



### مقاله های پژوهشی

- اثر تمرین هوازی و مصرف عصاره ی بنه بر سطوح پروتئین شوک گرمایی 70 و پروتئین کربونیل بافت قلب در موش های دیابتی شده ..... 1337  
 آرش حسن زعیم، دکتر مرضیه ثاقب جو، دکتر محسن فوادالدینی، صابر ساعد موحشی
- روند میزان ابتلا به سپسیس و مننژیت در نوزادان بستری در بخش مراقبت های ویژه (NICU) طی یک دوره ی 4 ساله ... 1349  
 دکتر پروانه صادقی مقدم، دکتر محسن اخوان سپهی، دکتر نفیسه ترقی دلگرم، دکتر محمد آقاعلی
- بررسی مقایسه ای دو روش استفاده ی پیش گیرانه از ترکیب کتامین- متوکلوپرامید با کتامین- فنتانیل بر روی درد پس از عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک تحت بیهوشی عمومی ..... 1357  
 دکتر سید مرتضی حیدری طبیبی زواره، مهرا ن غنوی، لیلا رئیسی
- کاهش خون ریزی حین عمل فیوژن خلفی ستون فقرات با تجویز فیبرینوژن ..... 1370  
 دکتر علیرضا پورنجفیان، دکتر محمدرضا قدرتی، دکتر مسعود محسنی، دکتر علی اکبر قمری، دکتر فرحناز صادقی

### مقاله مروری

- سرطان پستان در حاملگی ..... 1380  
 منیره طوسی، دکتر سیمین همتی، دکتر محمد محمدیان پناه

### Original Articles

- The Effect of Aerobic Training and Pistacia Atlantica Extract on the Levels of Heat Shock Protein 70 and Protein Carbonyl in the Heart Tissue of Diabetic Rats ..... 1348  
 Arash Hasan-Zaiem MSc, Marziyeh Saghebjoon PhD, Mohsen Foadodini PhD, Saber Saed-Mocheshi MSc
- Trends of Sepsis and Meningitis in Newborns Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) During 4 Years ..... 1356  
 Parvaneh Sadeghi-Moghaddam MD, Mohsen Akhavan-Sepahi MD, Nafiseh Taraghi-Delgarm MD, Mohammad Aghaali MD
- Comparing the Preventive Effect of Combination of Ketamine with Metoclopramide or Fentanyl on the Postoperative Pain after Laparoscopic Cholecystectomy under General Anesthesia ..... 1369  
 Seyed Mortaza Heidari-Tabaee-Zavare MD, Mehran Qanavi, Leila Raeesi
- Reduction of Intraoperative Bleeding with Fibrinogen Administration in Posterior Spinal Fusion Surgery ..... 1379  
 Alireza Pournajafian MD, Mohammadreza Ghodratty MD, Masood Mohseni MD, Ali Akbar Ghamari MD, Farahnaz Sadeghi MD
- Review Article
- Breast Cancer in Pregnancy ..... 1390  
 Monireh Toosi MSc, Simin Hemati MD, Mohammad Mohammadianpanah PhD



## مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و سوم، شماره (۳۴۷)، بهمن‌سوم مهر ۱۳۹۴

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 رضا روزبهانی

**امور نشر:**  
(ویراستاری، صفحه آرایی، طراحی و چاپ)  
**شرکت فرزانتگان راداندیش**  
اصفهان، صندوق پستی ۱۷۹۸-۸۱۴۶۵  
**تلفن و دورنگار:** ۰۳۱-۳۶۶۸۶۳۰۲  
f.radandish@gmail.com  
www.farzaneganco.ir  
تیراژ: ۵۰۰ نسخه

**ناشر:**  
انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان  
**نشانی:** اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان  
E-mail: publications@mui.ac.ir  
**دفتر مجله:** دانشکده پزشکی  
صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶  
مسؤول دفتر: گلناز رجبی  
**تلفن:** ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷  
**دورنگار:** ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱  
E-mail: jims@med.mui.ac.ir  
**وب سایت مجله:** http://www.journals.mui.ac.ir/jims

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی
۱- دکتر مجتبی ابطحی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دکتر ابراهیم اسفندیاری	استاد، متخصص علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دکتر محمد اسماعیل اکبری	استاد، فوق تخصص جراحی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی	استاد، متخصص داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، آمریکا
۵- دکتر افسون امامی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۶- شاهین امامی	گروه بیوشیمی و غدد داخلی، بیمارستان سن آنتونیو، فرانسه
۷- دکتر علیرضا امامی	دانشیار، متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۸- دکتر بابک امرا	استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۹- دکتر رضا امین	استاد، متخصص اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۱۰- دکتر کن باست	استاد، متخصص بیماری‌های پوستی، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۱۱- دکتر رضا باقریان سرارودی	استادیار، متخصص روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۲- دکتر مجید برکتین	استاد، متخصص روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۳- فرزین پور فرزاد	گروه زیست شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند
۱۴- دکتر مسعود پورمقدس	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۵- دکتر احمد چیت‌ساز	دانشیار، متخصص داخلی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۶- دکتر مینا حسن رضایی	متخصص نورو ایمنولوژی، دانشکده‌ی داروسازی، آمریکا
۱۷- دکتر سید مرتضی حیدری	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر مجید خزاعی	دانشیار، متخصص فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۳- دکتر منصور شعله‌ور	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۴- دکتر محمدرضا صفوی	استادیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۵- دکتر خسرو عادل‌لی	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۲۶- دکتر سعید عندلیب	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لوئیس ویل، آمریکا
۲۷- دکتر غلامرضا عسکری	متخصص بیماری‌های پوستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر زیبا فرج‌زادگان	دانشیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر حمید فشارکی	دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۰- دکتر مرجانه فولادی	دکترای پرستاری، دانشگاه فلوریدا، آمریکا
۳۱- دکتر علی قیصری	استاد، فوق تخصص جراحی قلب، کالیفرنیا، آمریکا
۳۲- دکتر منصور کارآموز	استاد، متخصص اورولوژی، کالیفرنیا، آمریکا
۳۳- دکتر رویا کلشادی	استاد، متخصص اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، فوق تخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۵- دکتر عزیز گهری	استاد، متخصص بیماری‌های پوستی، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزونی	دانشیار، فوق تخصص آسیب شناسی 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	دانشیار، متخصص علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۹- دکتر هوشنگ معین	استاد، متخصص جراحی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۰- دکتر آتیه مغيثی	استاد، متخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، آمریکا
۴۱- دکتر مجید ملکی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴۲- دکتر محمدرضا نوربخش	دانشیار، متخصص فیزیوتراپی، آمریکا
۴۳- دکتر فریدون نوحی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴۴- دکتر علی محمد هنجنی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

## راهنمای نویسندگان مجله دانشکده پزشکی اصفهان

- ۱- **اهداف و چشم انداز:** مجله دانشکده پزشکی اصفهان به صورت هفته‌نامه و تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می‌گردد.
- ۲- این مجله مقالات اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را منتشر می‌نماید و همچنین فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین را بر روی وب سایت مجله قرار می‌دهد.
- ۳- **پذیرش دست‌نوشته:** پذیرش دست‌نوشته‌ها و پیگیری‌های بعدی در این مجله فقط از طریق وب سایت اختصاصی آن به آدرس <http://www.journals.mui.ac.ir/jims> و پس از ثبت نام (Registration) در آن ممکن می‌باشد. همراه دست‌نوشته باید یک نامه تایپ شده (Covering letter) به سردبیر، شامل عنوان و اسامی نویسنده یا نویسندگان و اعلام این که این دست‌نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است و یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد، ارسال گردد.
- ۴- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاصله خطوط دو برابر (Double Spaced) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری تهیه شوند. جداول بدون حاشیه خارجی و تصاویر در فرمت GIF و JPEG و در تعداد محدود باشند. ارسال مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.
- ۵- دست‌نوشته باید شامل صفحه عنوان، چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع باشد. **صفحه عنوان:** این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول باشد. ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی در این صفحه ضروری است.
- ۶- **چکیده:** تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های سابقه علمی موضوع، روش‌ها، یافته‌ها و بحث باشد. در پایان چکیده مقاله ۳-۵ کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که تنها با استفاده از راهنمای MESH در آدرس (<http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) استخراج گردند.
- ۷- **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.
- ۸- **روش‌ها:** این بخش شامل ارائه دقیق مشاهدات، مداخلات و روش‌های مورد استفاده در مطالعه است. اگر روش مورد استفاده شناخته شده است فقط منبع آن ذکر گردد اما اگر روشی نوین است، باید به صورتی توضیح داده شود که برای سایر محققان قابل درک و به طور عینی قابل انجام و تکرار باشد. در صورت استفاده از دستگاه و تجهیزات خاص باید نام، نام کارخانه سازنده و آدرس آن در پرانتز ذکر گردد. اگر از دارو در مطالعه استفاده شده است باید نام ژنریک، دوز و روش مصرف آن آورده شود. در مورد افراد و بیماران تحت مطالعه باید جنس و سن (همراه انحراف معیار) آورده شود. در مورد نرم‌افزارها و سیستم‌های کامپیوتری باید سال و ویرایش آن در پرانتز و پس از نام آن ذکر گردد. در صورتی که مطالعه دارای پرسش‌نامه یا چک لیست است، ضمیمه کردن آن لازم است؛ در مورد پرسش‌نامه‌های استاندارد ذکر نام و مرجع آن کافی است.
- ۹- **یافته‌ها:** این بخش به صورت متن همراه با جدول‌ها، شکل‌ها و نمودارها ارائه می‌گردد. محتوای جداول نباید به صورت کامل در متن ارائه شوند، بلکه کافی است با ذکر شماره جدول، شکل و یا نمودار به آنها اشاره شود. جدول‌ها، نمودارها و شکل‌ها هر کدام باید در یک صفحه جداگانه و پس از منابع، در پایان دست‌نوشته آورده شوند. در این بخش فقط یافته‌ها ارائه می‌شود و باید از ذکر دلایل و استدلال‌های مرتبط با آن خودداری گردد.
- ۱۰- **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.

۱۱- **تقدیر و تشکر:** تمام افرادی که به نحوی در انجام مطالعه نقش داشته ولی جزء نویسندگان نبوده‌اند باید در این بخش 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.

۱۲- **جدول‌ها:** 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 دست نوشته (پس از منابع) قرار داده شوند.

۱۳- **شکل‌ها:** تعداد محدود شکل همراه ذکر عنوان آن در زیر شکل یا نمودار و با فرمت GIF و JPEG قابل قبول است. اطلاعات موجود در شکل‌ها یا نمودارها نباید به طور کاملاً مشابه در جدول‌ها و یا متن مقاله ذکر شده باشند.

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

**اگر منبع مورد نظر مقاله است:**

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

(EN): Inzer N. Treatment of calcific aortic stenosis. Am J Cardiol 1987; 59(6): 314-7.

(FA): Zini F, Basiri Jahromi Sh. Study of fungal infections in patients with leukemia. Iranian journal of public health 1994; 1(4):89-103.[Persian].

(چنانچه تعداد نویسندگان ۶ نفر یا کمتر باشد، ذکر اسامی آن‌ها ضروری است. اگر تعداد آن‌ها ۷ نفر یا بیشتر باشد، پس از ۶ نفر، عبارت "et al." استفاده شود).

**اگر منبع مورد نظر کتاب است:**

نام خانوادگی و حرف اول نام کوچک نویسنده (نویسندگان). عنوان کتاب. نوبت چاپ. محل نشر؛ ناشر؛ سال انتشار. p. شماره صفحات (نام نویسندگان با علامت کاما از هم جدا شود). مثال:

(EN): Romenes GJ. Cunningham's manual. 15<sup>th</sup> ed. New York: Oxford Univ Press; 1987.p.43-5.

(FA): Azizi F, Janghorbani M, Hatami H. Epidemiology and control of common disorders in Iran. 2<sup>nd</sup> ed. Tehran: Eshtiagh Publication; 2000.p.558.[Persian].

**اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:**

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

(EN): Bodly L, Bailey Jr. Urinary tract infection. In: Tailor R, editor. Family medicine. 6<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2003.p. 807-13.

۱۵- **نمونه‌خوانی (Proofreading):** یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده مسؤوّل ارسال می‌گردد که لازم است در کوتاه‌ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

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

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

۱۸- پس از چاپ، یک نسخه از مجله برای نویسنده مسؤوّل ارسال خواهد شد.

- ۱۹- **ملاحظات اخلاقی:** این ملاحظات باید در بخش روش‌ها اشاره گردند. اخذ رضایت‌نامه از کلیه‌ی افراد بالغ شرکت‌کننده در مطالعه ضروری است و در مورد کودکان و افراد تحت تکفل باید از ولی قانونی آنها اخذ شود. ذکر منبع تأییدکننده‌ی ملاحظات اخلاقی مطالعه لازم است. هنگام استفاده از حیوانات آزمایشگاهی ذکر رعایت و مقررات استاندارد مربوط لازم است.
- ۲۰- **تداخل منافع (Conflict of Interest):** نویسنده یا نویسندگان باید هر گونه ارتباط مالی مانند دریافت هزینه، حق‌الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه‌ها، سازمان‌ها، نهادها، شرکت‌ها و سایر منابع که انتشار یافته‌های مطالعه می‌تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.
- ۲۱- **هزینه چاپ:** هیچ‌گونه هزینه‌ای برای چاپ مقالات در این مجله دریافت نمی‌شود.
- ۲۲- **حق نسخه‌برداری (Copyright):** تمامی محتویات مجله دانشکده پزشکی اصفهان تحت قانون حق نسخه‌برداری بین‌المللی قرار دارد. این مجله برای استفاده غیر تجاری در اختیار افراد قرار می‌گیرد. اصلاح، انتشار، انتقال و نمایش هر گونه محتویات مجله بدون ذکر نام این مجله ممنوع است.
- ۲۳- **فرآیند مرور دقیق (Peer Review):** تمام دست‌نوشته‌ها توسط حداقل ۳ نفر از داوران منتخب شورای نویسندگان مجله مورد بررسی دقیق قرار می‌گیرد. نویسنده‌ی مسؤؤل در کوتاه‌ترین زمان در جریان تصمیم‌سردبیر در مورد رد، قبول یا اصلاحات مورد نظر داوران و هیأت تحریریه قرار خواهد گرفت. در صورت پذیرش مقاله برای چاپ، نامه پذیرش به همراه ایمیل برای نویسنده‌ی مسؤؤل ارسال می‌شود و مقاله در نوبت چاپ قرار خواهد گرفت.
- ۲۴- هیأت تحریریه در رد، اصلاح، ویرایش و خلاصه کردن مقاله آزاد است.
- ۲۵- مسؤولیت صحت یا سقم مطالب ارائه شده در مقاله بر عهده‌ی نویسنده یا نویسندگان است.

## فهرست مطالب

### مقاله‌های پژوهشی

اثر تمرین هوازی و مصرف عصاره‌ی بنه بر سطوح پروتئین شوک گرمایی ۷۰ و پروتئین کربونیل بافت قلب در موش‌های دیابتی شده.....۱۳۳۷  
آرش حسن زعیم، دکتر مرضیه ثاقب جو، دکتر محسن فوادالدینی، صابر ساعد موچشی

روند میزان ابتلا به سپسیس و مننژیت در نوزادان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (NICU) طی یک دوره‌ی ۴ ساله.....۱۳۴۹  
دکتر پروانه صادقی مقدم، دکتر محسن اخوان سپهی، دکتر نفیسه ترقی دلگرم، دکتر محمد آقاعلی

بررسی مقایسه‌ای دو روش استفاده‌ی پیش‌گیرانه از ترکیب کتامین- متوکلوپرامید با کتامین- فنتانیل بر روی درد پس از عمل جراحی کوله‌سیستکتومی  
لاپاروسکوپیک تحت بیهوشی عمومی.....۱۳۵۷  
دکتر سید مرتضی حیدری طبایی زواره، مهران غنوی، لیلا رئیسی

کاهش خون‌ریزی حین عمل فیوژن خلفی ستون فقرات با تجویز فیبرینوژن.....۱۳۷۰  
دکتر علیرضا پورنجفیان، دکتر محمدرضا قدرتی، دکتر مسعود محسنی، دکتر علی اکبر قمری، دکتر فرحناز صادقی

### مقاله مروری

سرطان پستان در حاملگی.....۱۳۸۰  
منیره طوسی، دکتر سیمین همتی، دکتر محمد محمدیان پناه

## اثر تمرین هوازی و مصرف عصاره‌ی بنه بر سطوح پروتئین شوک گرمایی ۷۰ و پروتئین کربونیل بافت قلب در موش‌های دیابتی شده

آرش حسن زعیم<sup>۱</sup>، دکتر مرضیه ثاقب جو<sup>۲</sup>، دکتر محسن فوادالدینی<sup>۳</sup>، صابر ساعد موچشی<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** استفاده‌ی همزمان از فعالیت‌های ورزشی و دارو، به ویژه داروهای گیاهی، از رویکردهای درمانی در افراد مبتلا به دیابت به شمار می‌رود. هدف از انجام این پژوهش، بررسی اثر ۶ هفته تمرین هوازی همراه با مصرف عصاره‌ی بنه بر سطوح پروتئین شوک گرمایی ۷۰ (Heat shock protein ۷۰) یا HSP۷۰ و پروتئین کربونیل (Protein carbonyl) بافت قلبی موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بود.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی تجربی، ۴۰ سر موش نر نژاد ویستار، در ۵ گروه قرار گرفتند. دیابت با تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) القا شد. برنامه‌ی تمرینی شامل ۶ هفته تمرین هوازی روی نوار گردان (۵ جلسه در هفته، هر جلسه ۴۰ دقیقه، با سرعت ۲۰ متر در دقیقه و با شیب ۵ درجه) بود. عصاره‌ی بنه نیز با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۵ روز در هفته) خوراند شد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرینی، موش‌ها بیهوش شدند و بافت قلب جدا شد. سطح HSP۷۰ و پروتئین کربونیل بافت قلب به روش ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) و رنگ‌سنجی شیمیایی سنجش شد.

**یافته‌ها:** سطح HSP۷۰ در گروه دیابتی شده تحت تمرین هوازی همراه با دریافت عصاره‌ی بنه، به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد دیابتی بود ( $P = ۰/۰۰۳$ ). بین سطح پروتئین کربونیل گروه‌های مورد پژوهش، اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد ( $P = ۰/۷۴۰$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد، تمرین هوازی همراه با مصرف گیاهان دارویی خاص، نسبت به استفاده از هر یک از این روش‌ها به تنهایی، به عنوان یک روش درمانی مکمل، رویکرد مناسب‌تری جهت کاهش عوارض قلبی ناشی از دیابت باشد.

**واژگان کلیدی:** تمرین هوازی، عصاره‌ی بنه، پروتئین شوک گرمایی، پروتئین کربونیل، دیابت

**ارجاع:** حسن زعیم آرش، ثاقب جو مرضیه، فوادالدینی محسن، ساعد موچشی صابر. اثر تمرین هوازی و مصرف عصاره‌ی بنه بر سطوح پروتئین شوک گرمایی ۷۰ و پروتئین کربونیل بافت قلب در موش‌های دیابتی شده. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۴۷): ۱۳۳۷-۱۳۴۸

فعالیت گزانتین اکسیداز در قلب یک فرد مبتلا به دیابت تقویت می‌شود (۱). متداول‌ترین شکل تغییر اکسایشی پروتئین‌ها، کربونیل شدن می‌باشد و منجر

### مقدمه

تجمع استرس اکسیداتیو در اثر نقص میتوکندریایی، اتواکسیداسیون گلوکز، قنددار شدن پروتئین و افزایش

۱- کارشناس ارشد، گروه تربیت بدنی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

۲- دانشیار، گروه تربیت بدنی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات آترو اسکروز و عروق کرونر، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

۴- دانشجوی دکتری، گروه تربیت بدنی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران



به تولید پروتئین کربونیل (Protein carbonyl) می‌شود که تغییر برگشت‌ناپذیر پروتئین‌ها در اثر افزایش استرس اکسیداتیو است (۲-۳).

پروتئین‌های شوک گرمایی (HSPs یا Heat shock proteins) اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی دارند و به تاخوردگی اولیه و مجدد پروتئین‌ها کمک می‌کنند. همچنین، باعث محافظت هسته‌ی سلول‌ها و غشای لیپیدی در مقابل آسیب شده، از آپوپتوز جلوگیری می‌نمایند (۴). خانواده‌ی پروتئین شوک گرمایی ۷۰ (HSP۷۰)، حساس‌ترین گروه این پروتئین‌ها به دما و دارای محافظت شده‌ترین ساختار هستند (۵-۶). علاوه بر شوک گرمایی، محرک‌های متعددی نظیر هیپوکسی، اسیدوز، گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن و فعالیت‌های بدنی، باعث القای رونویسی HSP۷۰ می‌شود (۷).

یافته‌های به دست آمده نشان می‌دهد که پروتئین‌های ملازم، قادر به محافظت در برابر مقاومت به انسولین از طریق محدود کردن استرس‌های سلولی می‌باشند. همچنین، پیشنهاد کرده‌اند که این پروتئین نقش آنتی‌آپوپتوز دارد. افزایش گونه‌های فعال اکسیژن در بیماری دیابت، سبب افزایش سطح HSP۷۰ و ماهیت التهابی این بیماری، باعث افزایش سطح HSP۷۰ می‌گردد (۷). مقدار HSP۷۰ در سلول‌های بدن با میزان استرس اکسیداتیو ایجاد شده، رابطه‌ی مستقیمی دارد. مطالعه‌ای بیان نمود که کاهش رادیکال‌های آزاد به دنبال مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها، می‌تواند منجر به کاهش بیان HSPs شود (۸).

امروزه راهکار درمانی اصلی بیماران مبتلا به دیابت، استفاده از انسولین و عوامل کاهنده‌ی قند خون می‌باشد؛ اما این عوامل دارویی تأثیرات جانبی

فراوانی به همراه دارد و می‌تواند منجر به بروز عوارضی از جمله افزایش ذخایر چربی و شوک هایپوگلیسمی در این بیماران شود. این موارد سبب شده است که تحقیقات مختلف به دنبال راهکارها و ترکیبات مؤثرتری برای درمان دیابت باشند (۹-۱۱).

رژیم غذایی اصلی‌ترین پایه‌ی درمان بیماری دیابت می‌باشد و در کنار آن، راه‌های دیگری مانند ورزش منظم روزانه نیز از جمله روش‌های کنترل و پیش‌گیری از این بیماری به شمار می‌رود (۹-۱۱). با توجه به مطالب ذکر شده، استفاده از مواد آنتی‌اکسیدان در کاهش عواقب ناشی از بیماری دیابت مرسوم شده و در این بین، استفاده از ترکیبات دارای منشأ گیاهی که عوارض کمتری به همراه دارند، اهمیت خاصی پیدا کرده است. آنتی‌اکسیدان‌ها با ساز و کارهای مختلفی سبب کاهش واکنش‌های استرس اکسیداتیو و تأثیر مولکولی آن‌ها بر درشت مولکول‌هایی مانند لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA می‌شوند و اثرات سلولی و در نهایت مشکلات بالینی ناشی از آن‌ها را کاهش می‌دهد (۱۱-۱۲). همچنین، برخی عوامل مداخلاتی (مانند فعالیت‌های ورزشی) می‌توانند به صورت مستقیم با کاهش رادیکال‌های آزاد، تا حدودی در تنظیم تعادل مواد آنتی‌اکسیدان-اکسیدان نقش داشته باشد (۱۲-۱۳).

تحقیقات اخیر نشان داده است که ترکیبی از تمرین ورزشی و استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها در مدل‌های حیوانی، اثر تعاملی منحصر به فردی را فراهم می‌کند و منجر به بهبودی بیشتر در وضعیت بیماری دیابت، پیام‌دهی بستر گیرنده‌ی انسولین-۱ (IRS-1) یا Insulin receptor substrate-1 و کاهش معنی‌دار سطح پروتئین کربونیل عضله و کبد می‌شود (۹-۱۱).

پس از گذشت ۵ روز از سازگاری با شرایط محیطی، به جز ۸ سر از موش‌ها (گروه شاهد سالم)، ۳۲ سر موش با تزریق داخل صفاتی ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استرپتوزوتوسین (ساخت شرکت ENZO Life Sciences، سوئیس) که در بافر سیترات (ساخت شرکت Sigma، آمریکا) ۰/۱ مولار با اسیدیته‌ی ۴/۵ حل شده بود، به دیابت مبتلا شدند (۱۵). پس از گذشت ۵ روز، جهت تأیید دیابتی شدن موش‌ها، با ایجاد یک جراحی کوچک توسط لانسیت در دم حیوان، یک قطره خون روی نوار گلوکومتر منتقل گردید و نتیجه توسط دستگاه گلوکومتر Accu-Chek خوانده شد. قند خون بالای ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد (۱۴).

موش‌های دیابتی شده در چهار گروه «شاهد دیابتی، دیابتی شده تحت تمرین هوازی، دیابتی شده تحت دریافت عصاره‌ی بنه و دیابتی شده تحت تمرین هوازی همراه با دریافت عصاره‌ی بنه» تقسیم‌بندی شدند که در نهایت با در نظر گرفتن گروه شاهد، تحقیق حاضر با پنج گروه مورد بررسی قرار گرفت. لازم به ذکر است که در طول دوره‌ی آزمایش، چهار سر از موش‌ها به دلایل نامعلوم از بین رفتند و در مجموع، ۳۶ سر موش در گروه‌ها مورد مطالعه قرار گرفتند.

شیوه‌ی استخراج و مصرف عصاره‌ی بنه: برای تهیه‌ی عصاره‌ی بنه، ابتدا گیاه بنه از منطقه‌ی خراسان جنوبی تهیه گردید. سپس، ۴۰۰ گرم از این گیاه با آب شستشو داده شد و در محلی دور از نور خورشید خشک گردید. گیاه خشک شده توسط آسیاب برقی پودر شد و به مدت ۴۸ ساعت، در حلال هیدروالکلی

بنه حاوی چندین ترکیب بیواکتیو، ارتقا دهنده‌ی سلامتی و دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضد دیابتی می‌باشد. همچنین، توکوفرول‌ها و فنول‌های موجود در آن، به عنوان آنتی‌اکسیدان عمل می‌کنند (۹-۱۱). هرچند تأثیرات بنه در درمان دیابت به عنوان یک داروی کمکی شناخته شده است، اما به دلیل عدم انجام تحقیقات لازم در این زمینه، اطلاعات کافی در دسترس نیست. مصرف مواد آنتی‌اکسیدانی به دلیل خواص آن در برابر گونه‌های فعال اکسیژن و فعالیت ورزشی هوازی طولانی مدت به دلیل سازگاری در کاهش تولید اکسیدان‌ها، می‌تواند راهکار درمانی مکملی برای مبتلایان به بیماری دیابت باشد (۱۴). بنابراین، پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر مصرف عصاره‌ی بنه و تمرین هوازی بر سطوح HSP۷۰ و پروتئین کربونیل در بافت قلبی موش‌های صحرایی انجام شد.

### روش‌ها

این تحقیق از نوع تجربی بود که به روش پس‌آزمون انجام گرفت. ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن تقریبی ۱۲-۱۴ هفته و محدوده‌ی وزنی  $20 \pm 220$  گرم از مرکز تحقیقاتی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند خریداری و در قفس‌های پلی‌کربناتی شفاف با شرایط دمایی  $1 \pm 22$  درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۴۵-۵۵ درصد و چرخه‌ی تاریکی و روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری شدند (۹-۱۱). آب و غذا به طور آزادانه در اختیار موش‌ها قرار داده شد. تمام مراحل آزمایش بر اساس مقررات نحوه‌ی کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند انجام گرفت.

میزان نهایی تعیین شده (سرعت ۲۰ متر در دقیقه، شیب ۵ درجه و مدت ۴۰ دقیقه) رسید. مرحله‌ی سوم حفظ یا تثبیت بود که در این مرحله، به مدت ۲ هفته فعالیت با سرعت ۲۰ متر در دقیقه، شیب ۵ درجه و مدت ۴۰ دقیقه ادامه یافت (۹-۱۱) (جدول ۱).

جدول ۱. پروتکل تمرینی استفاده شده در اجرای پژوهش

مرحله	هفته	شیب (درجه)	مدت (دقیقه)	سرعت (متر بر ثانیه)
آشنایی	اول	۰	۱۵	۵-۱۰
اضافه بار	دوم	۵	۲۵	۱۰
اضافه بار	سوم	۵	۳۰	۱۵
اضافه بار	چهارم	۵	۳۵	۱۵
تثبیت	پنجم	۵	۴۰	۲۰
تثبیت	ششم	۵	۴۰	۲۰

لازم به ذکر است که این شدت تمرین برای موش‌های دیابتی شده، معادل شدت در آستانه‌ی لاکتات و ۷۵ درصد اکسیژن مصرفی در نظر گرفته شد (۹-۱۱). از ۴۰ دقیقه‌ی مذکور، ۵ دقیقه از آن در شروع هر جلسه‌ی تمرین (سرعت ۱۰ متر در دقیقه و شیب صفر درجه) جهت گرم کردن در نظر گرفته شد. در پایان هر جلسه به منظور سرد کردن، ۵ دقیقه سرعت نوار گردان به طور معکوس کاهش می‌یافت تا به سرعت اولیه برسد. به منظور تحریک موش‌ها برای دویدن، از محرک صوتی (ضربه به دیواره‌ی نوار گردان) استفاده شد؛ بدین صورت که در جلسات اول، از محرک الکتریکی ۳۵ ولت و جریان ۰/۳۵ میلی‌آمپر (۱۶) همراه با محرک صوتی (ضربه‌ی خفیف به دیواره‌ی نوار گردان) استفاده گردید و پس از شرطی نمودن موش‌ها به همراه بودن دو محرک، در سایر جلسات به منظور رعایت نکات اخلاقی کار

(با نسبت ۷۰ درصد الکل و ۳۰ درصد آب) خیسانده و با استفاده از یک همزن مغناطیسی هم زده شد. در مرحله‌ی بعد، ماده‌ی به دست آمده از صافی عبور داده شد و اتانول آن با استفاده از دستگاه روتاری در شرایط خلأ تبخیر گردید. مایع تغلیظ شده در پیلت‌های شیشه‌ای، در داخل آون با دمای ۴۰ درجه‌ی سانتی‌گراد حرارت داده شد تا کریستالیزه شود. در نهایت از ۴۰۰ گرم بنه، ۲۴ گرم عصاره‌ی خشک به دست آمد که نسبت عصاره به گیاه، ۶ درصد بود (۹-۱۱).

به منظور تعیین مقدار فلاونوئید کل عصاره، از روش اسپکتروفتومتری استفاده شد و مقدار فلاونوئید کل، ۱۸/۷۰ میلی‌گرم در هر گرم عصاره به دست آمد (۹). در پژوهش حاضر، روزانه بعد از هر جلسه‌ی تمرین، ۲۵ میلی‌گرم عصاره به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت گاوژ به موش‌های دریافت کننده‌ی عصاره خوراندند. لازم به ذکر است، با توجه به این که عصاره‌ی تهیه شده در مطالعه‌ی حاضر به صورت کریستاله بود، از سرم نرمال سالین به عنوان حلال عصاره برای تهیه‌ی محلول استفاده گردید.

**برنامه‌ی تمرینی:** شامل تمرین هوازی روی نوار گردان (شرکت یارمند سیستم شمال، ایران)، پنج روز در هفته (ساعت ۹-۱۱ صبح) و به مدت ۶ هفته بود. پروتکل تمرین شامل سه مرحله بود: مرحله‌ی اول آشنایی بود که موش‌ها به مدت یک هفته، با سرعت ۵-۱۰ متر در دقیقه، به مدت ۱۰ دقیقه و با شیب صفر درجه روی نوار گردان راه رفتند. مرحله‌ی دوم اضافه بار بود؛ پس از یک هفته سازگاری موش‌ها با نوار گردان، سرعت و مدت تمرین در جلسات مختلف به مدت ۳ هفته به تدریج افزایش یافت تا به

آنتی‌پروتئاز (ساخت شرکت Golbio آمریکا، تهیه شده از شرکت پادگین طب، تهران، ایران) بود. توصیفی کمپانی سازنده، استفاده از ۱ ویال آنتی‌پروتئاز برای ۵۰ میلی‌لیتر بافر هموزن کننده بود. سطح HSPV<sub>0</sub> توسط کیت مخصوص موش‌های صحرایی (ساخت شرکت Cusabio biotech ووهان، چین، تهیه شده از شرکت پادگین طب، تهران، ایران) به روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات و حساسیت روش اندازه‌گیری به ترتیب ۵/۶ درصد و ۱۵/۶ پیکوگرم در میلی‌لیتر بود.

سطح پروتئین کربونیل بافت قلب نیز به روش رنگ‌سنجی شیمیایی و با استفاده از کیت مخصوص موش‌های صحرایی (ساخت شرکت Cayman، آمریکا) اندازه‌گیری گردید. ضریب تغییرات و حساسیت روش اندازه‌گیری به ترتیب ۶/۴ درصد و ۰/۰۵ نانومول در میلی‌لیتر به دست آمد.

سطح گلوکز پلاسما نیز با روش آنزیمی بر اساس واکنش گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز (شرکت پارس آزمون، ایران) اندازه‌گیری گردید. لازم به ذکر است که در ابتدای مطالعه جهت سنجش گلوکز، از گلوکومتر استفاده شد که میزان قند خون را نمایان می‌سازد؛ در حالی که در پایان مطالعه، روش گلوکز اکسیداز جهت سنجش گلوکز در پلاسما مورد استفاده قرار گرفت. با توجه به این‌که قند خون پلاسما بالاتر از قند خون تام می‌باشد، پس چنانچه قند خون مرحله‌ی بعد از مداخله، بالاتر از قند خون مرحله‌ی قبل باشد، می‌توان بخشی از این افزایش را به تفاوت نوع نمونه نسبت داد.

با حیوان آزمایشگاهی، فقط از محرک صوتی استفاده شد. در مدت این ۶ هفته، موش‌های گروه شاهد نیز برای آشنایی با نوار گردان، یک جلسه در هفته، به مدت ۵ دقیقه، با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و با شیب صفر درجه، روی نوارگردان راه رفتند.

نمونه‌گیری و تجزیه و تحلیل متغیرهای خونی: پس از پایان ۶ هفته مداخله و ۴۸ ساعت بعد از انجام آخرین جلسه‌ی تمرینی و پس از گذشت دوره‌ی ناشتایی ۱۲ ساعته، موش‌ها با استفاده از اتر بیهوش شدند. سپس، با برش پوست در ناحیه‌ی شکم و قفسه‌ی سینه و از طریق باز کردن حفره‌ی شکمی، حدود ۵ میلی‌لیتر خون به طور مستقیم توسط سرنگ آغشته به ماده‌ی ضد انعقاد خون (Ethylene diamine tetraacetic acid یا EDTA) از قلب موش‌ها گرفته شد و به لوله‌ی آزمایش حاوی EDTA منتقل گردید. آن‌گاه، نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد و پلاسما حاصل جهت انجام آزمایش‌های بعدی در فریزر با دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. برای بافت‌برداری، قلب حیوان از قسمت ریشه‌ی آئورت جدا گردید و بلافاصله پس از شستشو با آب دیونیزه شده، در مایع نیتروژن قرار گرفت و سپس به فریزر با دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد انتقال داده شد. پس از هموژنیزاسیون نمونه‌ها، اندازه‌گیری سطوح HSPV<sub>0</sub> و پروتئین کربونیل بافت قلب انجام گردید.

جهت هموژنیزاسیون، به ازای هر ۱۰۰ میلی‌گرم بافت، یک میلی‌لیتر بافر هموزن خنک مورد استفاده قرار گرفت. این بافر، فسفات نمکی با اسیدیتته‌ی ۷/۴ و غلظت ۱۰۰ میلی‌مولار و حاوی کوکتل

نسخه‌ی ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### یافته‌ها

در جدول ۲، مقادیر میانگین و انحراف معیار وزن بدن و گلوکز پلاسما و نتایج آزمون ANOVA مربوط به میانگین اختلاف داده‌های پیش و پس‌آزمون در گروه‌های پنج‌گانه ارایه شده است.

بر اساس نتایج حاصل از آزمون‌های ANOVA و تعقیبی LSD، کاهش وزن معنی‌داری در گروه‌های دیابتی نسبت به گروه شاهد سالم مشاهده شد ( $P < 0/050$ )، اما بین میزان کاهش وزن گروه‌های دیابتی با یکدیگر، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P > 0/050$ ). وجود تفاوت معنی‌دار بین سطح گلوکز خون در گروه‌های مورد مطالعه در ابتدا و انتهای مطالعه تأیید گردید ( $P < 0/050$ ). در بررسی یافته‌های آزمون تعقیبی LSD، سطح گلوکز خون در گروه شاهد سالم در مقایسه با هر یک از گروه‌های دیابتی به طور معنی‌داری پایین‌تر بود ( $P < 0/050$ )، اما بین سطح گلوکز خون گروه‌های دیابتی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

در نتایج حاصل از تحقیق حاضر، کاهش قند خون پلاسما به دنبال انجام مداخلات مشاهده شد. بنابراین، تفاوت نوع نمونه نمی‌تواند نتایج را مخدوش کند و بر عکس، آن را تأیید می‌نماید. از طرف دیگر، جهت تبدیل قند پلاسما به قند خون تام، در انسان میزان قند پلاسما به ۱/۱ و در موش صحرایی به حدود ۱/۵ تقسیم می‌شود. پس با تبدیل مذکور، قند خون مرحله‌ی دوم (قند پلاسما) پایین‌تر آمده، اختلاف بیشتر خواهد شد. از آنجایی که سازندگان دستگاه گلوکومتر در دهه‌ی گذشته، نتایج را بر مبنای قند پلاسما کالیبره می‌کردند (هرچند که از نمونه‌ی خون تام استفاده می‌شود)، نیازی به این تبدیل وجود نداشت (۱۷). در خروجی دستگاه گلوکومتر نیز (Fasting plasma glucose) FPG نمایش داده می‌شود.

به منظور بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها، از آزمون Kolmogorov-Smirnov و جهت تجانس واریانس‌ها نیز از آزمون Leven استفاده گردید که هر دو ارزیابی در متغیرها تأیید شد. داده‌های مطالعه با استفاده از آزمون‌های ANOVA و تعقیبی LSD (Least significant difference) در نرم‌افزار SPSS

جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار وزن و سطح گلوکز خون موش‌ها قبل و پس از ۶ هفته مداخله

متغیر	زمان	شاهد سالم (تعداد = ۸)	شاهد دیابتی (تعداد = ۸)	دیابتی + تمرین (تعداد = ۶)	دیابتی + تمرین + عصاره‌ی بنه (تعداد = ۷)	دیابتی + عصاره‌ی بنه (تعداد = ۷)
وزن بدن (گرم)	پیش‌آزمون	۲۲۳ ± ۱۱	۱۸۳ ± ۸	۲۰۶ ± ۱۸	۲۱۱ ± ۱۶	۲۰۷ ± ۲۲
	پس‌آزمون	۲۳۹ ± ۱۹	۱۵۲ ± ۱۳	۱۷۸ ± ۲۱	۱۹۲ ± ۲۰	۱۷۹ ± ۴۱
	اختلاف	۱۶ ± ۲۰	-۳۰ ± ۲۰	-۲۸ ± ۲۱	-۱۸ ± ۲۹	-۲۷ ± ۲۴
گلوکز خون (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	پیش‌آزمون	۸۶/۵۰ ± ۱۳/۵۰	۳۶۷/۷۵ ± ۲۷/۱۶	۳۷۵/۳۳ ± ۷۳/۹۱	۴۴۳/۵۷ ± ۱۱۹/۲۸	۴۰۳/۸۶ ± ۷۱/۳۲
	پس‌آزمون	۷۸/۲۵ ± ۹/۳۹	۳۸۳/۲۵ ± ۲۵/۶۷	۲۶۹/۳۳ ± ۱۲۹/۹۳	۳۱۰/۱۴ ± ۱۲۹/۹۳	۲۹۴/۸۶ ± ۱۶۵/۳۶
	اختلاف	-۸/۲۵ ± ۱۱/۹۷	۱۵/۵۰ ± ۲۲/۲۳	-۱۰۶/۰۰ ± ۱۶۹/۸۷	-۱۳۳/۴۰ ± ۱۷۲/۹	-۱۰۹/۰۰ ± ۱۳۸/۴۷

جدول ۳. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار و نتایج آزمون ANOVA در خصوص اثر تمرین و مصرف عصاره‌ی بنه بر سطح HSP۷۰ (Heat shock protein ۷۰) و پروتئین کربونیل (Protein carbonyl) بافت قلب

متغیر	شاهد سالم (تعداد = ۸)	شاهد دیابتی (تعداد = ۸)	دیابتی +	دیابتی + تمرین +	دیابتی +
			عصاره‌ی بنه (تعداد = ۷)	عصاره‌ی بنه (تعداد = ۷)	تمرین (تعداد = ۶)
	P	F			
HSP۷۰ (نانوگرم در میلی گرم)	۰/۰۳۰*	۲/۹۱	۳/۷۷ ± ۰/۶۷	۲/۳۵ ± ۱/۰۴	۳/۹۲ ± ۱/۴۹
پروتئین کربونیل (میلی گرم در گرم)	۰/۷۴۰	۰/۴۸	۳۵/۷۷ ± ۲۰/۴۹	۳۵/۴۱ ± ۱۶/۴۶	۳۶/۰۸ ± ۱۰/۳۸

\*وجود تفاوت معنی‌دار ( $P < ۰/۰۵$ ) بین گروه‌های مورد مطالعه

### بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که به دنبال ۶ هفته تمرین هوازی همراه با مصرف عصاره‌ی بنه، سطح HSP۷۰ بافت قلب در گروه دیابتی تحت تمرین هوازی و مصرف عصاره‌ی بنه در مقایسه با گروه شاهد دیابتی به طور معنی‌داری پایین‌تر بود. همچنین، بین میانگین سطح این شاخص در بین سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، بین سطح پروتئین کربونیل گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. به عبارت دیگر، بین سطح پروتئین کربونیل بافت قلب در نمونه‌های دیابتی با گروه شاهد سالم تفاوت معنی‌داری نبود. این عدم تفاوت معنی‌دار را می‌توان با این اصل مرتبط دانست که ممکن است بافت‌ها منابع آنتی‌اکسیدانی را به طور خاص داشته باشند. هنگامی که قند خون به مدت طولانی افزایش می‌یابد، بافت‌های قلب و پانکراس بیشترین منابع آنتی‌اکسیدانی درون‌زاد را دارند (۱۸). بنابراین، عدم افزایش یا تغییر شاخص‌های اکسایشی در بافتی مانند قلب در مطالعه‌ی حاضر، بدین معنی است که متغیر مستقل اعمال شده، استرس اکسایشی معنی‌داری در

مقادیر میانگین و انحراف معیار و نتایج آزمون ANOVA سطح HSP۷۰ و پروتئین کربونیل بافت قلبی در جدول ۳ نشان داده شده است. بین میانگین سطح HSP۷۰ در گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری مشاهده شد. بر اساس نتایج آزمون ANOVA، اختلاف معنی‌داری بین میانگین سطح پروتئین کربونیل در گروه‌های پنج‌گانه وجود نداشت. همچنین بر اساس جدول ۴، نتایج آزمون تعقیبی LSD نشان داد که میانگین سطح HSP۷۰ در گروه دیابتی تحت تمرین هوازی و مصرف کننده‌ی عصاره‌ی بنه در مقایسه با گروه شاهد دیابتی، به طور معنی‌داری پایین‌تر بود و بین سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

جدول ۴. نتایج آزمون تعقیبی Least significant difference

(LSD) در مورد مقایسه‌های دو به دوی سطح HSP۷۰

(Heat shock protein ۷۰) در گروه‌های مختلف

گروه‌ها	P
شاهد دیابتی با دیابتی شده + تمرین	۰/۶۲۰
شاهد دیابتی با دیابتی شده + عصاره‌ی بنه	۰/۴۴۰
شاهد دیابتی با دیابتی شده + تمرین + عصاره‌ی بنه	۰/۰۰۳*
شاهد دیابتی با شاهد سالم	۰/۳۰۰

\*وجود تفاوت معنی‌دار ( $P < ۰/۰۵$ ) بین گروه‌های مورد مطالعه

مواد آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و ضد دیابتی عمل می‌کنند (۹-۱۱).

محمدی کاریزنو و همکاران با بررسی نقش تمرین هوازی و مصرف عصاره‌ی بنه بر سطح پروتئین کربونیل و HSP۷۰ بافت کبدی موش‌های دیابتی شده، کاهش معنی‌دار سطح پروتئین کربونیل بافت کبد را به دنبال ۶ هفته تمرین هوازی و مصرف عصاره‌ی بنه مشاهده نمودند و این کاهش سطح را، به تأثیرات مثبت ورزش و مصرف عصاره‌ی آنتی‌اکسیدانی بنه در کاهش عوارض کبدی ناشی از دیابت مرتبط دانستند (۱۱). نتایج مختلفی در خصوص پاسخ سطح پروتئین کربونیل به فعالیت‌های ورزشی گزارش شده است. از جمله در مطالعات Bloomer و همکاران (۱۲) و Senturk و همکاران (۱۳)، بر عدم تغییر سطح پروتئین کربونیل عضلات اسکلتی به دنبال انجام تمرینات استقامتی تأکید گردید که با نتایج مطالعه‌ی حاضر همسو می‌باشد.

در بررسی علل کاهش سطح پروتئین کربونیل در مقایسه با اکسیداسیون لیپیدها، می‌توان گفت که پراکسیداسیون پروتئین‌ها و لیپیدها دارای ساز و کارهای متفاوتی می‌باشد (۲۲). برای مثال، نتایج پژوهش Slater و Cheeseman نشان داد که پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک (DNA) نسبت به لیپیدها، کمتر در معرض بنیان‌های آزاد قرار دارند؛ چرا که احتمال پیشرفت سریع شروع واکنش‌های زنجیره‌ای در این مولکول‌ها کمتر است (۲۳). همچنین، تحقیقات بیان کرده است که مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها منجر به جلوگیری از افزایش اکسیداسیون پروتئین و در نتیجه ممانعت از افزایش سطح پروتئین کربونیل می‌شود (۱۴-۱۳).

آن بافت ایجاد نکرده یا فعالیت سیستم بازسازی و پیش‌گیری از آسیب ناشی از استرس اکسایشی کارکرد بهتری داشته است. در واقع، بافت‌های مختلف بر اساس مقدار منابع آنتی‌اکسیدانی آن بافت، می‌توانند پاسخ‌های متفاوتی به یک محرک مشابه نشان دهند.

Tatsuki و همکاران در تحقیق خود بیان کردند که پس از گذشت چند هفته از ابتلا به دیابت، فعالیت آنتی‌اکسیدان‌ها به خصوص کاتالاز، سطوح پراکسیداسیون را به سطح کنترلی برمی‌گرداند (۱۸). نتایج مطالعه‌ی Liu و همکاران نیز این مسأله را تأیید نمود (۱۹). مطالعات نشان داده است که مهار فرایندهای اکسیداتیو در بیماران مبتلا به دیابت، می‌تواند از بروز و گسترش عوارض تأخیری در آنان بکاهد. این رادیکال‌ها تحت شرایط فیزیولوژیک توسط آنزیم‌های کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلووتاتیون پراکسیداز خنثی می‌شوند (۲۰، ۲). اما در جریان برخی بیماری‌ها و انجام فعالیت‌های طولانی مدت و شدید، به دلیل ناتوانی بدن در خنثی کردن رادیکال‌های تولید شده، باید از راهکارهای مداخله‌ای برای توانایی بدن در مقابل این رادیکال‌های تولید شده و آسیب‌زا استفاده نمود (۲۱). از این‌رو، مکمل یاری با ترکیبات زیست فعال غذایی مانند ترکیبات شیمیایی گیاهی آنتی‌اکسیدانی، می‌تواند راهکار مناسبی برای کاهش استرس اکسیداتیو و عوارض ناشی از آن باشد. در این راستا، استفاده از مواد دارای خواص آنتی‌اکسیدانی در مهار تولید پروتئین کربونیل، چالش جدیدی در درمان بیماری‌های مرتبط با استرس کربونیل‌دار مانند بیماری دیابت و ناراحتی‌های مرتبط با سندروم متابولیک است. بنه حاوی توکوفرول‌ها و فنول‌ها می‌باشد که به عنوان

همکاران گزارش کردند که مقدار HSPV<sub>0</sub> در سلول‌های بدن، با میزان استرس اکسیداتیو ایجاد شده رابطه‌ی مستقیمی دارد و مشاهده نمودند که سطح HSPV<sub>0</sub> در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در مقایسه با افراد سالم افزایش می‌یابد (۲۴).

نخجوانی و همکاران در مطالعه‌ی خود سطح HSPV<sub>0</sub> را در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که سطح سرمی HSPV<sub>0</sub> در این بیماران، در مقایسه با گروه شاهد سالم به طور قابل توجهی بالاتر می‌باشد (۲۵). نتایج یک تحقیق نشان داد که تجویز مکمل اسید فولیک، باعث کاهش قابل ملاحظه‌ای در سطح سرمی HSPV<sub>0</sub> در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود و مطرح کننده‌ی کاهش استرس اکسیداتیو به دنبال مصرف مکمل اسید فولیک در این بیماران می‌باشد (۱۱). برخی تحقیقات نتایج مشابهی در کاهش میزان HSPs به دنبال مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها گزارش کرده که با کاهش رادیکال‌های آزاد همراه بوده است (۷-۸).

Atalay و همکاران اثر ۸ هفته تمرین استقامتی روی نوار گردان را بر سطوح HSP و پروتئین کربونیل عضله‌ی اسکلتی قلب و کبد موش‌های دیابتی، مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که دیابت، روند افزایش HSP در اثر ورزش را در بافت مورد بررسی کاهش می‌دهد (۲۶). تفاوت‌های گزارش شده در مورد تغییرات سطح HSP در مطالعات مختلف، می‌تواند به علت تفاوت‌های مربوط به بافت درگیر، مدت و شدت و نوع مکمل مصرفی باشد. شاید وضعیت دیابت نیز

شیرپور و همکاران، اثر محافظتی مصرف مکمل ویتامین E بر آپوپتوز ناشی از دیابت و عوامل خطرزای قلبی - عروقی را مورد بررسی قرار دادند و مشاهده کردند که سطح پروتئین کربونیل در مقایسه با قبل از مصرف مکمل، کاهش غیر معنی‌داری داشت (۲۲). در مطالعه‌ی حاضر نیز با توجه به این که سطح پروتئین کربونیل بافت قلب در گروه شاهد دیابتی در مقایسه با گروه شاهد سالم تفاوت معنی‌داری را نشان نداد، عدم تغییر این متغیر در اثر اعمال مداخله‌ی تمرین و تغذیه، دور از انتظار نیست.

بر اساس نتایج تحقیق حاضر، به دنبال ۶ هفته تمرین هوازی همراه با مصرف عصاره‌ی بنه، سطح HSPV<sub>0</sub> بافت قلب در گروه دیابتی تحت تمرین هوازی و مصرف عصاره‌ی بنه در مقایسه با گروه شاهد دیابتی به طور معنی‌داری پایین‌تر بود و بین میانگین سطح این شاخص در بین سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. HSPV<sub>0</sub> توسط عوامل زیادی نظیر هیپوکسی، گونه‌های فعال اکسیژن و استرس گرمایی افزایش می‌یابد. افزایش گونه‌های فعال اکسیژن در بیماری دیابت، سبب افزایش HSPV<sub>0</sub> می‌شود (۱۰-۱۱).

مطالعه‌ای نشان داد که کتواسیدوز دیابتی، باعث افزایش سطح HSPV<sub>0</sub> خارج سلولی می‌شود و رابطه‌ی مثبتی بین سطح سرمی HSPV<sub>0</sub> و نشانگرهای مختلف التهابی از جمله تعداد مونوسیت، سطح سرمی TNF- $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ )، غلظت پلاسمایی CRP (C-reactive protein) و فیبرینوژن در پاتولوژی‌های مختلف وجود دارد که نشان دهنده‌ی وجود رابطه‌ی مستقیم بین سطح سرمی HSPV<sub>0</sub> با شرایط التهابی است (۵). Simar و



در جهت شناخت اثرات مفید تمرینات ورزشی هوازی همراه با مصرف عصاره‌ی بنه در بیماران مبتلا به دیابت ضروری می‌باشد. بنابراین، پیشنهاد می‌گردد که یافته‌های مطالعه‌ی حاضر در مطالعات کارآزمایی بالینی بررسی شود و در صورت کسب نتایج مثبت و مفید، به عنوان شیوه‌ی مکملی جهت کاهش عوارض قلبی بیماران مبتلا به دیابت مورد استفاده قرار گیرد. هرچند، لازم است این اثرات با مطالعات بیوشیمی و فارماکولوژیک بیشتر، مورد تأیید قرار گیرد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب سپاس و قدردانی خود را از همکاری ریاست محترم مرکز تحقیقات سلولی-مولکولی پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، جناب آقای دکتر مهدی هدایتی به جهت انجام سنجش‌های آزمایشگاهی اعلام می‌دارند.

بتواند پاسخ شوک گرمایی را تغییر دهد؛ چرا که وقتی حیوانات دیابتی در معرض استرس حاد قرار می‌گیرند، خطر بیشتری متوجه آن‌ها می‌شود (۲۲). سطح سرمی بالاتر HSP۷۰ در مطالعه‌ی حاضر نیز می‌تواند به عنوان نشان‌گری از شدت التهاب و استرس اکسیداتیو در دیابت محسوب گردد (۵) و کاهش آن به دنبال تمرین و مصرف عصاره، نشان دهنده‌ی بهبود وضعیت التهاب و آسیب اکسایشی در این بیماری است.

با توجه به کاهش معنی‌دار سطح HSP۷۰ در گروه تمرین هوازی همراه با مصرف عصاره‌ی بنه در مقایسه با گروه شاهد دیابتی، به نظر می‌رسد که تمرین هوازی همراه با مصرف گیاهان دارویی خاص به عنوان یک روش درمانی مکمل، نسبت به استفاده از هر یک از این روش‌ها به تنهایی، رویکرد مناسب‌تری جهت کاهش عوارض قلبی ناشی از بیماری دیابت ارایه می‌دهد؛ اما انجام مطالعات بیشتر

### References

1. Seghrouchni I, Draï J, Bannier E, Riviere J, Calmard P, Garcia I, et al. Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. *Clin Chim Acta* 2002; 321(1-2): 89-96.
2. Amouoghli-Tabrizi B, Mohajeri D. Protective effect of turnip root ethanolic extract on early diabetic nephropathy in the rats. *Zahedan J Res Med Sci* 2011; 13(6): 13-9. [In Persian].
3. Sadi G, Kartal DI, Guray T. Regulation of glutathione S-transferase Mu with type 1 diabetes and its regulation with antioxidants. *Turk Biyokimya Dergisi* 2013; 38(1): 92-100.
4. Dennis KE, Hill S, Rose KL, Sampson UK, Hill MF. Augmented cardiac formation of oxidatively-induced carbonylated proteins accompanies the increased functional severity of post-myocardial infarction heart failure in the setting of type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Pathol* 2013; 22(6): 473-80.
5. Rezaei Avval M, Esteghamati A, Alamdari A, Morteza A, Meisami AP, Nakhjavani M. HSP70 and type 2 diabetes. *Iran J Diabetes Lipid Disord* 2010; 9(3): 276-82. [In Persian].
6. Farzanegi P, Mousavi M, Ghanbari-Niaki A. Effect of Pistacia atlantica extract on glutathione peroxidase tissue levels and total oxidative capacity of liver and plasma lipid profile of rats. *Zahedan J Res Med Sci* 2013; 15(11): 59-63. [In Persian].
7. Isanejad A, Hasan-Sarraf Z, Mahdavi M, Gharakhanlou R. The effect of aerobic exercise training on serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and Hsp70 in rats. *Journal of Sport Biosciences* 2013; 4(15): 91-106. [In Persian].
8. Hashemi A, Faramarzi M, Bargharar M, Khazani A, Amani S, Banitalebi E. A comparison of the effects of Carbohydrate and Carbohydrate-Protein supplements on heat shock protein 72(HSP72) during intermittent soccer activities. *Iran J Nutr Sci Food Technol* 2012; 7(3): 79-88. [In Persian].

9. Mahmudzadeh T, Saghebjo M, Seghatol Eslami A, Hedayati M. Effect of aerobic training and Pistacia atlantica extract consumption on pancreatic a-cells function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Iran J Diabetes Lipid Disord* 2014; 13(3): 252-62. [In Persian].
10. Zarekar M, Saghebjo M, Foadodini M, Hedayati M. Combined effect of aerobic training and Pistacia atlantica extract on GLUT-4 protein expression and muscle glycogen in diabetic rats. *Iran J Endocrinol Metab* 2014; 16(4): 245-53.
11. Mohammadi Karizno F, Saghebjo M, Foadodini M, Sarir H. The role of aerobic training and Pistacia atlantica extract on the levels of protein carbonyl, heat shock protein 70, and glycogen in the liver tissue of diabetic rats. *J Birjand Univ Med Sci* 2014; 21(1): 35-47. [In Persian].
12. Bloomer RJ, Goldfarb AH, McKenzie MJ. Oxidative stress response to aerobic exercise: comparison of antioxidant supplements. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38(6): 1098-105.
13. Senturk UK, Gunduz F, Kuru O, Kocer G, Ozkaya YG, Yesilkaya A, et al. Exercise-induced oxidative stress leads hemolysis in sedentary but not trained humans. *J Appl Physiol* (1985) 2005; 99(4): 1434-41.
14. Chis IC, Baltaru D, Maier M, Muresan A, Clichici S. Effects of quercetin and chronic (training) exercise on oxidative stress status in animals with streptozotocin-induced diabetes. *Bulletin UASVM, Veterinary Medicine* 2013; 70(1): 31-9.
15. Tian HL, Wei LS, Xu ZX, Zhao RT, Jin DL, Gao JS. Correlations between blood glucose level and diabetes signs in streptozotocin-induced diabetic mice. *Global J Pharmacol* 2010; 4(3): 111-6.
16. Chrystall BB, Devine CE. Electrical stimulation of rats: A model for evaluating low voltage stimulation parameters. *Meat Sci* 1983; 9(1): 33-41.
17. Weitgasser R, Davalli AM, Weir GC. Measurement of glucose concentrations in rats: differences between glucose meter and plasma laboratory results. *Diabetologia* 1999; 42(2): 256.
18. Tatsuki R, Satoh K, Yamamoto A, Hoshi K, Ichihara K. Lipid peroxidation in the pancreas and other organs in streptozotocin diabetic rats. *Jpn J Pharmacol* 1997; 75(3): 267-73.
19. Liu J, Yeo HC, Overvik-Douki E, Hagen T, Doniger SJ, Chyu DW, et al. Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *J Appl Physiol* (1985) 2000; 89(1): 21-8.
20. Cai L, Wang Y, Zhou G, Chen T, Song Y, Li X, et al. Attenuation by metallothionein of early cardiac cell death via suppression of mitochondrial oxidative stress results in a prevention of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(8): 1688-97.
21. Suji G, Sivakami S. Approaches to the treatment of diabetes mellitus: an overview. *Cell Mol Biol (Noisy -le -grand)* 2003; 49(4): 635-9.
22. Shirpoor A, Salami S, Khadem Ansari M, Ghaderi Pakdel F, Khadem Vatani K, Saadatian R, et al. Protective effect of vitamin E on diabetes induced apoptosis and oxidative stress in rat heart tissue. *Iran J Endocrinol Metab* 2008; 10(1): 67-74. [In Persian].
23. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49(3): 481-93.
24. Simar D, Malatesta D, Mas E, Delage M, Caillaud C. Effect of an 8-weeks aerobic training program in elderly on oxidative stress and HSP72 expression in leukocytes during antioxidant supplementation. *J Nutr Health Aging* 2012; 16(2): 155-61.
25. Nakhjavani M, Morteza A, Khajeali L, Esteghamati A, Khalilzadeh O, Asgarani F, et al. Increased serum HSP70 levels are associated with the duration of diabetes. *Cell Stress Chaperones* 2010; 15(6): 959-64.
26. Atalay M, Oksala NK, Laaksonen DE, Khanna S, Nakao C, Lappalainen J, et al. Exercise training modulates heat shock protein response in diabetic rats. *J Appl Physiol* (1985) 2004; 97(2): 605-11.

## The Effect of Aerobic Training and Pistacia Atlantica Extract on the Levels of Heat Shock Protein 70 and Protein Carbonyl in the Heart Tissue of Diabetic Rats

Arash Hasan-Zaiem MSc<sup>1</sup>, Marziyeh Saghebjo PhD<sup>2</sup>, Mohsen Foadodini PhD<sup>3</sup>,  
Saber Saed-Mocheshi MSc<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Using the combination of exercise training and medicine, especially herbal medicine, is one of the therapeutic approaches in patients with diabetes. Purpose of the present study was to assess the effect of a 6-week aerobic training together with consuming of Pistacia atlantica extract on heat shock protein 70 (HSP70) and protein carbonyl levels in the heart tissue of streptozotocin-induced diabetic rats.

**Methods:** In this experimental study, 40 male Wistar rats were randomly divided into five groups. Diabetes was induced via intraperitoneal injection of streptozotocin (40 mg/kg). The six-week period exercise training program included aerobic training on a treadmill (five sessions per week, 40 minutes per session, with a speed of 20 m/minute and with a slope of 5 degrees). Pistacia atlantica extract was fed five days per week with a dose of 25 mg/kg. The rats were anesthetized 48 hours after the last training session, and their heart were isolated. Then, the levels of HSP70 and protein carbonyl in the heart tissue were determined using enzyme-linked immunoassay (ELISA) and chemical colorimetric method, respectively.

**Findings:** The HSP70 level in the diabetic group under aerobic training together with receiving Pistacia atlantica extract was significantly lower than the control diabetic group ( $P = 0.003$ ); but, there was no statistically significant difference in the level of protein carbonyl between the groups ( $P = 0.740$ ).

**Conclusion:** It seems that aerobic training with Pistacia atlantica extract consuming, is a better therapeutic approach than using them alone, as a complementary therapy for reducing cardiac side effects in patients with diabete.

**Keywords:** Aerobic training, Pistacia atlantica extract, Heat shock protein, Protein carbonyl, Diabetes

**Citation:** Hasan-Zaiem A, Saghebjo M, Foadodini M, Saed-Mocheshi S. **The Effect of Aerobic Training and Pistacia Atlantica Extract on the Levels of Heat Shock Protein 70 and Protein Carbonyl in the Heart Tissue of Diabetic Rats.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(347): 1337-48

1- Department of Physical Education, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran

2- Associate Professor, Department of Physical Education, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran

3- Assistant Professor, Atherosclerosis and Coronary Heart Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

4- PhD Student, Department of Physical Education, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran

**Corresponding Author:** Marziyeh Saghebjo PhD, Email: m\_saghebjo@birjand.ac.ir

## روند میزان ابتلا به سپسیس و مننژیت در نوزادان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (NICU) طی یک دوره ۴ ساله

دکتر پروانه صادقی مقدم<sup>۱</sup>، دکتر محسن اخوان سپهی<sup>۲</sup>، دکتر نفیسه ترقی دلگرم<sup>۳</sup>، دکتر محمد آقاعلی<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

#### چکیده

**مقدمه:** سپسیس و مننژیت نوزادی، به دلیل تظاهرات بالینی غیر اختصاصی، مشکلات تشخیصی و عوارض و مرگ و میر زیاد از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. هدف اصلی این پژوهش، بررسی روند تغییرات ابتلا به سپسیس و مننژیت در نوزادان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (NICU) یا (Neonatal intensive care unit) بود.

**روش‌ها:** در این مطالعه، پرونده‌های همه‌ی نوزادان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان ایزدی از فروردین ۱۳۸۹ تا اسفند ۱۳۹۲ از نظر مدت زمان بستری، سن بارداری، وزن تولد، جنس، نوع زایمان و سابقه‌ی پارگی زودرس پرده‌ی آمنیوتیک مورد بررسی قرار گرفت. نتایج کشت خون، کشت و آنالیز مایع مغزی- نخاعی، تعداد گلبول‌های سفید و پروتئین فاز حاد نیز از آزمایشات انجام شده، استخراج و از نظر آماری تحلیل گردید.

**یافته‌ها:** در مجموع، ۱۰۱۰ نوزاد مورد بررسی قرار گرفتند. نسبت پسر به دختر، ۵۶۴ به ۴۴۶ بود. درصد نوزادان کم‌وزن، سزارین، سابقه‌ی پارگی پرده‌ی آمنیوتیک، تأخیر رشد داخل رحمی، نارسی و طول زمان بستری بر اساس سال‌های بستری، اختلاف معنی‌داری نداشت. در مجموع، ۷۹ مورد سپسیس و ۳ مورد مننژیت در این ۴ سال تشخیص داده شده بود. در سال ۱۳۸۹، میزان ابتلا به سپسیس ۱۲/۳ درصد بود که در سال ۱۳۹۲ به ۷/۸ درصد رسید.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که میزان ابتلا به سپسیس و مننژیت در بیمارستان ایزدی قم روند نزولی داشته است. به نظر می‌رسد، این یافته به علت بهبود رعایت بهداشت، درمان مناسب و کاهش سوش‌های عامل مننژیت باشد.

**واژگان کلیدی:** سپسیس، مننژیت، نوزادان

**ارجاع:** صادقی مقدم پروانه، اخوان سپهی محسن، ترقی دلگرم نفیسه، آقاعلی محمد. **روند میزان ابتلا به سپسیس و مننژیت در نوزادان**

**بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (NICU) طی یک دوره ۴ ساله.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۴۷): ۱۳۵۶-۱۳۴۹

فراخور سطح بهداشت و شرایط ویژه‌ی آن منطقه، به این بیماری مبتلا می‌شوند (۱). سپسیس نوزادان قبل از کشف آنتی‌بیوتیک‌ها، حدود ۱۰۰ درصد با مرگ و میر همراه بود. امروزه با وجود افزایش دانش بشری و رشد تکنولوژی و کشف آنتی‌بیوتیک‌های جدید، هنوز

#### مقدمه

سپتی‌سمی به جایگزینی و رشد میکروارگانیسم در خون، همراه با علائم بالینی اطلاق می‌گردد. سپسیس، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های نوزادان در سراسر دنیا است و در هر نقطه از جهان، درصدی از نوزادان به

۱- استادیار، گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

۲- دانشیار، گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

۳- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۴- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر محمد آقاعلی

مرگ و میر این بیماری به طور قابل ملاحظه‌ای زیاد است. شیوع عفونت و نوع آن با توجه به شرایط اجتماعی تغییر می‌کند. در مطالعه‌ای که در سه مرکز در آمریکای لاتین انجام شد، شیوع مننژیت در نوزادان با کشت خون مثبت، ۱۱/۲ درصد گزارش گردیده است (۲).

یکی از علل اصلی شیوع سپسیس در نوزادان، مسأله‌ی عدم تکامل سیستم ایمنی در این گروه از شیرخواران می‌باشد. مبارزه با آنتی‌ژن‌های باکتریال، مبارزه‌ی مشکلی برای نوزادان و سیستم ایمنی آن‌ها است و نوزادان از قدرت دفاعی ضعیفی در برابر عوامل بیماری‌زا برخوردار می‌باشند. شیوع سپسیس در نوزادان نارس بیشتر است. بروز عفونت در نوزادان دارای وزن خیلی کم که تحت مراقبت‌های ویژه و طولانی مدت قرار گرفته‌اند، ممکن است به رقمی حدود ۳۰ درصد افزایش یابد. عوامل مساعد کننده‌ای مانند نارس بودن، پارگی زودرس پرده‌ی آمنیوتیک و زایمان‌های مشکل، خطر سپسیس را در نوزادان افزایش می‌دهد (۱). در نوزادان رسیده و مبتلا به عفونت مایع آمنیوتیک، خطر ابتلا از ۱ تا ۵ در هزار نفر به ۵ درصد افزایش می‌یابد.

میکروارگانسیم عامل عفونت در کشورهای مختلف، متفاوت می‌باشد. علل باکتریال سپسیس نوزادی شامل استرپتوکوک گروه B، اشریشیاکلی، کلبسیلا، لیستریا مونوسیتوژنز و هموفیلوس آنفلانزا است که این عوامل از جامعه‌ای به جامعه‌ی دیگر تفاوت دارد. توانایی تشخیص و درمان مناسب بیماری‌های عفونی، به درک صحیح اپیدمیولوژیک و شناخت عوامل خطر بستگی دارد (۳). عوامل اپیدمیولوژیک سبب می‌شوند که یک یا چند عامل در

یک جامعه، شایع‌تر از عوامل دیگر باشند. مننژیت ممکن است با سپسیس همراه شود یا به صورت عفونت موضعی تظاهر نماید، اما با توجه به این‌که مننژیت و سپسیس در دوران نوزادی اتیولوژی و پاتوژنز مشترکی دارند، مننژیت اغلب به صورت شکلی از سپسیس در نوزادان بروز می‌نماید (۴). از جمله عوارض خطرناک سپسیس، مننژیت و آبسه‌های مغزی می‌باشد که تأخیر در تشخیص و درمان مناسب، باعث بر جا ماندن عوارض جبران‌ناپذیر و حتی مرگ و میر خواهد شد (۳). سپسیس زودرس در نوزادان اغلب قبل از تولد و یا موقع زایمان اتفاق می‌افتد. نوع دیررس بیماری، سیر کندتری از نوع زودرس دارد و بیشتر ارگان‌های مختلف را درگیر می‌کند که مننژیت در این نوع شایع‌تر است (۱). اگرچه میزان مرگ و میر ناشی از مننژیت در نوزادان در سال‌های گذشته با کاهش چشم‌گیری همراه بوده است، اما عوارض نورولوژیک از عمده مشکلات این گروه از نوزادان می‌باشد (۵).

با توجه به اهمیت این بیماری، در سال‌های اخیر تلاش‌های زیادی، مانند تأکید بیشتر بر رعایت بهداشت دست به منظور کاهش عفونت‌های بیمارستانی و تجویز آنتی‌بیوتیک مناسب، برای کاهش آن صورت گرفته است. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی روند تغییرات ابتلا به سپسیس و مننژیت در نوزادان بستری در بیمارستان ایزدی قم و عوامل مرتبط با آن طی سال‌های ۹۲-۱۳۸۹ بود.

### روش‌ها

در این تحقیق، که به صورت گذشته‌نگر انجام شد، پرونده‌ی همه‌ی نوزادان بستری در بخش NICU

۱۵۰۰ گرم به عنوان بسیار کم وزن (VLBW) یا Very low birth weight) و کمتر از ۱۰۰۰ گرم به عنوان فوق‌العاده کم وزن (ELBW) یا Extremely low birth weight) شناخته شدند (۴). در نهایت، داده‌ها با استفاده از آزمون‌های  $\chi^2$  و ANOVA در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۱ (version 21, SPSS Inc., Chicago, IL) تجزیه و تحلیل گردید.

### یافته‌ها

میانگین وزن تولد نوزادان مورد بررسی، ۲۱۱۳ گرم و میانگین سن حاملگی آن‌ها ۳۳/۳ هفته بود. به طور متوسط، نوزادان ۱۵ روز در بیمارستان بستری شده بودند. ۴۴۶ نفر از نوزادان را دختران (۴۴/۲ درصد) و ۵۶۴ نفر آنان را پسران (۵۵/۸ درصد) تشکیل دادند.

در مجموع، ۷۹ مورد سپسیس (۷/۸ درصد) و ۳ مورد مننژیت در طی ۴ سال مورد بررسی (۹۲-۱۳۸۹) تشخیص داده شده بود. ۷۳/۴ درصد نوزادان حاصل زایمان سزارین بودند و ۱۳۴ مورد سابقه‌ی پارگی زودرس پرده‌ی آمنیوتیک داشتند. ۹۸ نوزاد دارای تأخیر رشد داخل رحمی بودند.

میانگین تعداد گلبول‌های سفید خون در نوزادان مورد بررسی،  $6264/33 \pm 11789/72$  بود. میزان CRP در ۳۶ نفر (۳/۶ درصد) +۱، در ۴۸ نفر (۴/۸ درصد) +۲ و در ۲۰ نفر (۲ درصد) +۳ به دست آمد. شایع‌ترین علایم بالینی بیماران به ترتیب خوب شیر نخوردن (۴۹/۳ درصد)، بی‌حالی (۴۴/۹ درصد) و دیسترس تنفسی (۲۶/۱ درصد) بود.

از مجموع ۷۹ مورد سپسیس، ۹ نوزاد کشت خون

(Neonatal intensive care unit) بیمارستان ایزدی قم از اول فروردین ۱۳۸۹ تا ۲۹ اسفند ۱۳۹۲ مورد بررسی قرار گرفت. نوزادانی که توسط پزشک متخصص اطفال با شک ابتلا به سپسیس بستری شده بودند و همچنین، نوزادانی که به علل دیگر در NICU بستری بودند و در سیر بستری، علایمی به نفع سپسیس داشتند و برای آن‌ها بررسی سپسیس صورت گرفته بود، به مطالعه وارد شدند. علایم بالینی شک به سپسیس شامل دیسترس تنفسی غیر قابل توجه، بی‌قراری، تشنج، ناپایداری درجه‌ی حرارت، هیپوتانسیون، عدم تحمل تغذیه، کاهش رفلکس‌های نوزادی، برادی‌کاردی، ضعف و بی‌حالی، آپنه (قطع تنفس)، اتساع شکم و خوب شیر نخوردن بود.

اطلاعات مورد نیاز شامل مدت زمان بستری، سن بارداری، وزن تولد، جنس، نوع زایمان و سابقه‌ی پارگی زودرس پرده‌ی آمنیوتیک و همچنین، نتایج کشت خون، کشت و آنالیز مایع مغزی-نخاعی، تعداد گلبول‌های سفید و پروتئین فاز حاد نیز استخراج و وارد چک‌لیست شد.

مواردی که علایم سپسیس با کشت مثبت یا علایم آزمایشگاهی مثبت (C-reactive protein یا CRP مثبت) و پاسخ به درمان آنتی‌بیوتیک داشتند، سپسیس در نظر گرفته شد. نوزادانی که کشت مثبت مایع مغزی-نخاعی داشتند یا تغییرات پروتئین و سلول مایع مغزی-نخاعی به نفع مننژیت را نشان می‌دادند، موارد مثبت مننژیت بودند. تمام بیماران مشکوک به سپسیس، از طریق گرفتن مایع مغزی-نخاعی از نظر ابتلا به مننژیت بررسی شدند. طبق تعریف، نوزادان با وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم به عنوان کم‌وزن (Low birth weight یا LBW)، کمتر از

ابتلا به مننژیت نیز فقط در ۳ مورد در سال ۱۳۸۹ مشاهده شد و در سال‌های بعد موارد ابتلا به مننژیت وجود نداشت (شکل ۱).

مثبت داشتند که از این تعداد، کلبسیلا در ۳ نمونه‌ی کشت و اشریشیاکلی، استافیلوکوک کواگولاز منفی و انتروباکتر هر کدام در ۲ نمونه‌ی کشت مشاهده شد. تنها کشت مثبت در یک مورد از مننژیت‌ها وجود داشت و ارگانیزم مسبب از نوع مننژیت کلبسیلا بود. مقاومت آنتی‌بیوتیکی عوامل بیماری‌زا در جدول ۱ آمده است.

اطلاعات دموگرافیک و عوامل خطر ابتلا به سپسیس بر اساس سال بستری در جدول ۲ ارائه شده است. میزان ابتلا به سپسیس در سال‌های ۹۲-۱۳۸۹ به ترتیب ۲۹، ۱۳، ۱۵ و ۲۲ مورد بود ( $P = 0/004$ ).

### بحث

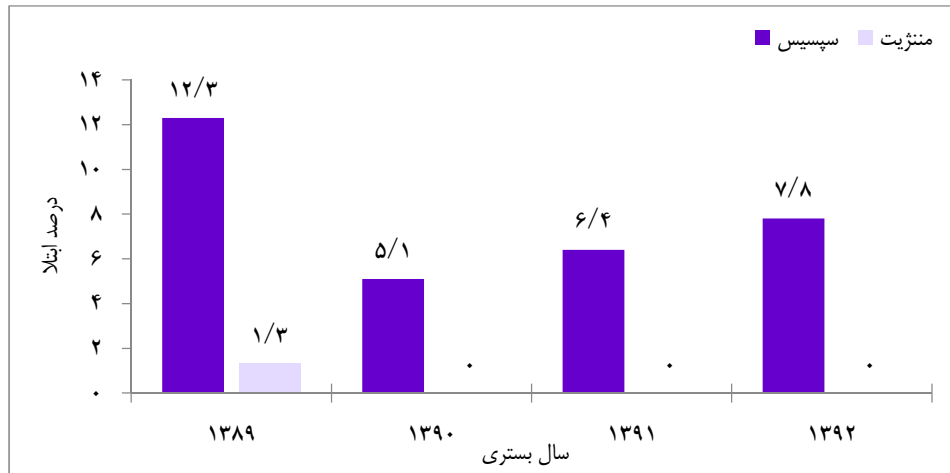
سپسیس از بیماری‌های جدی و خطرناک دوران نوزادی می‌باشد. شیوع این بیماری در نوزادان، از یک بیمارستان به بیمارستان دیگر و از یک اجتماع به اجتماع دیگر، متغیر است و به شرایطی که زمینه‌ی ابتلا به سپسیس را فراهم می‌کند، بستگی دارد. مهم‌ترین عامل مساعد کننده‌ی عفونت زودرس در نوزادان،

جدول ۱. حساسیت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌های عامل سپسیس و مننژیت در نوزادان مورد بررسی

آنتی‌بیوتیک	نسبت حساسیت به مقاومت					
	آمیکاسین	جتنامایسین	سترویاکسون	سفیپم	ایمی‌بنم	سیروفلوکساسین
کلبسیلا	۰ به ۳	۱ به ۲	۰ به ۳	۱ به ۲	۰ به ۳	۰ به ۳
اشریشیاکلی	۰ به ۲	۱ به ۱	۰ به ۲	۱ به ۱	۰ به ۲	۱ به ۱
انتروباکتر	۰ به ۲	۱ به ۱	۰ به ۲	۲ به ۰	۰ به ۲	۰ به ۲
استافیلوکوک کواگولاز منفی	۲ به ۰	۲ به ۰	-	-	-	۱ به ۱

جدول ۲. مقایسه عوامل خطر ابتلا به سپسیس در نوزادان مورد بررسی بر اساس سال بستری

متغیر	سال	۱۳۸۹	۱۳۹۰	۱۳۹۱	۱۳۹۲	کل	مقدار P
تعداد نوزادان	۲۳۶	۲۵۷	۲۳۴	۲۸۳	۱۰۱۰	-	
نسبت پسر به دختر	۱۲۹/۱۰۷	۱۳۴/۱۲۳	۱۳۸/۹۶	۱۶۳/۱۲۰	۵۶۴/۴۴۶	۰/۴۱۶	
طول زمان بستری (روز) (میانگین ± انحراف معیار)	۱۵/۳ ± ۱۲/۹	۱۳/۳ ± ۱۳/۴	۱۷/۱ ± ۱۷/۱	۱۴/۷ ± ۱۵/۹	۱۵/۰ ± ۱۴/۹	۰/۱۸۳	
تعداد (درصد)							
نوزادان کم‌وزن	۱۶۳ (۶۹/۱)	۱۶۷ (۶۵/۰)	۱۴۵ (۶۲/۰)	۱۹۶ (۶۹/۳)	۶۷۱ (۶۶/۴)	۰/۲۵۲	
نوزادان بسیار کم‌وزن	۷۲ (۳۰/۵)	۶۶ (۲۵/۷)	۷۶ (۳۲/۵)	۹۶ (۳۳/۹)	۳۱۰ (۳۰/۷)	۰/۱۸۹	
نوزادان فوق‌العاده کم‌وزن	۲۴ (۱۰/۲)	۲۸ (۱۰/۹)	۲۹ (۱۲/۴)	۲۷ (۹/۵)	۱۰۸ (۱۰/۷)	۰/۷۵۸	
سزارین	۱۶۵ (۶۹/۹)	۱۸۰ (۷۰/۰)	۱۸۳ (۷۸/۲)	۲۱۳ (۷۵/۳)	۷۴۱ (۷۳/۴)	۰/۱۰۱	
سابقه‌ی پارگی پرده‌ی آمنیوتیک	۲۶ (۱۱/۰)	۲۹ (۱۱/۳)	۳۷ (۱۵/۸)	۴۲ (۱۴/۸)	۱۳۴ (۱۳/۳)	۰/۲۷۹	
تأخیر رشد داخل رحمی	۱۳ (۵/۵)	۳۰ (۱۱/۷)	۲۲ (۹/۴)	۳۳ (۱۱/۷)	۹۸ (۹/۷)	۰/۶۸۰	
نارسی	۱۸۰ (۷۶/۳)	۱۹۶ (۷۶/۳)	۱۷۹ (۷۶/۵)	۲۳۳ (۸۲/۳)	۷۸۸ (۷۸/۰)	۰/۲۳۴	



شکل ۱. مقایسه‌ی میزان ابتلا به سپسیس و مننژیت بر اساس سال بستری در نوزادان مورد بررسی

مطالعات در کشورهای توسعه یافته نشان‌دهنده‌ی کاهش شیوع سپسیس در این کشورها می‌باشد، اما همچنان بار این بیماری به علت عوارض آن، زیاد است (۱۰).

مطالعات نشان داده است که در چند سال اخیر، استفاده از پروبیلاکسی آنتی‌بیوتیکی در هنگام زایمان، شانس سپسیس نوزادی زودرس ناشی از استرپتوکوک گروه B را کاهش می‌دهد (۱۱). در برخی پژوهش‌ها گزارش شده که شیوع این بیماری ۸۰ درصد کاهش یافته است (۱۲)، اما با این وجود، هنوز شایع‌ترین عامل ایجاد کننده، سپسیس زودرس است. سپسیس‌های ناشی از اشریشیاکلی اغلب سبب عفونت شدید و مننژیت و مرگ و میر بیشتر، نسبت به بقیه‌ی باکتری‌ها می‌گردد (۱۳).

مطالعه‌ی حاضر نشان داد، با وجود این‌که عوامل خطر مادری و نوزادی در سال‌های اخیر تغییر معنی داری نداشته، اما میزان شیوع ابتلا به سپسیس در سه سال اخیر بین ۵-۷ درصد بوده است؛ در صورتی که میزان ابتلا در سال ۱۳۸۹ حدود ۱۲ درصد محاسبه شده بود.

نارس بودن است. سایر عوامل عبارتند از جنس مذکر، سن مادر، تعداد زایمان‌های مادر، مراقبت‌های قبل از تولد، پاره شدن زودرس کیسه‌ی آب، کوریوآمینیوت، عفونت ادراری مادر، تجهیزات استفاده شده برای نوزاد مانند کاتترهای داخل وریدی، استفاده از دستگاه تهویه‌ی مصنوعی و مانتورینگ، که سبب عفونت با ارگانسیم‌های فرصت‌طلب می‌شود (۶).

در مطالعه‌ی حاضر، میزان ابتلا به سپسیس در نوزادان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در مجموع، ۷/۸ درصد برآورد گردید. تحقیق انجام گرفته در تایوان، شیوع سپسیس در نوزادان بستری در بخش NICU را ۴/۰۶ درصد گزارش کرد (۷). با توجه به ۳۴ هزار تولد زنده‌ای که طی دوره‌ی ۴ ساله در این بیمارستان رخ داده است، میزان بروز این بیماری ۲/۳ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ تولد تخمین زده می‌شود. میزان بروز سپسیس در کشورهای توسعه یافته، ۰/۹۸ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ تولد زنده می‌باشد (۸) که این میزان، در برخی کشورهای در حال توسعه به ۳۰/۵ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ تولد زنده می‌رسد (۹).



تاخیری (سپسیس بعد از هفته ی اول تولد) می باشد که توسط پروفیلاکسی های قبل از تولد قابل پیش گیری نیست (۱۴).

لازم به ذکر است که با وجود کاهش میزان ابتلا به سپسیس در این مرکز، اما هنوز هم میزان بروز آن در نوزادان بالاتر از کشورهای توسعه یافته می باشد و همچنین، با توجه به عوارض ناشی از سپسیس در نوزادان و این که هنوز این بیماری یکی از علل اصلی مرگ و میر نوزادی به شمار می رود، توصیه می شود که با بهبود بخشیدن کیفیت بخش مراقبت های ویژه نوزادان و ارایه ی آموزش های لازم جهت رعایت بهداشت به کارکنان این بخش ها، روند نزولی ابتلا به سپسیس حفظ گردد.

مطالعه ی حاضر نشان داد که میزان ابتلا به سپسیس و مننژیت روند نزولی داشته است. مطالعات بیشتر با هدف بررسی علل احتمالی کاهش شیوع مننژیت و سپسیس (شامل بهبود رعایت بهداشت، درمان مناسب و کاهش سوش های عامل مننژیت) و همچنین، بررسی سوش های عامل در این مرکز و مراکز درمانی دیگر، پیشنهاد می گردد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مساعدت همکاران محترم بیمارستان ایزدی تشکر و قدردانی می نمایم.

علت کاهش سپسیس نوزادی در سال های اخیر می تواند ناشی از مراقبت های هنگام زایمان، استفاده از پروفیلاکسی هنگام زایمان و مراقبت های بعد از تولد باشد که این مراقبت ها شامل شستشوی دست، تکنیک و استفاده از کاترها و استفاده ی مناسب از آنتی بیوتیک ها جهت جلوگیری از مقاومت های آنتی بیوتیکی است (۶).

در سال ۱۳۹۲، نسبت به دو سال قبل، یک افزایش سپسیس مشاهده می شود که می تواند به علت افزایش تعداد نوزادان نارس در این سال نسبت به سال های پیشین باشد. نوزادان نارس به علت این که بیشتر تحت درمان با اقدامات تهاجمی و تهویه ی مکانیکی قرار می گیرند، بیش از حد تغذیه ی وریدی می شوند و مدت زمان بیشتری به صورت بستری می مانند، شانس بیشتری برای ابتلا به سپسیس دارند (۷).

سه مورد مننژیت در سال ۱۳۸۹ تشخیص داده شد، اما در سه سال اخیر هیچ موردی از ابتلا به مننژیت وجود نداشت. از عوامل مسبب این کاهش می توان به تشخیص به موقع و درمان مناسب سپسیس، رعایت بهداشت و جلوگیری از شیوع عفونت های بیمارستانی و همچنین، کاهش سوش های عامل مننژیت اشاره نمود.

مطالعات نشان داده که با وجود کاهش مننژیت در کودکان، میزان بروز این بیماری در نوزادان تغییری نکرده است و بیشتر موارد ناشی از سپسیس های

### References

1. Milani SM. Clinical manifestations and mortality in neonatal septicemia; Children Medical Center. Tehran Univ Med J 2008; 65(2): 46-51. [In Persian].
2. Bentlin MR, Ferreira GL, Rugolo LM, Silva GH, Mondelli AL, Rugolo JA. Neonatal meningitis according to the microbiological diagnosis: a decade of experience in a tertiary center. Arq Neuropsiquiatr 2010; 68(6): 882-7.
3. Amid MH. Cases of neonatal sepsis/meningitis in Mofid Children Hospital (1997-1998). Pajouhesh Dar Pezeshki 2002; 26(1): 57-64. [In Persian].
4. Kliegman RM, Stanton BMD, Geme J, Schor N,

- Behrman RE. Nelson textbook of pediatrics. 19<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2011.
5. Harvey D, Holt DE, Bedford H. Bacterial meningitis in the newborn: a prospective study of mortality and morbidity. *Semin Perinatol* 1999; 23(3): 218-25.
  6. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60(2): 367-89.
  7. Wu JH, Chen CY, Tsao PN, Hsieh WS, Chou HC. Neonatal sepsis: a 6-year analysis in a neonatal care unit in Taiwan. *Pediatr Neonatol* 2009; 50(3): 88-95.
  8. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011; 127(5): 817-26.
  9. Shin YJ, Ki M, Foxman B. Epidemiology of neonatal sepsis in South Korea. *Pediatr Int* 2009; 51(2): 225-32.
  10. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect* 2014; 68(Suppl 1): S24-S32.
  11. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59(RR-10): 1-36.
  12. Baker CJ, Byington CL, Polin RA. Policy statement-Recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal (GBS) disease. *Pediatrics* 2011; 128(3): 611-6.
  13. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(11): 937-41.
  14. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med* 2011; 364(21): 2016-25.

## Trends of Sepsis and Meningitis in Newborns Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) During 4 Years

Parvaneh Sadeghi-Moghaddam MD<sup>1</sup>, Mohsen Akhavan-Sepahi MD<sup>2</sup>,  
Nafiseh Taraghi-Delgarm MD<sup>3</sup>, Mohammad Aghaali MD<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Neonatal sepsis and meningitis is of great importance, due to nonspecific clinical presentation, diagnostic difficulties, complications and high mortality. The main purpose of this study was to investigate the trends of sepsis and meningitis of newborns admitted to the neonatal intensive care unit (NICU).

**Methods:** In this study, we reviewed the records of all infants admitted to the NICU of Izadi hospital, Qom, Iran, from April 2010 to March 2014. Length of stay, gestational age, birth weight, sex, type of delivery, premature rupture of membranes, results of blood cultures and cerebrospinal fluid cultures and analysis, white blood cell count and C-reactive protein was extracted and the data were analyzed.

**Findings:** A total of 1010 infants were studied. Male to female ratio was 564 to 446. There was no significant difference between percentage of low-birth-weight infants, cesarean section, premature rupture of the amniotic membranes, intrauterine growth retardation, prematurity and length of hospital stay and the admission years. 79 cases of sepsis and 3 cases of meningitis were diagnosed in 4 years. Sepsis was diagnosed in 12.3% in 2010 and 8.7% in 2013.

**Conclusion:** This study showed that the incidence of sepsis and meningitis in Izadi hospital have downtrend; which could be due to the hygiene improve, proper treatment and decrease in the strains causing meningitis.

**Keywords:** Meningitis, Neonatal, Sepsis

**Citation:** Sadeghi-Moghaddam P, Akhavan-Sepahi M, Taraghi-Delgarm N, Aghaali M. **Trends of Sepsis and Meningitis in Newborns Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) During 4 Years.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(347): 1349-65

1- Assistant Professor, Department of Pediatrics, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

2- Associate Professor, Department of Pediatrics, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

3- General Practitioner, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- General Practitioner, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

**Corresponding Author:** Mohammad Aghaali MD, Email: dr.ghaali@yahoo.com

## بررسی مقایسه‌ای دو روش استفاده‌ی پیش‌گیرانه از ترکیب کتامین – متوکلوپرامید با کتامین – فنتانیل بر روی درد پس از عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپیک تحت بیهوشی عمومی

دکتر سید مرتضی حیدری طبایی زواره<sup>۱</sup>، مهران غنوی<sup>۲</sup>، لیلا رئیسی<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** درد از جمله عوارض شایع پس از عمل جراحی است که جهت کاهش آن، از روش‌های مختلفی نظیر ترکیب دو یا چند دارو جهت افزایش اثر، استفاده می‌شود. هدف از اجرای این طرح، مقایسه‌ی دو روش استفاده‌ی پیش‌گیرانه از ترکیب کتامین و متوکلوپرامید یا کتامین و فنتانیل بر درد پس از عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپیک بود.

**روش‌ها:** در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی ۲ سو کور، ۹۰ بیمار زن و مرد با کلاس I و II بیهوشی بر اساس طبقه‌بندی ASA (American Society of Anesthesiologists)، کاندید عمل جراحی کوله‌سیستکتومی انتخاب و به دو گروه تقسیم شدند. نیم ساعت قبل از اتمام جراحی، بیماران گروه اول، ترکیب ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین با ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم متوکلوپرامید و بیماران گروه دوم، ترکیب ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین با ۰/۵ میکروگرم بر کیلوگرم فنتانیل را به شکل داخل وریدی آهسته دریافت کردند. پس از پایان عمل، شدت درد بیماران بر اساس معیار VAS (Visual analog scale) ارزیابی و میان دو گروه مقایسه شد.

**یافته‌ها:** میانگین شدت درد در انتهای ریکاوری، همچنین در ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل، در گروه متوکلوپرامید و کتامین به شکل معنی‌داری کمتر از گروه کتامین و فنتانیل بود ( $P < 0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** استفاده پیش‌گیرانه از ترکیب متوکلوپرامید و کتامین نسبت به ترکیب فنتانیل و کتامین باعث تخفیف بیشتر درد بعد از عمل در بیماران می‌گردد و با عوارض جدی بعد از عمل نیز همراه نیست.

**واژگان کلیدی:** درد بعد از عمل جراحی، متوکلوپرامید، کتامین، فنتانیل

**ارجاع:** حیدری طبایی زواره سید مرتضی، غنوی مهران، رئیسی لیلا. بررسی مقایسه‌ای دو روش استفاده‌ی پیش‌گیرانه از ترکیب کتامین – متوکلوپرامید با کتامین – فنتانیل بر روی درد پس از عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپیک تحت بیهوشی عمومی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۴۷): ۱۳۶۹-۱۳۵۷

چنین آسیبی را توصیف می‌کند (۱). از آن‌جا که جراحی یک آسیب بافتی به شمار می‌رود، درد از جمله شایع‌ترین عوارض بعد از عمل جراحی است.

### مقدمه

درد یک تجربه‌ی هیجانی و احساس ناخوشایندی است که با آسیب بالقوه‌ی بافتی همراه می‌باشد و

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

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

۳- پرستار هوشبری، اتاق عمل الکتیو، بیمارستان الزهرا (س)، اصفهان، ایران

احتمالی نظیر آپنه و... باشد. به همین منظور، امروزه رویکرد به سمت استفاده از داروهایی با حداقل عوارض خطرناک جهت تخفیف و یا پیش‌گیری از درد پس از عمل جراحی تغییر یافته است.

یکی از روش‌های کاهش درد، استفاده‌ی هم‌زمان دو یا چند ترکیب برای هم‌افزایی (سینرژسم) اثربخشی داروها می‌باشد که در سال‌های اخیر مورد استفاده قرار گرفته است و از آن جمله می‌توان به ترکیب مخدرها با ضد التهاب‌های غیر استروئیدی (۶)، ترکیب کتامین با مخدرها (۱۳-۱۲، ۷) و ترکیب مخدرها با پاراستامول وریدی (۱۴) اشاره کرد. همچنین، در برخی تحقیقات استفاده‌ی پیش‌گیرانه از داروهای ضد درد قبل از جراحی یا قبل از به هوش آمدن بیمار مورد تأکید قرار گرفته است و اعتقاد بر این است که این کار موجب کاهش درد و کاهش مصرف مسکن می‌گردد (۱۷-۱۵).

یکی از داروهای ایمن و کم‌عارضه‌ای که در تحقیقات مختلف جهت درمان، پیش‌گیری و یا کمک به درمان دردهای گوناگون از جمله درد پس از عمل جراحی مورد استفاده قرار گرفته است، داروی متوکلوپرامید می‌باشد که در بیشتر موارد سودمندی و کم‌عارضه بودن آن در بزرگ‌سالان اثبات شده است (۱۹-۱۸، ۱۶). این دارو از لحاظ مولکولی، آنالوگی از پروکائین و پروکائین امید می‌باشد که موجب اثرات خفیف ضد درد و ضد آریتمی می‌شود و علت اثربخشی آن را می‌توان به اثرات بلوک‌کنندگی کانال‌های سدیمی نسبت داد (۲۰). همان‌گونه که اشاره شد، تاکنون از ترکیب یک یا چند دارو برای کنترل درد استفاده شده است که از آن جمله می‌توان به ترکیب کتامین با متوکلوپرامید و کتامین با فنتانیل

متأسفانه درد در نیمی از اعمال جراحی به شکل نامطلوبی درمان می‌شود (۳-۲)؛ و چون این عارضه می‌تواند منشأ بروز سایر عوارض پس از جراحی نظیر آتلکتازی، اختلال در تهویه‌ی ریوی، افزایش فشار خون، افت اکسیژن شریانی خون، افزایش فشار داخل مغز و چشم، ایلئوس، احتباس ادراری، افزایش مدت زمان بستری، آریتمی و ایسکمی قلبی و حتی مرگ گردد، بنابراین نیاز به ارتقای کیفیت درمان درد به خوبی احساس می‌شود.

جهت کاهش و یا درمان درد پس از عمل جراحی، از داروهای مختلفی شامل مخدرها (مانند مورفین، فنتانیل و اکسیکودون)، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، کتامین و روش‌های بی‌حسی موضعی و منطقه‌ای استفاده می‌گردد (۷-۴).

توجه به مکانیسم‌های مؤثر در بروز درد، اساس استفاده از ترکیبات مختلف دارویی را تشکیل می‌دهد. علاوه بر گیرنده‌های  $\mu$  که در بروز درد نقشی اساسی را ایفا می‌کنند و مهار آن توسط انواع مخدرها مانند فنتانیل می‌تواند منجر به تخفیف درد گردد، سایر گیرنده‌ها همچون N-Methyl-D-aspartate (NMDA) نیز در بروز درد نقش دارند. تحقیقات مختلف ثابت کرده است که مهار چنین گیرنده‌هایی توسط کتامین، منجر به کاهش بارز درد پس از عمل جراحی و کاهش استفاده از مسکن و مخدر می‌گردد (۱۳-۷).

همان‌گونه که بیان شد، متأسفانه درد پس از عمل جراحی در اغلب موارد به خوبی درمان نمی‌شود (۳-۲)؛ این مورد می‌تواند به دلایل مختلفی مانند عدم ابراز درد توسط بیمار و ترس کارکنان و پزشکان از استفاده از داروهایی همچون مخدرها به دلیل عوارض

اشاره نمود (۲۶-۲۱)؛ اما تاکنون تحقیقی در مورد مقایسه‌ی تأثیر این دو گروه ترکیب دارویی بر روی درد انجام نگرفته است. بنابراین، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی دو روش استفاده‌ی پیش‌گیرانه از ترکیب کتامین- متوکلوپرامید با کتامین- فتانیل بر روی درد پس از عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپیک تحت بیهوشی عمومی انجام شد.

### روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی دو سوکور بدون شاهد بود که در سال ۱۳۹۳ در مرکز آموزشی- درمانی الزهرای (س) اصفهان به انجام رسید. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه را بیماران کاندید عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپیک تحت بیهوشی عمومی تشکیل دادند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل داشتن سن ۱۸-۶۵ سال، بودن در رده‌ی I یا II طبقه‌بندی ASA (American Society of Anesthesiologists)، کاندید اعمال جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک بودن، عدم وجود سابقه‌ی حساسیت به داروی کتامین و مخدرها و متوکلوپرامید، فقدان هر گونه سوء مصرف داروها و مواد مخدر و موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه بود. همچنین، در صورت تعویض روش بیهوشی یا جراحی بیماران، زیاد شدن میزان مصرف مخدر حین عمل و یا در صورت بروز خونریزی شدید، بیمار از مطالعه خارج می‌شد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی میانگین‌ها، سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد و انحراف معیار شدت درد بعد عمل طبق معیار VAS

بیشتر، برای هر گروه ۴۵ نفر در نظر گرفته شد. روش اجرای طرح بدین ترتیب بود که پس از کسب اجازه از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۹۰ بیمار دارای معیارهای ورود برای مطالعه انتخاب و به روش تخصیص تصادفی ساده در دو گروه ۴۵ نفره توزیع شدند. پس از قرار گرفتن بیماران روی تخت جراحی، مانیتورینگ دایم شامل فشار خون، الکتروکاردیوگرافی، ضربان قلب و پالس اکسی‌متری به بیماران متصل شد و درجه‌ی حرارت اتاق بین ۲۲ تا ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد حفظ گردید.

قبل از القای بیهوشی، معیار VAS برای بیمار توضیح داده شد. القای بیهوشی با استفاده از ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم تیوپنتال، ۲ میکروگرم بر کیلوگرم فتانیل و ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم آتراکوریوم اعمال شد و پس از لوله‌گذاری تراشه، جهت ادامه بیهوشی از گاز استنشاقی ایزوفلوران معادل ۱/۵ MAC (Minimum alveolar concentration) و اکسیژن استفاده گردید.

نیم ساعت قبل از اتمام جراحی در گروه اول، از ترکیب ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین (Ketalar®) به همراه ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم متوکلوپرامید (Plasil®) و در گروه دوم ۰/۵ میکروگرم بر کیلوگرم فتانیل (Feniject®) به همراه ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین (Ketalar®) به شکل داخل وریدی استفاده شد. سپس، طول زمان بیهوشی از هنگام تزریق داروی بیهوشی تا بستن داروی بیهوشی و

یا مساوی ۳ و یا تهوع، به ترتیب از تزریق ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم پتیدین و ۰/۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم متوکلوپرامید استفاده شد و دوز و داروی مصرفی ثبت و مقایسه گردید. عوارض دارویی مانند بی‌قراری، هالوسیناسیون، آپنه و افت O<sub>2</sub> saturation ارزیابی، ثبت و بین دو گروه مقایسه شد.

در نهایت، داده‌های به دست آمده با استفاده از آزمون‌های  $\chi^2$ ، t و آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات (Repeated-measures ANOVA) در نرم‌افزار SPSS (نسخه‌ی ۲۲ (version 22, SPSS Inc., Chicago, IL)) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### یافته‌ها

۹۰ بیمار کاندید عمل کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپی در دو گروه ۴۵ نفره توزیع شدند و گروه اول تحت درمان پیش‌گیرانه با فنتانیل- کتامین و گروه دوم تحت درمان پیش‌گیرانه‌ی متوکلوپرامید- کتامین قرار گرفتند. در جدول ۱، توزیع متغیرهای دموگرافیک و در جدول ۲ توزیع متغیرهای زمانی شامل مدت زمان عمل، مدت بیهوشی و مدت اقامت در ریکاوری در دو گروه ارائه شده است.

همچنین، طول مدت زمان جراحی از زمان شروع انسزیون پوستی تا آخرین بخیه محاسبه و ثبت شد.

در انتهای عمل، با تزریق ۰/۰۲ میلی گرم بر کیلوگرم آتروپین و ۰/۰۴ میلی گرم بر کیلوگرم نئوستیگمین، شلی باقی‌مانده عضلانی بیماران بازگردانده شد و پس از بیداری کامل و پاسخگو بودن بیمار به دستورات پزشک، لوله‌ی تراشه خارج و بیمار به ریکاوری منتقل گردید. در ریکاوری هر ۱۵ دقیقه علائم حیاتی بیماران شامل فشار خون متوسط شریانی (Mean arterial pressure)، ضربان قلب و تعداد تنفس ارزیابی، ثبت و بین دو گروه مقایسه شد. همچنین، طول مدت زمان اقامت بیماران در ریکاوری از هنگام ورود به آن تا حصول شرایط لازم برای ترخیص بر اساس معیار MAS (Modified Aldrete score) ارزیابی، ثبت و بین دو گروه مقایسه گردید.

درد بیمار نیز بر اساس معیار VAS، در انتهای ریکاوری (پس از بیداری کامل بیمار) و ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت اول پس از عمل جراحی اندازه‌گیری، ثبت و بین دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت. همچنین، شیوع تهوع و تعداد دفعات استفراغ در ساعات ذکر شده بررسی شد. در صورت بروز درد با VAS بیشتر

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک در دو گروه

متغیر	گروه	فنتانیل + کتامین	متوکلوپرامید + کتامین	P
میانگین سن (سال) (میانگین $\pm$ انحراف معیار)		۳۸/۵ $\pm$ ۱۰/۲	۴۰/۶ $\pm$ ۱۵/۱	۰/۴۵۰
جنس [تعداد (درصد)]	مرد	۱۶ (۳۵/۶)	۱۲ (۲۶/۷)	۰/۳۶۰
	زن	۲۹ (۶۴/۴)	۳۳ (۷۳/۳)	
قد (سانتی‌متر) (میانگین $\pm$ انحراف معیار)		۱۶۱/۲ $\pm$ ۸/۱	۱۵۹/۳ $\pm$ ۱۰/۲	۰/۴۱۰
وزن (کیلوگرم) (میانگین $\pm$ انحراف معیار)		۶۸/۴ $\pm$ ۹/۱	۷۲/۹ $\pm$ ۸/۴	۰/۲۵۰

فنتانیل + کتامین = ۰/۵ میکروگرم بر کیلوگرم فنتانیل با ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم کتامین  
متوکلوپرامید + کتامین = ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم کتامین با ۰/۱ میلی گرم بر کیلوگرم متوکلوپرامید

جدول ۲. مدت زمان عمل، مدت بیهوشی و مدت اقامت در ریکاوری در دو گروه

P	گروه		متغیر
	متوکلوپرامید + کتامین (میانگین ± انحراف معیار)	فتانیل + کتامین (میانگین ± انحراف معیار)	
۰/۳۸۰	۷۶ ± ۱۲/۳	۷۳/۴ ± ۱۴/۸	مدت عمل (دقیقه)
۰/۲۴۰	۸۶/۸ ± ۱۰/۹	۸۳/۴ ± ۱۵	مدت زمان بیهوشی (دقیقه)
۰/۰۹۲	۷۰/۸ ± ۸/۴	۶۷/۴ ± ۹/۹	مدت اقامت در ریکاوری (دقیقه)

فتانیل + کتامین = ۰/۵ میکروگرم بر کیلوگرم فتانیل با ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین  
 متوکلوپرامید + کتامین = ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین با ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم متوکلوپرامید

شدت درد در گروه متوکلوپرامید- کتامین تا ۲۴ ساعت بعد از عمل به طور معنی‌داری کمتر بود ( $P < ۰/۰۰۱$ ).

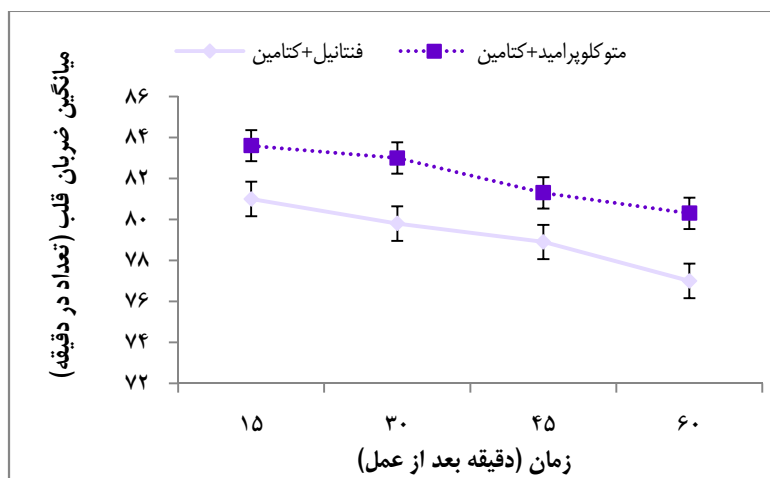
قابل ذکر است که هیچ بیماری در طی مدت مطالعه دچار عوارض بعد از عمل از جمله آینه، هالوسیناسیون، افت  $O_2$  saturation و بی‌قراری شدید نشد.

جدول ۴ توزیع فراوانی بروز تهوع و استفراغ بعد از عمل در دو گروه را نشان می‌دهد. بر حسب آزمون  $\chi^2$  دفعات بروز تهوع در گروه متوکلوپرامید- کتامین ۶ و ۱۲ ساعت بعد از عمل به طور معنی‌داری کمتر بود، اما دفعات بروز استفراغ تا ۲۴ ساعت بعد از عمل در دو گروه مذکور، اختلاف معنی‌داری را نشان نداد.

نتایج آزمون t بر روی داده‌ها نشان داد که میانگین سن، قد، وزن، مدت عمل، مدت بیهوشی و مدت اقامت در ریکاوری در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. همچنین، توزیع فراوانی جنس بر حسب آزمون  $\chi^2$ ، متفاوت نبود.

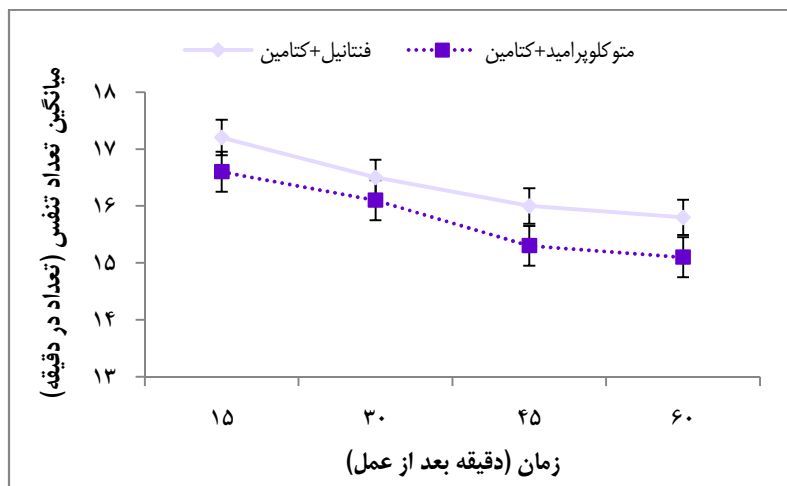
میانگین ضربان قلب، تعداد تنفس و فشار متوسط شریانی از دقیقه‌ی ۱۵ تا ۶۰ (از زمان ورود بیمار به ریکاوری) در شکل‌های ۱ تا ۳ نشان داده شده است. بر حسب آزمون آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات، میانگین شاخص‌های مذکور در طی مدت عمل بین دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد.

میانگین شدت درد بعد از عمل به تفکیک دو گروه در جدول ۳ ارایه شده است. طبق آزمون t،

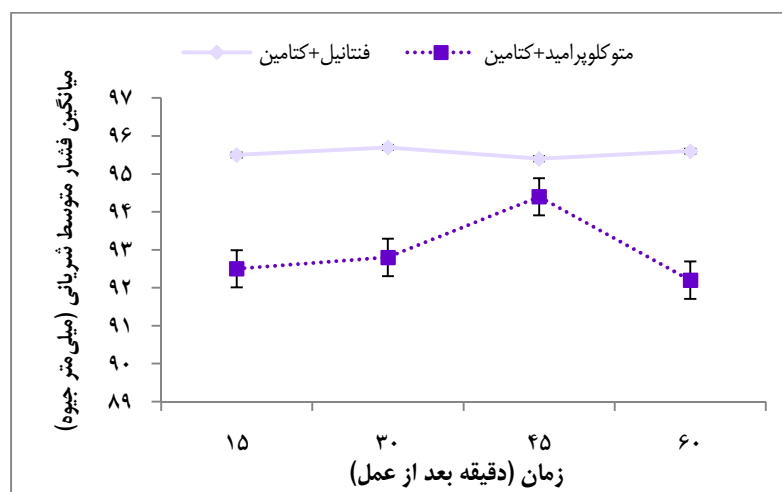


شکل ۱. میانگین ضربان قلب از دقیقه‌ی ۱۵ تا ۶۰ در دو گروه ( $P = ۰/۸۲۰$ )





شکل ۲. میانگین تعداد تنفس از دقیقه‌ی ۱۵ تا ۶۰ در دو گروه ( $P = ۰/۱۳۰$ )



شکل ۳. میانگین فشار خون متوسط از دقیقه‌ی ۱۵ تا ۶۰ در دو گروه ( $P = ۰/۱۴۰$ )

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار شدت درد بعد از عمل در دو گروه مورد مطالعه

P	گروه		زمان
	متوکلوپرامید + کتامین (میانگین ± انحراف معیار)	فنتانیل + کتامین (میانگین ± انحراف معیار)	
< ۰/۰۰۱	۴/۹۵ ± ۲/۰۱	۶/۹۲ ± ۱/۲۱	انتهای ریکاوری
< ۰/۰۰۱	۵/۰۱ ± ۲/۰۱	۷/۱۶ ± ۱/۱۰	۲ ساعت بعد از عمل
< ۰/۰۰۱	۴/۴۵ ± ۲/۰۱	۶/۵۶ ± ۱/۲۸	۶ ساعت بعد از عمل
< ۰/۰۰۱	۴/۱۵ ± ۱/۸۲	۶/۲ ± ۱/۳۷	۱۲ ساعت بعد از عمل
< ۰/۰۰۱	۳/۹۵ ± ۱/۹۳	۵/۶۸ ± ۱/۶۱	۲۴ ساعت بعد از عمل
$P < ۰/۰۰۱$			P (بین دو گروه)

فنتانیل + کتامین = ۰/۵ میکروگرم بر کیلوگرم فنتانیل با ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین  
 متوکلوپرامید + کتامین = ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین با ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم متوکلوپرامید

جدول ۴. توزیع فراوانی بروز تهوع و استفراغ بعد از عمل در دو گروه مورد مطالعه

P	روز استفراغ بعد از عمل		P	روز تهوع بعد از عمل		گروه
	متوکلوپرامید + کتامین تعداد (درصد)	فنتانیل + کتامین تعداد (درصد)		متوکلوپرامید + کتامین تعداد (درصد)	فنتانیل + کتامین تعداد (درصد)	
۰/۷۱۰	۵ (۱۱/۱)	۳ (۶/۷)	۰/۱۱۰	۶ (۱۳/۳)	۱۲ (۲۶/۷)	۲ ساعت بعد از عمل
۰/۵۰۰	۴ (۸/۹)	۶ (۱۳/۳)	۰/۰۱۷	۷ (۱۵/۶)	۱۷ (۳۷/۸)	۶ ساعت بعد از عمل
۰/۵۴۰	۵ (۱۱/۱)	۷ (۱۵/۶)	۰/۰۰۲	۸ (۱۷/۸)	۲۲ (۴۸/۹)	۱۲ ساعت بعد از عمل
۰/۶۱۰	۹ (۲۰/۰)	۱۱ (۲۴/۴)	۰/۱۹۰	۱۳ (۲۸/۹)	۱۹ (۴۲/۲)	۲۴ ساعت بعد از عمل

فنتانیل + کتامین = ۰/۵ میکروگرم بر کیلوگرم فنتانیل با ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین  
متوکلوپرامید + کتامین = ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین با ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم متوکلوپرامید

( $P = ۰/۰۲۷$ ). میانگین دوز متوکلوپرامید مصرفی در گروه متوکلوپرامید- کتامین،  $۱۰ \pm ۱/۲$  میلی‌گرم و در گروه فنتانیل- کتامین برابر با  $۹/۸ \pm ۰/۸$  میلی‌گرم بود و طبق آزمون t، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ( $P = ۰/۰۹۲$ ).

### بحث

هدف کلی از انجام مطالعه‌ی حاضر، مقایسه‌ی دو روش استفاده‌ی پیش‌گیرانه از ترکیب کتامین- متوکلوپرامید و کتامین- فنتانیل بر روی درد، تهوع و استفراغ و بررسی توزیع فراوانی عوارض دارویی، مدت زمان جراحی و بیهوشی و اقامت در ریکاوری و میزان دوز و زمان مصرف مخدر و ضد تهوع و علائم حیاتی در ریکاوری در دو گروه بود. ۹۰ بیمار کاندید عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک در دو گروه ۴۵ نفره‌ی دریافت‌کننده‌ی فنتانیل- کتامین و متوکلوپرامید- کتامین مورد بررسی قرار گرفتند. دو گروه از نظر توزیع سنی و جنس، مدت عمل و مدت زمان بیهوشی تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند و اثر مخدوش‌کننده‌ای از عوامل فوق در مطالعه مشاهده نشد.

در طی مدت مطالعه، پتیدین برای ۸ بیمار جهت کنترل درد مصرف شد که ۶ نفر از گروه فنتانیل- کتامین و ۲ نفر از گروه متوکلوپرامید- کتامین بودند (۱۲ درصد در مقابل ۵ درصد)؛ اما طبق آزمون دقیق Fisher، بین مصرف پتیدین در دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ( $P = ۰/۲۹۰$ ). میانگین دوز پتیدین مصرفی در دو گروه فنتانیل- کتامین و متوکلوپرامید- کتامین به ترتیب  $۳۳/۳ \pm ۵/۲$  و  $۲۵/۰ \pm ۰/۰$  میلی‌گرم بود و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت (آزمون t) ( $P = ۰/۰۷۴$ ). همچنین، میانگین اولین زمان درخواست مخدر در گروه فنتانیل- کتامین،  $۱/۱ \pm ۴/۰$  ساعت و در گروه متوکلوپرامید- کتامین  $۵/۴ \pm ۹/۰$  ساعت بود و طبق آزمون t، بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده شد ( $P = ۰/۰۱۲$ ).

در طی مدت مطالعه، ۱۶ نفر از بیماران جهت کنترل تهوع، داروی متوکلوپرامید دریافت کردند که ۱۲ نفر آن‌ها از گروه فنتانیل- کتامین و ۴ نفر از گروه متوکلوپرامید- کتامین بودند (۲۶/۷ درصد در مقابل ۸/۹ درصد) و طبق آزمون  $\chi^2$ ، دریافت متوکلوپرامید در گروه فنتانیل- کتامین به طور معنی‌داری بیشتر بود.

کنترل شاخص‌های همودینامیک و علائم حیاتی بیماران طی مدت عمل و تا زمان ورود بیماران به ریکاوری، اختلاف معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد و موردی از بروز عوارض جدی شامل آپنه، هالوسیناسیون، افت  $O_2$  saturation و بی‌قراری شدید در هیچ یک از بیماران مشاهده نشد. بنابراین، می‌توان نتیجه‌گیری نمود که استفاده از ترکیب کتامین-متوکلوپرامید و کتامین-فتانیل به صورت استفاده‌ی پیش‌گیرانه‌ی قبل از عمل، تأثیر سوء و زیان‌باری بر فرایند بیهوشی در بیماران ندارد.

بررسی شدت درد بیماران دو گروه تا ۲۴ ساعت بعد از عمل، نشان داد که گروه دریافت‌کننده‌ی متوکلوپرامید-کتامین شدت درد کمتری نسبت به گروه فتانیل-کتامین داشتند و ترکیب متوکلوپرامید-کتامین با کاهش درد قابل توجهی در بیماران همراه شد.

تهوع و استفراغ یکی از شایع‌ترین عوارض بعد از عمل جراحی تحت بیهوشی عمومی است و گاهی میزان بروز آن در چنین جراحی‌هایی حدود ۳۰-۲۵ درصد اعلام شده است (۲۷). بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، بیماران دریافت‌کننده‌ی ترکیب کتامین-متوکلوپرامید در مجموع از تهوع کمتری نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی فتانیل-کتامین شکایت داشتند که این نتیجه، به آثار ضد تهوع متوکلوپرامید مربوط می‌شود و در تحقیقات مختلفی از جمله مطالعه‌ی حیدری طبایی زواره و همکاران (۱۶) نیز مشاهده شده است. میزان بروز استفراغ در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت که این یافته با مطالعه‌ی حیدری طبایی زواره و همکاران (۱۶) مطابقت داشت. به عبارت دیگر، در تعدادی از بیماران استفراغ بدون تهوع در برخی ساعات پس از

عمل بروز نمود.

در تحقیق Fujii و همکاران، میزان بروز تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپی بدون مصرف ضد تهوع، بالاتر از میانگین (حدود ۷۲-۴۲ درصد) بیان شد که علت دقیق آن مشخص نیست (۲۸)؛ اما می‌تواند به علت اتساع و تحریک پریتونن طی عمل جراحی و به دنبال دمیده شدن گاز  $CO_2$  در آن و همچنین، دستکاری و ایجاد التهاب در دستگاه گوارش، به خصوص در مجاری صفراوی که متصل به اعصاب آوران مرکز استفراغ ساقه‌ی مغز (Chemoreceptor trigger zone یا CTZ) است، باشد. همان‌گونه که مشخص است، دستگاه گوارش به دنبال درد و التهاب موضعی (به ویژه در نواحی فوقانی شامل گاستروئودونال و هپاتوبیلیاری) و بدون دخالت CTZ، باعث ایجاد استفراغ حتی بدون تهوع می‌شود و با توجه به این که اثر ضد تهوع و استفراغ متوکلوپرامید به واسطه‌ی تأثیر آنتاگونیستی آن بر گیرنده‌ی دوپامین در CTZ رخ می‌دهد (۲۹)، طبیعی به نظر می‌رسد که گاهی بیمار تحت جراحی کیسه‌ی صفرا یا معده و دئودنوم، با وجود دریافت متوکلوپرامید و کنترل تهوع، دچار استفراغ شود. با توجه به اثر تهوع‌آور کتامین، به نظر می‌رسد برای اظهار نظر راجع به تأثیر ترکیب کتامین-متوکلوپرامید بر تهوع و استفراغ بعد از عمل، به تحقیقات بیشتر با حجم نمونه‌های بالاتر و گسترش یافته در انواع و اقسام جراحی‌ها اعم از گوارشی و غیر گوارشی نیاز است. در مطالعه‌ی متآنالیز Wu و همکاران، تأثیر پیش‌گیرانه‌ی داروی اندانسترون بر تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپی بیشتر از متوکلوپرامید بود (۳۰). در

مجموع، به نظر می‌رسد که اثر ضد درد متوکلوپرامید در تجویز پیش‌گیرانه‌ی عمل کوله‌سیستکتومی واضح‌تر از اثر ضد تهوع و اثر ضد تهوع آن واضح‌تر از اثر ضد استفراغ آن باشد (۳۱-۳۰، ۱۵).

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که دوز و میزان مصرف مخدر تا ۲۴ ساعت بعد از عمل در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. هرچند که تعداد بیماران دریافت‌کننده‌ی مخدر در گروه کتامین-متوکلوپرامید یک سوم بیماران گروه کتامین-فتانیل (۲) در مقابل (۶) بودند و به نظر می‌رسد با افزایش حجم نمونه و گسترش آن به اعمال جراحی متنوع، اختلاف آن از لحاظ آماری معنی‌دار شود؛ اما مشخص شد که زمان اولین درخواست مخدر توسط بیمار بعد از عمل جراحی در گروه کتامین-متوکلوپرامید طولانی‌تر از گروه کتامین-فتانیل و اختلاف آن معنی‌دار بود. این امر نشان‌دهنده‌ی آسایش و آرامش بیشتر در بیماران دریافت‌کننده‌ی کتامین-متوکلوپرامید در ساعات ابتدایی بعد از عمل بود.

همچنین، میزان بروز تهوع شدید و به دنبال آن مصرف متوکلوپرامید در بیماران گروه فتانیل-کتامین بعد از جراحی به طور معنی‌داری بالاتر از گروه کتامین-متوکلوپرامید (حدود ۳ برابر) بود. این یافته نشان می‌دهد که در صورت تجویز پیش‌گیرانه‌ی متوکلوپرامید، شدت تهوع بعد از عمل به طور واضحی پایین‌تر آمده، نیاز به تجویزهای بعدی داروی ضد تهوع در بخش کاهش می‌یابد.

در مطالعه‌ی حیدری طبایی زواره و همکاران، ۸۶ بیمار کلاس I و II بیهوشی‌کننده عمل جراحی شکم تحت بیهوشی عمومی، به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول، ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم

متوکلوپرامید و در گروه دوم، ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین به صورت داخل وریدی ۳۰ دقیقه قبل از القای بیهوشی تزریق شد. نمره‌ی درد، میزان مصرف مخدر هم در ریکاوری و هم ۲۴ ساعت اول پس از عمل جراحی، طول مدت اقامت در ریکاوری، زمان خروج لوله‌ی تراشه و عوارض مختلف از جمله تهوع، استفراغ، بی‌قراری، عوارض روانی و... مورد ارزیابی قرار گرفت. میانگین نمره‌ی درد ۲۴ ساعت اول پس از عمل جراحی در گروه متوکلوپرامید  $۰/۰۴ \pm ۳/۹۸$  و در گروه کتامین  $۳/۳۲ \pm ۵/۹۳$  و حاکی از وجود اختلاف معنی‌دار بین دو گروه بود (۱۵) که با نتایج پژوهش حاضر مطابقت دارد.

Derbent و همکاران دو داروی اندانسترون و متوکلوپرامید را در بیماران کاندید جراحی لامینکتومی مقایسه کردند و به این نتیجه رسیدند که نمره‌ی درد بیمارانی که متوکلوپرامید دریافت نموده‌اند، به نسبت داروی اندانسترون و دارونما پایین‌تر بود (۳۱). در تحقیق Ozucelik و همکاران، استفاده از متوکلوپرامید قبل از قرار دادن لوله‌ی نازوگاستریک، منجر به کاهش درد و ناراحتی بیمار شد. در واقع، چون این دارو قبل از قرار دادن لوله‌ی نازوگاستریک استفاده شده بود، اثر آنالژزیک پیش‌گیرانه برای آن مطرح گردید (۳۲). Rosenblatt و همکاران نیز در مطالعه‌ی خود نشان دادند که داروی متوکلوپرامید هنگام القای زایمان با پروستاگلاندین‌ها، سبب کاهش درد زایمان و کاهش مسکن مصرفی توسط بیمار می‌شود (۱۷). در تحقیق Fujii و Uemura نشان داده شد که استفاده‌ی وریدی از متوکلوپرامید قبل از تزریق پروپوفول در بی‌حس‌کننده‌های موضعی، می‌تواند سبب بلوک کانال‌های سدیمی و تخفیف درد هنگام

متوکلوپرامید-کتامین نسبت به ترکیب فتانیل-کتامین، باعث تخفیف بیشتر درد و تهوع در بیماران تحت عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپی، به خصوص در ساعات ابتدایی بعد از عمل می‌گردد. ضمن این که، استفاده از این دارو، تأثیر سوئی بر همودینامیک بیماران ندارد و باعث بروز عوارض جدی حین و بعد از عمل نمی‌شود. بنابراین، طبق صلاح‌دید پزشک و در صورت عدم وجود موارد منع مصرف، می‌توان از این ترکیب جهت کاهش درد و تهوع بعد از عمل به صورت پیش‌گیرانه استفاده نمود.

### تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری حرفه‌ای مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد ۳۹۳۳۱۴ می‌باشد. از استادان بیهوشی و جراحی مستقر در اتاق عمل الکتیو، کادر پرستاری بخش‌های جراحی بیمارستان الزهرای اصفهان (س)، به ویژه خانم مهدیان سرپرستار بخش جراحی توراکس و همچنین، از بیماران و تمام کسانی که در انجام این پژوهش همکاری نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

تزیق پروپوفول شود که مشابه اثرات بلوک کنندگی بسیاری از داروهای مخدر، الکل، داروهای ضد تشنج، ضد افسردگی‌ها و... می‌باشد (۳۳).

همه‌ی تحقیقات مذکور، نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر را تأیید نمودند. اثر پیش‌گیرانه‌ی کتامین بر درد بعد از جراحی در برخی تحقیقات رد شده (۳۴-۳۵، ۲۴) و تحقیقات متعدد دیگری آن را تأیید کرده است (۳۶-۳۸، ۱۰-۸) که این اختلافات می‌تواند، ناشی از دوزهای مختلف تجویز کتامین، زمان‌های مختلف تزیق و نوع متفاوت روش بیهوشی باشد. فتانیل نیز اثر ضد درد خود را به عنوان یک ماده‌ی مخدر در تحقیقات فراوانی به اثبات رسانده است (۳۹-۴۱). نتایج تحقیق Liang و همکاران نشان داد که اضافه کردن دوز کم کتامین به فتانیل، باعث کاهش مصرف فتانیل و کاهش بروز تهوع و استفراغ در بیماران مسن تحت عمل جراحی توراکوبدومینال می‌شود (۲۳) و در مطالعه‌ی حاضر بیان شد که ترکیب کتامین-متوکلوپرامید از ترکیب کتامین-فتانیل، در کاهش درد و تهوع بیماران مؤثرتر است.

با توجه به نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر و مقایسه‌ی آن با دیگر مطالعات، نتیجه‌گیری کلی این است که استفاده‌ی پیش‌گیرانه از ترکیب

### References

1. Miller RD. Miller's anesthesia. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2004.
2. Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. Am Fam Physician 2001; 63(10): 1979-84.
3. Reichl S, Pogatzki-Zahn E. Concepts for perioperative pain therapy. A critical stocktaking. Anaesthetist 2009; 58(9): 914-20, 922. [In German].
4. Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E, Bjerkelund CE, Raeder J. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. Anesth Analg 2009; 109(4): 1279-83.
5. Allen MS, Halgren L, Nichols FC, III, Cassivi SD, Harmsen WS, Wigle DA, et al. A randomized controlled trial of bupivacaine through intracostal catheters for pain management after thoracotomy. Ann Thorac Surg 2009; 88(3): 903-10.
6. Litkowski LJ, Christensen SE, Adamson DN,

- Van Dyke T, Han SH, Newman KB. Analgesic efficacy and tolerability of oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg compared with those of oxycodone 5 mg/acetaminophen 325 mg and hydrocodone 7.5 mg/acetaminophen 500 mg in patients with moderate to severe postoperative pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose, parallel-group study in a dental pain model. *Clin Ther* 2005; 27(4): 418-29.
7. Taura P, Fuster J, Blasi A, Martinez-Ocon J, Anglada T, Beltran J, et al. Postoperative pain relief after hepatic resection in cirrhotic patients: the efficacy of a single small dose of ketamine plus morphine epidurally. *Anesth Analg* 2003; 96(2): 475-80, table.
  8. Kim HY, Yoon HS. The effects of ketamine preemptive analgesia on postoperative pain in patients undergoing a hysterectomy. *Taehan Kanho Hakhoe Chi* 2006; 36(1): 114-26. [In Korean].
  9. Heidari SM, Saghaei M, Hashemi SJ, Parvazinia P. Effect of oral ketamine on the postoperative pain and analgesic requirement following orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2006; 44(4): 211-5.
  10. Wilson JA, Nimmo AF, Fleetwood-Walker SM, Colvin LA. A randomised double blind trial of the effect of pre-emptive epidural ketamine on persistent pain after lower limb amputation. *Pain* 2008; 135(1-2): 108-18.
  11. DA Conceicao MJ, Bruggemann DA CD, Carneiro LC. Effect of an intravenous single dose of ketamine on postoperative pain in tonsillectomy patients. *Paediatr Anaesth* 2006; 16(9): 962-7.
  12. Guillou N, Tanguy M, Seguin P, Branger B, Champion JP, Malledant Y. The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2003; 97(3): 843-7.
  13. Tsui BC, Davies D, Desai S, Malherbe S. Intravenous ketamine infusion as an adjuvant to morphine in a 2-year-old with severe cancer pain from metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26(10): 678-80.
  14. Gatti A, Mammucari M, Sabato E, Masucci L, Sabato AF. Adherence and long-term effect of oxycodone/paracetamol in chronic noncancer pain: a retrospective study. *Adv Ther* 2011; 28(5): 418-26.
  15. Ozyalcin NS, Yucel A, Camlica H, Dereli N, Andersen OK, Arendt-Nielsen L. Effect of preemptive ketamine on sensory changes and postoperative pain after thoracotomy: comparison of epidural and intramuscular routes. *Br J Anaesth* 2004; 93(3): 356-61.
  16. Heidari-Tabaee-Zavareh M, Saryazdi H, Salehi J. Comparing the effect of Metoclopramide and Ketamine as a preemptive analgesia on postoperative pain. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2011, 13(2): 38-45 [In Persian].
  17. Rosenblatt WH, Cioffi AM, Sinatra R, Saberski LR, Silverman DG. Metoclopramide: an analgesic adjunct to patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 1991; 73(5): 553-5.
  18. Norouzi A, Haji-beigi L, Abbasi Talarposhti M, Mashhadi E, Jamilian M. The effect of adding intravenous Metoclopramide to Pethidine for postoperative cesarean section pain. *J Arak Univ Med Sci* 2006; 9(4): 93-9. [In Persian].
  19. Saryazdi H, Shabanian Sh, Jabalameli M, Khorram Ghahfarrokhi B. The effect of adding metoclopramide to subcutaneous lidocaine on postoperative pain after lower abdominal surgery with general anesthesia. *J Isfahan Med Sch* 2011; 28(123): 1917-28. [In Persian].
  20. Pang WW, Mok MS, Chang DP, Huang MH. Local anesthetic effect of tramadol, metoclopramide, and lidocaine following intradermal injection. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23(6): 580-3.
  21. Mohammad FK, Al-Baggou BK, Naser AS. Antinociception by metoclopramide, ketamine and their combinations in mice. *Pharmacol Rep* 2012; 64(2): 299-304.
  22. Mohammad FK, Al-Zubaidy MH, Alias AS. Sedative and hypnotic effects of combined administration of metoclopramide and ketamine in chickens. *Lab Anim (NY)* 2007; 36(4): 35-9.
  23. Liang SW, Chen YM, Lin CS. Low-dose ketamine combined with fentanyl for intravenous postoperative analgesia in elderly patients. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2006; 26(11): 1663-4. [In Chinese].
  24. Katz J, Schmid R, Snijdelaar DG, Coderre TJ, McCartney CJ, Wowk A. Pre-emptive analgesia using intravenous fentanyl plus low-dose ketamine for radical prostatectomy under general anesthesia does not produce short-term or long-term reductions in pain or analgesic use. *Pain* 2004; 110(3): 707-18.
  25. Yamauchi M, Asano M, Watanabe M, Iwasaki S, Furuse S, Namiki A. Continuous low-dose ketamine improves the analgesic effects of fentanyl patient-controlled analgesia after cervical spine surgery. *Anesth Analg* 2008; 107(3): 1041-4.
  26. Sharma SS, Sritharan G, Mogos M, Roffey P, Thangathurai D. Fentanyl and ketamine used for postoperative pain control in high-risk patients with malignancy. *J Palliat Med* 2009; 12(8): 675.
  27. Soroush A, Masoomi H, Khorgami Z, Marashi S, Mofid R. Effect of prophylactic gabapentin

- on post operative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *J Minim Invasive Surg Sci* 2012; 1(1): 17-20.
28. Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H. Granisetron reduces the incidence and severity of nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 1997; 44(4): 396-400.
  29. Albibi R, McCallum RW. Metoclopramide: pharmacology and clinical application. *Ann Intern Med* 1983; 98(1): 86-95.
  30. Wu SJ, Xiong XZ, Cheng TY, Lin YX, Cheng NS. Efficacy of ondansetron vs. metoclopramide in prophylaxis of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59(119): 2064-74.
  31. Derbent A, Uyar M, Demirag K, Uyer M, Kurtoglu E, Goktay A. Can antiemetics really relieve pain? *Adv Ther* 2005; 22(4): 307-12.
  32. Ozucelik DN, Karaca MA, Sivri B. Effectiveness of pre-emptive metoclopramide infusion in alleviating pain, discomfort and nausea associated with nasogastric tube insertion: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract* 2005; 59(12): 1422-7.
  33. Fujii Y, Uemura A. Effect of metoclopramide on pain on injection of propofol. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32(5): 653-6.
  34. Dahl V, Ernoe PE, Steen T, Raeder JC, White PF. Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesth Analg* 2000; 90(6): 1419-22.
  35. Koknel TG, Ozyalcin NS, Balsak R, Karadeniz M. The efficacy of preemptive ketamine and ropivacaine in pediatric patients: a placebo controlled, double-blind. *Agri* 2008; 20(2): 31-6.
  36. Aida S, Yamakura T, Baba H, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy: a randomized double-blind study. *Anesthesiology* 2000; 92(6): 1624-30.
  37. Miguel R, Fu E. Preemptive analgesia with ketamine. *Anesth Analg* 2000; 90(3): 765.
  38. Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS, Tolan MM, Fuhrman TM, Ignacio CI, et al. Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. *Anesth Analg* 1999; 89(1): 98-103.
  39. Chen JQ, Wu Z, Wen LY, Miao JZ, Hu YM, Xue R. Preoperative and postoperative analgesic techniques in the treatment of patients undergoing transabdominal hysterectomy: a preliminary randomized trial. *BMC Anesthesiol* 2015; 15: 70.
  40. Yao L, Wang T, Yang B. Effects of preincisional epidural administration of lidocaine and fentanyl on postoperative pain management following hysterectomy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002; 82(11): 756-8. [In Chinese].
  41. Tekin S, Topcu I, Ekici NZ, Caglar H, Erincler T. Comparison of analgesic activity of the addition to neostigmine and fentanyl to bupivacaine in postoperative epidural analgesia. *Saudi Med J* 2006; 27(8): 1199-203.

## Comparing the Preventive Effect of Combination of Ketamine with Metoclopramide or Fentanyl on the Postoperative Pain after Laparoscopic Cholecystectomy under General Anesthesia

Seyed Mortaza Heidari-Tabaee-Zavare MD<sup>1</sup>, Mehran Qanavi<sup>2</sup>, Leila Raeesi<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Pain is one of the most common postoperative complications that can be reduced via different methods like combination of two or more drugs to make synergistic effect. This research aimed to comparing the preventive effect of using combination of ketamine and fentanyl or ketamine and metoclopramide on the postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy.

**Methods:** In a double-blinded clinical trial study, 90 patients in class I and II of ASA (American Society of Anesthesiologists) classification who were candidates for laparoscopic cholecystectomy were divided into two groups. Half an hour before completion of the operation, patients in the first group received intravenous metoclopramide (0.1 mg/kg) and ketamine (0.5 mg/kg) slowly; while the patients in the second group received intravenous ketamine (0.5 mg/kg) and fentanyl (0.5 µg/kg) slowly. After completion of operation, the pain severity was evaluated based on the visual analogue score (VAS) and the data were compared between the two groups.

**Findings:** The main pain score in ketamine and metoclopramide group at the end of recovery, also at the 2<sup>nd</sup>, 6<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup>, 24<sup>th</sup> postoperative hours, was significantly lower than ketamine and fentanyl group ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Preventive administration of ketamine and metoclopramide causes more reduction in postoperative pain than ketamine and fentanyl and is not associated with any severe postoperative complication.

**Keywords:** Postoperative pain, Metoclopramide, Ketamine, Fentanyl

**Citation:** Heidari-Tabaee-Zavare SM, Qanavi M, Raeesi L. **Comparing the Preventive Effect of Combination of Ketamine with Metoclopramide or Fentanyl on the Postoperative Pain after Laparoscopic Cholecystectomy under General Anesthesia.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(347): 1357-69

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

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

3- Nurse Anesthetist, Operating Room, Alzahra Hospital, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Mehran Qanavi, Email: mehran.qanavi@gmail.com



## کاهش خونریزی حین عمل فیوژن خلفی ستون فقرات با تجویز فیبرینوژن

دکتر علیرضا پورنجفیان<sup>۱</sup>، دکتر محمدرضا قدرتی<sup>۲</sup>، دکتر مسعود محسنی<sup>۳</sup>، دکتر علی اکبر قمری<sup>۴</sup>،  
دکتر فرحناز صادقی<sup>۴</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** جراحی‌های ستون فقرات اغلب با میزان بالایی از خونریزی حین و پس از عمل همراه است. پیشتر نشان داده شده است که سطح فیبرینوژن سرم، عامل تعیین کننده‌ی میزان خونریزی حین یا پس از عمل می‌باشد. هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر انفوزیون پروفیلاکتیک فیبرینوژن در بیماران داوطلب عمل فیوژن خلفی ستون فقرات از نظر جلوگیری از خونریزی بود.

**روش‌ها:** در مجموع، ۴۱ بیمار داوطلب عمل فیوژن خلفی ستون فقرات به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و پس از القای بیهوشی، یک گرم فیبرینوژن (گروه مداخله، شامل ۲۱ بیمار) یا دارونما (گروه شاهد، شامل ۲۰ بیمار) به صورت وریدی دریافت کردند. تغییرات سطح سرمی هموگلوبین و فیبرینوژن، میزان خونریزی حین عمل و میزان نیاز به ترانسفوزیون خون، در دو گروه مقایسه شد.

**یافته‌ها:** در حالی که تغییرات سطح سرمی هموگلوبین و فیبرینوژن قبل و پس از عمل در دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت، متوسط میزان حجم خون از دست رفته (۱۵۷/۹ ± ۵۳۳/۳ در برابر ۱۳۰/۰ ± ۶۷۹/۰ میلی‌لیتر،  $P = ۰/۰۰۳$ ) و میزان نیاز به ترانسفوزیون خون (۰ در برابر ۳۰ درصد،  $P = ۰/۰۳۰$ ) در گروه شاهد به طور معنی‌داری بیشتر بود.

**نتیجه‌گیری:** انفوزیون پروفیلاکتیک فیبرینوژن در بیماران داوطلب عمل فیوژن خلفی ستون فقرات، به طور معنی‌داری میزان خونریزی حین عمل و میزان نیاز به ترانسفوزیون خون را کاهش می‌دهد.

**واژگان کلیدی:** فیبرینوژن، خونریزی، فیوژن خلفی ستون فقرات

**ارجاع:** پورنجفیان علیرضا، قدرتی محمدرضا، محسنی مسعود، قمری علی اکبر، صادقی فرحناز. کاهش خونریزی حین عمل فیوژن خلفی ستون فقرات با تجویز فیبرینوژن. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۴۷): ۱۳۷۹-۱۳۷۰

## مقدمه

عمل فیوژن خلفی ستون فقرات اغلب با خطر خونریزی زیادی حین و پس از عمل همراه می‌باشد؛ به طوری که بیشتر بیماران، به انتقال خون و فرآورده‌های خونی نیاز پیدا می‌کنند (۱). خونریزی

حین یا پس از عمل از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است. این وضعیت در تمامی دنیا به عنوان قاتل شماره‌ی یک در اتاق عمل شناخته می‌شود (۲-۳). کاهش خونریزی جهت حفظ ثبات همودینامیک بیمار و بهبود فیلد جراحی حایز اهمیت است و

۱- استادیار، گروه بیهوشی، مرکز آموزشی درمانی فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲- دانشیار، گروه بیهوشی، مرکز آموزشی درمانی فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳- استادیار، گروه بیهوشی، بیمارستان رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۴- دستیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز آموزشی درمانی فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

در جراحی‌های ستون فقرات، نقش فیبرینوژن در این زمینه کمتر مورد توجه قرار گرفته است (۲۱). بر این اساس، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی نتایج انفوزیون پروفیلاکتیک فیبرینوژن در کاهش خون‌ریزی اعمال جراحی فیوژن خلفی ستون فقرات بود.

### روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دو سوکور بود و ۴۵ بیمار داوطلب جراحی خلفی ستون فقرات در آن شرکت کردند. مشارکت کنندگان دارای سطح فیبرینوژن سرمی قبل از عمل بین ۲۰۰-۴۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، کلاس بیهوشی ASA I یا II (American Society of Anesthesiologists) سن ۶۰-۱۸ سال و شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) کمتر از ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع بودند و جهت انجام جراحی غیر اورژانسی، طی سال ۱۳۹۳ به مرکز آموزشی-درمانی فیروزگر تهران مراجعه کرده بودند. بیماران در صورت داشتن سابقه‌ی عمل فیوژن خلفی ستون فقرات، ابتلا به بیماری‌های تنفسی، قلبی-عروقی، عروق مغزی، کبدی، کلیوی، انعقادی و دیابت قندی، مصرف بتابلوکر، کلسیم بلوکر، دیگوکسین، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، آنتی‌کواگولانت و کلونیدین، سوء مصرف الکل و دارو، وجود تومور در ناحیه‌ی جراحی، گسترش ناحیه‌ی عمل بیش از سه سطح، هر گونه خون‌ریزی بیش از حد و غیر طبیعی که نیاز به تجویز فاکتورهای انعقادی داشته باشد و مدت عمل جراحی بیشتر از چهار ساعت، از مطالعه حذف شدند.

مطالعه‌ی حاضر به تأیید کمیته‌ی اخلاقی دانشگاه

موجب کاهش نیاز به انتقال فرآورده‌های خونی و در نتیجه، کاهش خطر عوارض ناشی از آن مانند واکنش‌های همولیتیک و غیر همولیتیک، آسیب حاد عفونت‌های ویروسی و باکتریایی، هیپوترمی و اختلالات انعقادی می‌شود (۴-۵).

مطالعات گذشته نشان داده است که مایع درمانی و یا انفوزیون گلوبول قرمز فشرده جهت جبران خون از دست رفته، موجب رقیق شدن خون و کاهش غلظت فاکتورهای انعقادی از جمله فیبرینوژن می‌گردد (۶). تحقیقات مختلفی با موضوع امکان کاهش خون‌ریزی حین عمل جراحی با روش‌های مختلف شامل القای هیپوتانسیون کنترل شده‌ی حین عمل، تزریق داروهای مختلف حین جراحی و یا تغییر در نحوه‌ی تهویه با فشار مثبت حین بیهوشی بیماران انجام شده است؛ هدف همه‌ی آن‌ها، کاستن از خون‌ریزی حین عمل و نیاز کمتر به ترانسفوزیون گلوبول قرمز و فرآورده‌های خونی حین و پس از عمل و اجتناب از عوارض تحمیلی آن بوده که در بسیاری از موارد نتایج مثبتی نیز به دنبال داشته است (۷-۱۱). همچنین، در بسیاری از مطالعات گزارش شده است که تزریق پروفیلاکتیک فیبرینوژن حین جراحی، منجر به کاهش خون‌ریزی می‌شود و به دلیل اهمیت آن در مسأله‌ی انعقاد، نقش فیبرینوژن سرم در تثبیت وضعیت همودینامیک طی و پس از عمل همواره مورد توجه بوده است. در مطالعات پیشین، اهمیت حفظ سطح فیبرینوژن سرم جهت جلوگیری از بروز خون‌ریزی در بیماران داوطلب جراحی عروق کرونر، زنان باردار حین زایمان و بیماران دچار تروما مورد تأکید بوده است (۲۰-۱۲).

با وجود اهمیت خون‌ریزی‌های حین و پس از عمل

(SPO<sub>2</sub>) و نیز ECG (Electrocardiography)، از بیماران رگ محیطی گرفته شد. بیماران قبل از القای بیهوشی، ۵ میلی لیتر نرمال سالین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند. به عنوان پیش‌دارو، ۲۵ میکروگرم میدازولام و ۳ میکروگرم فنتانیل به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تجویز گردید. القای بیهوشی با ۲ میلی گرم پروپوفول و ۰/۵ میلی گرم آتراکوریوم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن انجام شد.

در گروه مداخله پس از القای بیهوشی، ۱ گرم فیبریونژن در ۱۰۰ سی سی نرمال سالین طی ۵ دقیقه و در بیماران گروه شاهد نیز نرمال سالین با همان حجم و به همان شیوه تزریق شد. علت انتخاب دوز مذکور، بررسی مطالعات قبلی، مقدار طبیعی فیبریونژن سرم در بیماران و جلوگیری از افزایش بیش از حد آن در خون و جلوگیری از عوارض ترومبوتیک بود؛ چرا که، با افزایش سطح سرمی فیبریونژن به بالاتر از ۵ گرم بر لیتر، خطر ترومبوز عروقی افزایش می‌یابد (۲۲).

نگهداری بیهوشی با تزریق ۱۰۰ میکروگرم پروپوفول و ۱۰ میکروگرم آتراکوریوم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هر دقیقه و ۰/۱ میلی گرم مورفین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ابتدای عمل صورت پذیرفت. مانیتورینگ BIS (Bispectral index) انجام شد و عمق بیهوشی کمتر از ۵۰ نگه داشته شد. در صورت عدم کاهش MAP (Mean arterial pressure) در حد ۶۰-۷۰ میلی متر جیوه، ابتدا دوز پروپوفول تا ۱۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم افزایش یافت و در صورت عدم کاهش، از تزریق وریدی نیتروگلیسرین با دوز ۵ تا ۲۰ میکروگرم در دقیقه استفاده شد.

علوم پزشکی ایران رسیده و با شماره‌ی IRCT201307304969N8 در سامانه‌ی کارآزمایی بالینی ثبت شده است. از تمامی بیماران شرکت کننده رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه اخذ گردید.

بر اساس منابع موجود (۱)، متوسط میزان خونریزی در کسانی که تحت عمل جراحی فیونژن خلفی ستون فقرات قرار می‌گیرند، حدود  $1200 \pm 300$  سی سی می‌باشد. انتظار می‌رود که با تجویز فیبریونژن قبل از شروع عمل، این مقدار خونریزی به ۹۰۰ سی سی کاهش پیدا کند. با در نظر گرفتن  $\alpha = 0/05$ ،  $\beta = 0/1$ ،  $\sigma = 300$  و  $\delta = 300$ ، حجم نمونه‌ی لازم برای نشان دادن ۳۰۰ سی سی اختلاف بین دو گروه، از فرمول زیر محاسبه گردید:

$$2N = \sum \times (Z1 - \alpha/2 + Z1 - \beta) 2 \times \sigma^2 / \delta^2$$

برای هر گروه، ۲۱ بیمار در نظر گرفته شد که جهت اطمینان از حجم نمونه‌ی کافی، ۴۵ بیمار به مطالعه وارد و با استفاده از بلوک‌های تصادفی‌سازی، به دو گروه تقسیم شدند. جهت کورسازی، دو گروه با حروف الف و ب کدگذاری گردیدند. افراد دخیل در جمع‌آوری اطلاعات، از این کدها مطلع نبودند و افشای کدها تنها پس از تجزیه و تحلیل آماری صورت گرفت. اقدامات حفاظتی و پیش‌گیرانه از حوادث ترومبوتیک، طبق معمول بخش جراحی اعصاب با استفاده از بانداژ اندام تحتانی و یا پوشیدن جوراب واریس توسط بیمار در همه‌ی موارد انجام گرفت.

پس از مانیتورینگ معمول شامل میزان NIBP (Non-invasive blood pressure)، ETCO<sub>2</sub> و (End-tidal CO<sub>2</sub>) Arterial oxygen saturation

از ۵۰ ضربان در دقیقه به مدت بیشتر از ۶۰ ثانیه مشاهده می‌شد، ۰/۵ میلی‌گرم آتروپین وریدی مورد استفاده قرار می‌گرفت. موارد مصرف و تجویز خون طبق پروتکل توصیه شده بود (۲۳). بیمار پس از کسب حداقل ۹ نمره از ۱۰ امتیاز معیارهای Aldrete (مطابق استاندارد)، از ریکاوری ترخیص می‌شد.

سطح هموگلوبین و فیبریونژن سرم قبل و ۲۴ ساعت بعد از عمل، میزان خون‌ریزی، میزان خون ترانسفوزیون شده و مدت زمان عمل جراحی در تمام بیماران ثبت گردید. در انتهای عمل جراحی و همچنین طی روزهای بستری در بخش، اندام تحتانی بیمار از جهت بروز احتمالی تورم، درد، رنگ‌پریدگی یا احتقان، طبق برنامه‌ی مشخص بخش توسط پرستار مربوط بررسی می‌گردید.

برای مقایسه‌ی داده‌های کمی و کیفی به ترتیب از آزمون‌های Independent t و  $\chi^2$  یا Fisher exact و جهت مقایسه‌ی تغییرات متغیرهای کمی در دو گروه، از آزمون اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شد. در نهایت داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.  $P < 0/050$  به عنوان سطح معنی‌داری داده‌ها در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

۴ بیمار به علت نداشتن معیارهای لازم از بررسی خارج شدند و در نهایت ۲۱ بیمار در گروه مداخله و ۲۰ بیمار در گروه شاهد مطالعه را به اتمام رساندند و داده‌ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. اطلاعات کلی بیماران دو گروه در جدول ۱ ارائه شده است. بر این اساس، دو گروه از نظر جنس، سن، وزن، قد،

تمام بیماران در وضعیت دمر (Prone) همراه با ملاحظات مربوط و توسط یک جراح ثابت تحت عمل جراحی قرار گرفتند. تهویه‌ی مکانیکی در همه‌ی بیماران با استفاده از دستگاه بیهوشی Fabius plus (Drager company, Germany) با مشخصات حجم جاری ۱۰ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، تعداد تنفس ۱۰ بار در دقیقه، حداکثر فشار ( $P_{Max}$ ) ۳۵ سانتی‌متر آب، نسبت دم به بازدم ۱ به ۲ و مخلوط اکسیژن با نیتروس اکسید ( $N_2O$ ) به نسبت ۵۰ به ۵۰ درصد صورت گرفت.

با استفاده از کاپنوگراف و تغییر در تعداد تنفس،  $ETCO_2$  حدود ۳۵-۳۰ میلی‌متر جیوه نگه داشته شد. حجم خون‌ریزی بر اساس خون جمع شده در ساکشن و گازهای آغشته به خون (گاز کامل آغشته به خون معادل ۲۰ میلی‌لیتر، گاز نیمه آغشته به خون معادل ۱۰ میلی‌لیتر و گاز کم آغشته به خون معادل ۵ میلی‌لیتر خون‌ریزی بود) محاسبه گردید. در صورت تجاوز میزان خون‌ریزی از حد اندازه‌گیری شده بر اساس فرمول تخمین مقدار مجاز، کیسه‌ی گلوبول قرمز فشرده تزریق می‌شد (۲۳).

در صورت کاهش فشار خون تا حد MAP کمتر از ۶۰ میلی‌متر جیوه، ابتدا تزریق نیتروگلیسرین کاهش یافته و یا قطع می‌شد و سپس دوز تزریق پروپوفول تا حد ۱۰۰ و ۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم کاهش پیدا می‌کرد و فشار خون بیمار با استفاده از مایعات مورد استفاده حین عمل، اصلاح می‌گردید. در صورت عدم بهبود فشار خون، از ۱۰ میلی‌گرم ادفرین وریدی استفاده می‌شد.

چنانچه کاهش ناگهانی ضربان قلب تا حد کمتر از ۵۰ ضربان در دقیقه و یا کاهش تدریجی آن به کمتر

BMI، کلاس بیهوشی ASA و مدت عمل جراحی تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند.

متغیرهای مطالعه در دو گروه قبل و پس از مداخله (مقایسه‌ی دو گروه) در جدول ۲ نشان داده شده است. بین تغییرات سطح سرمی هموگلوبین و فیبریونژن قبل و بعد از مداخله در دو گروه تفاوت

آماري معنی‌داری مشاهده نشد. با این وجود، متوسط میزان خونریزی و درصد فراوانی نیازمندی انتقال خون در گروه شاهد به طور معنی‌داری بیشتر بود. علایم و شکایتی مبنی بر احتمال بروز وقایع ترومبوتیک و آمبولیک طی مدت بستری در بیماران گزارش نگردید.

جدول ۱. مقایسه‌ی اطلاعات دموگرافیک و پایه در گروه مداخله (فیبریونژن) و شاهد

مقدار P	گروه درمانی		متغیر
	شاهد (۲۰ نفر)	مداخله (۲۱ نفر)	
	تعداد (درصد)		
۰/۴۸۰	۱۶ (۸۰/۰)	۱۴ (۶۶/۷)	مذکر
	۴ (۲۰/۰)	۷ (۳۳/۳)	مؤنث
۰/۲۱۰	۱۰ (۵۰/۰)	۱۵ (۷۱/۴)	I
	۱۰ (۵۰/۰)	۶ (۲۸/۶)	II
	میانگین ± انحراف معیار		
۰/۱۷۰	۴۴/۶۷ ± ۱۳/۸۸	۳۱/۸۶ ± ۱۲/۳۰	سن (سال)
۰/۹۶۰	۷۸/۸۶ ± ۱۲/۹۹	۷۸/۶۸ ± ۱۱/۷۷	وزن (کیلوگرم)
۰/۱۴۰	۱۷۲/۷۱ ± ۶/۶۵	۱۶۸/۶ ± ۸/۱۷	قد (سانتی‌متر)
۰/۹۶۰	۲۴/۷۵ ± ۳/۱۰	۲۴/۸ ± ۳/۰۹	BMI (کیلوگرم بر مترمربع)
۰/۴۸۰	۱۱۸/۲۵ ± ۲۸/۷۷	۱۰۹/۰۴ ± ۴۴/۲۶	مدت عمل جراحی (دقیقه)

ASA: American Society of Anesthesiologists; BMI: Body mass index

$P < 0/050$  به عنوان سطح معنی‌داری داده‌ها در نظر گرفته شد.

جدول ۲. متغیرهای مطالعه در دو گروه بررسی شده

مقدار P	گروه درمانی		متغیر
	شاهد (۲۰ نفر)	مداخله (۲۱ نفر)	
	میانگین ± انحراف معیار		
۰/۲۴۰	۱۲/۹ ± ۲/۱	۱۳/۸ ± ۱/۹	قبل از مداخله
	۱۱ ± ۱/۶	۱۱/۴ ± ۱/۵	پس از مداخله
۰/۳۱۰	۲۸۷/۳ ± ۷۵/۹	۲۴۸/۶ ± ۱۰۳/۴	قبل از مداخله
	۲۰۴/۴ ± ۸۵/۷	۲۹۹/۳ ± ۱۴۱/۷	پس از مداخله
۰/۰۰۳	۶۷۹/۰ ± ۱۳۰/۰	۵۳۳/۳ ± ۱۵۷/۹	میزان خونریزی (میلی لیتر)
	تعداد (درصد)		
۰/۰۳۰	۴ (۲۰)	۰ (۰)	یک کیسه
	۲ (۱۰)	۰ (۰)	دو کیسه

$P < 0/050$  به عنوان سطح معنی‌داری داده‌ها در نظر گرفته شد.

## بحث

مطالعه‌ی حاضر به بررسی تأثیر انفوزیون پروفیلاکتیک فیبرینوژن در بیماران داوطلب جراحی فیوژن خلفی ستون فقرات در جهت جلوگیری یا کاهش شدت خونریزی حین عمل پرداخت. بر این اساس، نشان داده شد که تجویز پروفیلاکتیک فیبرینوژن علاوه بر کاهش ۲۲ درصدی حجم خونریزی، میزان نیاز به دریافت خون حین عمل را نیز به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. بیشتر مطالعاتی که پیش‌تر در این زمینه انجام شده بود، نتایجی مشابه تحقیق حاضر داشتند و اثر فیبرینوژن حین عمل بر کاهش خونریزی حین و پس از عمل تأیید گردید.

تحقیقات متعددی ثابت کرده است که غلظت پلاسمایی فیبرینوژن حین جراحی، تعیین‌کننده‌ی حجم خونریزی و نیاز به ترانسفوزیون خون است (۲۴-۲۵، ۱۴). Ucar و همکاران مطالعه‌ی خود را بر روی ۹۷ بیمار داوطلب جراحی Bypass عروق کرونر انجام دادند و به این نتیجه رسیدند که سطح فیبرینوژن در حین عمل به طور قابل توجهی با میزان ترشح Chest tube، ۴۸ ساعت پس از جراحی مرتبط بود (۲۴). در مطالعه‌ی Blome و همکاران، ارتباط مشابهی بین غلظت فیبرینوژن و حجم خونریزی ۲۴ ساعته در بیماران Bypass قلبی مشاهده گردید (۲۵).

Karlsson و همکاران در مطالعه‌ی تصادفی آینده‌نگر خود، به ارزیابی اثرات انفوزیون پروفیلاکتیک ۲ گرم فیبرینوژن (معادل ۱۸-۳۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) در ۲۰ بیمار داوطلب جراحی Bypass قلبی پرداختند. بیماران مورد مطالعه‌ی آنان به دو گروه تقسیم شدند که گروه اول فیبرینوژن دریافت نمودند و گروه دوم آن را دریافت

نکردند. پس از جراحی، سطح فیبرینوژن در گروه مداخله (مانند مطالعه‌ی حاضر) به طور قابل توجهی افزایش داشت، اما این مقدار در گروه شاهد بدون تغییر باقی ماند که می‌توانست نقش اصلی در کاهش خونریزی داشته باشد (۱۴). در مطالعه‌ی Karlsson و همکاران، میزان خونریزی در گروه دریافت‌کننده‌ی فیبرینوژن حدود ۳۲ درصد نسبت به گروه شاهد کاهش پیدا کرده بود (۱۴)؛ در حالی که این مقدار در تحقیق حاضر ۲۲ درصد تخمین زده شد. البته رعایت تمام موارد در حین جراحی از جمله پوزیشن عمل و نوع هموستاز توسط جراح می‌تواند در این امر مؤثر باشد.

مطالعات آینده و گذشته‌نگر نیز نشان داده است که تجویز فیبرینوژن در طی جراحی قلب، موجب کاهش نیاز به تزریق خون و بروز خونریزی حین عمل می‌شود و نتایج مثبت تحقیق حاضر در راستای یافته‌های این محققان مورد تأیید می‌باشد (۲۶-۲۸). نتایج مطالعه‌ی Shibata و همکاران که به ارزیابی ارتباط بین سطح پایین فیبرینوژن (کمتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) و شدت خونریزی بعد از زایمان پرداخت، نشان داد که تزریق زود هنگام FFP (Fresh frozen plasma) در زنان دچار خونریزی بعد از زایمان و با سطح پایین فیبرینوژن، ممکن است از پیامدهای نامطلوب جلوگیری نماید (۱۷). این امر با توجه به نقش مهم فیبرینوژن در امر هموستاز به خصوص در زنان باردار که در معرض اختلالات متعدد انعقادی و خطر خونریزی و مرگ ناشی از آن قرار دارند، می‌تواند استفاده‌ی زود هنگام از این دارو را در موارد خونریزی شدید یا کنترل نشده توجیه کند.

تأثیر بگذارند و همچنین، وجود مرگ و میر با علل غیر از خون‌ریزی، نمی‌توان منکر اثرات مفید فیبرینوژن بود و با توجه به کنار گذاشته شدن موارد خدشه وارد کننده در مطالعه‌ی حاضر، تفاوت موجود قابل قبول می‌باشد. مجموعه موارد ذکر شده نشان می‌دهد که استفاده از فیبرینوژن پروفیلاکتیک قبل از جراحی الکتیو (یا هرچه سریع‌تر در وضعیت‌های اورژانسی)، شروع کوآگولوپاتی (Coagulopathy) را به تأخیر می‌اندازد و پیامد بالینی بیماران را بهبود می‌بخشد.

پژوهش حاضر به ارزیابی اثر درمان پروفیلاکتیک فیبرینوژن بر میزان خون‌ریزی و نیاز به دریافت انفوزیون در بیماران داوطلب جراحی فیوژن خلفی ستون فقرات پرداخت. تاکنون مطالعات زیادی در این زمینه انجام نشده است.

Carling و همکاران به ارزیابی رابطه‌ی بین فیبرینوژن، خون‌ریزی و نیاز به ترانسفوزیون پس از جراحی اسکولیوز پرداختند. در تحقیق آنان ۸۲ بیمار که قرار بود تحت جراحی اسکولیوز ایدیوپاتیک قرار بگیرند، مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که غلظت حین عمل فیبرینوژن، عامل محدود کننده‌ی برای هموستاز پس از عمل اسکولیوز می‌باشد. اندازه‌گیری فیبرینوژن حین عمل جراحی، اطلاعات بیشتری را درباره‌ی حجم خون‌ریزی و نیاز به ترانسفوزیون نسبت به تست‌های استاندارد غربالگری ارائه می‌دهد (۲۱).

از جمله محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر، می‌توان به حجم نمونه‌ی کم به دلیل محدودیت زمانی، تزریق مقدار ثابت فیبرینوژن بدون در نظر گرفتن وزن بیماران و عدم پیگیری عوارض بلند مدت ناشی از جراحی در بیماران اشاره نمود.

Charbit و همکاران نیز در تحقیق خود به این نتیجه رسیدند که اندازه‌گیری ساده‌ی فیبرینوژن می‌تواند خطر خون‌ریزی شدید پس از زایمان را پیش‌بینی نماید و فیبرینوژن نیز می‌تواند برای کنترل خون‌ریزی بعد از زایمان مورد استفاده قرار گیرد (۱۶). Schochl و همکاران مطالعه‌ای را بر روی ۳۲۳ بیمار دچار تروما انجام دادند و گزارش کردند که سطح سرمی فیبرینوژن پایین بیماران در هنگام پذیرش، پیش‌بینی کننده‌ی احتمال انفوزیون شدید خون می‌باشد (۲۹). Rourke و همکاران به ارزیابی ۵۱۷ بیمار دچار تروما پرداختند و نتیجه‌گیری کردند که سطح فیبرینوژن در هنگام پذیرش بیمار، عامل پیش‌بینی کننده‌ی مستقلی برای مرگ و میر ۲۴ ساعته و ۲۸ روزه می‌باشد (۳۰). نتایج مطالعه‌ی Thorarinsdottir و همکاران نیز نشان داد که تجویز فیبرینوژن در خون‌ریزی شدید، موجب افزایش غلظت فیبرینوژن و کاهش معنی‌دار نیاز به انفوزیون خون می‌گردد (۳۱).

Wafaisade و همکاران پژوهشی را به صورت گذشته‌نگر بر روی ۲۹۴ بیمار دچار تروما انجام دادند تا تأثیر تجویز فیبرینوژن بر پیامد بالینی آن‌ها را مشخص نمایند (۳۲). اگرچه مرگ و میر ۶ ساعته به طور معنی‌داری در گروه فیبرینوژن کاهش پیدا کرد، اما میزان کلی مرگ و میر بین دو گروه تفاوتی نداشت. در مطالعه‌ی آنان بر خلاف تحقیق حاضر، میزان نیاز به دریافت خون در گروه فیبرینوژن کاهش یافته را نشان نداد (۳۲). با توجه به تعداد و تنوع بیماران بررسی شده و این‌که عوامل و مکانیسم‌های مختلفی (مانند هیپوترمی، محل و شدت ضایعات در اثر ترومای وارد شده و...) می‌تواند بر مقدار خون‌ریزی

## نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که فیبرینوژن نقشی کلیدی در حین خونریزی حاد ایفا می‌نماید و هدف مهمی جهت جلوگیری و قطع خونریزی به شمار می‌رود. بر این اساس، فیبرینوژن باعث کاهش خونریزی و نیاز به دریافت فرآورده‌های خونی در بیماران داوطلب جراحی فیوژن خلفی ستون فقرات می‌گردد. با توجه به پیامدهای نامطلوب ناشی از خونریزی و کواگولوپاتی در بیمارانی که تحت جراحی قرار می‌گیرند، محققان مطالعه توصیه می‌کنند که این درمان به صورت پروفیلاکتیک در تمام جراحی‌های دارای شانس خونریزی بالا، مورد استفاده قرار گیرد.

## تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتر علی‌اکبر قمری، جهت اخذ درجه‌ی تخصص در رشته‌ی بیهوشی می‌باشد که با شماره‌ی ۱۱۸۰ در معاونت پژوهش و فن‌آوری دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران تصویب شده است. از تکنسین‌های بیهوشی بیمارستان فیروزگر که در امور مربوط به مانیتورینگ، تهیه‌ی داروها و برقراری انفوزیون مورد نیاز در حین بیهوشی بیماران مشارکت نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید. لازم به ذکر است که تمام منابع مورد نیاز، توسط بیمارستان فیروزگر و با تأیید معاونت پژوهش و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی ایران تأمین گردیده است.

## References

- Smorgick Y, Baker KC, Bachison CC, Herkowitz HN, Montgomery DM, Fischgrund JS. Hidden blood loss during posterior spine fusion surgery. *Spine J* 2013; 13(8): 877-81.
- Irita K. Risk and crisis management in intraoperative hemorrhage: Human factors in hemorrhagic critical events. *Korean J Anesthesiol* 2011; 60(3): 151-60.
- Irita K. Present status of critical hemorrhage and its management in the operating room. *Rinsho Byori* 2014; 62(12): 1275-9.
- Yang L, Vuylsteke A, Gerrard C, Besser M, Baglin T. Postoperative fibrinogen level is associated with postoperative bleeding following cardiothoracic surgery and the effect of fibrinogen replacement therapy remains uncertain. *J Thromb Haemost* 2013; 11(8): 1519-26.
- McQuilten ZK, Crighton G, Engelbrecht S, Gotmaker R, Brunskill SJ, Murphy MF, et al. Transfusion interventions in critical bleeding requiring massive transfusion: a systematic review. *Transfus Med Rev* 2015; 29(2): 127-37.
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30(6): 270-382.
- Yuan L, Bao NR, Zhao JN. Progress on hidden blood loss after hip replacement. *Zhongguo Gu Shang* 2015; 28(4): 378-82. [In Chinese].
- Iorio J, Bennett JT, Orlando G, Singla A, Dakwar E, Bonet H, et al. Does Amicar affect blood loss in patients with adolescent idiopathic scoliosis treated with pedicle screws and Ponte osteotomies? *Surg Technol Int* 2013; 23: 291-5.
- Dhawale AA, Shah SA, Sponseller PD, Bastrom T, Neiss G, Yorgova P, et al. Are antifibrinolytics helpful in decreasing blood loss and transfusions during spinal fusion surgery in children with cerebral palsy scoliosis? *Spine (Phila Pa 1976)* 2012; 37(9): E549-E555.
- Samdani AF, Torre-Healy A, Asghar J, Herlich AM, Betz RR. Strategies to reduce blood loss during posterior spinal fusion for neuromuscular scoliosis: a review of current techniques and experience with a unique bipolar electrocautery device. *Surg Technol Int* 2008; 17: 243-8.
- Thompson GH, Florentino-Pineda I, Armstrong DG, Poe-Kochert C. Fibrinogen levels following Amicar in surgery for idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007; 32(3): 368-72.
- Aawar N, Alikhan R, Bruynseels D, Cannings-John R, Collis R, Dick J, et al. Fibrinogen concentrate versus placebo for treatment of postpartum haemorrhage: study protocol for a



- randomised controlled trial. *Trials* 2015; 16: 169.
13. Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, Baghaei F, Skrtic S, Jeppsson A. Prophylactic fibrinogen infusion in cardiac surgery patients: effects on biomarkers of coagulation, fibrinolysis, and platelet function. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17(4): 396-404.
  14. Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, Baghaei F, Flinck A, Skrtic S, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost* 2009; 102(1): 137-44.
  15. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, Levrat A, Massignon D, Berland M, et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. *BJOG* 2009; 116(8): 1097-102.
  16. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007; 5(2): 266-73.
  17. Shibata Y, Shigemi D, Ito M, Terada K, Nakanishi K, Kato M, et al. Association between fibrinogen levels and severity of postpartum hemorrhage in singleton vaginal deliveries at a Japanese perinatal center. *J Nippon Med Sch* 2014; 81(2): 94-6.
  18. Hannon M, Quail J, Johnson M, Pugliese C, Chen K, Shorter H, et al. Fibrinogen and prothrombin complex concentrate in trauma coagulopathy. *J Surg Res* 2015; 196(2): 368-72.
  19. Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood* 2015; 125(9): 1387-93.
  20. Davenport R. Coagulopathy following major trauma hemorrhage: lytic, lethal and a lack of fibrinogen. *Crit Care* 2014; 18(3): 151.
  21. Carling MS, Jeppsson A, Wessberg P, Henriksson A, Baghaei F, Brisby H. Preoperative fibrinogen plasma concentration is associated with perioperative bleeding and transfusion requirements in scoliosis surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36(7): 549-55.
  22. Koster T, Rosendaal FR, Reitsma PH, van der Velden PA, Briet E, Vandenbroucke JP. Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms--the Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1994; 71(6): 719-22.
  23. Miller RD. Transfusion therapy. In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher L, Wiener-Kronish JP, Young WL. *Miller's anesthesia*. 7<sup>th</sup> ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2010. p. 1739-44.
  24. Ucar HI, Oc M, Tok M, Dogan OF, Oc B, Aydin A, et al. Preoperative fibrinogen levels as a predictor of postoperative bleeding after open heart surgery. *Heart Surg Forum* 2007; 10(5): E392-E396.
  25. Blome M, Isgro F, Kiessling AH, Skuras J, Haubelt H, Hellstern P, et al. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost* 2005; 93(6): 1101-7.
  26. Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth* 2009; 102(6): 785-92.
  27. Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, Hagl C, Raymondos K, Scheinichen D, et al. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth* 2010; 104(5): 555-62.
  28. Solomon C, Schochl H, Hanke A, Calatzis A, Hagl C, Tanaka K, et al. Haemostatic therapy in coronary artery bypass graft patients with decreased platelet function: comparison of fibrinogen concentrate with allogeneic blood products. *Scand J Clin Lab Invest* 2012; 72(2): 121-8.
  29. Schochl H, Cotton B, Inaba K, Nienaber U, Fischer H, Voelckel W, et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care* 2011; 15(6): R265.
  30. Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost* 2012; 10(7): 1342-51.
  31. Thorarinsdottir HR, Sigurbjornsson FT, Hreinsson K, Onundarson PT, Gudbjartsson T, Sigurdsson GH. Effects of fibrinogen concentrate administration during severe hemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54(9): 1077-82.
  32. Wafaisade A, Lefering R, Maegele M, Brockamp T, Mutschler M, Lendemans S, et al. Administration of fibrinogen concentrate in exsanguinating trauma patients is associated with improved survival at 6 hours but not at discharge. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74(2): 387-3.

## Reduction of Intraoperative Bleeding with Fibrinogen Administration in Posterior Spinal Fusion Surgery

Alireza Pournajafian MD<sup>1</sup>, Mohammadreza Ghodraty MD<sup>2</sup>, Masood Mohseni MD<sup>3</sup>,  
Ali Akbar Ghamari MD<sup>4</sup>, Farahnaz Sadeghi MD<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Spinal surgeries are frequently complicated with high rate of intra- and post-operative hemorrhage. It is shown that the serum fibrinogen level is a pivotal factor in determining the degree of intra- and post-operative hemorrhage. This study sought to examine the effect of prophylactic infusion of fibrinogen in preventing hemorrhage in candidates for posterior spinal fusion surgery.

**Methods:** 41 patients who were candidates for posterior spinal fusion surgery were randomly divided in two groups of intervention (21 patients) and control (20 patients), receiving either infusion of fibrinogen (1 g in 100 cc of normal saline infused within 5 minutes after induction) or placebo, respectively. Changes in serum hemoglobin and fibrinogen, the severity of intraoperative hemorrhage, and the need for blood transfusion were compared between the two groups.

**Findings:** While pre- and postoperative changes in serum hemoglobin and fibrinogen did not differ significantly between the two groups, the mean blood loss ( $533.3 \pm 157.9$  vs.  $679.0 \pm 130.0$  ml,  $P = 0.003$ ) and the need for blood transfusion (0 vs. 30 percent,  $P = 0.030$ ) were significantly higher in the control group.

**Conclusion:** Prophylactic infusion of fibrinogen in candidates for posterior spinal fusion surgery may significantly decrease the amount of intra-operative hemorrhage and the need for blood transfusion.

**Keywords:** Fibrinogen, Hemorrhage, Posterior spinal fusion surgery

**Citation:** Pournajafian A, Ghodraty M, Mohseni M, Ghamari AA, Sadeghi F. **Reduction of Intraoperative Bleeding with Fibrinogen Administration in Posterior Spinal Fusion Surgery.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(347): 1370-9

1- Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Firoozgar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Associate Professor, Department of Anesthesiology, Firoozgar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Rasool-e Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Resident, Department of Anesthesiology, School of Medicine AND Firoozgar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Alireza Pournajafian MD, Email: pournajafian.ar@iums.ac.ir

## سرطان پستان در حاملگی

منیره طوسی<sup>۱</sup>، دکتر سیمین همتی<sup>۲</sup>، دکتر محمد محمدیان پناه<sup>۳</sup>

## مقاله مروری

## چکیده

تومورهای بدخیم دومین علت شایع مرگ و میر در زنان در طی سنین باروری می‌باشند؛ اما وقوع سرطان در حین حاملگی نادر است و تنها ۰/۰۲ تا ۰/۱ درصد تمام حاملگی‌ها همراه با سرطان است. با افزایش میزان حاملگی در سنین بالا، شیوع سرطان حین بارداری نیز در حال افزایش است. سرطان پستان دومین سرطان شایع تظاهر کننده حین بارداری می‌باشد. سرطان پستان همراه با بارداری به سرطانی که در طی بارداری، شیردهی و یا یک سال بعد از زایمان بروز می‌کند، اطلاق می‌گردد. تغییرات فیزیولوژیک مربوط به بارداری و وجود جنین مهم‌ترین چالش‌ها در تشخیص و درمان زنان باردار هستند. نشانه‌ها و علائم حاملگی می‌تواند سرطان پستان را در یک خانم حامله پنهان کند و منجر به تأخیر در تشخیص سرطان شود. همچنین، به دلیل نگرانی از سلامتی جنین، محدودیت‌ها و موارد منع زیادی برای استفاده از روش‌های تشخیصی و درمانی در حین حاملگی وجود دارد. به دلیل فقدان مطالعات گروهی و کارآزمایی‌های بالینی بزرگ، پرسش‌های بسیاری در مورد پیامدهای تشخیص و درمان سرطان پستان در حاملگی بدون پاسخ باقی می‌ماند. در این مقاله، ما مهم‌ترین چالش‌ها و رویکردهای تشخیصی و درمانی در این گروه از بیماران را مرور می‌کنیم.

**واژگان کلیدی:** سرطان پستان، بارداری، تشخیص، جراحی، شیمی‌درمانی، رادیوتراپی

**ارجاع:** طوسی منیره، همتی سیمین، محمدیان پناه محمد. سرطان پستان در حاملگی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۴۷): ۱۳۹۰-۱۳۸۰

## مقدمه

سرطان دومین علت شایع مرگ و میر در زنان طی سنین باروری است (۱). وقوع سرطان در حین بارداری نادر است و تنها ۰/۰۲ تا ۰/۱ درصد تمام حاملگی‌ها با سرطان همراه می‌باشد. به نظر می‌رسد با افزایش سن بارداری، شیوع سرطان حین بارداری نیز افزایش می‌یابد. سرطان پستان، دهانه‌ی رحم، ملانوم بدخیم، لنفوم و تیروئید شایع‌ترین تومورهای بدخیمی هستند که حین بارداری تظاهر می‌کنند (۲). سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان شناخته شده است (۳) و همراه با سرطان دهانه‌ی رحم، به عنوان

شایع‌ترین سرطان‌های دوران بارداری عنوان شده‌اند. سرطان پستان دوران بارداری به سرطانی که در بارداری، شیردهی و یا یک سال بعد از زایمان بروز می‌کند، اطلاق می‌شود (۴).

## فراوانی سرطان پستان در بارداری

بروز سرطان پستان با افزایش سن بالا می‌رود؛ به طوری که در سنین ۳۰ تا ۴۰ سالگی، یک مورد از ۲۵۰ مورد و در سنین ۶۰ تا ۷۰ سالگی یک مورد از ۶۸ مورد می‌باشد. آمارها بیانگر آن است که حدود ۳ درصد از سرطان‌های پستان در بارداری و شیردهی

۱- کارشناس ارشد، گروه مامایی، دانشکده‌ی پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۲- دانشیار، گروه رادیوتراپی و آنکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استاد، گروه رادیوتراپی و آنکولوژی، مرکز تحقیقات کولورکتال، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

بروز می‌نماید (۵)، اما با توجه به افزایش سن ازدواج و بارداری در تمام نقاط جهان، این میزان در حال افزایش می‌باشد. سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در دوران بارداری و متوسط سن بیماران باردار و مبتلا ۳۳ تا ۳۴ سال است. با توجه به افزایش بروز سرطان پستان با افزایش سن، همراهی این سرطان با بارداری و شیردهی بسیار زیاد است (۶-۷). هرچند در کشور ما آمار دقیقی در این خصوص وجود ندارد، اما به دلیل شیوع کمتر سرطان دهانه‌ی رحم نسبت به غرب و نیز یک دهه جوان‌تر بودن سن متوسط سرطان پستان در زنان ایرانی، به نظر می‌رسد که سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در دوران بارداری باشد (۸-۱۰).

### تشخیص سرطان پستان در بارداری

در طول دوران بارداری بدن دچار تغییرات فیزیولوژیک قابل توجهی مانند بزرگ شدن و ندولاریتی پستان‌ها می‌گردد. این حالت می‌تواند ندول‌ها و توده‌های پستان را مخفی کرده، باعث تشخیص مشکل توده‌های کوچک یا پیش سرطانی در پستان شود. در بسیاری از موارد، این تغییرات با تورم ناشی از حاملگی اشتباه گرفته می‌شود و باعث تأخیر در تشخیص سرطان در دوران بارداری می‌گردد. در برخی مطالعات، تأخیر ۵ ماهه بین شروع علائم و درمان در این بیماران گزارش شده است (۵). همچنین، تحقیقی نشان داد که خطر تشخیص بیماری‌های متاستاتیک در زنان باردار ۲/۵ برابر می‌باشد و تشخیص در مرحله‌ی I سرطان پستان کمتر مشاهده می‌شود. به دلیل تغییرات فیزیولوژیک دوران بارداری، هرچه سن بارداری بیشتر شود، تشخیص سرطان مشکل‌تر می‌گردد (۱۱).

برای تشخیص سرطان پستان، باید معاینات پستان توسط خود زنان باردار و شیرده و یا توسط پزشک به عنوان بخشی از مراقبت‌های معمول دوران بارداری انجام گردد و وجود هرگونه توده‌ی مشکوک هرچه سریع‌تر و بدون تأخیر مورد ارزیابی قرار گیرد. به دلیل نگرانی در مورد جنین، ماموگرافی تشخیصی به طور معمول توصیه نمی‌گردد. با این حال، یک ماموگرافی دو طرفه‌ی پستان با استفاده از تجهیزات مدرن با اشعه‌ی کمتر از ۵۰ راد می‌تواند جهت تشخیص مؤثر باشد (۱۲). ماموگرافی در دوران بارداری به اندازه‌ی زمان غیر بارداری مفید نیست و حساسیت آن در بارداری به دلیل افزایش بافت غددی و میزان مایعات پستان کاهش می‌یابد، اما در صورت نیاز می‌توان از ماموگرافی در بارداری جهت تشخیص استفاده کرد؛ چرا که میزان اشعه با استفاده از پوشش سربی محافظ شکم توسط جنین کمتر از ۰/۰۴ میلی‌گری (mGy) است و این میزان اشعه خطرناک نیست (۱۳).

از شایع‌ترین علائم بدخیمی، بروز یک توده‌ی سفت و بدون درد در پستان است. بنابراین، در صورت بروز هر نوع توده‌ی توپر، باید پیگیری‌های لازم بدون توجه به بارداری انجام شود و قبل از این که فرض بر خوش‌خیم بودن توده گذاشته شود، باید هرچه سریع‌تر نمونه‌برداری از توده‌های مشکوک با استفاده از سوزن (Core biopsy) انجام گردد. کیست‌های ساده نیاز به درمان خاصی ندارند، اما در صورت علامت‌دار شدن ممکن است نیاز به آسپیراسیون داشته باشند (۱۳، ۷).

سونوگرافی پستان ابزار دقیق و ایمنی جهت تشخیص کیست‌ها از تومورهای جامد پستان می‌باشد

است، اما بهتر است از انجام سی تی اسکن به دلیل میزان قابل توجه اشعه خودداری گردد و می توان به جای آن از سونوگرافی و MRI (Magnetic resonance imaging) استفاده کرد. بنابراین، در بیماران مشکوک به متاستاز می توان از MRI بدون ماده ی حاجب در بررسی شکم و نیز استخوان ها استفاده نمود (۱۷-۱۶).

### مراحل سرطان پستان در بارداری

سرطان پستان در زنان غیر باردار و در کشورهای پیشرفته به طور عمده در مراحل I و II تظاهر می کند و در درصد کمتری از بیماران به مراحل III و IV می رسد. توزیع مراحل سرطان پستان در زمان تظاهر حین بارداری در مطالعه ای بررسی گردید که شامل مرحله ی I حدود ۲۸ درصد، مرحله ی II حدود ۳۰ درصد و مراحل III و IV حدود ۴۲ درصد می باشد (۱۸). بروز سرطان های التهابی پستان که از پیش آگهی ضعیف تری برخوردار هستند، در زنان باردار بیش از زنان غیر باردار است. به طور کلی تومورهای زنان باردار یا شیرده در مرحله ی پیشرفته تری نسبت به زنان غیر باردار بروز می کند (۷، ۳). اغلب سرطان های زنان از نوع Ductal مهاجم می باشند که اغلب با اندازه ی بزرگ، در مراحل بالا و با تهاجم عروق لنفی خود را نشان می دهند. اطلاعات بسیار کمی در مورد وضعیت گیرنده های هورمون های استروئیدی در دوران بارداری وجود دارد. به احتمال زیاد، زنان باردار مانند بسیاری از بیماران جوان مبتلا به سرطان پستان، دارای گیرنده های استروژن و پروژسترون منفی هستند. در حدود ۵۴ تا ۸۰ درصد تومورها در بارداری و شیردهی، تومورهای بدون

(۱۲). نمونه برداری سوزنی از بافت (FNA یا Fine needle aspiration) یکی از روش های با ارزش تشخیصی است که برای بیماران دارای ضایعات مشکوک پستان مورد استفاده قرار می گیرد، اما استفاده از این تکنیک در حین بارداری می تواند با افزایش خطر نتایج منفی یا مثبت کاذب همراه باشد. انجام نمونه برداری سوزنی به دلیل تکثیر سلولی زیاد در بارداری، خطر تشخیص مثبت کاذب را افزایش می دهد و از طرف دیگر، انجام ناموفق آن می تواند باعث نادیده گرفتن توده و گزارش منفی کاذب گردد (۱۴).

اگرچه نمونه برداری و برداشتن بافت تحت بی حسی موضعی در بارداری، به دلیل افزایش Vascularity و ادم، ممکن است مشکل ساز باشد و یا باعث افزایش خطر هماتوم بعد از عمل، عفونت و فیستول غدد شیری گردد، اما هیچ مدرکی دال بر خطر ساز بودن بیوپسی در بارداری برای مادر و جنین وجود ندارد. بنابراین، در صورتی که نیاز به نمونه برداری قطعه ای (Incisional) احساس گردد، باید این کار انجام شود و به نظر می رسد که نگرانی از فیستول شیری به دنبال نمونه برداری، یک برآورد بیش از واقعیت باشد. همچنین، انجام نمونه برداری به منظور تعیین وضعیت گیرنده های هورمونی با استفاده از تکنیک های شیمیایی و آزمایشگاهی برای درمان دقیق سرطان پستان ضروری به نظر می رسد (۱۵-۱۴). به طور کلی، تاباندن اشعه ی یونیزاسیون در دو هفته ی اول بارداری می تواند باعث مرگ جنین شود و تا هفته ی هشتم بارداری احتمال تأخیر رشد درون رحمی، میکروسفالی و عقب ماندگی ذهنی جنین افزایش می یابد. انجام رادیوگرافی قفسه ی سینه به دلیل تولید دوز پایین اشعه در بارداری قابل انجام

در مراحل I و II تظاهر پیدا می‌کنند. جراحی اولیه، درمان اصلی برای مرحله‌ی I و II سرطان پستان می‌باشد که می‌تواند در تمام دوره‌ی بارداری به کار گرفته شود. وقتی مادر نزدیک ترم باشد، درمان جراحی را می‌توان تا بعد از زایمان به تعویق انداخت. چنانچه بیمار در سه ماهه‌ی اول بارداری تمایلی به ادامه‌ی بارداری نداشته باشد، می‌توان بارداری را خاتمه داد و سپس درمان بیمار را مانند سایر بیماران غیر باردار انجام داد، اما اگر بیمار تمایل به ادامه بارداری داشته باشد، ابتدا باید تحت عمل جراحی قرار گیرد و از سه ماه دوم حاملگی، شیمی درمانی برای وی شروع شود. نوع جراحی در سه ماهه‌ی اول به دلیل ممنوعیت استفاده از رادیوتراپی، اغلب به صورت Mastectomy است. جراحی در مراحل اولیه‌ی بیماری می‌تواند با افزایش میزان وزن کم هنگام تولد به علت نارسی، محدودیت رشد داخل رحمی و مرگ و میر نوزاد همراه باشد، اما این درمان تغییری در میزان ناهنجاری‌های مادرزادی ایجاد نمی‌کند. بهترین زمان برای اقدام به جراحی، سه ماهه‌ی دوم بارداری است و مداخلات جراحی بعد از هفته‌ی ۱۲ بارداری، کمترین خطر جنینی را به همراه دارد (۲۳، ۱۵).

در مورد درمان غدد لنفاوی ناحیه‌ی زیر بغل نیز در موارد مشکوک می‌توان از سونوگرافی و FNA استفاده کرد. در حال حاضر، تشریح غدد لنفاوی زیر بغل (Axillary dissection)، روش استاندارد درمان این ناحیه حین حاملگی می‌باشد. لومپکتومی همراه با رادیوتراپی در طی دوران بارداری می‌تواند جنین را در معرض میزان زیادی از اشعه قرار دهد. بنابراین، هرچند رادیوتراپی در دوران بارداری امکان‌پذیر

گیرنده‌ی استروژن می‌باشند که بیش از موارد زنان غیر باردار است و همین موضوع پیش آگهی این بیماران را ضعیف‌تر می‌کند (۱۹).

### درمان سرطان پستان در زنان باردار

به طور کلی درمان سرطان پستان در زنان باردار مانند زنان غیر باردار است و این بیماران نباید به دلیل بارداری از روش‌های درمانی مؤثر برای درمان بیماری‌شان محروم شوند، اما درمان آن‌ها در برخی موارد به دلیل وجود جنین تا حدودی تعدیل خواهد شد. همچنین، درمان سرطان پستان نباید به دلیل بارداری به تأخیر بیفتد. هرچند طول درمان ممکن است به حاملگی خاتمه داده شود، اما تاکنون ثابت نشده است که ختم حاملگی پیش آگهی این بیماران را بهتر کند (۲۰). گرفتن فرم رضایت‌نامه از بیمار یک مورد مهم و اساسی در انتخاب درمان مناسب می‌باشد. بیمار باید از عوارض و خطرات احتمالی درمان‌ها در دوران بارداری و به خصوص بر روی جنین خود و همچنین، در مورد پیش آگهی بیماری و توانایی نگهداری نوزادش اطلاع کامل داشته باشد. وی باید در مورد اثرات درمان سرطان بر باروری آینده‌اش مطلع گردد. سن حاملگی، مرحله‌ی بیماری، تمایل بیمار و خانواده‌ی او، اعتقادات اخلاقی، اجتماعی و فرهنگی و محدودیت‌های قانونی و مذهبی از جمله شاخص‌های تعیین کننده در نوع درمان اولیه‌ی زنان باردار مبتلا به سرطان می‌باشد (۲۱-۲۲).

### مراحل اولیه‌ی سرطان پستان (مرحله‌ی I و II بیماری)

در حدود ۶۰ درصد سرطان‌های پستان دوران بارداری

به بعد از زایمان موکول نمود. بیشتر مطالعات گزارش کرده‌اند که بقا در زنان باردار و غیر باردار همگن (از لحاظ سن و مرحله بیماری)، یکسان است (۲۹). با این حال، زنان باردار به طور قابل توجهی در معرض خطر بیشتری از لحاظ متاستاتیک بودن بیماری قرار دارند. سرطان پستان در دوران بارداری در اغلب موارد در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شود که این امر شاید به تأخیر در تشخیص ارتباط دارد (۳).

انجام شیمی درمانی در بارداری خطراتی را به همراه دارد. در مرحله‌ی ارگانوژنز احتمال تأثیر تراژوژنیسیته داروها بیش از سایر اوقات بارداری است. بنابراین، در صورت نیاز به شیمی درمانی، باید فواید درمان در مقابل خطرات تراژوژنیسیته سنجیده شود و اطلاعات کافی در اختیار بیمار قرار گیرد. شایع‌ترین رژیم‌های شیمی درمانی در حین بارداری، رژیم‌های بر پایه‌ی دوکسوروبیسین مانند ترکیب دوکسوروبیسین و سیکلوفسفامید می‌باشد. شواهد متعدد علمی بر بی‌ضرر بودن این رژیم در سه ماهه‌ی دوم و سوم بارداری تأکید کرده‌اند. تاکسان‌ها از دیگر داروهای شیمی درمانی مهم و مؤثری هستند که می‌توان از آن‌ها در سه ماهه‌ی دوم و سوم بارداری استفاده کرد. استفاده از Trastuzumab که در درمان بیماران با تومورهای Her2 مثبت به کار می‌رود، در دوران بارداری ممنوع است و می‌تواند باعث الیگوهِیدروآمینوس و عوارضی همچون هیپوپلازی ریه، اختلالات استخوانی و مرگ جنین شود. استفاده از متوتروکسات به علت خطر بالای تراژوژنیسیته و همچنین، هر گونه درمان اندوکسین شامل تاموکسیفن و داروهای مهارکننده‌ی آروماتاز در دوران بارداری ممنوع است. به طور کلی استفاده از داروهای ضد

است، اما به دلیل این‌که افزایش خطر بالقوه‌ی جهش ژنی و مرگ جنین را به همراه دارد، اغلب از انجام آن در بارداری اجتناب می‌شود (۲۴-۲۵). بیمار در سه ماهه‌ی دوم و سوم بارداری می‌تواند تحت عمل جراحی محافظه‌کارانه و تا پایان دوره‌ی بارداری تحت شیمی درمانی Adjuvant قرار گیرد و پس از اتمام بارداری رادیوتراپی انجام شود. در هر دوره استاندارد رادیوتراپی، حدود ۵۰ گری اشعه به پستان و غدد لنفاوی ناحیه‌ای بیمار تابانده می‌شود (۲۶). در اوایل بارداری که جنین در لگن قرار دارد، تنها حدود ۰/۱ گری از این اشعه را دریافت می‌کند؛ ولی در اواخر بارداری حدود ۲ گری اشعه به جنین خواهد رسید و به همین دلیل در صورتی که سرطان در اوایل سه ماهه‌ی سوم بارداری تشخیص داده شود، باید رادیوتراپی را تا بعد از زایمان به تأخیر انداخت (۲۵). البته به دلیل آسیب‌پذیری جنین به پرتوهای یونیزان در سنین پایین‌تر، بیشترین خطر جنینی رادیوتراپی در سه ماهه‌ی اول بارداری و به طور اختصاصی تر قبل از مرحله‌ی ارگانوژنز (اندام‌زایی) و کمترین میزان در سه ماهه‌ی سوم بارداری است (۶، ۷، ۱۱).

#### مراحل پیشرفته‌ی سرطان پستان (مرحله‌ی III و IV بیماری)

شیمی درمانی و هورمون درمانی مهم‌ترین درمان‌های سیستمیک و فراگیر در زنان مبتلا به سرطان پستان هستند (۲۷). در مراحل پیشرفته‌ی سرطان پستان، اغلب بیماران قبل یا بعد از جراحی احتیاج به شیمی درمانی دارد (۲۸). بنابراین، در موارد پیشرفته‌ی بیماری که جراحی امکان‌پذیر نمی‌باشد، باید از شیمی درمانی Neo-adjuvant استفاده کرد و رادیوتراپی را

علت احتیاج مبرم به شیمی درمانی و رادیوتراپی در این مراحل، خاتمه دادن به حاملگی بیشتر مورد توجه است. میزان تراژونیستی در درمان چند دارویی و درمان توأم شیمی درمانی و رادیوتراپی افزایش می‌یابد. شیمی درمانی کوتاه مدت در سه ماهه‌ی دوم و سوم تا حدودی بدون عوارض است، اما به دلیل گزارش عوارضی مانند لکوپنی و افزایش خطر سپتی‌سمی و هموراژی، بهتر است حداقل سه هفته قبل از زایمان، شیمی درمانی انجام نشود (۳۳، ۳۱-۳۰).

### پیش آگهی سرطان پستان در بارداری

نتایج برخی از مطالعات حاکی از آن است که میزان بقای بدون بیماری و بقای کلی سرطان پستان در زنان باردار به طور قابل توجهی از زنان غیر باردار کمتر است (۳۴). در مقابل، مطالعات متعدد نشان داده‌اند که پیش آگهی سرطان پستان در زنان باردار در مراحل یکسان بیماری با بیماران غیر باردار تفاوتی نمی‌کند و تنها علت تفاوت پیش آگهی در این بیماران، میزان مراحل پیشرفته‌تر بیماری در زنان باردار است (۲۹). بنابراین، شواهد موجود نشان می‌دهند که حاملگی پیش آگهی سرطان پستان را بدتر نمی‌کند و پیش آگهی بد سرطان پستان در حاملگی به دلیل تظاهر بیماری در مراحل پیشرفته‌تر می‌باشد (۳۵). به نظر می‌رسد که پیش آگهی بیمارانی که سرطان آن‌ها بعد از زایمان تشخیص داده می‌شود، بدتر از آن‌هایی است که در حین حاملگی تشخیص داده می‌شود (۳۶).

### پیامدهای جنینی

کودکان متولد شده از مادران مبتلا به سرطان پستان بیشتر در معرض خطر زایمان زودرس و یا وزن کم

تهوع و نیز فاکتورهای محرک گلبول‌های سفید (Granulocyte stimulating factors) در حین بارداری بی‌ضرر و بلامانع است. استفاده از شیمی درمانی، به دلیل تغییرات فیزیولوژیک ایجاد شده، افزایش عملکرد کبدی- کلیوی و تغییرات حجم پلاسما در بارداری، باعث می‌گردد که احتمال افزایش سطح خونی عوامل شیمی درمانی با تأخیر صورت گیرد و به این دلیل پیش بینی دوز مناسب تجویزی مشکل است و مادر و جنین را در معرض خطر مسمومیت قرار می‌دهد. همچنین، تأثیر داروهای شیمی درمانی در سنتز اسید نوکلئیک و تکثیر سلولی، باعث ایجاد اثرات سوء شیمی درمانی بر جنین می‌شود. تمام داروهای شیمی درمانی قابلیت گذر از جفت را دارند، اما خصوصیات فیزیکی و شیمیایی داروها حدود انتقال از جفت را تعیین می‌کنند (۳۱، ۳۰).

شیمی درمانی تا حدودی در تمام بیماران مبتلا به سرطان پستان به استثنای گروه اندکی که تومور بسیار کوچک یا سن بالا و نمای مطلوبی از تومور دارند، توصیه می‌شود. پژوهش‌های متعددی در مورد اثرات شیمی درمانی بر سلامت جنین انجام شده است (۳۲). شیمی درمانی در سه ماهه‌ی اول بارداری به علت اثرات تراژونیستی نباید استفاده شود و شیمی درمانی در هفته‌های اول بارداری خطر سقط خود به خود را به میزان قابل توجهی افزایش می‌دهد. بعد از این دوره و به خصوص در سه ماهه‌ی اول، خطر سقط خود به خودی و آنومالی جنین افزایش می‌یابد، اما از سه ماهه‌ی دوم به بعد می‌توان برخی از آن‌ها را به کار گرفت (۳۱-۳۰).

درمان مرحله‌ی III و IV بیماری در مراحل ابتدایی بارداری متفاوت است؛ بدین ترتیب که به



پستان باقی مانده مطلع شوند. شیردهی در زنانی که بیماری آن‌ها در مراحل اولیه تشخیص داده شده است و درمان کامل دریافت کرده‌اند، بلامانع می‌باشد. هرچند شواهد قوی نشان می‌دهد که شیردهی خطر ابتلا به سرطان پستان را کاهش می‌دهد، اما شیردهی در زنانی که حین دریافت شیمی درمانی، تحت هورمون درمانی یا رادیوتراپی قرار می‌گیرند، ممنوع است (۳۷).

### باروری متعاقب درمان سرطان

روش‌های مختلفی برای حفظ باروری بیماران متعاقب درمان وجود دارد که مؤثرترین و ثابت شده‌ترین آن‌ها، روش‌های نگهداری جنین تحت انجماد (Embryo cryopreservation) می‌باشد، اما در این موارد لازم است درمان Adjuvant سیستمیک به مدت ۶ هفته برای تحریک تخمدانی به تعویق بیفتد. ارجاع زودتر بیمار به متخصص نازایی قبل از درمان جراحی پستان، احتمال به دست آوردن تعداد کافی اووسیت (تخمک) بدون تأخیر در درمان Adjuvant را به دنبال خواهد داشت (۳۸-۳۹).

ارزیابی دقیق قدرت باروری بعد از درمان سرطان با توجه به عدم وجود یک ابزار قابل اعتماد، دقیق نیست. وجود یا عدم وجود سیکل‌های قاعدگی، منعکس کننده‌ی میزان ذخیره‌ی فولیکولی تخمدان نیست. تعیین سطوح هورمون‌های LH، (Follicle-stimulating hormone) FSH و (Luteinizing hormone)، استرادیول، Inhibin B و هورمون آنتی مولرین (Anti mullerian hormon) یا AMH روش‌های مفیدی برای بررسی قدرت باروری می‌باشند، اما دقیق نیستند (۳۹). بیشتر

هنگام تولد قرار دارند. همچنین، میزان مرده‌زایی در این گروه بالاتر است که این امر شاید به علت شرایط نامطلوب داخل رحمی باشد. اگرچه نتایج مربوط به نمو عصبی کودکان در بیشتر گزارش‌ها دلگرم کننده می‌باشد و هیچ گزارشی از متاستاز سرطان پستان به جنین گزارش نگردیده، با این وجود، ۸ مورد متاستاز به جفت گزارش شده که نوزاد در همه‌ی این موارد، سالم به دنیا آمده است (۲۹). با وجود اطلاعات محدود، به نظر می‌رسد جنین‌هایی که در دوران جنینی در معرض شیمی درمانی قرار گرفته‌اند، با اختلال قابل توجه در عملکرد غدد جنسی مواجه نمی‌شوند و در دوران بلوغ اختلالی در بروز صفات ثانویه‌ی جنسی و یا میزان باروری ندارند. یکی از نگرانی‌های مهم بیماران، اثرات تراتوژنیک بالقوه‌ی درمان‌های سرطان پستان بر روی بارداری بعدی است، اما خطر عمده‌ی بالاتری از ناهنجاری‌های مادرزادی نسبت به جمعیت عمومی برای فرزندان گزارش نشده است (۳۷، ۲۹).

### شیردهی

مواد سیتوتوکسیک و ضد هورمونی می‌توانند در شیر مادر به سطح معنی‌داری برسند. بنابراین، شیردهی مادر در طی شیمی درمانی و هورمون درمانی با تاموکسیفن ممنوع می‌باشد. همچنین، به دلیل بالا بودن عوارضی مانند عفونت و فیستول مجرای‌های شیری، شیردهی باید قبل از بیوپسی تشخیصی متوقف گردد.

در موارد گزارش شده از بیمارانی که با حفظ پستان تحت رادیوتراپی به دنبال لومپکتومی قرار گرفته‌اند، موفقیت شیردهی قابل قبول بوده است. زنان جوان باید از کفایت تغذیه‌ای شیر تولید شده از یک

## نتیجه گیری

وقوع سرطان در دوران بارداری شیوع چندانی ندارد، اما در میان انواع سرطان‌ها، سرطان پستان یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌های تظاهر کننده طی دوران بارداری می‌باشد. تغییرات فیزیولوژیک پستان در دوران حاملگی و وجود جنین، دو عامل مخدوش کننده و محدود کننده‌ی تشخیص سرطان پستان در بارداری است. سونوگرافی پستان تست تشخیصی انتخابی در بررسی اولیه است، اما از MRI پستان نیز می‌توان به عنوان تست مکمل در تشخیص سرطان پستان در زمان بارداری بهره برد. انتخاب روش یا روش‌های درمانی به عوامل مختلفی مانند سن حاملگی، مرحله‌ی بیماری و تمایل بیمار و خانواده‌اش بستگی دارد. با وجود این‌که سرطان پستان در زنان باردار در مراحل پیشرفته‌تری نسبت به زنان غیر باردار تظاهر می‌کند و در نتیجه با پیش آگهی بدتری همراه است، اما خود بارداری شاخص پیش آگهی برای بقای بیمار نمی‌باشد.

داروهایی که جهت شیمی درمانی بیماران مبتلا به سرطان پستان به کار می‌روند، اثرات شناخته شده‌ی منفی روی قدرت باروری دارند. میزان آمنوره‌ی دائمی بستگی به نوع دارو، اثرات تجمعی مقدار آن و سن بیمار در زمان درمان دارد (۴۰).

با توجه به زمان لازم برای رسیدن تخمک (Oocyte maturation)، بهتر است که بین آخرین شیمی درمانی و اجازه به بارداری حداقل شش ماه فاصله باشد. نتایج درمان‌های هورمونی زیاد مشخص نیست و توصیه‌ی عملی آن است که حداقل دو ماه و در صورت امکان ۳ تا ۶ ماه بعد از قطع درمان‌های هورمونی، اقدام به حاملگی شود. پیش آگهی زنانی که پس از درمان سرطان پستان اقدام به بارداری می‌کنند نسبت به آنانی که باردار نمی‌شوند، تفاوتی ندارد، اما به دلیل امکان عود بیماری در سه سال اول بعد از درمان، توصیه بر این است که سه سال بعد از درمان باردار نشوند. برخی مطالعات این زمان را برای بیماران که غدد لنفاوی مثبت دارند، تا ۵ سال افزایش می‌دهند (۳۷، ۴۱).

## References

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90.
2. Salani R, Billingsley CC, Crafton SM. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(1): 7-14.
3. Johansson AL, Andersson TM, Hsieh CC, Jirstrom K, Dickman P, Cnattingius S, et al. Stage at diagnosis and mortality in women with pregnancy-associated breast cancer (PABC). *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139(1): 183-92.
4. Pavlidis N. Cancer and pregnancy: what should we know about the management with systemic treatment of pregnant women with cancer? *Eur J Cancer* 2011; 47(Suppl 3): S348-S352.
5. Rovera F, Frattini F, Coglitore A, Marelli M, Rausei S, Dionigi G, et al. Breast cancer in pregnancy. *Breast J* 2010; 16(Suppl 1): S22-S25.
6. Partridge A, Schapira L. Pregnancy and breast cancer: epidemiology, treatment, and safety issues. *Oncology (Williston Park)* 2005; 19(6): 693-7.
7. Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol* 2005; 16(12): 1855-60.
8. Omidvari Sh, Hosseini S, Ashouri Y, Tahmasebi S, Talei A, Nasrolahi H, et al. Comparison of docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) with 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC) neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: A phase III clinical trial. *Middle East J Cancer* 2011; 2(2): 51-8.

9. Mosalaei A, Mohammadianpanah M, Omidvari S, Ahmadloo N. High-dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of uterine cervix: twenty-year experience with cobalt after-loading system. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(3): 1101-5.
10. Namazi S, Daneshian A, Mohammadianpanah M, Jafari P, Ardeshtir-Rouhani-Fard S, Nasirabadi S. The impact of renin-angiotensin system, angiotensin capital I, Ukrainian converting enzyme (insertion/deletion), and angiotensin capital I, Ukrainian capital I, Ukrainian type 1 receptor (A1166C) polymorphisms on breast cancer survival in Iran. *Gene* 2013; 532(1): 125-31.
11. Janni W, Rack B, Gerber B, Bauerfeind I, Krause A, Dian D, et al. Pregnancy-associated breast cancer -- special features in diagnosis and treatment. *Onkologie* 2006; 29(3): 107-12.
12. Baysinger CL. Imaging during pregnancy. *Anesth Analg* 2010; 110(3): 863-7.
13. Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: imaging modalities and pregnancy-associated breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200(2): 321-8.
14. Son EJ, Oh KK, Kim EK. Pregnancy-associated breast disease: radiologic features and diagnostic dilemmas. *Yonsei Med J* 2006; 47(1): 34-42.
15. Rosenkranz KM, Lucci A. Surgical treatment of pregnancy associated breast cancer. *Breast Dis* 2005; 23: 87-93.
16. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev* 2008; 34(4): 302-12.
17. Zagouri F, Psaltopoulou T, Dimitrakakis C, Bartsch R, Dimopoulos MA. Challenges in managing breast cancer during pregnancy. *J Thorac Dis* 2013; 5(Suppl 1): S62-S67.
18. Schotte K, Cocquyt V, Van den Broecke R, Dhondt M, Van Belle S. Breast cancer during pregnancy: cases and review of treatment and prognosis. *Acta Clin Belg* 2000; 55(2): 102-9.
19. Pilewskie M, Gorodinsky P, Fought A, Hansen N, Bethke K, Jeruss J, et al. Association between recency of last pregnancy and biologic subtype of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(4): 1167-73.
20. Asgeirsson KS. Pregnancy-associated breast cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90(2): 158-66.
21. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer* 2006; 42(2): 126-40.
22. Toosi M, Moaddabshoar L, Malek-Hosseini SA, Sasani MR, Mokhtari M, Mohammadianpanah M. Rectal cancer in pregnancy: a diagnostic and therapeutic challenge. *J Egypt Natl Canc Inst* 2014; 26(3): 175-9.
23. Sukumvanich P. Review of current treatment options for pregnancy-associated breast cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54(1): 164-72.
24. Martin DD. Review of radiation therapy in the pregnant cancer patient. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54(4): 591-601.
25. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012; 379(9815): 570-9.
26. Ansari M, Farzin D, Mosalaei A, Omidvari S, Ahmadloo N, Mohammadianpanah M. Efficacy of topical alpha ointment (containing natural henna) compared to topical hydrocortisone (1%) in the healing of radiation-induced dermatitis in patients with breast cancer: a randomized controlled clinical trial. *Iran J Med Sci* 2013; 38(4): 293-300.
27. Mohammadianpanah M, Ashouri Y, Hoseini S, Amadloo N, Talei A, Tahmasebi S, et al. The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy +/- letrozole in postmenopausal women with locally advanced breast cancer: a randomized phase III clinical trial. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132(3): 853-61.
28. Ahmadloo N, Nazer Mozaffari M, Mohammadianpanah M, Omidvari S, Mosalaei A, Mosleh Shirazi M. Combined neoadjuvant chemotherapy and celecoxib in locally advanced breast cancer. *Iran Red Crescent Med J* 2009; 11(4): 419-24.
29. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010; 16(1): 76-82.
30. Koren G, Carey N, Gagnon R, Maxwell C, Nulman I, Senikas V. Cancer chemotherapy and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35(3): 263-80.
31. McGrath SE, Ring A. Chemotherapy for breast cancer in pregnancy: evidence and guidance for oncologists. *Ther Adv Med Oncol* 2011; 3(2): 73-83.
32. Peres RM, Sanseverino MT, Guimaraes JL, Coser V, Giuliani L, Moreira RK, et al. Assessment of fetal risk associated with exposure to cancer chemotherapy during pregnancy: a multicenter study. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34(12): 1551-9.
33. Loibl S, von MG, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006; 106(2): 237-46.
34. Ali SA, Gupta S, Sehgal R, Vogel V. Survival

- outcomes in pregnancy associated breast cancer: a retrospective case control study. *Breast J* 2012; 18(2): 139-44.
35. Fernandes AF, Santos MC, de Castro e Silva TB, Galvao CM. Prognosis of breast cancer during pregnancy: evidence for nursing care. *Rev Lat Am Enfermagem* 2011; 19(6): 1453-61.
36. Stensheim H, Moller B, van Dijk T, Fossa SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009; 27(1): 45-51.
37. Helewa M, Levesque P, Provencher D, Lea RH, Rosolowich V, Shapiro HM. Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24(2): 164-80.
38. Matthews ML, Hurst BS, Marshburn PB, Usadi RS, Papadakis MA, Sarantou T. Cancer, fertility preservation, and future pregnancy: a comprehensive review. *Obstet Gynecol Int* 2012; 2012: 953937.
39. Gurgan T, Salman C, Demiroglu A. Pregnancy and assisted reproduction techniques in men and women after cancer treatment. *Placenta* 2008; 29(Suppl B): 152-9.
40. Perez-Fidalgo JA, Rosello S, Garcia-Garre E, Jorda E, Martin-Martorell P, Bermejo B, et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in hormone-sensitive breast cancer patients: the impact of addition of taxanes to anthracycline-based regimens. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120(1): 245-51.
41. Pagani O, Partridge A, Korde L, Badve S, Bartlett J, Albain K, et al. Pregnancy after breast cancer: if you wish, ma'am. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129(2): 309-17.

## Breast Cancer in Pregnancy

Monireh Toosi MSc<sup>1</sup>, Simin Hemati MD<sup>2</sup>, Mohammad Mohammadianpanah PhD<sup>3</sup>

### Review Article

#### Abstract

Malignant neoplasms are the second most common cause of death in women during childbearing age; however, the occurrence of cancer during pregnancy is rare and only 0.02-0.1 percent of all pregnancies is associated with cancer. By increasing the rate of pregnancies in older ages, the incidence of cancer during pregnancy is also being increased. Breast cancer is the second most frequent cancer presenting during pregnancy. Pregnancy-associated breast cancer is defined as breast cancer that is diagnosed during pregnancy, lactation in or at the first postpartum year. Physiologic changes related to the pregnancy and the fetus are the most important diagnostic and therapeutic challenges in pregnant women. The signs and the symptoms of the pregnancy can mask breast cancer in a pregnant woman and lead to late cancer diagnosis. In addition, concerning fetus safety, there are many limitations and contraindications for using diagnostic and therapeutic methods during pregnancy. Due to the absence of major cohort studies and large randomized trials, many questions regarding the consequences of the diagnosis and treatment of breast cancer in pregnancy remain unanswered. In this article, we review the most important diagnostic and therapeutic challenges and approaches in this group of patients.

**Keywords:** Breast cancer, Pregnancy, Diagnosis, Surgery, Chemotherapy, Radiotherapy

**Citation:** Toosi M, Hemati S, Mohammadianpanah M. **Breast Cancer in Pregnancy.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(347): 1380-90

1- Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

2- Associate Professor, Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Professor, Department of Radiation Oncology, Colorectal Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

**Corresponding Author:** Simin Hemati MD, Email: hematti@med.mui.ac.ir

errors author should verify references against the original documents. The Reference should provide the following information as stated in the presented models as follows:

- a. **Article:** Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.
  - b. **Chapter in a book:** Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
  - c. **Book:** Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology.* 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
14. **Proof Reading:** A computer printout is sent to the corresponding author for proof reading before publication in order to avoid any mistakes. Corrections should be marked clearly and sent immediately to the Journal office.
  15. **Abbreviations and symbols:** Use only standard abbreviations. **Avoid using them in the title and abstract.** The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.
  16. The **corresponding author:** Will be supplied with 1 free issue.
  17. **Ethical guidelines:** Ethical considerations must be addressed in the Materials and Methods. Please state that **informed consent** was obtained from all human adult participants and from the parents or legal guardians of minors. Include the name of the appropriate institutional review board that approved the project. Indicate in the text that the maintenance and care of experimental animals complies with National Institutes of Health guidelines for the humane use of laboratory animals, or those of your Institute or agency.
  18. **Conflicts of interest:** Authors must acknowledge and declare any sources of funding and potential conflicting interest, such as receiving funds or fees by, or holding stocks and shares in, an organization that may profit or lose through publication of your paper. Declaring a competing interest will not lead to automatic rejection of the paper, but we would like to be made aware of it.
  19. **Page charges:** There are no charges for publication in this Journal.
  20. **Copyright:** The entire contents of the Journal of Isfahan Medical School are protected under international copyrights. This Journal is for your personal noncommercial use. You may not modify copy, distribute, transmit, display, or publish any materials contained on the Journal without the prior written permission of it or the appropriate copyright owner.
  21. **Peer review process:** All manuscripts are considered to be confidential. They are peer-reviewed by at least 3 anonymous reviewers selected by the Editorial Board. The corresponding author is notified as soon as possible of the editor decision to accept, reject, or require modifications. If the manuscript is completely acceptable according to the criteria set forth in these instructions, it is scheduled for the next available issue.
  22. Journal has entire right for accept or reject any of received manuscripts.
  23. The editors, editorial board, sponsoring organization, and publisher do not accept responsibility for the statements expressed by authors in their contributions.
  24. **Communicating with the Editorial Office:** We encourage you to communicate with the JIMS Editorial Office and to check on the status of a manuscript via journal site: (<http://journals.mui.ac.ir/jims>) only. For more information you can contact with JIMS office via E-mail address ([jims@med.mui.ac.ir](mailto:jims@med.mui.ac.ir)).

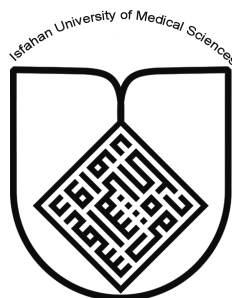
## INSTRUCTION TO AUTHORS

1. **Aims and Scope:** The Journal of Isfahan Medical School is the official scientific **weekly** publication of the Faculty of Medicine in Isfahan Medical Sciences University.  
This Journal accepts Original Papers, Review Articles, Case Reports, Short Communications, Educational Medical Video Clips and Letters to the Editor on all aspects of medicine.
2. Manuscript **Submission is acceptable only via Journal URL: <http://journals.mui.ac.ir/jims>**  
Manuscript must be accompanied by a covering letter to the Editor-in-Chief, including title and author(s) name and undertaking that it has not been published or submitted elsewhere. In case the manuscript was earlier submitted to some other Journal and was rejected, the authors must provide full information for proper analysis. Manuscript should be typed in double space of the A-4 size paper with clear margins on both sides. The text should be submitted in Microsoft Word format only. Tables as well as illustrations should be typed and drawn on a separate pages. Do not submit tables as photographs.  
The figures should be sent in a format of JPEG or GIF which will produce high quality images in the online edition of the journal. Authors must declare that it is being exclusively contributed to the Journal of Isfahan Medical School.
3. The manuscript should include: **Title page**, the **Abstract** (in both Farsi and English), **Introduction, Materials & Methods, Results, Discussion, Acknowledgement and References**.
4. **The title page:** The complete title of the manuscript, the name of all the authors with their highest qualifications, the department or institution to which they are attached, address for correspondence with telephone numbers, e-mail, and Fax number.
5. The **Abstract:** All original articles must accompany a structured abstract up to 250 words. It should be structured as **Background, Methods, Results and Conclusion** followed by **3 to 5 Keywords**. Keywords will assist indexers in cross indexing the article as they are published with abstract. Use terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list of index medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Authors need to be careful that the abstract reflects the content of the article accurately.
6. **Introduction:** This should summarize the purpose and the rationale for the study. It should neither review the subject extensively nor should it have data or conclusions of the study.
7. **Materials & Methods:** This should include exact method or observation or experiment. If an apparatus is used, its manufacturer's name and address should be given in parenthesis. If the method is established, give reference but if the method is new, give enough information so that another author is able to perform it. If a drug is used, its generic name, dose and route of administration must be given. For patients, age, sex with mean age  $\pm$  standard deviation must be given. Statistical method must be mentioned and specify any general computer program used.
8. **Results:** It must be presented in the form of text, tables and illustrations. The contents of the tables should not be all repeated in the text. Instead, a reference to the table number may be given. Long articles may need sub-headings within some sections (especially the Results and Discussion parts) to clarify their contents.
9. **Discussion:** This should emphasize the present findings and the variations or similarities with other work done in the field by other workers. The detailed data should not be repeated in the discussion again. Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them. It must be mentioned whether the hypothesis mentioned in the article is true, false or no conclusions can be derived.
10. **Acknowledgement:** All contributors who do not meet the criteria for authorship should be covered in the acknowledgement section. It should include persons who provided technical help, writing assistance and departmental head who only provided general support. Financial and material support should also be acknowledged.
11. **Tables:** In limited numbers should be submitted with the **captions placed above**. Do not submit tables as photograph. Place explanatory matters in footnotes, not in the heading.
12. **Figures:** Should be in limited numbers, with high quality art work and mounted on separate pages. The captions **should be placed below**. The same data should not be presented in tables, figures and text, simultaneously.
13. **References:** Should be as **Vancouver style**. All manuscripts should be accompanied by relevant references. The author should ensure reference to locally published studies by doing proper literature search. It may not be possible for the editor and reviewers to check the accuracy of all reference citations. To minimize such

### ***Editorial Board (In alphabetical order)***

1. **Mojtaba Abtahi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada
3. **Mohammad Esmail Akbari** MD, Professor of Thoracic Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
6. **Saeid Andalib Jortani** MD, Professor of Pathology, Lewis Weil University, USA
7. **Gholam Reza Askari** MD, PhD of Nutrition, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
8. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Assistant Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
9. **Majid Berekatain** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
10. **Ken Bassett** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
11. **Ahmad Chitsaz** MD, Associate Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
12. **Afsoon Emami** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
13. **Ali Reza Emami** MD, Associate Professor of Infectious Diseases, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
14. **Shahin Emami** Biochemistry and Endocrinology, Saint Antoine Hospital, France
15. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
16. **Faramarz Esmail beigi** MD, Professor of Internal Medicine, School of Medicine, USA
17. **Ziba Farajzadegan** MD, Associate Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
18. **Hamid Fesharaki** Associate Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
19. **Marjane Foladi** PhD of Nursing, University of Florida, USA
20. **Aziz Gahari** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
21. **Ali Gheisari** MD, Professor of Cardiovascular Surgery, California, USA
22. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
23. **Ali Mohammad Hanjani** MD, Professor of Cardiology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
24. **Mina Hasanrezaei** MD, NeuroImmunology, School of Pharmacy, USA
25. **Saied Morteza Heidari** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
26. **Mansour karamooz** MD, Professor of Urology, California, USA
27. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
28. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics & Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
29. **Majid Khazaei** MD, PhD, Associate Professor of Medical Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
30. **Parvin Mahzooni** MD, Associate Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
31. **Majid Maleki** MD, Professor of Cardiology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
32. **Mohammad Mardani** MD, Associate Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
33. **Atiye Moghisi** MD, Professor of Endocrinology, Endocrine and Metabolism Research Center, USA
34. **Mehdi Modares** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
35. **Hoshang Moein** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
36. **Fereydoun Nouhi** MD, Professor of Cardiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
37. **Mohammadreza Nourbakhsh** Associate Professor of Physiotherapy, USA
38. **Farzin Pourfarzad** Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands
39. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
40. **Hassan Razmju** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
41. **Mohammad Reza Safavi** MD, Assistant Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
42. **Reza Rouzbahani** MD, MPH, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
43. **Mansour Sholevar** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
44. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran





## JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 33, No. 347, 3<sup>rd</sup> Week, October 2015

Isfahan University of Medical Sciences

Responsible: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Reza Rouzbahani MD, MPH**

---

### Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

E-mail: [publications@mui.ac.ir](mailto:publications@mui.ac.ir)

### Office:

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

Telefax: +98 31 37922291

E-mail: [jims@med.mui.ac.ir](mailto:jims@med.mui.ac.ir)

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

Office Secretary: Golnaz Rajabi

### Copy edit, Layout edit, Design and Print:

Farzanegan Radandish Co.

P.O. Box 81465-1798, Isfahan, I.R. IRAN

Telefax: +98 31 36686302

E-mail: [esfahanfarzanegan@yahoo.com](mailto:esfahanfarzanegan@yahoo.com)

[f.radandish@gmail.com](mailto:f.radandish@gmail.com)

[www.farzaneganco.ir](http://www.farzaneganco.ir)

Circulation: 500

---

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

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

---

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

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