

مقاله های پژوهشی

- ۷۵۶ بررسی تأثیر تجویز پیش دستانه‌ی پاراستامول وریدی بر میزان درد حین و بعد از عمل جراحی پیوند عروق کرونر قلب
الهام ملک احمدی، مجتبی منصور، غلامرضا معصومی، محمد ابطحی
- ۷۶۳ بررسی تأثیر هم‌افزایی نانوذررات نقره و تابش امواج فراصوت در فرکانس ۱ MHz پیوسته بر میزان مرگ سلولی سلول‌های MCF-7 سرطان پستان
احمد شائنی، محمدباقر توکلی، حسین صالحی، علی ابراهیمی فرد
- ۷۶۹ بررسی تأثیر داروی سیکلوفسفاماید بر میزان بیان ژن TLR2 در موش‌های Balb/c مبتلا به کاندیدیازیس منتشره
حمید مروتی، سیده طلوعی، پروین دهقان، بهزاد برادران، امیر محمدی فرد، زهرا یوسفی
- ۷۷۵ لایه‌ی اشک در بیماران مایوپ با خشکی چشم متوسط قبل و بعد از عمل جراحی Photorefractive Keratectomy (PRK)
الهام تنباکویی، محمد آقازاده امیری، سید محمد قریشی، سید مهدی طباطبایی، محدثه محمدی نیا
- ۷۸۰ تعیین مقاومت استرپتوکوکوس آکالاکتیه به آنتی‌بیوتیک‌های انتخابی و تشخیص ژن‌های مقاوم به اریترومایسین از نمونه‌های جدا شده از زنان حامل در یزد
فائزه صالحی، گیلدا اسلامی، مریم ساده، محمدباقر خلیلی

Original Articles

- Evaluation of the Effect of Preemptive Intravenous Paracetamol on Perioperative Pain in Coronary Artery Bypass Graft Surgery 762
Elham Malekahmadi, Mojtaba Mansouri, Gholamreza Masoumi, Mohammad Abtahi
- Evaluating the Effects of Ultrasound Waves on MCF-7 Cells in the Presence of Ag Nanoparticles 768
Ahmad Shanei, Mohammad Bagher Tavakoli, Hossein Salehi, Ali Ebrahimi-Fard
- The Effect of Cyclophosphamide on TLR2 Gene Expression in Balb/c Mice with Systemic Candidiasis 774
Hamid Morovati, Sepideh Tolouei, Parvin Dehghan, Behzad Baradaran, Amir Mohammadifard, Zahra Yousefi
- Tear Film in Myopic Patients with Moderate Dry Eye Before and After Photorefractive Keratectomy Surgery 779
Elham Tanbakouee, Mohammad Aghazadeh-Amiri, Sayed Mohammad Ghoreishi, Seyyed-Mehdi Tabatabaee, Mohadeseh Mohammadi-Nia
- Determination of Streptococcus Agalactiae Resistance to Selective Antibiotics and Detection of Resistance Gene to Erythromycin Isolated from Vagina of Carrier Women in Yazd, Iran, 2015 785
Faezeh Salehi, Gilda Eslami, Maryam Sadeh, Mohammad Bagher Khalili



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و چهارم، شماره (۳۸۹)، هفته اول شهریورماه ۱۳۹۵

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

امور نشر:

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

انتشارات فرزاتگان راداندیش

Email: farapublications@gmail.com

http://farapub.com

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

دفتر مجله: دانشکده پزشکی

مسئول دفتر: گلناز رجبی

مدیر اجرایی: علی مرادی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱

تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

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

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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

راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

هیأت تحریریه پس از دریافت مقالات اقدام به بررسی مقاله از لحاظ ساختاری و موضوعی می‌نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می‌شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه 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 شماره گذاری شوند.

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

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

- ذکر اسامی نویسنده یا نویسندگان 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; 29(6): 314-7

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

- نمونه خوانی (Proofreading): یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده مسؤول ارسال می گردد که لازم است در کوتاه ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

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

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

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

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

۷۵۶..... بررسی تأثیر تجویز پیش‌دستانه‌ی پاراستامول وریدی بر میزان درد حین و بعد از عمل جراحی پیوند عروق کرونر قلب.....
الهام ملک احمدی، مجتبی منصور، غلامرضا معصومی، محمد ابطحی

۷۶۳..... بررسی تأثیر هم‌افزایی نانوذرات نقره و تابش امواج فراصوت در فرکانس ۱ MHz پیوسته بر میزان مرگ سلولی سلول‌های
MCF-7 سرطان پستان.....
احمد شانثی، محمدباقر توکلی، حسین صالحی، علی ابراهیمی‌فرد

۷۶۹..... بررسی تأثیر داروی سیکلوفسفاماید بر میزان بیان ژن TLR2 در موش‌های Balb/c مبتلا به کاندیدیازیس منتشره.....
حمید مروتی، سپیده طلوعی، پروین دهقان، بهزاد برادران، امیر محمدی‌فرد، زهرا یوسفی

۷۷۵..... لایه‌ی اشک در بیماران مایوپ با خشکی چشم متوسط قبل و بعد از عمل جراحی Photorefractive Keratectomy (PRK).....
الهام تنباکویی، محمد آقازاده امیری، سید محمد قریشی، سید مهدی طباطبایی، محدثه محمدی‌نیا

۷۸۰..... تعیین مقاومت استرپتوکوکوس آگالاکتیه به آنتی‌بیوتیک‌های انتخابی و تشخیص ژن‌های مقاوم به اریترومایسین از نمونه‌های جدا
شده از زنان حامل در یزد.....
فائزه صالحی، گیلدا اسلامی، مریم ساده، محمدباقر خلیلی

بررسی تأثیر تجویز پیش‌دستانه‌ی پاراستامول وریدی بر میزان درد حین و بعد از عمل جراحی پیوند عروق کرونر قلب

الهام ملک احمدی^۱، مجتبی منصورى^۲، غلامرضا معصومی^۳، محمد ابطحی^۱

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: رایج‌ترین روش کنترل درد بیماران پس از عمل جراحی قلب، استفاده از داروهای مخدر و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی می‌باشد. این مطالعه، با هدف بررسی اثرات بی‌دردی داروی پاراستامول وریدی که دارای حداقل عوارض سیستمیک می‌باشد، انجام شد.

روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی آینده‌نگر تصادفی و سه سو کور، بیماران در دو گروه مورد (پاراستامول) و شاهد قرار گرفتند. در گروه مورد (۵۱ نفر) ۱۵ دقیقه قبل از القای بیهوشی و سپس، هر ۶ ساعت به مدت ۳ روز، ۱ گرم پاراستامول در ۵۰ سی‌سی سرم نرمال سالین در مدت ۱۵ دقیقه تزریق شد. در گروه شاهد (۴۲ نفر) در کلیه‌ی مراحل تزریق، به جای داروی پاراستامول از نرمال سالین استفاده گردید.

یافته‌ها: شدت درد در حالت استراحت در ساعت ۲۴ ($P = ۰/۰۰۲$) و به دنبال دم عمیق در ساعت‌های ۱۲ ($P = ۰/۰۰۱$)، ۲۴ ($P < ۰/۰۰۱$) و ۷۲ ($P = ۰/۰۳۱$) پس از ورود به بخش مراقبت‌های ویژه در گروه پاراستامول کاهش معنی‌داری داشت. از نظر میزان داروی مخدر تجویز شده حین عمل ($P = ۰/۲۴۶$) و بعد از عمل ($P = ۰/۸۵۳$) تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: تجویز پاراستامول به صورت پیش‌دستانه، و ادامه‌ی تجویز آن در دوره‌ی بعد از عمل، باعث بهبود کیفیت کنترل درد داروهای مخدر می‌شود. البته قدرت اثر آن به اندازه‌ای نیست که نیاز به داروهای مخدر و آرام‌بخش و پیامدهای ناشی از این داروها را بتواند کاهش دهد.

واژگان کلیدی: پاراستامول، درد، پیوند عروق کرونر

ارجاع: ملک احمدی الهام، منصورى مجتبی، معصومی غلامرضا، ابطحی محمد. بررسی تأثیر تجویز پیش‌دستانه‌ی پاراستامول وریدی بر میزان درد

حین و بعد از عمل جراحی پیوند عروق کرونر قلب. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۹): ۷۶۲-۷۵۶

خواب‌آلودگی، اسپاسم مجاری صفراوی، دپرسیون حرکت دستگاه گوارشی، نارسایی کلیوی، افزایش خونریزی پس از عمل به علت اختلال کار پلاکت‌ها، ضایعات اولسراتیو معده و روده‌ها، تأخیر در بازتوانی و طولانی شدن بستری بیمارستانی بیماران را به دنبال دارد (۴).

یکی از روش‌های کنترل درد پس از عمل، پیش‌گیری از بروز درد قبل از وارد کردن تحریک دردناک (بی‌دردی پیش‌دستانه) است. در این روش، اعتقاد بر این است که قبل از این که تحریک دردناک به بیمار وارد شود، با تجویز داروی مسکن، می‌توان تأثیر بی‌دردی بیشتری را از آن دارو به دست آورد (۲).

در مطالعاتی که بر روی بیماران جراحی قلب انجام شده است، استفاده از دیکلوفناک سدیم به تنهایی و یا همراه با پاراستامول، باعث کاهش دز مخدر مورد نیاز و کاهش عوارض داروهای مخدر شده

مقدمه

بیماران پس از عمل جراحی پیوند عروق کرونر، دچار درد ناشی از استرنوتومی، تعبیه‌ی درن‌های قفسه‌ی سینه و برش پوستی پاها جهت برداشتن ورید صافن می‌شوند. درد پس از عمل جراحی، باعث بروز عوارض نظیر ایسکمی قلبی، نارسایی تنفسی، ترومبوز وریدهای عمقی، عوارض ترومبوآمبولیک، بی‌قراری، اضطراب، طولانی شدن اقامت بیمارستانی و افزایش هزینه‌های بیمار می‌شود. روش‌های متفاوتی مانند تجویز مخدرها، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و بی‌حسی موضعی جهت کنترل درد و کاهش عوارض ناشی از آن توصیه شده است (۱-۲).

رایج‌ترین روش کنترل درد بیماران در دوره‌ی پس از عمل جراحی قلب، استفاده از داروهای مخدر و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی می‌باشد (۳). استفاده از این داروها، عوارضی نظیر دپرسیون تنفسی،

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

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

Email: mansouri@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: مجتبی منصورى

برای سه سو کور کردن مطالعه، بیماران و داروها توسط تکنسین بیهوشی که نقشی در مطالعه نداشت، کدگذاری شدند؛ به نحوی که بیماران، آزمونگر و آنالیز کننده، تا پایان مطالعه هیچ اطلاعی از نوع گروه‌ها و داروها نداشتند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران کاندیدای عمل جراحی انتخابی پیوند عروق کرونر، موافقت برای شرکت در مطالعه، سن ۷۰-۴۰ سال، عدم ابتلا به نارسایی کبدی (بیلی‌روبین سرم بیشتر از ۱/۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز بیشتر از ۱/۵ برابر حداکثر طبیعی) و نارسایی کلیوی (کراتینین سرم بیشتر از ۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، عدم اعتیاد به مواد مخدر و روان‌گردان، کسر جهشی قلبی بیشتر از ۳۰ درصد بودند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل خونریزی بیش از حد پس از عمل جراحی (بیشتر از ۱۵۰ میلی‌لیتر در دو ساعت اول)، عمل جراحی اضافه بر عمل پیوند عروق کرونر مانند ترمیم یا تعویض دریچه‌های قلب، عمل جراحی مجدد و نیاز به حمایت بالون داخل آئورت بودند.

در ابتدا، بیماران دارای شرایط ورود به مطالعه نسبت به روند مطالعه توجیه شدند. پس از اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی از بیمارانی که حاضر به شرکت در مطالعه بودند، تعداد ۱۱۰ بیمار وارد مطالعه شدند.

بیماران در شب قبل از عمل توسط متخصص بیهوشی که نقشی در مطالعه نداشت، ویزیت شدند. همه‌ی بیماران به صورت یکسان و با استفاده از داروهای آگرازپام ۱۰ میلی‌گرم و فاموتیدین ۴۰ میلی‌گرم شب قبل از عمل و مورفین ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم و پرومتازین ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت عضلانی نیم ساعت قبل از انتقال به اتاق عمل، تحت پیش‌داری قرار گرفتند. در اتاق عمل، مراقبت‌های لازم (الکتروکاردیوگرافی ۵ لیدی- پالس‌اکسی‌متری، کاپنوگرافی، اندازه‌گیری فشار خون تهاجمی و دما) برای همه‌ی بیماران برقرار شد. بیماران به طور یکسان و با استفاده از داروهای تیوپنتال سدیم ۷-۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، پانکرونیوم بروماید ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم و فنتانیل ۱۰-۸ میکروگرم/کیلوگرم تحت القای بیهوشی عمومی قرار گرفتند. بیهوشی بیماران با استفاده از مورفین ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم و پروپوفول ۱۰۰-۵۰ میکروگرم/کیلوگرم/دقیقه ادامه یافت.

پس از تجویز ۴-۳ کیلوگرم/میلی‌گرم هپارین وریدی و رساندن بیماران به صورت یکسان تحت کانولاسیون آئورت و دهلیز راست قرار گرفتند. پس از شروع پمپ قلبی- ریوی بدون نبض، بیماران تحت عمل پیوند عروق کرونر قرار گرفتند. با اتمام عمل پیوند عروق کرونر و حصول شرایط لازم و استاندارد جهت جدا شدن از پمپ قلبی- ریوی، بیماران از پمپ قلبی- ریوی جدا شدند. پس از آن، با تجویز پروتامین، اثرات هپارین خنثی شد و عمل جراحی به اتمام

است. اضافه کردن این داروها به رژیم درمانی موجود در بخش مراقبت‌های ویژه، باعث کوتاه‌تر شدن زمان تنفس مکانیکال بعد از عمل جراحی، بهتر بودن سطح هوشیاری و اکسیژناسیون شریانی نسبت به بیمارانی شده است که تنها از داروهای مخدر جهت تسکین درد آنان استفاده شده است (۳).

در مطالعه‌ی دیگری، با استفاده‌ی هم‌زمان از داروهای پاراستامول وریدی و ترامادول، درد بیمار در دوره‌ی پس از عمل جراحی قلب بهتر کنترل شده است (۴).

در مطالعه‌ی دیگری بر روی بیماران پس از پیوند عروق کرونر، نشان داده شده است که پاراستامول وریدی، کمتر از نوع خوراکی توانسته است عوارض داروهای مخدر مانند تهوع و استفراغ را کاهش دهد. ضمن این که بیماران پس از ۳ ساعت از تجویز پاراستامول، شدت درد بیشتری داشته‌اند (۵).

در این مطالعه، سعی شده است برای کنترل درد بیماران در دوره‌ی حین و پس از اعمال جراحی قلب، از داروهای استفاده شود که ضمن کنترل مؤثر درد، دارای حداقل عوارض سیستمیک از جمله عوارض مغزی- عروقی باشند (۸-۷).

با توجه به این که پاراستامول به شکل تزریقی در دسترس می‌باشد و عوارض داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و مخدر را ندارد و با توجه به مطالعات متناقض در خصوص کیفیت کنترل درد این دارو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثر ضد درد پاراستامول وریدی به روش بی‌دردی پیش‌دستانه انجام شد.

روش‌ها

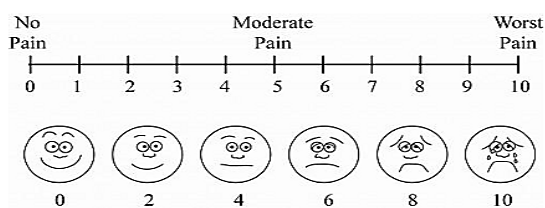
پس از ثبت مطالعه به شماره‌ی IRCT2015101613181N2 و کسب مجوز پژوهشی و اخلاقی مطالعه از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اجرای این مطالعه آغاز گردید.

این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، آینده‌نگر، تصادفی و سه سو کور بود که در بیمارستان قلب شهید چمران اصفهان در سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ انجام گرفت. جمعیت مورد مطالعه بیمارانی بودند که برای عمل جراحی قلب به بیمارستان قلب شهید چمران مراجعه نمودند. نمونه‌ی مورد مطالعه، بیمارانی بودند که تحت عمل جراحی پیوند عروق کرونر قرار گرفتند.

حجم نمونه برای نشان دادن تفاوت میانگین‌ها در دو گروه با در نظر گرفتن $d = 0/80$ ، $\alpha = 0/05$ ، انحراف معیار درد بعد از عمل ۱/۵ و حداقل تفاوت مورد انتظار بین دو گروه ۰/۸، برابر با ۱۱۰ نفر به دست آمد. بیماران با استفاده از نرم‌افزار Random allocation software به طور تصادفی در دو گروه ۵۵ نفره‌ی مورد (پاراستامول) و شاهد قرار گرفتند.

خون شریانی (PaO_2 و PaCO_2) در ۲۴ ساعت اول در فواصل هر ۶ ساعت اندازه‌گیری و ثبت شد. شدت درد بعد از خارج شدن لوله‌ی تراشه بر اساس دو معیار (FAS) Facial analog scale و VAS در حالت استراحت و نیز بعد از یک تنفس عمیق در ۲۴ ساعت اول در فواصل ۶ ساعته و در ۲۴ ساعت دوم و سوم به صورت روزانه بررسی و ثبت شد. البته در بررسی درد به روش VAS چون در ۶ ساعت اول ورود به ICU، تعداد قابل توجهی از بیماران دارای لوله‌ی تراشه بودند، امکان ارزیابی شدت درد نبود.

در معیار VAS از خطی به طول ۱۰ سانتی‌متر استفاده شد که در آن، عدد صفر نشانه‌ی عدم درد و عدد ۱۰ نشانه‌ی بیشترین میزان دردی است که بیمار تجربه می‌کرد. در معیار FAS از شش صورتک که نمایش دهنده‌ی شدت‌های مختلف درد هستند، استفاده شد. در معیار FAS نیاز به برقراری ارتباط کلامی با بیمار نیست (۸) (شکل ۱). مدت بستری بیماران در ICU و اقامت آنان در بیمارستان، مدت تنفس مکانیکال در ICU، میزان بروز تب و تهوع و استفراغ و زمان و میزان داروی مسکن و آرام‌بخش تجویز شده بر اساس نظر متخصص بیهوشی مقیم، در ICU در دو گروه بررسی و ثبت شد. اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 21, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های آماری t و χ^2 و Repeated measures ANOVA، مورد آنالیز قرار گرفت. در این مطالعه، مقادیر $P < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.



شکل ۱. مقیاس‌های شدت درد ۱. Visual analog scale (بالا)

۲- Facial analog scale (پایین)

یافته‌ها

در این مطالعه، به دلیل خارج شدن تعدادی از نمونه‌ها (خونریزی ۷ نفر، بالون داخل آئورت ۲ نفر، عمل جراحی مجدد ۵ نفر و ترمیم میترا ۳ نفر) تعداد ۵۱ بیمار در گروه مورد (پاراستامول) و تعداد ۴۲ بیمار در گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند.

میانگین سن، وزن، قد، BMI (Body mass index) و Ejection fraction (EF)، AST، ALT، بیلی‌روبین و کراتینین سرم در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری نداشتند (جدول ۱). میزان بروز تهوع و استفراغ در دو گروه، به طور تقریبی به یک اندازه بود و بروز تب در هیچ یک از دو گروه مشاهده نشد (جدول ۱).

رسید. سپس، بیماران تحت مراقبت و نظارت و تهویه‌ی ریه‌ها با اکسیژن ۱۰۰ درصد به بخش مراقبت‌های ویژه منتقل شدند و تحت مراقبت‌های ویژه قرار گرفتند.

در این مطالعه، در گروه پاراستامول ۱۵ دقیقه قبل از القای بیهوشی، ۱ گرم پاراستامول وریدی در ۵۰ سی‌سی سرم نرمال سالین برای بیمار در مدت ۱۵ دقیقه تزریق شد. دز بعدی پاراستامول، به مقدار ۱ گرم و در فاصله‌ی ۴-۶ ساعت بعد از اولین دز به صورت وریدی در عرض ۱۵ دقیقه تزریق شد؛ به نحوی که زمان تزریق در فاصله‌ی ۲۰ دقیقه‌ی پایانی عمل جراحی باشد. پس از آن، دزهای بعدی داروی پاراستامول در بخش مراقبت‌های ویژه، هر ۶ ساعت به مدت ۳ روز و به میزان ۱ گرم تزریق گردید.

در گروه شاهد در کلیه‌ی مراحل تزریق پاراستامول به جای داروی پاراستامول در حجم‌های مساوی از نرمال سالین استفاده شد. در حین عمل جراحی و در بخش مراقبت‌های ویژه، اگر بیماری نیاز به داروی مسکن یا آرام‌بخش پیدا می‌کرد، بر اساس نظر متخصصین بیهوشی که نقشی در مطالعه نداشتند، تجویز می‌شد.

قبل از تزریق دارو/دارونما و قبل از القای بیهوشی و بعد از القای بیهوشی در زمان‌های ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ دقیقه در هر دو گروه، فشار متوسط شریانی و تعداد ضربان قلب اندازه‌گیری و ثبت شد. چون در این مطالعه از بالاترین دز مجاز پاراستامول استفاده شد، به منظور بررسی عوارض کبدی این دارو، بیلی‌روبین قبل از عمل و آنزیم‌های کبدی آسپاراتات آمینوترانسفراز (Aspartate aminotransferase یا AST) و آلانین آمینوترانسفراز (Alanine aminotransferase یا ALT) قبل از عمل و روز سوم بعد از عمل جراحی اندازه‌گیری شد. در حین پمپ قلبی-ریوی، میانگین فشار متوسط شریانی هر ۱۰ دقیقه اندازه‌گیری و ثبت شد. مقدار داروی اپیوئید مصرف شده در حین عمل، بر اساس تجویز پزشک، اندازه‌گیری و ثبت شد.

در واحد مراقبت‌های ویژه (Intensive care unit یا ICU)، فشار خون سیستول و دیاستول و متوسط شریانی و تعداد ضربان قلب در ۲۴ ساعت اول در فواصل یک ساعت اندازه‌گیری و ثبت شد. برای کنترل درد بیماران در ICU، اگر شدت درد در مقیاس Visual analog scale (VAS) بیشتر از ۴ می‌شد، مقدار ۳ میلی‌گرم مورفین تزریق می‌شد. اگر بیماران به هر دلیلی مانند نداشتن شرایط خارج کردن لوله‌ی تراشه و یا بی‌قراری ($\text{Riker sedation-agitation scale} > 6$)، در ICU نیاز به آرام‌بخش داشت، مقدار ۲ میلی‌گرم میدازولام وریدی تجویز می‌شد. زمان اولین تجویز آرام‌بخش و مخدر و مقدار آن‌ها در ۲۴ ساعت اول، دوم و سوم در بیماران ثبت شد.

مدت زمان تنفس مکانیکال و میانگین مقادیر فشار نسبی گازهای

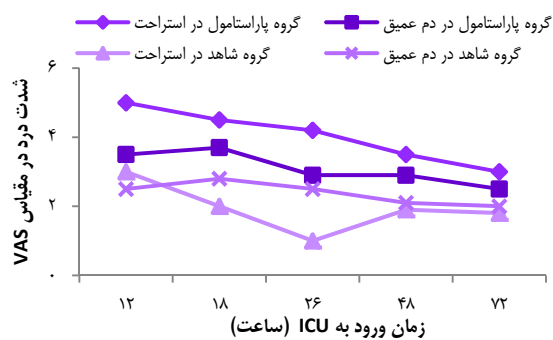
جدول ۱. مقایسه‌ی متغیرهای دموگرافیک و بالینی بین دو گروه مورد (پاراستامول) و شاهد (میانگین \pm انحراف معیار)

متغیر	مورد (n = ۵۱)	شاهد (n = ۴۲)	مقدار P
سن (سال) †	۶۱/۰۴ \pm ۱۰/۲۷	۶۲/۲۶ \pm ۱۰/۴۸	۰/۵۸۵
جنس (مرد/زن) ‡	۲۱/۳۰	۱۵/۲۷	۰/۵۹۰
وزن (کیلوگرم) †	۷۳/۰۴ \pm ۱۲/۱۸	۷۴/۹۴ \pm ۱۲/۱۴	۰/۴۷۵
قد (سانتی‌متر) †	۱۶۴/۰۰ \pm ۹/۳۵	۱۶۳/۹۱ \pm ۱۰/۱۸	۰/۹۶۸
BMI †	۲۷/۲۷ \pm ۳/۴۰	۲۷/۷۸ \pm ۴/۶۳	۰/۹۴۸
کسر جهشی (درصد) †	۴۸/۵۳ \pm ۸/۳۲	۴۷/۱۳ \pm ۹/۴۶	۰/۴۶۸
کراتینین (میلی‌گرم/دسی‌لیتر) †	۱/۰۷ \pm ۰/۲۵	۰/۹۵ \pm ۰/۳۶	۰/۴۰۳
بیلروبین (میلی‌گرم/دسی‌لیتر) †	۰/۷۸ \pm ۰/۲۵	۱/۰۲ \pm ۰/۲۹	۰/۹۷۰
استفراغ ‡	۱۵	۷	۰/۱۳۵
تهوع ‡	۱۵	۸	۰/۲۴۹
تب ‡	۰	۰	> ۰/۹۹۹
مدت بستری در ICU (روز) †	۲/۳۲ \pm ۰/۹۷	۲/۲۷ \pm ۰/۶۵	۰/۸۳۵
مدت بستری در بیمارستان (روز) †	۷/۱۴ \pm ۱/۲۴	۷/۰۷ \pm ۱/۵۲	۰/۸۳۱
مدت تنفس مکانیکال (ساعت) †	۹/۲۷ \pm ۴/۲۵	۹/۹۷ \pm ۵/۳۳	۰/۴۸۵
مقدار مورفین تجویز شده در ICU (میلی‌گرم) †	۲۲/۷۴ \pm ۱۷/۷۱	۲۳/۴۸ \pm ۲۰/۳۳	۰/۸۵۳
مقدار میدازولام تجویز شده در ICU (میلی‌گرم) †	۵/۲۵ \pm ۵/۳۲	۵/۳۹ \pm ۳/۸۵	۰/۹۴۹
زمان تجویز اولین دوز مورفین در ICU (ساعت) †	۶/۷۳ \pm ۶/۱۳	۳/۵۲ \pm ۴/۳۴	* ۰/۱۵
زمان تجویز اولین دوز میدازولام در ICU (ساعت) †	۰/۲۱ \pm ۰/۷۴	۰/۳۲ \pm ۱/۰۴	۰/۵۳۷

BMI: Body mass index; ICU: Intensive care unit; †: Independent sample t-test; ‡ χ^2 test

P < ۰/۰۵۰ *

استراحت در ۲۴ ساعت اول و سوم در گروه مورد به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود (شکل ۲). شدت درد بعد از عمل بر اساس VAS در دم عمیق در همه‌ی زمان‌ها به صورت معنی‌داری در گروه مورد کمتر بود (شکل ۲).



شکل ۲. مقایسه درد بین دو گروه بر اساس مقیاس (VAS) Visual analog scale

* P < ۰/۰۵

شدت درد بعد از عمل بر اساس مقیاس FAS در استراحت در زمان‌های ۱۲ ساعت اول، ۲۴ ساعت اول، ۲۴ ساعت دوم و ۲۴ ساعت سوم در گروه مورد به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود (شکل ۳). شدت درد بعد از عمل بر اساس FAS در دم عمیق در ICU در همه‌ی زمان‌های اندازه‌گیری شده در گروه مورد به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود (شکل ۳).

میانگین فشار خون متوسط در دو گروه در زمان‌های قبل از تجویز دارو و قبل از القای بیهوشی و هر ۱۵ دقیقه پس از القای بیهوشی به مدت ۹۰ دقیقه تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند. میانگین ضربان قلب در زمان‌های قبل و بعد از القای بیهوشی در گروه شاهد بیشتر بود و تنها در دقیقه‌ی ۴۵ این تفاوت معنی‌دار بود (P = ۰/۰۲۹).

میانگین مقادیر مورفین و فنتانیل دریافت شده در حین عمل در دو گروه تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند. میانگین مقادیر فشار خون متوسط حین پمپ قلبی-ریوی در دو گروه تفاوت معنی‌داری با هم نداشت. میانگین مدت بستری در ICU و بیمارستان و مدت تنفس مکانیکال در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۱).

میانگین زمان تجویز اولین دوز داروی آرام‌بخش (میدازولام) پس از ورود به ICU در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت، اما میانگین زمان تجویز اولین دوز مورفین پس از ورود به ICU در گروه شاهد به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از گروه پاراستامول بود (جدول ۱).

میانگین مقدار مورفین و میدازولام تجویز شده در مدت بستری در ICU در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۱).

میانگین مقادیر فشار نسبی گازهای خون شریانی (PaO_2) و (PaCO_2) در روز اول بستری در ICU بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. در این مطالعه، شدت درد با استفاده از دو روش VAS و FAS ارزیابی شد و نتایج زیر به دست آمد.

شدت درد بعد از عمل، بر اساس مقیاس VAS در حالت

جدول ۲. مقایسه‌ی تغییرات آنزیم‌های کبدی بین دو گروه مورد (پاراستامول) و شاهد (میانگین \pm انحراف معیار)

مقدار P	روز سوم بعد از عمل	قبل از عمل	گروه	متغیر
*.0/001 >	44/30 \pm 8/59	27/18 \pm 6/26	مورد	AST (میلی گرم)
*.0/001	35/81 \pm 5/84	23/22 \pm 4/2	شاهد	
*.0/009	27/17 \pm 6/59	30/76 \pm 9/22	مورد	ALT (میلی گرم)
*.0/001 >	20/63 \pm 2/74	33/57 \pm 8/45	شاهد	

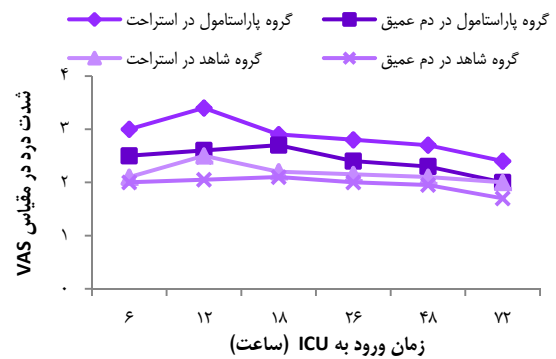
AST: Aspartate aminotransferase; ALT: Alanine aminotransferase

Independent-samples t-test, P < 0/05*

این در حالی است که در بعضی از مطالعات نشان داده شده است که به دنبال تجویز پاراستامول، بیماران دچار کاهش در فشار خون متوسط شریانی می‌شوند (۹). بر این اساس، در بیماران ایسکمی قلبی که ثبات پارامترهای همودینامیک اهمیت ویژه‌ای دارند، به نظر می‌رسد می‌توان با اطمینان خاطر از داروی پاراستامول استفاده کرد. در مطالعه‌ای که در مورد تأثیر پاراستامول بر میزان درد پس از اعمال جراحی قلب بر روی ۱۱۳ بیمار انجام شد، به این نتیجه رسیدند که تجویز ۱ گرم پاراستامول در ۱۵ دقیقه‌ی مانده به پایان عمل جراحی و ادامه‌ی تجویز آن در هر ۶ ساعت پس از عمل، به مدت ۷۲ ساعت همراه با روش استاندارد کنترل درد (ترامادول) و پروپرفلاکسی ضد استفراغ (اندانسترون) بهتر می‌تواند درد را کنترل کند (۴). در مطالعه‌ی دیگری به این نتیجه رسیدند که تجویز شیاف دیکلوفناک به تنهایی و یا همراه با پاراستامول در دوره‌ی پس از عمل جراحی، بهتر از دارونما درد بیماران را کنترل می‌کند و باعث کاهش دز مصرفی داروهای مخدر (مورفین) در بخش مراقبت‌های ویژه می‌شود (۳-۴).

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نیز نشان داد که اضافه کردن دارو به رژیم دارویی تسکین درد بعد از عمل جراحی پیوند عروق کرونر، باعث افزایش کیفیت کنترل درد بیماران می‌شود. این ترکیب دارویی درد را هم در حالت استراحت و هم به دنبال یک تنفس عمیق بهتر کنترل می‌کند. لازم به ذکر است روش کنترل درد استاندارد در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان محل تحقیق، استفاده از داروی مورفین می‌باشد. این نتیجه، شبیه نتایج به دست آمده در بیشتر مطالعات قبلی است.

از نظر تأثیر تجویز پاراستامول بر میزان مصرف مواد مخدر در اتاق عمل و بخش مراقبت‌های ویژه، در این مطالعه مشخص شد که تجویز پاراستامول تأثیری بر میزان مخدر مصرفی ندارد. اگر چه دیده شد که بیماران دریافت‌کننده‌ی پاراستامول، در بخش مراقبت‌های ویژه دیرتر نیاز به داروی مخدر پیدا کردند. در مطالعات قبلی نیز که پاراستامول به رژیم مسکن ICU اضافه شده است، تجویز پاراستامول نتوانسته است باعث کاهش قابل توجه دز مورد نیاز مخدرها شود (۴). بر عکس، در مطالعاتی که از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی با یا بدون پاراستامول همراه با مخدر استفاده شده است، میزان مصرف داروی مخدر در ICU کاهش یافته است (۳-۴). در مطالعه‌ی دیگری که به مقایسه‌ی اثر پاراستامول



شکل ۳. مقایسه درد بین دو گروه بر اساس مقیاس

(FAS) Facial analog scale

* P < 0/05

در مورد عوارض کبدی داروی پاراستامول، مطالعه‌ی حاضر نشان داد که در هر دو گروه، مقادیر AST اندازه‌گیری شده در روز سوم بعد از عمل به طور معنی‌داری بیشتر از مقادیر AST در قبل از عمل جراحی بود و در مورد ALT، مقادیر این آنزیم در روز سوم به میزان قابل توجهی کمتر از مقادیر پایه‌ی آن بود (جدول ۲).

بحث

بعد از اعمال پیوند عروق کرونری، سعی می‌شود از روش‌هایی استفاده شود که علاوه بر کنترل مؤثر درد بعد از عمل، بیماران در اولین فرصت شرایط لازم برای اکستوباسیون را به دست آورند. پاراستامول، دارویی است که ضمن داشتن اثرات تسکین درد، عوارض ناخواسته‌ی داروهای مخدر و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی را ندارد و به نظر می‌رسد بتواند انتظارات پزشکان را برآورده کند.

در این مطالعه، تأثیر پاراستامول بر میزان درد بعد از اعمال جراحی پیوند عروق کرونر بررسی و مشخص شد که تجویز پاراستامول قبل از شروع تحریک جراحی و ادامه‌ی تجویز آن پس از عمل، میزان درد بیماران را به مقدار قابل توجهی کاهش می‌دهد.

در این مطالعه، قبل از بررسی اثرات بی‌دردی پاراستامول، مقادیر همودینامیک قبل و پس از تزریق پاراستامول مورد ارزیابی قرار گرفت و مشخص شد که در بیماران ایسکمی قلبی، تجویز وریدی پاراستامول منجر به بروز اختلالات همودینامیک نمی‌شود.

دچار تغییرات معنی‌داری شدند؛ به این صورت که مقادیر ALT در هر دو گروه کاهش و مقادیر AST در هر دو گروه افزایش یافت. همان‌طور که می‌دانیم، آنزیم ALT در آسیب‌های کبدی اختصاصی‌تر از آنزیم AST می‌باشد. در این مطالعه، بالا نرفتن ALT نشان دهنده‌ی این است که آسیب کبدی اتفاق نیفتاده است، اما بالا رفتن غلظت آنزیم AST در غیاب افزایش ALT و آسیب کبدی، ممکن است به علت آزاد شدن این آنزیم از منابع دیگری غیر از سلول‌های کبدی مانند سلول‌های قلب، عضله، کلیه، مغز، گلبول‌های سفید و قرمز باشد. با توجه به مطالب پیش‌گفته، چنین نتیجه‌گیری شد که داروی پاراستامول وریدی در کنترل درد بعد از عمل جراحی پیوند عروق کرونر قلب، اثرات مفید و قابل توجهی دارد. پاراستامول، دارویی است که باعث اختلالات همودینامیک در بیماران ایسکمی قلبی نمی‌شود و نسبت به داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و مخدرها عوارض کمتری دارد، اما متأسفانه در استرس‌های دردناکی مانند حین و بعد از اعمال جراحی قلب، پاراستامول قدرت کافی جهت کنترل درد را ندارد و باید از آن فقط به عنوان یک داروی کمکی در کنار داروهای مخدر استفاده کرد. اضافه کردن پاراستامول به رژیم تسکین درد حین و بعد از عمل جراحی قلب، نمی‌تواند نیاز بیماران به مخدرها و عوارض مخدرها را کاهش دهد.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای الهام ملک احمدی به شماره‌ی طرح پژوهشی ۳۹۳۵۹۵ استخراج شده و منبع مالی و اعتباری انجام آن، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بوده است. از خانم لیلا حمزه‌لویی، خانم ملیحه حاتمی، خانم صفورا فلاح‌پور، خانم پروین صفدریان و خانم لیلا جهان‌صفت که در انجام این تحقیق ما را صمیمانه یاری فرمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

خوراکی و وریدی در کنترل درد پس از عمل پیوند عروق کرونر پرداخته بود، مشخص شد که در صورت استفاده از پاراستامول تزریقی، نیاز به داروی مخدر کمتر شده است. البته در این مطالعه، گروهی که پاراستامول دریافت نکرده باشند، به عنوان گروه شاهد وجود نداشت و نمی‌توان نتایج آن را با این مطالعه مقایسه کرد (۷).

بر اساس فرضیه‌های این مطالعه، انتظار می‌رفت که با مصرف پاراستامول میزان عوارض ناشی از تجویز مخدرها کاهش یابد. بر اساس نتایج به دست آمده و ناتوانی در کاهش قابل توجه دز داروی مخدر مورد نیاز، کاهش پیامدهای منفی داروهای مخدر از جمله تهوع، استفراغ، مدت تنفس مکانیکال، اکسیژناسیون خون شریانی، مدت بستری در ICU و مدت بستری در بیمارستان میسر نشد. در مطالعات قبلی که مانند مطالعه‌ی حاضر موفق به کاهش دز مخدرها نشده بودند نیز نشان دادند که نتوانسته‌اند عوارض داروهای مخدر را کاهش دهند (۵-۶)، اما در مطالعاتی که با اضافه کردن داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، دز مصرفی مخدرها کاهش داده شد، موفق شدند پیامدهای داروهای مخدر را در دوره‌ی بعد از عمل جراحی کاهش دهند (۳-۴).

در مطالعات قبلی، با وجود استفاده از پاراستامول، عوارض کبدی این دارو مورد بررسی قرار نگرفته است. در این مطالعه، چون از بالاترین دز مجاز داروی پاراستامول استفاده گردید، اثرات توکسیک این دارو بر روی کبد بررسی شد. نگرانی پژوهشگران مطالعه‌ی حاضر این بود که پاراستامول را در بیمارانی تجویز می‌کردند که کبد آن‌ها به دلیل ماهیت عمل جراحی و پمپ قلبی-ریوی در معرض آسیب بیشتری قرار داشت. با توجه به اطلاعات به دست آمده، مقادیر آنزیم‌های کبدی و بیلی‌روبین در دوره‌ی قبل از عمل در محدوده‌ی طبیعی بود و بین دو گروه تفاوتی وجود نداشت. در طول مطالعه، مقادیر آنزیم‌ها در روز سوم بعد از عمل نسبت به قبل از عمل جراحی،

References

- Sattari M, Baghdadchi ME, Kheyri M, Khakzadi H, Ozar MS. Study of patient pain management after heart surgery. *Adv Pharm Bull* 2013; 3(2): 373-7.
- Mansouri M, Bageri K, Noormohammadi E, Mirmohammadsadegi M, Mirdehghan A, Ahangaran AG. Randomized controlled trial of bilateral intrapleural block in cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2011; 19(2): 133-8.
- Fayaz MK, Abel RJ, Pugh SC, Hall JE, Djaini G, Mecklenburgh JS. Opioid-sparing effects of diclofenac and paracetamol lead to improved outcomes after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18(6): 742-7.
- Cattabriga I, Pacini D, Lamazza G, Talarico F, Di BR, Grillone G, et al. Intravenous paracetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery: a double blind randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32(3): 527-31.
- Pettersson PH, Jakobsson J, Owall A. Intravenous acetaminophen reduced the use of opioids compared with oral administration after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19(3): 306-9.
- Jahangiri FA, Babae T, Alavi SM, Nasiri AA, Ghoreishi SM, Noori NM, et al. Intravenous patient-controlled remifentanyl versus paracetamol in post-operative pain management in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Pain Med* 2014; 4(5): e19862.
- Choiniere M, Watt-Watson J, Victor JC, Baskett RJ, Bussieres JS, Carrier M, et al. Prevalence of and risk factors for persistent postoperative nonanginal pain after cardiac surgery: a 2-year prospective multicentre study. *CMAJ* 2014; 186(7): E213-E223.
- Stuppy DJ. The Faces Pain Scale: reliability and validity with mature adults. *Appl Nurs Res* 1998; 11(2): 84-9.
- Vera P, Zapata L, Gich I, Mancebo J, Betbese AJ. Hemodynamic and antipyretic effects of paracetamol, metamizol and dexketoprofen in critical patients. *Med Intensiva* 2012; 36(9): 619-25. [In Spanish].

Evaluation of the Effect of Preemptive Intravenous Paracetamol on Perioperative Pain in Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Elham Malekahmadi¹, Mojtaba Mansouri², Gholamreza Masoumi², Mohammad Abtahi¹

Original Article

Abstract

Background: The most common method of pain control after coronary artery bypass graft surgery is utilization of opioids and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In this study, the authors investigated the analgesic effects of intravenous paracetamol, while aiming to minimize systemic side effects.

Methods: In this prospective, randomized and triple-blinded clinical trial, patients were studied in two groups: a control group (n = 42) and a group treated with paracetamol (n = 51). The paracetamol group received an intravenous injection of the drug 15 minutes before induction of anesthesia and then every 6 hours for 3 days, 1 g paracetamol in 50 ml normal saline was infused in 15 minute. In the control group, normal saline was used instead of paracetamol in all stages of study in the same volume.

Findings: Reported pain severities during resting [after 24 (P = 0.002) hour] and deep breathing [after 12 (P = 0.001), 24 (P < 0.001) and 72 (P = 0.031) hour] were significantly lower in the paracetamol group. There was no significant difference between the two groups, in terms of the amount of opioid requirements during (P = 0.246) and after (P = 0.853) surgery.

Conclusion: Preemptive and then continuous prescription and use of paracetamol after cardiac surgery improves the quality of postoperative pain control of opioids. However, the potency of paracetamol alone is not enough to reduce the required dose and the side effects of opioid and sedative drugs.

Keywords: Paracetamol, Pain, Coronary artery bypass graft

Citation: Malekahmadi E, Mansouri M, Masoumi G, Abtahi M. Evaluation of the Effect of Preemptive Intravenous Paracetamol on Perioperative Pain in Coronary Artery Bypass Graft Surgery. J Isfahan Med Sch 2016; 34(389): 756-62.

1- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Associate Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Center AND Department of Anesthesiology and Critical Care, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Mojtaba Mansouri, Email: mansouri@med.mui.ac.ir

بررسی تأثیر هم‌افزایی نانوذرات نقره و تابش امواج فراصوت در فرکانس ۱ MHz پیوسته بر میزان مرگ سلولی سلول‌های MCF-7 سرطان پستان

احمد شائنی^۱، محمدباقر توکلی^۲، حسین صالحی^۳، علی ابراهیمی‌فرد^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: امروزه، اثرات بیولوژیک و کاربردهای امواج فراصوت به خصوص در حضور نانوذرات به سرعت در حال گسترش است. در این پژوهش، به بررسی تأثیر تابش امواج فراصوت و نانوذرات نقره بر میزان مرگ سلول‌های MCF-7 پرداخته شد.

روش‌ها: سلول‌های توموری MCF-7 کشت داده شد. سلول‌ها به ۴ گروه تقسیم شدند. در گروه نانوذرات، سلول‌ها با غلظت‌های ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از نانوذرات با ابعاد ۲۰ نانومتر در محیط کشت تیمار شدند. در گروه تابش امواج فراصوت، سلول‌ها تحت تابش فراصوت با شدت ۲ وات بر سانتی‌متر مربع به مدت ۳ دقیقه قرار گرفتند. در گروه نانوذرات همراه تابش امواج فراصوت، ابتدا سلول‌ها با غلظت‌های مختلف از نانوذرات در محیط کشت تیمار شدند و بعد از گذشت ۵ ساعت، تحت تابش فراصوت با همان مشخصات قرار گرفتند. در گروه شاهد، هیچ مداخله‌ای انجام نشد. سپس، درصد زنده ماندن سلول‌ها در هر چهار گروه با روش MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) در سه بازه‌ی زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تعیین گردید.

یافته‌ها: درصد بقای سلول‌های MCF-7 در گروه فراصوت به همراه نانوذرات در غلظت‌های مختلف نسبت به گروه شاهد در هر سه بازه‌ی زمانی تفاوت معنی‌داری داشت ($P < 0/05$). در گروه نانوذرات نیز میزان بقای سلول‌ها با افزایش غلظت و گذشت زمان کاهش و تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه شاهد داشت.

نتیجه‌گیری: میزان سمیت نانوذرات نقره همراه با تابش فراصوت اثر افزایشی داشت؛ می‌توان چنین نتیجه گرفت که استفاده‌ی هم‌زمان از نانوذرات نقره و امواج فراصوت، سمیت سلولی و به دنبال آن مرگ سلولی را افزایش می‌دهد.

واژگان کلیدی: نانوذرات نقره، امواج فراصوت، سمیت سلولی، سلول‌های MCF-7

ارجاع: شائنی احمد، توکلی محمدباقر، صالحی حسین، ابراهیمی‌فرد علی. بررسی تأثیر هم‌افزایی نانوذرات نقره و تابش امواج فراصوت در فرکانس

1 MHz پیوسته بر میزان مرگ سلولی سلول‌های MCF-7 سرطان پستان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۹): ۷۶۳-۷۶۸

مقدمه

امواج فراصوت دارای آثار فیزیکی مهمی مثل اثرات مکانیکی، حرارتی و حفره‌سازی می‌باشند. از آن جایی که آثار حرارتی و مکانیکی امواج فراصوتی می‌تواند باعث تخریب بافت‌ها گردد، از آن به عنوان یک عامل درمانی جهت از بین بردن بافت‌های سرطانی استفاده می‌شود. از طرف دیگر، این امواج به دلیل غیر یونیزان بودن، اثرات جانبی کمتری بر روی بافت‌های سالم اطراف ناحیه‌ی درمان دارد (۱). یکی از اثرات غیر حرارتی امواج فراصوت، حفره‌سازی

(Cavitation) می‌باشد (۲). وقتی امواج فراصوتی در محیط منتشر می‌شود، نواحی فشرده‌گی و انبساط ایجاد می‌گردد. بنا بر این، نواحی موضعی، افزایش و کاهش‌های متناوبی از فشار را تجربه می‌کنند که موجب تشکیل و بزرگ شدن حباب‌های گاز و بروز رفتار پویا می‌شود. این پدیده، به عنوان حفره‌سازی شناخته می‌شود و می‌تواند پایدار یا گذرا باشد. حفره‌سازی گذرا، شکل تهاجمی تری از پویایی ریز حباب‌ها می‌باشد. زمانی که حباب‌ها کولاپس شوند، دماهای بسیار زیاد و فشارهای بالای ناشی از این پدیده، موجب تجزیه‌ی آب

- ۱- دانشیار، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- استاد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- استادیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: علی ابراهیمی‌فرد

Email: a.ebrahimi2008@yahoo.com

گردید تا آنزیم اثر کند و سلول‌ها از کف فلاسک کنده شوند. پس از خارج کردن فلاسک از داخل انکوباتور و حصول اطمینان از کنده شدن سلول‌ها، به منظور خنثی‌سازی فعالیت بیشتر آنزیم به فلاسک حدود ۳ میلی‌لیتر محیط کشت اضافه گردید. با افزایش محیط کشت سوسپانسیونی از سلول‌ها آماده شد. این سوسپانسیون سلولی، به فالکون انتقال یافت و به مدت ۵ دقیقه با شتاب ۱۵۰۰ دور در دقیقه، سانتریفیوژ شد تا رسوبی از سلول‌ها حاصل شود. سپس، محیط رویی رسوب سلولی، تخلیه گردید و محیط کشت جدید اضافه شد. تمامی این مراحل در زیر هود انجام شد.

اثردهی نمونه‌ها

سلول‌ها به ۴ گروه شامل گروه شاهد، گروه تزریق نانوذرات نقره، گروه تابش امواج فراصوت و نیز گروه تزریق نانوذرات و تابش امواج فراصوت تقسیم شدند.

بدین منظور، از پلیت ۹۶ خانه‌ای استفاده شد که در هر چاهک از آن، تعداد ۵۰۰۰ سلول سرطانی MCF-7 قرار داشت و به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و CO_2 ۵ درصد انکوبه شد تا سلول‌ها به کف چاهک‌ها بچسبند.

سلول‌های گروه شاهد، هیچ‌گونه آزمایش و مداخله‌ای دریافت نکردند. برای گروه تزریق نانوذرات، از نانوذرات نقره با ابعاد ۲۰ نانومتر استفاده شد که با استفاده از روش محلول‌سازی غلظت‌های ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از آن ساخته شد و به چاهک‌ها اضافه گردید. برای گروه تابش امواج فراصوت، با استفاده از دستگاه TRASOUND 215X (Class1 Type BF) در فرکانس ۱ مگاهرتز و شدت ۲ وات بر سانتی‌متر مربع به مدت زمان ۱ دقیقه تابش‌دهی انجام شد. در گروه نانوذرات و تابش، ابتدا تزریق نانوذرات در غلظت‌های مختلف انجام شد. سپس، به مدت ۵ ساعت انکوبه گردید و بعد از آن تابش‌دهی، در فرکانس فرکانس ۱ مگاهرتز و شدت ۲ وات بر سانتی‌متر مربع به مدت زمان ۱ دقیقه شد.

رنگ‌آمیزی MTT

جهت تهیه‌ی محلول MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-) (diphenyltetrazolium bromide) با غلظت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر، ۵۰ میلی‌گرم از پودر MTT در ۱۰ میلی‌لیتر PBS ۰/۱ مولار حل شد. پس از انجام آزمایش‌های مربوط، مقدار ۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر از محلول MTT به هر چاهک اضافه شد و پس از ۴ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، محلول رویی سلول‌ها خارج شد و به جای آن ۱۰۰ میکرولیتر محلول DMSO به چاهک‌های مربوط اضافه شد. سپس، پلیت‌ها به مدت یک ساعت دیگر داخل انکوباتور قرار گرفت. میزان زنده بودن سلول‌ها با استفاده از روش MTT در سه زمان ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بعد از تابش‌دهی به دست آمد.

به رادیکال‌های آزاد و همچنین، وقوع واکنش‌های شیمیایی می‌گردد (۳). می‌توان امواج فراصوت را به سلول‌های سرطانی اعمال نمود که در نتیجه‌ی آن، رادیکال آزاد در محل بافت سرطانی ایجاد می‌گردد و به درمان توده‌ی سلولی سرطانی منجر می‌شود (۴).

نانوذرات طبق تعریف، به سازه‌هایی اطلاق می‌گردد که حداقل یکی از ابعاد آن‌ها در محدوده‌ی ۱۰۰-۱ نانومتر باشد. از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به نانوذرات فلزی اشاره کرد که در حال حاضر، توجه بسیاری از محققین را به خود جلب کرده است. مطالعات مختلفی وجود دارد که اثبات می‌کند نانوذرات نقره، قادرند از طریق منسوجات، محصولات پوستی و ... وارد بدن شوند. در پزشکی، نانوذرات نقره جزء نانوذراتی هستند که اثر ضد میکروبی دارند. همین اثر، باعث توجه همگان به این نانوذره و استفاده‌ی گسترده از آن شده است (۵-۶).

تحقیقات نشان داده است که نقره به طور مستقیم با غشای سلولی تعامل می‌کند و باعث باز شدن غشای سلولی می‌شود. مطالعات زیادی وجود دارد که اثبات می‌کند حضور نقره در سلول، باعث مهار مکانیزم تنفسی سلول از طریق تولید اکسیژن فعال می‌شود و در نهایت، باعث مرگ سلول خواهد شد (۷-۹). استفاده از نانوذرات نقره و امواج فراصوت، این نظریه را مطرح می‌کند که بتوان از نتیجه‌ی هم‌زمانی این دو عامل در افزایش میزان سمیت و در نتیجه مرگ سلولی استفاده نمود. سؤال این است که «آیا استفاده‌ی هم‌زمان از امواج فراصوت در فرکانس درمانی و نانوذرات نقره، میزان مرگ سلولی را افزایش می‌دهد؟».

هدف از این پژوهش، تعیین بقای سلول‌های سرطانی پستان از رده‌ی MCF-7 بعد از اعمال نانوذرات نقره و تابش‌دهی توسط امواج فراصوت در فرکانس ۱ مگاهرتز می‌باشد.

روش‌ها

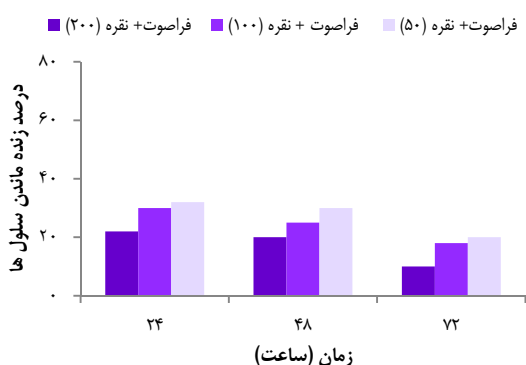
کشت سلول

در این پژوهش، سلول‌های سرطانی MCF-7 از انستیتو پاستور تهران خریداری گردید. سلول‌ها در محیط کشت DMEM (Dulbecco's modified eagle's medium) همراه با ۱۰ درصد Fetal bovine serum (FBS) و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر پنی‌سیلین - استرپتومایسین، در فلاسک T_{75} کشت داده شد و در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و CO_2 ۵ درصد انکوبه شد. برای پاساژ سلول‌ها، ابتدا محیط کشت قدیمی از فلاسک‌ها خارج شد و سلول‌ها با استفاده از Phosphate buffered saline (PBS) شستشو داده شدند. سپس، به فلاسک‌ها مقدار ۳ میلی‌لیتر آنزیم تریپسین اضافه شد و به مدت ۵ دقیقه در انکوباتور نگهداری

پس از گذشت ۴۸ ساعت، میزان مرگ سلولی ناشی از نانوذرات نقره افزایش یافت که این افزایش، به ویژه در دو غلظت ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر بیشتر بود و بیانگر معنی‌دار بودن این افزایش در این دو غلظت و سمیت بیشتر نانوذرات در غلظت‌های بالاتر بوده است. از مقایسه‌ی نتایج در دو زمان ۲۴ و ۴۸ ساعت نیز به خوبی می‌توان اثر سمیت نانوذرات نقره را مشاهده کرد. در گروه تابش امواج فراصوت به همراه نانوذرات نیز کاهش معنی‌داری در میزان زنده بودن سلول‌ها مشاهده شد.

پس از ۷۲ ساعت، میزان مرگ سلولی برای گروه نانوذرات نقره در دو غلظت ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر نسبت به نتایج مربوط به ۴۸ ساعت به صورت معنی‌داری افزایش یافت. به علاوه، نمونه‌ای که تحت تأثیر امواج فراصوت قرار گرفته بود، در روز سوم با کاهش بسیار شدیدی در میزان زنده بودن سلول‌ها مواجه شد و این کاهش نسبت به روز اول و دوم بسیار مشخص بود.

شکل ۲، مقایسه‌ی درصد مرگ سلولی را از نظر زمان روش MTT نشان می‌دهد. بر اساس این شکل، بیشترین مرگ سلولی بعد از ۷۲ ساعت بوده است. همچنین، بیشترین میزان مرگ سلولی در غلظت ۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر همراه با تابش دهی امواج فراصوت بود.



شکل ۲. بررسی اثر نانوذرات نقره همراه با تابش امواج فراصوت بر میزان زنده بودن سلول‌ها بر حسب زمان

همچنین، قابل ذکر است که با افزایش غلظت نانوذرات، میزان مرگ سلولی در یک زمان ثابت افزایش یافته است. میزان مرگ سلولی با افزایش زمان و نیز با افزایش غلظت افزایش یافت که نشان دهنده‌ی مؤثر بودن عامل زمان در افزایش سمیت و مرگ سلولی بود.

بحث

در مطالعات مختلفی اثر سمیت نانوذرات نقره بر سلول‌های سالم و سرطانی مورد بررسی قرار گرفته و اثبات شده است که مکانیسم سمیت این ذرات، از طریق تولید اکسیژن فعال می‌باشد

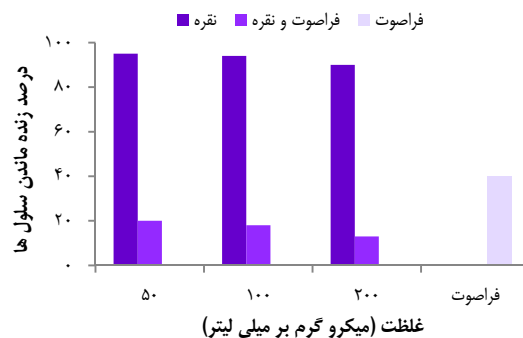
در انتها، جذب نوری هر چاهک توسط دستگاه ELISA reader (Enzyme-linked immunosorbent assay reader) در طول موج ۵۷۰ نانومتر خوانده شد. درصد زنده بودن سلول‌ها با استفاده از فرمول مربوط (حاصل تقسیم میانگین جذب خوانده شده برای هر نمونه بر میانگین جذب خوانده شده برای نمونه‌ی شاهد ضرب در ۱۰۰) محاسبه گردید.

$$100 \times \frac{\text{میانگین جذب خوانده شده برای نمونه}}{\text{میانگین جذب خوانده شده نمونه کنترل}} = \text{بررسی آماری}$$

تمامی مراحل آزمایش ۳ بار تکرار شد و داده‌های به دست آمده، به صورت میانگین مورد ارزیابی قرار گرفت. از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده گردید. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار برای هر داده بررسی شد. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. برای بررسی آماری از آزمون تعقیبی Tukey و نیز آزمون ANOVA استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از روش MTT بعد از گذشت ۲۴ ساعت در شکل ۱ آمده است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود، با افزایش غلظت نانوذرات نقره از ۵۰ به ۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر، میزان زنده بودن سلول‌ها کاهش یافته و به عبارت دیگر، میزان مرگ سلولی افزایش یافته است. نتایج حاصل، بیانگر عدم معنی‌داری این نتایج بود و این بدان معنا می‌باشد که اگر چه با افزایش غلظت نانوذرات نقره، میزان زنده بودن سلول‌ها کاهش می‌یابد، اما این کاهش چندان قابل توجه نبوده است. در نمونه‌هایی که تحت تأثیر امواج فراصوت قرار گرفتند، افت شدید در میزان زنده بودن سلول‌ها مشاهده شد که تأیید کننده‌ی اثر این امواج بر مرگ سلولی می‌باشد. از مقایسه‌ی این نتایج با نتایج مربوط به نمونه‌ای که تنها تحت تأثیر نانوذرات بود نیز اثر امواج به خوبی اثبات گردید.



شکل ۱. بررسی اثر نانوذرات نقره و امواج فراصوت بر میزان زنده بودن سلول‌های MCF-7 پس از ۲۴ ساعت

که با نتیجه‌ی این پژوهش نیز همخوانی داشته است (۱۷). میزان مرگ سلولی با افزایش میزان غلظت نانوذرات افزایش یافت که دلیل آن، طبق گزارش‌هایی که Braydich-Stolle و همکاران اعلام کردند، افزایش در میزان تجمع نانوذرات در سلول و کاهش عملکرد میتوکندری می‌باشد. آن‌ها در مقاله‌ی خود بیان کردند که با افزایش غلظت نانوذرات نقره، میزان عملکرد میتوکندری کاهش و مرگ سلولی افزایش می‌یابد (۱۲). همچنین، این نتیجه توسط Hussain و همکاران بیان شده است؛ آن‌ها نیز کاهش میزان عملکرد میتوکندری و افزایش مرگ سلولی را در نتیجه‌ی افزایش غلظت نانوذرات نقره می‌دانستند، اما غلظت تعیین شده برای این اثر سمیت، با غلظت گزارش شده از تحقیق حاضر متفاوت است. دلیل این اختلاف، اندازه‌ی نانوذرات به کار گرفته شده می‌باشد. آن‌ها در مطالعه‌ی خود از نانوذراتی با قطر ۱۵ نانومتر استفاده کردند، در صورتی که در این تحقیق، از نانوذراتی با قطر ۲۰ نانومتر استفاده گردید (۱۸).

Arora و همکاران، در دو مطالعه‌ی که انجام دادند، افزایش مرگ سلولی ناشی از افزایش در میزان غلظت نانوذرات را گزارش کردند، اما میزان این افزایش با نتایج مطالعه‌ی حاضر متفاوت بود. علت این تفاوت، در نوع سلول مورد آزمایش، میزان قطر نانو ذرات به کار رفته و همچنین، تفاوت در انتخاب غلظت‌ها می‌باشد (۱۹). این نتیجه توسط Mukherjee و همکاران که آزمایش تعیین میزان سمیت نانوذرات نقره را بر روی سلول‌های سرطان سرویکس انجام دادند، منتشر شد که با نتایج مطالعه‌ی حاضر همخوانی دارد. آن‌ها گزارش دادند که با افزایش غلظت نانوذرات نقره، مرگ سلولی افزایش می‌یابد (۲۰). نتایج به دست آمده در این پژوهش، می‌تواند توجه محققین در بخش درمان سرطان را که در جستجوی راه‌های درمانی جدید برای کاهش عوارض درمان و افزایش اثربخشی هستند، به خود جلب کند.

تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل از طرح پژوهشی به شماره‌ی ۱۹۴۰۶۹، مصوب شورای پژوهشی طرح‌های علوم پایه‌ی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. منابع مالی و اعتباری طرح توسط دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأمین شد. بدین وسیله، از مسؤولین و کارکنان محترم آزمایشگاه مرکزی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که در انجام این طرح کمال همکاری را داشتند، سپاسگزاری می‌شود. همچنین از خانم دکتر زارع پور از گروه بیوتکنولوژی دانشکده‌ی فناوری‌های نوین دانشگاه اصفهان بابت همکاری صادقانه ایشان سپاسگزاری می‌نماییم.

(۱۰). همچنین، مطالعات نشان دهنده‌ی اثر سمیت وابسته به اندازه‌ی نانوذرات نقره و همین‌طور غلظت آن‌ها بوده است که این اثرات، بر روی سلول‌های فیبروبلاست، اپی‌تلیال و ملانوما مورد ارزیابی قرار گرفته است (۱۱-۱۲). نانوذرات نقره در غلظت‌های ۳۶-۱۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر باعث کاهش عملکرد میتوکندری می‌شود. نتایج مشابه برای سلول‌های کبد حیوانی در غلظت‌های ۵۰-۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر و برای سلول‌های فیبروبلاست پوستی در موش ۳۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر گزارش شده است (۱۲). هر چند مطالعات برای کشف دقیق مکانیسم سمیت سلولی نانوذرات نقره همچنان ادامه دارد، اما همان‌طور که پیش از این نیز گفته شد، مهم‌ترین مواردی که می‌توان به آن اشاره کرد، عبارت از تجمع در میتوکندری، کاهش کارایی آن و تولید رادیکال آزاد اکسیژن می‌باشد (۱۳-۱۵). این افزایش در مقدار اکسیژن فعال، می‌تواند سبب شکست در مولکول DNA شود که این خود به مرگ سلولی منجر می‌گردد (۱۶).

با توجه به نتایج، سمیت سلولی در غلظت ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر مشاهده نشد و از غلظت ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر این سمیت مشاهده گردید. امواج فراصوت با تولید رادیکال‌های آزاد در سلول، مانند نانوذرات نقره موجب بروز اثر سمیت بر سلول‌ها می‌شوند (۳-۲). هدف از انجام این پژوهش، بررسی میزان اثر هم‌افزایی در استفاده از نانوذرات نقره و امواج فراصوت بود؛ با توجه به نتایج، هم‌زمانی این دو عامل، موجب هم‌افزایی در میزان مرگ سلول‌های MCF-7 گردید. اثر تولید رادیکال آزاد توسط نانوذرات نقره و اضافه شدن اثر حفره‌سازی توسط امواج فراصوت، عامل افزایش سمیت سلولی نسبت به گروه نانوذرات نقره به تنهایی و تابش امواج فراصوت می‌باشد.

با توجه به غلظت‌های استفاده شده در این پژوهش، بیشینه‌ی این اثر در غلظت ۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به همراه تابش امواج فراصوت با فرکانس ۱ مگاهرتز و شدت ۲ وات بر سانتی‌متر مربع گزارش می‌شود. علاوه بر موارد یاد شده، برای افزایش میزان مرگ سلولی، حضور امواج فراصوت باعث افزایش ورود نانوذرات به داخل سلول و در نتیجه‌ی آن، باعث افزایش اثر و سمیت بیشتر برای سلول‌ها می‌شود. Bernard و همکاران در مطالعه‌ی خود، این اثر را به خوبی نشان داده‌اند که با نتایج تحقیق حاضر همخوانی داشت، اما در میزان مرگ سلولی متفاوت بود. دلیل این امر، تفاوت در سلول‌های به کار رفته است. آن‌ها همچنین، از امواج فراصوت با شدت‌های ۰/۵، ۱ و ۲ وات بر سانتی‌متر مربع استفاده کردند و بیشترین اثرگذاری امواج فراصوت را در شدت ۲ وات بر سانتی‌متر مربع گزارش کرده‌اند.

References

1. Carstensen EL, Becroft SA, Law WK, Barbee DB. Finite amplitude effects on the thresholds for lesion production in tissues by unfocused ultrasound. *J Acoust Soc Am* 1981; 70(2): 302-9.
2. Sazgarnia A, Shanei A, Shanei MM. Monitoring of transient cavitation induced by ultrasound and intense pulsed light in presence of gold nanoparticles. *Ultrason Sonochem* 2014; 21(1): 268-74.
3. Yumita N, Nishigaki R, Umemura S. Sonodynamically induced antitumor effect of Photofrin II on colon 26 carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126(10): 601-6.
4. Sazgarnia A, Shanei A. Evaluation of acoustic cavitation in terephthalic acid solutions containing gold nanoparticles by the spectrofluorometry method. *Int J Photoenergy* 2012; 2012: 1-5.
5. Ahamed M, Alsalhi MS, Siddiqui MK. Silver nanoparticle applications and human health. *Clin Chim Acta* 2010; 411(23-24): 1841-8.
6. Bernard V, Skorpikova J, Mornstein V, Slaninova I. Biological effects of combined ultrasound and cisplatin treatment on ovarian carcinoma cells. *Ultrasonics* 2010; 50(3): 357-62.
7. Bernard V, Mornstein V, Skorpikova J, Jaros J. Ultrasound and cisplatin combined treatment of human melanoma cells A375--the study of sonodynamic therapy. *Ultrasound Med Biol* 2012; 38(7): 1205-11.
8. Fukumori Y, Ichikawa H. Nanoparticles for cancer therapy and diagnosis. *Adv Powder Technol* 2006; 17(1): 1-28.
9. Kim S, Choi JE, Choi J, Chung KH, Park K, Yi J, et al. Oxidative stress-dependent toxicity of silver nanoparticles in human hepatoma cells. *Toxicol In Vitro* 2009; 23(6): 1076-84.
10. Yoon KY, Hoon BJ, Park JH, Hwang J. Susceptibility constants of *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* to silver and copper nanoparticles. *Sci Total Environ* 2007; 373(2-3): 572-5.
11. Pan Y, Neuss S, Leifert A, Fischler M, Wen F, Simon U, et al. Size-dependent cytotoxicity of gold nanoparticles. *Small* 2007; 3(11): 1941-9.
12. Braydich-Stolle L, Hussain S, Schlager JJ, Hofmann MC. In vitro cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germline stem cells. *Toxicol Sci* 2005; 88(2): 412-9.
13. AshaRani PV, Low Kah MG, Hande MP, Valiyaveetil S. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS Nano* 2009; 3(2): 279-90.
14. Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol* 2003; 552(Pt 2): 335-44.
15. Boonstra J, Post JA. Molecular events associated with reactive oxygen species and cell cycle progression in mammalian cells. *Gene* 2004; 337: 1-13.
16. Foldbjerg R, Olesen P, Hougaard M, Dang DA, Hoffmann HJ, Autrup H. PVP-coated silver nanoparticles and silver ions induce reactive oxygen species, apoptosis and necrosis in THP-1 monocytes. *Toxicol Lett* 2009; 190(2): 156-62.
17. Bernard V, Mornstein V, Jaros J, Sedlackova M, Skorpikova J. Combined effect of silver nanoparticles and therapeutical ultrasound on ovarian carcinoma cells A2780. *Journal of Applied Biomedicine* 2014; 12(3): 137-45.
18. Hussain SM, Hess KL, Gearhart JM, Geiss KT, Schlager JJ. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells. *Toxicol In Vitro* 2005; 19(7): 975-83.
19. Arora S, Jain J, Rajwade JM, Paknikar KM. Cellular responses induced by silver nanoparticles: In vitro studies. *Toxicol Lett* 2008; 179(2): 93-100.
20. Mukherjee SG, O'Claonadh N, Casey A, Chambers G. Comparative in vitro cytotoxicity study of silver nanoparticle on two mammalian cell lines. *Toxicol In Vitro* 2012; 26(2): 238-51.

Evaluating the Effects of Ultrasound Waves on MCF-7 Cells in the Presence of Ag Nanoparticles

Ahmad Shanei¹, Mohammad Bagher Tavakoli², Hossein Salehi³, Ali Ebrahimi-Fard⁴

Original Article

Abstract

Background: Biological effects of ultrasound waves and their applications in the presence of nanoparticles are a rapidly growing research area. In recent years, ultrasonic therapy of cancer cells has been developed successfully. In this study, effects of ultrasound waves in the presence of Ag nanoparticles on the MCF-7 cells were evaluated.

Methods: The MCF-7 cells were cultured. The cells were divided into 4 groups including: (1) control, (2) incubated with Ag nanoparticle, (3) treated using ultrasound alone and (4) treated using ultrasound at the presence of Ag nanoparticle. For groups of 2 and 4, nanoparticles were injected into the cells in 50, 100 and 200 µg/ml concentrations. Ultrasound irradiation at 2 W/cm² intensity was performed on the cells for 3 min.

Findings: Statistical comparison of the results showed that, there was a significant difference in the percent of cell viability between the US treated group at the presence of Ag and the control group ($P < 0.05$). On the basis of obtained results, the cell viability for the Ag incubated group at 200 µg/ml concentration was significantly different compared to the control group ($P < 0.05$).

Conclusion: Results of this study revealed that ultrasound in the presence of Ag nanoparticles can be efficiently used for MCF-7 cells treatment.

Keywords: Ag nanoparticles, Ultrasound waves, Cytotoxicity, MCF-7 cells

Citation: Shanei A, Tavakoli MB, Salehi H, Ebrahimi-Fard A. **Evaluating the Effects of Ultrasound Waves on MCF-7 Cells in the Presence of Ag Nanoparticles.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(389): 763-8.

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

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

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

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

Corresponding Author: Ali Ebrahimi-Fard, Email: a.ebrahimi2008@yahoo.com

بررسی تأثیر داروی سیکلوفسفاماید بر میزان بیان ژن TLR2 در موش‌های Balb/c مبتلا به کاندیدیازیس منتشره

حمید مروتی^۱، سپیده طلوعی^۲، پروین دهقان^۳، بهزاد برادران^۴، امیر محمدی فرد^۵، زهرا یوسفی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: Toll like receptor-2 (TLR-2) نقش مهمی در فرایند شناسایی و راه‌اندازی پاسخ ایمنی علیه بسیاری از میکروارگانیسم‌ها از جمله *Candida albicans* دارد. داروی سیکلوفسفاماید، یکی از پرمصرف‌ترین داروهای شیمی درمانی است که موجب نوتروپنی شدید و سرکوب سیستم ایمنی می‌شود. در این مطالعه، پس از ایجاد بیماری Candidiasis منتشره و همچنین، تزریق سیکلوفسفاماید به منظور ایجاد نوتروپنی در موش‌های Balb/c، میانگین بیان ژن TLR2 اندازه‌گیری شد.

روش‌ها: ۲۸ سر موش ماده تهیه و به ۴ گروه تقسیم شدند. سیکلوفسفاماید و *Candida albicans* به موش‌ها تزریق شد. پس از خونگیری از قلب و استخراج RNA و سنتز (cdNA) complementary DNA، بیان ژن TLR2 با روش Real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR) سنجیده شد. داده‌ها با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ و آزمون Kruskal-Wallis آنالیز شدند.

یافته‌ها: با وجود افزایش میانگین بیان ژن مورد مطالعه در گروه دریافت کننده *Candida albicans* و گروه دریافت کننده سیکلوفسفاماید به همراه *Candida albicans* و از طرفی، کاهش میانگین بیان این ژن در گروه دریافت کننده سیکلوفسفاماید، همچنان از نظر آماری اختلاف معنی‌داری در بیان ژن TLR2 بین گروه شاهد و سایر گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد ($P = 0/478$).

نتیجه‌گیری: میانگین بیان ژن در گروه دریافت کننده *Candida albicans* و گروه دریافت کننده سیکلوفسفاماید و *Candida albicans* افزایش یافته و در گروه دریافت کننده سیکلوفسفاماید کاهش یافته بود، اما با این وجود، اختلاف معنی‌داری در بیان ژن TLR2 بین گروه شاهد و سایر گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد ($P = 0/478$). با این حال، نتایج این مطالعه می‌تواند در انتخاب TLR2 و یا گیرنده‌ی آن به عنوان هدف درمانی با منوکلونال آنتی‌بادی و یا روش‌های ژن درمانی مورد بررسی قرار گیرد.

واژگان کلیدی: Candidiasis منتشره، Toll like receptor-2، سیکلوفسفاماید، نوتروپنی، Balb/c

ارجاع: مروتی حمید، طلوعی سپیده، دهقان پروین، برادران بهزاد، محمدی فرد امیر، یوسفی زهرا. بررسی تأثیر داروی سیکلوفسفاماید بر میزان بیان ژن TLR2 در موش‌های Balb/c مبتلا به کاندیدیازیس منتشره. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۹): ۷۶۹-۷۷۴

مقدمه

شایع‌ترین شکل عفونت منتشره‌ی فارچی Candidiasis منتشره است. میزان مرگ و میر در اثر این بیماری هنوز هم چشمگیر می‌باشد (۱-۲). میزان مرگ و میر در آمریکا بین ۲۹-۷۶ درصد و به طور متوسط ۴۹ درصد است (۳-۴). متأسفانه، آمار دقیقی از میزان مرگ و

میر در ایران در دست نیست، اما شیوع این بیماری در افراد بستری نگران کننده است (۵-۶). سرطان و به دنبال آن نوتروپنی، یکی از اصلی‌ترین عوامل ابتلا به Candidiasis منتشره است (۷-۸). از مهم‌ترین داروهایی که موجب نوتروپنی می‌شوند و در شیمی درمانی سرطان، کاربرد گسترده‌ای دارند، عوامل آلکیل‌کننده هستند که یکی

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه قارچ و انگل‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- استادیار، گروه قارچ و انگل‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- استادیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
- ۴- گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۵- گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: dehghan@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: پروین دهقان

و فرایند کار با حیوانات، مطابق با استانداردهای اخلاق حرفه‌ای کار با حیوانات انجام گرفت. موش‌ها به ۴ گروه ۷ تایی به صورت تصادفی تقسیم شدند. گروه ۱، به عنوان شاهد هیچ گونه تزریقی نداشت. گروه ۲، برای مدل‌سازی بیماری Candidiasis منتشره، تنها عامل *Candida albicans* دریافت نمود. گروه ۳، برای مدل‌سازی بیمار نوتروپنی، تنها داروی سیکلوفسفاماید دریافت کرد. گروه ۴ نیز برای مدل‌سازی بیمار نوتروپنی مبتلا به Candidiasis منتشره، هر دو عامل عفونی و نوتروپنی را دریافت کردند.

Candida albicans: سوش استفاده شده در این مطالعه، از بیمار مبتلا به Candidiasis منتشره، جدا و در Sabouraud Dextrose Agar (SDA) (۴۸ ساعت، ۳۰ درجه‌ی سانتی‌گراد) کشت داده شده بود و به روش اسپکتروفتومتری به تعداد لازم برای تزریق ($10^6 \times 1$ در 0.5 میلی‌لیتر سالیین) تهیه شدند (روش تزریق درون صفاقی و حجم تزریق 0.5 میلی‌لیتر بود).

سیکلوفسفاماید: برای ایجاد نوتروپنی، یک ویال داروی سیکلوفسفاماید (Sigma, St. Louis) تهیه شد و به صورت درون صفاقی و به مقدار ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورد استفاده قرار گرفت.

تزریقات و جمع‌آوری نمونه‌ها: همه‌ی تزریقات درون صفاقی انجام شد. در گروه شاهد، بدون هیچ تزریقی، تنها از قلب موش‌ها خون‌گیری شد. در گروه ۲، ۴۸ ساعت پس از تزریق دوز عفونی *Candida* و در گروه ۳، ۷۲ ساعت پس از تزریق سیکلوفسفاماید، از قلب موش‌ها خون‌گیری به عمل آمد و در گروه ۴، ۷۲ ساعت پس از تزریق سیکلوفسفاماید، *Candida* تزریق گردید و ۴۸ ساعت بعد، اقدام به خون‌گیری شد. خون‌گیری، با سرنگ آغشته به ماده‌ی ضد انعقاد Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) انجام گرفت و نمونه‌ها در میکروتیوب‌های حاوی EDTA ریخته شدند و پس از سانتریفیوژ (۷۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه) از ته نشست به دست آمده، استخراج RNA انجام شد. در تمام این مدت (۳۰ دقیقه)، نمونه‌ها روی یخ نگهداری شدند.

استخراج RNA، سنتز cDNA و Real-time PCR: با استفاده از کیت استخراج RNA (یکتا تجهیز آزما، ایران) و دستورالعمل سازنده‌ی آن، ۳۰ میکرولیتر RNA از ته‌نشست سلول‌های خونی سانتریفیوژ شده استخراج گردید و نمونه‌های RNA در دمای 70°C - درجه‌ی سانتی‌گراد فریز شدند.

complementary DNA (cDNA) با استفاده از Random Hexamer و آنزیم RT و طبق دستورالعمل شرکت سازنده (Thermo scientific) سنتز و در دمای 70°C - درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد.

پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه با استفاده از نرم‌افزارهای

از پرکاربردترین آن‌ها سیکلوفسفاماید (Cyclophosphamide) می‌باشد. این دارو، موارد استفاده‌ی بالینی فراوانی دارد، در *In vitro* غیر فعال است و برای تبدیل شدن به شکل فعال، باید در کبد به وسیله‌ی آنزیم P_{450} متابولیزه گردد. سیکلوفسفاماید، اثر خود را از طریق انتقال گروه‌های آلکیل‌کننده به اجزای مختلف سلول اعمال می‌کند. احتمال می‌رود آلکیل‌سیون DNA در داخل سلول، اصلی‌ترین برهم‌کنشی باشد که موجب مرگ سلول می‌شود. این دارو، به صورت خوراکی و تزریقی است و در دوزهای بالا، به صورت وریدی استعمال می‌شود. مهم‌ترین عارضه‌ی حاصل از داروهای آلکیل‌کننده، تضعیف سیستم ایمنی است و سیکلوفسفاماید، قوی‌ترین عامل سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی است (۹-۱۰).

سیستم ایمنی در مقابله با عفونت‌هایی از نوع *Candida*، از دو بازوی ذاتی و اکتسابی خود بهره می‌برد (۱۱-۱۲). تشخیص *Candida*، از طریق الگوهای مولکولی وابسته به پاتوژن (PAMPs) یا Pathogen-associated molecular patterns که توسط الگوهای تشخیصی گیرنده‌ای (PRRs) شناخته می‌شوند، امکان پذیر می‌شود (۱۲-۱۳).

PAMPs، توسط چندین نوع PRR شناسایی می‌شوند که یک گروه از این گیرنده‌ها Toll like receptor (TLR) است (۱۴، ۱۱). TLR2 در شناسایی فسفولیپومانان (Phospholipomannan) و زایموزان (Zymosan) بسیار تخصص یافته است (۱۵، ۱۱). TLR2 با استفاده از مسیر MYD88، عوامل نسخه‌برداری Nuclear factor- κ B (NF- κ B) و API ۱ را فعال می‌کند که سیتوکاین‌های التهابی (نظیر IL17 یا IL17 Interleukin، TNF یا Tumor necrosis factor) و IL1، کموکاین‌ها و مولکول‌های چسبان اندوتلیال (برای فراخوانی بیگانه‌خوارها) را بیان می‌کنند (۱۶-۱۷). همچنین، TLR2 به طور اختصاصی از طریق اعمال تغییرات در بیان ژن‌های IL10 و Treg Regulatory T cells در مقابله با پاسخ ایمنی علیه عفونت *Candidiasis* ایفای نقش می‌کند (۱۸). امروزه، استفاده از آگونیست‌های TLRها به عنوان ادجوانت در درمان سرطان و بیماری‌های عفونی از جمله بیماری‌های قارچی، رایج است (۲۰-۱۹). از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی قابلیت TLR2 و یا گیرنده‌ی آن، به عنوان گزینه‌ی درمانی مناسب در افراد نوتروپنی و مبتلا به *Candidiasis* منتشره انجام شد.

روش‌ها

موش: ۲۸ سر موش ماده‌ی Balb/c، ۱۲-۸ هفته‌ای به وزن تقریبی ۲۵ گرم از انستیتو پاستور کرج تهیه گردیدند. موش‌ها تا حد امکان در شرایط مناسب در لانه‌ی حیوانات دانشکده‌ی پزشکی نگهداری شدند

جدول ۱. توالی رفت و برگشت پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه

ژن	توالی برگشت	توالی رفت
TLR2	AGAAGCATCACATGACAGAGACTC	CAGACAAAGCGTCAAATCTCAG
B2m	CACATGTCTCGATCCCAGTAG	GGAAGCCGAACATACTGAAC

TLR2: Toll like receptor2

جدول ۳. مقایسه‌ی میانگین بیان نسبی Messenger RNA (mRNA) ژن TLR2 (Toll like receptor2) در ۴ گروه مورد مطالعه

گروه	تعداد موش	میانگین نسبی بیان mRNA ژن TLR2	مقدار P
۱	۷	1/00 ± 1/32	0/478
۲	۷	1/23 ± 0/62	0/478
۳	۷	0/83 ± 0/68	0/478
۴	۷	2/00 ± 1/39	0/478

mRNA: Messenger RNA; TLR2: Toll like receptor2

گروه ۱: موش‌های گروه شاهد، گروه ۲: موش‌های دریافت کننده‌ی *Candida*، گروه ۳: موش‌های دریافت کننده‌ی سیکلوفسفاماید، گروه ۴: موش‌های دریافت کننده‌ی *Candida* و سیکلوفسفاماید

بحث

هدف از انجام این مطالعه، مدل‌سازی بیماری *Candidiasis* منتشره در بیماران نوتروپنی و تعیین نقش ژن TLR2 در سیر عفونت و حتی مرگ و میر در چنین بیمارانی بود. با توجه به محدودیت‌های اخلاقی و نیز سختی روند مطالعه بر روی انسان، مدل‌سازی بر روی موش *Balb/c* انجام شد. با مقایسه‌ی آمار و ارقام جدول ۱، متوجه می‌شویم که با افزایش ΔCT نمونه‌های مورد آزمایش، میزان بیان ژن در نهایت کم می‌شود؛ به طوری که در گروه ۳ که تنها داروی سیکلوفسفاماید را دریافت کرده بودند، بیشترین مقدار میانگین ΔCT مشاهده شد. بنا بر این، میزان بیان ژن که طبق فرمول $2^{-\Delta CT}$ به دست می‌آید، کمترین مقدار را دارد. با توجه به این که بارزترین اثر جانبی سیکلوفسفاماید سرکوب سیستم ایمنی است (۲۲)، این نتیجه که بیان ژن TLR2 در موش دریافت کننده‌ی سیکلوفسفاماید کاهش پیدا کرده است، منطقی به نظر می‌رسد؛ چرا که سیکلوفسفاماید در جهت کاهش شدید سلول‌های خونی به خصوص فاگوسیت‌ها (ماکروفاژ و نوتروفیل) عمل می‌کند (۲۲).

این در حالی است که در گروه ۴، وضعیت به طور کامل برعکس است؛ گروه ۴ هم عامل عفونی و هم عامل نوتروپنی را دریافت کرده بودند. میانگین ΔCT نمونه‌های این گروه کمترین مقدار را داشته و بیان ژن TLR2 در آن، دو برابر گروه شاهد است. داروی سیکلوفسفاماید، بیان ژن TLR2 را پایین می‌آورد و موش‌های آزمایش شده در این گروه، در ۷۲ ساعت اول سیکلوفسفاماید دریافت کرده بودند و *Candida albicans* که بعد از ۷۲ ساعت تریقی

Bioneer و GeneRunner و AlleleID 7 طراحی و توسط شرکت Bioneer کره‌ی جنوبی سنتز شدند. در این مطالعه، از ژن بتادومیکروگلوبولین (B2m) به عنوان ژن رفرنس استفاده شد (۲۱). توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۱ آمده است.

سنجش بیان ژن به روش Real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR) با استفاده از دستگاه ABI step one plus و کیت Amplicon sybergreen (Denmark) طبق دستورالعمل انجام شد. cDNA به نسبت ۱:۲ رقیق شده بود. هر کدام از نمونه‌ها به صورت سه بار تکرار بودند و حجم نهایی ۱۰ میکرولیتر بود. شرایط دمایی و زمانی Real-time PCR برای تکثیر ژن‌های مورد نظر، با اقتباس از مطالعات قبلی (۲۱) در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲. شرایط اتخاذ شده در Real-time polymerase chain reaction

واکنش (Reaction)	زمان	دما
مرحله ۱	۵ دقیقه	۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد
مرحله ۲	۱۵ ثانیه	۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد
	۳۰ ثانیه	۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد

بیان ژن TLR2 به روش $2^{-\Delta \Delta CT}$ در برابر ژن B2m مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌های به دست آمده، با استفاده از آزمون Kruskal-Wallis و نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (SPSS Inc., Chicago, IL, version 16) مقایسه و واکاوی شدند. در این مطالعه، $P < 0/5$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

پس از سنجش بیان ژن TLR2 در گروه‌های مورد مطالعه، مقادیر ΔCT هر کدام از نمونه‌ها محاسبه گردید (جدول ۳). همچنین، میانگین ΔCT و میزان خطای استاندارد نیز محاسبه شدند. نتایج به دست آمده، حاکی از آن بود که با وجود افزایش میانگین بیان ژن مورد مطالعه در گروه دریافت کننده‌ی *Candida albicans* و گروه دریافت کننده‌ی سیکلوفسفاماید به همراه *Candida albicans* و از طرفی، کاهش میانگین بیان این ژن در گروه دریافت کننده‌ی سیکلوفسفاماید، همچنان از نظر آماری اختلاف معنی‌داری در بیان ژن TLR2 بین گروه شاهد و سایر گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد ($P = 0/478$).

میزان بیان این ژن‌ها پس از ابتلا به بیماری، افزایش معنی‌داری داشت که با نتایج به دست آمده در این مطالعه، تفاوت چندانی ندارد (۱۸). با این حال، مطالعه‌ای که در آن بیان ژن TLR2 در سلول‌های خونی موش نوتروپنیک و مبتلا به *Candida albicans* مورد سنجش قرار گیرد، یافت نشد.

با توجه به این که در مراحل پیشرفته‌ی شیمی درمانی، میزان مرگ و میر در بیماران تحت درمان و مبتلا به کاندیدیما بالا می‌باشد، این سؤال مطرح می‌شود که «آیا ممکن است این میزان بالای مرگ و میر، ناشی از نقص یا عدم عملکرد صحیح سیستم ایمنی ذاتی باشد؟». به همین جهت، TLR2 که یکی از شاخص‌های فعالیت سیستم ایمنی ذاتی در برابر *Candida* است، می‌تواند به عنوان یکی از گزینه‌های درمانی با آنتی‌بادی منوکلونال و یا ژن درمانی در چنین بیمارانی مورد هدف قرار گیرد. نتایج حاصل از این مطالعه، می‌تواند در مطالعات انسانی و همچنین، در یافتن اهدافی مناسب در چنین بیمارانی مورد مطالعه و بررسی بیشتری قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد حمید مروتی به شماره‌ی طرح تحقیقاتی ۳۹۴۲۵۲ مصوب در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

می‌شد، بیان ژن TLR2 را بالا برد. با توجه به این که سیکلوفسفاماید سیستم ایمنی موش را سرکوب می‌کند و سیر بیماری *Candidiasis* منتشره را گسترده‌تر می‌کند، عفونت در مدت زمان کوتاه‌تری خود را بروز می‌دهد و بنا بر این، منطقی به نظر می‌رسد که تأثیر *Candida albicans* در جهت افزایش بیان ژن TLR2 بیش‌تر از تأثیر سیکلوفسفاماید در جهت کاهش بیان این ژن باشد.

Blasi و همکاران با بررسی اثرات بیولوژیک TLR2 و TLR4 در ماکروفاژهای مغزاستخوان موش آلوده به *Candidiasis* منتشره دریافتند که بیان ژن TLR2 بیشتر از TLR4 است. با توجه به این که در این مطالعه از سیکلوفسفاماید استفاده نشده بود، با مطالعه‌ی حاضر همخوانی ندارد، اما نتایج آن مانند مطالعه‌ی حاضر، اهمیت TLR2 را در عفونت *Candidiasis* منتشره نشان می‌دهد (۲۳). در مطالعه‌ی Villamon و همکاران، اهمیت TLR2 در موش مبتلا به *Candidiasis* منتشره و دریافت‌کننده‌ی سیکلوفسفاماید با سنجش بیان ژن MIP-2 و TNF- α در موش فاقد TLR2 و شاهد بررسی و مشاهده شد که بیان ژن‌های MIP-2 و TNF- α در موش فاقد TLR2، کاهش فاحشی دارد که نشان‌دهنده‌ی اهمیت TLR2 در تحریک سیستم ایمنی و مقابله با ایمنی تعدیلی است که با نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی حاضر همخوانی دارد (۲۴).

Netea و همکاران، به مطالعه‌ی اثر TLR2 در بیان ژن IL10 و Treg در موش مبتلا به *Candidiasis* منتشره پرداختند و دریافتند که

References

- Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche HU, Quan SP, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance(R)) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 74(4): 323-31.
- Quindos G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol* 2014; 31(1): 42-8.
- Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73(1): 45-8.
- Wisplinghoff H, Ebbers J, Geurtz L, Stefanik D, Major Y, Edmond MB, et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Candida* spp. in the USA: species distribution, clinical features and antifungal susceptibilities. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43(1): 78-81.
- Louie A, Deziel M, Liu W, Drusano MF, Gumbo T, Drusano GL. Pharmacodynamics of caspofungin in a murine model of systemic candidiasis: importance of persistence of caspofungin in tissues to understanding drug activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(12): 5058-68.
- Moser SA, Domer JE. Effects of cyclophosphamide on murine candidiasis. *Infect Immun* 1980; 27(2): 376-86.
- Deshpande A, Gaur S, Bal AM. Candidaemia in the non-neutropenic patient: a critique of the guidelines. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42(4): 294-300.
- Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 95-105.
- Colvin M, Hilton J. Pharmacology of cyclophosphamide and metabolites. *Cancer Treat Rep* 1981; 65 Suppl 3: 89-95.
- Zhang J, Tian Q, Zhou SF. Clinical Pharmacology of Cyclophosphamide and Ifosfamide. *Curr Drug Ther* 2006; 1(1): 55-84.
- Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. Cellular and Molecular immunology. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2011.
- Reales-Calderon JA, Sylvester M, Strijbis K, Jensen ON, Nombela C, Molero G, et al. *Candida albicans* induces pro-inflammatory and anti-apoptotic signals in macrophages as revealed by quantitative proteomics and phosphoproteomics. *J Proteomics* 2013; 91: 106-35.
- Quintin J, Saeed S, Martens JH, Giamarellos-Bourboulis EJ, Ifrim DC, Logie C, et al. *Candida albicans* infection affords protection against

- reinfection via functional reprogramming of monocytes. *Cell Host Microbe* 2012; 12(2): 223-32.
14. Romani L. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(4): 275-88.
 15. Moresco EM, LaVine D, Beutler B. Toll-like receptors. *Curr Biol* 2011; 21(13): R488-R493.
 16. Bellocchio S, Montagnoli C, Bozza S, Gaziano R, Rossi G, Mambula SS, et al. The contribution of the Toll-like/IL-1 receptor superfamily to innate and adaptive immunity to fungal pathogens in vivo. *J Immunol* 2004; 172(5): 3059-69.
 17. Kumar H, Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 388(4): 621-625.
 18. Netea MG, Suttmuller R, Hermann C, Van der Graaf CA, van der Meer JW, van Krieken JH, et al. Toll-like receptor 2 suppresses immunity against *Candida albicans* through induction of IL-10 and regulatory T cells. *J Immunol* 2004; 172(6): 3712-8.
 19. Steinhagen F, Kinjo T, Bode C, Klinman DM. TLR-based immune adjuvants. *Vaccine* 2011; 29(17): 3341-55.
 20. Ferwerda G, Netea MG, Joosten LA, van der Meer JW, Romani L, Kullberg BJ. The role of Toll-like receptors and C-type lectins for vaccination against *Candida albicans*. *Vaccine* 2010; 28(3): 614-22.
 21. Lawlor H, Meunier A, McDermott N, Lynch TH, Marignol L. Identification of suitable endogenous controls for gene and miRNA expression studies in irradiated prostate cancer cells. *Tumour Biol* 2015; 36(8): 6019-28.
 22. Katzung B, Trevor A. *Basic and Clinical Pharmacology*. 13th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
 23. Blasi E, Mucci A, Neglia R, Pezzini F, Colombari B, Radzioch D, et al. Biological importance of the two Toll-like receptors, TLR2 and TLR4, in macrophage response to infection with *Candida albicans*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 44(1): 69-79.
 24. Villamon E, Gozalbo D, Roig P, O'Connor JE, Fradelizi D, Gil ML. Toll-like receptor-2 is essential in murine defenses against *Candida albicans* infections. *Microbes Infect* 2004; 6(1): 1-7.

The Effect of Cyclophosphamide on TLR2 Gene Expression in Balb/c Mice with Systemic Candidiasis

Hamid Morovati¹, Sepideh Tolouei², Parvin Dehghan², Behzad Baradaran³,
Amir Mohammadifard⁴, Zahra Yousefi⁵

Original Article

Abstract

Background: Toll like receptor-2 (TLR2) plays an important role in the process of detection and launching the immune response against *Candida albicans*. Cyclophosphamide is one of the most widely used chemotherapy drugs, which causes severe neutropenia and suppression of the immune system. In this study Balb/c mice were infected to disseminated candidiasis and neutropenia and expression of TLR2 gene was measured in whole blood samples of each mice.

Methods: Twenty-eight mice were divided into 4 groups and injected with Cyclophosphamide and *C. albicans*. Blood samples were used for RNA extraction and cDNA synthesis, and expression of TLR2 gene was measured by real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR). Statistical analysis was performed using Kruskal-Wallis and $2^{-\Delta\Delta CT}$ method.

Findings: Gene expression was increased in the group receiving *Candida albicans* and also in group receiving both Cyclophosphamide and *Candida albicans* but decreased in the group just receiving Cyclophosphamide.

Conclusion: There was no significant difference between the control group and experimental groups for TLR2 gene expression ($P = 0.478$). However, the results of this study can be regarding in selecting TLR2 or its receptor as a therapeutic target with monoclonal antibodies or gene therapy techniques.

Keywords: Systemic candidiasis, Toll like receptor-2(TLR2), Cyclophosphamide, Neutropenia, Balb/c

Citation: Morovati H, Tolouei S, Dehghan P, Baradaran B, Mohammadifard A, Yousefi Z. **The Effect of Cyclophosphamide on TLR2 Gene Expression in Balb/c Mice with Systemic Candidiasis.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(389): 769-74.

1- MSc Student, Department of Medical Mycology and Parasitology, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Medical Mycology and Parasitology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Medical Immunology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

4- Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Parvin Dehghan, Email: dehghan@med.mui.ac.ir

لایه‌ی اشک در بیماران مایوپ با خشکی چشم متوسط قبل و بعد از عمل جراحی (PRK) Photorefractive Keratectomy

الهام تنباکویی^۱، محمد آقازاده امیری^۲، سید محمد قریشی^۳، سید مهدی طباطبایی^۴، محدثه محمدی‌نیا^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: این مطالعه، به منظور مقایسه‌ی لایه‌ی اشک در بیماران مایوپ با خشکی چشم متوسط و طبیعی قبل و بعد از عمل جراحی PRK انجام شد.

روش‌ها: مطالعه به روش هم‌گروهی (Cohort) به صورت آینده‌نگر و با روش نمونه‌گیری غیر احتمالی به روش آسان انجام گرفت. افراد کاندیدای جراحی Photorefractive keratectomy (PRK)، پس از آزمایش شیرمر ۱ (Schirmer's test I) (بدون بی‌حسی) به دو گروه طبیعی و دچار خشکی متوسط چشم تقسیم شدند. معیارهای ورود شامل افراد مایوپ خفیف تا متوسط بین ۵/۵-۲ دیوپتر، بدون آستیگماتیسم و یا دارای آستیگماتیسم کمتر از ۲ بود که معیارهای جراحی رفرکتیو را داشتند. معیارهای خروج، شامل وجود کنتراست‌دیگاسیون با عمل رفرکتیو قرنیه، مصرف داروهای چشمی، وجود خشکی چشم و عوامل تشدید کننده مثل استعمال سیگار و کار بیش از ۳ ساعت در روز با کامپیوتر و عمل جراحی مجدد رفرکتیو بودند. پس از انجام معاینات کامل برای بیماران قبل از عمل، ۳ ماه بعد از عمل معاینات مجدد انجام گرفت و نتایج بررسی شد.

یافته‌ها: در مجموع، ۷۸ چشم (از ۷۸ مرد و زن) با میانگین سنی ۳۵-۲۰ سال بررسی شدند. بیماران به دو گروه ۴۲ چشم طبیعی و ۳۶ چشم دچار خشکی متوسط، تقسیم شدند. دو گروه از نظر سن، جنس، میانگین معدل کروی و ضخامت قرنیه، تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند. میانگین آزمایش شیرمر ۱ در گروه طبیعی قبل از عمل $6/14 \pm 2/8$ و در گروه خشکی متوسط چشم $1/87 \pm 8/36$ بود و نتایج ۳ ماه بعد از عمل در گروه طبیعی $9/12 \pm 2/64$ و در گروه خشکی $2/44 \pm 6/17$ بود.

نتیجه‌گیری: طی عمل رفرکتیو قرنیه در هر دو گروه طبیعی و دچار خشکی چشم متوسط، مقدار اشک تا ۳ ماه بعد از عمل کاهش می‌یابد، اما احتمال ایجاد خشکی چشم در گروه خشکی چشم متوسط، بیشتر است.

واژگان کلیدی: خشکی چشم متوسط، جراحی Photorefractive keratectomy، کیفیت لایه‌ی اشک

ارجاع: تنباکویی الهام، آقازاده امیری محمد، قریشی سید محمد، طباطبایی سید مهدی، محمدی‌نیا محدثه. **لایه‌ی اشک در بیماران مایوپ با خشکی چشم**

متوسط قبل و بعد از عمل جراحی (PRK) Photorefractive Keratectomy. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۹): ۷۷۵-۷۷۵

برای یافتن یک روش جراحی اصلاح دید شده است (۴-۲). با توجه به آمار روزافزون متقاضیان جراحی‌های رفرکتیو، هدف از انجام این پژوهش، بررسی تغییرات در لایه‌ی اشک بعد از جراحی انکساری Photorefractive keratectomy (PRK) نسبت به وضعیت قبل از عمل در بیماران مایوپ، با هدف ایجاد رضایتمندی بیشتر بیماران و کاهش مشکلات بعد از عمل می‌باشد (۶-۵).
خشکی چشم را می‌توان با آزمایش شیرمر (Schirmer's test)،

مقدمه

بر اساس تعریف National eye institute در سال ۱۹۹۵ و International dry eye workshop در سال ۲۰۰۷، خشکی چشم، یک وضعیت چند عاملی اشک می‌باشد که منجر به علائمی نظیر ناراحتی و آسیب به سطح چشم و قسمت داخلی پلک‌ها می‌شود (۱).
علائم خشکی چشم در بیماران متقاضی جراحی‌های رفرکتیو زیاد می‌باشند که اغلب منجر به عدم تحمل لنز تماسی و هدایت بیماران

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بینایی‌سنجی، دانشکده‌ی توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- مربی، گروه بینایی‌سنجی، دانشکده‌ی توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- دانشیار، گروه چشم‌پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- مربی، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۵- مرکز تحقیقات چشم، کلینیک پارسیان اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: محمد آقازاده امیری

بعد از عمل در یک اتاق آرام با دما و رطوبت یکنواخت و فاقد تهویه کننده انجام گرفت. همه‌ی معاینات بین ساعات ۱۰ صبح تا ۴ بعدازظهر جهت به حداقل رساندن تغییرات روزانه انجام گرفت (۱۰).

جراحی ریفراکتیو، به کمک دستگاه لیزر اکزایمر تکنولاس و بر اساس شیوه‌نامه‌ی استاندارد انجام گرفت. در روش جراحی PRK بعد از پروب و شستشوی چشم با نرمال سالین، Optical zone بر حسب اندازه‌ی مردمک، مقدار ریفراکشن و ضخامت قرنیه اندازه‌گیری شد و اپیتلیوم به قطر ۸ میلی‌متر برداشته شد و سپس بستقرنیه تراش داده شد.

بعد از این مراحل، برای بیماران بر حسب مقدار Ablation بین ۶۰-۲۰ ثانیه محلول میتوماکسین قرار داده شد و سپس، چشم به طور کامل شسته و لنز پانسمانی قرار داده شد. پس از عمل بیماران، قطره کلرامفنیکول و بتامتازون تجویز شد و طی یک ماه به آرامی مصرف تا قطع کامل دارو کاهش داده شد. لنز پانسمانی در روز ۶-۴ بعد از عمل برداشته می‌شد (۱۷-۱۸). پس از انجام معاینات کامل برای بیماران قبل از عمل و ۳ ماه بعد از عمل، معاینات انجام گرفت و داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۰ تجزیه و تحلیل شد. (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL)

یافته‌ها

میانگین سنی افراد بر اساس جنسیت و گروه‌ها گزارش شد؛ که دارای خشکی متوسط چشم $3/79 \pm 26/19$ بوده است که این میانگین در گروه طبیعی $3/68 \pm 28/16$ بوده است (جدول‌های ۱ و ۲).

جدول ۱. توزیع میانگین سنی بر اساس جنسیت

جنسیت	سن (سال) میانگین \pm انحراف معیار	تعداد
زن	$27/542 \pm 3/837$	۴۸
مرد	$26/800 \pm 3/863$	۳۰
کل	$27/256 \pm 3/839$	۷۸

میانگین نسبت تغییرات در نتایج آزمایش شیرمر ۱، قبل و بعد از عمل جراحی PRK، در دو گروه خشکی متوسط و طبیعی با هم مقایسه شد که اختلاف معنی‌داری داشتند ($P < 0/050$) (شکل ۱).

جدول ۲. توزیع میانگین سنی گروه‌های مورد (دچار خشکی چشم) و

شاهد (طبیعی)

وضعیت چشم	سن (سال) میانگین \pm انحراف معیار	تعداد
مورد (دچار خشکی متوسط)	$26/194 \pm 3/793$	۳۶
شاهد (وضعیت اشک طبیعی)	$28/167 \pm 3/682$	۴۲
کل	$27/256 \pm 3/839$	۷۸

Tear break up time (TBUT)، اندازه‌گیری موسین اشک، شمارش سلول‌های گابلت و نیز اندازه‌گیری اسمولاریته، لیزوزیم و لاکتوفرین اشک مورد بررسی قرار داد که اختصاصی‌ترین روش، اندازه‌گیری اسمولاریته‌ی اشک می‌باشد (۷-۹). به دلیل آسان و در دسترس بودن روش شیرمر و گسست لایه‌ی اشکی، با وجود پایین بودن دقت، این دو روش به عنوان روش‌های متداول بررسی خشکی چشم در چشم پزشکی بیشتر مورد استفاده قرار گرفته است (۷). در مطالعات قبلی در مورد PRK نتایج مؤید کاهش تولید اشک پس از این عمل می‌باشد (۸-۱۰). در مورد بیماران دارای نتایج غیر عادی در آزمایش اشک که می‌توانند بعد از جراحی به خشکی چشم شدید دچار شوند، بررسی‌های بیشتر توصیه شده است (۱۱-۱۳).

این مطالعه در مورد مقایسه‌ی افراد دارای وضعیت طبیعی اشک با افراد دارای خشکی متوسط چشم، قبل و بعد از عمل جراحی انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه، با روش هم‌گروهی با نمونه‌گیری آسان بر روی بیماران مایوپ مراجعه کننده به کلینیک پارسیان اصفهان، بر روی ۷۸ چشم از ۷۸ مرد و زن با میانگین سنی ۲۰-۳۵، کاندیدای عمل جراحی ریفراکتیو، انجام شد. بیماران پس از انجام معاینات قبل از عمل و آزمایش شیرمر بدون بی‌حسی، به دو گروه شامل ۳۶ نفر دارای خشکی متوسط چشم (شیرمر ۵-۱۰) و ۴۲ نفر با وضعیت طبیعی اشک (شیرمر بالای ۱۰) تقسیم شدند (۱۴-۱۵). دو گروه از نظر سن، جنس، میانگین معدل کروی و ضخامت قرنیه تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند. معیارهای ورود به مطالعه، شامل افراد مایوپ متوسط داوطلب جهت عمل ریفراکتیو قرنیه و فاقد کنترااندیکاسیون‌های عمل بودند. معیارهای خروج عبارت از مصرف داروهای چشمی که امکان تداخل با لایه‌ی اشکی را داشتند، بیماری‌های سیستمیک با عوارض چشمی، سابقه‌ی عمل ریفراکتیو قرنیه (بیماران داوطلب عمل مجدد)، وجود خشکی چشم شدید، استعمال سیگار و بیش از ۳ ساعت در روز کار با کامپیوتر بودند (۱۶).

بیماران تحت معاینه‌ی کامل چشمی شامل تعیین بهترین دید اصلاح شده، ریفراکشن، معاینه با اسلیت لمپ، فوندوسکوپی و توپوگرافی قرنیه قرار گرفتند. برای انجام آزمایش شیرمر ۱، جهت اندازه‌گیری ترشح پایه، یک قطره تتراکاین ۰/۵ درصد در چشم بیمار ریخته می‌شد تا از اشک ریزش رفلکسی جلوگیری شود. سپس، یک قطعه نوار واتمن در فورنیکس تحتانی در محل اتصال یک سوم میانی و یک سوم خارجی پلک قرار داده و از بیمار خواسته می‌شد که چشم خود را ببندد تا تأثیر پلک زدن بر روی آزمایش، از بین برود. بعد از ۵ دقیقه، میزان مرطوب شدن کاغذ بر اساس میلی‌متر اندازه‌گیری گردید. آزمایش شیرمر قبل و

جدول ۳. توزیع داده‌ها قبل و بعد از عمل در گروه‌های مورد (دچار خشکی چشم) و شاهد (طبیعی)

مقدار P	تفاوت میانگین ± انحراف معیار	بعد از عمل میانگین ± انحراف معیار	قبل از عمل میانگین ± انحراف معیار	نام آزمایش	گروه
P < ۰/۰۰۱	۴/۰۰ ± ۶/۳۳	۲۴/۶۴ ± ۹/۱۲	۲۸/۶۴ ± ۶/۸۱	شیرمر ۱	شاهد (طبیعی)
P < ۰/۰۰۱	۴/۰۹ ± ۵/۵۹	۲۰/۵۷ ± ۸/۵۱	۲۴/۶۷ ± ۷/۴۷	شیرمر ۲	مورد (خشکی متوسط)
P < ۰/۰۰۱	۴/۴۵ ± ۳/۲۲	۱۴/۰۷ ± ۵/۳۹	۱۸/۵۲ ± ۴/۵۵	TBUT	
P < ۰/۰۰۱	۲/۱۹ ± ۱/۷۴	۶/۱۷ ± ۲/۴۴	۸/۳۶ ± ۱/۸۷	شیرمر ۱	
P < ۰/۰۰۱	۱/۴۷ ± ۱/۷۱	۵/۰۳ ± ۲/۳۴	۶/۵۰ ± ۱/۷۶	شیرمر ۲	
P < ۰/۰۰۱	۲/۱۳ ± ۱/۴۶	۹/۰۳ ± ۱/۹۶	۱۱/۱۷ ± ۲/۵۱	TBUT	

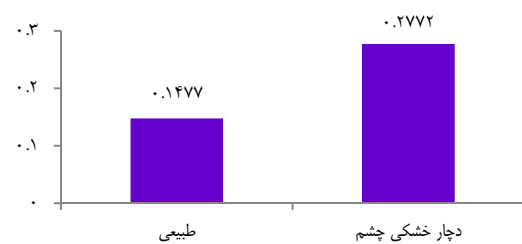
TBUT: Tear breakup time

ترشح اشک، از میزان اندازه‌گیری شده قبل از عمل کمتر بود که در هر ۳ مورد آزمایش انجام شده (شیرمر ۱ و ۲ و TBUT)، در هر دو گروه این کاهش معنی‌دار بود. همچنین، تفاوت نتایج آزمایش بین دو گروه معنی‌دار بود؛ به گونه‌ای که با توجه به نتیجه‌ی آزمایش نسبت تغییرات، نشان داده شد. افراد دارای خشکی متوسط چشم، ۸۸ درصد نسبت به افراد طبیعی، تغییرات بیشتری پس از جراحی PRK داشتند و در این آزمایش‌ها، تفاوت میانگین نرخ تغییرات نسبی در دو گروه طبیعی و دچار خشکی متوسط معنی‌دار شد (P < ۰/۰۰۱). در این مطالعه، معیار خشکی متوسط، مقادیر شیرمر ۱ بین ۱۰-۵ بوده است.

مطالعات متعددی در زمینه‌ی تغییر میزان ترشح اشک پس از جراحی PRK، صورت گرفته است. در مطالعه‌ی Hong و همکاران، نتایج آزمایش شیرمر افراد طبیعی، ثبات وضعیت تا ۳ ماه بعد از عمل را نشان می‌داد و کاهش تنها در نتایج آزمایش TBUT بود که تا ۶ ماه بعد از عمل هم کمتر از مقادیر قبل از عمل مانده بود (۱۹).

این مطالعه، تنها بر روی افراد طبیعی و پی‌گیری، تنها ۶ ماه بعد از عمل انجام شد که از این لحاظ، مطالعه‌ی حاضر تفاوت دارد. در مطالعه‌ی Ozdamar و همکاران، یک چشم بیمار تحت عمل جراحی PRK قرار گرفته بود و بعد از ۶ هفته، آزمایش شیرمر ۱ و TBUT از دو چشم بیمار گرفته شده بود که تفاوت معنی‌دار هر دو آزمایش، بین چشم جراحی شده و شاهد گزارش شده بود (۲۰). کاهش جریان اشک و کاهش ثبات لایه‌ی اشکی به علت کاهش حس قرنیه، علت این تفاوت عنوان شد که با نتایج پژوهش فعلی همخوانی دارد.

معنی و همکاران در مطالعه‌ی خود، کاهش معنی‌دار نتایج شیرمر ۲ و TBUT را تا ۳ ماه بعد از عمل گزارش کرده بودند (۲۱) که با مطالعه‌ی حاضر همخوانی دارد؛ با این تفاوت که در مطالعه‌ی آنها، معاینات تا ۶ ماه بعد از عمل نیز پی‌گیری شده است که در آزمایش شیرمر، تفاوت معنی‌دار نبود و معاینه‌ی ۶ ماه بعد از عمل، تنها برای آزمایش TBUT تفاوت معنی‌داری را نشان می‌داد. این پی‌گیری، در مطالعه‌ی فعلی انجام نشده است. لزوم انجام آزمایش‌های تشخیص وضعیت لایه‌ی اشکی قبل از جراحی و انجام درمان، به خصوص



شکل ۱. میانگین نسبت تغییرات در نتایج آزمایش شیرمر ۱ قبل و بعد از عمل جراحی PRK، در گروه‌های مورد (دچار خشکی چشم) و شاهد (طبیعی)

میانگین آزمایش شیرمر ۱، میانگین آزمایش شیرمر ۲ و میانگین آزمایش TBUT در هر دو گروه شاهد و مورد بعد از عمل نسبت به قبل از عمل، کاهش معنی‌داری را نشان داد. میانگین نسبت تغییرات آزمایش شیرمر ۱ در گروه دارای خشکی متوسط چشم ۰/۲۷۷۲ و در گروه سالم ۰/۱۴۷۷ بود و با تقسیم این دو، درصد نسبت تغییرات در یک آزمایش در دو گروه مورد و شاهد به میزان ۱/۸۸ به دست آمد؛ یعنی، تغییرات در گروه مورد ۸۸ درصد بیشتر بود (جدول ۳). (۱/۸۸ = ۲۷/۷۲ ÷ ۱۴/۷۷) محدودده‌ی Borderline، تغییرات بیشتری نسبت به افراد طبیعی در مقادیر شیرمر بعد از عمل نشان دادند (جدول ۴).

جدول ۴. توزیع نسبت تغییرات آزمایش‌ها در گروه‌های مورد (دچار خشکی چشم) و شاهد (طبیعی)

گروه	نسبت تغییرات شیرمر ۱	نسبت تغییرات شیرمر ۲	نسبت تغییرات TBUT
	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار
شاهد (طبیعی)	۰/۱۴۸ ± ۲/۱۲	۰/۱۶۵ ± ۰/۲۰۷	۰/۲۵۲ ± ۰/۱۷۰
مورد (خشکی متوسط چشم)	۰/۲۲۴ ± ۰/۲۷۷	۰/۲۳۹ ± ۰/۲۶۳	۰/۱۸۰ ± ۰/۱۱۸

TBUT: Tear breakup time

بحث

در افراد مورد مطالعه، ۳ ماه بعد از عمل جراحی PRK، وضعیت میزان

با توجه به این که مطالعه‌ی حاضر یکی از معدود مطالعاتی بود که وضعیت افراد دچار خشکی متوسط چشم را برای مدت ۳ ماه بعد از عمل بررسی کرده است، به دلیل مدت زمان کوتاه پی‌گیری و همچنین، اتیولوژی مختلف خشکی چشم در سطح جهان و تأثیر عوامل نژادی، ژنتیک و تغذیه‌ای بر این بیماری، یک کارآزمایی بالینی چند مرکزی (Multi center) با حجم نمونه‌ی وسیع‌تر و مدت پی‌گیری طولانی‌تر، به منظور بررسی بیشتر توصیه می‌شود. با توجه به عدم استفاده از آزمایش‌های کیفی و عدم وجود امکانات جهت بررسی اسمولاریته‌ی اشک در این پژوهش، رفع این دو نقص در پژوهش‌های بعدی توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از طرح پژوهشی به شماره‌ی ۷۴۱۳ می‌باشد. بدین وسیله، از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی جهت تأمین بودجه و امکانات لازم برای انجام این تحقیق و همچنین، از زحمات جناب آقای دکتر علیرضا پیمان که در مراحل مختلف مطالعه ما را یاری نمودند، قدردانی به عمل می‌آید.

برای افراد دارای خشکی متوسط، از نتایج این تحقیق بوده است. با توجه به کمبود امکانات، امکان انجام بررسی‌های دقیق‌تر در نمونه‌های مطالعه وجود نداشت. برای مثال، انجام آزمایش‌های اسمولاریته‌ی اشک و بررسی‌های اینترفرومتری (Interferometry) و ابرومتری (Aberrometry) قبل و بعد از جراحی، می‌توانست تغییرات حاصل در اشک را به شکل دقیق‌تری نشان دهد. عدم همکاری برای شرکت در معاینات، با توجه به دو مرحله‌ای بودن معاینات و فاصله‌ی سه ماهه و عدم حضور افراد برای انجام معاینات مرحله‌ی دوم، از دیگر مشکلات این تحقیق بود که باعث از دست رفتن نمونه‌ها و نمونه‌گیری مجدد می‌شد که این امر، روند انجام مطالعه را سخت می‌کرد.

با توجه به تأثیر ایجاد خشکی چشم بعد از عمل بر روی رضایت بیماران، جهت جلوگیری از ایجاد این خشکی و یا تخفیف آن، انجام آزمایش‌های معمول خشکی چشم قبل از عمل و در صورت لزوم انجام درمان، به رضایت بیماران و کیفیت دید آن‌ها کمک می‌کند. بدیهی است که این امر، علاوه بر افراد دچار خشکی شدید چشم، برای افراد با وضعیت متوسط خشکی نیز باید مد نظر قرار گیرد.

References

- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995; 21(4): 221-32.
- Solomon KD, Holzer MP, Sandoval HP, Vargas LG, Werner L, Vroman DT, et al. Refractive Surgery Survey 2001. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28(2): 346-55.
- Jung HH, Ji YS, Oh HJ, Yoon KC. Higher order aberrations of the corneal surface after laser subepithelial keratomileusis. *Korean J Ophthalmol* 2014; 28(4): 285-91.
- Pallikaris IG, Lambropoulos IE, Kolydas PK, Nicolopoulos NS, Kotsiras IE. Excimer laser photorefractive keratectomy for myopia: clinical results in 96 eyes. *Refract Corneal Surg* 1993; 9(2 Suppl): S101-S102.
- Horwath-Winter J, Vidic B, Schwantzer G, Schmut O. Early changes in corneal sensation, ocular surface integrity, and tear-film function after laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30(11): 2316-21.
- Montes-Mico R, Caliz A, Alio JL. Wavefront analysis of higher order aberrations in dry eye patients. *J Refract Surg* 2004; 20(3): 243-7.
- Steinert RF, Hersh PS. Spherical and aspherical photorefractive keratectomy and laser in-situ keratomileusis for moderate to high myopia: two prospective, randomized clinical trials. Summit technology PRK-LASIK study group. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998; 96: 197-221.
- Lucca JA, Nunez JN, Farris RL. A comparison of diagnostic tests for keratoconjunctivitis sicca: lactoplate, Schirmer, and tear osmolarity. *CLAO J* 1990; 16(2): 109-12.
- Lamberts D. Physiology of the tear film. The Cornea. Boston, MA: Little, Brown; 1994; p. 439-83.
- Ang RT, Dartt DA, Tsubota K. Dry eye after refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2001; 12(4): 318-22.
- Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol* 1992; 76(3): 157-8.
- Hashemi H, Khabazkhoob M, Kheirkhah A, Emamian MH, Mehravaran S, Shariati M, et al. Prevalence of dry eye syndrome in an adult population. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014; 42(3): 242-8.
- Farahi A, Hashemi H, Mehravaran S, Tavakolizadeh S, Khabazkhoob M. Tear function evaluation in candidates of corneal laser refractive surgery for myopia. *Eye Contact Lens* 2014; 40(2): 91-4.
- Korb D, Craig J, Doughty MJ, Guillon JP, Tomlinson A, Smith G. The Tear Film: Structure, Function and Clinical Examination. 1st ed. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann; 2002. p. 20-2.
- Patel S. The Dry Eye: A Practical Approach. 1st ed. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann; 2003. p. 48-55.
- Frederick FT, Sciubba JJ, William D, Mathers WD. The role of medications in causing dry eye. *J Ophthalmol* 2012; 2012: 1-8.
- Seiler T, Wollensak J. Myopic photorefractive keratectomy with the excimer laser. One-year follow-up. *Ophthalmology* 1991; 98(8): 1156-63.
- McGinnigle S, Naroo SA, Eperjesi F. Evaluation of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2012; 57(4): 293-316.
- Hong JW, Kim HM. The changes of tear break up time after myopic excimer laser photorefractive keratectomy. *Korean J Ophthalmol* 1997; 11(2): 89-93.
- Ozdamar A, Aras C, Karakas N, Sener B, Karacorlu M. Changes in tear flow and tear film stability after photorefractive keratectomy. *Cornea* 1999; 18(4): 437-9.
- Moeini HA, Rismanchian A, Dehghani A, Fazel F, Loghmanian L, Akhlaghi MR. Dry eye following keratorefractive surgery. *Bina J Ophthalmol* 2007; 12(4): 467-72. [In Persian].

Tear Film in Myopic Patients with Moderate Dry Eye Before and After Photorefractive Keratectomy Surgery

Elham Tanbakouee¹, Mohammad Aghazadeh-Amiri², Sayed Mohammad Ghoreishi³,
Seyyed-Mehdi Tabatabaee⁴, Mohadeseh Mohammadi-Nia⁵

Original Article

Abstract

Background: This study aimed to compare tear film in myopic patients with moderate and normal dry eye before and after photorefractive keratectomy (PRK) surgery.

Methods: This was a prospective cohort study which used non-probability convenience sampling method. After running Schirmer's test I (without anesthesia), the patients undergoing PRK surgery were divided into two groups of normal and moderate dry eye. Inclusion criteria for mild to moderate myopic patients was between 2 to 5.5 diopters, without astigmatism or with astigmatism less than 2D which had refractive surgery criteria. Exclusion criteria included refractive surgery contraindications, taking ocular drugs, having dry eye and intensifying factors like smoking, working on computer more than 3 hours a day and repeated refractive surgery. A complete examination of patients was performed before the surgery and 3 months after the surgery, re-examination was performed and the results were evaluated.

Findings: A total of 78 eyes (of 78 male and female subjects) with a mean age of 20-35 were evaluated. The patients were divided into two groups of 42 normal eyes and 36 moderate dry eyes. The two groups had no significant difference in terms of age, gender, spherical mean and corneal thickness. Schirmer 1 test average before the surgery was 28.64 ± 6.14 in the normal group and 8.36 ± 1.87 in the dry eye group. Three months after the surgery, the result was 24.64 ± 9.12 in the normal group and 6.17 ± 2.44 in the dry eye group.

Conclusion: In corneal refractive surgery on both control group and moderate dry eye group, tears were reduced by 3 months after the surgery, but the risk of developing dry eye was higher in the moderate dry eye group.

Keywords: Moderate dry eye, Photorefractive keratectomy (PRK) surgery, The quality of tear film

Citation: Tanbakouee E, Aghazadeh-Amiri M, Ghoreishi SM, Tabatabaee SM, Mohammadi-Nia M. **Tear Film in Myopic Patients with Moderate Dry Eye Before and After Photorefractive Keratectomy Surgery.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(389): 775-9.

1- MSc Student, Department of Optometry, School of Rehabilitation, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Instructor, Department of Optometry, School of Rehabilitation, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

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

4- Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Rehabilitation, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Ophthalmic Research Center, Isfahan Parsian Clinic, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mohammad Aghazadeh-Amiri, Email: mohammadamiri5614@yahoo.com

تعیین مقاومت استرپتوکوکوس آگالاکتیه به آنتی‌بیوتیک‌های انتخابی و تشخیص ژن‌های مقاوم به اریترومايسين از نمونه‌های جدا شده از زنان حامل در یزد

فائزه صالحی^۱، گیلدا اسلامی^۲، مریم ساده^۳، محمدباقر خلیلی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: استرپتوکوکوس آگالاکتیه (GBS یا Group B streptococcus) باکتری است که به طور معمول در واژن، مجاری ادراری و دستگاه گوارش وجود دارد. کلونیزه شدن مادر با GBS تهدید کننده‌ی نوزاد به عفونت‌های اکتسابی از قبیل مننژیت، باکتری می و پنومونی می‌باشد. مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین مقاومت استرپتوکوکوس آگالاکتیه به آنتی‌بیوتیک‌های انتخابی و تشخیص ژن‌های مقاوم به اریترومايسين از نمونه‌های جدا شده از زنان حامل در شهر یزد انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه، از نوع توصیفی-تحلیلی بود که در آن، تعداد ۱۰۰ نمونه‌ی باکتری GBS جهت بررسی فنوتیپی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلین، اریترومايسين، کلیندامایسین و تتراسیکلین به روش Kirby-Bauer (دیسک دیفیوژن) مورد بررسی قرار گرفتند و بررسی ژنوتیپی مقاومت به اریترومايسين از نظر ژن‌های erm A, erm B, erm A و mef A با روش مولکولی انجام شد.

یافته‌ها: بیشترین مقاومت مربوط به آنتی‌بیوتیک تتراسیکلین و کمترین مقاومت مربوط به پنی‌سیلین بود. مقاومت به اریترومايسين ۸ درصد، کلیندامایسین ۱۰ درصد، تتراسیکلین ۹۵ درصد و پنی‌سیلین ۱ درصد بود. از نظر ژنوتیپی، ژن‌های erm B (۲۳ درصد) و erm A (۳۸ درصد) بیشترین و ژن mef A (۱ درصد) کمترین مقاومت را داشتند.

نتیجه‌گیری: حساسیت GBS به پنی‌سیلین رضایت‌بخش است، اما مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های دیگری نظیر کلیندامایسین و اریترومايسين رو به رشد می‌باشد که بیشترین میزان مقاومت به اریترومايسين، در ژن erm A می‌باشد.

واژگان کلیدی: استرپتوکوکوس آگالاکتیه، آنتی‌بیوتیک، erm A, erm B, mef A

ارجاع: صالحی فائزه، اسلامی گیلدا، ساده مریم، خلیلی محمدباقر. تعیین مقاومت استرپتوکوکوس آگالاکتیه به آنتی‌بیوتیک‌های انتخابی و تشخیص

ژن‌های مقاوم به اریترومايسين از نمونه‌های جدا شده از زنان حامل در یزد. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۹): ۷۸۵-۷۸۰

مقدمه

استرپتوکوکوس آگالاکتیه (GBS یا Group B streptococcus) باکتری گرم مثبتی است که به طور معمول به صورت فلور طبیعی در واژن، مجاری ادراری و دستگاه گوارش وجود دارد (۱-۲). بررسی‌ها در جوامع مختلف نشان می‌دهند که حدود ۴۰ درصد از زنان باردار، GBS را در دستگاه تناسلی خود حمل می‌کنند (۳). کلونیزه شدن مادر با GBS عامل خطر مهمی برای انتقال عفونت به نوزادان است و می‌تواند منجر به عفونت‌های دیررس شامل مننژیت، باکتری می و پنومونی شود

(۴-۵). مطالعات گسترده در جوامع مختلف، بیانگر این واقعیت است که به دلیل مصرف بی‌رویه‌ی آنتی‌بیوتیک، مقاومت این گونه باکتری در مقابل آنتی‌بیوتیک‌های انتخابی رو به رشد می‌باشد (۶).

داروی انتخابی جهت درمان افراد مبتلا به GBS، پنی‌سیلین G می‌باشد (۷)، اما اریترومايسين (ماکرولید)، تتراسیکلین و کلیندامایسین (لینکوزامید) برای افرادی که به پنی‌سیلین آلرژی دارند (شوگ آنافیلاکسی) و نیز افرادی که به درمان جواب نمی‌دهند، توصیه می‌شود (۸). کاهش حساسیت به پنی‌سیلین از مواردی است که در

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه میکروبیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۲- استادیار، گروه انگل‌شناسی و فارم‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۳- گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۴- دانشیار، گروه میکروبیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

جهت تهیهی سوسپانسیون میکروبی مناسب، مطابق با استاندارد ۰/۵ مک‌فارلند، سویه‌های استرپتوکوکوس آگالاکتیه در محیط Blood agar کشت داده شد و بعد از انکوباسیون به مدت ۱۸-۲۴ ساعت در دمای ۳۵ درجه‌ی سانتی‌گراد، ۱-۲ پرگنه از سویه‌ها توسط لوپ استریل در لوله‌ی آزمایش حاوی ۲ سی‌سی سرم فیزیولوژی که از قبل استریل شده بود، تلقیح گردید و بعد از ایجاد کدورتی برابر با ۰/۵ مک‌فارلند ($10^8 \times 1/5$ cfu/ml) سوسپانسیون حاصل به محیط کشت Mueller-Hinton حاوی ۵ درصد خون گوسفند به صورت چمنی کشت داده شد.

دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی با استفاده از پنس استریل در سطح پلیت قرار گرفتند و به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور نگهداری شدند. بعد از این مدت، نتایج خوانده شد و به کمک خط‌کش، هاله‌ی عدم رشد اندازه‌گیری گردید. سنجش حساسیت سویه‌های جدایه شده با استفاده از Clinical and laboratory standards institute-2015 (CLSI-2015) تعیین گردید (۱۴).

جهت انجام کار مولکولی، ۱ میلی‌لیتر از محلول PBS استریل به سوسپانسیون باکتری اضافه شد و با پیپتینگ، سوسپانسیون یکنواخت ایجاد شد؛ سپس به مدت ۱۰ دقیقه با شتاب ۳۰۰۰ دور در دقیقه، سانتریفیوژ و مایع رویی تخلیه گردید. این عمل سه مرتبه انجام شد و سپس، با روش Salting out (۱۵) استخراج DNA انجام و جهت بررسی کیفی و کمی به ترتیب از روش‌های آگارز ژل الکتروفورز ۰/۸ درصد و اسپکتوفتومتری استفاده شد. آزمایش مولکولی با استفاده از پرایمرهای زیر انجام شد.

erm A/TR

(F:TCAGGAAAAGGACATTTTACC,
R: ATACTTTTTGTAGTCCTTCTT 423bp)

erm B

(F:GGTAAAGGGCATTTAACGAC,
R: CGATATTCTCGATTGACCCA 454 bp)

mef A

(F:AGTATCATTAATCACTAGTGC,
R: TTCTTCTGGTACTAAAAGTGG 346 bp)

برنامه‌ی ترموسایکلر در جدول ۱ ارایه شده است.

جدول ۱. برنامه‌ی ترموسایکلر

تعداد هر چرخه	دما (درجه‌ی سانتی‌گراد)	زمان (دقیقه)	مراحل PCR
۱	۹۴	۵'	واسرشت اولیه
۳۵	۹۴	۱'	واسرشت
	۴۸	۱'	اتصال پرایمرها
	۷۲	۱'	گسترش
۱	۷۲	۵'	گسترش نهایی

PCR: Polymerase chain reaction

شمال آمریکا و ژاپن گزارش شده است (۴). مقاومت به تتراسیکلین بسیار شایع است که به طور معمول ناشی از تغییر ریپوزومی است که توسط ژن tet M ایجاد می‌شود (۹).

اریترومایسین، به ریپوزوم ۵۰S متصل می‌شود (۱۰) و ژن مقاومت به اریترومایسین، ممکن است توسط ترانسپوزون حمل شود که شامل ژن‌های erm A و erm B می‌باشد (۹). همچنین، مقاومت به اریترومایسین، گاهی ناشی از ژن mef که یک افلاکس پمپ است می‌باشد (۱۱). در مطالعات انجام گرفته، مشخص شده است که در بعضی جوامع، تمامی جدایه‌های GBS در مقابل آمپی‌سیلین، ونکومایسین و پنی‌سیلین حساس بودند؛ در حالی که در بعضی دیگر از نمونه‌های مختلف، در مقابل این آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت نشان دادند (۱۲).

در مطالعه‌ای که در ایتالیا توسط قراردی بر روی ۷۹ نمونه‌ی GBS انجام شد، مقاومت به اریترومایسین در ۱۵ ایزوله دیده شد که بیشترین مقاومت به اریترومایسین مربوط به سروتیپ V بود که دارای ژن ermB می‌باشد (۸). بر اساس مطالعات انجام شده توسط زنگ و همکاران بیشترین مقاومت مربوط به تتراسیکلین بود و ژن‌های مقاوم به اریترومایسین مورد بررسی قرار گرفت (۹). در تحقیقی دیگر، تمام ایزوله‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام حساس بودند و تعدادی از ایزوله‌ها، به اریترومایسین و کلیندامایسین مقاوم بودند که از نظر ژن‌های erm B، erm A و mef A بررسی شد (۱۳).

با توجه به نتایج مختلف اعلام شده، لازم است هر جامعه مقاومت و یا حساسیت جدایه‌های GBS را مورد بررسی قرار دهد و نتیجه را به مخاطبان گزارش دهد تا بیماران مربوط، طبق دستورالعمل درمان شوند. هدف از انجام این مطالعه، تعیین حساسیت و مقاومت فنوتیپی و ژنوتیپی GBS جدا شده از زنان حامل این باکتری در برابر آنتی‌بیوتیک‌های انتخابی به روش Kirby-Bauer و مولکولی بود.

روش‌ها

این مطالعه، از نوع توصیفی-تحلیلی بود. جهت بررسی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلین، اریترومایسین، کلیندامایسین و تتراسیکلین از روش Kirby-Bauer (دیسک دیفیوژن) استفاده شد. در این بررسی، تعداد ۱۰۰ نمونه‌ی GBS با استفاده از سواب واژن زنان ۲۰-۴۰ سال مراجعه کننده به دانشگاه علوم پزشکی یزد به صورت تصادفی گرفته شد. ابتدا، سواب‌ها داخل محیط انتقالی (TM) قرار گرفتند و سپس، در محیط کشت Blood agar به صورت ایزوله کشت داده شدند. بعد از ۲۴ ساعت انکوبه در دمای ۳۵ درجه‌ی سانتی‌گراد، کلنی‌ها با همولیز B برداشته شدند و جهت تشخیص قطعی GBS با استفاده از آزمایش کاتالاز، آزمایش هیپورات و CAMP (Christie, Atkins, and Munch-Peterson) تعیین هویت شدند.

کاهش ۷۰ درصد حاملین GBS شده است (۱۶). با این حال، روند افزایشی استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها جهت جلوگیری از عفونت‌های GBS منجر به مقاومت یوتیکی در این باکتری شده است (۱۷).

در مطالعه‌ی حاضر که بر روی ۱۰۰ نمونه‌ی GBS انجام پذیرفت، تنها ۱ مورد مقاومت به پنی‌سیلین دیده شد. ۸ درصد از نمونه‌ها، به اریترومايسين مقاومت نشان دادند که ۲۳ درصد ژن erm B، ۳۸ درصد ژن erm A/TR و ۱ درصد ژن mef A را داشتند. ۱۰ درصد نمونه‌ها به کلیندامایسین مقاوم و همچنین، ۱۰ و ۳ درصد به اریترومايسين و کلیندامایسین نیمه حساس بودند و تعداد ۹۶ درصد جدایه‌ها، به تتراسیکلین مقاوم بودند که نشان دهنده‌ی مقاومت بالا به این آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد.

در مطالعات مختلف در سراسر دنیا، همچنان حساسیت به پنی‌سیلین بالا می‌باشد (۲۱-۱۷). در مطالعه‌ی جنتی و همکاران در اردیبه‌ل، ۳/۵ درصد نمونه‌ها نسبت به کلیندامایسین مقاوم و به اریترومايسين حساس بودند. همچنین، ۳/۵ درصد به کلیندامایسین و ۵/۳ درصد به اریترومايسين نیمه حساس بودند، در حالی که ۱۰۰ درصد جدایه‌ها، به پنی‌سیلین حساس بودند (۵). نتایج اعلام شده در این مطالعه، با مطالعه‌ی حاضر همخوانی ندارد. احتمال می‌رود این عدم همخوانی، به دلیل تعداد محدود نمونه در این مطالعه (۵۰ نمونه) بوده باشد.

در مطالعه‌ی Palmeir و همکاران، در بین ۱۶۸ نمونه، تمام ایزوله‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام حساس بودند و ۴/۷ درصد از جدایه‌ها به اریترومايسين و کلیندامایسین مقاومت نشان دادند و ژن‌های erm B و erm A در ۵ جدایه دیده شد، اما ژن mef A در هیچ کدام از نمونه‌ها دیده نشد. یافته‌های این مطالعه از نظر ژن mef A مشابه مطالعه‌ی حاضر می‌باشد، اما در ارتباط با مقاومت به اریترومايسين و کلیندامایسین و ژن‌های erm A و erm B با مطالعه‌ی حاضر سازگار نیست که احتمال می‌رود به علت تفاوت در نوع جامعه‌ی آماری باشد؛ چرا که در مطالعه‌ی پیش‌گفته، تعداد ۱۶۸ نمونه از منابع مختلف همچون خون، ادرار، مغز استخوان و ... مورد بررسی قرار گرفته بودند (۱۳).

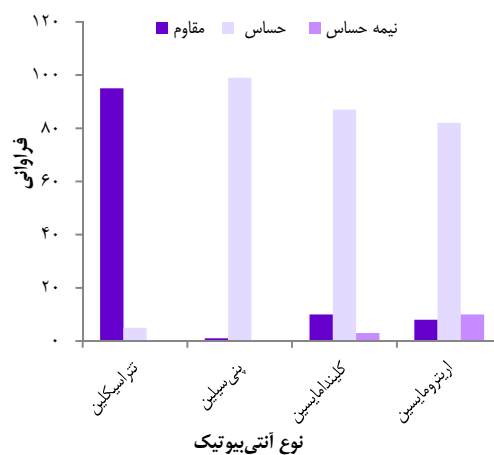
مطالعه‌ی Gherardi در ایتالیا بر روی ۹۱ نمونه‌ی GBS، مقاومت به اریترومايسين را ۱۶/۵ درصد گزارش نمود که این مقاومت، بیشتر در جدایه‌هایی از بیماران با عفونت‌های غیر مهاجم و ناقل بود؛ در حالی که مقاومت به تتراسیکلین در ۶۸/۱ درصد موارد مشاهده شد. ۱۱ جدایه دارای ژن erm B، ۳ جدایه دارای ژن erm A و ۱ جدایه دارای ژن mef A بودند که با مطالعه‌ی حاضر همخوانی ندارد (۸).

بر اساس مطالعات انجام شده توسط Zeng و همکاران بر روی

محصول تکثیر شده با استفاده از ژل آگارز ۲ درصد و در کنار ۵۰ bp DNA Ladder انجام و داده‌های به دست آمده با آزمون آماری χ^2 آنالیز شد.

یافته‌ها

با توجه به شکل ۱، بیشترین مقاومت مربوط به آنتی‌بیوتیک تتراسیکلین و کمترین مقاومت مربوط به پنی‌سیلین بود که نسبت به پنی‌سیلین ۱ نمونه (۱ درصد) مقاوم، نسبت به اریترومايسين ۸ نمونه (۸ درصد) مقاوم و ۱۰ نمونه (۱۰ درصد) نیمه حساس و ۸۲ (۸۲ درصد) نمونه‌ها حساس بودند و نسبت به کلیندامایسین، ۱۰ نمونه (۱۰ درصد) مقاوم و ۳ نمونه (۳ درصد) نیمه حساس و ۸۷ نمونه (۸۷ درصد) حساس بودند و نسبت به تتراسیکلین، ۹۵ نمونه (۹۵ درصد) مقاوم و ۵ نمونه (۵ درصد) حساس بودند.



شکل ۱. میزان مقاومت استرپتوکوکوس آگالاکتیه نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها

با توجه به جدول ۲، بیشترین میزان ژن mef A و erm A/TR در زنان غیر باردار و بیشترین میزان erm B در زنان باردار دیده شد.

جدول ۲. فراوانی ژن‌های erm B، erm A/TR، mef A در زنان باردار

ژن	و غیر باردار	
	غیر باردار تعداد (درصد)	باردار تعداد (درصد)
erm A/TR	۳۲ (۸۴/۲)	۶ (۱۵/۸)
erm B	۱۱ (۴۷/۸)	۱۲ (۵۲/۲)
mef A	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)

بحث

استفاده از آنتی‌بیوتیک جهت پیش‌گیری از عفونت‌های GBS منجر به

مقاومت در این مطالعه، با مطالعه‌ی حاضر همخوانی دارد، اما میزان ژن مقاومت در مطالعه‌ی حاضر، بیشتر از مطالعه‌ی Fluegge است که ممکن است به علت تفاوت جغرافیایی باشد (۱۶).

در مطالعه‌ی Castor و همکاران در آمریکا در مورد الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در جدایه‌های تهاجمی GBS، همه‌ی جدایه‌ها به پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین، ونکومایسین، سفازولین و سفوتاکسیم حساس بودند، اما مقاومت به اریترومایسین ۱۲/۷ درصد و کلیندامایسین ۲۵/۶ درصد دیده شد که ۱۰ نمونه دارای ژن erm B، ۷ نمونه دارای ژن erm A/TR و ۱ نمونه دارای ژن mef A بودند. در مطالعه‌ی حاضر، بر میزان مقاومت فنوتیپی و ژنوتیپی تأکید شده است. احتمال می‌رود تفاوت در نتایج، به دلیل موقعیت جغرافیایی و اختلاف در نمونه‌های مورد آزمایش باشد (۱۰).

نتیجه‌گیری نهایی این که مطالعه‌ی حاضر نشان داد حساسیت GBS جدا شده از واژن در مقابل آنتی‌بیوتیک انتخابی (پنی‌سیلین) بسیار مناسب می‌باشد، اما مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های دیگر چون کلیندامایسین و اریترومایسین روبه رشد است و تعداد ژن‌های erm B نسبت به مقاومت فنوتیپی بیشتر است که نشان دهنده‌ی افزایش مقاومت فنوتیپی به اریترومایسین در آینده می‌باشد. لازم به ذکر است که بیشترین مقاومت در مقابل تتراسیکلین (۹۸ درصد) مشاهده شد. بنا بر این، با توجه به مقاومت باکتری‌ها و همچنین اهمیت عفونت‌های حاصل از استرپ‌گروه B، لازم است تا کلیه‌ی نمونه‌های GBS جدا شده از واژن، آنتی‌بیوگرام و طبق اصول اعلام شده، درمان بیماران صورت پذیرد.

تشکر و قدردانی

از استاد گرامی جناب آقای دکتر محمدباقر خلیلی قدردانی به عمل می‌آید؛ چرا که بدون راهنمایی‌های ایشان تأمین این مقاله بسیار مشکل می‌نمود. از سرکار خانم دکتر گیلدا اسلامی به دلیل یاری‌ها و راهنمایی‌های ایشان، سپاسگزاری می‌گردد.

۵۱۲ نمونه‌ی GBS جدا شده از آسیا و استرالیا، مقاومت به کلیندامایسین ۱۲ درصد و به اریترومایسین ۱۳ درصد بود که ۱۲ نمونه دارای ژن erm A، ۲۲ نمونه دارای ژن mef A و ۳۷ مورد دارای ژن erm B بودند که بیشترین میزان ژن مقاومت را داشتند. در این میان، ۱۲ نمونه مربوط به چین، ۲۰ نمونه مربوط به کره، ۱ نمونه مربوط به استرالیا و ۴ نمونه مربوط به نیوزلند بود. ۸۸ درصد جدایه‌ها، به تتراسیکلین مقاوم بودند که بیشترین میزان مقاومت را نشان دادند. نمونه‌های آسیا بیشتر از استرالیا ژن ermB را نشان دادند. یافته‌های این مطالعه از نظر مقاومت به تتراسیکلین، مشابه مطالعه‌ی حاضر بود، اما از نظر ژن مقاوم در مطالعه‌ی حاضر، بیشترین میزان ژن مقاومت مربوط به erm A بود. در حالی که در مطالعه‌ی پیش‌گفته، بیشترین ژن مربوط به erm B بود که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همخوانی نداشت (۹).

در بررسی Duarte و همکاران در مورد میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی و ژن‌های ویروالانس مرتبط با GBS در برزیل، نتایج نشان داد که در بین ۱۸۹ نمونه‌ی جدا شده، ۳۸ نمونه، گاوی و ۱۵۱ نمونه مربوط به انسان بود. تمام جدایه‌ها به تتراسیکلین مقاومت نشان دادند و ۸/۵ درصد از جدایه‌ها به اریترومایسین مقاوم بودند. در تمام جدایه‌هایی که مقاومت به اریترومایسین را نشان دادند، میزان ژن erm B و erm A ۶۶/۶ درصد بود، اما ژن mef A دیده نشد. یافته‌های این مطالعه از نظر ژن mef A مشابه یافته‌های مطالعه‌ی حاضر است، اما فراوانی دیگر ژن‌های مقاوم در مطالعه‌ی حاضر کمتر بود که ممکن است به علت تفاوت در نوع جامعه‌ی مورد بررسی باشد (۲۲).

در مطالعه‌ی Fluegge در آلمان، در بین ۲۹۶ نمونه‌ی GBS جدا شده از نوزادان، تمامی جدایه‌ها به پنی‌سیلین حساس و به جنتامایسین مقاوم بودند و ۱۰/۱ درصد به اریترومایسین و ۵/۷ درصد به کلیندامایسین مقاومت نشان دادند. در این مطالعه، ۲ مورد ژن erm B، ۹ مورد ژن mef A و ۱۲ مورد ژن erm B وجود داشت. میزان

References

1. Simoes JA, Aroutcheva AA, Heimler I, Faro S. Antibiotic resistance patterns of group B streptococcal clinical isolates. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004; 12(1): 1-8.
2. Chu YW, Tse C, Tsang GK, So DK, Fung JT, Lo JY. Invasive group B Streptococcus isolates showing reduced susceptibility to penicillin in Hong Kong. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(6): 1407-9.
3. Borchardt SM, DeBusscher JH, Tallman PA, Manning SD, Marrs CF, Kurzynski TA, et al. Frequency of antimicrobial resistance among invasive and colonizing Group B streptococcal isolates. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 57.
4. Kimura K, Nagano N, Nagano Y, Wachino J, Suzuki S, Shibayama K, et al. Predominance of sequence type 1 group with serotype VI among group B streptococci with reduced penicillin susceptibility identified in Japan. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(11): 2460-4.
5. Jannati E, Roshani M, Arzanlou M, Habibzadeh S, Rahimi G, Shapuri R. Capsular serotype and antibiotic resistance of group B streptococci isolated from pregnant women in Ardabil, Iran. *Iran J Microbiol* 2012; 4(3): 130-5.

6. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 2008; 299(17): 2056-65.
7. Wang YH, Su LH, Hou JN, Yang TH, Lin TY, Chu C, et al. Group B streptococcal disease in nonpregnant patients: emergence of highly resistant strains of serotype Ib in Taiwan in 2006 to 2008. *J Clin Microbiol* 2010; 48(7): 2571-4.
8. Gherardi G, Imperi M, Baldassarri L, Pataracchia M, Alfalone G, Recchia S, et al. Molecular epidemiology and distribution of serotypes, surface proteins, and antibiotic resistance among group B streptococci in Italy. *J Clin Microbiol* 2007; 45(9): 2909-16.
9. Zeng X, Kong F, Wang H, Darbar A, Gilbert GL. Simultaneous detection of nine antibiotic resistance-related genes in *Streptococcus agalactiae* using multiplex PCR and reverse line blot hybridization assay. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(1): 204-9.
10. Castor ML, Whitney CG, Como-Sabetti K, Facklam RR, Ferrieri P, Bartkus JM, et al. Antibiotic resistance patterns in invasive group B streptococcal isolates. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2008; 2008: 727505.
11. Del Grosso M, Iannelli F, Messina C, Santagati M, Petrosillo N, Stefani S, et al. Macrolide efflux genes *mef(A)* and *mef(E)* are carried by different genetic elements in *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2002; 40(3): 774-8.
12. Sadowy E, Matynia B, Hryniewicz W. Population structure, virulence factors and resistance determinants of invasive, non-invasive and colonizing *Streptococcus agalactiae* in Poland. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(9): 1907-14.
13. Palmeiro JK, Dalla-Costa LM, Fracalanza SE, Botelho AC, da Silva NK, Scheffer MC, et al. Phenotypic and genotypic characterization of group B streptococcal isolates in southern Brazil. *J Clin Microbiol* 2010; 48(12): 4397-403.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Standard for quality in clinical laboratory testing Zone diameter and minimal inhibitory concentration interpretive standards for streptococcus spp β -Hemolytic group. Washington, DC: American National Standards Institute; 2015. p. 91-2.
15. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16(3): 1215.
16. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002; 347(4): 233-9.
17. Koenig JM, Keenan WJ. Group B streptococcus and early-onset sepsis in the era of maternal prophylaxis. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56(3): 689-708, Table.
18. Berkowitz K, Regan JA, Greenberg E. Antibiotic resistance patterns of group B streptococci in pregnant women. *J Clin Microbiol* 1990; 28(1): 5-7.
19. Dhanoa A, Karunakaran R, Puthuchearu SD. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of group B streptococci in pregnant women. *Epidemiol Infect* 2010; 138(7): 979-81.
20. Garland SM, Cottrill E, Markowski L, Pearce C, Clifford V, Ndisang D, et al. Antimicrobial resistance in group B streptococcus: the Australian experience. *J Med Microbiol* 2011; 60(Pt 2): 230-5.
21. Mansouri S, Ghasami E, Shahabi Najad N. Vaginal colonization of group b streptococci during late pregnancy in southeast of Iran: Incidence, serotype distribution and susceptibility to antibiotics. *Journal of Medical Sciences* 2008; 8(6): 574-8.
22. Kamlage B. Methods for general and molecular bacteriology. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1994. p. 93-103.

Determination of Streptococcus Agalactiae Resistance to Selective Antibiotics and Detection of Resistance Gene to Erythromycin Isolated from Vagina of Carrier Women in Yazd, Iran, 2015

Faezeh Salehi¹, Gilda Eslami², Maryam Sadeh³, Mohammad Bagher Khalili⁴

Original Article

Abstract

Background: Streptococcus agalactia (GBS, Group B streptococcus) is a bacterium usually found in the vagina, urinary and digestive tract. Colonization of GBS in mother's vagina may threaten the newborn to acquire different infections such as pneumonia, meningitis and bacteremia.

Methods: The present analytical-descriptive study was performed using 100 vaginal specimen for detection and phenotyping resistance of GBS to penicillin, erythromycin, clindamycin and tetracycline by Kerby-Bauer method. Resistance genes to erythromycin erm A, erm B, mef A using molecular analysis was also evaluated.

Findings: Tetracycline was found to be the most resistance and penicillin the least. Resistance to erythromycin was 8, clindamycin 10, tetracycline 95 and penicillin 1 percent. That genotypic of erm B 23% and erm A 38% was the most resistance, but, the least resistance gene was mef A with 1%.

Conclusion: This study revealed that the sensitivity of penicillin to GBS is satisfactory, but it seems that resistance of this bacterium to clindamycin, erythromycin is increasing. In addition, it was found that the gene erm A was the most prevalence gene concerning erythromycin resistance.

Keywords: Streptococcus agalactia, Antibiotic. erm A, erm B, mef A

Citation: Salehi F, Eslami G, Sadeh M, Khalili MB. **Determination of Streptococcus Agalactiae Resistance to Selective Antibiotics and Detection of Resistance Gene to Erythromycin Isolated from Vagina of Carrier Women in Yazd, Iran, 2015.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(389): 780-5.

1- MSc Student, Department of Microbiology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
2- Assistant Professor, Department of Medical Mycology and Parasitology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
3- Department of Laboratory Sciences, School of Paramedicine, Shahid Sadoughi University of Medical Science, Yazd, Iran
4- Associate Professor, Department of Microbiology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
Corresponding Author: Mohammad Bagher Khalili, Email: khalilimb@yahoo.com

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. 34, No. 389, 1st Week September 2016

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

Email: publications@mui.ac.ir

Office:

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

Tel/fax: +98 31 37922291

Email: jims@med.mui.ac.ir

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

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

FaRa Publishing House (Farzanegan Radandish)

Email: farapublications@gmail.com

<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexes

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

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

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