



### مقاله های پژوهشی

- مقایسه ی ارتباط بین سطح هموگلوبین قبل از عمل با ابتلا به نارسایی حاد کلیه بعد از عمل در بیماران تحت جراحی غیر قلبی ..... 1030  
 پروین ساجدی، لیلی مهدیان
- بررسی بیان سیکلواکسیژناز ۲ در سرطان سلول های سنگفرشی سر و گردن ..... 1038  
 مژگان مختاری، پگاه هدایت
- بررسی وضعیت آنژیوپلاستی عروق کرونر در بیماران مراجعه کننده به مراکز قلب شهر اصفهان و مقایسه ی آن با راه کارهای بالینی ... 1044  
 حمید صانعی، علی نصری، حسین بانک، فرهاد مشاور، سید مجید حسینی، مهتاب کشوری، فریبرز نیک آیین، امیر رفیعی، جواد شهابی، مجتبی بختاشیان
- بررسی تأثیر بوتاکس بر میزان بقای فلاپ پوستی در خرگوش در مرکز تحقیقات پروفوسور تریبی نژاد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، 1394-95 ..... 1050  
 مهدی راستی، محمدرضا مقدم نیا
- مقایسه ی روش های سنجش Thiazolyl Blue (MTT) و Sulforhodamine B (SRB) در تعیین اثر ضد تکثیری پرومیلین بر زده ی سلول های سرطانی 4T1، AGS و PC3 ..... 1056  
 فرزانه ریتیسی، الهام ریتیسی، داریوش شهبازی گهروی، اسفندیار حیدریان، فاطمه امینی
- سنجش میزان بیان ژن های blaZ و mecA در سویه های Staphylococcus Aureus مقاوم به متی سیلین و تعیین ارتباط الگوی بیان ژن آن ها ..... 1067  
 حامد طهماسبی، بهروز زینی، ساناز دهباشی، حمید معتمدی، مهسا وفایی فر، فریا کرامت، محمدرضا عربستانی

### نامه به سردبیر

- بررسی تأثیر آموزش از راه پیامک بر میانگین فشار خون و نمره ی تبعیت از درمان در بیماران مبتلا به فشار خون بالا: طراحی یک پژوهش ..... 1068  
 مرجان موحدی، رضا روزبهانی، رضا خدیوی، فاطمه چاجایی

### Original Articles

- Comparison of the Relationship between Preoperative Hemoglobin Level and Acute Renal Failure in Patients Undergoing Noncardiac Surgery ..... 1037  
 Parvin Sajedi, Leili Mahdian
- Cyclooxygenase-2 Expression in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck ..... 1043  
 Mozghan Mokhtari, Pegah Hedayat
- Evaluation of Coronary Angioplasty Results in Patients Referring to Isfahan Cardiac Centers, Iran, and Comparing with Clinical Guidelines ..... 1049  
 Hamid Sanei, Ali Nasri, Hossein Bank, Farhad Moshaveri, Seyed Majid Hosseini, Mahtab Keshvari, Fariborz Nikain, Amir Raufi, Javad Shahabi, Mojtaba Baktashian
- The Effect of Botox on Skin Flap Survival Rate in Rabbits in Torabinejad Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Iran, 2015-2016 ..... 1055  
 Mehdi Rasti, Mohamadreza Moghadamnia
- A Comparison of Thiazolyl blue (MTT) versus Sulforhodamine B (SRB) Assay in Assessment of Antiproliferative Effect of Bromelain on 4T1, AGS, and PC3 Cancer Cell Lines ..... 1061  
 Farzaneh Raeisi, Elham Raeisi, Daryoush Shahbazi-Gahrouei, Esfandiar Heidarian, Fatemeh Amini
- The Study of blaZ and mecA Gene Expression in Methicillin- Resistant Staphylococcus Aureus Strains and the Relationship between the Gene Expression Patterns ..... 1067  
 Hamed Tahmasebi, Behruz Zeyni, Sanaz Dehbashi, Hamid Motamedi, Mahsa Vafaefar, Fariba Keramat, Mohammad Reza Arabestani

### Letter to Editor

- Evaluating the Effect of Training through Short Message Service (SMS) on Compliance and the Mean Blood Pressure of Patients with Hypertension: A Study Design ..... 1073  
 Marjan Movahedi, Reza Rouzbahani, Reza Khadivi, Fatemeh Chajaei



## مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و پنجم، شماره (۴۴۳)، هفتمه سوم همراه ۱۳۹۶

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

### ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی      صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی      مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱      تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

وب سایت مجله: http://jims.mui.ac.ir

### امور نشر:

(ویراستاری، صفحه‌آرایی، بازبینی، طراحی، چاپ و

پشتیبانی آنلاین)

انتشارات فرزاتگان راداندیش

Email: farapublications@gmail.com

http://farapub.com

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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



## راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان، در Scopus نمایه شده و به صورت 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 مسؤول). برای ارسال مقالات مروری ضروری است که حتماً از قبل با سردبیر مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست‌نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.

د- نامه به سردبیر- نامه به سردبیر می‌تواند به صورت ارایه مشاهدات علمی یا نقد یکی از مقالات چاپ شده در این مجله باشد و با بحثی کوتاه، همراه با درج فهرست منابع نگاشته شود. نامه به سردبیر با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مأخذ ۵ عدد می‌باشد. نقد مقاله برای نویسنده مسؤول مقاله مورد نقد، ارسال خواهد شد و همراه با پاسخ وی، در صورت تصویب شورای نویسندگان به چاپ خواهد رسید.

ه- تحقیقات کیفی- تحقیقات کیفی با حداکثر ۳۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مأخذ ۳۰ عدد می‌باشد.

ز- گزارش مورد- گزارش‌های موردی شامل گزارش موارد نادر یا جالب است و باید شامل چکیده، مقدمه، گزارش مورد، بحث، نتیجه‌گیری، سپاس‌گزاری و منابع باشد. گزارش مورد با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مأخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

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

- مقالات ارسالی باید دارای بخش‌های ذیل باشند و به دست‌نوشته‌هایی که خارج از فرمت ذکر شده ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.

- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاقد هرگونه صفحه‌آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری، به صورت یک ستونی، قلم B Zar و سایز ۱۱، قلم عنوان B Zar سایز ۱۱ Bold تهیه شوند. برای تایپ متن خلاصه انگلیسی و رفرنس‌ها از قلم Time New Roman سایز ۱۰ و جهت قلم عنوان لاتین نیز از قلم Time New Roman سایز ۱۰ Bold استفاده شود.

- معادلات باید به صورت خوانا با حروف و علائم مناسب با استفاده از Microsoft Word Equation تهیه شوند. واحدها بر حسب واحد بین‌المللی (SI) و معادلات به ترتیب شماره‌گذاری شوند.

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

صفحه عنوان: این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسندگان یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

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

تبصره ۱- عنوان مقاله معرف محتوای مقاله باشد و از ۲۰ واژه تجاوز نکند.

تبصره ۲- با توجه به سیستم الکترونیک مجله، مقاله مستقیماً برای داور ارسال می‌گردد، لذا توجه شود که در فایل ورد پس از صفحه عنوان، مقاله فاقد اسامی نویسندگان باشد. در غیر این صورت تا اصلاح شدن فایل، ارسال مقاله برای داور متوقف می‌شود.

- چکیده: تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث و واژگان کلیدی باشد. در پایان چکیده مقاله سه الی پنج کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که بایستی تنها با استفاده از راهنمای MeSH از آدرس <http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> استخراج گردند. چکیده انگلیسی بایستی دقیقاً معادل چکیده فارسی باشد و شامل بخش‌های **Keywords, Conclusion, Findings, Methods, Background** باشد.

- مقدمه و معرفی: در این بخش اهداف و علل انجام مطالعه آورده می‌شود؛ بنابراین نیازی به ارائه گسترده مطالب موجود در متون علمی نیست. در این بخش باید از ارائه اطلاعات، یافته‌های و نتایج مطالعه خودداری گردد.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

Azizi F, Janghorbani M, Hatami H. Epidemiology and control of common disorders in Iran. 2<sup>nd</sup> 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. 6<sup>th</sup> ed. New York, NY: Springer; 2003. p. 807-13.

- منابع به صورت پایان نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

- مقایسه‌ی ارتباط بین سطح هموگلوبین قبل از عمل با ابتلا به نارسایی حاد کلیه بعد از عمل در بیماران تحت جراحی غیر قلبی ..... ۱۰۳۰  
پروین ساجدی، لیلی مهدیان
- ۱۰۳۸..... بررسی بیان سیکلواکسیژناز ۲ در سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن.....  
مژگان مختاری، پگاه هدایت
- ۱۰۴۴..... بررسی وضعیت آنژیوپلاستی عروق کرونر در بیماران مراجعه کننده به مراکز قلب شهر اصفهان و مقایسه‌ی آن با راه‌کارهای بالینی.....  
حمید صانعی، علی نصری، حسین بانک، فرهاد مشاور، سید مجید حسینی، مهتاب کشوری، فریبرز نیک‌آیین، امیر رئوفی، جواد شهابی، مجتبی بکتاشیان
- ۱۰۵۰..... بررسی تأثیر بوتاکس بر میزان بقای فلاپ پستی در خرگوش در مرکز تحقیقات پروفیسور ترابی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۹۵-۱۳۹۴.....  
مهدی راستی، محمدرضا مقدم‌نیا
- مقایسه‌ی روش‌های سنجش **(MTT) Thiazolyl Blue** و **(SRB) Sulforhodamine B** در تعیین اثر ضد تکثیری برومیلین بر رده‌ی سلول‌های سرطانی **AGS, 4T1** و **PC3**.....  
فرزانه رئیسی، الهام رئیسی، داریوش شهبازی گهرویی، اسفندیار حیدریان، فاطمه امینی
- ۱۰۶۲..... سنجش میزان بیان ژن‌های **meaA** و **blaZ** در سویه‌های **Staphylococcus Aureus** مقاوم به متی‌سیلین و تعیین ارتباط الگوی بیان ژنی آن‌ها.....  
حامد طهماسبی، بهروز زینی، ساناز ده‌باشی، حمید معتمدی، مهسا وفایی‌فر، فریبا کرامت، محمدرضا عربستانی

### نامه به سردبیر

- ۱۰۶۸..... بررسی تأثیر آموزش از راه پیامک بر میانگین فشار خون و نمره‌ی تبعیت از درمان در بیماران مبتلا به فشار خون بالا: طراحی یک پژوهش.....  
مرجان موحدی، رضا روزبهانی، رضا خدیوی، فاطمه چاجایی

## مقایسه‌ی ارتباط بین سطح هموگلوبین قبل از عمل با ابتلا به نارسایی حاد کلیه بعد از عمل در بیماران تحت جراحی غیر قلبی

پروین ساجدی<sup>۱</sup>، لیلی مهدیان<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** نارسایی حاد کلیه، یکی از معضلات بیماران بستری در بخش‌های مختلف بیمارستانی است که چنانچه مورد توجه قرار نگیرد، موجب افزایش هزینه‌های بیمار، افزایش طول زمان بستری و افزایش میزان مرگ و میر بیماران خواهد شد. شناخت عوامل مؤثر بر نارسایی حاد کلیه، سبب کاهش بروز این عارضه می‌شود. از این رو، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، مقایسه‌ی ارتباط بین سطح هموگلوبین قبل از عمل با ابتلا به نارسایی حاد کلیه بعد از عمل در بیماران تحت جراحی غیر قلبی بود.

**روش‌ها:** این مطالعه بر روی ۴۴۰ بیمار کاندیدای جراحی غیر قلبی، انجام گرفت. بیماران بر اساس سطح هموگلوبین و نیاز به دریافت خون، به چهار گروه تقسیم شدند و در هر گروه، ۱۱۰ بیمار جای گرفتند. سپس، بروز نارسایی حاد کلیه بعد از جراحی و متغیرهای آزمایشگاهی و دموگرافیک، در چهار گروه تعیین و ثبت شد. برای مقایسه‌ی متغیرهای مورد مطالعه، از آزمون‌های  $\chi^2$  و One-way ANOVA استفاده گردید.

**یافته‌ها:** کمترین فراوانی نارسایی حاد کلیه در گروه «هموگلوبین طبیعی و عدم نیاز به دریافت خون» (۳/۶ درصد) و بیشترین فراوانی مربوط به گروه «هموگلوبین غیر طبیعی و نیازمند به دریافت خون» (۵۴/۵ درصد) به دست آمد ( $P < 0/001$ ). همچنین، گروه «هموگلوبین غیر طبیعی و نیازمند به دریافت خون» در ۲۴ ساعت دوم بعد از جراحی دارای بیشترین سطح کراتینین ( $0/29 \pm 1/21$  میلی‌گرم/دسی‌لیتر) ( $P < 0/001$ ) و کمترین برون‌ده ادراری ( $3689/1 \pm 452/7$  سی‌سی) ( $P < 0/001$ ) بودند.

**نتیجه‌گیری:** بیماران نیازمند خون و از طرفی، بیماران با هموگلوبین غیر طبیعی، دارای بیشترین خطر برای بروز نارسایی حاد کلیه بعد از جراحی بودند؛ به گونه‌ای که کراتینین در این بیماران افزایش و میزان برون‌ده ادراری به صورت معنی‌داری کاهش یافت.

**واژگان کلیدی:** نارسایی حاد کلیه جراحی، هموگلوبین

**ارجاع:** ساجدی پروین، مهدیان لیلی. مقایسه‌ی ارتباط بین سطح هموگلوبین قبل از عمل با ابتلا به نارسایی حاد کلیه بعد از عمل در بیماران

تحت جراحی غیر قلبی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۳): ۱۰۳۷-۱۰۳۰

نارسایی حاد کلیه (افزایش قطعی غلظت کراتینین سرم به مقدار حداقل ۰/۳ میلی‌گرم/دسی‌لیتر طی ۲ روز و یا افزایش بیش از ۵۰ درصد میزان کراتینین پایه‌ی سرم و یا کاهش برون‌ده ادراری به میزان کمتر از ۰/۵ سی‌سی/کیلوگرم/ساعت به مدت بیش از ۶ ساعت) اختلالی است (۷) که با کاهش ناگهانی و سریع کارکرد کلیه‌ها طی چند ساعت تا چند روز اتفاق می‌افتد و با کاهش فیلتراسیون گلومرولی، کاهش حجم ادرار، افزایش سطح اوره و کراتینین خون و اختلالات الکترولیتی بروز می‌کند. در واقع، نارسایی حاد کلیه به صورت سندرمی است که گاه بدون علامت است و تشخیص آن با بررسی بیوشیمیایی بیماران بستری هنگامی که افزایش اخیر در غلظت

### مقدمه

نارسایی حاد کلیه، یکی از معضلات بیماران بستری در بخش‌های مختلف بیمارستانی است که چنانچه مورد توجه قرار نگیرد، موجب افزایش هزینه‌های بیمار، افزایش طول زمان بستری و افزایش میزان مرگ و میر بیماران خواهد شد (۱). نارسایی حاد کلیه، بدون توجه به علت آن، در حدود ۵۰ درصد موارد منجر به مرگ و میر بیماران می‌شود و طبق مطالعات، میزان مرگ و میر در طول بستری و نیز میزان مرگ و میر دیررس (وقوع مرگ در فاصله‌ی زمانی ۹۰ روز پس از انجام عمل و پایان دوره‌ی پی‌گیری) با تشدید پیش‌رونده‌ی نارسایی کلیه در حوالی عمل افزایش می‌یابد (۲-۶).

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

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

محاسبه گردید. سطح اطمینان ۹۵ درصد ( $Z1-a/2 = 1/96$ ) در نظر گرفته شد. با در نظر گرفتن شیوع نارسایی حاد کلیه در افراد سالم ( $P_1 = 0/11$ ) و شیوع نارسایی حاد کلیه در افراد آنمیک ( $P_2 = 0/29$ ) و  $d = 0/15$ ، حجم نمونه‌ای بالغ بر ۱۱۰ نفر در هر گروه به دست آمد. نمونه‌گیری به صورت غیر احتمالی و از نوع اتفاقی (آسان) انجام شد.

معیارهای ورود، شامل بیماران بالای ۱۸ سال، پذیرش در بخش جراحی برای انجام جراحی‌های انتخابی در بیمارستان الزهرا (س)، جراحی غیر قلبی با حداقل زمان بستری ۲ روز، نداشتن بیماری‌های زمینه‌ای دیابت، فشار خون بالا، بیماری قلبی، بیماری‌های مزمن کلیه که نیاز به دیالیز قبل از عمل جراحی دارند، وجود کلیه‌ی پیوندی، بیماری‌های شناخته شده‌ی کلیوی مهم مانند کلیه‌ی پلی‌کیستیک، سابقه‌ی دریافت خون طی ۷۲ ساعت قبل از عمل و رضایت به شرکت در مطالعه بودند. معیارهای خروج، شامل توقف قلبی-عروقی و مرگ بیمار، کم‌فشاری خون و برادری‌کاردی حین عمل (به صورت ضربان قلب کمتر از ۴۵ و فشار خون سیستول کمتر از ۷۰ میلی‌متر جیوه بودند (شکل ۱).

WHO World Health Organization) هموگلوبین کمتر از

۱۳ در مردان و هموگلوبین کمتر از ۱۲ در زنان را آنمی معرفی می‌کند. از طرفی، پذیرش بیماران در بخش جراحی انتخابی بیمارستان الزهرا (س)، نیازمند داشتن حداقل هموگلوبین  $10 \text{ mg/dl}$  می‌باشد. از این رو، ابتدا بر اساس سطح هموگلوبین قبل از عمل طبق معیار WHO، بیماران به دو گروه با هموگلوبین غیر طبیعی به صورت سطح هموگلوبین بین ۱۰-۱۲ برای زنان و ۱۳-۱۱ برای مردان و هموگلوبین طبیعی با سطح بیشتر از ۱۲ برای زنان و بیشتر از ۱۳ برای مردان تقسیم‌بندی شدند. با در نظر گرفتن این طبقه‌بندی و همچنین، نیاز یا عدم نیاز به دریافت خون حین عمل، بیماران در چهار گروه اصلی شامل بیمارانی با هموگلوبین طبیعی و نیازمند به دریافت خون، بیمارانی با هموگلوبین طبیعی و عدم نیازمند به دریافت خون و بیمارانی با هموگلوبین غیر طبیعی و عدم نیازمند به دریافت خون قرار گرفتند.

سپس، داده‌های بیماران با توجه به ۳ دسته اطلاعات، در پرسش‌نامه‌ای که از قبل تهیه شده بود، به نحو دقیق و محرمانه ثبت شد. این اطلاعات، شامل اطلاعات قبل از عمل شامل سن، جنس، شماره‌ی پرونده‌ی بیمار، سطح هموگلوبین، سطح کراتینین، جنسیت، درجه‌ی (ASA) American Society of Anaesthesiologists) و عدم یا وجود سایر بیماری‌های زمینه‌ای به غیر از بیماران دچار فشار خون بالا، دیابت، بیماری قلبی؛ اطلاعات حین عمل شامل مدت زمان بیهوشی، میزان خون‌ریزی، میزان دریافت خون و سایر فراورده‌های

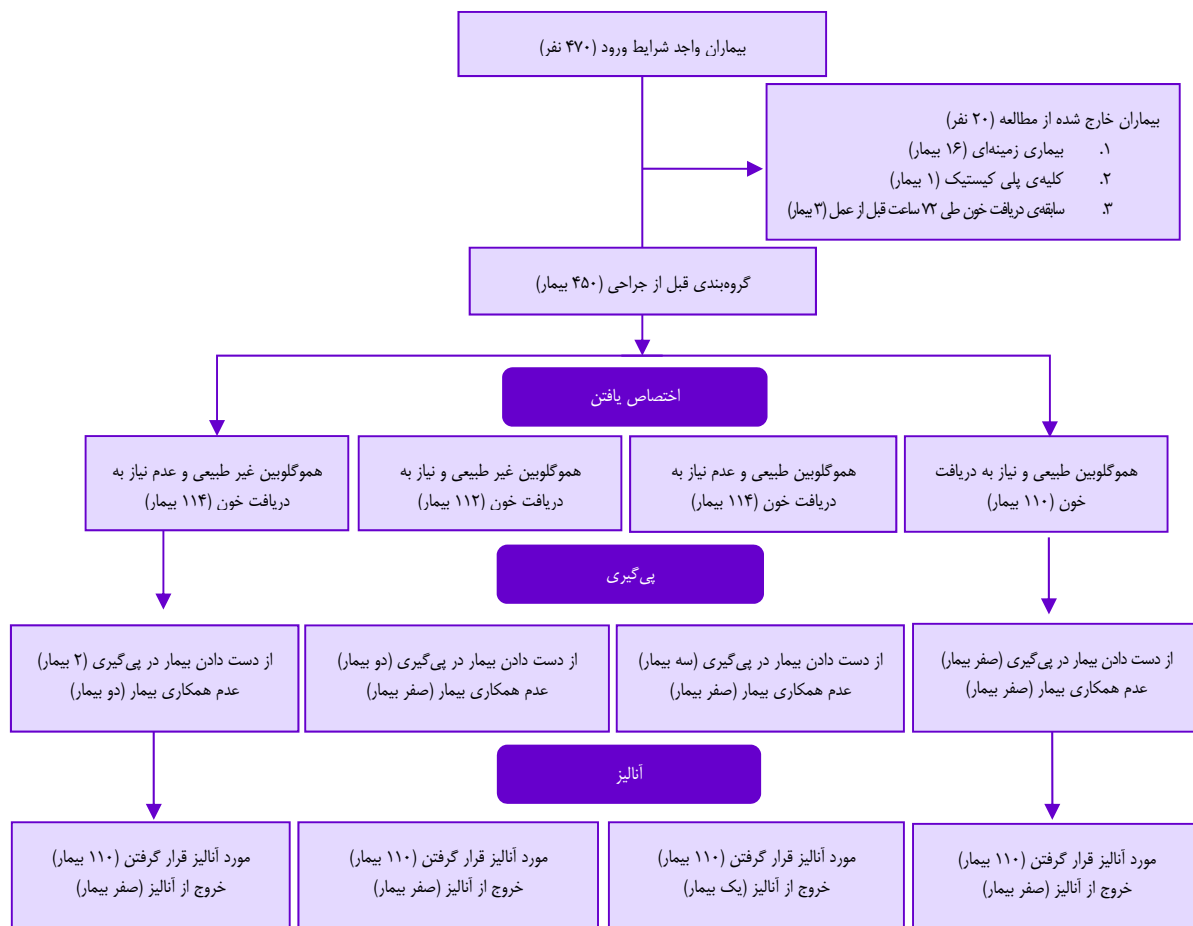
BUN) Blood urea nitrogen) و کراتینین سرم مشاهده می‌شود، صورت می‌گیرد و گاه با بروز علائم ناشی از اختلال در کار کلیه مانند ادم، پرفشاری خون، علائم اورمی و کاهش برون‌ده ادراری به صورت الیگوری و حتی در موارد شدید بصورت آنوری بروز می‌کند (۶-۷).

به علت محدودیت توانایی در تغییر سیر نارسایی حاد کلیه، هدف عمده، جلوگیری از اختلال کار کلیه است و به همین منظور، مطالعات متعددی در جهت بررسی و کشف عوامل خطر دخیل در ایجاد نارسایی حاد کلیه و شناسایی عوامل مؤثر در وقوع آن پس از انجام عمل‌های جراحی انجام شده است که بسیاری از این عوامل خطر شناخته شده، قابل اصلاح و تغییر نیستند. طبق تحقیقات انجام شده، غلظت پایین هموگلوبین با اثرات پاتوفیزیولوژی مانند احتمال کاهش اکسیژن کلیه و وجود آسیب توبولار کلیوی به دلیل وجود عوامل پیش‌تهابی و افزایش اکسیداتیو استرس و همچنین، متابولیسم غیر طبیعی آهن در افراد آنمیک و وجود آهن آزاد به مقدار زیاد در خون و آسیب‌های احتمالی ناشی از رسوب آن در توبول‌های کلیه، یک عامل خطر قابل اصلاح در ایجاد نارسایی حاد کلیه است و افراد با سطح هموگلوبین پایین و یا افت بیشتر هموگلوبین طی جراحی، شانس بالاتری در ابتلا به نارسایی حاد کلیه خواهند داشت (۸-۱۱).

بنابراین، با توجه به تحقیقات انجام شده و احتمال وجود ارتباط معنی‌دار بین غلظت پایین هموگلوبین قبل و بعد از عمل به عنوان یک عامل خطر و ارتباط آن با بروز نارسایی حاد کلیه و از همه مهم‌تر، قابل تغییر و قابل اصلاح بودن این عامل خطر و با توجه به این امر که در بیشتر مطالعات انجام شده، به بررسی عوامل دیگر مختلف به خصوص بیماری‌های زمینه‌ای و در نتیجه، مصرف آنتی‌بیوتیک (که مهم‌ترین عامل تأثیرگذار می‌باشد) پرداخته‌اند و با توجه به شیوع بالای آنمی، هدف از انجام این مطالعه، پیش‌گیری و اصلاح این عامل خطر به منظور کاهش شانس ابتلا به نارسایی حاد کلیه و کاهش یا پیش‌گیری از عوارض ابتلا به آن و همچنین، کاهش بار ناشی از این بیماری خواهد بود و شناسایی این عوامل مرتبط با بروز نارسایی حاد کلیه، می‌تواند به پزشکان و ارایه دهندگان خدمات در جهت ارتقای روش‌های پیش‌گیری یاری رساند.

## روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی هم‌گروهی آینده‌نگر (Cohort) بود. بیماران این تحقیق، شامل کلیه‌ی بیماران بالای ۱۸ سال بودند که جهت انجام عمل جراحی غیر قلبی و به صورت انتخابی با طول بستری حداقل ۲ روز به بیمارستان الزهرا (س) اصفهان مراجعه کرده بودند. حجم نمونه‌ی مورد نیاز این مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه



شکل ۱. فلوچارت مطالعه

معمول بیماران انجام شد، هزینه‌ی اضافی بر بیماران تحمیل نشد و برگه‌های اطلاعات به صورت محرمانه نگهداری و کلیه‌ی نکات اخلاقی رعایت گردید.

تمامی اطلاعات بیماران شامل عوامل دموگرافیک و علائم پاراکلینیکی در چک لیست ساخته شده توسط مجری ثبت گردید و وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) شد. آنالیزهای آماری در دو بخش توصیفی و تحلیلی ارایه گردید. در بخش توصیفی میانگین و انحراف معیار درد پس از جراحی به عنوان متغیر اصلی در گروه‌های مختلف و کلیه‌ی ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی بیماران نیز بر اساس معیارهای توصیفی گزارش شد. برای آنالیز یافته‌های کیفی، از آزمون  $\chi^2$  و برای مقایسه‌ی داده‌های کمی، از آزمون One-way ANOVA استفاده شد. همچنین، برای آنالیز تأثیر زمان در گروه‌های مختلف برای سه متغیر کراتینین، هموگلوبین و برون‌ده ادراری، از آزمون Repeated measures ANOVA استفاده شد.  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری در تمامی آزمون‌ها در نظر گرفته شد.

خونی، طول زمان ذخیره‌سازی خون بر اساس اطلاعات بر روی محصولات خونی، برون‌ده ادراری حین عمل، نوع آنتی‌بیوتیک مصرفی در صورت استفاده و نوع عمل جراحی بر روی بیمار و اطلاعات پس از عمل، شامل سطح هموگلوبین روز بعد از عمل و ۲۴ ساعت دوم، سطح کراتینین روز بعد از عمل و ۲۴ ساعت دوم، برون‌ده ادراری طی ۲ روز پس از عمل و نوع آنتی‌بیوتیک در صورت استفاده، ابتلا به نارسایی حاد کلیه و نوع آنتی‌بیوتیک در صورت استفاده بود. نارسایی حاد کلیه، بر اساس Acute Kidney Injury Network (AKIN) عبارت از افزایش قطعی غلظت کراتینین سرم به مقدار حداقل  $0.3$  میلی‌گرم/دسی‌لیتر طی دو روز و یا افزایش بیش از  $50$  درصد میزان کراتینین پایه‌ی سرم و یا کاهش برون‌ده ادراری به میزان کمتر از  $0.5$  سی‌سی/کیلوگرم در ساعت به مدت بیش از  $6$  ساعت تا  $48$  ساعت پس از جراحی می‌باشد (۷).

با توجه به نیاز پی‌گیری بیماران از نظر برون‌ده ادراری، وجود سوند ادراری برای بیماران مورد مطالعه لازم بود. با توجه به این که موارد درخواستی در این طرح در جهت پی‌گیری، تشخیص و درمان

## یافته‌ها

از میان ۴۴۰ بیماری که کاندیدای جراحی بودند و وارد این مطالعه شدند، تعداد ۲۳۶ نفر (۵۳/۶ درصد) مرد و ۲۰۴ نفر (۴۶/۴ درصد) زن بودند. میانگین سن افراد مورد مطالعه، برابر با  $15/25 \pm 4/8/34$  سال بود. نارسایی کلیه در ۱۰۹ بیمار (۲۴/۸ درصد) رخ داد و فراوانی ابتلا به نارسایی حاد کلیه بین چهار گروه تفاوت معنی‌داری داشت ( $P < 0/001$ )؛ به گونه‌ای که کمترین فراوانی نارسایی حاد کلیه در گروه «هموگلوبین طبیعی و عدم نیاز به دریافت خون» (۳/۶ درصد) و در درجه‌ی بعد در گروه «هموگلوبین طبیعی و نیاز به دریافت خون» (۱۶/۴ درصد) و پس از این دو گروه، در گروه «هموگلوبین غیر طبیعی و عدم نیاز به دریافت خون» (۲۴/۵ درصد) و بیشترین فراوانی مربوط به گروه «هموگلوبین غیر طبیعی و نیاز به دریافت خون» (۵۴/۵ درصد) بود ( $P < 0/001$ ).

توزیع فراوانی جنس بین چهار گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = 0/370$ ). همچنین، میانگین سن ( $P = 0/290$ ) و وزن ( $P = 0/130$ ) بین چهار گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. فراوانی بیماری‌های هیپوتیروئیدی ( $P = 0/110$ )، هیپرتیروئیدی ( $P = 0/220$ )، بیماری‌های روماتولوژیک ( $P = 0/790$ )، بیماری‌های خونی ( $P = 0/053$ ) و سابقه‌ی سرطان ( $P = 0/300$ ) بین چهار گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. فراوانی هیپرلیپدمی بین چهار گروه تفاوت معنی‌داری نداشت، اما فراوانی بدخیمی‌ها در گروه «هموگلوبین غیر طبیعی و نیازمند به دریافت خون»، به طور معنی‌داری بیشتر از سه گروه دیگر بود ( $P < 0/001$ ).

فراوانی ابتلا به نارسایی حاد کلیه بین گروه‌های هموگلوبین طبیعی و نیاز به دریافت خون و هموگلوبین طبیعی و عدم نیاز به دریافت خون و همچنین، گروه‌های هموگلوبین غیر طبیعی و نیاز به دریافت خون و هموگلوبین غیر طبیعی و عدم نیاز به دریافت خون، اختلاف معنی‌داری داشت ( $P < 0/050$ ). بنابراین، نیاز به دریافت خون بر نارسایی حاد کلیه تأثیر معنی‌داری دارد. ضمن این که فراوانی ابتلا به نارسایی حاد کلیه بین گروه‌های هموگلوبین طبیعی و نیاز به دریافت خون و هموگلوبین غیر طبیعی و نیاز به دریافت خون و همچنین، گروه‌های هموگلوبین طبیعی و عدم نیاز به دریافت خون و هموگلوبین غیر طبیعی و عدم نیاز به دریافت خون اختلاف معنی‌داری داشت ( $P < 0/050$ ). بنابراین، هموگلوبین غیر طبیعی نیز بر نارسایی حاد کلیه تأثیر معنی‌داری دارد (جدول ۱).

فراوانی دریافت آنتی‌بیوتیک هم قبل و هم بعد از عمل بین چهار گروه تفاوت معنی‌داری داشت. ضمن این که فراوانی دریافت آنتی‌بیوتیک نه قبل و نه بعد از عمل بین دو گروه هموگلوبین طبیعی و نیاز به دریافت خون و هموگلوبین غیر طبیعی و نیاز به دریافت

خون و همچنین، بین دو گروه هموگلوبین طبیعی و عدم نیاز به دریافت خون و هموگلوبین غیر طبیعی و عدم نیاز به دریافت خون تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > 0/050$ ). اما فراوانی دریافت آنتی‌بیوتیک در گروه‌های هموگلوبین طبیعی و نیاز به دریافت خون و هموگلوبین غیر طبیعی و نیاز به دریافت خون، به طور معنی‌داری بیشتر از دو گروه هموگلوبین طبیعی و عدم نیاز به دریافت خون و هموگلوبین غیر طبیعی و عدم نیاز به دریافت خون بود ( $P < 0/050$ ). میانگین غلظت کراتینین در هر سه زمان، بین چهار گروه اختلاف معنی‌داری داشت؛ به گونه‌ای که در ۲۴ ساعت دوم بعد از جراحی، بیشترین میزان کراتینین در گروه هموگلوبین غیر طبیعی و نیاز به دریافت خون ( $1/21$  میلی‌گرم/دسی‌لیتر) و در گروه هموگلوبین طبیعی و نیاز به دریافت خون ( $1/2$  میلی‌گرم/دسی‌لیتر) دیده شد و همچنین، در ۲۴ ساعت اول بعد از جراحی نیز همین الگو در بین بیماران مشاهده شد ( $P < 0/050$ ) (جدول ۱).

با انجام آزمون One-way repeated measures ANOVA مشخص شد که بیشترین افزایش در میزان کراتینین در بیماران در گروه هموگلوبین غیر طبیعی و نیاز به دریافت خون و کمترین افزایش، در گروه هموگلوبین غیر طبیعی و عدم نیاز به دریافت خون دیده شد ( $F = 12(2, 6)$ ) ( $P < 0/001$ ).

میانگین سطح هموگلوبین در هر سه زمان بین چهار گروه اختلاف معنی‌داری داشت ( $P < 0/001$ ). با انجام آزمون One-way repeated measures ANOVA مشخص شد که بیشترین کاهش، در میزان هموگلوبین در بیماران در گروه هموگلوبین طبیعی و نیاز به دریافت خون و کمترین کاهش، در گروه هموگلوبین غیر طبیعی و عدم نیاز به دریافت خون دیده شد ( $F = 129/2(2, 6)$ ) ( $P < 0/001$ ). همچنین، میانگین برون‌ده ادراری در هر سه زمان بین چهار گروه اختلاف معنی‌داری داشت ( $P < 0/001$ ).

با انجام آزمون One-way repeated measures ANOVA مشخص شد که بیشترین افزایش در میزان برون‌ده ادراری در بیماران در گروه هموگلوبین طبیعی و عدم نیاز به دریافت خون و کمترین افزایش در میزان برون‌ده ادراری در گروه هموگلوبین غیر طبیعی و نیاز به دریافت خون دیده شد ( $F = 16/9(2, 6)$ ) ( $P < 0/001$ ). در مطالعه‌ی حاضر، مشخص شد که میانگین میزان دریافت خون و سایر فرآورده‌های خونی بین چهار گروه اختلاف معنی‌داری داشت ( $P < 0/050$ ) (جدول ۱).

## بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که گروه هموگلوبین غیر طبیعی و نیاز به دریافت خون در مقایسه با سه گروه دیگر، دارای بدترین

جدول ۱. متغیرهای مختلف در بیماران چهار گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه	هموگلوبین طبیعی و نیاز به دریافت خون	هموگلوبین طبیعی و نیاز به دریافت خون	هموگلوبین طبیعی و نیاز به دریافت خون	هموگلوبین غیر طبیعی و عدم نیاز به دریافت خون	مقدار P
سن (سال)		۴۹/۴ ± ۱۵/۵	۴۶/۴ ± ۱۴/۷	۴۹/۹ ± ۱۶/۸	۴۷/۶ ± ۱۳/۹	۰/۲۹۰
جنسیت (مرد)		۵۷ (۵۱/۸)	۶۷ (۶۰/۹)	۵۶ (۵۰/۹)	۵۶ (۵۰/۹)	۰/۳۷۰
وزن (کیلوگرم)		۷۲/۷ ± ۸/۵	۷۵/۶۰ ± ۱۳/۰۳	۷۳/۳ ± ۸/۴	۷۵/۰ ± ۱۱/۵	۰/۱۳۰
بیماری	هیپرلیدمی	۱۶ (۱۴/۵)	۱۸ (۱۶/۴)	۲۸ (۲۵/۵)	۱۷ (۱۵/۵)	۰/۱۳۰
	هیپوتیروئیدی	۱ (۰/۹)	۱ (۰/۹)	۶ (۵/۵)	۲ (۱/۸)	۰/۱۱۰
	هیپرتیروئیدی	۱ (۰/۹)	۱ (۰/۹)	۰ (۰)	۳ (۲/۷)	۰/۲۲۰
	بیماری‌های روماتولوژیک	۱ (۰/۹)	۳ (۲/۷)	۲ (۱/۸)	۲ (۱/۸)	۰/۷۹۰
	بیماری‌های خونی	۱ (۰/۹)	۰ (۰)	۴ (۳/۶)	۴ (۳/۶)	۰/۰۵۳
	بدخیمی‌ها	۱۸ (۱۶/۴)	۱۰ (۹/۱)	۳۱ (۲۸/۲)	۷ (۶/۴)	< ۰/۰۰۱
	سابقه‌ی سرطان	۴ (۳/۶)	۱ (۰/۰۹)	۵ (۴/۵)	۲ (۱/۸)	۰/۳۰۰
ابتلا به نارسایی حاد کلیه		۱۸ (۱۶/۴)	۴ (۳/۶)	۶۰ (۵۴/۵)	۲۷ (۲۴/۵)	< ۰/۰۰۱
آنتی‌بیوتیک		۱۰۶ (۹۶/۴)	۸۷ (۷۹/۱)	۱۰۲ (۹۲/۷)	۹۵ (۸۷/۲)	< ۰/۰۰۱
قبل از عمل		۱۰۱ (۹۳/۵)	۷۳ (۶۶/۴)	۹۶ (۸۷/۳)	۶۳ (۵۷/۳)	< ۰/۰۰۱
بعد از عمل		۱/۰ ± ۰/۱	۱/۰ ± ۰/۱	۱/۰ ± ۰/۲	۱/۰ ± ۰/۲	۰/۰۲۰
کراتینین		۱/۱ ± ۰/۱	۱/۱ ± ۰/۱	۱/۱ ± ۰/۲	۱/۰ ± ۰/۲	۰/۰۰۳
(mg/dl)		۲۴ ساعت اول پس از عمل	۱/۲ ± ۰/۱	۱/۱ ± ۰/۱	۱/۰ ± ۰/۲	< ۰/۰۰۱
۲۴ ساعت دوم پس از عمل		۱۳/۱ ± ۰/۸	۱۴/۱ ± ۱/۱	۱۰/۴ ± ۰/۹	۱۱/۷ ± ۰/۷	< ۰/۰۰۱
قبل از عمل		۹/۸ ± ۰/۷	۱۲/۷ ± ۱/۳	۹/۳ ± ۱/۰	۱۰/۶ ± ۰/۷	< ۰/۰۰۱
۲۴ ساعت اول پس از عمل		۹/۸ ± ۰/۶	۱۲/۵ ± ۱/۳	۹/۲ ± ۰/۹	۱۰/۶ ± ۰/۶	< ۰/۰۰۱
۲۴ ساعت دوم پس از عمل		۶۴۲/۷ ± ۱۴۲/۴	۵۲۰/۹ ± ۱۷۱/۸	۶۵۲/۷ ± ۱۹۱/۴	۵۷۰/۰ ± ۱۴۱/۸	< ۰/۰۰۱
برون‌ده		۳۷۹۱/۴ ± ۳۸۱/۹	۳۹۳۲/۳ ± ۵۶۲/۶	۳۷۲۷/۷ ± ۴۰۳/۲	۳۹۶۸/۶ ± ۴۱۱/۹	< ۰/۰۰۱
حین عمل		۳۸۰۴/۵ ± ۴۰۷/۶	۴۰۲۷/۳ ± ۴۴۴/۲	۳۶۸۹/۱ ± ۴۵۲/۷	۳۹۲۶/۴ ± ۴۴۹/۰	< ۰/۰۰۱
۲۴ ساعت اول پس از عمل		۱/۲ ± ۰/۸	۰	۱/۶ ± ۰/۷	۰	< ۰/۰۰۱
۲۴ ساعت دوم پس از عمل		۰/۱۰ ± ۰/۰۱	۰/۱۰ ± ۰/۰۱	۰/۳۰ ± ۰/۰۹	۰	۰/۰۰۲

بر اساس آزمون  $\chi^2$ ؛ بر اساس آزمون ANOVA

عمل و انتقال خون در روز عمل در بیماران تحت جراحی قلبی، مشاهده گردید که ۳۷ درصد بیماران آنمی قبل از عمل داشتند و ۳۵ درصد به سمت آنمی حین عمل پیشرفت کردند و ۴۳ درصد نیز خون دریافت کردند و در کل، ۱۶ درصد به سمت نارسایی حاد کلیه پیشرفت داشتند و هر سه گزینه‌ی مورد مطالعه، به عنوان عامل خطر نارسایی حاد کلیه بیان شدند (۱۰). نتایج مطالعه‌ی پیش‌گفته، با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد.

در مطالعه‌ی اکبری و همکاران، با هدف بررسی شیوع نارسایی حاد کلیوی و عوامل مرتبط با آن در بیماران جراحی قلب باز شهرستان ساری، ۵۸/۸ درصد از بیماران را مردان و ۴۱/۲ درصد را زنان تشکیل دادند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه،  $۶۰/۷۵ \pm ۹/۸۷$  سال و شایع‌ترین بیماری همراه، پرفشاری خون بود. میزان شیوع نارسایی

پیش‌آگهی در بروز نارسایی کلیه بود؛ به گونه‌ای که شیوع نارسایی کلیه، افزایش کراتینین در ۲۴ ساعت دوم بعد از جراحی و کاهش برون‌ده ادراری در این گروه دیده شد. بنابراین، می‌توان دریافت که اختلال در هموگلوبین قبل از جراحی و حتی در شرایط بدتر که بیمار نیاز به خون دارد نیز شرایط بعد از جراحی را برای بیمار دشوار می‌کند و سبب افزایش بروز نارسایی حاد کلیه در بیماران می‌شود.

در مطالعه‌ی Moore و همکاران، نارسایی حاد کلیه در ۷/۴ درصد بیماران گزارش شد و هموگلوبین کمتر از معیار WHO قبل از عمل نیز در ۲۹ درصد بیماران وجود داشت و با شیوع نارسایی حاد کلیه بسیار مرتبط بود (۹). نتایج این مطالعه، با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همسو می‌باشد.

در یک پژوهش در رابطه با ارتباط بین آنمی قبل از عمل، حین

و باقی ماندن بقایای گلبول‌های قرمز در توپول‌های کلیه، می‌تواند علت این امر باشد (۱۴).

از طرف دیگر، تجویز خون در بیماران ممکن است سبب افزایش عوامل التهابی شود و این امر، سبب تأثیر بر روی کلیه می‌شود و فیزیوپاتولوژی نارسایی حاد کلیه را رقم می‌زند (۱۵). همچنین، در مطالعات دیگر بیان شده است که تجویز خون در بیماران در حین جراحی، ممکن است سبب افزایش آهن شود. آهن دارای خاصیت نفروتوکسیسیته است و نارسایی حاد کلیه را در بیماران تحت جراحی افزایش می‌دهد (۱۶-۱۷). از این رو، در بیماران با سابقه‌ی کم‌خونی که کاندیدای جراحی هستند و جراحی آنان نیز اورژانسی نیست، لازم است ابتدا کمبود هموگلوبین مورد درمان قرار گیرد تا از بروز عوارض بعدی از جمله نارسایی حاد کلیه جلوگیری شود.

نتیجه‌گیری نهایی این که در مطالعه‌ی حاضر مشخص شد که بیماران نیازمند خون و از طرفی بیماران با هموگلوبین غیر طبیعی، دارای بیشترین خطر برای بروز نارسایی حاد کلیه بعد از جراحی هستند؛ به گونه‌ای که کراتینین در این بیماران افزایش و میزان برون‌ده ادرازی نیز به صورت معنی‌داری کاهش یافت. با توجه به بروز بالای نارسایی حاد کلیه بعد از جراحی در این بیماران، شناسایی و غربالگری آنمی قبل از عمل جراحی از اهمیت بالایی برخوردار است تا از این طریق بتوان آسیب کلیه در بیماران را کاهش داد.

از جمله محدودیت‌های این مطالعه، ریزش ۳۰ بیمار در طول مطالعه بود (۲۰ بیمار در طی ورود به مطالعه و ۱۰ بیمار در حین مطالعه) که جهت رفع آن، حجم نمونه‌ی بالاتر در نظر گرفته شد تا در صورت ریزش، خللی در نتایج مطالعه به وجود نیاید. از دیگر محدودیت‌های این مطالعه، عدم امکان بررسی تأثیر نوع جراحی در بروز نارسایی کلیه بود. از این رو، پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای مشابه و با اهداف مشخص تنها در برخی از بیماران با جراحی‌های خاص انجام گیرد و یا با گروه‌بندی مناسب نوع جراحی‌ها، ارتباط نوع جراحی با بروز نارسایی کلیه نیز شناسایی شود.

### تشکر و قدردانی

این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی با کد ۳۹۵۱۵۵ است که با حمایت‌های معنوی و مادی حوزه‌ی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام یافته است. بدین وسیله، از زحمات این عزیزان سپاسگزاری می‌گردد.

حاد کلیوی در ۴۸ ساعت اول بعد از عمل، ۱۵ درصد محاسبه شد. یافته‌های این مطالعه نشان داد که بین سن، سابقه‌ی پرفشاری خون و میزان تزریق خون حین عمل با اختلال عملکرد کلیه، ارتباط آماری وجود دارد. این اختلال، می‌تواند موجب ایجاد مشکلاتی برای بیمار و خانواده‌ی وی و افزایش هزینه‌های درمانی گردد. شناخت عوامل خطر و درمان مناسب، کلیدی جهت کاهش نتایج نامطلوب است (۱۲). در مطالعه‌ی حاضر نیز مشخص شد که نارسایی کلیه در بیماران نیازمند تزریق خون به صورت معنی‌داری بیشتر بود و همچنین، مشخص شد که کراتینین در این بیماران افزایش معنی‌داری داشت و همچنین، مشخص شد که برون‌ده ادرازی نیز در این بیماران کاهش داشت.

در مطالعه‌ی Haase و همکاران، به طور کلی، ۱۹/۵ درصد مبتلا به AKI بودند که با افزایش ۸/۲ درصدی مرگ و میر در بیمارستان همراه بود. غلظت هموگلوبین، یک عامل خطر مستقل برای AKI بود (نسبت شانس ۱/۱۶ در هر گرم در دسی‌لیتر). همچنین، مشخص شد که در بیماران مبتلا به کم‌خونی شدید (کمتر از ۲۵ درصد از کمترین میزان هموگلوبین)، اثر این عامل مستقل بر روی AKI واضح‌تر بود. در پایان، چنین نتیجه‌گیری شد که اجتناب از کم‌خونی، به ویژه در هنگام کاهش فشار خون شدید و اجتناب از انتقال خون در بیماران با میزان هموگلوبین  $< ۸$  گرم/دسی‌لیتر ( $< ۵$  میلی‌مول/لیتر)، ممکن است به کاهش AKI در بیماران تحت جراحی کمک کند (۱۳). نتایج این مطالعه، با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همسو می‌باشد؛ با این تفاوت که در مطالعه‌ی حاضر، بیماران با جراحی غیر قلبی وارد مطالعه شدند، اما مطالعه‌ی پیش‌گفته، بر روی بیماران با جراحی قلبی انجام شده بود؛ بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که در بیماران با هر نوع جراحی، کاهش هموگلوبین قبل از جراحی، سبب افزایش میزان بروز نارسایی حاد کلیه در بیماران می‌شود.

در حال حاضر، آنمی از شیوع بالایی برخوردار است؛ به طوری که حدود یک سوم جمعیت جهان را شامل می‌شود و طبق آمار ارایه شده، حدود ۲ میلیارد نفر به آن مبتلا هستند. کم‌خونی در کشورهای در حال توسعه، به شدت شایع است و آفریقا و آسیا، بالاترین میزان شیوع کم‌خونی را دارند. کم‌خونی در کودکان و زنان در سنین باروری بالاترین شیوع را دارد، اما در سایر افراد جامعه نیز از شیوع بالایی برخوردار است (۱۱). بنابراین، در بیماران با کم‌خونی شدید که نیازمند تزریق خون قبل از جراحی هستند، تزریق وسیع خون به خصوص وقتی که با کاهش دمای بدن حین جراحی همراه باشد، می‌تواند موجب نارسایی کلیه بعد از جراحی شود. اختلالات انعقادی

## References

- Hahn K, Kanbay M, Lanaspá MA, Johnson RJ, Ejaz AA. Serum uric acid and acute kidney injury: A mini review. *J Adv Res* 2017; 8(5): 529-36.
- Sever MS, Ereğ E, Vanholder R, Koc M, Yavuz M, Aysuna N, et al. Lessons learned from the catastrophic Marmara earthquake: Factors influencing the final outcome of renal victims. *Clin Nephrol* 2004; 61(6): 413-21.
- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(5): 930-6.
- Connell A, Montgomery H, Morris S, Nightingale C, Stanley S, Emerson M, et al. Service evaluation of the implementation of a digitally-enabled care pathway for the recognition and management of acute kidney injury. *F1000Res* 2017; 6: 1033.
- Rodrigo E, Suberviola B, Santibanez M, Belmar L, Castellanos A, Heras M, et al. Association between recurrence of acute kidney injury and mortality in intensive care unit patients with severe sepsis. *J Intensive Care* 2017; 5: 28.
- Saillard C, Darmon M, Mokart D. Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(5): 499.
- Massoudy P, Wagner S, Thielmann M, Herold U, Kottenberg-Assemacher E, Marggraf G, et al. Coronary artery bypass surgery and acute kidney injury--impact of the off-pump technique. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(9): 2853-60.
- Reeder BJ, Svistunenko DA, Cooper CE, Wilson MT. The radical and redox chemistry of myoglobin and hemoglobin: From in vitro studies to human pathology. *Antioxid Redox Signal* 2004; 6(6): 954-66.
- Moore KP, Holt SG, Patel RP, Svistunenko DA, Zackert W, Goodier D, et al. A causative role for redox cycling of myoglobin and its inhibition by alkalization in the pathogenesis and treatment of rhabdomyolysis-induced renal failure. *J Biol Chem* 1998; 273(48): 31731-7.
- Holt S, Reeder B, Wilson M, Harvey S, Morrow JD, Roberts LJ, et al. Increased lipid peroxidation in patients with rhabdomyolysis. *Lancet* 1999; 353(9160): 1241.
- Christen S, Finckh B, Lykkesfeldt J, Gessler P, Frese-Schaper M, Nielsen P, et al. Oxidative stress precedes peak systemic inflammatory response in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. *Free Radic Biol Med* 2005; 38(10): 1323-32.
- Akbari H, Nikkhah A, Alizadeh A. Evaluation of acute renal failure and its associated factors in heart surgery patients in Fatima Zahra Hospital, Sari, 2012. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2014; 24(112): 97-102. [In Persian].
- Haase M, Bellomo R, Story D, Letis A, Klemz K, Matalanis G, et al. Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(1): 153-60.
- Thakar CV, Yared JP, Worley S, Cotman K, Paganini EP. Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery. *Kidney Int* 2003; 64(1): 239-46.
- Desmet L, Lacroix J. Transfusion in pediatrics. *Crit Care Clin* 2004; 20(2): 299-311.
- Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(19): 2024-33.
- Bailey M, McGuinness S, Haase M, Haase-Fielitz A, Parke R, Hodgson CL, et al. Sodium bicarbonate and renal function after cardiac surgery: A prospectively planned individual patient meta-analysis. *Anesthesiology* 2015; 122(2): 294-306.



## Comparison of the Relationship between Preoperative Hemoglobin Level and Acute Renal Failure in Patients Undergoing Noncardiac Surgery

Parvin Sajedi<sup>1</sup>, Leili Mahdian<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Acute renal failure is one of the problems among hospitalized patients in different parts of the hospital, which, if not considered, will increase patient costs, length of hospitalization, and mortality rate; identification of factors affecting it will reduce these complications. Therefore, the aim of this study was to compare the relationship between preoperative hemoglobin level and acute renal failure in patients undergoing noncardiac surgery.

**Methods:** This study was performed on 440 patients with noncardiac surgery. Patients were divided into four groups of 110 based on the level of hemoglobin and the need for blood transfusion. Then, the incidence of acute renal failure after the surgery and laboratory and demographic variables were determined and recorded in four groups. Chi-square and one-way ANOVA tests were used to compare studied variables.

**Findings:** The lowest frequency of acute renal failure was found in the group of normal hemoglobin and no need for blood transfusion (3.6%); and the highest frequency was related to the group of abnormal hemoglobin and needing blood transfusion (54.5%) ( $P < 0.001$ ). In addition, the group of abnormal hemoglobin and needing blood transfusion had the highest creatinine level ( $1.21 \pm 0.29$  mg/dl) at the second 24 hours after surgery ( $P < 0.001$ ) and also had the lowest urinary output ( $3689.1 \pm 452.7$  cc) ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Our study revealed that patients with abnormal hemoglobin and needing blood transfusion have the highest risk for acute renal failure after the surgery. So that, the creatinine increased significantly in these patients and, on the other hand, urinary excretion reduced significantly.

**Keywords:** Acute renal failure, Surgery, Hemoglobin

**Citation:** Sajedi P, Mahdian L. Comparison of the Relationship between Preoperative Hemoglobin Level and Acute Renal Failure in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. J Isfahan Med Sch 2017; 35(443): 1030-7.

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

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

**Corresponding Author:** Leili Mahdian, Email: drleilim88@gmail.com

## بررسی بیان سیکلواکسیژناز ۲ در سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن

مژگان مختاری<sup>۱</sup>، پگاه هدایت<sup>۲</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** بیان سیکلواکسیژناز ۲، در بافت‌های سرطانی با پیش‌آگهی بدتر در ارتباط است. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، تعیین فراوانی بیان سیکلواکسیژناز ۲ در بیماران مبتلا به سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن بود.

**روش‌ها:** طی یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی که بین سال‌های ۹۴-۱۳۹۰ در دو بیمارستان الزهرا (س) و آیت‌اله کاشانی اصفهان صورت گرفت، با استفاده از تکنیک Real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR) میزان بیان سیکلواکسیژناز ۲ در نمونه‌های بافتی خارج شده توسط جراحی بررسی و ارتباط بیان سیکلواکسیژناز ۲ با داده‌های بالینی و پیش‌آگهی دهنده ارزیابی گردید.

**یافته‌ها:** ۳۰ نمونه از سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن مورد مطالعه قرار گرفت که تنها ۴ مورد (۱۳/۳ درصد) سیکلواکسیژناز ۲ مثبت بودند. دو گروه سیکلواکسیژناز ۲ مثبت و منفی از نظر توزیع سنی جنسی، اندازه‌ی تومور، درگیری لنف نود، متاستاز و بافت‌شناسی تومور اختلاف معنی‌داری نداشتند، اما عود بیماری در گروه بیان کننده‌ی سیکلواکسیژناز ۲ به طور معنی‌داری بیشتر بود ( $P = ۰/۰۰۵$ ).

**نتیجه‌گیری:** سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن با بیان سیکلواکسیژناز ۲ دارای پیش‌آگهی و خصوصیات بالینی بافت‌شناسی بدتری هستند و این نشانگر، می‌تواند به عنوان یکی از نشانگرهای پیش‌آگهی دهنده در سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن و نیز به عنوان هدف درمانی در نظر گرفته شود. همچنین، مطالعات بیشتری در این زمینه پیشنهاد می‌شود.

**واژگان کلیدی:** نشانگرهای زیستی، سیکلواکسیژناز ۲، سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن

**ارجاع:** مختاری مژگان، هدایت پگاه. بررسی بیان سیکلواکسیژناز ۲ در سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن. مجله دانشکده پزشکی اصفهان

۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۳): ۱۰۴۳-۱۰۳۸

## مقدمه

سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن (Head and neck squamous cell carcinoma یا HNSCC)، مدت طولانی است که به عنوان یک چالش درمانی با توجه به میزان بالای عود و عوارض بالا شناخته شده است (۱). با وجود پیشرفت‌های اخیر در زمینه‌ی درمان سرطان، امید به زندگی بر اساس روش‌های درمانی موجود در بیمارانی با این مشکل افزایش قابل توجهی نیافته است (۲-۱). داده‌های اخیر، حاکی از این است که حدود ۱۰ درصد بیماران سرطانی سلول‌های سنگفرشی سر و گردن، در طول زمان تشخیص دچار متاستاز به اندام‌های دورتر و بیش از ۵۰ درصد دارای بهبودی ناقص بعد از طول دوره‌ی درمان خود هستند (۳).

مطالعات اخیر، حاکی از داده‌های امیدوار کننده از وجود نشانگرهای زیستی بافتی به عنوان روش‌های جدیدی در تشخیص زود هنگام، نظارت و درمان‌های جایگزین برای سرطان می‌باشند. برای مثال، دریافته‌اند که در برخی بافت‌های سرطانی انسانی، تولید پروستاگلاندین‌ها افزایش یافته است (۴-۵). از آن جایی که سیکلواکسیژنازها (Cyclooxygenase یا COX) کاتالیزورهای محدود کننده‌ی سرعت واکنش‌ها به شمار می‌آیند، افزایش سنتز پروستاگلاندین‌ها را می‌توان به افزایش بیان ژن سیکلواکسیژناز نسبت داد (۶-۷، ۱).

مطالعات قبلی نشان دهنده‌ی نقش پروستاگلاندین‌ها در سرطان‌ها به واسطه‌ی اثرشان بر روی تکثیر سلولی، آنژیوژنیز، سیستم ایمنی

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

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

Email: hedayat\_pegah2000@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: پگاه هدایت

نمونه‌های بافتی جمع‌آوری شده توسط فرمالین ۱۰ درصد، تثبیت و بلوک پارافینی تهیه شد. بعد از رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین و ائوزین، ارزیابی هیستوپاتولوژیک توسط آسیب‌شناس انجام شد. از نمونه‌های سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن، ریبونوکلیک اسید با استفاده از کیت غربالگری سنجش کیمیلومینسانس (Chemiluminescence) (Cayman chemical, USA) و بر اساس دستورالعمل کارخانه، استخراج و خالص‌سازی شد. مجموع ریبونوکلیک اسید (۱ میکروگرم) توسط ترنس‌کریپتاز معکوس (Reverse transcriptase) در حجم واکنش ۲۰ میکرولیتر به DNA حلقوی تبدیل شد و سپس، DNA حلقوی به روش PCR Polymerase chain reaction (PCR) با DNA پلیمرز آمپلی‌تک (AmpliTaQ DNA polymerase) تکثیر شد.

بررسی بیان نسبی ریبونوکلیک اسید پیام‌آور سیکلواکسیژناز ۲ (Mitochondrial messenger RNA of COX2) با استفاده از Real-time PCR به روش چند کاناله‌ی کمی با بتا-اکتین به عنوان شاهد داخلی انجام گرفت. مخلوط واکنش شامل ۱ واحد پلیمرز هات استارت (Hot Start)، ۱۰ میلی‌لیتر دنوکسی نوکلئوتید تری‌فسفات (Deoxynucleotide triphosphate یا DNTP)، ۱ میکرولیتر دی‌متیل سولفوکساید (Dimethyl sulfoxide یا DMSO)، ۵۰ نانوگرم پرایمرهای پیشرو و معکوس و ۱ میکرولیتر DNA حلقوی در حجم نهایی ۱۰ میکرولیتر بود.

واکنش طبق برنامه‌ی زمانی تعیین شده صورت گرفت و ۱۵ دقیقه در ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد برای فعال کردن پلیمرز، ۳۸ مرحله (۲۸ مرحله برای بتا-اکتین) در ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه برای دناتوراسیون، ۱ دقیقه در ۶۱ درجه‌ی سانتی‌گراد برای اتصال پرایمرها به رشته‌ی الگو و گسترش به مدت ۱ دقیقه در ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد که در نهایت با مرحله‌ی گسترش نهایی در ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۷ دقیقه دنبال شد. پی‌گیری بیماران به مدت ۴-۱ سال به منظور بررسی فوت یا عود بیماری صورت گرفت. داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری وارد رایانه شد و با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ (IBM Corporation, Armonk, NY, version 24) و به کارگیری آزمون‌های آماری  $\chi^2$  و t تجزیه و تحلیل شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه، ۳۰ بیمار مبتلا به سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین سن بیماران  $59/6 \pm 12/7$  سال بود. ۲۱ نفر مرد و ۹ نفر زن بودند. بیماران و ویژگی‌های سرطان در جدول ۱ به اختصار آمده است. تنها در ۴ مورد (۱۳/۳ درصد) سیکلواکسیژناز ۲ مثبت بود. مقایسه‌ی

و آپوپتوزیس است (۸). همچنین، افزایش میزان پروستاگلاندین با پیش‌آگهی بدتر سرطان‌ها و قابلیت متاستاز بیشتر آن‌ها مرتبط است (۹). برای مثال، سطح بالای پروستاگلاندین به عنوان نشانگری برای پتانسیل بروز متاستاز برای سلول‌های پستان انسان در کشت نئوپلاستیک و سرطان‌های پستان مهاجم به شمار می‌آید (۹-۱۲). مطالعات در این زمینه، نشان داده است که بیان سیکلواکسیژناز ۲ با افزایش آنژیوژنیز، نقش ضد آپوپتوزی و القای پتانسیل متاستاز در انواع متعددی از سرطان‌ها نظیر تومورهای اپیتلیال مانند سرطان‌های کولون، پستان و ریه در ارتباط است (۱۳-۱۴).

همچنین، مطالعات نشان داده است بیان بالاتر سیکلواکسیژناز ۲ با مقاومت‌های چند دارویی در ارتباط است (۱۵) و پیش‌بینی شده است که افزودن مهارکننده‌ی سیکلواکسیژناز ۲ به ترکیبات شیمی‌درمانی در بقای عاری از بیماری مؤثر است (۱۶). بر این اساس، ارزیابی بیان سیکلواکسیژناز ۲ در سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن ممکن است داده‌های ارزشمندی برای درمان بهتر و مؤثرتر این سرطان ارائه کند. هر چند تا به امروز، اطلاعات اندکی در مورد بیان سیکلواکسیژناز ۲ در سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن به دست آمده است. داده‌های در دسترس، حاکی از افزایش بیان سیکلواکسیژناز ۲ در سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن، حدود ۷۰-۸۸ درصد در بافت‌های سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن با استفاده از تکنیک‌های مختلف در مقایسه با بافت‌های عادی است (۱۷-۱۹). همچنین، مطالعات مولکولی نشان دهنده‌ی نقش سیکلواکسیژناز ۲ با تنظیم مهاجرت سلول‌های سرطانی، القای تومورهای تهاجمی، تعامل با سلول‌های اندوتلیال و مهاجم است (۱۶).

درمان ترکیبی با مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز-۲ در کنار فرایندهای درمانی معمول، حاکی از کاهش عوامل دخیل در سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن است. با توجه به کمبود داده‌ها در این مورد، مطالعه‌ی حاضر با هدف ارزیابی ارتباط بالینی و شیوع بیان سیکلواکسیژناز ۲ در سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن انجام شد.

### روش‌ها

این مطالعه‌ی مقطعی در سال‌های ۹۴-۱۳۹۰ بر روی بیماران با تشخیص تأیید شده‌ی پاتولوژی سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن در بیمارستان‌های الزهرا (س) و آیت‌اله کاشانی اصفهان انجام شد. بیماران با سابقه‌ی درمان سرطان، سرطان هم‌زمان شناخته شده در سایر اندام‌ها، بیماری‌های شناخته شده‌ی همراه مانند بیماری‌های کلیوی، دیابت، بیماری‌های کبد یا عفونت با ویروس کاهش ایمنی اکتسابی (Human immunodeficiency virus یا HIV) جزء جامعه‌ی مورد مطالعه نبودند.

سنگفرشی سر و گردن، دارای بیان ژن سیکلواکسیژناز ۲ بودند. از دید آسیب‌شناسی، این بیماری در موارد سیکلواکسیژناز ۲ مثبت، شدیدتر بود. این موارد، سن بالاتر، اندازه‌ی تومور بزرگ‌تر، مرحله‌ی بالاتر بیماری، تومور مهاجم‌تر و متاستاز بیشتر و تمایز یافتگی کمتر تومور برخوردار بودند. همچنین، به طور کلی بیان سیکلواکسیژناز ۲ با پیش‌آگهی بدتر در بیماران مبتلا به سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن در مطالعه‌ی حاضر همراه بود. در مطالعات قبلی که از روش‌های ایمونوهیستوشیمی (Immunohistochemistry) برای بررسی بیان سیکلواکسیژناز ۲ استفاده می‌شد، مشخص شده است که ۷۰-۸۸ درصد بیماران مبتلا به سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن سیکلواکسیژناز ۲ مثبت هستند (۱۹-۱۸).

همچنین، بر اساس مطالعات Peng و همکاران، بیان سیکلواکسیژناز ۲ در ۸۷ درصد تومورها با استفاده از تکنیک Real-time PCR اثبات شد (۱۷). تفاوت بین نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی حاضر و سایر تحقیقات را می‌توان به بیان ژن‌های دیگر با ویژگی‌های اپیدمیولوژیک نسبت داد که می‌توانند روی بیان سیکلواکسیژناز ۲ اثر بگذارند. با این حال، مطالعه‌ی حاضر نتایج حاصل از مطالعات قبلی مبنی بر ارتباط بیان سیکلواکسیژناز ۲ با متاستاز غدد لنفاوی و تومورهای ضعیف متمایز از سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن را تأیید کرد (۱۹).

آنزیم‌های سیکلواکسیژناز ۱ و ۲، سرعت دهنده‌های تبدیل آراشیدونیک اسید به پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها هستند. سیکلواکسیژناز ۱ در بسیاری از بافت‌ها بیان می‌شود؛ بر خلاف آن، سیکلواکسیژناز ۲ در تعداد معدودی از بافت‌ها بیان می‌شود و نقش مهمی در بروز سرطان و پیشرفت پاتوفیزیولوژیک سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن بازی می‌کند (۲۰).

بیماران و ویژگی‌های سرطان بین موارد سیکلواکسیژناز ۲ مثبت و منفی در جدول ۲ ارائه شده است. برابر نتایج به دست آمده، بیماران سیکلواکسیژناز ۲ مثبت از میانگین سنی بالاتری برخوردار بودند، اما تفاوت دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود. اندازه‌ی تومور نیز در گروه سیکلواکسیژناز ۲ بزرگ‌تر بود، اما تفاوت مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار نبود. سایر مشخصات نظیر نسبت جنسی، درگیری لنف‌نود و بافت‌شناسی تومور نیز در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت.

جدول ۱. بیماران و خصوصیات سرطان

متغیرها	میانگین ± انحراف معیار یا تعداد (درصد)
سن (سال)	۵۹/۶۸ ± ۱۲/۷۰ (۳۷-۸۹)
جنس	زن ۹ (۳۰/۰) مرد ۲۱ (۷۰/۰)
اندازه‌ی تومور (سانتی‌متر)	۱/۸۹ ± ۰/۹۳ (۰/۴-۰/۵)
لنف‌نود درگیر	۴ (۱۳/۳)
متاستاز	۱ (۴/۰)
بافت‌شناسی تومور	تمایز کامل ۲۴ (۸۰/۰) تمایز متوسط ۲ (۶/۷) تمایز ضعیف ۴ (۱۳/۳)

طی مدت ۱-۴ سال، ۲۵ بیمار قابل پی‌گیری بودند که میزان عود مجدد در موارد سیکلواکسیژناز ۲ مثبت و منفی به ترتیب ۷۵/۰ و ۹/۵ درصد بود ( $P = ۰/۰۰۵$ ). یکی از بیماران، سیکلواکسیژناز ۲ مثبت، ۲/۵ سال بعد از تشخیص فوت کرده بود.

### بحث

در مطالعه‌ی حاضر، حدود ۱۳ درصد از نمونه‌های سرطان سلول‌های

جدول ۲. مقایسه‌ی بیماران و خصوصیات سرطان بین افراد سیکلواکسیژناز ۲ مثبت و سیکلواکسیژناز ۲ منفی

متغیرها	سیکلواکسیژناز ۲ مثبت n = ۴	سیکلواکسیژناز ۲ منفی n = ۲۶	مقدار P
سن (سال)	۷۱/۰ ± ۱۲/۵ (۵۳-۸۱)	۵۷/۸ ± ۱۲/۰ (۳۷-۸۹)	۰/۰۵۴
جنس	زن ۱ (۲۵/۰) مرد ۳ (۷۵/۰)	زن ۸ (۳۰/۷) مرد ۱۸ (۶۹/۲)	۰/۷۰۰
اندازه‌ی تومور (سانتی‌متر)	۲/۷ ± ۱/۱ (۱/۱-۳/۸)	۱/۷ ± ۰/۸ (۰/۵-۴)	۰/۰۶۱
لنف‌نود درگیر	۲ (۵۰/۰)	۲ (۷/۶)	۰/۰۸۰
متاستاز	۱ (۲۵/۰)	۰	۰/۱۳۰
بافت‌شناسی تومور	تمایز کامل ۲ (۵۰/۰) تمایز متوسط ۱ (۲۵/۰) تمایز ضعیف ۱ (۲۵/۰)	۲۲ (۸۴/۶) ۳ (۱۱/۵) ۱ (۳/۸)	۰/۱۹۰

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

همان‌طور که مطالعات قبلی نشان داده است، سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن از طریق بیان سیکلواکسیژناز ۲ القا می‌شود و همچنین، بیان سیکلواکسیژناز ۲ با بسیاری از تومورهای مهاجم و متاستاز در ارتباط است (۲۱).

مکانیسم‌های منجر به سرطان که سیکلواکسیژناز ۲ در پیشبرد آن دخیل است، هنوز به خوبی شناخته نشده است. یک مطالعه بر روی سلول‌های اپیتلیال روده، نشان داد که سیکلواکسیژناز ۲، ممکن است موجب تغییر در فنوتیپ تومورها (شامل افزایش چسبندگی به ماتریکس خارج سلولی و مهار آپوپتوز) شود (۲۲).

با توجه به بررسی‌های Rimarachin و همکاران، سیکلواکسیژناز ۲ در کاتالیز واکنش آنزیمی که در نهایت منجر به سرطان می‌شود، نقش دارد (۲۳). در مطالعه‌ی دیگری، اثر سیکلواکسیژناز ۲ در سرکوب سیستم ایمنی در رده‌های سلولی در سرطان روده مورد بررسی قرار گرفت. Kojima و همکاران، در این مطالعه نشان دادند که بیان بیش از حد سیکلواکسیژناز ۲ در سرطان کولون، موجب التهابات موضعی و سرکوب سیستم ایمنی می‌شود. بر این اساس، مهار کننده‌های سیکلواکسیژناز ۲ می‌توانند به عنوان درمان سودمندی در درمان این دسته تومورها مورد استفاده قرار گیرند (۲۴). مکانیسم دیگری که نشان دهنده‌ی تأثیر سیکلواکسیژناز ۲ در پیشبرد سرطان است، نقش آن در آنژیوژنز و افزایش پتانسیل مهاجم بودن تومور و متاستاز آن است. این مکانیسم، از طریق تغییرات بیوشیمیایی که از طریق سیکلواکسیژناز ۲ اعمال می‌شود، مانند تغییرات ماتریکس متالوپروتئینازها و انتقال اپیتلیال-مزانشیمی (که موجب افزایش چسبندگی سلول‌های توموری به پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی و سلول‌های اپیتلیال می‌شود)، اعمال می‌گردد (۲۵).

با توجه به ارتباط بیان سیکلواکسیژناز ۲ و ویژگی‌های بالینی سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن، با استفاده از مهار کننده‌های سیکلواکسیژناز ۲ همراه با رژیم شیمی‌درمانی، می‌توان درمان سرطان در این بیماران را به صورت کارآمدتری انجام داد. در این راستا، مطالعه‌ی دیگری توسط Gillespie و همکاران بر روی بیماران سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن صورت گرفت که طبق یافته‌های این مطالعه، هیچ ارتباطی بین استفاده از مهارگرهای سیکلواکسیژناز ۲ و بقا یا عود مجدد دیده نشد؛ هر چند بقای نسبی بیمارانی که از مهار کننده‌ی سیکلواکسیژناز ۲ استفاده کرده بودند،

حدود ۵۰ ماه بیشتر از سایرین بود (۲۶).

در مقابل، Nystrom و همکاران، اثرات داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (مهارگرهای سیکلواکسیژناز ۲) در آلفا (V) و بتا (6) را که در پیشرفت سرطان نقش دارند، در بیماران مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان مورد بررسی قرار دادند و متوجه مهار آلفا (V) و بتا (6) وابسته به سرطان مهاجم از طریق مهار سیکلواکسیژناز ۲ شدند (۲۷).

در مطالعه‌ی دیگری، Shin و همکاران متوجه شدند با اضافه کردن سلوکسیب (مهار کننده‌ی سیکلواکسیژناز ۲) به Erlotinib (نوعی مهار کننده‌ی تیروزین کیناز گیرنده‌ی عامل رشد اپیدرمی)، میزان رشد سلول‌های سرطانی سر و گردن کاهش یافته است (۲۸). با وجود چنین نتایج امیدوار کننده‌ای، اما کمبود اطلاعات، آزمودن کارایی مهار کننده‌های سیکلواکسیژناز ۲ برای درمان بالینی سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن را ضروری می‌سازد.

مطالعه‌ی حاضر، دارای محدودیت‌هایی نظیر حجم کوچک نمونه و عدم وجود گروه شاهد بود که باید در مطالعات آینده مرتفع گردند. به طور خلاصه، بیان سیکلواکسیژناز ۲ در ۱۳ درصد بیماران مبتلا به سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن که با تومورهای مهاجم‌تر و با اندازه‌ی بزرگ‌تر و متاستاز در نقاط دورتر همراه بود، مشاهده شد. همچنین، بیان سیکلواکسیژناز ۲ با پیش‌آگهی در مورد عود بیماری یا میزان مرگ، همراه بود. بر اساس این داده‌ها، بیان سیکلواکسیژناز ۲ در سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن، به عنوان عامل پیش‌آگهی دهنده استفاده می‌شود. همچنین، افزودن مهار کننده‌های سیکلواکسیژناز ۲ به رژیم‌های شیمی‌درمانی رایج، ممکن است موجب درمان کارآمدتر سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن شود. مطالعات بیشتر، با گروه نمونه‌های بزرگ‌تر از بیماران و نیز مطالعات هدفمندتر در این زمینه، مورد نیاز است.

### تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی است که با شماره‌ی ۳۹۳۳۶۵ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت‌های مالی و علمی این معاونت به انجام رسید. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند.

### References

1. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(1): 9-22.
2. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009; 45(4-5): 309-16.
3. van Houten VM, van den Brekel MW, Denkers F, Colnot DR, Westerga J, van Diest PJ, et al. Molecular

- diagnosis of head and neck cancer. *Recent Results Cancer Res* 2000; 157: 90-106.
4. Bennett A, Carter RL, Stamford IF, Tanner NS. Prostaglandin-like material extracted from squamous carcinomas of the head and neck. *Br J Cancer* 1980; 41(2): 204-8.
  5. Bennett A, Carroll MA, Stamford IF, Whimster WF, Williams F. Prostaglandins and human lung carcinomas. *Br J Cancer* 1982; 46(6): 888-93.
  6. Thomas GR, Nadiminti H, Regalado J. Molecular predictors of clinical outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Exp Pathol* 2005; 86(6): 347-63.
  7. Chou J, Lin YC, Kim J, You L, Xu Z, He B, et al. Nasopharyngeal carcinoma--review of the molecular mechanisms of tumorigenesis. *Head Neck* 2008; 30(7): 946-63.
  8. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998; 93(5): 705-16.
  9. Liu XH, Rose DP. Differential expression and regulation of cyclooxygenase-1 and -2 in two human breast cancer cell lines. *Cancer Res* 1996; 56(22): 5125-7.
  10. Schrey MP, Patel KV. Prostaglandin E2 production and metabolism in human breast cancer cells and breast fibroblasts. Regulation by inflammatory mediators. *Br J Cancer* 1995; 72(6): 1412-9.
  11. Gallo O, Franchi A, Magnelli L, Sardi I, Vannacci A, Boddi V, et al. Cyclooxygenase-2 pathway correlates with VEGF expression in head and neck cancer. Implications for tumor angiogenesis and metastasis. *Neoplasia* 2001; 3(1): 53-61.
  12. Dohadwala M, Luo J, Zhu L, Lin Y, Dougherty GJ, Sharma S, et al. Non-small cell lung cancer cyclooxygenase-2-dependent invasion is mediated by CD44. *J Biol Chem* 2001; 276(24): 20809-12.
  13. Hida T, Yatabe Y, Achiwa H, Muramatsu H, Kozaki K, Nakamura S, et al. Increased expression of cyclooxygenase 2 occurs frequently in human lung cancers, specifically in adenocarcinomas. *Cancer Res* 1998; 58(17): 3761-4.
  14. Hwang D, Scollard D, Byrne J, Levine E. Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(6): 455-60.
  15. Qiu ZQ, Qiu ZR. Sensitivity of gastric cancer cells to chemotherapy drugs in elderly patients and its correlation with cyclooxygenase-2 expression. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(8): 3447-50.
  16. Shimizu K, Yukawa T, Okita R, Saisho S, Maeda A, Nojima Y, et al. Cyclooxygenase-2 expression is a prognostic biomarker for non-small cell lung cancer patients treated with adjuvant platinum-based chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 21.
  17. Peng JP, Su CY, Chang HC, Chai CY, Hung WC. Overexpression of cyclo-oxygenase 2 in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Hum Pathol* 2002; 33(1): 100-4.
  18. Sudbo J, Ristimaki A, Sondresen JE, Kildal W, Boysen M, Koppang HS, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in high-risk premalignant oral lesions. *Oral Oncol* 2003; 39(5): 497-505.
  19. Gallo O, Masini E, Bianchi B, Bruschini L, Paglierani M, Franchi A. Prognostic significance of cyclooxygenase-2 pathway and angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *Hum Pathol* 2002; 33(7): 708-14.
  20. Yang Y, Yan J, Huang Y, Xu H, Zhang Y, Hu R, et al. The cancer pain related factors affected by celecoxib together with cetuximab in head and neck squamous cell carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2015; 70: 181-9.
  21. Lin DT, Subbaramaiah K, Shah JP, Dannenberg AJ, Boyle JO. Cyclooxygenase-2: A novel molecular target for the prevention and treatment of head and neck cancer. *Head Neck* 2002; 24(8): 792-9.
  22. Jones DA, Carlton DP, McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Molecular cloning of human prostaglandin endoperoxide synthase type II and demonstration of expression in response to cytokines. *J Biol Chem* 1993; 268(12): 9049-54.
  23. Rimarachin JA, Jacobson JA, Szabo P, Maclouf J, Creminon C, Weksler BB. Regulation of cyclooxygenase-2 expression in aortic smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(7): 1021-31.
  24. Kojima M, Morisaki T, Uchiyama A, Doi F, Mibu R, Katano M, et al. Association of enhanced cyclooxygenase-2 expression with possible local immunosuppression in human colorectal carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(5): 458-65.
  25. Ghosh N, Chaki R, Mandal V, Mandal SC. COX-2 as a target for cancer chemotherapy. *Pharmacol Rep* 2010; 62(2): 233-44.
  26. Gillespie MB, Moody MW, Lee FS, Poole LJ, Hornig JD, Lathers D, et al. Head and neck cancer recurrence and mortality in nonselective cyclooxygenase inhibitor users. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133(1): 28-31.
  27. Nystrom ML, McCulloch D, Weinreb PH, Violette SM, Speight PM, Marshall JF, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition suppresses alphavbeta6 integrin-dependent oral squamous carcinoma invasion. *Cancer Res* 2006; 66(22): 10833-42.
  28. Shin DM, Zhang H, Saba NF, Chen AY, Nannapaneni S, Amin AR, et al. Chemoprevention of head and neck cancer by simultaneous blocking of epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2 signaling pathways: Preclinical and clinical studies. *Clin Cancer Res* 2013; 19(5): 1244-56.

## Cyclooxygenase-2 Expression in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck

Mozhgan Mokhtari<sup>1</sup>, Pegah Hedayat<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Cyclooxygenases-2(COX) expression in cancer tissues is associated with worse prognosis of cancers. We studied cyclooxygenase-2 expression among patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).

**Methods:** In a cross-sectional study performed in two university hospitals in Isfahan City, Iran, between the years 2011 and 2015, patients with newly pathological diagnosis of HNSCC were evaluated. Real-time polymerase chain reaction (real-time PCR) was used to evaluate the expression of cyclooxygenase-2 in surgical excised cancer tissues. Patients were followed-up for one year regarding recurrence and mortality. Association of cyclooxygenase-2 expression with clinicopathologic data and prognosis were analyzed.

**Findings:** Thirty cases of HNSCC with mean age of 59.6 years (70% men) were studied. Only 4 cases (13.3%) were cyclooxygenase-2 positive. Compared with cyclooxygenase-2 negative cases, those with cyclooxygenase-2 expression were relatively, but not significantly, older ( $71.0 \pm 12.5$  vs.  $57.8 \pm 12.0$  years,  $P = 0.054$ ) and had larger tumor size ( $2.70 \pm 1.19$  vs.  $1.76 \pm 0.84$  cm,  $P = 0.061$ ), more frequent moderately/poorly differentiated tumors (50.0 vs. 15.3 percent,  $P = 0.190$ ), and more frequent involvement of the lymph nodes (50.0 vs. 7.6 percent,  $P = 0.075$ ). One of the cyclooxygenase-2 positive cases had metastasis. After one year follow-up, recurrence rate was 75.0% and 9.5% in cyclooxygenase-2 positive and negative cases, respectively ( $P = 0.005$ ).

**Conclusion:** We found that cyclooxygenase-2 expression in HNSCC patients is associated with worse clinicopathologic characteristics and prognosis. It may be used as a prognostic factor for HNSCC and also a target for treatment. Further studies with larger sample size are warranted in this regard.

**Keywords:** Biological markers, Carcinoma, Squamous cell, Head and neck neoplasms, Cyclooxygenase

**Citation:** Mokhtari M, Hedayat P. Cyclooxygenase-2 Expression in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. J Isfahan Med Sch 2017; 35(443): 1038-43.

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

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

**Corresponding Author:** Pegah Hedayat, Email: hedayat\_pegah2000@yahoo.com

## بررسی وضعیت آنژیوپلاستی عروق کرونر در بیماران مراجعه کننده به مراکز قلب شهر اصفهان و مقایسه‌ی آن با راه‌کارهای بالینی

حمید صانعی<sup>۱</sup>، علی نصری<sup>۲</sup>، حسین بانک<sup>۳</sup>، فرهاد مشاوری<sup>۴</sup>، سید مجید حسینی<sup>۵</sup>، مهتاب کشوری<sup>۶</sup>، فریبرز نیک‌آیین<sup>۷</sup>، امیر رئوفی<sup>۸</sup>، جواد شهابی<sup>۹</sup>، مجتبی بکتاشیان<sup>۱۰</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** انسداد عروق کرونر، از مهم‌ترین علل مرگ به علت بیماری‌های قلبی - عروقی است و از درمان‌های اصلی آن آنژیوپلاستی می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی وضعیت انجام آنژیوپلاستی در بیماران با مشاهده‌ی نتایج آنژیوگرافی، محاسبه‌ی SYNTAX score، لحاظ نمودن شرایط بالینی در زمان آنژیوپلاستی، عوامل خطر قلبی در آن‌ها و نتایج آزمایش‌های غیرتهاجمی بوده است. ضمن این که انطباق انجام آنژیوپلاستی در جمعیت مطالعه با راه‌کارهای بالینی بررسی گردید.

**روش‌ها:** این پژوهش از نوع توصیفی - مقطعی بود که طی آن، پرونده‌ی ۲۲۹۷ بیماری که در نیمه‌ی دوم سال ۱۳۹۴ جهت انجام عمل آنژیوپلاستی عروق کرونر به مراکز قلب شهر اصفهان (شامل بیمارستان‌های شهید چمران، سینا، سعدی، سپاهان و شهید صدوقی) مراجعه کرده بودند، بررسی گردید. اطلاعات دموگرافیک، سابقه‌ی ابتلا به دیابت، فشار خون بالا، هایپرلیپیدمی، سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به بیماری قلبی و مصرف فعلی سیگار، از پرونده‌ی هر بیمار استخراج شد. روش نمونه‌گیری به صورت سرشماری بود. وسعت بیماری کرونر با روش نمره‌دهی SYNTAX بررسی گردید.

**یافته‌ها:** از ۲۲۹۷ بیمار آنژیوپلاستی شده، ۱۵۷۷ نفر (۶۹/۱ درصد) مرد و ۷۰۶ نفر (۳۰/۹ درصد) زن بودند. در ۸۷ درصد بیماران، درمان آنژیوپلاستی انجام شده، مطابق با راهنما بوده است و در ۱۳ درصد موارد، درمان مناسب به جای آنژیوپلاستی، جراحی قلب باز یا درمان طبی بود. ارتباط معنی‌داری بین وسعت درگیری عروق کرونر بر اساس سیستم نمره‌دهی SYNTAX و عوامل خطر سن، ابتلا به دیابت و هایپرلیپیدمی مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** در بیمارانی که مورد آنژیوگرافی عروق کرونر قرار می‌گیرند، معیار نمره‌دهی SYNTAX ارزش قابل قبولی در همراهی با عوامل خطر قلبی دارد. در اثبات تعمیم پذیر این همراهی، با یک مطالعه‌ی هم‌گروهی آینده‌نگر، می‌توان از آن به عنوان روشی برای تعیین بیماران کم‌خطر و پرخطر و تعیین راه‌برد تشخیصی - درمانی استفاده نمود.

**واژگان کلیدی:** آنژیوپلاستی، عروق کرونر، انسداد عروق کرونر

**ارجاع:** صانعی حمید، نصری علی، بانک حسین، مشاوری فرهاد، حسینی سید مجید، کشوری مهتاب، نیک‌آیین فریبرز، رئوفی امیر، شهابی جواد، بکتاشیان مجتبی. **بررسی وضعیت آنژیوپلاستی عروق کرونر در بیماران مراجعه کننده به مراکز قلب شهر اصفهان و مقایسه‌ی آن با راه‌کارهای بالینی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۳): ۱۰۴۹-۱۰۴۴

بیماری‌های غیر واگیردار و مهم‌ترین دلیل مرگ و میر می‌باشند (۳-۴) و این بیماری، مسؤول حدود ۵۰ درصد مرگ و میر سالیانه است (۵-۶). یکی از مهم‌ترین و پیشرفته‌ترین دستاوردهای دانش پزشکی،

### مقدمه

بیماری عروق کرونر، یکی از مشکلات عمده در سراسر جهان است (۱-۲). در کشور ایران، بیماری‌های عروق کرونر از جمله شایع‌ترین

- ۱- دانشیار، گروه قلب، بیمارستان شهید چمران، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- استادیار، گروه قلب، بیمارستان شهید چمران، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- پزشک عمومی، اداره‌ی کل بیمه‌ی سلامت اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- مرکز تحقیقات قلب و عروق، پژوهشکده‌ی قلب و عروق اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۵- فلوشیپ مداخله‌ای قلب و عروق، بیمارستان شریعتی، اصفهان، ایران
- ۶- پزشک عمومی، اداره‌ی کل بیمه‌ی سلامت اصفهان، اصفهان و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

Email: baktashianm911@mums.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: مجتبی بکتاشیان



اصفهان (شهید چمران، شهید صدوقی، سینا، سعیدی و سپاهان) مراجعه کرده بودند، انجام شد. روش نمونه‌گیری در بازه‌ی زمانی به روش نمونه‌گیری آسان یا در دسترس (Sampling convenience) بود و نمونه‌ی پژوهش شامل تمامی ۲۲۹۷ نفر بیماری بود که جهت انجام آنژیوپلاستی در بازه‌ی زمانی ذکر شده به این مراکز ارجاع شده بودند. شرط ورود به مطالعه، تکمیل بودن برگه‌ی آنژیوپلاستی، وجود فیلم آنژیوگرافی و آنژیوپلاستی و معیارهای خروج شامل ناخوانا و ناقص بودن اطلاعات برگه‌ی آنژیوگرافی یا عدم دسترس به گزارش و فیلم آنژیوگرافی و آنژیوپلاستی بودند.

در این پژوهش، مجموع بیمارانی که نتیجه‌ی آنژیوگرافی آنان طبیعی یا نزدیک به طبیعی بود، به عنوان موارد طبیعی و مجموع بیمارانی که دچار گرفتگی در یک رگ، گرفتگی هم‌زمان دو رگ و گرفتگی هم‌زمان سه رگ بودند، به عنوان موارد پاتولوژیک محسوب شد.

به کمک پرسش‌نامه‌ی مورد استفاده در پژوهش، متغیرهای سن، جنس، عوامل خطر دیابت (به صورت قند ناشتا بیشتر از  $126 \text{ mg/dl}$  در ۲ بار اندازه‌گیری، یا  $\text{Blood sugar} \geq 200 \text{ mg/dl}$  یا BS و یا سابقه‌ی دیابت)، فشار خون بالا (فشار خون  $\leq 140/90$  میلی‌متر جیوه و یا سابقه‌ی فشار خون بالا)، هایپرلیپیدمی (Low-density lipoprotein یا LDL بیشتر از  $100 \text{ mg/dl}$  و Triglycerid یا TG بیشتر از  $150 \text{ mg/dl}$  یا High-density lipoprotein یا HDL کمتر از  $40 \text{ mg/dl}$  برای مردان و کمتر از  $50 \text{ mg/dl}$  برای زنان)، شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI)  $\leq 30$  کیلوگرم/مترمربع، مصرف سیگار (مصرف سیگار و قلیان در ۱۰ سال اخیر و مصرف تریاک استنشاقی و یا خوارکی) و سابقه‌ی خانوادگی بیماری قلبی (ابتلا به بیماری قلبی - عروقی در اقوام درجه‌ی یک مذکر کمتر از ۵۵ سال و مؤنث کمتر از ۶۵ سال)، کسر تخلیه‌ی بطن چپ (بر طبق شواهد اکوکاردیوگرافی)، پیشنهاد نهایی پزشک معالج و همچنین، یافته‌های آنژیوگرافی عروق کرونر (نام شریان کرونر گرفتار و میزان درگیری آن در هر یک از سه بخش نزدیک، میانه و دور) برای هر فرد ثبت گردید.

فرم‌های اطلاعات تکمیل شده، به همراه گزارش و فیلم آنژیوگرافی و آنژیوپلاستی، توسط تیم ۷ نفره‌ی متخصصین قلب و عروق و فلوشیپ مداخله‌ای قلب، مورد بازنگری قرار گرفت. در ابتدای شروع مطالعه، جهت یکسان شدن دیدگاه تیم پزشکان و قضاوت آن‌ها در مورد فیلم آنژیوگرافی، در سه جلسه‌ی مشترک به دیدن فیلم آنژیوگرافی و آنژیوپلاستی چند بیمار اقدام گردید. در ادامه، با مشخص کردن SYNTAX Score برای هر بیمار، لحاظ نمودن تابلوی بالینی بیمار (Unstable angina, STEMI, NSTEMI و Stable IHD) در موقع انجام آنژیوپلاستی، عوامل خطر قلبی، نتایج روش‌های غیر تهاجمی و نوع آنژیوپلاستی (اورژانسی اولیه یا غیر

فن‌آوری مداخله‌ی کرونری از طریق جلدی یا آنژیوپلاستی است که به عنوان شیوه‌ای نوین و بی‌رقیب برای درمان بسیاری از بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر جایگزین جراحی بای پس عروق کرونر شده است (۷). امروزه، این روش به عنوان یک روش کم‌خطر، اقتصادی و با تهاجم کمتر در مقایسه با جراحی، چهره‌ی آرایه‌ی مراقبت قلبی را تغییر داده است (۸)؛ به طوری که تنها در آمریکا، سالانه بیش از ۶۵۰ هزار نفر تحت فرایندهای آنژیوپلاستی و تعبیه‌ی استنت قرار می‌گیرند (۹). در ایران نیز اگر چه آمار دقیقی در دست نیست، اما با شیوع روز افزون تعداد مبتلایان به بیماری عروق کرونر، روزانه تعداد زیادی از بیماران به مداخلات جراحی (آنژیوپلاستی و جراحی بای پس عروق کرونر) نیاز پیدا می‌کنند (۱۰).

نتایج مطالعات بالینی اخیر که برای بیماران با چند رگ درگیر طراحی شده و مداخله‌ی Percutaneous coronary intervention (PCI) در مقابل Coronary artery bypass graft (CABG) بررسی شده بود، منجر به تشخیص تفاوت در مرگ و میر نشد. اثرات مقایسه‌ای این دو روش بر مرگ و میر در درازمدت هنوز نامشخص است. در صورت عدم وجود شواهد محکمی برای تفاوت در مرگ و میر دو روش پیش‌گفته، استفاده از PCI به خاطر ماهیت کمتر تهاجمی آن، اغلب بیش از CABG در بیماران ترجیح داده می‌شود (۱۱).

سیستم SYNTAX Score (SS) روش رتبه‌بندی شدت تنگی عروق کرونر و وسیله‌ای جهت تعیین پیش‌آگهی در بیمارانی است که کاندیدای انجام عملیات ریوسکولاریزاسیون، به ویژه مداخلات کرونری از راه پوست (PCI) هستند و بر اساس ۱۱ متغیر آنژیوگرافی که محل و ویژگی‌های ضایعه را در نظر می‌گیرد، نمره داده می‌شود. این سیستم نمره‌دهی، به عنوان یک ابزار مؤثر برای طبقه‌بندی بیماران با بیماری عروق کرونر پیچیده جهت درمان با PCI و درمان دارویی و یا CABG نشان داده شده است. برای طبقه‌بندی پیچیدگی بیماری عروق کرونر، شاخص‌ها به صورت خطر کم ( $SS \leq 22$ )، خطر متوسط ( $SS = 23-32$ ) و یا خطر بالا ( $SS \geq 33$ ) به کار می‌رود (۱۲).

هدف از انجام این مطالعه، بررسی وضعیت انجام آنژیوپلاستی در بیماران با مشاهده‌ی نتایج آنژیوگرافی، محاسبه‌ی SYNTAX score، لحاظ نمودن شرایط بالینی در زمان آنژیوپلاستی، عوامل خطر قلبی در آن‌ها و نتایج آزمایش‌های غیر تهاجمی بود. ضمن این که انطباق انجام آنژیوپلاستی در جمعیت مطالعه با راهکارهای بالینی بررسی گردید.

## روش‌ها

این پژوهش از نوع توصیفی - مقطعی بود که با بررسی پرونده‌های کلیه‌ی بیمارانی که در ۶ ماهه‌ی دوم سال ۱۳۹۴ جهت انجام عمل آنژیوپلاستی عروق کرونر به ۵ مرکز درمانی تخصصی قلب شهر

درمان مطابق با راهنما دریافت نموده بودند، اما توصیه‌ی تیم برای ۶/۱ درصد افراد، CABG و برای ۷/۵ درصد درمان طبی بود که این دو گروه نیز آنژیوپلاستی شده بودند.

میانگین سنی بیماران  $12/29 \pm 61/17$  سال بود. بین میانگین سنی مردان (۵۹/۹۸) با میانگین سنی زنان (۶۵/۴۸) تفاوت معنی داری مشاهده شد. همچنین، بین سن، تعداد و وسعت درگیری عروق کرونر ارتباط معنی داری مشاهده شد ( $P < 0/05$ ).

خصوصیات دموگرافیک پایه و برخی از ویژگی‌های آنژیوگرافیک بیماران در جدول ۱ خلاصه شده است. ۴۳/۱ درصد بیماران مبتلا به فشار خون بالا، ۲۹/۳ درصد مبتلا به هایپرلیپیدمی و ۳۰/۲۹ درصد مبتلا به دیابت بودند. بین تعداد عروق درگیر و عوامل خطر ابتلا به دیابت، فشار خون بالا و هایپرلیپیدمی، ارتباط معنی داری وجود داشت (جدول ۱).

بین وسعت درگیری عروق کرونر بر اساس سیستم نمره‌دهی SYNTAX با عوامل خطر دیابت و هایپرلیپیدمی و همچنین، با سن بیماران ارتباط معنی دار آماری نشان داده شد، اما یافته‌های این مطالعه، ارتباط معنی داری بین فشار خون بالا، سابقه‌ی خانوادگی بیماری کرونر، BMI و مصرف فعلی سیگار با وسعت درگیری عروق کرونر نشان نداد (جدول ۲).

اولیه، Ad hoc یا Non Ad hoc بودن، میزان انطباق یا عدم انطباق انجام PCI با راهنماهای معتبر به ویژه راهنمای بالینی انجمن قلب آمریکا (American Heart Association) معین گردید.

داده‌ها از طریق نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) و با استفاده از آزمون‌های آماری ANOVA برای مقایسه‌ی میانگین داده‌های کمی طبیعی در چند گروه مستقل، Kruskal-Wallis برای داده‌های کمی غیر طبیعی و  $\chi^2$  برای داده‌های اسمی، تجزیه و تحلیل شدند.  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی داری در تمام آزمون‌ها در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

از تعداد ۲۲۹۷ پرونده‌ی مبتلایان به ضایعات کرونری درمان شده با روش آنژیوپلاستی (PCI)، ۱۵۷۷ نفر (۶۹/۱ درصد) مرد بودند که از این تعداد، بر اساس نظر تیم تخصصی بازبینی کننده و مطابق با SYNTAX Score و اطلاعات پرونده در ۸۸/۸ درصد بیماران انجام آنژیوپلاستی مطابق با راهنما بود و ۶/۸ درصد توصیه به جراحی قلب باز و ۴/۴ درصد توصیه به درمان دارویی شده بودند، اما پزشکان معالج، همه‌ی این دو گروه را نیز آنژیوپلاستی (PCI) کرده بودند. در میان ۷۰۶ نفر زن (۳۰/۹ درصد) آنژیوپلاستی شده، ۸۶/۴ درصد

جدول ۱. خصوصیات پایه و نتایج آنژیوگرافی در جمعیت مورد مطالعه

عوامل خطر	متغیر	تنگی کرونر اصلی چپ Left Main	تنگی یک رگ SVD	تنگی دو رگ 2VD	تنگی سه رگ 3VD	مقدار P
سن (سال)		$62/46 \pm 10/91$	$60/48 \pm 11/45$	$62/20 \pm 10/75$	$64/09 \pm 11/4$	۰/۰۰۱
میانگین $\pm$ انحراف استاندارد						
جنس مذکر		۱۳۳ (۹/۲)	۹۶۹ (۶۷/۳)	۱۵۱ (۱۰/۵)	۱۵۴ (۱۰/۷)	۰/۰۸۹
تعداد (درصد)						
جنس مؤنث		۶۰ (۹/۴)	۴۲۱ (۶۵/۷)	۷۵ (۱۱/۷)	۶۸ (۱۰/۶)	۰/۰۰۲
تعداد (درصد)						
ابتلا به دیابت		۶۶ (۱۰/۷)	۳۷۶ (۶۰/۹)	۷۵ (۱۲/۱)	۷۸ (۱۲/۶)	۰/۰۲۱
تعداد (درصد)						
ابتلا به فشار خون بالا		۸۱ (۹/۳)	۵۵۲ (۶۳/۷)	۹۴ (۱۰/۸)	۱۱۲ (۱۲/۹)	۰/۰۵
تعداد (درصد)						
ابتلا به هایپرلیپیدمی		۵۶ (۹/۶)	۳۷۴ (۶۴/۳)	۷۳ (۱۲/۵)	۶۴ (۱۱/۰)	۰/۰۸۹
تعداد (درصد)						
شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم/مترمربع)		$26/34 \pm 4/57$	$26/04 \pm 3/42$	$26/05 \pm 3/54$	$26/11 \pm 3/59$	۰/۳۸۲
میانگین $\pm$ انحراف استاندارد						
سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به بیماری قلبی		۱۷ (۶/۴)	۱۸۷ (۷۰/۰)	۳۲ (۱۲/۰)	۲۶ (۹/۷)	۰/۰۷۰
زودرس تعداد (درصد)						
مصرف فعلی سیگار		۱۷ (۶/۴)	۲۶۳ (۶۷/۳)	۴۰ (۱۰/۳)	۳۵ (۹/۰)	
تعداد (درصد)						

جدول ۲. ارتباط وسعت درگیری عروق کرونر بر اساس SYNTAX Score با عوامل خطر قلبی

مقدار P	SYNTAX Score > ۳۲	SYNTAX Score ۲۲-۳۲	SYNTAX Score < ۲۲	متغیر	عوامل خطر
< ۰/۰۰۱	۶۴/۶۵ ± ۱۱/۳۱	۶۲/۹۵ ± ۱۲/۶۶	۶۰/۰۶ ± ۱۰/۱۰	سن (سال)	سن (سال)
۰/۴۱۰	۲۰۱ (۷۸/۵)	۲۵۳ (۸۰/۵)	۱۰۷۳ (۷۶/۴)	میانگین ± انحراف استاندارد	میانگین ± انحراف استاندارد
۰/۰۲۸	۱۴۵ (۳۲/۵)	۱۴۰ (۲۵/۵)	۳۱۳ (۱۹/۴)	جنس مذکر	جنس مذکر
۰/۳۷۰	۱۴۸ (۶۱/۴)	۲۶۳ (۷۵/۴)	۹۸۹ (۷۱/۴)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
۰/۰۵۰	۴۸۱ (۶۳/۱)	۲۴۰ (۳۶/۹)	۵۸۲ (۲۸/۰)	ابتلا به دیابت	ابتلا به دیابت
۰/۴۰۰	۲۶/۳۰ ± ۳/۶۶	۲۵/۸۲ ± ۳/۴۶	۲۶/۵۰ ± ۳/۸۰	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
۰/۳۱۰	۹۵ (۳۴/۵)	۳۴۷ (۳۰/۸)	۶۲۵ (۳۷/۴)	ابتلا به فشار خون بالا	ابتلا به فشار خون بالا
۰/۵۱۰	۳۸۸ (۵۹/۵)	۳۹۱ (۶۰/۸)	۹۰۴ (۵۴/۴)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
				شخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم/مترمربع)	شخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم/مترمربع)
				میانگین ± انحراف استاندارد	میانگین ± انحراف استاندارد
				سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به بیماری قلبی	سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به بیماری قلبی
				زودرس تعداد (درصد)	زودرس تعداد (درصد)
				مصرف فعلی سیگار	مصرف فعلی سیگار
				تعداد (درصد)	تعداد (درصد)

همکاران در رابطه با استعمال دخانیات هم‌خوانی ندارد (۲۱). شاید علت این اختلاف، به دلیل تعداد کم نمونه‌هایی باشد که مصرف سیگار را گزارش دادند.

در این مطالعه، ارتباط مثبت بین تعداد عروق درگیر و عوامل خطر سن، ابتلا به دیابت و هایپرلیپیدمی و در سیستم نمره‌دهی SYNTAX با نمره‌ی بالای ۳۲ مشاهده شد. در بیمارانی که مورد آنژیوگرافی عروق کرونر قرار می‌گیرند، معیار نمره‌دهی SYNTAX ارزش قابل قبولی در همراهی با عوامل خطر قلبی دارد. در اثبات تعمیم‌پذیری آن با یک مطالعه‌ی هم‌گروهی آینده‌نگر، می‌توان از آن به عنوان روشی برای تعیین بیمار کم‌خطر و پرخطر و تعیین راه‌برد تشخیصی-درمانی استفاده نمود.

اگر چه میزان عدم انطباق (۱۳ درصد) انجام آنژیوپلاستی با راهکارهای بالینی نسبت به انطباق (۸۷ درصد)، درصد پایین‌تری را نشان داد، اما باید علل آن بررسی گردد. از عوامل مؤثر در این زمینه، عدم وجود راهنماهای بالینی بومی می‌باشد. از عوامل دیگر، سن بیمار است؛ در مطالعه‌ی Kassab و همکاران در مالزی این گونه بیان شده است که بیماران مسن پرخطرتر می‌باشند و در صورت انطباق با راهنماهای بالینی، این بیماران فایده‌ی بیشتری می‌برند (۲۲). پیشنهاد می‌شود برای بررسی عدم انطباق عملکرد برخی از پزشکان با راهنماهای بالینی، در تحقیقی دیگر به مصاحبه با آن‌ها پرداخته و علل و مشکلات اجرایی در زمینه‌ی تبعیت از راهنماهای بالینی بررسی گردد.

## بحث

در این مطالعه، بین عوامل خطر دیابت، هایپرلیپیدمی و سن بیماران با وسعت درگیری عروق کرونر ارتباط معنی‌داری مشاهده شد. در ۸۷ درصد بیماران درمان آنژیوپلاستی انجام شده بر اساس سیستم نمره‌دهی SYNTAX، مطابق با راهنما بود و در ۱۳ درصد موارد، درمان مناسب به جای آنژیوپلاستی، جراحی قلب باز یا درمان طبی بود. هایپرلیپیدمی، دیابت و فشار خون بالا، در زمره‌ی عوامل پیش‌بینی‌کننده‌ی احتمال نیاز به اقدام مداخله‌ای یا جراحی نقش ایفا می‌کنند (۱۳). در مطالعه‌ی حاضر، بین وسعت درگیری عروق کرونر با عوامل خطر دیابت و هایپرلیپیدمی و همچنین، با سن بیماران ارتباط معنی‌دار آماری نشان داده شد. نتایج مطالعه‌ی Jin و همکاران نشان داد که سطح کلیه‌ی چربی‌های سرم شامل کلسترول تام، LDL و تری‌گلیسرید، با وسعت بیماری عروق کرونر مرتبط می‌باشد (۱۴). در سایر مطالعات انجام شده، دیس‌لیپیدمی و به خصوص افزایش کلسترول و LDL و کاهش HDL و دیابت، به ویژه در افراد تحت درمان با انسولین، به عنوان عوامل خطر قوی برای بروز بیماری عروق کرونر شناخته شده‌اند (۱۷-۱۵).

در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط استعمال سیگار با تعداد عروق گرفتار در آنژیوگرافی تفاوت معنی‌داری نداشت؛ این یافته، با نتایج مطالعه‌ی معصومی و همکاران (۱۸)، Aygul و همکاران (۱۹) و زند پارسا و همکاران (۲۰) هم‌خوانی دارد، اما با نتایج مطالعه‌ی دارابیان و

مجلسی در معاونت رفاه وزارت تعاون، کار و رفاه اجتماعی قدردانی می‌گردد. همچنین، از آقای رضا ابراهیمی و کارشناسان ناظر بیمه‌ی سلامت بیمارستان‌های قلب اصفهان و گروه پژوهشی آمایش که ما را در تحلیل داده‌ها یاری دادند، سپاسگزاری به عمل می‌آید.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح مشترک دبیرخانه‌ی هیأت امنای سازمان تأمین اجتماعی و صندوق‌های تابعه و اداره‌ی کل بیمه‌ی سلامت اصفهان به شماره‌ی ۹۳/۳۹۱۲ می‌باشد. از زحمات آقایان دکتر میدری و دکتر

### References

- Gaziano TA, Bitton A, Anand S, Abrahams-Gessel S, Murphy A. Growing epidemic of coronary heart disease in low- and middle-income countries. *Curr Probl Cardiol* 2010; 35(2): 72-115.
- Lopez V, Sek YC, Poon CY, Wai Y. Physical, psychological and social recovery patterns after coronary artery bypass graft surgery: A prospective repeated measures questionnaire survey. *Int J Nurs Stud* 2007; 44(8): 1304-15.
- Baktashian M, Riazat AR, Moshaveri F, Rouzbahani R. Periodic health assessment in office workers of Isfahan Insurance Organization, Iran. *J Isfahan Med Sch* 2012; 30(201): 1225-33. [In Persian].
- Babapour B, Khaledi A. Prevalence of coronary artery disease among the candidate patients for cardiac valve's surgery in Tehran-Imam Khomeini Hospital (1999-2003). *J Ardabil Univ Med Sci* 2007; 7 (3): 254-8. [In Persian].
- Abbasi S, De Leon AP, Kassaian S, Karimi A, Sundin O, Soares J, et al. Gender differences in the risk of coronary artery disease in Iran. *Iran J Public Health* 2012; 41(3): 36-47.
- Moafi S, Zolaktaf V, Rabiei K, Hashemi M, Tarmah H. Effects of home-based exercise rehabilitation on quality of life after coronary artery bypass graft and PCI early post-discharge. *Zahedan J Res Med Sci* 2011; 13(6): 25-30. [In Persian].
- Lin GA, Dudley RA, Redberg RF. Why physicians favor use of percutaneous coronary intervention to medical therapy: A focus group study. *J Gen Intern Med* 2008; 23(9): 1458-63.
- Lauck S, Johnson JL, Ratner PA. Self-care behaviour and factors associated with patient outcomes following same-day discharge percutaneous coronary intervention. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2009; 8(3): 190-9.
- Peterson JC, Allegrante JP, Pirraglia PA, Robbins L, Lane KP, Boschert KA, et al. Living with heart disease after angioplasty: A qualitative study of patients who have been successful or unsuccessful in multiple behavior change. *Heart Lung* 2010; 39(2): 105-15.
- Talebzadeh N, Haghdooost A, Mirzazadeh A. Age at natural menopause, An epidemiological model (Markov Chain) of cardiovascular disease in Iran. *Payesh Health Monit* 2009; 8(2): 163-70. [In Persian].
- Sipahi I, Akay MH, Dagdelen S, Blitz A, Alhan C. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention and long-term mortality and morbidity in multivessel disease: Meta-analysis of randomized clinical trials of the arterial grafting and stenting era. *JAMA Intern Med* 2014; 174(2): 223-30.
- Capodanno D, Capranzano P, Di Salvo ME, Caggegi A, Tomasello D, Cincotta G, et al. Usefulness of SYNTAX score to select patients with left main coronary artery disease to be treated with coronary artery bypass graft. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2(8): 731-8.
- Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302(18): 1993-2000.
- Jin Z, Zhang Y, Chen J, Zhu J, Zhang F, Qiu Y, et al. Study of the correlation between blood lipid levels and the severity of coronary atherosclerosis in a Chinese population sample. *Acta Cardiologica* 2006; 61(6): 603-6.
- Brener SJ, Ivanc TB, Hu T. The relation between extent of coronary artery disease measured by quantitative coronary angiography and changes in lipid profile: insights from trials of atherosclerosis regression. *J Invasive Cardiol* 2008; 20(6): 261-5.
- Li JZ, Chen ML, Wang S, Dong J, Zeng P, Hou LW. A long-term follow-up study of serum lipid levels and coronary heart disease in the elderly. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117(2): 163-7.
- Sedghi M, Hashemi SM, Khosravi A, Riazat AR, Rezayatmand MR, Sabetjoo V, et al. Evaluation of the coronary angiography results in patients referred to cardiac centers in Isfahan City, Iran. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(417): 1-6. [In Persian].
- Masoomi M, Ramezani MA, Karimzadeh H. The relationship of opium addiction with coronary artery disease. *Int J Prev Med* 2010; 1(3): 182-6.
- Aygun N, Ozdemir K, Abaci A, Aygun MU, Duzenli MA, Yazici HU, et al. Comparison of traditional risk factors, angiographic findings, and in-hospital mortality between smoking and nonsmoking Turkish men and women with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2010; 33(6): E49-E54.
- Zand Parsa AF, Ziai H, Fallahi B. The relationship between cardiovascular risk factors and the site and extent of coronary artery stenosis during angiography findings. *Tehran Univ Med J* 2010; 68 (3): 182-7. [In Persian].
- Darabian S, Abbasi A. The correlation of ischemic risk factors with left main tract disease. *Feyz* 2007; 11(3): 31-5. [In Persian].
- Kassab YW, Hassan Y, Aziz NA, Akram H, Ismail O. Use of evidence-based therapy for the secondary prevention of acute coronary syndromes in Malaysian practice. *J Eval Clin Pract* 2013; 19(4): 658-63.

## Evaluation of Coronary Angioplasty Results in Patients Referring to Isfahan Cardiac Centers, Iran, and Comparing with Clinical Guidelines

Hamid Sanei<sup>1</sup>, Ali Nasri<sup>2</sup>, Hossein Bank<sup>3</sup>, Farhad Moshaveri<sup>3</sup>, Seyed Majid Hosseini<sup>3</sup>, Mahtab Keshvari<sup>4</sup>, Fariborz Nikain<sup>5</sup>, Amir Raufi<sup>5</sup>, Javad Shahabi<sup>2</sup>, Mojtaba Baktashian<sup>6</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Coronary artery disease is the most important cause of death due to cardiovascular diseases and the main treatment is angioplasty. The purpose of this study was to evaluate the results of angioplasty in patients based on angiographic results, SYNTAX score, clinical conditions, cardiovascular risk factors and non-invasive tests. Additionally, the matching of angioplasty procedure with clinical guidelines was investigated.

**Methods:** This was a cross-sectional study on 2297 patients referred to cardiac centers in Isfahan City (Chamran, Sina, Sepahan, Sa'adi, and Shahid Sadughi), Iran, for angioplasty during the second half of the year 2015. Demographic data, history of diabetes, hypertension, or hyperlipidemia, family history of heart disease, and current use of cigarettes were recorded. The extension of coronary artery disease was assessed using SYNTAX score.

**Findings:** Among 2297 patients, 1577 (69.1%) were men and 706 (30.9%) were women. In 87% of patients, angioplasty was performed according to the guideline; and in 13% of them, open heart surgery or medical treatment was appropriate treatment instead of angioplasty. Significant correlation between the extent of coronary artery disease and the risk factors as age, diabetes, and hyperlipidemia was observed based on SYNTAX score system.

**Conclusion:** In patients undergoing coronary angiography, SYNTAX score has an acceptable value in association with heart risk factors to demonstrate the generalizability of this association. A prospective cohort study can be used as a way to risk assessment for the patients and selection of appropriate diagnostic or medical strategy.

**Keywords:** Angioplasty, Coronary vessels, Coronary stenosis

**Citation:** Sanei H, Nasri A, Bank H, Moshaveri F, Hosseini SM, Keshvari M, et al. **Evaluation of Coronary Angioplasty Results in Patients Referring to Isfahan Cardiac Centers, Iran, and Comparing with Clinical Guidelines.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(443): 1044-9.

1- Associate Professor, Department of Cardiology, Shahid Chamran Hospital, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Cardiology, Shahid Chamran Hospital, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- General Practitioner, Health Insurance Office, Isfahan, Iran

4- Isfahan Cardiovascular Research Center, Isfahan Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Interventional Cardiologist, Shariati Hospital, Isfahan, Iran

6- General Practitioner, Health Insurance Office, Isfahan AND Student Research Committee, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

**Corresponding Author:** Mojtaba Baktashian, Email: baktashianm911@mums.ac.ir

## بررسی تأثیر بوتاکس بر میزان بقای فلاپ پوستی در خرگوش در مرکز تحقیقات پروفیسور ترابی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۹۵-۱۳۹۴

مهدی راستی<sup>۱</sup>، محمدرضا مقدم‌نیا<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** با توجه به اثرات داروی بوتاکس، این مطالعه با هدف تعیین تأثیر تزریق بوتاکس در بقای فلاپ پوستی در یک مدل حیوانی انجام شد تا در صورت تأثیر مثبت آن، بتوان از آن در افزایش موفقیت فلاپ‌های پوستی انسانی استفاده نمود.

**روش‌ها:** در یک مطالعه‌ی تجربی، ۶ خرگوش نر نیوزلندی انتخاب شدند. در پشت هر خرگوش، دو فلاپ پوستی طراحی شد. در یکی از فلاپ‌ها (مورد)، بوتاکس تزریق شد و در فلاپ دوم (شاهد)، دارویی تزریق نشد. در یک هفته بعد از تزریق، فلاپ‌ها برداشته شد و بار دیگر، در جای خود سوچور شدند. کلیه‌ی فلاپ‌ها در یک و سه هفته بعد از فلاپ‌برداری از نظر نکروز پوستی به صورت بالینی و سه هفته بعد از عمل، به صورت آزمایشگاهی مورد بررسی و مقایسه قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** میانگین سطح نکروز شده در یک هفته بعد از مداخله در دو گروه مورد (تحت تزریق بوتاکس) و شاهد به ترتیب  $1/79 \pm 5/00$  و  $2/07 \pm 13/33$  سانتی‌متر مربع ( $P < 0/001$ ) و در سه هفته بعد از فلاپ‌برداری،  $1/79 \pm 5/00$  و  $2/34 \pm 13/67$  سانتی‌متر مربع بود ( $P < 0/001$ ). میانگین تغییرات سطح نکروز شده در طی سه هفته، در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری داشت ( $P < 0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** تزریق بوتاکس در فلاپ‌های پوستی خرگوش، منجر به کاهش نکروز و افزایش چگالی عروقی می‌گردد و احتمال می‌رود تزریق آن بتواند با بقای بیشتر فلاپ پوستی همراه باشد.

**واژگان کلیدی:** فلاپ پوستی، بوتاکس، نکروز

**ارجاع:** راستی مهدی، مقدم‌نیا محمدرضا. بررسی تأثیر بوتاکس بر میزان بقای فلاپ پوستی در خرگوش در مرکز تحقیقات پروفیسور ترابی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۹۵-۱۳۹۴. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۳): ۱۰۵۵-۱۰۵۰

### مقدمه

یکی از مشکلات شایع بیماران مراجعه کننده به کلینیک‌های جراحی پلاستیک، آسیب‌های پوستی است که برای درمان، نیاز به جراحی‌های ترمیمی دارند، اما در بسیاری از موارد، نقصان شدید بافت نرم وجود دارد. در جراحی پلاستیک، برای ترمیم نقایص و دیفکت‌های پوستی، به وفور از فلاپ‌های پوستی استفاده می‌شود (۱).

حیات فلاپ، وابسته به عروق خونی است که به آن وارد می‌شود. بنابراین، استفاده از فلاپ‌های پوستی همواره با نگرانی از شکست این روش به دلایل مختلف همراه بوده است (۲-۳). مطالعات مختلف به بررسی عوامل مؤثر در ایجاد مشکلات مرتبط با فلاپ‌های پوستی پرداخته‌اند. یکی از مشکلات عمده، ایجاد ایسکمی

و نکروز در بافت پیوند شده می‌باشد که عوامل متعددی در ایجاد آن نقش دارند (۴-۲).

با توجه به مسایل و مشکلات مرتبط با خون‌رسانی به فلاپ در محل پیوند، نکروز پوستی همواره به عنوان یک عارضه‌ی مهم و تهدید کننده‌ی بقای فلاپ پوستی شناخته می‌شود (۵). نکروز پوستی، به طور معمول در ناحیه‌ی دیستال فلاپ رخ می‌دهد و نگرانی اصلی جراح در زمان طراحی فلاپ می‌باشد (۶). زنده ماندن فلاپ پوستی، به عوامل متعددی از جمله هماتوم، سروما، احتقان وریدی، فقدان رپرفیوژن خوب با فشار مناسب و عدم رعایت اصول جراحی بستگی دارد که این عوامل، می‌توانند در بروز عوارض فلاپ مؤثر باشند (۷-۸). وجود ادم، ترومبوز، آواسپاسم و رها شدن رادیکال‌های آزاد

۱- دانشیار، گروه جراحی پلاستیک، بیمارستان شهید چمران، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دستیار، گروه جراحی پلاستیک، بیمارستان شهید چمران، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بر روی مدل حیوانی (خرگوش) به انجام رسید.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل خرگوش نر، نژاد نیوزلندی، با سن ۶ ماه و وزن ۷۰۰-۵۰۰ گرم، سلامت کامل نمونه در هنگام ورود به مطالعه و عدم وجود هر نوع آسیب پوستی در حیوان بود. همچنین، مقرر گردید در صورت مرگ حیوان قبل از اتمام مطالعه، بروز عوارض ناخواسته‌ی غیر مرتبط با فلاپ مانند عفونت سیستمی در نمونه‌ها و یا ایجاد هر نوع عارضه‌ی غیر قابل کنترل یا تأثیرگذار در فرایند پژوهش، که موجب رنج، درد و آسیب شدید به حیوان شود، نمونه از مطالعه خارج گردد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه بر اساس مطالعات قبلی و با رعایت معاهده‌ی Helsinki در حمایت از حقوق حیوانات و استفاده از حداقل تعداد نمونه، به تعداد ۶ خرگوش برآورد شد که با توجه به ۲ بار انجام عمل در هر گروه، در مجموع، ۱۲ فلاپ پوستی بررسی گردید. قابل ذکر است به علت خرید نمونه‌ها، امکان نمونه‌گیری در این مطالعه فراهم نبود.

روش کار بدین صورت بود که پس از تصویب پروپوزال و اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه، تعداد ۶ نمونه خرگوش نژاد نیوزلندی از طریق انستیتو پاستور تهیه و مطالعه بر روی آن‌ها انجام گرفت. انتخاب خرگوش به علت شباهت خون‌گیری پوستی خرگوش و انسان بود. در طول مطالعه، خرگوش‌ها در قفس‌های مجزا نگهداری و با رژیم غذایی معمول و مشابه تغذیه شدند.

از هر خرگوش، برای انجام دو فلاپ پوستی مجزا استفاده شد. در ابتدا، دو فلاپ برای هر خرگوش طراحی شد و داروی بوتاکس برای هر خرگوش به اندازه‌ی ۱۲ واحد در سطح یکی از فلاپ‌ها (در هر ۲ سانتی‌متر مربع یک واحد) تزریق شد. در یک هفته بعد از تزریق بوتاکس، موی ناحیه‌ی پشت خرگوش‌ها تراشیده شد و پس از بیهوشی، دو فلاپ پوستی طبق طراحی قبلی، با ضخامت کامل به ابعاد ۱۲ در ۲ سانتی‌متر در دو طرف ستون فقرات خرگوش طراحی و فلاپ مورد نظر به گونه‌ای برداشته شد که پایه‌ی آن هم جهت با منشأ خون‌رسانی پوستی باشد. فلاپ‌های برداشته شده، بلافاصله بر روی محل اصلی گذاشته و با نایلون ۲-۰ سوچور شد. به عبارت دیگر، در سه خرگوش، بوتاکس در فلاپ سمت چپ و در سه خرگوش دیگر بوتاکس در فلاپ سمت راست تزریق گردید و به علت شباهت شکل و رنگ خرگوش‌ها محقق در زمان ایجاد فلاپ از سمتی که بوتاکس تزریق شده بود، اطلاعی نداشت. همچنین، محقق تا انتهای مطالعه بررسی میزان نکروز فلاپ‌ها بر اساس مشاهدات گروهی و میکروسکوپی از سمتی که بوتاکس دریافت کرده بود، اطلاعی نداشت. زمان تزریق بوتاکس، بلافاصله بعد از انجام فلاپ و

در محل پیوند نیز می‌توانند منجر به ایسکمی و یا حتی نکروز فلاپ به ویژه در قسمت دیستال آن گردند (۹). از این رو، مطالعات بسیاری به منظور یافتن روشی برای پیش‌گیری یا درمان این عارضه انجام گرفته است تا به کمک روش‌های مختلف، بتوان بقای فلاپ را افزایش داد.

برخی از پژوهشگران به بررسی روش‌های کمکی مختلف مانند تزریق بوتاکس برای بهبود بقای فلاپ پوستی پرداخته‌اند که این مطالعات، نتایج متفاوتی را در ماندگاری فلاپ گزارش نموده‌اند (۹). پس از تأیید Food and Drug Administration (FDA) برای توکسین نوع A کلسترییدیوم بوتولینوم، کاربردهای زیبایی و درمانی متعددی معرفی گردید که از جمله‌ی آن‌ها، می‌توان به استرابیسم، آشلازی، فیشرآنال، هایپرهیدروز، بروکسیزم، مثنه‌ی اسپاستیک، میگرن و Tics اشاره نمود (۱۱-۱۰). همچنین، در برخی مطالعات قبلی، گزارش‌هایی مبنی بر استفاده‌ی موضعی از بوتاکس در پدیکل عروقی دیده می‌شود که می‌تواند کالیبر شریان و ورید را افزایش دهد (۱۲). مکانیسم اثر بوتاکس شامل چسبیدن مولکول بوتاکس به پایانه‌ی پری‌سیناپتیک عصبی و استیل‌کولین و سپس، رترواسیون پایدار در عضله‌ی Post synaptic (۱۳، ۲) و اثر بر روی پروتئین گیرنده‌ی ان-استیل مالنیامید (N-Acetyl mialaeid) است که آزادسازی نوراپی‌نفرین از ترمینال پری‌سیناپتیک را محدود می‌کند و یک اثر سمپاتکتومی شیمیایی روی این ناحیه دارد (۱۳).

مطالعات قبلی، اثر وازواکتیو را به صورت افزایش فلوی جریان شریانی و کاهش ترومبوز بیان نموده است (۱۴)، اما مطالعات چندانی بر روی اثر بوتاکس در بقای فلاپ صورت نگرفته است (۱۵).

استفاده از بوتاکس در مطالعات قبلی، ۴۰-۵۰ درصد دیامتر عروقی را افزایش داده است (۱۶). در مطالعه‌ی Ishikawa و همکاران (۱۷) و Oppikofer (۱۸)، تزریق بوتاکس با افزایش ۱/۵ برابری جریان خون همراه بوده است. در مطالعه‌ی دیگری، توسط Chenwang و همکاران مطرح شد که استفاده از بوتاکس، می‌تواند فلاپ میوکوتائوس (Myocutaneous) را نازک‌تر و گسترش آن را بیشتر نماید (۱۹).

با توجه به این اثر بوتاکس، مطالعه‌ی حاضر در پی پاسخ به این سؤال است که «آیا تزریق بوتاکس در اطراف و پایه‌ی فلاپ‌های تصادفی، می‌تواند باعث خون‌رسانی بهتر شود و اجازه‌ی برداشتن فلاپ‌های بزرگ‌تری را به جراح بدهد؟».

## روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی تجربی بر روی مدل حیوانی است که در سال‌های ۹۵-۱۳۹۴ در مرکز تحقیقات پروفوسور ترابی‌نژاد وابسته به

دفعات تزریق دارو، فقط یک بار بود.

جهت بیهوشی از داوری کتامین به میزان ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم استفاده شد و سپس، بیهوشی استنشاقی با هالوتان ادامه یافت. پس از انجام جراحی، داوری پنی سیلین G پروکائین به میزان ۴۰۰۰۰ واحد بین المللی/کیلوگرم برای آنتی بیوتیک درمانی بعد از عمل استفاده شد و داوری فلونیکسین مگسومین بعد از جراحی به میزان ۱/۱ میلی گرم/کیلوگرم به مدت ۳ روز به عنوان ضد درد استفاده شد. پس از عمل، خرگوش‌ها تحت مراقبت‌های استاندارد قرار گرفتند و یک هفته پس از فلاپ برداری، فلاپ‌ها از نظر نکروز به شکل بالینی (سیانوز شدن بافت، جدا شدگی فلاپ و از دست رفتن قوام) مورد بررسی قرار گرفتند. میزان بافت زنده از لبه‌ی فلاپ با خط کش مدرج بر اساس سانتی متر، اندازه‌گیری و در فرم جمع‌آوری اطلاعات در خرگوش ثبت گردید. سه هفته پس از فلاپ پوستی، نمونه برداشته شد و برای بررسی به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال و از لحاظ تغییرات بافتی مطالعه گردید. روش نمونه برداری از فلاپ، بدین صورت بود که در ابتدا، منطقه‌ی نکروز از نظر بالینی مشخص شد و سپس، پوست تا ۲ سانتی متر بالای سطح نکروز علامت‌گذاری گردید و این منطقه، به مساحت ۲ × ۲ سانتی متر مربع جهت نمونه برداری انتخاب گردید. سپس، فاصله‌ی این منطقه از پایه‌ی فلاپ محاسبه شد و فلاپ معادل در سمت دیگر، با شرایط مشابه، نمونه برداشته شد تا مطالعه‌ی پاتولوژیک در یک سطح و یک فاصله از پایه‌ی فلاپ انجام شود.

نمونه‌های ارسالی در فرمالدئید ۱۰ درصد تثبیت شد و در آزمایشگاه پس از رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین و تولیدین بلو، زیر میکروسکوپ نوری توسط پاتولوژیست ناآگاه از نوع درمان، از نظر تعداد نوتروفیل‌ها، ماست سل و مویرگ‌ها بررسی و تغییرات پاتولوژیک مطرح کننده‌ی نکروز تعیین شدند (۱). در پایان مطالعه، تغییرات نکروتیک و پاتولوژیک در دو نوع فلاپ با و بدون تزریق بوتاکس مقایسه گردید.

داده‌های مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, IBM Corporation, Armonk, NY) و آزمون‌های t و  $\chi^2$  تجزیه و تحلیل شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۲ فلاپ پوستی از ۶ خرگوش مورد مطالعه قرار گرفتند که در ۶ فلاپ، بوتاکس تزریق شد و در ۶ فلاپ دیگر، به عنوان گروه شاهد، بوتاکس تزریق نشد. میانگین وزن خرگوش‌ها در قبل و بعد از مداخله، به ترتیب ۱۱۱/۴ ± ۱۶۵/۳ و ۸۹/۴ ± ۱۶۵/۰ گرم بود و تفاوت معنی داری در وزن آن‌ها مشاهده نشد (P = ۰/۶۱۰). مساحت تمامی فلاپ‌های انجام شده، ۲۴ سانتی متر مربع بود.

میانگین مساحت فلاپ در یک هفته بعد از مداخله در دو گروه مورد (تحت تزریق بوتاکس) و شاهد به ترتیب ۱/۷۹ ± ۱۹/۰۰ و ۲/۶۶ ± ۹/۶۷ سانتی متر مربع و اختلاف دو گروه معنی دار بود (P < ۰/۰۰۱). در سه هفته بعد از مداخله، مساحت فلاپ در دو گروه پیش گفته به ترتیب ۱/۷۰ ± ۱۹/۹۰ و ۲/۳۴ ± ۱۰/۳۳ سانتی متر مربع و اختلاف دو گروه معنی دار بود. میانگین سطح نکروز شده در یک هفته بعد از مداخله در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب ۱/۷۹ ± ۵/۰۰ و ۲/۰۷ ± ۱۳/۳۳ سانتی متر مربع و اختلاف دو گروه، معنی دار بود (P < ۰/۰۰۱). در سه هفته بعد از فلاپ برداری، مساحت نکروز شده در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب ۱/۷۰ ± ۵/۹۰ و ۲/۳۴ ± ۱۳/۶۷ سانتی متر مربع بود و سطح نکروز شده در گروه شاهد، به طور معنی داری بیشتر بود (P < ۰/۰۰۱). انجام آزمون Repeated measures ANOVA نیز نشان داد که تغییرات مساحت فلاپ و سطح نکروز شده در طی سه هفته، در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی داری داشت (P < ۰/۰۰۱).

برابر نتایج پاتولوژی، موردی از نکروز سلولی در نمونه‌های مورد دیده نشد؛ در حالی که در ۳۳/۳ درصد نمونه‌های شاهد (۲ نمونه از ۶ نمونه‌ی ارسالی)، نکروز دیده شد و اختلاف دو گروه از نظر آماری معنی دار بود (P < ۰/۰۰۱). تعداد سلول‌های پلی مورفونوکلوثر در گروه مورد به طور متوسط، ۴ عدد در هر میدان بود، اما در گروه شاهد، این تعداد کمتر از یک بود. تعداد ماست سل‌ها در هر میدان میکروسکوپی در هر دو گروه، کمتر از ۱ مورد بود و چگالی عروقی در گروه مورد، به طور متوسط ۴ مورد و در گروه شاهد به طور متوسط ۳ مورد در هر میدان میکروسکوپی بود. در جدول ۱، میانگین و انحراف معیار یافته‌های پاتولوژیک در نمونه‌های مورد مطالعه آمده است. بر حسب آزمون t، میانگین انفیلتراسیون سلولی برای Polymorphonuclear (PMNs) در دو گروه تفاوت معنی دار داشت، اما میزان چگالی عروقی و ماست سل‌ها در دو گروه متفاوت نبود.

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار یافته‌های پاتولوژیک در نمونه‌های مورد مطالعه

مقدار P	گروه		یافته
	شاهد	مورد	
< ۰/۰۰۱	۳۳/۳۰	۰/۱۸	درصد نکروز سلولی
۰/۱۶۰	۲/۵۰ ± ۱/۰۵	۴/۰۰ ± ۲/۱۹	چگالی عروقی
۰/۱۷۰	۰/۶۸ ± ۰/۳۱	۰/۵۵ ± ۰/۳۷	ماست سل
۰/۰۰۶	۵/۸۳ ± ۳/۷۱	۰/۵۳ ± ۰/۳۱	انفیلتراسیون سلولی

### بحث

امروزه، استفاده از فلاپ‌های پوستی جهت درمان دیفکت‌های ایجاد شده به علل مختلف، بسیار شایع شده است ولی همچنان چالش‌های



ضروری در بیشتر پدیده‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک به شمار می‌رود (۲۰).

به منظور حفظ بافت‌های اپیتلیال، وجود استروما ضروری می‌باشد و هر گونه تغییری در اپیتلیوم بر روی استروما تأثیرگذار می‌باشد (۲۰). عروق خونی ایجاد شده در استروما، یکی از عوامل ضروری برای رشد اپیتلیوم است و رگ سازی بیشتر در یک ضایعه، نشان دهنده‌ی متابولیسم بافتی بیشتر آن است و می‌تواند پیش‌گویی کننده‌ی میزان رشد و رفتار تهاجمی آن باشد (۲۰).

در بخش دیگری از مطالعه‌ی حاضر، به بررسی نکروز در بافت‌های سالم ارسالی به آزمایشگاه پرداخته شد که در گروهی که تحت تزریق بوتاکس قرار گرفته بودند، موردی از نکروز سلولی دیده نشد؛ در صورتی که در نمونه‌های مربوط فلاپ‌های بدون تزریق بوتاکس (گروه شاهد)، در ناحیه‌ی بافت سالم هم‌سطح با نمونه‌های تزریق شده‌ی بوتاکس، ۳۳/۳ درصد نکروز گزارش گردید. این بدان معنا می‌باشد که مشاهدات گروس و ظاهری با یافته‌های میکروسکوپی نیز مطابقت دارد و عدم ایجاد نکروز در گروه دریافت کننده‌ی بوتاکس، یک تصادف یا اتفاق نیست؛ بلکه این رخداد، افزایش چگالی عروقی در فلاپ‌ها می‌باشد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر، نشان دهنده‌ی میزان بالاتر نکروز در نمونه‌های بدون تزریق بوتاکس می‌باشد و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود داشت. هر چند که مطالعات اندکی در ارتباط با تغییرات پاتولوژیک در فلاپ‌های ایجاد شده انجام گرفته است (۱۶).

نتیجه‌گیری نهایی این که تزریق بوتاکس در فلاپ‌های پوستی خرگوش، منجر به کاهش نکروز و افزایش چگالی عروقی می‌گردد و احتمال می‌رود تزریق آن با بقای بیشتر فلاپ پوستی همراه باشد.

### تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه دکتری فوق تخصصی در رشته‌ی جراحی پلاستیک است که با شماره‌ی ۳۹۵۰۸۹ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب شد و با حمایت و پشتیبانی این معاونت، به انجام رسید. از این رو، نویسندگان مقاله از حمایت‌های این معاونت تقدیر و تشکر می‌نمایند.

فراوانی در این زمینه وجود دارد که از جمله آنها می‌توان به نکروز و از دست رفتن فلاپ اشاره نمود. در این مطالعه تجربی این فرضیه مورد آزمون قرار گرفت که تزریق بوتاکس در فلاپ‌های برداشته شده از نکروز آن جلوگیری می‌کند. همچنین، در این مطالعه جهت تأثیر بیشتر بوتاکس، یک هفته قبل از انجام فلاپ تزریق بوتاکس انجام شد.

برابر نتایج به دست آمده، مساحت فلاپ در هنگام فلاپ‌برداری در تمامی نمونه‌ها مساوی بود، اما در یک هفته و سه هفته بعد، اختلاف دو گروه معنی‌دار شد و مساحت فلاپ در گروه مورد به طور معنی‌داری بیشتر بود و به طور متقابل، سطح نکروز شده در گروه شاهد بیشتر بود؛ ضمن این که در طی مدت مطالعه، عارضه‌ی ناخواسته‌ای همچون مرگ و میر، عفونت، خون‌ریزی، باز شدن زخم و همانوم در نمونه‌ها دیده نشد.

اثر بوتاکس در بقای فلاپ و همچنین، ماندگاری بافت‌های پیوندی در مطالعات زیادی مورد بررسی قرار نگرفته است؛ هر چند که امروزه استفاده از آن رواج یافته است. Ishikawa و همکاران، در مطالعه‌ی خود بر روی نمونه‌های خرگوش نشان دادند که تزریق بوتاکس با افزایش دیامتر عروقی منجر به خون‌رسانی بیشتر به فلاپ و در نتیجه، نکروز کمتر آن می‌گردد (۱۷). همچنین، در مطالعه‌ی دیگر، تزریق بوتاکس با افزایش فلوی بافت پیوند شده همراه بوده است (۱۸).

در مطالعه‌ی Chenwang و همکاران، اثر تزریق بوتاکس در ماندگاری فلاپ‌های برداشته شده در خرگوش، تحت بررسی قرار گرفت (۱۹)؛ برابر نتایج این مطالعه، میانگین مساحت فلاپ در ۱۷ روز بعد از شروع مداخله در گروه تحت تزریق بوتاکس، به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بوده است.

یافته‌های پاتولوژیک در دو گروه نشان داد که در گروه تحت تزریق بوتاکس، تجمع سلول‌های پلی‌مورفونوکلوثر به طور معنی‌داری بیشتر بود ( $P = 0/006$ ) و هر چند که از نظر تعداد ماست سل و چگالی عروقی تفاوتی بین دو گروه دیده نشد، اما نمونه‌های تحت تزریق بوتاکس، در سه هفته بعد از فلاپ، از چگالی عروقی بالاتری برخوردار بودند. به هر حال، مطالعات و تجربیات مختلف در نمونه‌های انسانی و حیوانی نشان داده است که آنژیوژنز، یک بخش

### References

- Ozturk CN, Tezel E, Yalcin O. Evaluation of the effects of losartan on a random pattern skin flap model in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2011; 17(2): 97-102.
- Arnold PB, Campbell CA, Rodeheaver G, Merritt W, Morgan RF, Drake DB. Modification of blood vessel diameter following perivascular application of botulinum toxin-A. *Hand (NY)* 2009; 4(3): 302-7.
- Arnold PB, Merritt W, Rodeheaver GT, Campbell CA, Morgan RF, Drake DB. Effects of perivascular Botulinum Toxin-A application on vascular smooth muscle and flap viability in the rat. *Ann Plast Surg* 2009; 62(5): 463-7.
- Turton K, Chaddock JA, Acharya KR. Botulinum and

- tetanus neurotoxins: Structure, function and therapeutic utility. *Trends Biochem Sci* 2002; 27(11): 552-8.
5. Morris JL, Jobling P, Gibbins IL. Botulinum neurotoxin A attenuates release of norepinephrine but not NPY from vasoconstrictor neurons. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283(6): H2627-H2635.
  6. Clemens MW, Higgins JP, Wilgis EF. Prevention of anastomotic thrombosis by botulinum toxin a in an animal model. *Plast Reconstr Surg* 2009; 123(1): 64-70.
  7. Yokoyama T, Kadota S, Takeuchi K, Tosa Y, Kadomatsu K, Shimizu Y, et al. Changes in the blood flow and prevention of vasospasm of the femoral artery by topical application of lidocaine in rats. *Ann Plast Surg* 2011; 67(2): 178-83.
  8. Schweizer DF, Schweizer R, Zhang S, Kamat P, Contaldo C, Rieben R, et al. Botulinum toxin A and B raise blood flow and increase survival of critically ischemic skin flaps. *J Surg Res* 2013; 184(2): 1205-13.
  9. Arnold PB, Fang T, Songcharoen SJ, Ziakas G, Zhang F. Inflammatory response and survival of pedicled abdominal flaps in a rat model after perivascular application of botulinum toxin type A. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133(4): 491e-8e.
  10. Kim YS, Roh TS, Lee WJ, Yoo WM, Tark KC. The effect of botulinum toxin A on skin flap survival in rats. *Wound Repair Regen* 2009; 17(3): 411-7.
  11. Duan CW, Bao SW, Xu G, Jiang H, Li SK. Effect of the botulinum toxin type A on myocutaneous flap expansion in minipigs model. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi* 2011; 27(1): 31-5. [In Chinese].
  12. Fathi M, Fathi H, Mazloumi M, Khalilzadeh O, Amanpour S, Meysamie A, et al. Preventive effect of botulinum toxin A in microanastomotic thrombosis: A rabbit model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63(10): e720-e724.
  13. Park BY, Kim HK, Kim WS, Bae TH. The effect of botulinum toxin B pretreatment to the blood flow in the microvascular anastomosis. *Ann Plast Surg* 2014; 72(2): 214-9.
  14. Kim TK, Oh EJ, Chung JY, Park JW, Cho BC, Chung HY. The effects of botulinum toxin A on the survival of a random cutaneous flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62(7): 906-13.
  15. Hershey JC, Baskin EP, Glass JD, Hartman HA, Gilberto DB, Rogers IT, et al. Revascularization in the rabbit hindlimb: Dissociation between capillary sprouting and arteriogenesis. *Cardiovasc Res* 2001; 49(3): 618-25.
  16. Newton DJ, McLeod GA, Khan F, Belch JJ. Mechanisms influencing the vasoactive effects of lidocaine in human skin. *Anaesthesia* 2007; 62(2): 146-50.
  17. Ishikawa H, Mitsui Y, Yoshitomi T, Mashimo K, Aoki S, Mukuno K, et al. Presynaptic effects of botulinum toxin type A on the neuronally evoked response of albino and pigmented rabbit iris sphincter and dilator muscles. *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44(2): 106-9.
  18. Oppikofer C. Checklists in Plastic Surgery: A Powerful Safety Tool (If Used Correctly!) [Online]. [cited 2014 Mar 1]; Available from: URL: [http://www.plasticsurgerypulsenews.com/8/article\\_dt1.php?QnCategoryID=77&QnArticleID=172](http://www.plasticsurgerypulsenews.com/8/article_dt1.php?QnCategoryID=77&QnArticleID=172)
  19. Chenwang D, Shiwei B, Dashan Y, Qiang L, Bin C, Muxin Z, et al. Application of botulinum toxin type A in myocutaneous flap expansion. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124(5): 1450-7.
  20. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins basic pathology. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2012. p. 66-7, 191-2.

## The Effect of Botox on Skin Flap Survival Rate in Rabbits in Torabinejad Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Iran, 2015-2016

Mehdi Rasti<sup>1</sup>, Mohamadreza Moghadamnia<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Considering the effects of Botox, the present study aimed to determine the effect of Botox injection in survival of skin flap in rabbits. If positive effect, we can help to increase skin flap survival.

**Methods:** In an experimental study, 6 New-Zealand rabbits were selected and each rabbit was used for two separate skin flap surgeries. Initially, two flaps were designed for each rabbit and 12 units of Botox were injected into one of them. During the first week after the Botox injection, flap was removed and sutured again. Skin necrosis was clinically studied at one and three weeks after flap removing and three weeks after flap removing in laboratory methods.

**Findings:** One week after the intervention, the average necrotic areas were  $5.00 \pm 1.79$  and  $13.33 \pm 2.07$  cm<sup>2</sup> in the experimental and control groups, respectively ( $P < 0.001$ ). These amounts were  $5.00 \pm 1.79$  and  $13.67 \pm 2.34$  cm<sup>2</sup> after three weeks, respectively ( $P < 0.001$ ); and mean changes of necrotic area during a three-week period was different between the two groups ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Injection of Botox in the rabbit flaps leads to decrease of skin necrosis and increase of vascular density; probably, Botox injection can increase flaps survival.

**Keywords:** Skin, Flap, Botox, Necrosis

**Citation:** Rasti M, Moghadamnia M. The Effect of Botox on Skin Flap Survival Rate in Rabbits in Torabinejad research center of Isfahan n University of Medical Sciences during 2015-2016. J Isfahan Med Sch 2017; 35(443): 1050-5.

1- Associate Professor, Department of Plastic Surgery, Shahid Chamran Hospital, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Resident, Department of Plastic Surgery, Shahid Chamran Hospital, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Mohamadreza Moghadamnia, Email: mmmnia@yahoo.com

## مقایسه‌ی روش‌های سنجش (MTT) Thiazolyl Blue و (SRB) Sulforhodamine B در تعیین اثر ضد تکثیری برومیلین بر رده‌ی سلول‌های سرطانی 4T1، AGS و PC3

فرزانه رئیسی<sup>۱</sup>، الهام رئیسی<sup>۲</sup>، داریوش شهبازی گهرویی<sup>۳</sup>، اسفندیار حیدریان<sup>۴</sup>، فاطمه امینی<sup>۵</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** همه‌ی عوامل طبیعی ضد سرطانی، به طور اساسی سیتوتوکسیک هستند و اغلب به صورت مهار تکثیر سلولی عمل می‌کنند، اما مکانیزم‌های مختلفی دارند. از دو روش سنجش Thiazolyl blue [3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-terazoliumbromide] یا MTT و Sulforhodamine B (SRB) برای ارزیابی رشد سلول‌ها استفاده می‌شود. هدف از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی روش‌های سنجش MTT و SRB برای بررسی اثر سیتوتوکسیک دارو بر روی رده‌های سلول‌های سرطانی بود.

**روش‌ها:** رده‌ی سلولی سرطان پستان موش (4T1)، سرطان معده‌ی انسانی (AGS) و سرطان پروستات انسانی (PC3) با غلظت‌های متفاوت برومیلین و در زمان‌های متفاوت در انکوباتور نگهداری شدند. به منظور بررسی اثر برومیلین بر رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی مورد مطالعه، روش‌های سنجش MTT و SRB به کار برده شد. نتایج گروه‌های مورد مطالعه با استفاده از آزمون‌های غیر پارامتریک Kruskal-Wallis و آزمون تکمیلی Dunn مورد مقایسه قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** رشد و بقای سلول‌های 4T1، AGS و PC3 در غلظت‌های مختلف برومیلین و زمان‌های متفاوت انکوباسیون، کاهش یافت. هر دو روش سنجش MTT و SRB، به صورت مشابهی کاهش بقای سلول‌های سرطانی، صرف نظر از نوع و فنوتیپ، را بعد از درمان با برومیلین نشان دادند.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس یافته‌های این مطالعه، روش‌های سنجش MTT و SRB به طور قابل قبولی اثرات ضد تکثیری برومیلین بر روی سلول‌های سرطانی مورد مطالعه را نشان دادند.

**واژگان کلیدی:** برومیلین، سلول سرطانی، تکثیر سلولی، Sulforhodamine B، Thiazolyl blue

**ارجاع:** رئیسی فرزانه، رئیسی الهام، شهبازی گهرویی داریوش، حیدریان اسفندیار، امینی فاطمه. **مقایسه‌ی روش‌های سنجش (MTT) Thiazolyl Blue و (SRB) Sulforhodamine B در تعیین اثر ضد تکثیری برومیلین بر رده‌ی سلول‌های سرطانی 4T1، AGS و PC3.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان

۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۳): ۱۰۶۱-۱۰۵۶

### مقدمه

استفراغ هستند (۲). در نتیجه، بخش قابل توجهی از کشف دارو در ۴۰ سال گذشته، بر عوامل پیش‌گیری کننده و یا درمان سرطان متمرکز شده است (۱).

در این راستا، برومیلین یکی از این عوامل طبیعی می‌باشد. برومیلین، نام عمومی خانواده‌ی آنزیم‌های پروتئولیتیک سولفیدریل به دست آمده از آناناس است و در بیماری‌های قلبی، آرتروز روماتوئید،

در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه، سرطان یکی از سه علت شایع مرگ و میر است. درمان سرطان شامل جراحی، پرتودرمانی، شیمی‌درمانی و اغلب ترکیبی از دو یا هر سه می‌باشد (۱). شیمی‌درمانی، عوارض جانبی بسیاری دارد. رایج‌ترین عوارض جانبی ناشی از شیمی‌درمانی، نوتروپنی، ورم دهان، موکوزیت، اسهال و

- ۱- پژوهشگر، مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی، پژوهشکده‌ی علوم پایه‌ی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
- ۲- استادیار، مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی، پژوهشکده‌ی علوم پایه‌ی سلامت و گروه فیزیک پزشکی و پرتوشناسی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
- ۳- استاد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- استاد، مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی، پژوهشکده‌ی علوم پایه‌ی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
- ۵- دانشجوی کارشناسی ارشد، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

Email: raeisi.e@skums.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: الهام رئیسی

روش‌های سنجش MTT و SRB بود.

### روش‌ها

در این مطالعه‌ی تجربی، رده‌ی سلول‌های سرطانی AGS، 4T1 و PC3 از انستیتو پاستور ایران و تریپسین ۰/۲۵ درصد، محیط کشت Roswell Park Memorial Institute-1640 (RPMI-1640)، Fetal bovine serum (FBS) و قرص Phosphate buffer saline (PBS) (Gibco)، Sulforhodamine B (SRB) (Trichloroacetic acid (TCA) و Acid acetic (TCA) (hydroxymethyl) Aminomethane (Tris) (آمریکا) و برومیلین (Merck, Germany) Dimethyl sulfoxide (DMSO) و MTT (Sigma، آمریکا) از شرکت خریداری شدند.

برومیلین در محیط کشت حل شد تا غلظت‌های مناسب برای مطالعه آماده گردد. محیط مورد نیاز برای سلول‌های سرطانی، با اضافه کردن ۱ درصد محلول آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین/استرپتومایسین و ۱۰ درصد FBS به RPMI-1640 تهیه شد. سلول‌های سرطانی، در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و  $CO_2$  ۵ درصد انکوبه شدند. اثر برومیلین بر رشد و تکثیر سلول‌های AGS، 4T1 و PC3 با روش‌های سنجش MTT و SRB بررسی شد. در هر دو روش، تعداد  $10^3 \times 5$  سلول در ۲۰۰ میکرولیتر محیط کشت در هر چاهک از پلیت ۹۶ خانه با غلظت‌های متفاوت برومیلین ۵، ۱۰، ۲۰، ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰، ۴۰۰ و ۶۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر در زمان‌های متفاوت ۲۴ و ۴۸ ساعت درمان شدند.

در روش SRB، بعد از درمان، Trichloroacetic acid (TCA) اضافه و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. سپس، ۵ بار با آب شستشو داده شد. بعد از خشک شدن، محلول Sulforhodamine B ۰/۴ درصد حل شده در Acid acetic ۱ درصد اضافه شد. سپس، ۵ بار با Acid acetic ۱ درصد شستشو داده شد و بعد از خشک شدن و اضافه کردن ۱۰ میلی‌مولار جذب نوری هر چاهک با استفاده از دستگاه ELISA (Stat Fax-2100, Spain) در طول موج ۵۷۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. در روش MTT، بعد از اتمام درمان، ۲۰۰ میکرولیتر محلول MTT (در غلظت ۱۲ میلی‌مولار) اضافه شده به هر چاهک، ۴ ساعت انکوبه شد. آن گاه، ۲۰۰ میکرولیتر دی‌متیل سولفوکساید اضافه شد و بعد از ۲۰ دقیقه انکوباسیون، جذب نوری هر چاهک با استفاده از دستگاه ELISA (Stat Fax-2100, Spain) در طول موج ۵۷۰ نانومتر اندازه‌گیری گردید.

منحنی درصد بقای سلول‌ها در غلظت‌های متفاوت برومیلین بر اساس محاسبات توسط فرمول  $100 \times$  (جذب نوری گروه شاهد/جذب نوری گروه درمانی) = درصد بقای سلول‌ها رسم

سینوزیت، صدمات جراحی و دبریدمان زخم مفید است (۳). برومیلین، خواص ضد التهاب، ضد ترموبوز و ضد سرطان دارد (۴). برومیلین، به خوبی در بدن پس از تجویز خوراکی بدون هیچ عوارض جانبی حتی پس از استفاده‌ی طولانی مدت جذب می‌شود (۵).

بر اساس مطالعات سلولی، حیوانی و بالینی متعددی، برومیلین به تنهایی و یا در ترکیب با داروهای دیگر، رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی مختلفی نظیر پستان، ملانوما، سارکوما، معده و کولون را مختل می‌کند (۶-۹).

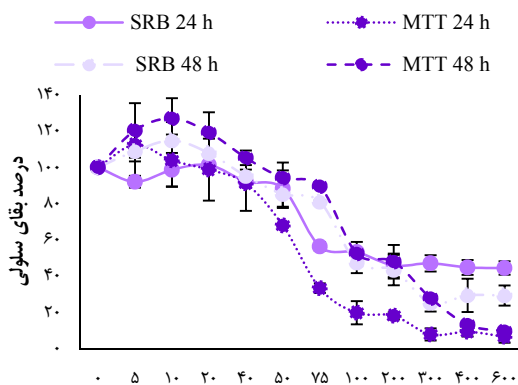
همه‌ی عوامل طبیعی، به خودی خود سمیت سلولی دارند و اغلب به صورت مهار تکثیر سلولی، اما با مکانیسم‌های مختلف عمل می‌کنند (۱). دو روش معمول ارزیابی فعالیت سمیت سلولی شامل Thiazolyl blue [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-terazoliumbromide] یا MTT [SRB Sulphorhodamine B] می‌باشد (۱).

روش MTT اولین بار در سال ۱۹۸۶، روش آنزیماتیک به عنوان سوبسترای واکنش از نمک‌های محلول تترازولیوم معرفی شد (۱۰). اساس این روش، شکستن نمک MTT توسط آنزیم سوکسینات دهیدروژناز میتوکندریایی سلول‌های زنده است. نتیجه‌ی این فعالیت، ایجاد بلورهای نامحلول فورمازان ارغوانی رنگ است که توسط دی‌متیل سولفوکساید (Dimethyl sulfoxide یا DMSO) به صورت محلول در می‌آیند. هر چه سلول‌ها فعال‌تر و تعدادشان بیشتر باشد، میزان رنگ ایجاد شده بیشتر است. جذب نوری رنگ ارغوانی ظاهر شده در طول موج ۴۹۰-۵۴۰ نانومتر با استفاده از روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) اندازه‌گیری می‌شود (۱۱). از محدودیت‌های MTT زمان مورد نیاز برای انکوباسیون و رابطه‌ی غیر خطی بین جذب نوری و تعداد سلول می‌باشد (۱۲-۱۳).

روش دوم ارزیابی سمیت سلولی، SRB می‌باشد که حساسیت بالاتر و رابطه‌ی خطی بیشتری با تعداد سلول دارد و میزان رنگ‌آمیزی آن، مستقل از تعداد سلول می‌باشد (۱۴، ۱). SRB متکی به جذب بار منفی رنگ صورتی SRB، Aminoxanthine توسط اسیدهای آمینه‌ی اساسی در سلول است. هر چه تعداد سلول بیشتر باشد، مقدار رنگ ایجاد شده بیشتر است و پس از تثبیت شدن، زمانی که سلول‌ها تجزیه می‌شوند، رنگ منتشر شده شدیدتر می‌شود و بیشتر جذب می‌دهد (۱۴). سنجش SRB حساس، ساده، قابل تکرار و سریع‌تر از سنجش با اساس Formazan و سیگنال به نوبت خطی است (۱۵).

با توجه به محدودیت‌های MTT و مزایای SRB، مطالعات بیشتری به منظور مقایسه‌ی بیشتر این دو روش وجود دارد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر ضد تکثیری برومیلین بر روی سلول‌های سرطانی پستان (4T1)، معده (AGS) و پروستات (PC3) با

مقدار درصد زیست‌پذیری برومیلین بر روی سلول‌های سرطانی 4T1 در زمان ۲۴ ساعت انکوباسیون با استفاده از روش‌های MTT و SRB به ترتیب ۱۰۰ و ۶۵ میکروگرم/میلی‌لیتر و پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون ۱۲۰ و ۸۵ میکروگرم/میلی‌لیتر به دست آمد.

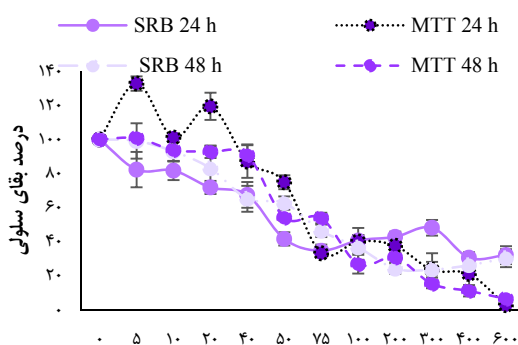


شکل ۲. مقایسه‌ی بین تغییرات درصد بقای سلول‌های AGS بر حسب غلظت‌های متفاوت برومیلین بین روش‌های

3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-(SRB) Sulforhodamine B و (MTT) terazoliumbromide

در زمان‌های انکوباسیون ۲۴ و ۴۸ ساعت

در سلول‌های سرطانی AGS، میزان درصد زیست‌پذیری برومیلین در زمان ۲۴ ساعت انکوباسیون با استفاده از روش‌های MTT و SRB به ترتیب ۶۵ و ۶۵ میکروگرم/میلی‌لیتر و پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون ۱۶۰ و ۱۲۵ میکروگرم/میلی‌لیتر بود.



شکل ۳. مقایسه‌ی بین تغییرات درصد بقای سلول‌های PC3 بر حسب غلظت‌های متفاوت برومیلین بین روش‌های

3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-(SRB) Sulforhodamine B و (MTT) terazoliumbromide

در زمان‌های انکوباسیون ۲۴ و ۴۸ ساعت

شد. درصد زیست‌پذیری سلول‌های سرطانی (Half-maximal inhibitory concentration یا IC50 معادل غلظت برومیلین منجر به مهار ۵۰ درصد سلول‌های تحت درمانی) بر اساس منحنی رسم شده تعیین گردید.

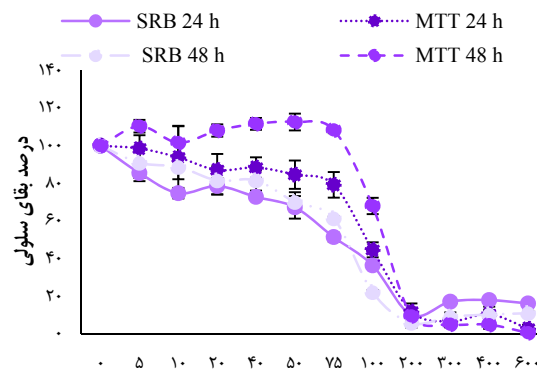
پردازش داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Prism graphpad (version 5, GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA) بعد از تکرار سه بار تمام آزمایش‌ها انجام شد. نتایج گروه‌های مورد مطالعه با استفاده از آزمون‌های غیر پارامتریک Kruskal-Wallis و آزمون تکمیلی Dunn انجام گرفت.

شاخص‌های آماری شامل میانگین داده‌ها و انحراف‌های آن‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار نمایش داده شد و سطح معنی‌داری در  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

سلول‌های سرطانی پستان (4T1)، معده (AGS) و پروستات (PC3) در زمان‌های ۲۴ و ۴۸ ساعت با غلظت‌های مختلف برومیلین انکوباسیون شدند. مقدار درصد بقای سلول‌ها با استفاده از میزان چگالی نوری خوانده شده بعد از انجام آزمون MTT و SRB اندازه‌گیری شد.

نتایج به صورت درصد بقای سلول‌ها بر حسب غلظت‌های متفاوت برومیلین به صورت میکروگرم/میلی‌لیتر و آزمون‌های مختلف MTT و SRB و زمان‌های متفاوت انکوباسیون ۲۴ و ۴۸ ساعت در سلول‌های مختلف 4T1، AGS و PC3 در شکل‌های ۱-۳ نشان داده شدند.



شکل ۱. مقایسه‌ی بین تغییرات درصد بقای سلول‌های 4T1 بر حسب غلظت‌های متفاوت برومیلین بین روش‌های

3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-(SRB) Sulforhodamine B و (MTT) terazoliumbromide

در زمان‌های انکوباسیون ۲۴ و ۴۸ ساعت (۹)

روش SRB، همبستگی بهتری بین رنگ‌آمیزی و تعداد سلول نسبت به روش MTT وجود دارد (۱۸). van Tonder و همکاران، در مطالعه‌ای با مقایسه‌ی MTT با سه روش سنجش دیگر از جمله SRB، به این نتیجه رسیدند که روش SRB نسبت به MTT در تعیین اثرات سمیت سلولی اولیه، از لحاظ اقتصادی و زمانی مقرون به صرفه‌تر می‌باشد (۱۳).

در مطالعه‌ی قبلی، اثر برومیلین بر روی سلول‌های سرطانی 4T1 در زمان‌های انکوباسیون ۲، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت با استفاده از آزمون MTT بررسی گردید (۹). مطالعه‌ی حاضر، مقایسه‌ی بین نتایج روش‌های MTT و SRB حاصل از اثر برومیلین در سه رده‌ی سلول سرطانی پستان (4T1)، معده (AGS) و پروستات (PC3) در زمان‌های ۲۴ و ۴۸ ساعت را نشان می‌دهد. با توجه به یافته‌های مطالعات حاضر، نتایج حاصل از MTT و SRB مستقل از نوع سلول، مشابه هستند و اختلاف معنی‌داری بین نتایج MTT و SRB وجود ندارد. همچنین، یافته‌ها نشان دادند که نتایج MTT و SRB مستقل از زمان، مشابه هستند. نتایج حاصل از این مطالعه، با مطالعه‌ی همکاران Banasiak و همکاران (۱۲) در توافق کم، اما با مطالعات Griffon و همکاران (۱۷)، Wu و همکاران (۱۶)، Perez و همکاران (۱۸) و van Tonder و همکاران (۱۳) در توافق بالایی است. در مطالعه‌ی Banasiak و همکاران (۱۲)، به دلیل بالا بودن تعداد سلول‌ها، جذب با روش MTT غیر خطی بوده و این امر، دلیل تفاوت جزئی با نتایج SRB بوده است؛ در صورتی که در مطالعه‌ی حاضر، تعداد سلول‌ها زیاد نبود و در نتیجه، جذب در هر دو روش MTT و SRB به صورت خطی بود و نتایج حاصل از هر دو روش مشابه بودند. با توجه به محدودیت‌های روش MTT و مزایای روش SRB، می‌توان پیش‌بینی کرد که استفاده از روش SRB به منظور بررسی اثر سمیت سلولی و دیگر کاربردها افزایش می‌یابد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله، برگرفته از طرح‌های پژوهشی (به شماره‌های ۲۰۷۴ و ۲۲۴۶) مصوب معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد بود و با حمایت مالی این معاونت انجام شد. همچنین، از خانم فاطمه هیبتی، محقق مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی، پژوهشکده‌ی علوم پایه‌ی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد که در انجام بخشی از کشت سلول همکاری داشته‌اند، تشکر و قدردانی می‌شود.

همچنین، در سلول‌های سرطانی PC3، مقدار درصد زیست‌پذیری برومیلین نیز در زمان ۲۴ ساعت انکوباسیون با استفاده از روش‌های MTT و SRB به ترتیب ۶۵ و ۴۰ میکروگرم/میلی‌لیتر و پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون ۶۵ و ۵۰ میکروگرم/میلی‌لیتر به دست آمد. نتایج مقایسه‌ی مقدار درصد زیست‌پذیری برومیلین بر روی سلول‌های 4T1، AGS و PC3 نشان داد که بین نتایج آزمون‌های MTT و SRB در هر سه سلول سرطانی و در هر دو زمان ۲۴ و ۴۸ ساعت تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P > 0.050$ ).

### بحث

هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر ضد تکثیری برومیلین بر روی سلول‌های سرطانی پستان (4T1)، معده (AGS) و پروستات (PC3) با روش‌های سنجش MTT و SRB بود. روش MTT به طور گسترده برای سنجش سمیت سلولی داروها استفاده شده است. این روش، به عملکرد میتوکندریایی فعال نیاز دارد؛ چرا که از فعالیت آنزیم میتوکندریایی، سوکسینات دهیدروژناز بهره‌گیری می‌کند. بنابراین، روش پیش‌گفته، سلول‌های زنده را تشخیص می‌دهد. نتایج آزمون MTT، ممکن است تحت تأثیر pH و غلظت گلوکز قرار گیرد (۱۲). سنجش SRB به تازگی به عنوان یک روش برای اندازه‌گیری سمیت سلولی داروها گزارش شده است. در این روش، رابطه بین جذب نوری و تعداد سلول خطی برقرار است (۱۶).

مقایسه‌ی بین روش‌های MTT و SRB در تعدادی از مطالعات قبلی انجام شده است. در مطالعه‌ی Banasiak و همکاران، با مقایسه‌ی بین روش‌های MTT و SRB بعد از پرتودهی ۶ رده از سلول‌های سرطانی مثانه، دریافتند که نتایج MTT و SRB تفاوت بسیار کمی با هم داشتند. همچنین، هر دو روش برای تعیین حساسیت پرتویی در بازه کشت پایین، پیشنهاد شده‌اند (۱۲). در مطالعه‌ی Wu و همکاران مقایسه‌ی بین روش‌های MTT و SRB به منظور بررسی اثر ضد توموری ویتامین‌های  $k_1$ ،  $k_2$  و  $k_3$  بر ۱۵ رده سلول سرطانی مختلف انجام شد. در این مطالعه، نتایج MTT و SRB مشابه بودند (۱۶). Griffon و همکاران، سنجش‌های MTT و SRB پس از پرتودهی ۶ رده سلول سرطانی تخمدان را مقایسه و بررسی کردند و اختلاف معنی‌داری بین نتایج MTT و SRB مشاهده نکردند (۱۷). Perez و همکاران، اثر سیسپلاتین را بر چندین رده سلولی تخمدان با روش‌های MTT و SRB بررسی و مقایسه کردند. آن‌ها نشان دادند که نتایج حاصل از مقدار درصد زیست‌پذیری سیسپلاتین در روش SRB در همبستگی خوبی با MTT بوده است. با این وجود، در

## References

1. Houghton P, Fang R, Techatanawat I, Steventon G, Hylands PJ, Lee CC. The sulphorhodamine (SRB) assay and other approaches to testing plant extracts and derived compounds for activities related to reputed anticancer activity. *Methods* 2007; 42(4): 377-87.
2. Hauner K, Maisch P, Retz M. Side effects of chemotherapy. *Urologe A* 2017; 56(4): 472-9. [In German].
3. Agarwal S, Chaudhary B, Bist R, Bacoside A and bromelain relieve dichlorvos induced changes in oxidative responses in mice serum. *Chem Biol Interact* 2016; 254: 173-8.
4. Ramli AN, Aznan TN, Illias RM. Bromelain: From production to commercialisation. *J Sci Food Agric* 2017; 97(5): 1386-95.
5. Pavan R, Jain S, Shraddha, Kumar A. Properties and therapeutic application of bromelain: A review. *Biotechnol Res Int* 2012; 2012: 976203.
6. Chobotova K, Vernallis AB, Majid FA. Bromelain's activity and potential as an anti-cancer agent: Current evidence and perspectives. *Cancer Lett* 2010; 290(2): 148-56.
7. Raeisi E, Shahbazi-Gahrouei D, Heidarian E. Pineapple extract as an efficient anticancer agent in treating human cancer cells. *Front Cancers* 2016; 1(1): e02.
8. Romano B, Fasolino I, Pagano E, Capasso R, Pace S, De Rosa G, et al. The chemopreventive action of bromelain, from pineapple stem (*Ananas comosus* L.), on colon carcinogenesis is related to antiproliferative and proapoptotic effects. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58(3): 457-65.
9. Raeisi F, Raeisi E, Shahbazi-Gahrouei D, Heidarian E, Amiri M, Gholami M. cytotoxicity effect of pineapple extract on breast cancer cells (4T1). *J Isfahan Med Sch* 2016; 34(394): 946-51. [In Persian].
10. Voigt W. Sulforhodamine B assay and chemosensitivity. *Methods Mol Med* 2005; 110: 39-48.
11. Scudiero DA, Shoemaker RH, Paull KD, Monks A, Tierney S, Nofziger TH, et al. Evaluation of a soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines. *Cancer Res* 1988; 48(17): 4827-33.
12. Banasiak D, Barnetson AR, Odell RA, Mameghan H, Russell PJ. Comparison between the clonogenic, MTT, and SRB assays for determining radiosensitivity in a panel of human bladder cancer cell lines and a ureteral cell line. *Radiat Oncol Investig* 1999; 7(2): 77-85.
13. van Tonder A, Joubert AM, Cromarty AD. Limitations of the 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (MTT) assay when compared to three commonly used cell enumeration assays. *BMC Res Notes* 2015; 8: 47.
14. Vichai V, Kirtikara K. Sulforhodamine B colorimetric assay for cytotoxicity screening. *Nat Protoc* 2006; 1(3): 1112-6.
15. Haselsberger K, Peterson DC, Thomas DG, Darling JL. Assay of anticancer drugs in tissue culture: Comparison of a tetrazolium-based assay and a protein binding dye assay in short-term cultures derived from human malignant glioma. *Anticancer Drugs* 1996; 7(3): 331-8.
16. Wu FY, Liao WC, Chang HM. Comparison of antitumor activity of vitamins K1, K2 and K3 on human tumor cells by two (MTT and SRB) cell viability assays. *Life Sci* 1993; 52(22): 1797-804.
17. Griffon G, Merlin JL, Marchal C. Comparison of sulforhodamine B, tetrazolium and clonogenic assays for in vitro radiosensitivity testing in human ovarian cell lines. *Anticancer Drugs* 1995; 6(1): 115-23.
18. Perez RP, Godwin AK, Handel LM, Hamilton TC. A comparison of clonogenic, microtetrazolium and sulforhodamine B assays for determination of cisplatin cytotoxicity in human ovarian carcinoma cell lines. *Eur J Cancer* 1993; 29A(3): 395-9.



## A Comparison of Thiazolyl blue (MTT) versus Sulforhodamine B (SRB) Assay in Assessment of Antiproliferative Effect of Bromelain on 4T1, AGS, and PC3 Cancer Cell Lines

Farzaneh Raeisi<sup>1</sup>, Elham Raeisi<sup>2</sup>, Daryoush Shahbazi-Gahrouei<sup>3</sup>, Esfandiar Heidarian<sup>4</sup>, Fatemeh Amini<sup>5</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** All natural anticancer agents are cytotoxic basically and act mainly by the inhibition cell proliferation; but they have different mechanisms. Two assays, thiazolyl blue [3- (4, 5-dimethylthiazol-2-yl) -2, 5-diphenyl-terazoliumbromide or MTT] and sulforhodamine B (SRB), are used to assess cell growth. This study aimed to compare measurements between MTT and SRB on the cancer cell lines.

**Methods:** Different concentrations of the bromelain were added to cultured cells including mouse breast cancer (4T1), human gastric carcinoma (AGS), and human prostate carcinoma (PC3) cell lines and incubated at 24 and 48 hours. The growth and proliferation rates of the studied cells were investigated using both MTT and SRB assays after treatment with bromelain. The differences between cells were determined using Kruskal-Wallis and Dunns tests.

**Findings:** Bromelain significantly decreased growth and proliferation rate of 4T1, AGS and PC3 cancer cells, in a concentration-dependent manner at different times, in both MTT and SRB assays.

**Conclusion:** Findings showed that both MTT and SRB assays gained similar data regardless of the cell types.

**Keywords:** Bromelain, Neoplasms, Cell proliferation, Thiazolyl blue, Sulforhodamine B

**Citation:** Raeisi F, Raeisi E, Shahbazi-Gahrouei D, Heidarian E, Amini F. A Comparison of Thiazolyl blue (MTT) versus Sulforhodamine B (SRB) Assay in Assessment of Antiproliferative Effect of Bromelain on 4T1, AGS, and PC3 Cancer Cell Lines. J Isfahan Med Sch 2017; 35(443): 1056-61.

1- Researcher, Clinical Biochemistry Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

2- Assistant Professor, Clinical Biochemistry Research Center, Basic Health Sciences Institute AND Department of Medical Physics and Radiology, School of Allied Medical Sciences, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

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

4- Professor, Clinical Biochemistry Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

5- MSc Student, Student Research Committee, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

**Corresponding Author:** Elham Raeisi, Email: raeisi.e@skums.ac.ir

## سنجش میزان بیان ژن‌های *mecA* و *blaZ* در سویه‌های *Staphylococcus Aureus* مقاوم به متی‌سیلین و تعیین ارتباط الگوی بیان ژنی آن‌ها

حامد طهماسبی<sup>۱</sup>، بهروز زینی<sup>۲</sup>، ساناز ده‌باشی<sup>۳</sup>، حمید معتمدی<sup>۴</sup>، مهسا وفایی‌فر<sup>۵</sup>، فریبا کرامت<sup>۶</sup>، محمدرضا عربستانی<sup>۶</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** مقاومت به بتالاکتام‌ها، از مهم‌ترین ویژگی‌های *Staphylococcus aureus* (S. aureus) به شمار می‌رود. این احتمال وجود دارد که میزان مقاومت در سویه‌های مقاوم و بیان ژن‌های عامل مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتامی، در *S. aureus* متفاوت باشد. از این رو، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، تعیین میزان بیان ژن‌های *mecA* و *blaZ* در سویه‌های *S. aureus* مقاوم به متی‌سیلین و تعیین ارتباط الگوی بیان ژنی بود.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی تجربی-تحلیلی، ۱۲۰ ایزوله‌ی بالینی *S. aureus* مقاوم به متی‌سیلین با آزمایش‌های فوتوتیپی از نمونه‌های بالینی مختلف، جداسازی شد. جهت بررسی کیفی ژن‌های *mecA* و *blaZ* در ایزوله‌های مقاوم، از روش Polymerase chain reaction (PCR) استفاده گردید. همچنین، جهت سنجش کمی ژن‌ها، از روش Real-time PCR مبتنی بر سایبرگرین ۱ استفاده شد. به منظور آنالیز داده‌های به دست آمده، از نرم‌افزارهای RG-REST و SPSS استفاده شد.

**یافته‌ها:** در این مطالعه، از مجموع ۱۲۰ ایزوله‌ی *S. aureus* مقاوم به متی‌سیلین، ۱۰۵ ایزوله (۸۷/۵ درصد) دارای ژن *blaZ* بودند. در این بین، متنوع‌ترین تغییرات بیان ژنی مربوط به نمونه‌های خون و ادرار بود؛ به طوری که افزایش بیان در نمونه‌های خون و زخم و ادرار به میزان چشم‌گیری بیشتر از سایر نمونه‌های بالینی بود. همچنین، بین میزان بیان ژن *mecA* و *blaZ* در ایزوله‌های بالینی *S. aureus* و نمونه‌های بالینی مختلف، ارتباط معنی‌داری مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج حاصل از این پژوهش، مؤید عدم استفاده از دزهای مشابه آنتی‌بیوتیک در درمان عفونت‌های ناشی از *S. aureus* در بخش‌های مختلف است.

**واژگان کلیدی:** بیان ژن، بتالاکتام، مقاومت دارویی، مقاومت به متی‌سیلین، *Staphylococcus aureus*

**ارجاع:** طهماسبی حامد، زینی بهروز، ده‌باشی ساناز، معتمدی حمید، وفایی‌فر مهسا، کرامت فریبا، عربستانی محمدرضا. **سنجش میزان بیان ژن‌های *mecA* و *blaZ* در سویه‌های *Staphylococcus Aureus* مقاوم به متی‌سیلین و تعیین ارتباط الگوی بیان ژنی آن‌ها.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان

۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۳): ۱۰۶۷-۱۰۶۲

اثر مهارى دارند. مکانیسم اصلی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام در انواع *Staphylococcus* در دو دسته‌ی کلی تقسیم‌بندی می‌شود (۱).

اولین مورد غیر فعال کردن پنی‌سیلین به واسطه‌ی هیدرولیز، حلقه‌ی بتالاکتام می‌باشد. مورد دوم، تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز و دیواره‌ی پروتئین Penicillin-binding proteins (PBPs) می‌باشد که سبب

### مقدمه

عفونت‌های ناشی از *Staphylococcus aureus* (S. aureus) که از دامنه‌ی گسترده‌ای برخوردار هستند، با استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتامی درمان می‌شوند. آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتامی، گروهی از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشند که نسبت به آنزیم‌های دخیل در ترانس‌پپتیداسیون پپتیدوگلیکان (Transpeptidation peptidoglycan)

۱- گروه میکروب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

۲- گروه میکروب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۳- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۴- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۵- استاد، مرکز تحقیقات بروسولوز، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۶- دانشیار، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

Email: mohammad.arabestani@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: محمدرضا عربستانی

## روش‌ها

در این مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی که با استفاده از روش نمونه‌گیری آسان و در دسترس انجام شد، طی یک دوره‌ی ۹ ماهه، ۳۷۲ نمونه‌ی بالینی از بیماران بستری در بخش‌های مختلف مراکز درمانی دانشگاه علوم پزشکی همدان در سال ۱۳۹۵ جمع‌آوری شد. بازه‌ی نمونه‌گیری، ماه‌های خرداد تا دی و معیار ورود و خروج، مدت بستری بودن بیماران در بیمارستان تعیین شد. با استفاده از روش‌های مبتنی بر کشت و آزمون‌های بیوشیمیایی صورت گرفته بر روی ایزوله‌های بالینی، در نهایت ۱۸۸ ایزوله‌ی بالینی *S. aureus* جداسازی شد (۱۳-۱۲).

سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین و متی‌سیلین، با استفاده از دیسک‌های متی‌سیلین ۱۰ واحدی و سفوکسیتین ۳۰ میکروگرمی (Mast, UK) با روش Kirby-Bauer disk diffusion تعیین گردید. برای کنترل کیفی و ارزیابی نتایج، از *Staphylococcus aureus* ATCC25923 به عنوان شاهد منفی و *Staphylococcus aureus* ATCC43300 به عنوان شاهد مثبت استفاده شد (۱۴).

استخراج RNA Total با استفاده از کیت REBoEx (شرکت پیشگام، ایران) صورت گرفت و جهت سنتز complementary DNA (cDNA) نیز از کیت سنتز (Eurx, USA) استفاده شد. مراحل نهایی کار، نظیر خلوص‌سنجی RNA Total و cDNA سنتز شده با توجه به مطالعات Ares صورت گرفت و محصولات سنتز شده، جهت آزمایش نهایی در دمای ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند (۱۵).

در این پژوهش، با استفاده از تکنیک Real-time PCR، میزان بیان Messenger RNA (mRNA) ژن‌های مورد نظر با روش کمی نسبی و با استفاده از رنگ سایبرگرین ۱ ارزیابی گردید. میزان تکثیر در چرخه‌هایی که Cycle threshold (CT) نامیده می‌شود، توسط دستگاه ABI Step One Plus (Life Technologies, USA) صورت گرفت. در همه‌ی ژن‌های مورد بررسی، از ژن gmK به عنوان Gene house keeping استفاده شد (۱۶-۱۷).

جهت بررسی Efficiency و شرایط حاکم بر واکنش، نمودار استاندارد رسم گردید. محاسبه‌ی بیان ژن‌ها بر اساس فرمول  $1 + \Delta\Delta Ct$  و مطالعات Pfaffl method انجام پذیرفت که در این بررسی، یک ژن مرجع (Reference) و یک یا چند ژن هدف (Target) وجود داشت (۱۸).

برای تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل از Relative Quantitation و  $\Delta\Delta Ct$ ، از نرم‌افزارهای RG-REST نسخه‌ی ۲۰۰۸ و SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد. از آزمون آماری  $\chi^2$  برای مقایسه‌ی یافته‌های کیفی و از آزمون Independent t برای مقایسه‌ی یافته‌های کمی استفاده گردید.  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

کاهش تمایل به دارو شود و منجر به مقاومت وسیعی نسبت به متی‌سیلین‌های نیمه‌سنتزی، سفالوسپورین‌ها و کرباپنم‌ها می‌شود (۳-۲). بتالاکتام‌ها به طور انتخابی، حلقه‌ی بتالاکتام را باز می‌کنند؛ به نحوی که ساختار تغییر یافته‌ی دارو، نمی‌تواند اتصال مؤثری با PBPs برقرار نماید. بنابراین، اثر تخریبی بر دیواره‌ی سلولی نخواهند داشت (۴). علاوه بر ژن *blaZ*، حضور ژن *mecA* نیز می‌تواند سبب بروز مقاومت به طیف وسیعی از بتالاکتام‌ها نظیر متی‌سیلین و زمینه‌ساز ظهور سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین شود (۵). متی‌سیلین، از جمله آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتامی است که با اتصال به PBPs باعث مهار ترانس‌پپتیدازها، ممانعت از ساخت پپتیدوگلیکان باکتری و به دنبال آن، تخریب دیواره‌ی سلولی می‌شود و در نهایت مرگ باکتری را در پی دارد (۶). از سال ۱۹۶۰ به بعد، مقاومت به متی‌سیلین در بین ایزوله‌های بالینی *S. aureus* مشاهده شد و زمینه‌ی ظهور سویه‌های جدیدی تحت عنوان «*S. aureus* مقاوم به متی‌سیلین» را رقم زد (۷).

ژن *mecA* منجر به بروز *S. aureus* مقاوم به متی‌سیلین می‌شود که بر روی یک کاست ژنتیکی سیار به نام کاست کروموزومی *Staphylococcus mec* قرار دارد (۸-۹). بیان ژن‌های عامل مقاومت به بتالاکتام‌ها و متی‌سیلین، می‌تواند در نمونه‌های بالینی مختلف، متفاوت باشد؛ به طوری که با ایجاد تفاوت در اعضای درگیر عفونت، می‌توان زمینه‌ی تغییر در میزان بیان ژن‌های *mecA* و *blaZ* را فراهم نمود (۱۰).

استفاده از روش‌های کمی وابسته به Real-time PCR (Real-time polymerase chain reaction)، علاوه بر این که می‌تواند الگوی دقیق و سریعی را از نظر میزان فعالیت ژن در اختیار محقق بگذارد، دارای حساسیت و اختصاصیت بالایی می‌باشد (۱۰). ژن *mecA* بر روی کروموزوم و ژن *blaZ* بر روی پلاسمید حمل می‌شود. قرارگیری این ژن‌ها بر روی ترانسپوزون‌های Tn 552، Tn 4002 و Tn 4201، می‌تواند زمینه‌ی انتقال بین سویه‌ای و حتی بین گونه‌ای را فراهم کند. ترشح آنزیم‌های بتالاکتاماز علاوه بر این که باعث ایجاد مقاومت باکتری در برابر داروهای گروه بتالاکتام می‌شود، از طرفی سبب ترشح زیاد آن در برخی سویه‌های فاقد ژن عامل مقاومت به متی‌سیلین و موجب بروز مقاومت کاذب (منفی کاذب) به متی‌سیلین می‌گردد (۱۱).

مطالعه بر روی *blaZ* نشان داده است که این ژن، دارای بخش‌های ساختاری، سرکوبگر و یک مبدل سیگنال می‌باشد که توسط گروه‌های متفاوت *bla* کد می‌شوند (۲). با در نظر گرفتن موارد پیش‌گفته، هدف از انجام این مطالعه، سنجش میزان بیان ژن‌های *mecA* و *blaZ* در سویه‌های *S. aureus* مقاوم به متی‌سیلین و تعیین ارتباط الگوی بیان ژنی آن‌ها قرار داده شد.

به طوری که نمونه‌های جدا شده از زخم و خون، مقادیر بیشتری را از خود نشان دادند (شکل‌های ۱ و ۲).

### بحث

تعیین بیان ژن‌های عامل مقاومت به متی‌سیلین و بتالاکتام‌ها در ایزوله‌های بالینی جدا شده از نمونه‌های بالینی مختلف، الگوی متفاوتی را نشان داد. اطلاعات به دست آمده در این پژوهش، برای ژن *mecA* نمونه‌های بالینی مختلف شامل خون، ادرار، زخم و ترشحات نشان داد که بیان این ژن در ایزوله‌های جدا شده از نمونه‌های خون و زخم، دارای بیشترین مقدار بیان خود بود.

در مطالعه‌ی مشابهی که Arede و همکاران در پرتغال (۱۹) و Chan و همکاران در چین (۱۶) انجام دادند، مشخص شد که میزان بیان ژن *mecA* می‌تواند تحت شرایط متفاوتی تغییر کند. الگوی پراکنش سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین و متی‌سیلین در مطالعه‌ی حاضر، با نتایج مطالعات Chan و همکاران (۱۶) (با شیوع ۹۶ درصدی از ژن *blaZ*) مشابه بود (۱۶). در مطالعه‌ی Robles و همکاران در کشور برزیل، ۹۲ درصد از ایزوله‌ها دارای ژن *blaZ* بودند و مقاومت نسبت به سفازولین ۳۵ درصد گزارش شده بود (۱۷) که بیشتر از مقدار گزارش شده در مطالعه‌ی حاضر می‌باشد.

### یافته‌ها

از ۳۷۲ نمونه‌ی بالینی مختلف، ۱۲۰ ایزوله‌ی بالینی *S. aureus* مقاوم به متی‌سیلین و پنی‌سیلین جدا سازی شد. در این بین، ۲۲ ایزوله (۱۸/۳۳ درصد) از زخم، ۱۶ ایزوله (۱۳/۳۸ درصد) از خون، ۵۴ ایزوله (۴۵/۰۰ درصد) از ادرار، ۱۱ ایزوله (۹/۱۶ درصد) از تراشه، ۱۴ ایزوله (۱۱/۶۶ درصد) از کاتتر و ۳ ایزوله (۲/۶۰۶ درصد) از سواپ به دست آمد. با استفاده از روش Kirby-Bauer disk diffusion، از مجموع ۱۸۸ ایزوله‌ی بالینی *S. aureus*، ۱۲۰ ایزوله (۶۳/۸ درصد) مقاوم به متی‌سیلین و ۱۰۵ ایزوله (۸۷/۵ درصد) نیز مقاوم به پنی‌سیلین بودند. در بررسی بیان ژن‌های *mecA* و *blaZ*، این ژن‌ها در نمونه‌های A12، A6، A4 و A3 دارای کاهش بیان بودند. این نمونه‌ها که از تراشه و سواپ بینی و کاتتر جدا شده بودند، با توجه به CT‌های به دست آمده نسبت به ژن مرجع *gmk*، با کاهش چند برابری بیان نسبت به سایر نمونه‌ها همراه بودند. سایر نمونه‌های مورد بررسی در این مطالعه که از خون، ادرار و زخم بودند، همگی با افزایش میزان بیان ژن‌های مورد مطالعه همراه بودند. ایزوله‌های A8، A9، A10 و A11 که همگی از نمونه‌های خون جدا شده بودند، دارای بیشترین بیان ژنی *mecA* و *blaZ* بودند (جدول ۱). نمودارهای مربوط به تکثیر دو ژن *mecA* و *blaZ* نشان دهنده‌ی فعالیت قابل توجه برخی از نمونه‌های بالینی در  $\Delta Rn$ ‌های بالا بود؛

جدول ۱. اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار REST نسخه‌ی ۲۰۰۸ برای ژن‌های *mecA* و *blaZ* در ایزوله‌های بالینی *Staphylococcus aureus*

$\mu$ -AACT		<i>mecA</i> gene		<i>blaZ</i> gene		<i>gmk</i> gene		PCR efficiency	
		1/1۲۰۰		1/۰۲۹۰		1/۰۹۰۰			
fold induction <i>mecA</i>	fold induction <i>blaZ</i>	Ct <i>mecA</i>	Ct <i>blaZ</i>	Ct <i>gmk</i>	Ct values				
۱	۱	۲۹/۰۵	۳۱/۴۳	۲۵/۰۴	Control				
۱/۰۹۷۶۱۱۳۴۹	۳/۶۵۵۹۵۰۷۹	۳۵/۱۱	۲۹/۰۴	۳۴/۰۹	A1				
۱/۲۶۱۹۹۴۸۶۹	۲/۸۸۸۹۹۸۰۳	۳۱/۴۳	۳۱/۸۸	۳۰/۸۷	A2				
۰/۸۷۰۹۶۲۴	۲/۵۲۶۸۷۳۲۸۸	۲۸/۳۳	۳۳/۴۹	۲۲/۴۹	A3				
۰/۵۲۶۸۰۲۲۵۹	۴/۸۴۷۶۹۸۶۱۹	۳۷/۷۷	۳۷/۷۷	۲۹/۰۷	A4				
۱/۰۹۷۶۱۱۳۴۹	۸/۰۶۱۹۷۶۵۱۱	۳۵/۱۱	۳۵/۱۱	۳۴/۰۹	A5				
۰/۸۰۵۰۸۴۵۸۶	۶/۱۰۱۷۰۸۱۵۱	۳۵/۴۸	۳۵/۴۸	۳۰/۹۸	A6				
۱/۱۹۵۳۹۰۵۴۱	۶/۶۵۵۱۵۳۷۹	۳۱/۸۴	۳۱/۸۴	۳۰/۷۸	A7				
۲/۶۱۴۶۸۳۶۱۴	۴/۵۳۹۷۴۰۳۸۳	۱۸/۰۹	۱۸/۰۹	۲۱/۷۸	A8				
۱/۵۰۷۰۰۲۶۳۱	۶/۲۹۵۰۸۰۸۸۷	۲۸/۵۴	۲۸/۴۵	۲۹/۰۱	A9				
۱/۸۱۷۳۶۱۷۴۳	۶/۱۹۹۶۹۵۴۷۲	۲۶/۰۶	۲۶/۰۶	۲۸/۰۴	A10				
۲/۱۶۷۲۱۰۳۰۱	۳/۶۸۰۸۱۷۱۱۷	۱۷/۸۳	۱۷/۸۳	۱۹/۲۶	A11				
۰/۶۳۹۱۱۳۷۰۲	۳/۵۷۳۲۷۵۸۳۱	۳۱/۸۹	۳۱/۸۹	۲۳/۵۸	A12				
۱/۴۴۳۷۸۱۲۱۶	۳/۹۶۱۳۸۹۶۱	۲۳/۴۹	۲۳/۴۹	۲۱/۹۹	A13				
۱/۲۰۷۱۷۲۲۳۶	۵/۳۴۱۷۳۵۰۵۳	۲۹/۱۳	۲۹/۱۳	۲۷/۳۳	A14				
۲/۰۲۷۸۵۸۶۲۳	۱/۴۴۱۲۸۴۲۳۷	۷/۵۵	۷/۵۵	۴/۹۷	A15				

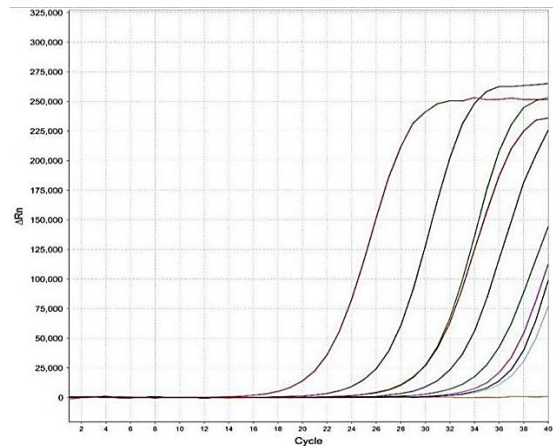
CT: Cycle threshold

کرده است (۲۰). از این رو، نتایج حاصل، با نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی پیش گفته (۲۰)، هم‌خوانی کامل دارد. اطلاعات حاصل از این مطالعه در مورد میزان بیان ژن *blaZ* در ایزوله‌های بالینی *S. aureus* مقاوم به بتالاکتام‌ها، مشخص کرد که ممکن است در برخی موارد، کاهش میزان بیان ژن *mecA* و *blaZ* یک سو نباشد.

در مطالعه‌ای که Pence و همکاران در آمریکا انجام دادند، مشخص شد که حضور و فعالیت ژن *blaZ* به عوامل مختلفی ارتباط دارد. یکی از این موارد را می‌توان میزان دز داروهای مصرفی برای از بین بردن عفونت ناشی از *Staphylococcus* دانست. این در حالی است که حضور برخی زیر واحدهای *blaZ* نیز می‌تواند در میزان بیان ژن *mecA* مؤثر باشد (۲۱). آنالیزهای آماری حاصل از این بررسی، نشان دهنده‌ی حضور یک ارتباط معنی‌دار بین نوع نمونه‌ی بالینی و ایزوله‌های جدا شده بود؛ به طوری که در همه‌ی نمونه‌های خون، ادرار و زخم که با بیشترین دز دارویی درمان می‌شدند، افزایش چند برابری ژن‌های *mecA* و *blaZ* مشاهده شد. در مطالعه‌ای که Lim و همکاران در استرالیا و انگلیس انجام دادند، مشخص شد که یکی دیگر از عوامل دخیل در بروز ژن *mecA* عوامل محیطی و جغرافیایی می‌باشند؛ به طوری که این شرایط متفاوت، سبب ایجاد اختلاف در کاست ژنی *mec* شده است و با ایجاد جهش‌های مختلف در این قسمت، مقاومت‌هایی با تظاهرات خاص در سویه‌های *S. aureus* را می‌توان مشاهده کرد (۲۲).

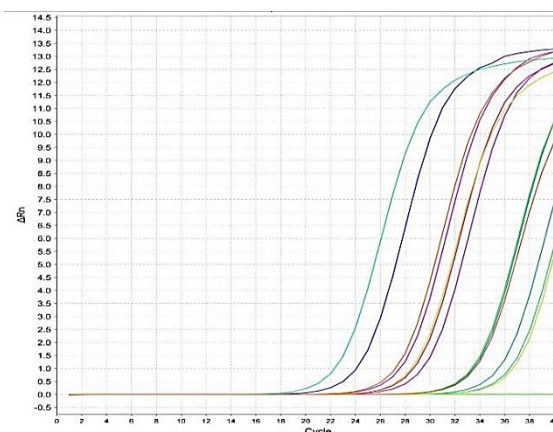
از اطلاعات حاصل از این پژوهش، مشخص شد که بیان ژن *blaZ* که توسط پلاسمید قابلیت انتقال دارد، نسبت به ژن *mecA* که توسط یک کاست کروموزومی حمل می‌شود، به مراتب بیشتر است. این امر، نشان دهنده‌ی فعالیت بسیار قابل توجه ژن‌های پلاسمیدی در مقابل ژن‌های کروموزومی است. چنین موردی را می‌توان با توجه به الگوی ژن‌های نمونه‌های A3، A6 و A12 توجیه نمود؛ به گونه‌ای که در این نمونه‌ها که میزان بیان ژن *mecA* منفی بود، در کنار آن میزان بیان ژن *blaZ* دارای یک جهش چند برابری بود. نتایج همسو با نتایج مطالعه‌ی حاضر را می‌توان در مطالعات Uliczka و همکاران در کشور آلمان (۲۳) و نیز Bowers و همکاران در کشور آمریکا (۲۴) مشاهده کرد.

این مطالعه، نشان داد که ایزوله‌های *S. aureus* عامل عفونت در اندام‌های خاص مانند خون و دستگاه ادراری، که نیاز به دزهای بالای آنتی‌بیوتیک جهت درمان دارند، دارای الگوی بیانی متفاوتی بودند. این امر را باید با الگوی مصرف آنتی‌بیوتیک و دزهای درمانی که نقش مؤثری بر حضور و فعالیت برخی ژن‌های پایه‌ای دارند، مرتبط دانست. همچنین، با توجه به محدودیت‌های بررسی حاضر، لازم است مطالعات بیشتری در زمینه‌ی اثبات ارتباط بین حضور و میزان بیان ژن‌های مختلف در ایزوله‌های گرفته شده از نمونه‌های بالینی مختلف، انجام شود.



شکل ۱. منحنی حاصل از تکثیر موفقیت‌آمیز ژن *mecA* در نمونه‌های مختلف *Staphylococcus aureus* مقاوم به متی‌سیلین. مقدار حد آستانه برای تمامی مراحل ۰/۰۰۱ در نظر گرفته شده است.

در مطالعه‌ی حاضر نیز نمونه‌هایی که از عفونت‌های مختلف بیماران زن گرفته شده بود، الگوی رفتاری-ژنتیکی به مراتب متفاوتی داشتند. این امر، می‌تواند احتمال ارتباط حضور عوامل مرتبط با



شکل ۲. منحنی حاصل از تکثیر موفقیت‌آمیز ژن *blaZ* در ایزوله‌های مختلف *Staphylococcus aureus* مقاوم به پنی‌سیلین. مقدار حد آستانه برای تمامی مراحل ۰/۰۰۱ در نظر گرفته شده است.

تفاوت‌های جنسیتی و دخالت این عوامل در میزان مقاومت را به میان بکشد که از این لحاظ، با یافته‌های مطالعه‌ی Arede و همکاران همسو می‌باشد (۱۹). در مطالعه‌ی دیگری که توسط Arede و همکاران انجام شد، الگوی متفاوت‌تری از بیان و نقش عوامل متفاوت‌تری را مطرح کردند؛ به این صورت که در نمونه‌های دارای بیان افزایشی از نظر حضور ژن‌های دخیل در کد شدن ژن *mecA* مانند ژن‌های *mecR* و *mecI* و *mecRI* نیز دارای الگوی بیانی متفاوتی بودند. در نمونه‌های A4، A6 و A12 که در این مطالعه بررسی شدند، کاهش بیان این ژن‌ها با هم بروز

علوم پزشکی همدان به انجام رسید. نویسندگان، مراتب تشکر و قدردانی خود را از این معاونت محترم ابراز می‌دارند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح هیأت علمی در سال ۱۳۹۵ به شماره‌ی ۹۵۱۰۱۴۵۹۶۲ است که با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه

### References

1. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27(4): 870-926.
2. Olsen JE, Christensen H, Aarestrup FM. Diversity and evolution of *blaZ* from *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(3): 450-60.
3. Klingenberg C, Aarag E, Ronnestad A, Sollid JE, Abrahamsen TG, Kjeldsen G, et al. Coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates. Association between antibiotic resistance, biofilm formation and the host inflammatory response. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(9): 817-22.
4. Raei F, Eftekhar F. Studying the presence of *blaZ* gene and  $\beta$ -lactamase production in clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis*. *Iran J Med Microbiol*. 2008; 2 (2) :35-41. [In Persian].
5. Martins A, Riboli DFM, Camargo CH, Pereira VC, de Almeida Sampaio R, de Souza da Cunha MLR. Antimicrobial resistance and persistence of *Staphylococcus epidermidis* clones in a Brazilian university hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 77(2): 164-8.
6. Khazaei S, Pourtahmaseby P, Kanani M, Madani SH, Malekianzadeh E. *Staphylococcus aureus* resistance to vancomycin: a six years survey, (2006-2012). *Med J Tabriz Univ Med Sci* 2014; 35(2): 40-5. [In Persian].
7. Taylor AR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Prim Care* 2013; 40(3): 637-54.
8. Sahebhasagh R, Saderi H, Owlia P. The prevalence of resistance to methicillin in *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients by PCR method for detection of *mecA* and *nuc* genes. *Iran J Public Health* 2014; 43(1): 84-92.
9. Loncaric I, Kubber-Heiss A, Posautz A, Stalder GL, Hoffmann D, Rosengarten R, et al. *mecC*- and *mecA*-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from livestock sharing habitat with wildlife previously tested positive for *mecC*-positive MRSA. *Vet Dermatol* 2014; 25(2): 147-8.
10. Pereira LA, Harnett GB, Hodge MM, Cattell JA, Speers DJ. Real-time PCR assay for detection of *blaZ* genes in *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2014; 52(4): 1259-61.
11. Xu Z, Mkrtychyan HV, Cutler RR. Antibiotic resistance and *mecA* characterization of coagulase-negative staphylococci isolated from three hotels in London, UK. *Front Microbiol* 2015; 6: 947.
12. Tahmasebi H, Bokaeian M, Adabi J. Coagulase-negative,  $\beta$ -lactam, antibiotic resistance, methicillin resistance. *J Jahrom Univ Med Sci* 2016; 14(1): 55-63.
13. Fazzeli H, Arabestani MR, Esfahani BN, Khorvash F, Pourshafie MR, Moghim S, et al. Development of PCR-based method for detection of Enterobacteriaceae in septicemia. *J Res Med Sci* 2012; 17(7): 671-5.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI document M100-S25. Wayne, PA: CLSI; 2015.
15. Ares M. Bacterial RNA isolation. *Cold Spring Harb Protoc* 2012; 2012(9): 1024-7.
16. Chan WS, Chan TM, Lai TW, Chan JF, Lai RW, Lai CK, et al. Complementary use of MALDI-TOF MS and real-time PCR-melt curve analysis for rapid identification of methicillin-resistant staphylococci and VRE. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(2): 441-7.
17. Robles BF, Nóbrega DB, Guimarães FF, Wanderley GG, Langoni H. Beta-lactamase detection in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* isolated from bovine mastitis. *Pesqui Vet Bras* 2014; 34: 325-8.
18. Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res* 2001; 29(9): e45.
19. Arede P, Ministro J, Oliveira DC. Redefining the role of the beta-lactamase locus in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: beta-lactamase regulators disrupt the *MecI*-mediated strong repression on *mecA* and optimize the phenotypic expression of resistance in strains with constitutive *mecA* expression. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(7): 3037-45.
20. Arede P, Oliveira DC. Proteolysis of *mecA* repressor is essential for expression of methicillin resistance by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(4): 2001-2.
21. Pence MA, Haste NM, Meharena HS, Olson J, Gallo RL, Nizet V, et al. Beta-Lactamase Repressor *BlaI* Modulates *Staphylococcus aureus* Cathelicidin Antimicrobial Peptide Resistance and Virulence. *PLoS One* 2015; 10(8): e0136605.
22. Lim TT, Coombs GW, Grubb WB. Genetic organization of *mecA* and *mecA*-regulatory genes in epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from Australia and England. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50(6): 819-24.
23. Uliczka F, Pisano F, Kochut A, Opitz W, Herbst K, Stolz T, et al. Monitoring of gene expression in bacteria during infections using an adaptable set of bioluminescent, fluorescent and colorigenic fusion vectors. *PLoS One* 2011; 6(6): e20425.
24. Bowers LM, Lapoint K, Anthony L, Pluciennik A, Filutowicz M. Bacterial expression system with tightly regulated gene expression and plasmid copy number. *Gene* 2004; 340(1): 11-8.

## The Study of blaZ and mecA Gene Expression in Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Strains and the Relationship between the Gene Expression Patterns

Hamed Tahmasebi<sup>1</sup>, Behruz Zeyni<sup>2</sup>, Sanaz Dehbashi<sup>3</sup>, Hamid Motamedi<sup>4</sup>, Mahsa Vafaefar<sup>4</sup>, Fariba Keramat<sup>5</sup>, Mohammad Reza Arabestani<sup>6</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Resistance to beta-lactams is the most important feature in Staphylococcus aureus (S. aureus). There is a possibility that the amount of resistance and beta-lactam antibiotic resistance gene expression are different in Staphylococcus resistant strains. The aim of this study was to determine the expression of mecA and blaZ genes in methicillin-resistant S. aureus and the relationship between gene expression patterns.

**Methods:** In this experimental-analysis study, 120 clinical isolates of methicillin-resistant S. aureus were isolated from different clinical samples using phenotypic tests. To study the quality of the mecA and blaZ genes in resistant isolates, polymerase chain reaction (PCR) was used. In addition, the quantity of genes, SYBR-Green-1-based real-time PCR was applied. REST 2008 and SPSS software were used to analyze the data.

**Findings:** Out of 120 isolates of methicillin-resistant S. aureus, 105 isolates (87.5%) had blaZ gene. The most diverse gene expression changes in sample type were seen in blood and urine samples. So, the expression on the wound and urine clinical samples was dramatically more than the other sites. In addition, significant relationship was observed between the blaZ and mecA gene expression and the kind of clinical samples.

**Conclusion:** The results of this study suggested that different doses of antibiotics should be used to treat staphylococcal infections in different organs.

**Keywords:** Gene expression, Beta-lactams, Antibiotic resistance, Methicillin-resistant, Staphylococcus aureus

**Citation:** Tahmasebi H, Zeyni B, Dehbashi S, Motamedi H, Vafaefar M, Keramat F, et al. **The Study of blaZ and mecA Gene Expression in Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Strains and the Relationship between the Gene Expression Patterns.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(443): 1062-7.

1- Department of Microbiology, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

2- Department of Microbiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

3- PhD Student, Department of Microbiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

4- MSc Student, Department of Microbiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

5- Professor, Brucellosis Research Centers, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

6- Associate Professor, Department of Microbiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

**Corresponding Author:** Mohammad Reza Arabestani, Email: mohammad.arabestani@gmail.com

## بررسی تأثیر آموزش از راه پیامک بر میانگین فشار خون و نمره‌ی تبعیت از درمان در بیماران مبتلا به فشار خون بالا: طراحی یک پژوهش

مرجان موحدی<sup>۱</sup>، رضا روزبهانی<sup>۲</sup>، رضا خدیوی<sup>۳</sup>، فاطمه چاجایی<sup>۴</sup>

### نامه به سردبیر

### چکیده

بیشتر بیماران مبتلا به فشار خون بالا، به دلیل درمان نامناسب دچار عدم کنترل فشار خون و عوارض آن می‌شوند. برای حل این مشکل، می‌توان از آموزش با استفاده از پیامک استفاده کرد. در این مقاله، طراحی مطالعه‌ای بر مبنای روش آموزش از راه پیامک در بیماران مبتلا به فشار خون بالا ارائه می‌گردد. این مطالعه، به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی مورد-شاهدی طراحی می‌گردد که بر روی بیماران مبتلا به فشار خون بالا در مرکز بهداشتی-درمانی گرگاب (شبکه‌ی شاهین‌شهر و میمه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان) انجام خواهد شد. روش نمونه‌گیری و نحوه‌ی تخصیص بیماران به گروه‌ها، تصادفی ساده با استفاده از جدول اعداد تصادفی خواهد بود. حجم نمونه در هر یک از گروه‌های مورد و شاهد، برابر و ۱۱۰ نفر در نظر گرفته خواهد شد. قبل از مداخله، تمام بیماران پرسش‌نامه‌ی تبعیت از درمان را تکمیل می‌نمایند و فشار خون آن‌ها، توسط مراقبین سلامت اندازه‌گیری خواهد شد. بیماران گروه مورد، یک ماه روزانه یک پیامک حاوی متن آموزشی برای ایجاد انگیزه، شیوه‌ی زندگی سالم و مصرف درست داروها دریافت می‌نمایند. یک و دو ماه بعد، بار دیگر فشار خون همه‌ی بیماران اندازه‌گیری و در پرسش‌نامه ثبت خواهد شد. در نتیجه، می‌توان از پیامک به عنوان یک روش آموزشی برای کنترل فشار خون بالا استفاده کرد.

**واژگان کلیدی:** آموزش، پیامک، تبعیت از درمان، فشار خون بالا

**ارجاع:** موحدی مرجان، روزبهانی رضا، خدیوی رضا، چاجایی فاطمه. بررسی تأثیر آموزش از راه پیامک بر میانگین فشار خون و نمره‌ی تبعیت از درمان در بیماران مبتلا به فشار خون بالا: طراحی یک پژوهش. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۳): ۱۰۷۳-۱۰۶۳

### سردبیر محترم مجله

ژنتیک، اضافه وزن و چاقی، مصرف الکل، کم تحرکی، عوامل اجتماعی، روانی و زیست‌محیطی از عوامل خطر ساز فشار خون بالا هستند (۳). از طرفی، این بیماری مزمن در جوامع بشری، مهمترین عامل خطر برای سکتی مغزی، نارسایی قلبی، بیماری کلیوی پیشرفته و بیماری‌های عروق محیطی است (۵). به منظور نیل به اهداف درمانی بیماری فشار خون بالا چند راهکار وجود دارد که شیوه‌ی زندگی سالم و مصرف درست داروها را در برمی‌گیرد. در نتیجه، انجام اقداماتی مانند آموزش جهت مراقبت بهینه بیماران، روش مؤثری در کنترل و یا کاهش عوارض ناشی از فشار خون بالا خواهد بود (۲). یکی از مواردی که در کشورهای توسعه یافته برای مراقبت سلامت مورد توجه بسیاری قرار

فشار خون بالا، مهم‌ترین عامل خطر برای پیشرفت بیماری‌های قلبی-عروقی، به شمار می‌آید (۱). بر اساس آمار تا سال ۲۰۰۵ در جهان، یک میلیارد نفر به فشار خون بالا مبتلا بوده‌اند و سالانه، از این تعداد چهار میلیون نفر به دلیل فشار خون بالا فوت نموده‌اند (۲). این در حالی است که پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۲۵ شیوع فشار خون بالا، با افزایش ۶۰ درصدی، به ۱/۵۶ میلیارد نفر برسد (۳). از آن جایی که در ایران ۲۰ درصد بزرگسالان و در اصفهان در حدود ۲۳ درصد از بزرگسالان (۳۵-۶۵ سال) به فشار خون بالا مبتلا هستند، شناسایی و کنترل این بیماری در ایران و به ویژه در شهر اصفهان امری ضروری به نظر می‌رسد (۴).

۱- دانشجوی MPH، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- گروه آموزش و ارتقای سلامت، معاونت بهداشتی استان اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران



در طول مطالعه، هر دو گروه مورد و شاهد طبق دستورالعمل مراقبت از بیماران مبتلا به فشار خون بالا، هنگام مراجعه به مرکز بهداشتی-درمانی گرگاب، از آموزش یکسان توسط مراقب سلامت به صورت چهره به چهره و یا گروهی برخوردار می‌شوند. محتوای این آموزش‌ها شامل خود مراقبتی، تغییر شیوه‌ی زندگی و روش مصرف درست داروها می‌باشد.

### جمعیت مورد مطالعه

مراقبین سلامت شاغل در مرکز گرگاب با استفاده از لیست بیماران مبتلا به فشار خون بالا که در طرح ملی غربالگری فشار خون بالا شناسایی شده و به ثبت رسیده‌اند و با استفاده از جدول اعداد تصادفی تعداد ۲۲۰ نفر را انتخاب و با تماس تلفنی، بیماران را در زمان مشخص به مرکز دعوت می‌نمایند و در مورد چگونگی اجرای پژوهش توضیح خواهند داد. سپس، با توجه به معیارهای ورود به مطالعه و خروج از آن، اسامی افراد علاقمند به شرکت در این پژوهش ثبت خواهد شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل مردان و زنان مبتلا به فشار خون بالا (میانگین فشار خون سیستول بیشتر یا مساوی ۱۴۰ میلی‌متر جیوه یا میانگین فشار خون دیاستول بیشتر یا مساوی ۹۰ میلی‌متر جیوه)، سن ۳۰ سال و بالاتر، مصرف داروهای درمان فشار خون، حداقل سواد خواندن و نوشتن، دارای تلفن همراه و تمایل به همکاری با پژوهشگر بودند. معیار خروج از مطالعه، عدم تمایل به همکاری در هر یک از مراحل انجام پژوهش بود.

### انتخاب تصادفی

طبق اطلاعات ثبت شده در طرح ملی غربالگری فشار خون بالا، ۳۰۰ بیمار مبتلا به فشار خون بالا، تحت پوشش مرکز بهداشتی-درمانی گرگاب شناسایی شده‌اند که از این تعداد، یک نمونه‌ی ۲۲۰ نفری با توجه به فرمول تعیین حجم نمونه به روش نمونه‌گیری تصادفی ساده با استفاده از جدول اعداد تصادفی انتخاب می‌شوند و به صورت تصادفی در یکی از دو گروه مورد یا شاهد قرار می‌گیرند. در این نوع نمونه‌گیری، به هر یک از افراد جامعه احتمال مساوی داده می‌شود تا در نمونه انتخاب شوند. در این پژوهش، از جدول اعداد تصادفی استفاده خواهد شد؛ به این ترتیب که سه ستون تک رقمی از جدول انتخاب می‌گردد و پس از آن، یک نقطه‌ی شروع به صورت تصادفی برای انتخاب واحدها انتخاب می‌شود و عمل انتخاب از این نقطه شروع می‌گردد و هر عدد کوچک‌تر یا مساوی ۳۰۰ به عنوان نمونه‌ی انتخابی در نظر گرفته می‌شود. بار دیگر، برای تخصیص افراد به گروه‌ها، از همین روش استفاده خواهد شد.

گرفته است، سلامت موبایل (Mhealth) Mobile health می‌باشد که به سرعت در حال گسترش است.

مطالعات گوناگون در زمینه‌ی آموزش از راه پیامک به بیماران، نشان داده است که استفاده از این روش، می‌تواند باعث ارتقای سلامت و تسریع در بهبودی و کنترل بیماری شود. از این دست مداخلات، می‌توان به برنامه‌ی ارتقای خود کنترلی در بیماران مبتلا به آسم، افزایش تبعیت از رژیم درمانی ضد انعقاد در بیماران با درجه‌ی مصنوعی قلب و کاهش میزان HbA1c در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ اشاره نمود (۶-۸). از این رو، پژوهشی آموزشی مبتنی بر استفاده از تلفن همراه طراحی شد که به بیماران مبتلا به فشار خون بالا در جهت مصرف درست داروها و شیوه‌ی زندگی سالم با میزان اثربخشی بالا کمک نماید.

### طراحی مطالعه

این پژوهش، طراحی کارآزمایی بالینی تصادفی مورد-شاهدی، تک مرکزی و یک سو کور است که به بررسی تأثیر برنامه‌ی آموزشی با پیامک به مدت یک ماه برای سبک زندگی سالم و مصرف درست داروها جهت کاهش میانگین فشار خون و افزایش نمره‌ی تبعیت از درمان بیماران مبتلا به فشار خون بالا می‌پردازد.

این مطالعه، بر روی بیماران مبتلا به فشار خون بالا در مرکز بهداشتی-درمانی گرگاب تحت پوشش شبکه‌ی بهداشت و درمان شاهین‌شهر و میمه، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام خواهد شد. از تمام بیماران رضایت‌نامه‌ی آگاهانه جهت شرکت در طرح اخذ می‌گردد. مراقبین سلامت مرکز درباره‌ی مراحل پژوهش و شیوه‌ی پاسخ‌دهی به پرسش‌نامه، توضیحاتی به بیماران ارائه خواهند کرد و برای تمام بیماران پرسش‌نامه‌ی تبعیت از درمان تکمیل خواهند نمود. در ادامه، فشار خون تمام ۲۲۰ نفر توسط مراقبین سلامت مرکز با استفاده از فشارسنج جیوه‌ای اندازه‌گیری می‌شود. تمامی فرایندهای پیش‌گفته، به مدت یک ماه به طول می‌انجامد.

برای گروه مورد، به مدت یک ماه هر روز یک پیامک با متن آموزشی فارسی در جهت ایجاد انگیزه برای شیوه‌ی زندگی سالم و مصرف درست داروها ارسال خواهد شد. برای ارسال منظم روزانه‌ی این متون آموزشی، از یک پتل پیامکی آنلاین با تنظیم ارسال پیامک در ساعت ۱۰ صبح، استفاده می‌شود. یک و دو ماه بعد از انجام مداخله، دوباره فشار خون همه‌ی بیماران اندازه‌گیری و در پایان، پرسش‌نامه‌ی تبعیت از درمان تکمیل خواهد شد.

گروه شاهد مانند گروه مورد، به مدت سه ماه، هر ماه برای اندازه‌گیری فشار خون پی‌گیری می‌شوند و پرسش‌نامه در بدو ورود به مطالعه و در پایان سه ماه تکمیل خواهد شد.

می‌شود، فشار سیستول و فشاری که در آن صداها قطع می‌شوند، فشار دیاستول است. پس از دو دقیقه یا بیشتر، اندازه‌گیری تکرار و میانگین یافته‌ها محاسبه می‌شود (۱۰).

### پرسش‌نامه

برای ارزیابی تبعیت از درمان بیماران، از پرسش‌نامه‌ی ۱۸ سؤالی خود ساخته استفاده خواهد شد که پایایی آن با استفاده از روش Cronbach's alpha برابر ۰/۷۷ محاسبه شده است و روایی آن بررسی شده و اعتبار صوری و محتوایی مناسب دارد. سؤالات این پرسش‌نامه، بر اساس مقیاس پنج گزینه‌ای شامل همیشه، اغلب اوقات، گاهی اوقات، به ندرت و هرگز نمره گذاری می‌شود. در مورد سؤالات مثبت، به گزینه همیشه نمره‌ی ۵ و هرگز نمره‌ی ۱ تعلق می‌گیرد و سؤالات منفی به صورت معکوس نمره‌دهی خواهد شد؛ در نهایت، امتیاز سؤالات با یکدیگر جمع می‌شوند؛ به طوری که بیشترین نمره ۹۰ و کمترین نمره ۱۸ می‌باشد. محتوای سؤالات به صورت روش مصرف داروها و میزان اهمیت آن از دید بیمار، شیوه‌ی زندگی سالم مانند تغذیه، ورزش، کاهش استرس، کاهش وزن، مصرف دخانیات و مراجعه به پزشک تنظیم شده است. پرسش‌نامه، در شروع و پایان پژوهش (دو ماه پس از اتمام مداخله) تکمیل خواهد شد.

### رضایت‌نامه

به جهت رعایت اصول اخلاقی و آگاه نمودن شرکت کنندگان در طرح آموزش با پیامک، به تمام ۲۲۰ نفر بیمار شرکت کننده در این مطالعه، فرم رضایت‌نامه‌ی آگاهانه ارائه خواهد شد که این فرم توسط پژوهشگران در چهارچوب فرم مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان طراحی می‌شود. در این رضایت‌نامه، به طور خلاصه در مورد پژوهش و روش مداخله، مزایا، خطرات و جبران خطرات، هزینه و روش‌های جایگزین آن توضیح داده شده است. همچنین، محرمانه بودن اطلاعات، حق انتخاب شرکت کنندگان در عدم ورود به مطالعه و یا انصراف از همکاری در طرح و نیز امکان دسترسی به پاسخ پرسش‌های خود با استفاده از آدرس و شماره‌ی تلفن پژوهشگران در فرم رضایت‌نامه درج خواهد شد.

### مداخله

برای ۱۱۰ نفر به مدت یک ماه هر روز یک پیامک با متن آموزشی فارسی در جهت ایجاد انگیزه و اصلاح شیوه‌ی زندگی و مصرف درست داروها برای کنترل بهتر بیماری ارسال خواهد شد. برای تنظیم متن این پیامک‌ها، جهت کنترل بیماری فشار خون بالا، از مطالب آموزشی سایت‌های WHO World Health Organization (۱۱) و UPTODATE (۱۲) و نیز مبانی تغییر رفتار و مدل‌های اعتقاد

### اندازه‌ی نمونه

با توجه به میانگین فشار خون در مطالعات مشابه قبلی، میانگین فشار خون در گروه مورد (۱۳/۹ ± ۱۵۸/۸) و شاهد (۱۳/۹ ± ۱۶۲/۱) برآورد شده است و با در نظر گرفتن قدرت ۸۰ درصد، اطمینان ۹۵ درصد و دقت ۴ میلی‌متر جیوه، حجم نمونه معادل ۱۰۸ نفر محاسبه می‌گردد (۹). با احتساب ریزش احتمالی و با در نظر گرفتن ۱۱۰ نفر در هر گروه، در مجموع ۲۲۰ بیمار به صورت تصادفی انتخاب خواهند شد.

### کورسازی

به دلیل ماهیت انجام مداخله، امکان کورسازی در بیماران وجود ندارد. کورسازی برای مراقبین سلامتی که فشار خون بیماران را اندازه‌گیری می‌کنند، یا پرسش‌نامه را توضیح می‌دهند و آن را تکمیل می‌کنند و کارشناس آماری که تجزیه و تحلیل آماری اطلاعات را بر عهده دارد، انجام خواهد شد.

### ارزیابی اولیه

پیش از آغاز مطالعه، پژوهشگر شیوه‌ی اندازه‌گیری فشار خون و نحوه‌ی تکمیل پرسش‌نامه‌ی تبعیت از درمان توسط مراقبین سلامت را ارزیابی خواهد نمود. همچنین، دستگاه فشارسنج جیوه‌ای مرکز کالیبره خواهد شد.

پس از توجیه مراقبین سلامت در مورد نحوه‌ی تکمیل پرسش‌نامه‌ی تبعیت از درمان، کلیه‌ی افراد شرکت کننده در طرح به صورت انفرادی در محیط آرام و خلوت به سؤالات پرسش‌نامه که توسط مراقبین سلامت پرسیده می‌شود، پاسخ خواهند داد. مدت زمان لازم برای توضیح و تکمیل پرسش‌نامه حدود ۱۵ دقیقه در نظر گرفته می‌شود.

برای تعیین فشار خون، از دستگاه فشارسنج جیوه‌ای ALPK2 مدل CE0123 استفاده خواهد شد. ۳۰ دقیقه قبل از ارزیابی فشار خون، بیماران از مصرف دخانیات و نوشیدن آشامیدنی‌های حاوی کافئین خودداری نموده و حداقل ۵ دقیقه آرام روی صندلی نشسته و در حالی که پاها آویزان است، استراحت می‌کنند. بازوی راست در سطح قلب و بدون لباس قرار داده و آرنج کمی خم می‌شود، کاف طوری بسته می‌شود که کناره‌ی تحتانی آن ۲/۵ سانتی‌متر بالاتر از چین قدامی آرنج باشد. ضمن لمس شریان رادیال، کاف به سرعت باد می‌شود تا زمانی که نبض ناپدید شود. این فشار به ۳۰ میلی‌متر جیوه اضافه می‌شود که نشان دهنده‌ی بیشترین میزان باد کردن کاف می‌باشد. سپس، به سرعت کاف خالی می‌شود و ۳۰ ثانیه بعد، دوباره کاف تا میزان مشخص شده باد و با سرعت ۲-۳ میلی‌متر جیوه در ثانیه تخلیه می‌شود. فشاری که در آن دو ضربه‌ی متوالی شنیده

### آنالیز آماری

آنالیز آماری برای تخمین تأثیر مداخله بر روی میانگین فشار خون سیستول و یاستول و نمره‌ی تبعیت از درمان بیماران مبتلا به فشار خون بالا، انجام خواهد شد. متغیرهای وابسته‌ی این مطالعه، نمره‌ی تبعیت از درمان و فشار خون سیستول و دیاستول بیماران مبتلا به فشار خون بالا می‌باشند؛ به طوری که آموزش از راه پیامک متغیر مستقل و سن، جنس، شغل و تحصیلات شرکت کنندگان، متغیرهای زمینه‌ای را تشکیل می‌دهند.

اطلاعات جمع‌آوری شده پس از کنترل کیفی وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) می‌شوند. برای انتشار یافته‌ها، از آزمون‌های توصیفی شامل فراوانی درصد، میانگین و انحراف معیار، جداول و نمودارها و برای آنالیز فرضیه‌ها، از آزمون‌های  $\chi^2$  Repeated measure ANOVA، Paired t و Independent sample t استفاده می‌شود.

با توجه به نقش تکنولوژی در دنیای امروز و استفاده از تلفن همراه در زندگی روزمره، در این پژوهش سعی می‌شود تا روش آموزشی غیر حضوری با استفاده از پیامک برای کنترل بیماری فشار خون بالا و تأثیر آن بر میانگین فشار خون و نمره‌ی تبعیت از درمان بیماران مبتلا به فشار خون بالا بررسی شود. در این مقاله، چارچوب مداخله‌ی طراحی شده معرفی گردید. نتایج حاصل از انجام این شیوه‌ی آموزشی در مقالات آتی مورد بحث قرار خواهد گرفت. در صورت موفقیت، می‌توان از این روش در کنار مداخلات معمول طبق دستورالعمل‌های کشوری به صورت یک روش آموزشی برای این بیماران در مراکز بهداشتی-درمانی مجری طرح پزشک خانواده استفاده کرد. برتری آموزش از راه پیامک بر روش‌های دیگر، صرف وقت و هزینه‌ی پایین‌تر و در دسترس بودن آن می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی با شماره‌ی پژوهشی ۳۹۵۲۷۱ مصوب در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد که با شماره‌ی IRCT2017030632920N1 در سامانه‌ی کارآزمایی‌های بالینی ایران به ثبت رسیده است. نویسندگان این مقاله، از استادان محترم گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان کمال تشکر را دارند. منبع مالی این مطالعه، معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

بهداشتی و اصول کلی برنامه‌های آموزشی بهره گرفته شد که احتمال می‌رود توجه بیماران را جلب کند و مقبولیت آن‌ها را برای پذیرش پیامک‌ها بهبود ببخشد.

ابتدا، ۶۰ متن پیامک آموزشی نوشته شد. سپس، با مشاوره‌های مکرر با متخصصان مربوط در حیطه‌های پزشکی بالینی، روان‌شناسی، ارتباطات، آموزش سلامت و علوم اجتماعی، متن‌های نوشته شده بازنگری شد و از بین آن‌ها ۳۰ پیامک به تأیید نهایی کارشناسان رسید. برای ارسال این متون آموزشی، از یک پنل پیامکی آنلاین استفاده خواهد شد و به منظور ارسال منظم روزانه، ارسال پیامک در ساعت ۱۰ صبح تنظیم می‌گردد.

### محتوای پیامک‌ها

متن پیامک‌های ارسالی در مورد تعریف فشار خون بالا، علائم، عوارض و روش‌های کنترل آن، روش درست مصرف داروها، عوارض داروها و سودمندی آن‌ها، آموزش سبک زندگی سالم شامل کاهش مصرف نمک، فعالیت بدنی مناسب، مصرف میوه و سبزی، فیبر و غلات، کاهش مصرف چربی، وزن مناسب، ترک دخانیات و کاهش اضطراب، انتخاب درست روغن‌ها و شیوه‌های کاهش وزن خواهد بود.

### گروه شاهد

بر اساس دستورالعمل کشوری بیماری فشار خون بالا، افراد بالای ۳۰ سال هر سه سال یک بار غربالگری می‌شوند. در صورت ابتلا به بیماری فشار خون بالا، این افراد هر ماه توسط مراقبین سلامت با تماس تلفنی برای اندازه‌گیری فشار خون بالا پی‌گیری می‌شوند و علاوه بر آن، آموزش حضوری و چهره به چهره یا گروهی در مورد خود مراقبتی، تغییر شیوه‌ی زندگی و روش مصرف درست داروها طبق مراقبت معمول دریافت می‌کنند. بیماران هر سه ماه یک بار نیز توسط پزشک خانواده‌ی مرکز ویزیت می‌شوند و تحت مراقبت و ادامه‌ی درمان قرار می‌گیرند.

### پی‌گیری

یک و دو ماه بعد از انجام مداخله، فشار خون بیماران اندازه‌گیری می‌گردد. همچنین، دو ماه پس از اتمام مداخله، پرسش‌نامه‌ی تبعیت از درمان نیز تکمیل خواهد شد. پی‌گیری از ابتدا تا پایان مطالعه، هر ماه به صورت تلفنی می‌باشد و اندازه‌گیری فشار خون و تکمیل پرسش‌نامه توسط مراقبین سلامت در مرکز بهداشتی-درمانی گرگاب انجام خواهد شد.

### References

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: Diagnosis, evaluation, and treatment: A scientific

statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008;

- 117(25): e510-e526.
- Hojatzadeh A, Samavat T. Manual blood pressure measurements. Tehran, Iran: Ministry of Health and Medical Education of Iran; 2012. [In Persian].
  - Jabalameli S, Neshat Doost HT, Moulavi H. Efficacy of cognitive-behavioral stress management intervention on quality of life and blood pressure in female patients with hypertension. *Sci J Kurdistan Univ Med Sci* 2010; 15(2): 88-97. [In Persian].
  - Siadat ZD, Hasandokht T, Farajzadegan Z, Paknahad Z. Effects of multicomponent lifestyle modification on blood pressure control in health centers: Design of the study. *J Res Med Sci* 2013; 18(4): 308-13.
  - He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013; 346: f1325.
  - Pedram Razi S, Piroozmand N, Zolfaghari M, Kazemnejad A, Firoozbakhsh S. Education of how-to-use peak flow meter and following up via SMS on asthma self-management. *Hayat* 2013; 18(4): 19-27. [In Persian].
  - Sedri N, Asadi Noughabi A, Zolfaghari M, Haghani H, Tavan A. Comparison of the effect of two types of short message service (interactive and non-interactive) on anticoagulant adherence of patients with prosthetic heart valves. *Journal of Nursing Education* 2014; 2(4): 1-11. [In Persian].
  - Goodarzi M, Javadi Bora MA, Farajollahi M. Impact of education via mobile phone on knowledge, attitude, practice and HbA1C of patients with type 2 diabetes mellitus in Karaj-Iran. *Interdisciplinary Journal of Virtual Learning in Medical Sciences* 2015; 6(3): 8-19. [In Persian].
  - Marquez CE, de la Figuera von Wichmann M, Gil Guillen V, Ylla-Catala A, Figueras M, Balana M, et al. Effectiveness of an intervention to provide information to patients with hypertension as short text messages and reminders sent to their mobile phone (HTA-Alert). *Aten Primaria* 2004; 34(8): 399-405. [In Spanish].
  - Bickley L. Bates' guide to physical examination and history-taking. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2012.
  - World Health Organization. Hypertension [Online]. Available from: URL: <http://www.who.int/topics/hypertension/en/>
  - Lifestyle and Hypertension [Online]. Available from: URL: [https://www.uptodate.com/contents/search?source=MISSPELL&sp=0&search=hypertension+and+lifestyle&searchOffset=0&searchType=PLAIN\\_TEXT](https://www.uptodate.com/contents/search?source=MISSPELL&sp=0&search=hypertension+and+lifestyle&searchOffset=0&searchType=PLAIN_TEXT)

## Evaluating the Effect of Training through Short Message Service (SMS) on Compliance and the Mean Blood Pressure of Patients with Hypertension: A Study Design

Marjan Movahedi<sup>1</sup>, Reza Rouzbahani<sup>2</sup>, Reza Khadivi<sup>3</sup>, Fatemeh Chajaei<sup>4</sup>

### Letter to Editor

#### Abstract

The blood pressure has not been controlled in most of patients due to inappropriate treatment; and they suffer from the complications. To solve the problem, training through short message service (SMS) will be applied and this article is a report of designing the SMS-training approach for patients with hypertension. The current intervention is a randomized clinical trial implemented on patients with hypertension in Gorgab Center (Shahin-Shahr and Meyme town) subordinate to Isfahan University of Medical Sciences, Iran. Firstly, 110 patients will be chosen from the list of patients with hypertension using simple randomized method. Afterwards, the patients will be assigned in one of the intervention or control groups randomly by using random numbered table. Before intervention, all the patients will fill the compliance questionnaire and then, their blood pressures will be measured by caregivers. Patients in SMS group will be texting daily for one month containing a training text to motivate them to improve their life style and use medicine properly. Finally, after one and two months, blood pressure will be measured for all the patients again and the treatment adherence questionnaire will be filled. SMS can be applied as a training method to control hypertension.

**Keywords:** Training, Short Message Service (SMS), Compliance, Hypertension

**Citation:** Movahedi M, Rouzbahani R, Khadivi R, Chajaei F. **Evaluating the Effect of Training through Short Message Service (SMS) on Compliance and the Mean Blood Pressure of Patients with Hypertension: A Study Design.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(443): 1058-73.

1- MPH Student, Department of Community Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

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

4- Department of Health Education and Health Promotion, The Vice chancellery for Health in Isfahan Province, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Reza Khadivi, Email: khadivi@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, Leuis Weil University, USA
7. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Associate Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
8. **Majid Berekatain** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
9. **Ken Bassett** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
10. **Ahmad Chitsaz** MD, Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
11. **Afsoon Emami** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
12. **Shahin Emami** Department of Biochemistry, Saint Antoine Hospital, Paris, France
13. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
14. **Faramarz 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 Iraji** MD, Professor of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
23. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
24. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics & Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
25. **Majid Kheirollahi** PhD, Associate Professor of Genetics and Molecular Biology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
26. **Parvin Mahzooni** MD, Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
27. **Marjan Mansourian** PhD, Assistant Professor of Epidemiology and Biostatistics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
28. **Mohammad Mardani** MD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
29. **Mehdi Modares** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
30. **Etiye Moghisi** MD, Professor of Endocrinology, Endocrine and Metabolism Research Center, USA
31. **Mohammadreza Nourbakhsh** PhD, Professor of Physiotherapy, Georgia, USA
32. **Farzin Pourfarzad** PhD, Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands
33. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
34. **Maryam Radahmadi** PhD, Assistant Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
35. **Hassan Razmju** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
36. **Reza Rouzbahani** MD, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
37. **Masih Saboori** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
38. **Mohammad Reza Safavi** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
39. **Rasoul Salehi** PhD, Assistant Professor of Genetics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
40. **Mansour Sholevar** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
41. **Mohammadreza Sharifi** MD, PhD, Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
42. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran



## JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 35, No. 443, 3<sup>rd</sup> Week October 2017

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

---

### Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

Email: [publications@mui.ac.ir](mailto:publications@mui.ac.ir)

### Office:

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

Tel/fax: +98 31 37922291

Email: [jims@med.mui.ac.ir](mailto:jims@med.mui.ac.ir)

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

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

FaRa Publishing House (Farzanegan Radandish)

Email: [farapublications@gmail.com](mailto:farapublications@gmail.com)

<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382

Circulation: 500

---

### This journal is indexed in the following international indexers

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

---

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

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