاد و کارکنان اتاق عمل اورژانس و بخش مراقبت‌های ویژه ۳ مرکز آموزشی درمانی الزهرا (س) تشکر نمایم.

۶ واحد پلاسما تازه یخ زده و ۶ واحد پلاکت تجویز گردید و شدت خونریزی هم‌زمان با بستن شریان‌ها و محل برش‌های ناشی از جراحی کم شد، اما تراوش کماکان ادامه داشت. بنا بر این، توصیه شد که هر چه سریع‌تر شکم بسته گردد و پس از بهبودی بیمار، عمل جراحی ترمیمی غیر ضروری انجام شود. در مجموع، ۱۲ کیسه‌ی خون گلبول قرمز فشرده، ۸ واحد پلاسما تازه یخ زده، ۶ واحد پلاکت و ۱۵ لیتر کریستالوئیدها تجویز گردید.

البته در بیمار معرفی شده، عوامل غیر عمدی، تعدد تصمیمات و بی‌توجهی بیمار به سقط که در اوایل بارداری از سوی پزشکان توصیه گردیده بود، قدرت برنامه‌ریزی برای یک عمل انتخابی را از پزشکان سلب نمود و بیمار به صورت اورژانسی تحت عمل قرار گرفت.

وجود دو عامل در تشخیص تهاجم به میومتر، در سونوگرافی داپلر رنگی اهمیت ویژه‌ای دارد:

۱- فاصله‌ی کمتر از ۱ میلی‌متر بین سروز رحمی - مثانه‌ای و عروق خلف جفت

۲- دریاچه‌های بزرگ داخل جفتی.

گاهی برای جلوگیری از خونریزی، می‌توان از بستن شریان رحمی یا ایلیاک داخلی، استفاده از بالون یا آمبولیزاسیون در عروق یا بدون انجام هر گونه اقدامی جهت خروج جفت، جفت را به طور کامل در محل باقی گذاشت و محل ناشی از برش سزارین را بست؛ البته تجربیات کمی در این نوع درمان موجود است و جهت کنترل جذب جفت، تصویربرداری سریال با سونوگرافی یا MRI توصیه

References

- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams obstetrics. 23th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009.
- Bergakker SA. Case report: management of elective cesarean delivery in the presence of placenta previa and placenta accrete. AANA J 2010; 78(5): 380-4.
- Tong SY, Tay KH, Kwek YC. Conservative management of placenta accreta: Review of three cases. Singapore Med J 2008; 49(6): 156-159.
- Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, et al. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184(10): 1200-8.
- Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. N Engl J Med 2008; 359(19): 2033-25.
- Zaki ZM, Bahar AM, Ali ME, Albar HA, Gerais MA. Risk factors and morbidity in patients with placenta previa accreta compared to placenta previa non-accreta. Acta Obstet Gynecol Scand 1998; 77(4): 391-4.
- Ayati S, Vahidroodsari F, Talebian M. Maternal death due to placenta percreta with bladder involvement: a case report. Tehran Univ Med J 2011; 69(6): 399-402. [In Persian].
- Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Young WL. Miller's anesthesia. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2014.
- Vincent JL, Abraham E, Kochanek P, Moore FA, Fink MP. Text book of critical care. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2011.

Case Report: Saving a Pregnant Woman from Pulmonary Embolism and Massive Hemorrhage due to Placenta Precreta with Invasion to Bladder

Behzad Nazemroaya¹, Hatav Ghasemi-Tehrani²

Case Report

Abstract

Background: Although there has been a significant reduction in morbidity and mortality of gynecological patients due to new advancement in medical sciences, post caesarean section hemorrhage is still a major cause of maternal mortality and the reason for half postpartum deaths.

Case Report: A 37 years old woman, 37 week gestation, with a history of two previous caesarean sections and two curettages and placenta accrete was being treated for pulmonary embolism. In sonography, placenta accrete with diffusion to bladder was diagnosed. She was rushed to operation room because of pulmonary hypertension and underwent caesarean section. Massive hemorrhage happened after the fetus was delivered, so hysterectomy was performed with bilateral hypogastric artery ligation because of placental penetration into bladder and lateral side of pelvis and two big-size drains were placed due to diffuse oozing. The infused volume of crystalloid and blood components to the patient was increased but disseminated intravascular coagulation happened as a complication of dilution coagulopathy and massive transfusion which was managed with fresh frozen plasma (FFP) and platelet transfusion. By the end of surgery, the patient underwent cardiac arrest, but was resuscitated in less than five minutes and the heart rate went back to normal and vital signs became stable. The patient was transferred to intensive care unit with tracheal tube in-place. One week later, the patient underwent acute respiratory distress syndrome but her condition improved after two weeks and she was discharged.

Conclusion: Placenta precreta surgery is associated with severe bleeding and high volume of fluid and blood may be required to stabilize the vital signs. Infusion rate should be reduced afterwards and patient's systolic pressure be kept between 70 and 100 mm Hg so that possible dilution coagulopathy would not happen as a complications of this massive transfusion.

Keywords: Disseminated intravascular coagulation, Placenta precreta, Pulmonary emboli, Acute respiratory distress syndrome

Citation: Nazemroaya B, Ghasemi-Tehrani H. **Case Report: Saving a Pregnant Woman from Pulmonary Embolism and Massive Hemorrhage due to Placenta Precreta with Invasion to Bladder.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(369): 35-40

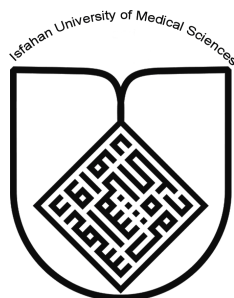
1- Assistant Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Center AND Department of Anesthesiology and Critical Care, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Behzad Nazemroaya, Email: behzad_nazem@med.mui.ac.ir

Editorial Board (In alphabetical order)

1. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada
2. **Ali Akhavan** MD, Assistant Professor of 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, Lewis 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** PhD, Department of Biochemistry, Saint Antoine Hospital, French Institute of Health and Medical Research, Paris, France
13. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
14. **Faramarz Esmailbeigi** MD, Professor of Endocrinology, School of Medicine, California, USA
15. **Ahmad Esmailzadeh** 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 Iraj** 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. **Parvin Mahzooni** MD, Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
26. **Marjan Mansourian** PhD, Assistant Professor of Epidemiology and Biostatistics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
27. **Mohammad Mardani** MD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
28. **Mehdi Modares** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
29. **Etiye Moghisi** MD, Professor of Endocrinology, Endocrine and Metabolism Research Center, USA
30. **Mohammadreza Nourbakhsh** PhD, Professor of Physiotherapy, Georgia, USA
31. **Farzin Pourfarzad** PhD, Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands
32. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
33. **Maryam Radahmadi** PhD, Assistant Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
34. **Hassan Razmj** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
35. **Reza Rouzbahani** MD, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
36. **Masih Saboori** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
37. **Mohammad Reza Safavi** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
38. **Rasoul Salehi** PhD, Assistant Professor of Genetics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
39. **Mansour Sholevar** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
40. **Mohammadreza Sharifi** MD, PhD, Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
41. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 34, No. 369, 1st Week April 2016

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

E-mail: publications@mui.ac.ir

Office:

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

Telefax: +98 31 37922291

E-mail: jims@med.mui.ac.ir

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

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

Farzanegan Radandish Publications

E-mail: f.radandish@gmail.com

<http://www.farapub.com>

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.