



مقاله های پژوهشی

- بررسی وضعیت عفونت مجدد با لیشمانیوز جلدی در مراجعین به مرکز تحقیقات بیماری های پوستی و سالک صدیقه طاهره (س)، اصفهان ۱۰۲۹
 دکتر فریبا جعفری، دکتر محمد علی نیلفروش زاده، لطیفه عبداللهی، سیف اله مرتضایی
- ردیابی ژن های حدت eae, hly و fliC7 در باکتری اشریشیاکلی جدا شده از نمونه های اسهال ۱۰۳۷
 یوسف رمضانی، دکتر مهدی پرویز، دکتر سعید خلج زاده
- بررسی مقایسه ای سه روش پروفیلاکسی استفاده از داروهای دگزامتازن، پتیدین و هیوسین وریدی بر روی لوز پس از عمل جراحی به دنبال بیهوشی عمومی ۱۰۴۴
 دکتر مرتضی حیدری، دکتر غلامرضا خلیلی، احسان زلفی
- بررسی توزیع فراوانی شکستگی ها در بیماران مبتلا به عفونت های ویروس هپاتیت C (HCV) یا ویروس نقص ایمنی اکتسابی انسانی (HIV) مراجعه کننده به بخش های ارتوپدی بیمارستانی ۱۰۵۷
 دکتر محمد دهقانی، دکتر محمد هادی نورایی، گلناز علی نیا، شقایق دهقانی

مقاله کوتاه

- مقایسه ی فراوانی پلی مورفیسم ژن TIM-3 بیماران دچار مولتیپل اسکلروزیس و افراد سالم ۱۰۶۶
 معصومه پولادیان، دکتر مزدک گنجعلی خانی حاکمی، دکتر رسول صالحی، دکتر فرشته آل صاحب فصول، شریفه خسروی، دکتر مسعود اعتمادی فر، فریبا مزروعی

Original Articles

- Cutaneous Leishmaniasis Reinfection: Skin Disease and Leishmaniasis Research Center, Isfahan, Iran 1036
 Fariba Jaffary MD, Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD, Latifeh Abdellahi, Seifollah Mortazaei MSc
- Determining eaeA, hly, and fliC7 Virulence Genes in Escherichia Coli Diarrheal Stool Samples 1043
 Uosef Ramezani MSc, Mehdi Parviz PhD, Saeed Khalajzadeh PhD
- Comparing Three Methods of Dexamethasone, Pethidine and Hyoscine in Prophylaxis of Postoperative Shivering after General Anesthesia 1056
 Morteza Heidari MD, Gholamreza Khalili MD, Ehsan Zolfi
- Frequency Distribution of Fractures among Hepatitis C Virus (HCV)- or Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive Patients Referred to Hospital Orthopedic Surgery Wards 1065
 Mohammad Dehghani MD, Mohammadhadi Nouraei MD, Golnaz Alinia, Shaghayegh Dehghani

Short Communication

- Comparing the Frequency of TIM-3 Polymorphism in Multiple Sclerosis Patients with Healthy Controls 1075
 Masoumeh Pouladian, Mazdak Ganjalikhani-Hakemi PhD, Rasoul Salehi PhD, Feresteh Ale-Sahebfosul PhD, Sharifeh Khosravi MSc, Masoud Etemadifar MD, Fariba Mazrouei



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و سوم، شماره (۳۴۱)، بهمنه اول شهریور 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

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

مسئول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱

تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

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

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

وب سایت مجله:

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

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	دانشیار، 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 مغیثی	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 دست نوشته‌ها 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 دست نوشته باید یک نامه تایپ شده (Covering letter) به سردبیر، شامل عنوان و اسامی نویسنده یا نویسندگان و اعلام این که این دست نوشته 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- دست نوشته 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 دست‌نوشته (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. 15th 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. 2nd 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. 6th 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- مسؤؤلیت صحت یا سقم مطالب ارائه شده در مقاله بر عهده‌ی نویسنده یا نویسندگان است.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

۱۰۲۹.....اصفهان (س)، صدیقه طاهره و سالک صدیقه طاهره (س)، اصفهان.....
دکتر فریبا جعفری، دکتر محمد علی نیلفروش‌زاده، لطیفه عبداللهی، سیف اله مرتضایی

۱۰۳۷.....ردیابی ژن‌های حدت **hly**، **eae** و **fliC_H** در باکتری اشریشیاکلی جدا شده از نمونه‌های اسهال.....
یوسف رضانی، دکتر مهدی پرویز، دکتر سعید خلیج‌زاده

۱۰۴۴.....بررسی مقایسه‌ای سه روش پروفیلاکسی استفاده از داروهای دگزامتازن، پتیدین و هیوسین وریدی بر روی لرز پس از عمل جراحی به دنبال
دکتر مرتضی حیدری، دکتر غلامرضا خلیلی، احسان زلفی

۱۰۵۷.....بررسی توزیع فراوانی شکستگی‌ها در بیماران مبتلا به عفونت‌های ویروس هپاتیت **C (HCV)** یا ویروس نقص ایمنی اکتسابی انسانی (**HIV**)
دکتر محمد دهقانی، دکتر محمد هادی نورایی، گلناز علی‌نیا، شقایق دهقانی

مقاله کوتاه

۱۰۶۶.....مقایسه‌ی فراوانی پلی‌مورفیسم ژن **TIM-3** در بیماران دچار مولتیپل اسکلروزیس و افراد سالم.....
معصومه پولادیان، دکتر مزدک گنجعلی‌خانی حاکمی، دکتر رسول صالحی، دکتر فرشته آل صاحب فصول، شریفه خسروی، دکتر مسعود اعتمادی‌فر،
فریبا مزروعی

بررسی وضعیت عفونت مجدد با لیشمانیوز جلدی در مراجعین به مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک صدیقه طاهره (س)، اصفهان

دکتر فریبا جعفری^۱، دکتر محمد علی نیلفروش‌زاده^۲، لطیفه عبداللهی^۳، سیف اله مرتضایی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اگر چه بیماری لیشمانیوز جلدی از نظر مرگ و میر و معلولیت در مقایسه با سایر بیماری‌ها مشکل زیادی نمی‌آفریند ولی به دلایل زیادی، نظیر طولانی بودن دوره‌ی زخم، تأثیر نامطلوب در چهره‌ی فرد، احتمال عفونت‌های ثانوی، بار درمانی سنگین برای جامعه، طول درمان بیماری و عوارض ثانوی ناشی از درمان با داروهای موجود، مشکلات بسیاری به بار آورده است. مطالعه‌ی حاضر، به منظور بررسی وضعیت عفونت مجدد با لیشمانیوز در افرادی انجام گرفت که سال‌ها قبل به این بیماری مبتلا بودند و پس از بهبودی، در طی سالیان بعد، با گزش جدید پشه‌ی ناقل به بیماری مبتلا شدند.

روش‌ها: بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی مراجعه کننده به آزمایشگاه سالک صدیقه‌ی طاهره‌ی (س) اصفهان، در سال‌های ۱۳۹۱ و ۱۳۹۲ شناسایی شدند و با مراجعه به سوابق آن‌ها و اطلاعات موجود، نسبت به این که پیشتر به عفونت لیشمانیوز جلدی مبتلا شده باشند، مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک این افراد بر حسب سن، جنس، تعداد و محل ضایعات، سابقه‌ی مهاجرت به محل‌های آندمیک، ملیت و شغل بررسی شد.

یافته‌ها: از مجموع ۱۰۸۷ بیمار مورد بررسی، تعداد ۷۵ نفر (۶/۸ درصد) به عفونت مجدد مبتلا شده بودند. میانگین سنی این افراد، $۳۴/۷۳ \pm ۲۰/۹۱$ سال بود و ۵۴/۷ درصد آن‌ها را زنان تشکیل می‌دادند.

نتیجه‌گیری: در تعدادی از افراد مبتلا به لیشمانیوز جلدی، پس از چند سال از بهبودی، ممکن است عفونت مجدد با گزش جدید اتفاق افتد. بنابراین، نمی‌توان ادعا نمود که لیشمانیوز جلدی به طور کامل دارای مصونیت‌زایی است. این که این عدم مصونیت به خاطر تفاوت سوش و یا ژنوتیپ‌های مختلف است و یا این که، مرور زمان یا بیماری‌های زمینه‌ای دیگر در این افراد باعث کاهش ایمنی می‌گردد، نیاز به بررسی و تحقیقات بیشتری دارد.

واژگان کلیدی: لیشمانیوز جلدی، عفونت مجدد، اصفهان

ارجاع: جعفری فریبا، نیلفروش‌زاده محمد علی، عبداللهی لطیفه، مرتضایی سیف اله. بررسی وضعیت عفونت مجدد با لیشمانیوز جلدی در

مراجعین به مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک صدیقه طاهره (س)، اصفهان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛

۳۳ (۳۴۱): ۱۰۳۶-۱۰۲۹

مقدمه

بهداشتی به شمار می‌آید. سازمان بهداشت جهانی، به علت اهمیتی که از نظر بهداشتی برای این بیماری قائل می‌باشد، آن را در ردیف شش بیماری مهم

با وجود پیشرفت‌های روزافزون بشر در مورد کنترل بیماری‌ها، هنوز هم لیشمانیوز یکی از معضلات

۱- استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان و مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشجوی دکتری، گروه انگل‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان و کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم

پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: dr_nilforoush@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر محمد علی نیلفروش‌زاده

لیشمانیوز نوع شهری، انسان و به ندرت سگ است و مخزن لیشمانیا ماژور نوع روستایی، جوندگان بزرگ هستند و در ایران، موش صحرائی از خانواده‌ی جریلیده و گونه‌ی رومبومیس اوپیموس مخزن این بیماری است (۶).

دوره‌ی پنهانی (کمون) زخم نوع شهری یا لیشمانیا تروپیکا، ۳-۴ ماه و طول دوره‌ی زخم، ۹-۱۲ ماه است. همچنین زخم، دارای اندازه‌ی کوچک و خشک است؛ در حالی که در لیشمانیا ماژور یا لیشمانیوز روستایی، دوره‌ی کمون زخم کوتاه‌تر و در حدود ۱-۱/۵ ماه و دوره‌ی زخم نیز در حدود ۴-۶ ماه است. در حقیقت، خصوصیات بیماری‌زایی لیشمانیا تروپیکا و لیشمانیا ماژور به طور تقریبی مشابه است؛ با این تفاوت که زخم لیشمانیا ماژور سریع‌تر و شدیدتر ظاهر می‌گردد و در ضمن، سیر بیماری نیز سریع‌تر است و زودتر بهبود می‌یابد. لیشمانیا ماژور، به علت ترشح مایع سروزی از زخم، به عنوان زخم شرقی مرطوب خوانده می‌شود (۶). این بیماری در برخی نقاط کشور ما به صورت هایپراندیمیک وجود دارد؛ به طوری که اسکار (جوشگاه) سالک در ۷۰ درصد جمعیت برخی روستاها مشاهده می‌شود (۷).

سالک در بیش از ۸۰ کشور جهان رخ می‌دهد و ایران یکی از ۷ کانون مهم لیشمانیوز می‌باشد (۸). در ایران سالیانه حدود ۱۵ هزار نفر به این بیماری مبتلا می‌شوند (۹) که نوع آنتروپونوتیک (شهری) لیشمانیوز جلدی اغلب در مناطقی مانند تهران، شیراز، خراسان و کرمان و نوع روستایی آن در اصفهان، خوزستان، ایلام، بوشهر، سمنان، سیستان و بلوچستان، یزد و فارس گزارش شده است (۱۰-۱۲). بیشتر زخم‌ها خود به خود

مناطق گرمسیر و نیمه گرمسیر معرفی نموده است. لیشمانیوز جلدی، از زمان‌های دور در ایران وجود داشته است و امروزه، کشور ما یکی از کانون‌های مهم این بیماری در جهان محسوب می‌شود. لیشمانیوز جلدی، در ایران از نظر بالینی به دو شکل روستایی (زخم مرطوب) و شهری (زخم خشک) مشاهده می‌شود (۱-۲).

لیشمانیوز جلدی روستایی (ZCL یا Zoonotic cutaneous leishmaniasis) بیماری مشترک انسان و حیوان است. در صورتی که لیشمانیوز جلدی شهری (ACL یا Anthroponotic cutaneous leishmaniasis) به نام فرم انسان دوست معروف است. عامل لیشمانیوز جلدی روستایی، لیشمانیا ماژور و عامل لیشمانیوز جلدی شهری، لیشمانیا تروپیکا می‌باشد. لازم به ذکر است که در اغلب مناطق ایران، نوع روستایی غالب است. آمار ثبت شده‌ی مبتلایان به فرم جلدی در کشور ما سالیانه حدود ۲۰ هزار نفر است و عده‌ای معتقدند که ارقام واقعی، ۵ برابر این تعداد است و بیماری لیشمانیوز بعد از مالاریا از مهم‌ترین بیماری‌های انگلی در ایران به شمار می‌رود (۳-۵، ۱). به طور کلی، انگل در بدن میزبان مهره‌دار به شکل بدون تاژک یا آماستیگوت و در بدن میزبان بدون مهره (پشه‌ی خاکی) و محیط کشت، به شکل تاژک‌دار یا پروماستیگوت مشاهده می‌شود. ناقل بیماری، گونه‌های پشه‌ی خاکی از جنس فلبوتوموس (*Phlebotomus*) در جهان کهن و لوتزومییا (*Lutzomyia*) در جهان نوین است که با توجه به گونه‌ی لیشمانیوز، مخزن یا مخازن هر گونه، متفاوت است. به عنوان مثال، مخزن لیشمانیا تروپیکا یا

بهبود می‌یابند، اما نمی‌توان مدت آن را در افراد مختلف پیش‌بینی کرد (۱۳).

تاکنون تلاش‌های زیادی در جهت پیشگیری از بیماری سالک انجام شده است. نتایج تحقیقات نیلفروش‌زاده و همکاران حاکی از آن بود که مبارزه تلفیقی (Integrated pest management) در کنترل و پیشگیری لیشمانیوز جلدی روستایی، میزان بروز بیماری را از ۱/۱۷ پس از انجام مداخله در محدوده مکانی امامزاده آقاعلی‌عباس (ع) به ۱/۱۲ یک سال پس از آن کاهش داد (۱۴).

پاسخ ایمنی مصنوعی بخش در لیشمانیا و سایر انگل‌های داخل سلولی، از نوع ایمنی با واسطه‌ی سلولی است. مکانیسم‌های ایمنی مختلفی در کنترل این بیماری مؤثر هستند که در این میان، بر نقش سلول‌های TCD⁴⁺ بیشتر از سایر مکانیسم‌ها تأکید شده است. سلول‌های T کمکی (Helper T cells) که دو نوع Th₁ و Th₂ آن به خوبی شناخته شده هستند، نقش ثابت شده‌ای در بهبود ضایعات لیشمانیا در مدل موش دارند (۱۵).

سلول‌های Th₁ (T helper) با ترشح سایتوکاین‌هایی نظیر Tumor necrosis factor-beta (TNF-β)، (Interferon gamma) IFN-γ و IL-۲ (Interleukin-۲)، مسؤول ایجاد پاسخ‌های ایمنی سلولی از جمله پاسخ ازدیاد حساسیت تأخیری (DTH) یا (Delayed type hypersensitivity) و فعال شدن ماکروفاژها هستند. در حالی که سلول‌های Th₂، سایتوکاین‌های IL-۱۰، IL-۶، IL-۵ و IL-۴ را ترشح می‌کنند و در ایجاد پاسخ هومورال و تولید آنتی‌بادی‌های IgG (Immunoglobulin G) و IgA (Immunoglobulin A) و IgE (Immunoglobulin E) نقش دارند.

بررسی‌ها نشان داده است که نوع پاسخ، تعیین‌کننده‌ی سرنوشت و عاقبت عفونت با لیشمانیا است و ناتوانی در کنترل بیماری، ناشی از بروز پاسخ ایمنی Th₂ است. IL-۲۳ و IL-۲۷ دو سایتوکاینی هستند که از نظر ساختمانی و عمل در خانواده‌ی سایتوکاین‌های IL-۱۲ قرار می‌گیرند و می‌توانند در روند تولید اینترفرون گاما و سلول‌های Th₁ تأثیرگذار باشند (۱۶). تلاش برای یافتن واکنش مناسب علیه لیشمانیازیس، به دلیل فقدان ایمونو ادجوانتی که بتواند به طور اختصاصی ایمنی سلولی را که ایمنی حفاظت بخش علیه این بیماری است، تحریک کند، به نتیجه نرسیده است (۱۷).

عامل ایجاد مصنوعی علیه انگل‌های داخل سلولی مانند تریپانوما پالیدوم، مایکوباکتریوم لپره، لیشمانیا و ... پاسخ ایمنی سلولی است. این پاسخ، شامل واکنش افزایش حساسیت تأخیری و پاسخ لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک است. مصنوعی در مدت کمی پس از ایجاد ضایعه به وجود می‌آید و تا سال‌ها پس از بهبودی باقی می‌ماند (۱۷).

بر اساس برخی از مستندات، مصنوعی در لیشمانیوز کامل و دائم است؛ یعنی اگر فردی در طول عمر خود به سالک پوستی خشک یا لیشمانیوز شهری مبتلا گردد، تا آخر عمر به لیشمانیا تروپیکا مبتلا نمی‌گردد. همچنین، اگر به سالک پوستی مرطوب یا لیشمانیوز روستایی مبتلا گردد، تا آخر عمر به لیشمانیا تروپیکا و لیشمانیا ماژور مبتلا نمی‌گردد و مصنوعی دائم و کامل کسب می‌نماید (۶).

مطالعه‌ی حاضر به عنوان یک مطالعه‌ی مقدماتی برای تعیین میزان عفونت مجدد بر اساس اطلاعات موجود -مراجعه‌ی به مرکز تحقیقات پوست و سالک

لیشمانیوز جلدی (سالک) داشتند که این رقم، معادل ۶/۸ درصد افراد مبتلا به سالک بود.

از بین ۷۵ بیمار تعداد ۴۱ نفر (۵۴/۷ درصد) مؤنث و ۳۳ نفر (۴۴ درصد) مذکر بودند. سن این افراد، از ۱ تا ۷۵ سال متغیر و میانگین سنی آنها ۲۰/۹۱ ± ۳۴/۷۳ سال بود. نتایج بررسی عفونت مجدد بر حسب شغل نشان داد که میزان فراوانی در مجموع گروه سایر مشاغل چون خانه‌دار، کارمند، نظامی و آزاد، بیشتر از دیگر مشاغل خاص بود. از نظر موقعیت زخم‌ها در بدن، به ترتیب در دست ۳۱ نفر (۴۱/۳ درصد)، پا ۱۴ نفر (۱۸/۷ درصد) و صورت ۱۳ نفر (۱۷/۳ درصد) و سایر نقاط بدن ۴ نفر (۵/۳ درصد) و زخم‌های مختلط ۱۳ نفر (۱۷/۳ درصد) بود. از بین ۷۵ بیمار مورد بررسی، ۴۴ درصد افراد، سابقه‌ی مهاجرت به محل‌های اندمیک داشتند و ۴۰ درصد از افراد، ساکن مناطق اندمیک بودند؛ ۱۶ درصد افراد، سابقه‌ی مسافرت و یا زندگی در محل‌های اندمیک را نداشتند. از نظر ملیت، در بین ۷۵ بیمار با سابقه‌ی عفونت مجدد، ۶۸ نفر (۹۰/۷ درصد) ایرانی و ۷ نفر (۹/۳ درصد) افغانی بودند.

از تعداد ۷۵ بیمار مبتلا به عود سالک، تعداد ۵۴ نفر در دسترس بودند که میانگین زمان عود در آنها ۱۹ سال (۵۰-۱ سال) بود. در ۲۱ بیمار به دلیل تغییر آدرس و تلفن محل زندگی، زمان عود قابل پیگیری نبود.

همچنین، از نظر منطقه‌ی محل سکونت، میزان فراوانی عفونت مجدد به لیشمانیوز جلدی در بین ساکنین جرقویه، کوهپایه و شهرهای حومه‌ی اصفهان (نظیر دولت‌آباد، حبیب‌آباد، پایگاه هشتم شکاری،

صدیقه طاهره (س)- طراحی گردید تا مقدمه‌ای برای مطالعات تکمیلی از نظر بررسی شاخص‌های مولکولی و ایمونولوژیک و بیماری‌های زمینه‌ای دیگر در این افراد باشد. مطالعه‌ی حاضر، بررسی وضعیت بیمارانی است که پس از درمان و بهبودی لیشمانیوز جلدی، برای دومین بار با گزش‌های جدید پشه‌ی ناقل، به این بیماری مبتلا می‌شوند.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی مقطعی، سوابق موجود و ثبت شده‌ی بیماران در دفاتر آزمایشگاه مرکز تحقیقات پوست و سالک در طی سال‌های ۹۲-۱۳۹۱ مورد بررسی قرار گرفتند و بیمارانی که از نظر لیشمانیوز جلدی مثبت بودند، شناسایی شدند. با مراجعه به سوابق بیماران، اطلاعات موجود در خصوص عفونت قبلی لیشمانیوز جلدی مورد بررسی قرار گرفت و اطلاعات دموگرافیک بر حسب سن، جنس، تعداد ضایعات و ... در برنامه‌ی نرم‌افزاری SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) ثبت شد. پس از ورود اطلاعات، با انجام تجزیه و تحلیل داده‌ها، نتایج استخراج شد.

یافته‌ها

این پژوهش بر روی ۱۰۸۷ بیمار مبتلا به لیشمانیوز انجام شد. در سال ۱۳۹۱، از لحاظ ابتلا به لیشمانیوز جلدی از ۵۸۸ نفر که دارای آزمایش مثبت بودند، تعداد ۵۰ نفر و در سال ۱۳۹۲ از مجموع ۴۹۹ نفر بیمار با آزمایش مثبت، تعداد ۲۵ نفر به عفونت مجدد لیشمانیوز مبتلا گردیدند. بنابراین، از ۱۰۸۷ بیمار مورد بررسی در مجموع ۷۵ بیمار، ابتلای مجدد به

زمان پس از گذشت چندین سال از ابتلا به بیماری باشد.

مطالعاتی که به صورت مستقیم بر روی موضوع عفونت مجدد و عوامل زمینه‌ای در بیماران انسانی انجام گرفته است، اندک و انگشت شمار هستند. تعدادی مطالعه نیز بر روی مدل حیوانی به منظور یافتن واکسن ایمنی‌زای مؤثر انجام گرفته است.

در مطالعه‌ی Sharquie و همکاران در کشور عراق، تعداد ۱۳ مورد عفونت مجدد لیشمانیوز جلدی در طی ۲ سال بر حسب سن، جنس و بیماری زمینه‌ای مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه، میانگین سنی افراد $۲/۶۵ \pm ۵۴/۶۹$ سال بود و همچنین، ۶ نفر از ۱۳ بیمار، مبتلا به بیماری دیابت بودند. در این مطالعه، میانگین زمان گذشته از عفونت اولیه $۲/۶۰ \pm ۵۲/۳۸$ روز بود (۱۸).

مطالعات نشان داده است که تداوم پاسخ سلول خاظره، بستگی به ادامه‌ی عرضه‌ی آنتی‌ژن دارد. حفاظت طولانی مدت در برابر عفونت مجدد، ممکن است به خاطر وجود انگل‌های زنده (وجود DNA انگل در اسکار زخم و خون بیماران درمان شده بر اساس مطالعه‌ی انجام شده) و تداوم مبارزه‌ی آن‌ها با انگل‌هایی باشد که در گزش‌های جدید وارد بدن می‌شوند (۱۹).

در مطالعه‌ی Osorio و همکاران، عفونت مجدد (Reinfection) در مدل حیوان آزمایشگاهی (هامستر) و لیشمانیوز جلدی امریکایی مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه، با تلقیح انگل‌های لیشمانیای همولوگ و هترولوگ در تلقیح اولیه و سپس ایجاد عفونت مجدد، به بررسی وضعیت ایمنی‌زایی و بررسی وضعیت زخم‌های ایجاد شده در عفونت مجدد پرداخته شد. نتایج این مطالعه نشان داد که

شهررضا، شاهین‌شهر و زینبیه) به ترتیب ۱۳/۳، ۱۸/۷ و ۲۴/۰ درصد بود.

تعداد ضایعات جلدی (زخم) در افراد مورد بررسی از یک زخم تا تعداد ۲۰ زخم متفاوت بود. فراوانی موارد عفونت مجدد بر حسب متغیرهای مورد بررسی در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. فراوانی موارد عفونت مجدد بر حسب متغیرهای مورد بررسی

متغیر	تعداد (درصد)
جنسیت	مرد ۳۴ (۴۵/۳)
	زن ۴۱ (۵۴/۷)
ملیت	ایرانی ۶۸ (۹۰/۷)
	افغانی ۷ (۹/۳)
	ساکن ۳۰ (۴۰/۰)
سابقه‌ی مسافرت	مسافرت ۳۳ (۴۴/۰)
	عدم مسافرت ۱۰ (۱۳/۳۰)
	دست ۳۱ (۴۱/۳۰)
محل زخم در بدن	پا ۱۴ (۱۸/۷۰)
	صورت ۱۳ (۱۷/۳۰)
	بدن ۴ (۵/۳۰)
	مختلط ۱۳ (۱۷/۳۰)
شغل	راننده ۲ (۲/۷۰)
	کارگر ۵ (۶/۷۰)
	کشاورز ۲ (۲/۷۰)
جمع (درصد)	کودکان زیر ۶ سال ۵۴ (۷۲/۰۰)
	سایر ۱۲ (۱۶/۰۰)
	۱۰۰

بحث

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که ۶/۸ درصد از افراد به دلایل مختلفی پس از بهبودی زخم سالک برای دومین بار به لیشمانیوز جلدی مبتلا شده‌اند. این امر، می‌تواند به خاطر مواجهه با سوش‌های مختلف از انگل لیشمانیا به علت کاهش ایمنی فرد به مرور

مورد بررسی قرار داد. با توجه به این که از میان دو سیستم ایمنی مهم بدن، پاسخ‌های ایمنی سلولی نقش بارزی در کنترل لیشمانیوز جلدی به عهده دارند و یکی از شاخص‌های مهم و معمول برای سنجش ایمنی با واسطه‌ی سلولی، واکنش ازدیاد حساسیت تأخیری می‌باشد، پیشنهاد می‌شود مطالعات بعدی بر روی ایمنی‌زایی بیماران مبتلا به عود سالک انجام شود.

نتیجه‌گیری کلی این که در تعدادی از افراد مبتلا به لیشمانیوز جلدی، پس از گذشت چندین سال از بهبودی، ممکن است عفونت مجدد با گزش جدید اتفاق افتد. بنابراین، نمی‌توان ادعا نمود که لیشمانیوز جلدی به طور کامل دارای مصونیت‌زایی است. بررسی این مسأله که عدم مصونیت به خاطر تفاوت سوش و یا ژنوتیپ‌های مختلف است و یا این که گذشت زمان یا بیماری‌های زمینه‌ای دیگر در این افراد باعث کاهش ایمنی می‌گردد، نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

تشکر و قدردانی

از مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک و همچنین سرکار خانم حیدری به جهت زحمت فراوان برای انجام این پژوهش، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

لیشمانیا ماژور، می‌تواند در برابر لیشمانیا پانامنیسیس مصونیت ایجاد کند و همچنین، حضور و تعداد آمستیگوت‌ها بعد از عفونت اولیه، می‌تواند در وضعیت بالینی و عفونت مجدد تأثیرگذار باشد (۲۰). اگر چه بیماری لیشمانیوز از نظر مرگ و میر و معلولیت در مقایسه با سایر بیماری‌ها مشکل‌ساز نمی‌باشد، اما به دلایل زیادی نظیر طولانی بودن دوره‌ی زخم، ایجاد اسکار نامطلوب، احتمال عفونت‌های ثانوی، بار درمانی سنگین برای جامعه، طول درمان بیماری و عوارض ثانوی ناشی از درمان با داروهای موجود، مشکلات بسیاری به بار آورده است (۲۱). سالانه حدود سیصد میلیون نفر در سراسر دنیا در معرض این بیماری هستند و دوازده میلیون نفر به آن مبتلا می‌شوند (۲۲-۲۳).

با وجود مطالعات فراوان، هنوز هیچ واکسن قابل اطمینانی در جهت ایجاد مصونیت برای این بیماری ساخته نشده است. به نظر می‌رسد از جمله راهکارهای بررسی مکانیزم ایمنی‌زایی و ایجاد مصونیت در برابر این بیماری، مطالعه بر روی افرادی است که با وجود مواجهه‌ی مجدد با ناقل بیماری، برای همیشه مصونیت دائم یافته‌اند و نیز افرادی که برای دومین یا چندمین بار به این بیماری مبتلا شده‌اند.

علاوه بر این، می‌توان در مطالعات تکمیلی، بیماری‌های زمینه‌ای مستعد کننده‌ی عفونت مجدد را

References

1. Ramezani Y, Mousavi SGA, Bahrami A, Fereydooni M, Parsa N, Kazemi B. Epidemiological study of cutaneous leishmaniasis in Aran and Bidgol from April to September 2009. *Feyz* 2011; 15(3): 254-85. [In Persian].
2. Shamsi-Meymandi S, Eslam-manesh T, Dabiri Sh, Shamsi-Meymandi M, Nadji M. The histopathological changes and immunohistochemical findings of acute, chronic nonlupoid and chronic lupoid types of cutaneous leishmaniasis. *J Kerman Univ Med Sci* 2010; 17(4): 281-96. [In Persian].
3. World Health Organization. Control of the leishmaniasis. Report of a WHO Expert

- Committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1990; 793: 1-158.
4. Farahmand M, Nahrevanian H, Shirazi HA, Naeimi S, Farzanehnejad Z. An overview of a diagnostic and epidemiologic reappraisal of cutaneous leishmaniasis in Iran. *Braz J Infect Dis* 2011; 15(1): 17-21.
 5. Parvizi P, Baghban N, Novin EA, Absavaran A. Detection, identification and molecular typing of *Leishmania major* in *Phlebotomus papatasi* from a focus of zoonotic cutaneous leishmaniasis in central of Iran. *Exp Parasitol* 2010; 124(2): 232-7.
 6. Rafati SN, Khorrami HR. Survey of the diagnostic value of leishmania in skin lesions in patients through direct smear and culture media. *Ofogh-e-Danesh* 2004; 10(1): 47-51. [In Persian].
 7. Nilforoushzadeh MA, Fatemi Naieni F, Sattar N, Haftbaradaran E. The efficacy of intralesional meglumine antimoniate (glucantime) versus a combination of topical trichloroacetic acid 50% and local heat therapy by non-ablative radiofrequency on cutaneous leishmaniasis lesions. *J Isfahan Med Sch* 2012; 29(161): 1796-804. [In Persian].
 8. Nilforoushzadeh MA, Jafari F, Derakhshan R, Haftbaradaran E. Comparison of healing effects of local injection of glucantime with or without trichloroacetic acid 50% in cutaneous leishmaniasis. *J Isfahan Med Sch* 2009; 27(98): 460-7. [In Persian].
 9. Nilforoushzadeh MA, Shirani Bidabadi L, Jafari R, Zolfaghari Baghbaderani A, Ghahraman Tabrizi M, Moradi Sh, et al. Topical effectiveness of different concentrations of nanosilver solution on leishmania major lesions in mice (Balb/c). *J Isfahan Med Sch* 2011; 29(158): 1575-82. [In Persian].
 10. Nilforoushzadeh MA, Shirani-Bidabadi L, Hosseini SM, Fadaei-Nobari R, Jaffary F. The epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Isfahan Province, Iran, during 2001-2011. *J Isfahan Med Sch* 2015; 32(315): 2241-51. [In Persian].
 11. Jaffary F, Nilforoushzadeh MA, Ansari N, Rahimi M. Treatment of cutaneous leishmaniasis: cassia fistula fruit gel- intralesional glucantime Vs. placebo gel- intralesional glucantime combination. *Tehran Univ Med J* 2010; 67(10): 705-11. [In Persian].
 12. Hashemi N, Hejazi SH, Hashemi M, Nilforoushzadeh MA. Comparison of PCR-RFLP, direct microscopy and NNN culture methods in the diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *J North Khorasan Univ Med Sci* 2013; 5(2): 485-91. [In Persian].
 13. Nilforoushzadeh MA, Siadat AH, Haftbaradaran E, Minaravesh M. Comparative study of the efficacy of CO2 and fraxel lasers in treatment of cutaneous leishmaniasis scars. *J Isfahan Med Sch* 2014; 31(269): 2277-84. [In Persian].
 14. Nilforoushzadeh MA, Firooz A, Shirani- Bidabadi L, Saberi S, Moradi Sh, Hosseini SM. Efficacy of integrated pest management in controlling and preventing zoonotic cutaneous leishmaniasis in Isfahan Province, Iran. *J Isfahan Med Sch* 2012; 29(173): 2936-44. [In Persian].
 15. Ghaffari-Hoseini Sh, Haghjooy-Javanmard Sh, Zarkesh SH, Khamesipour A, Rafiei L, Karbalaie Kh, et al. Regulatory T-cell Profile in Early and Late Lesions of Cutaneous Leishmaniasis Due to *Leishmania Major*. *J Isfahan Med Sch* 2014; 31(269): 2326-35. [In Persian].
 16. Tolouei S, Hejazi SH, Hashemini SJ, Arjmand R, Khamesipour A, Nilforoushzadeh MA. Study of IL-12 Agonists in Macrophages from Patients with Healing and Non-Healing Forms of Cutaneous leishmaniasis. *J Isfahan Med Sch* 2013; 31(252): 1435-42. [In Persian].
 17. Sohrabi Y, Jaafari MR, Badee A, Hejazi SH, Eskandari SE, Miramin Mohammadi A, et al. Evaluation of immune response against autoclaved *Leishmania major* incorporated into positively charged liposomes in Balb/c mice. *Iran J Dermatol* 2007; 10(39): 37-53.
 18. Sharquie KE, Najim RA, Hussein AK. Reinfestation in cutaneous leishmaniasis: a new look at predisposing conditions. *Saudi Med J* 2000; 21(5): 464-7.
 19. Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(9): 581-96.
 20. Osorio Y, Gonzalez SJ, Gama VL, Travi BL. Reinfection in American cutaneous leishmaniasis: evaluation of clinical outcomes in the hamster model. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998; 93(3): 353-6.
 21. Magill AG. Leishmaniasis. In: Strickland GT, editor. *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases*. Philadelphia, PA: Saunders; 2000. p. 665-83.
 22. Bensoussan E, Nasereddin A, Jonas F, Schnur LF, Jaffe CL. Comparison of PCR assays for diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *J Clin Microbiol* 2006; 44(4): 1435-9.
 23. Tohidi F, Ghorbani M. Demographic characteristics and clinical laboratory finding in suspected patients with cutaneous leishmaniasis in Mashhad, Iran (2006). *Journal of Gorgan Bouyeh Faculty of Nursing and Midwifery* 2009; 6(16): 44-9. [In Persian].

Cutaneous Leishmaniasis Reinfection: Skin Disease and Leishmaniasis Research Center, Isfahan, Iran

Fariba Jaffary MD¹, Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD², Latifeh Abdellahi³,
Seifollah Mortazaei MSc⁴

Original Article

Abstract

Background: Cutaneous leishmaniasis is a self-limited disease that does not cause a major problem in terms of death and disability compared to other diseases. However, permanent disfiguring scar, long-term period of wound healing, secondary infection, drug side effects, treatment duration and secondary effects caused by the drugs increase the impact of the burden of this disease. This study was designed to investigate the status of cutaneous leishmaniasis reinfection in patients referred to Skin Disease and Leishmaniasis Research Center (SDLRC), Isfahan, Iran.

Methods: Demographic information such as age, sex, number and place of lesion, migration to endemic areas, nationality, and occupation of the patients with cutaneous leishmaniasis referred to Skin Disease and Leishmaniasis Research Center parasitology laboratory in the years of 2012 and 2013 was collected.

Findings: Of 1087 patients diagnosed as having cutaneous leishmaniasis, 75 patients (6.8%) had reinfection. Mean age of these patients was 34.73 ± 20.91 years (ranging 1-75). Women (41, 54.7%) were affected more than the men (34, 45.3%) with no statistically significant difference.

Conclusion: Some patients with the history of cutaneous leishmaniasis may suffer reinfection after several years of recovery. Less than 10% of patients had this problem in the our study population. Several factors such as genotype or strain variations and immune deficiency due to chronic backgrounds may be involved in the process of reinfection. Further researches are warranted to explore the underlying pathophysiology.

Keywords: Cutaneous leishmaniasis, Reinfection, Iran

Citation: Jaffary F, Nilforoushzadeh MA, Abdellahi L, Mortazaei S. **Cutaneous Leishmaniasis Reinfection: Skin Disease and Leishmaniasis Research Center, Isfahan, Iran.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(341): 1029-36

1- Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan AND Skin and Stem cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Associate Professor, Skin and Stem cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- PhD Student, Department of Parasitology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman AND Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD, Email: dr_nilforoush@yahoo.com

ردیابی ژن‌های حدت eae، hly و fliC_{H7} در باکتری اشریشیاکلی جدا شده از نمونه‌های اسهال

یوسف رمضانی^۱، دکتر مهدی پرویز^۲، دکتر سعید خلج‌زاده^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اغلب سویه‌های اشریشیاکلی می‌تواند موجب بیماری‌های روده‌ای و خارج روده‌ای شوند. بیماری‌های ناشی از (EHEC) Enterohemorrhagic Escherichia coli سویه O157:H7 رو به افزایش است؛ به طوری که امروزه در کشورهای توسعه یافته، به عنوان سومین عامل ایجاد اسهال قرار گرفته است. هدف از این مطالعه، بررسی ژن‌های حدت eae، hly و fliC_{H7} در باکتری اشریشیاکلی جدا شده از نمونه‌های اسهال بود.

روش‌ها: پس از جمع آوری ۵۵ نمونه اسهال انسانی از بیمارستان‌های شهر تهران، آزمایش‌های مختلف میکروبی و شیمیایی انجام و باکتری اشریشیاکلی جداسازی و DNA جدا شده با استفاده از روش Multiplex polymerase chain reaction (Multiplex PCR) استخراج گردید.

یافته‌ها: از مجموع ۵۵ نمونه انسانی، ۳۴ نمونه (۶۱/۸ درصد) دارای ژن fliC_{H7}، ۱۱ نمونه (۲۰/۰ درصد) دارای ژن hly و ۴ نمونه (۷/۲ درصد) دارای ژن eaeA بود.

نتیجه‌گیری: تفاوت مشاهده شده در میزان شیوع در این تحقیق نسبت به سایر تحقیقات می‌تواند به علت سن افراد، نوع نمونه، محل جغرافیایی، نوع رژیم غذایی، روش‌های شناسایی و جدا سازی باکتری، وضعیت بهداشت فردی و حتی فصول سال باشد.

واژگان کلیدی: O157:H7، اشریشیاکلی، Enterohemorrhagic Escherichia coli (EHEC)

ارجاع: رمضانی یوسف، پرویز مهدی، خلج‌زاده سعید. ردیابی ژن‌های حدت eae، hly و fliC_{H7} در باکتری اشریشیاکلی جدا شده از

نمونه‌های اسهال. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۴۱): ۱۰۴۳-۱۰۳۷

مقدمه

اشریشیاکلی شایع‌ترین باکتری جدا شده در آزمایشگاه‌های میکروبی‌شناسی بالینی از نمونه‌های مدفوع و دستگاه ادراری است که عامل اصلی عفونت‌های روده‌ای و خارج روده‌ای می‌باشد (۱-۲). در خلال دو دهه‌ی گذشته، بیماری ناشی از EHEC (Enterohemorrhagic Escherichia coli) افزایش

یافته است؛ به طوری که امروزه در کشورهای توسعه یافته از نظر ایجاد اسهال پس از کمپیلوباکتر، سالمونلا و شیگلا قرار گرفته‌اند. در سال‌های اخیر، مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها (Center for Disease Control) یا CDC) خاطر نشان ساخته است که EHEC سالانه بیش از ۲۰۰۰۰۰ مورد در آمریکا رخ می‌دهد و تنها حدود ۲۵۰ مورد منجر به مرگ می‌شود.

۱- کارشناس ارشد، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساوه، ساوه، ایران

۲- مربی، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساوه، ساوه، ایران

۳- استادیار، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساوه، ساوه، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: یوسف رمضانی

روش‌ها

تعداد ۵۵ نمونه از نمونه‌های اسهال پس از جمع‌آوری از بیمارستان‌های سطح شهر تهران، به آزمایشگاه میکروبی‌شناسی منتقل و برای تأیید وجود اشریشیاکلی و جداسازی باکتری، روی محیط‌های مک‌کانکی آگار (Mac Conkey agar)، Eosin methylene blue agar (EMB آگار) و Escherichia coli chrome agar (ECC آگار کروم) کشت داده شدند. بعد از ۲۴ ساعت انکوباسیون در ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد با استفاده از محیط‌های افتراقی و آزمایش‌های تکمیلی بیوشیمیایی از جمله آزمایش IMViC (Indol test, Methyl red test, Voges-Proskaur test, Simon citrate test, TSI agar (Triple sugar iron agar) باکتری اشریشیاکلی پاتوژن شناسایی و تأیید گردید (۱۵).

برای استخراج DNA، از کیت شرکت مرکز ملی ذخایر ژنتیکی و زیستی ایران (Molecular Biological Kit0041) استفاده گردید. برنامه‌ی آزمون Multiplex PCR شامل مرحله‌ی دناتوراسیون اولیه ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، مرحله‌ی دناتوراسیون ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه، مرحله‌ی اتصال ۵۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه، مرحله‌ی بسط ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه (تعداد ۳۵ سیکل) و مرحله‌ی بسط نهایی ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه بود. پرایمرهای مورد استفاده در این آزمون، در جدول ۱ آمده است (۱۶).

مخلوط‌های استفاده شده جهت انجام واکنش به این شرح بودند: آب مقطر ۱۲/۷ میکرولیتر، PCR buffer ۱X به میزان ۲ میکرولیتر، MgCl₂ به میزان ۰/۵ میکرولیتر، dNTP mix (۵ Mm)

منشأ سویه‌های EHEC آب، غذای گوشتی، انواع فرآورده‌های دامی، آبمیوه و ماست می‌باشند. نشخوار کنندگان به ویژه گاو و گوسفند نیز از مخازن طبیعی EHEC می‌باشند. به نظر می‌رسد که حضور سویه‌های EHEC در سال‌های اخیر در ایران افزایش داشته است و نباید به سادگی به فراموشی سپرده شود (۳-۴). موارد عفونت بدون علامت با اشریشیاکلی O157:H7 در موارد اپیدمی‌ها، اغلب قابل تشخیص است (۵-۶). مطالعات نشان می‌دهد که ۳۸-۶۱ درصد از عفونت‌های روده‌ای منجر به کولیت هموراژیک می‌شوند (۷-۹). اتصال تنگاتنگ سویه‌های (Enteropathogenic Escherichia coli) EPEC به سلول‌های اپیتلیال توسط یک پروتئین به نام اینتیمین (eae) انجام می‌شود. بررسی ژن eae نشان داده است که انواع متعددی از ژن‌های eae وجود دارد که در حال حاضر، تعداد آن‌ها به ۱۵ عدد می‌رسد (۱۰-۱۲).

به هر حال، تأثیرات بیولوژیک به تجزیه‌ی گلبول قرمز محدود نشده و سمیت سلولی برای تعدادی از انواع سلول‌ها گزارش شده است. افزون بر آن، مشخص شده است که رهاسازی لکوترین‌ها از گرانولوسیت‌ها و IL-1 β (Interleukin-1 β) از مونوسیت‌های کشت داده شده را میانجی‌گری می‌کند و اتصال به عوامل کموتاکتیک به وسیله‌ی نوتروفیل‌ها را کاهش می‌دهد (۱۳-۱۴).

هدف از این مطالعه، بررسی و تعیین ژن‌های حدت hly, eae و fliC_V در باکتری اشریشیاکلی به روش (Multiplex polymerase chain reaction) Multiplex PCR در نمونه‌های اسهالی انسانی جمع‌آوری شده از مراکز درمانی در شهر تهران بود.

یافته‌ها

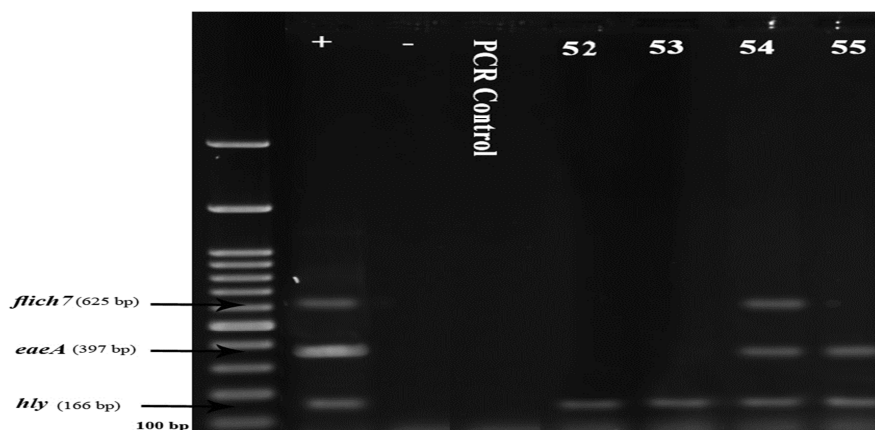
نمونه‌های مورد مطالعه شامل ۴ (۷/۲ درصد) ژن *eaeA*، ۱۱ (۲۰/۰ درصد) ژن *hly* و ۳۴ (۶۱/۸ درصد) ژن *flicH7* بود که بیشترین میزان فراوانی، مربوط به ژن *flicH7* (۶۱/۸ درصد) بوده است. در هیچ نمونه‌ای، هر ۳ ژن مورد بررسی همزمان شناسایی نگردید. در ۶ نمونه نیز هیچ کدام از ژن‌های مورد بررسی مشاهده نشد. در یک نمونه، *hly* و *flicH7* و در ۲ نمونه، *hly* و *eaeA* به طور هم‌زمان شناسایی گردید. نتیجه‌ی آزمون Multiplex PCR با ژن‌های مورد نظر در شکل ۱ مشخص شده است.

(Deoxynucleotide mix) به میزان ۰/۵ میکرولیتر، پرایمرهای مورد استفاده هر کدام ۰/۵ میکرولیتر، آنزیم Taq polymerase به میزان ۰/۳ میکرولیتر و نمونه‌ی DNA ۳ میکرولیتر که در حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر تهیه گردید (۱۶).

بعد از انجام آزمون Multiplex PCR در دستگاه ترموسایکلر، جهت بررسی محصول، نمونه‌ها بر روی ژل آگارز ۱ درصد انتقال داده شد و با رنگ‌آمیزی در دستگاه ژل داگ BIORAD مورد بررسی قرار گرفت. داده‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های آماری توصیفی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

جدول ۱. پرایمرهای مورد استفاده جهت آزمون Multiplex PCR (Multiplex polymerase chain reaction)

پرایمر	توالی پرایمر (۵'-۳')	ژن هدف	طول محصول (bp)
۲۲AE	ATTACCATCCACACAGACGGT	<i>eaeA</i>	۳۹۷
۲۰-۲AE	ACAGCGTGGTTGGATCAACCT	<i>eaeA</i>	
Flich۷-F			
MFS۱-F	ACGATGTGGTTTATTCTGGA	<i>hly</i>	۱۶۶
MFS۱-R	CTTCACGTCACCATACATAT		
Flich۷-F	GCGCTGTCGAGTTCTATCGAGC	<i>vFlich</i>	۶۲۵
Flich۷-R	CAACGGTGACTTTATCGCCATTCC		



شکل ۱. نتایج Multiplex PCR (Multiplex polymerase chain reaction) به ترتیب از چپ به راست: نشانگر (۵۰ bp)، شاهد مثبت، نمونه‌های شماره‌ی ۵۲ و ۵۵ واجد ژن *eaeA* (۳۹۷ bp)، نمونه‌های شماره‌ی ۵۲، ۵۳، ۵۴ و ۵۵ واجد ژن *hly* (۱۶۶ bp)، نمونه‌ی ۵۵ واجد ژن *flicH7* (۶۲۵ bp)

بحث

با افزایش بهای تمام شده در آزمایشگاه‌های میکروبی‌شناسی بالینی، فشار اقتصادی مانع از آزمایش روزمره‌ی نمونه‌های مدفوع از نظر EHEC می‌گردد. دلایل بالینی، بهداشت عمومی و اقتصادی برای غربالگری روزانه‌ی EHEC جهت شناسایی همه‌گیری، به منظور محدود ساختن موارد مرگ و میر لازم می‌باشد. بیش از ۶۰ سویه‌ی EHEC قادر به ایجاد اسهال خونی هستند که اغلب آن‌ها از سروتایپ‌های غیر از O157:H7 می‌باشند.

مطالعاتی در این زمینه در نقاط مختلف دنیا و ایران به عمل آمده است که نشان دهنده‌ی اهمیت این عوامل در بیماری‌زایی سویه‌های اشریشیاکلی در انسان و دام می‌باشد؛ به ویژه آن که اکثر جدایه‌های انتروهموراژیک و وروتوکسیژنیک، مسؤل بیماری‌های مهمی در انسان از جمله سندرم اورمی‌همولیتیک و کولیت خونریزی دهنده می‌باشند و به میزان قابل توجهی در دام‌ها وجود دارند و آن‌ها را مخازن مهمی برای این جدایه‌های قابل انتقال به انسان معرفی می‌کنند (۹، ۱۷).

Yamamoto و همکاران، عوامل حدت UPEC (Uropathogenic Escherichia coli) از جمله hly و چند عامل دیگر را در ۱۹۴ نمونه‌ی اشریشیاکلی جدا شده از بیماران با علائم عفونت حاد مثانه با استفاده از روش Multiplex PCR بررسی کردند. ۴۱ درصد نمونه‌ها، واجد ژن hly بودند (۱۸). Khan و همکاران، سویه‌های STEC (Shiga toxin-producing Escherichia coli)، O157 را از جهت حضور ژن‌های حدتی مثل eae با استفاده از روش PCR بررسی کردند. از مجموع

۶۲ سویه‌ی جمع‌آوری شده‌ی مختلف (نمونه از انسان، نمونه از گاو و نمونه از گوشت گاو) ۱۹ درصد واجد ژن Stx۲، ۳۶/۵ درصد حاوی ژن Stx۱ و ۴۴/۵ درصد حاوی هر دو ژن بودند. در این میان، فقط ۶/۶ درصد از سویه‌ها واجد eae و بیشتر همراه با Stx۱ بودند (۱۹).

Blanco و همکاران به روش Multiplex PCR نمونه‌های مدفوعی انسان را به منظور بررسی ژن‌های Stx۱، Stx۲ و رديابی جداگانه‌ی ژن‌های hly و eaeA مورد استفاده قرار دادند. ۵۵ درصد نمونه‌ها واجد ژن Stx۱، ۳ درصد واجد ژن Stx۲، ۴۲ درصد دارای ژن‌های Stx۱ و Stx۲، ۶ درصد دارای ژن eae و ۲۸ درصد واجد ژن hlyA بودند. فراوانی بالای ژن Stx در این مطالعه قابل توجه است (۲۰).

Moyo و همکاران در تانزانیا، از روش Multiplex PCR به منظور شناسایی پاتوتیپ‌های EAEC (Enteraggregative Escherichia coli)، EPEC (Enteropathogenic Escherichia coli)، ETEC (Enterotoxigenic Escherichia coli) و EIEC (Enteroinvasive Escherichia coli) و EHEC (Enterohaemorrhagic Escherichia coli) استفاده کردند. در ۲۲/۹ درصد از کودکان مبتلا به اسهال، اشریشیاکلی تشخیص داده شد. ۴/۶ درصد از سویه‌ها به عنوان پاتوتیپ EPEC شناسایی و در ۹۲/۳ درصد از پاتوتیپ‌های EPEC، به عنوان EPEC تیپیک حامل هر دو ژن eae و bfPA شناسایی گردیدند. ژن‌های مربوط به EHEC (Stx۱ و Stx۲) و EIEC در هیچ کدام از نمونه‌ها مشاهده نشد (۲۱).

کارگر و همکاران، طی مطالعه‌ای بر روی ژن‌های Stx۱، Stx۲، eaeA و hly، عنوان نمودند که ۳ سویه

پژوهشگران همخوانی داشت.

در مطالعه‌ی Sarimehmetoglu و همکاران میزان فراوانی نمونه‌های O157:H7، ۷/۶ درصد بود و ژن fliC_V در دو نمونه شناسایی گردید، در صورتی که مطابق مطالعه‌ی حاضر، فراوانی این ژن ۶۱/۸ درصد، پاتوتیپ STEC ۲۰ درصد و EPEC ۷/۲ درصد گزارش شده است. تفاوت در میزان فراوانی، می‌تواند به سن افراد، نوع نمونه، محل جغرافیایی، نوع رژیم غذایی، روش‌های شناسایی و جداسازی باکتری، وضعیت بهداشت فردی و حتی فصول سال نیز ارتباط داشته باشد (۹).

پیشنهاد می‌شود که از روش‌های نوین ملکولی جهت بررسی وجود جدایه‌های بیماری‌زای STEC و EHEC و بررسی وجود عوامل حدت آن‌ها استفاده گردد. در نقاط مختلف دنیا، مطالعات زیادی راجع به پاتوتیپ‌های E.coli و ژن‌های آن صورت گرفته است و با روش Multiplex PCR می‌توان در زمان کوتاه و با دقت بیشتر، حضور ژن‌های بیماری‌زا را شناسایی و با درمان مناسب از انتقال این ژن‌ها در جمعیت‌های انسانی و حیوانی جلوگیری به عمل آورد.

تشکر و قدردانی

پژوهشگران کمال تشکر و سپاسگزاری خود را از کارکنان آزمایشگاه پژوهشی میکروبیولوژی پاسارگاد به ویژه جناب آقای دکتر کیومرث امینی که در انجام مراحل عملی این تحقیق یاری نمودند، اعلام می‌دارد. همچنین، از زحمات و تلاش‌های بی‌دریغ جناب آقای دکتر علیرضا مختاری تشکر و قدردانی می‌گردد.

دارای مخلوطی از ژن‌های Stx₁ و eaeA و ۱ سویه دارای مخلوطی از ژن‌های Stx₁، Stx₂ و eaeA و ۱ سویه نیز دارای ژن hly بود (۲۲).

Cagney و همکاران طی مطالعه بر روی نمونه‌ی گوشت و همبرگر به روش Multiplex PCR، اعلام نمودند ۲/۸ درصد دارای E.coli O157:H7، ۶/۹۷ درصد دارای ژن eaeA، ۹/۳ درصد دارای ژن hly و ۲/۳۲ درصد دارای ژن fliC_V بودند (۱۷).

Sarimehmetoglu و همکاران در بررسی گوشت‌های تازه‌ی گاو از نظر وجود E.coli O157:H7 در ترکیه گزارش نمودند که ۰/۷۹ درصد نمونه‌ها آلوده به E.coli O157:H7 بودند که ژن‌های eaeA، hly و fliC_V در این نمونه‌ها به روش Multiplex PCR شناسایی گردید (۹). در پژوهش اخیر نیز در یک نمونه ژن‌های fliC_V و hly و در ۲ نمونه ژن‌های eaeA و hly به طور هم‌زمان شناسایی شدند. طی مطالعه‌ی اخیر سلیمانی‌فرد و همکاران، با بررسی نمونه‌های ادراری جهت شناسایی مولکولی پاتوتیپ‌های EAEC و EPEC با استفاده از روش Multiplex PCR، گزارش نمودند که ژن CVD۴۳۲ در پاتوتیپ EAEC با (۲ درصد) فراوانی مشاهده شد و ژن eae در هیچ یک از نمونه‌ها مشاهده نگردید (۲۳).

در تحقیق حاضر، کمترین میزان شیوع فراوانی هر یک از ژن‌ها با نتایج سایر تحقیقات منطبق بود و کمترین فراوانی مربوط به ژن eaeA بود. در مجموع، نتایج به دست آمده از این تحقیقات در مورد ژن‌های حدت در پاتوتیپ EHEC با نتایج تحقیقات سایر

References

- Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Jawetz, Melnick and Adelberg's medical microbiology. 25th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2006.
- Saif YM, Glisson JR, Fadly AM, McDougald LR, Nolan L. Diseases of Poultry. Ames, IA: Iowa State Press; 2003.
- Besser RE, Griffin PM, Slutsker L. Escherichia coli O157:H7 gastroenteritis and the hemolytic uremic syndrome: an emerging infectious disease. *Annu Rev Med* 1999; 50: 355-67.
- Nataro JP, Baldini MM, Kaper JB, Black RE, Bravo N, Levine MM. Detection of an adherence factor of enteropathogenic Escherichia coli with a DNA probe. *J Infect Dis* 1985; 152(3): 560-5.
- Ryan CA, Tauxe RV, Hisek GW, Wells JG, Stoesz PA, McFadden HW, Jr., et al. Escherichia coli O157:H7 diarrhea in a nursing home: clinical, epidemiological, and pathological findings. *J Infect Dis* 1986; 154(4): 631-8.
- Carter AO, Borczyk AA, Carlson JA, Harvey B, Hockin JC, Karmali MA, et al. A severe outbreak of Escherichia coli O157:H7--associated hemorrhagic colitis in a nursing home. *N Engl J Med* 1987; 317(24): 1496-500.
- Edelman R, Karmali MA, Fleming PA. From the National Institutes of Health. Summary of the International Symposium and Workshop on Infections due to Verocytotoxin (Shiga-like toxin)-producing Escherichia coli. *J Infect Dis* 1988; 157(5): 1102-4.
- Riley LW. The epidemiologic, clinical, and microbiologic features of hemorrhagic colitis. *Annu Rev Microbiol* 1987; 41: 383-407.
- Sarimehmetoglu B, Aksoy MH, Ayaz ND, Ayaz Y, Kuplulu O, Kaplan YZ. Detection of Escherichia coli O157:H7 in ground beef using immunomagnetic separation and multiplex PCR. *Journal Food Control* 2009; 20(4357361).
- Blanco JE, Blanco M, Alonso MP, Mora A, Dahbi G, Coira MA, et al. Serotypes, virulence genes, and intimin types of Shiga toxin (verotoxin)-producing Escherichia coli isolates from human patients: prevalence in Lugo, Spain, from 1992 through 1999. *J Clin Microbiol* 2004; 42(1): 311-9.
- Schmidt H, Beutin L, Karch H. Molecular analysis of the plasmid-encoded hemolysin of Escherichia coli O157:H7 strain EDL 933. *Infect Immun* 1995; 63(3): 1055-61.
- Yu J, Kaper JB. Cloning and characterization of the *eae* gene of enterohaemorrhagic Escherichia coli O157:H7. *Mol Microbiol* 1992; 6(3): 411-7.
- Paton JC, Paton AW. Pathogenesis and diagnosis of Shiga toxin-producing Escherichia coli infections. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(3): 450-79.
- Calderwood SB, Acheson DWK, Keusch GT, Barrett TJ, Griffin PM, Strockbine NA, et al. Proposed new nomenclature for Shiga-like toxin (verotoxin) family. *ASM News* 1996; 62: 118-9.
- Smith DR, Moxley RA, Peterson RE, Klopfenstein TJ, Erickson GE, Bretschneider G, et al. A two-dose regimen of a vaccine against type III secreted proteins reduced Escherichia coli O157:H7 colonization of the terminal rectum in beef cattle in commercial feedlots. *Foodborne Pathog Dis* 2009; 6(2): 155-61.
- Gannon VP, D'Souza S, Graham T, King RK, Rahn K, Read S. Use of the flagellar H7 gene as a target in multiplex PCR assays and improved specificity in identification of enterohemorrhagic Escherichia coli strains. *J Clin Microbiol* 1997; 35(3): 656-62.
- Cagney C, Crowley H, Duffy G, Sheridan JJ, O'Brien S, Carney E, et al. Prevalence and numbers of Escherichia coli O157:H7 in minced beef and beef burgers from butcher shops and supermarkets in the Republic of Ireland. *Food Microbiology* 2004; 21(2): 203-12.
- Yamamoto S, Terai A, Yuri K, Kurazono H, Takeda Y, Yoshida O. Detection of urovirulence factors in Escherichia coli by multiplex polymerase chain reaction. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1995; 12(2): 85-90.
- Khan A, Das SC, Ramamurthy T, Sikdar A, Khanam J, Yamasaki S, et al. Antibiotic resistance, virulence gene, and molecular profiles of Shiga toxin-producing Escherichia coli isolates from diverse sources in Calcutta, India. *J Clin Microbiol* 2002; 40(6): 2009-15.
- Blanco M, Blanco JE, Mora A, Rey J, Alonso JM, Hermoso M, et al. Serotypes, virulence genes, and intimin types of Shiga toxin (verotoxin)-producing Escherichia coli isolates from healthy sheep in Spain. *J Clin Microbiol* 2003; 41(4): 1351-6.
- Moyo SJ, Maselle SY, Matee MI, Langeland N, Mylvaganam H. Identification of diarrheagenic Escherichia coli isolated from infants and children in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 92.
- Kargar M, Dianati P, Homayoon M. Evolution of virulence genes and antibiotic resistance of enterohemorrhagic Escherichia coli isolated from hamburger by multiplex PCR in Shiraz. *J Isfahan Med Sch* 2011; 29(148): 977-87. [In Persian].
- Soleimanifard N, Amini K, Moradli Gh. Molecular identification of Escherichia coli pathotypes EPEC and EAEC strains isolated from urinary tract infections and antibiotic susceptibility pattern by multiplex polymerase chain reaction. *J Isfahan Med Sch* 2015; 32(310): 1954-64. [In Persian].

Determining eaeA, hly, and fliC7 Virulence Genes in Escherichia Coli Diarrheal Stool Samples

Uosef Ramezani MSc¹, Mehdi Parviz PhD², Saeed Khalajzadeh PhD³

Original Article

Abstract

Background: Most of the Escherichia coli strains can cause intestinal and extra-intestinal diseases. Enterohemorrhagic Escherichia coli (EHEC) O157:H7 diseases have increased in developed countries, and today is the third cause of diarrhea. The purpose of this study was to investigate the eaeA, hly, and fliC7 virulence genes in Escherichia coli isolated from diarrheal stool samples.

Methods: After collecting 55 samples of human diarrhea in Tehran city hospitals, Iran, chemical and microbial tests for Escherichia coli strains were done, the bacteria were isolated and DNA was extracted using multiplex polymerase chain reaction (multiplex PCR) method.

Findings: Of 55 human samples, 34 (61.8%) were of the fliC7 gene, 11 (20.0%) were of the hly gene and 4 (7.2%) were of the eaeA gene.

Conclusion: The controversy of the results of this study and other studies may be due to age, sample type, geographical location, type of diet, methods of detection and isolation, individual health status and even seasons of the year.

Keywords: O157:H7, Escherichia coli, Enterohemorrhagic Escherichia coli (EHEC)

Citation: Ramezani U, Parviz M, Khalajzadeh S. **Determining eaeA, hly, and fliC7 Virulence Genes in Escherichia Coli Diarrheal Stool Samples.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(341): 1037-43

1- Department of Microbiology, School of Basic Sciences, Islamic Azad University, Saveh Branch, Saveh, Iran

2- Lecturer, Department of Microbiology, School of Basic Sciences, Islamic Azad University, Saveh Branch, Saveh, Iran

3-Assistant Professor, Department of Microbiology, School of Basic Sciences, Islamic Azad University, Saveh Branch, Saveh, Iran

Corresponding Author: Uosef Ramezani MSc, Email: uosef.ramezani.ac@gmail.com

بررسی مقایسه‌ای سه روش پروفیلاکسی استفاده از داروهای دگزامتازن، پتیدین و هیوسین وریدی بر روی لرز پس از عمل جراحی به دنبال بیهوشی عمومی

دکتر مرتضی حیدری^۱، دکتر غلامرضا خلیلی^۱، احسان زلفی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: پیش‌گیری و کنترل لرز پس از عمل جراحی از اهمیت قابل توجهی برخوردار است؛ روش‌های مختلفی بدین منظور مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این تحقیق، به بررسی مقایسه‌ای سه داروی دگزامتازن، پتیدین و هیوسین در پیش‌گیری از بروز لرز پس از عمل جراحی پرداخته شد.

روش‌ها: در این تحقیق کارآزمایی بالینی، ۹۰ بیمار کاندید عمل جراحی کله‌سیستکتومی از طریق لاپاروسکوپی، به طور تصادفی به ۳ گروه مساوی تقسیم‌بندی شدند. در گروه اول ۰/۵ mg/kg پتیدین، در گروه دوم ۰/۱ mg/kg دگزامتازن و در گروه سوم ۰/۱۵ mg/kg هیوسین مورد استفاده قرار گرفت و شیوع لرز پس از عمل جراحی و شدت آن در سه گروه بررسی و مقایسه شد. داده‌های مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل آماری شد.

یافته‌ها: در سه گروه پتیدین، هیوسین و دگزامتازن به ترتیب ۶۰/۰، ۴۳/۳ و ۵۴/۴ درصد افراد فاقد لرز بودند. همچنین، در این سه گروه به ترتیب، ۲۰/۰، ۱۳/۳ و ۲۳/۳ درصد بیماران لرز خفیف، ۱۶/۷، ۳۳/۳ و ۶/۷ درصد افراد لرز متوسط و ۳/۳، ۱۰/۰ و ۱۰/۰ درصد افراد لرز شدید داشتند. شدت لرز در سه گروه اختلاف معنی‌داری نداشت ($P = ۰/۱۶$). استفاده از پتیدین باعث کاهش معنی‌دار در شدت درد بعد عمل شد و دو داروی هیوسین و دگزامتازن بر کاهش شدت تهوع و مصرف متوکلوپرامید، تأثیر مطلوب‌تری نسبت به پتیدین داشتند.

نتیجه‌گیری: سه داروی پتیدین، هیوسین و دگزامتازن تفاوت قابل توجهی در کاهش بروز لرز بعد عمل ندارند ولی در کنترل سایر عوارض، متفاوتند. پیشنهاد می‌گردد، در مطالعات بعدی، تأثیر ترکیبی داروهای مذکور بر عوارض بعد عمل در بیماران تحت اعمال جراحی مورد مطالعه قرار گیرد.

واژگان کلیدی: لرز پس از عمل، دگزامتازن، هیوسین، پتیدین

ارجاع: حیدری مرتضی، خلیلی غلامرضا، احسان زلفی. بررسی مقایسه‌ای سه روش پروفیلاکسی استفاده از داروهای دگزامتازن، پتیدین و هیوسین وریدی بر روی لرز پس از عمل جراحی به دنبال بیهوشی عمومی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۴۱):

۱۰۴۴-۱۰۵۶

مقدمه

لرز پس از عمل جراحی، به حرکات غیر ارادی یک یا چندین گروه عضلانی گفته می‌شود و اغلب در مرحله‌ی اولیه‌ی ریکاوری بعد از بیهوشی عمومی رخ می‌دهد. شیوع این عارضه، بسته به نوع و مدت زمان

عمل جراحی، روش بیهوشی، سن و جنس بیمار، بین ۶/۳-۶۶ درصد متغیر است (۵-۱) و در بیماران تحت عمل جراحی لاپاروسکوپی، در حدود ۴۰ درصد شیوع دارد (۶). با در نظرگیری شیوع و اهمیت کلینیکی، به عنوان ششمین مشکل مهم از بین ۳۳

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

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

گرفته است (۲۶-۲۴، ۲۱). در تحقیقات مختلف، سودمندی دگزامتازون جهت پیشگیری از وقوع لرز به اثبات رسیده است (۲۸-۲۷). از آن جایی که پاسخ به تب (۱۲) و پاسخ التهابی با آزاد شدن سیتوکین‌ها (۱۳-۱۴) به عنوان عوامل دخیل در لرز پس از عمل ذکر شده‌اند و دگزامتازون با تأثیر بر روی سیتوکین‌ها منجر به کاهش لرز گردیده است و از سوی دیگر، پتیدین داروی شناخته شده و مؤثر روی لرز پس از عمل جراحی است (۳۰-۲۹)، اگر چه مکانیسم اصلی آن به طور کامل شناسایی نشده است؛ اما تأثیر آن روی مرکز ترمو رگولاتوری (۳۱) یا گیرنده‌های اپیوئیدی (۳۲) و همچنین احتمال تأثیر بر روی گیرنده‌های NMDA (N-methyl D-aspartate) مطرح گردیده است (۳۲). همچنین، مضراتی نظیر تداخل آن با اپیوئیدها و داروهای بیهوشی تجویز شده و نیز ایجاد سدیشن و دپرسیون تنفسی در زمان بعد از بیهوشی و تهوع و استفراغ نیز دارد (۳۳).

در مطالعه‌ای اثبات شده است که شیوع وازوکانستریکشن و لرز، در گروه اسکوپولامین (هیوسین) به نسبت گروه شاهد و دیمین هیدرینات کمتر بوده است (۳۴). از آن جایی که این سه دارو با هم مقایسه نشده‌اند، تحقیق حاضر با هدف بررسی اثرات این سه دارو بر روی لرز پس از عمل، مقایسه‌ی آن‌ها و بررسی عوارض جانبی مانند تهوع و استفراغ و درد و ... انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سوکور بود که در سال‌های ۹۳-۱۳۹۲ در مرکز آموزشی-درمانی الزهرا (س) اصفهان انجام شد. جامعه‌ی

حالت کلینیکی با درجه‌ی مرگ و میر پایین در آناستزیولوژی کلینیکی شناخته شده است (۷).

مکانیزم‌های متعددی برای بروز لرز بعد عمل پیشنهاد شده‌اند، از جمله این که می‌تواند پاسخ ترمورگولاتوری به هایپوترمی یا بیش فعالی عضلانی از نوع تونیک-کلونیک و بسامد متفاوت باشد (۸). به هر حال، بعد از عمل، فعالیت عضلانی ممکن است حتی در حالت نرموترمی هم افزایش یابد (۹). این در حالی است که برخی بیماران، با وجود هایپوترمی واضح، لرز ندارند (۱۰). علاوه بر این، داروهای بیهوشی (۱۱) و پاسخ به تب نیز می‌تواند عامل بروز این حالت باشد (۱۲). لرز پس از عمل، مشابه تب و لرز می‌تواند با آزاد شدن سیتوکین‌ها و فعال شدن پاسخ التهابی در ارتباط باشد (۱۳-۱۴)؛ به طوری که سیتوکین‌ها می‌توانند باعث وازوکانستریکشن محیطی و تب و لرز گردند (۱۵-۱۶).

علاوه بر این، کنترل نامناسب درد، باعث بدتر شدن لرز می‌گردد (۱۷). از عوارض لرز پس از عمل، می‌توان به افزایش مصرف اکسیژن به میزان ۵۰۰-۲۰۰ درصد (۱۸-۱۹)، افزایش تولید CO₂، افزایش ضربان قلب و حجم ضربه‌ای و افزایش فشار خون اشاره کرد که سرکوب کردن آن، باعث کاهش نیاز متابولیکی و کارکرد میوکاردی می‌شود (۲۰). عوارض دیگر، شامل افزایش فشار داخل چشم و داخل مغز و ایجاد مشکل در مانیتورینگ بیمار و تداخل با مراقبت‌های جراحی به ویژه در موارد نیازمند به بی‌حرکتی، از جمله پس از آناستوموز عروقی یا عصبی می‌باشد (۲۳-۲۱).

تعدادی از مداخله‌های دارویی برای درمان و پروفیلاکسی لرز، شامل کلونیدین، کتامین، دوکسپرام، ترامادول، پتیدین و دیگر اپیوئیدها مورد بررسی قرار

حدود ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد حفظ گردد. سپس ادامه‌ی بیهوشی با گاز استنشاقی پروپوفن با اکسیژن ۱۰۰ درصد در ریه انجام پذیرفت. بیماران به روش تصادفی‌سازی بلوکی در سه گروه توزیع شدند. در گروه اول، ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم پتیدین، در گروه دوم ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم دگزامتازون و در گروه سوم، ۰/۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم هیوسین همگی نیم ساعت قبل از اتمام عمل جراحی تزریق شد. محلول آزمایش، توسط شخصی که درگیر مطالعه نبود، آماده شد. همچنین، بیمار و شخص ناظر بر بیمار در اتاق عمل و در ریکاوری هر دو از ماهیت محلول آزمایش بی‌خبر بودند.

کلیدیه‌ی بیماران، قبل از بیهوشی، بلافاصله بعد از بیهوشی، ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد از بیهوشی، تحت مانیتورینگ درجه‌ی حرارت از طریق پرده‌ی تیمپان و اگزیلاری قرار گرفتند و پس از اتمام عمل جراحی و بازگشت شلی عضلانی باقی مانده، با داروهای آتروپین ۰/۰۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم و نتوستیگمین ۰/۰۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم و پس از کسب شرایط لازم جهت اکستوباسیون، به ریکاوری منتقل شدند.

طول مدت عمل جراحی - زمان شروع برش جراحی تا پایان سچور زدن محل‌های برش - ثبت گردید. در ریکاوری نیز بیماران تحت مانیتورینگ نوار قلب و فشار خون قرار گرفتند و اکسیژن از طریق ماسک صورت و با فلوی ۵ لیتر در دقیقه دریافت کردند. درجه‌ی حرارت تیمپانیک و اگزیلاری در بدو پذیرش در ریکاوری و سپس ۱۵، ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد از پذیرش در ریکاوری اندازه‌گیری و ثبت شد. طول مدت بیهوشی یعنی از زمان القای بیهوشی تا قطع داروهای بیهوشی و همچنین، مدت

آماره‌ی مورد مطالعه، بیماران تحت عمل جراحی کله‌سیستکتومی لاپاروسکوپی تحت کاندیدای بیهوشی عمومی بودند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل محدوده‌ی سنی ۱۸-۶۵ سال، شاخص جرم بدن کمتر از ۳۰، عدم وجود سابقه‌ی بیماری‌های قلبی-عروقی، تنفسی و نوروماسکولار، عدم سابقه‌ی آلرژی‌های متعدد یا پورفیریا، عدم وجود دیابت ملیتوس با کنترل ضعیف و تحت درمان نبودن با کورتیکو استروئید بود.

همچنین، مقرر شد بیمارانی که حین عمل نیاز به تزریق خون و یا سایر فراورده‌های خونی پیدا کنند، بیمارانی که وضعیت همودینامیک ناپایدار دارند و در صورت عدم امکان اندازه‌گیری متغیرهای مورد بررسی تا پایان مطالعه به علل مختلف از جمله مرگ، بیمار از مطالعه خارج گردد.

حجم نمونه با استفاده از فرمول مقایسه‌ی نسبت‌ها و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، شیوع لرز بعد عمل که حدود ۲۳ درصد برآورد شد (۲) و حداقل تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها که به میزان ۰/۳ در نظر گرفته شد، به تعداد ۳۰ بیمار در هر گروه برآورد گردید.

روش کار بدین صورت بود که پس از قرار گرفتن بیمار روی تخت عمل، تحت مانیتورینگ فشار خون سیستولی و دیاستولی، Electrocardiography (ECG)، ضربان قلب و تنفس قرار می‌گرفت و القای بیهوشی با داروی تیوپتتال سدیم ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، فنتانیل ۲ میکروگرم بر کیلوگرم و آتراکریوم ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم انجام شد. در این زمان، درجه‌ی حرارت اتاق عمل بر حسب درجه‌ی سانتی‌گراد ثبت و سعی شد دمای

ترخیص از ریکاوری و ۲۴ ساعت پس از آن ثبت شد و در صورت بروز استفراغ و یا شدت تهوع با $VAS < 3$ ، ۱۰ میلی گرم متوکلوپرامید به بیمار تزریق و میزان متوکلوپرامید مصرفی بیمار ثبت گردید.

همچنین، عوارضی نظیر سرگیجه، سردرد و توهم و نیز تضعیف تنفس بر اساس تعداد تنفس کمتر از ۸ عدد در دقیقه در ریکاوری بررسی و ثبت شد. در صورتی که میزان لرز بیمار در ریکاوری بیش از ۳ بود، پتیدین به میزان ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت وریدی برای درمان لرز به بیمار تزریق می‌شد. طول مدت زمان اقامت در ریکاوری برای هر بیمار ثبت گردید.

داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, SPSS Inc., Chicago, IL) و با آزمون‌های Repeated measures ANOVA (Repeated measures analysis of variance)، One-way ANOVA، χ^2 Kruskal-Wallis و میانه، مورد بررسی و تحلیل آماری قرار گرفت. در تمام موارد $P < 0.05$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۹۰ بیمار تحت عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپی در سه گروه دریافت‌کننده‌ی پتیدین، هیوسین و دگزامتازون توزیع شدند. در طی مدت مطالعه، هیچ بیماری به علت بروز عوارض ناخواسته از مطالعه خارج نشد. در جدول ۱، توزیع متغیرهای دموگرافیک سه گروه آمده است. بر حسب آزمون One-way ANOVA، میانگین سن،

زمان اکستوباسیون یعنی زمانی که تلاش تنفسی بیمار مناسب بود و به درخواست‌های کلامی پاسخ می‌داد و از زمان قطع داروی بیهوشی تا اکستوباسیون بود، در سه گروه اندازه‌گیری و ثبت شد.

فشار خون سیستول و دیاستول و ضربان قلب و تنفس بیماران، در بدو ورود و دقایق ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ در ریکاوری اندازه‌گیری و ثبت گردید. در ضمن، تمام بیماران با یک پتوی کتان پوشانده شدند.

لرز با استفاده از معیار درجه‌بندی شده‌ی Singh و همکاران شامل بدون لرز (نمره ۰)، حرکات ظریف صورت و گردن (نمره ۱)، لرزش واضح درگیر کننده‌ی بیش از یک گروه عضلانی (نمره ۲) و حرکات واضح عضلانی درگیر کننده‌ی کل بدن (نمره ۳) اندازه‌گیری و ثبت شد (۳۵). سدیشن بیماران در ریکاوری نیز بر اساس هوشیار (نمره ۰)، عکس‌العمل نسبت به صدا (نمره ۱)، عکس‌العمل به تحریک ظریف لمس (نمره ۲)، عکس‌العمل به نیشگون گرفتن (نمره ۳) و عدم آگاهی (نمره ۴)، رتبه‌بندی و ارزیابی گردید (۳۶).

همچنین، درد پس از عمل جراحی بر اساس معیار VAS (Visual analogue scale)، که از ۰ تا ۱۰ رتبه‌بندی شده بود، در زمان ترخیص از ریکاوری و ۲۴ ساعت بعد از ورود به ریکاوری، ارزیابی و ثبت شد. در صورت وجود $VAS \leq 3$ از مورفین وریدی با دز ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم استفاده شد و میزان مورفین مصرفی بیمار ثبت گردید.

زمان ترخیص از ریکاوری بیماران بر اساس معیار ترخیص از ریکاوری Aldrete برای هر سه گروه تعیین و ثبت شد. عارضه‌ی تهوع (بر اساس معیار VAS) و دفعات استفراغ پس از عمل در زمان

نداشت، اما در دقیقه‌ی ۴۵ و ۶۰ ریکاوری، اختلاف بین سه گروه، معنی‌دار بود و گروه دگزامتازون، از درجه‌ی حرارت تیمپانیک بالاتری برخوردار بودند ($P < ۰/۰۰۱$)؛ اما بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA، روند تغییرات درجه‌ی حرارت تیمپانیک از قبل القای بیهوشی تا یک ساعت بعد از ورود بیماران به ریکاوری، در سه گروه مورد مطالعه، اختلاف معنی‌دار نداشت ($P = ۰/۴۴۰$).

درجه‌ی حرارت اگزیلاری از قبل القای بیهوشی تا دقیقه‌ی ۱۶ ریکاوری در بین سه گروه، اختلاف معنی‌دار نداشت، اما بر حسب آزمون One-way ANOVA، گروه دگزامتازون در دقیق ۳۰، ۴۵ و ۶۰ ریکاوری از درجه‌ی حرارت اگزیلاری بالاتری برخوردار بودند ($P < ۰/۰۰۱$) و بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA، تغییرات درجه‌ی حرارت اگزیلاری در بین سه گروه اختلاف معنی‌دار داشت ($P = ۰/۰۰۱$).

مدت زمان عمل، مدت زمان بیهوشی و درجه‌ی حرارت اتاق عمل در سه گروه اختلاف معنی‌دار نداشت. همچنین، بر حسب آزمون χ^2 توزیع جنس در سه گروه، متفاوت نبود.

در شکل‌های ۱ تا ۴، میانگین فشار خون سیستول و دیاستول، ضربان قلب و تعداد تنفس از قبل عمل تا دقیقه‌ی ۶۰ ریکاوری، در سه گروه دریافت‌کننده‌ی پتیدین، هیوسین و دگزامتازون آمده است. انجام آزمون Repeated measures ANOVA نشان داد روند پارامترهای مذکور در طی مدت مطالعه در بین سه گروه اختلاف معنی‌دار نداشت است ($P > ۰/۰۵۰$).

در شکل‌های ۵ و ۶، میانگین درجه‌ی حرارت تیمپانیک و اگزیلاری از قبل القای بیهوشی تا دقیقه‌ی ۶۰ ریکاوری در سه گروه آمده است. بر حسب آزمون آنالیز One-way ANOVA، میانگین درجه‌ی حرارت تیمپانیک از قبل القای بیهوشی تا نیم ساعت بعد از ورود بیماران به ریکاوری، اختلاف معنی‌دار

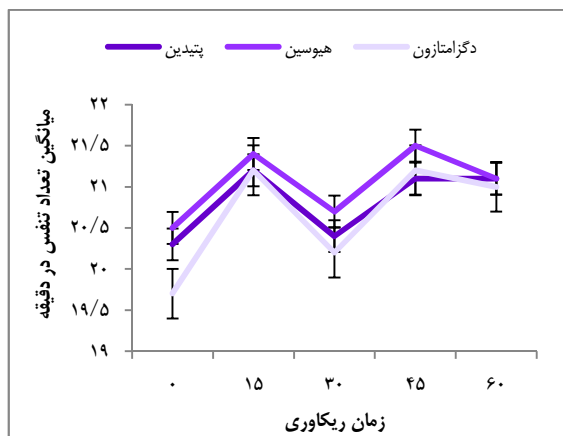
جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک سه گروه پتیدین، هیوسین و دگزامتازون

متغیر	گروه	پتیدین	هیوسین	دگزامتازون	مقدار P
میانگین سن (سال)		۵۳/۹۰ ± ۹/۷۰	۵۰/۸۰ ± ۱۳/۷۰	۴۵/۸۰ ± ۲/۶۰	۰/۰۵۱
جنس	مرد	۱۳ (۴۳/۳)	۱۴ (۴۶/۷)	۱۱ (۳۶/۷)	۰/۷۳۰
تعداد (درصد)	زن	۱۷ (۵۳/۷)	۱۶ (۵۳/۳)	۱۹ (۶۳/۳)	
مدت زمان بیهوشی (دقیقه)		۷۷/۹۰ ± ۲۱/۳۰	۷۸/۲۰ ± ۲۰/۸۰	۷۶/۱۰ ± ۲۴/۷۰	۰/۹۲۰
مدت زمان عمل (دقیقه)		۶۶/۲۰ ± ۹/۸۰	۶۶/۷۰ ± ۱۰/۰۰	۶۷/۷۰ ± ۱۶/۲۰	۰/۹۸۰
درجه‌ی حرارت اتاق عمل (°C)		۲۵/۰۳ ± ۰/۱۸	۲۵/۱۳ ± ۰/۳۵	۲۵/۰۷ ± ۰/۲۵	۰/۳۵۰

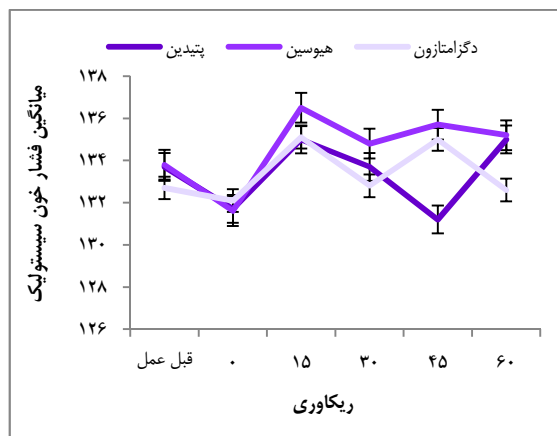
پتیدین: گروه دریافت‌کننده‌ی ۰/۵ mg/kg پتیدین؛ دگزامتازون: گروه دریافت‌کننده‌ی ۰/۱ mg/kg دگزامتازون؛ هیوسین: گروه دریافت‌کننده‌ی ۰/۱۵ mg/kg هیوسین

مقایسه‌ی میانگین سن، مدت زمان بیهوشی، مدت زمان عمل و درجه‌ی حرارت اتاق عمل با آزمون One-way ANOVA

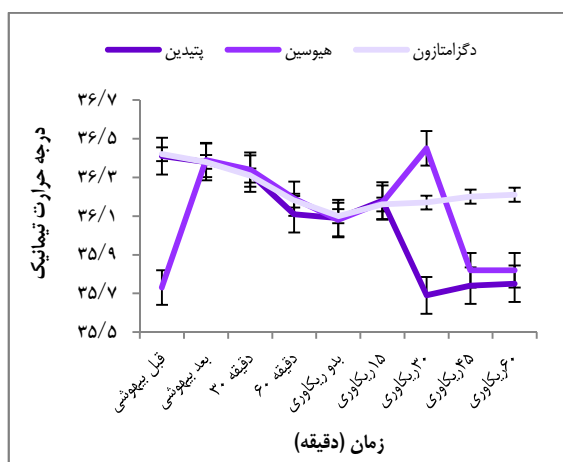
مقایسه‌ی توزیع فراوانی جنس در سه گروه با آزمون χ^2



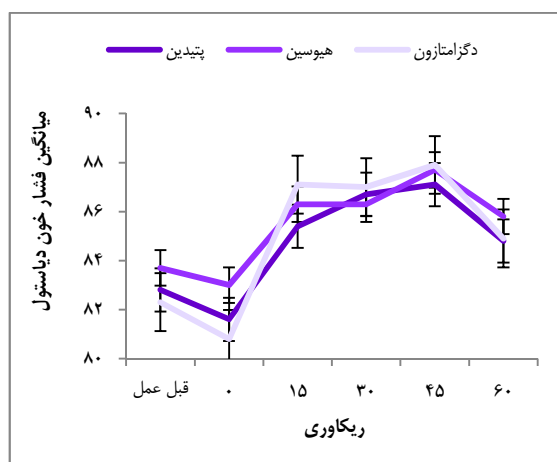
شکل ۴. میانگین تعداد تنفس از قبل عمل تا دقیقه‌ی ۶۰ ریکاوری در سه گروه ($P = ۰/۶۹۰$)



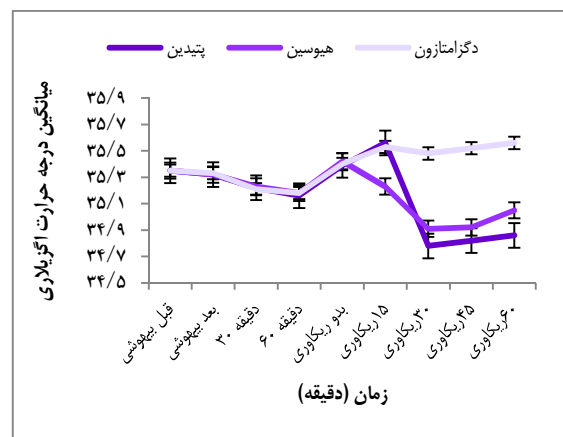
شکل ۱. میانگین فشار خون سیستول از قبل عمل تا دقیقه‌ی ۶۰ ریکاوری در سه گروه ($P = ۰/۸۵۰$)



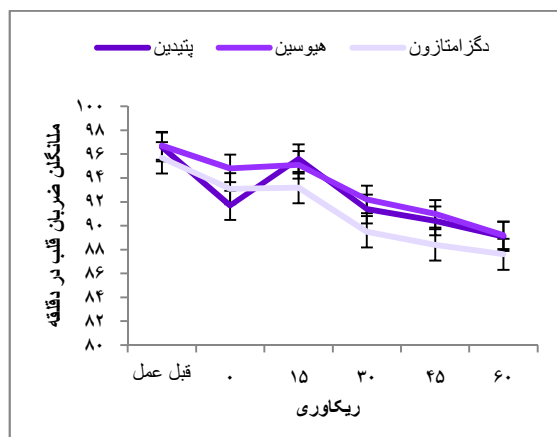
شکل ۵. میانگین درجه‌ی حرارت تیمپانیک ($^{\circ}C$) از قبل القای بیهوشی تا دقیقه‌ی ۶۰ ریکاوری در سه گروه ($P = ۰/۴۴۰$)



شکل ۲. میانگین فشار خون دیاستول از قبل عمل تا دقیقه‌ی ۶۰ ریکاوری در سه گروه ($P = ۰/۹۰۰$)



شکل ۶. میانگین درجه‌ی حرارت اگزیلاری ($^{\circ}C$) از قبل القای بیهوشی تا دقیقه‌ی ۶۰ ریکاوری در سه گروه ($P = ۰/۰۰۱$)



شکل ۳. میانگین ضربان قلب از قبل عمل تا دقیقه‌ی ۶۰ ریکاوری در سه گروه ($P = /۸۱۰$)

جدول ۲. توزیع فراوانی شدت لرز، درد، تهوع و تجویز پتیدین، مورفین و متوکلوپرامید در ریکاوری و تا ۲۴ ساعت بعد عمل در سه گروه

متغیر	گروه	پتیدین	هیوسین	دگزامتازون	مقدار P
لرز در ریکاوری	بدون لرز	۱۸ (۶۰/۰۰)	۱۳ (۴۳/۳۰)	۴۹ (۵۴/۴۰)	۰/۱۶۰
	لرز خفیف	۶ (۲۰/۰۰)	۴ (۱۳/۳۰)	۷ (۲۳/۳۰)	
	لرز متوسط	۵ (۱۶/۷۰)	۱۰ (۳۳/۳۰)	۲ (۶/۷۰)	
	لرز شدید	۱ (۳/۳۰)	۳ (۱۰/۰۰)	۳ (۱۰/۰۰)	
تجویز پتیدین	۶ (۲۰/۰۰)	۱۳ (۴۳/۳۰)	۶ (۲۰/۰۰)	۰/۰۷۰	
شدت درد موقع خروج از ریکاوری	۲/۴۳ ± ۱/۱۴	۳/۴۰ ± ۱/۰۴	۳/۱۰ ± ۱/۴۲	۰/۰۰۹	
تجویز مورفین در هنگام خروج از ریکاوری	۱۴ (۴۶/۷۰)	۲۴ (۸۰/۰۰)	۱۸ (۶۰/۰۰)	۰/۰۲۸	
شدت درد در ۲۴ ساعت بعد عمل	۳/۰۳ ± ۰/۸۱	۴/۶۷ ± ۰/۸۰	۴/۲۰ ± ۰/۶۶	< ۰/۰۰۱	
شدت تهوع هنگام خروج از ریکاوری	۳/۰۰ ± ۱/۰۲	۱/۶۳ ± ۰/۸۵	۱/۷۰ ± ۱/۱۵	< ۰/۰۰۱	
دریافت متوکلوپرامید در هنگام خروج از ریکاوری	۱۸ (۶۰/۰۰)	۷ (۲۳/۳۰)	۱۰ (۳۳/۳۰)	< ۰/۰۱۱	
شدت تهوع در ۲۴ ساعت بعد عمل	۴/۰۰ ± ۱/۴۴	۲/۰۷ ± ۰/۸۳	۲/۷۰ ± ۱/۷۸	< ۰/۰۰۱	
دریافت متوکلوپرامید در ۲۴ ساعت بعد عمل	۲۴ (۸۰/۰۰)	۱۱ (۳۶/۷۰)	۱۵ (۵۰/۰۰)	۰/۰۰۳	
بروز استفراغ در ریکاوری	۵ (۱۶/۷۰)	۳ (۱۰/۰۰)	۳ (۱۰/۰۰)	۰/۷۸۰	
بروز استفراغ تا ۲۴ ساعت بعد عمل	۲۰ (۶۶/۷۰)	۱۷ (۵۶/۷۰)	۱۳ (۴۳/۳۰)	۰/۲۱۰	

پتیدین: گروه دریافت کننده ۰/۵ mg/kg؛ دگزامتازون: گروه دریافت کننده ۰/۱ mg/kg؛ هیوسین: گروه دریافت کننده ۰/۱۵ mg/kg؛ هیوسین

مقایسه‌ی میانگین شدت درد و شدت تهوع با آزمون One-way ANOVA

مقایسه‌ی بروز لرز، تجویز پتیدین، تجویز مورفین، دریافت متوکلوپرامید و بروز استفراغ در سه گروه با آزمون χ^2

در سه گروه اختلاف معنی‌دار نداشت ($P = ۰/۰۷۰$). مقدار پتیدین تزریق شده در تمامی بیماران مذکور، ۳۰ میلی‌گرم بود.

بر حسب معیار VAS، میانگین شدت درد بعد عمل در سه گروه پتیدین، هیوسین و دگزامتازون به ترتیب $۲/۴۳ \pm ۱/۱۴$ ، $۳/۴۰ \pm ۱/۰۴$ و $۳/۱۰ \pm ۱/۴۲$ بود و طبق آزمون One-way ANOVA، شدت درد در بین سه گروه، اختلاف معنی‌دار داشت ($P = ۰/۰۰۹$). همچنین، بر حسب آزمون تعقیبی LSD (Least significant difference)، شدت درد بین دو گروه پتیدین و هیوسین ($P = ۰/۰۰۳$) و دو گروه پتیدین و دگزامتازون ($P = ۰/۰۳۶$) اختلاف معنی‌دار داشت؛ اما اختلاف دو گروه هیوسین و دگزامتازون معنی‌دار نبود ($P = ۰/۰۳۴$).

در جدول ۲، توزیع فراوانی شدت لرز در ریکاوری بر حسب معیار Singh و همکاران آمده است. بر حسب جدول مذکور، از سه گروه پتیدین، هیوسین و دگزامتازون به ترتیب ۶۰/۰، ۴۳/۳ و ۵۴/۴ درصد فاقد لرز بودند. همچنین، از این سه گروه به ترتیب ۲۰/۰، ۱۳/۳ و ۲۳/۳ درصد لرز خفیف؛ ۱۶/۷، ۳۳/۳ و ۶/۷ درصد دارای لرز متوسط و ۳/۳، ۱۰/۰ و ۱۰/۰ درصد دارای لرز شدید بودند و بر حسب آزمون Kruskal-Wallis، شدت لرز در سه گروه، اختلاف معنی‌دار نداشت ($P = ۰/۱۶۰$).

برای درمان لرز، پتیدین برای ۶ نفر از گروه پتیدین، ۱۳ نفر از گروه هیوسین و ۶ نفر از گروه دگزامتازون تجویز شد (به ترتیب ۲۰/۰، ۴۳/۳ و ۲۰/۰ درصد)؛ اما بر حسب آزمون χ^2 ، تجویز پتیدین

معنی‌دار بود ($P = 0/002$). میانگین متوکلوپرامید مصرفی نیز در سه گروه مذکور به ترتیب $3/60 \pm 8/57$ ، $0/00 \pm 10/00$ و $0/00 \pm 10/00$ میلی‌گرم بود و اختلاف سه گروه، معنی‌دار نبود ($P = 0/280$).

میانگین شدت تهوع در ۲۴ ساعت بعد عمل در سه گروه پتیدین، هیوسین و دگزامتازون، به ترتیب $4/00 \pm 1/44$ ، $2/07 \pm 0/83$ و $2/70 \pm 1/78$ و اختلاف سه گروه معنی‌دار بود ($P < 0/001$).

بر حسب آزمون LSD، شدت تهوع بین دو گروه پتیدین و هیوسین معنی‌دار بود ($P < 0/001$). همچنین، دو گروه پتیدین و دگزامتازون اختلاف معنی‌دار داشتند ($P = 0/001$)، اما بین دو گروه هیوسین و دگزامتازون، اختلاف معنی‌دار دیده نشد ($P = 0/090$). قابل ذکر است در ۲۴ ساعت بعد عمل، به ترتیب ۲۴، ۱۱ و ۱۵ نفر متوکلوپرامید به میزان ۱۰ میلی‌گرم دریافت کردند (به ترتیب ۸۰، ۳۶/۷ و ۵۰ درصد) و طبق آزمون χ^2 ، اختلاف سه گروه معنی‌دار بود ($P = 0/003$).

در هنگام ریکاوری، از سه گروه پیش‌گفته، به ترتیب ۵، ۳ و ۳ نفر دچار استفراغ شدند (به ترتیب ۱۶/۷، ۱۰ و ۱۰ درصد) و طبق آزمون Fisher's exact، اختلاف سه گروه معنی‌دار نبود ($P = 0/780$).

همچنین، تا ۲۴ ساعت بعد عمل، از سه گروه پیش‌گفته به ترتیب ۲۰، ۱۷ و ۱۳ نفر دچار استفراغ شدند (به ترتیب ۶۶/۷، ۵۶/۷ و ۴۳/۳ درصد) و طبق آزمون χ^2 ، تفاوت معنی‌داری بین سه گروه مشاهده نشد ($P = 0/210$).

میانگین مدت زمان اقامت در ریکاوری در سه

جهت کاهش درد بعد عمل، در ۱۴ نفر از گروه پتیدین، ۲۴ نفر از گروه هیوسین و ۱۸ نفر از گروه دگزامتازون، مورفین تزریق شد (به ترتیب ۴۶/۷، ۸۰/۰ و ۶۰/۰) و بر حسب آزمون χ^2 ، تجویز مورفین در سه گروه، اختلاف معنی‌دار داشت ($P = 0/028$). مقدار مورفین تزریقی در همه‌ی بیماران، ۳ میلی‌گرم بود.

میانگین شدت درد در ۲۴ ساعت بعد عمل در سه گروه پتیدین، هیوسین و دگزامتازون به ترتیب $3/03 \pm 0/81$ ، $4/67 \pm 0/80$ و $4/20 \pm 0/66$ بود و طبق آزمون One-way ANOVA، تفاوت سه گروه، معنی‌دار بود ($P < 0/001$).

همچنین، بر حسب آزمون LSD، هر سه گروه پتیدین و هیوسین، پتیدین و دگزامتازون و نیز هیوسین و دگزامتازون، از نظر شدت درد ۲۴ ساعت بعد عمل، اختلاف معنی‌دار داشتند ($P < 0/001$). قابل ذکر است تا ۲۴ ساعت بعد عمل، تمام بیماران سه گروه به میزان ۳ میلی‌گرم مورفین دریافت کردند. میانگین شدت تهوع در زمان خروج از ریکاوری در سه گروه پتیدین، هیوسین و دگزامتازون، به ترتیب $3/00 \pm 1/02$ ، $1/63 \pm 0/85$ و $1/70 \pm 1/15$ بود و طبق آزمون One-way ANOVA، تفاوت سه گروه معنی‌دار بود ($P < 0/001$).

همچنین، بر حسب آزمون تعقیبی LSD، شدت تهوع بین گروه پتیدین و هیوسین و گروه پتیدین و دگزامتازون، اختلاف معنی‌دار داشت ($P < 0/001$)؛ اما اختلاف بین دو گروه هیوسین و دگزامتازون، معنی‌دار نبود ($P = 0/780$). جهت رفع تهوع در سه گروه مذکور، به ترتیب ۱۸، ۷ و ۱۰ نفر متوکلوپرامید دریافت کردند (به ترتیب ۶۶/۷، ۲۳/۳ و ۳۳/۳ درصد) و طبق آزمون χ^2 ، تفاوت سه گروه

بیهوشی اختلاف معنی‌دار نداشتند و اثر مخدوش کننده‌ای از آن‌ها در مطالعه دیده نشد. از این رو، به احتمال زیاد، نتایج به دست آمده از مطالعه، به احتمال زیاد مربوط به نوع داروی مورد استفاده در گروه‌ها بوده است.

بررسی پارامترهای همودینامیک از قبل عمل تا دقیقه‌ی ۶۰ ریکاوری، اختلاف معنی‌داری را بین سه گروه نشان نداد و در طی مدت عمل و ریکاوری، اختلال قابل ملاحظه‌ای اعم از افت فشار خون، برادی‌کاردی، تاکی‌کاردی و افت اشباع اکسیژن خون در بیماران سه گروه مشاهده نشد.

بررسی درجه‌ی حرارت بدن بیماران از طریق تیمپانیک و اگزیلاری نشان داد که استفاده از دگزامتازون با افت کمتر درجه‌ی حرارت بدن بیماران همراه بود؛ به طوری که در دقیقه‌ی ۴۵ و ۶۰ ریکاوری، درجه‌ی حرارت تیمپانیک و در دقیقه‌ی ۳۰، ۴۵ و ۶۰ ریکاوری، درجه‌ی حرارت اگزیلاری در گروه دگزامتازون بالاتر بود و هر چند که در مجموع، روند تغییرات درجه‌ی حرارت تیمپانیک در سه گروه مورد مطالعه، اختلاف معنی‌دار نداشت؛ اما تغییرات درجه‌ی حرارت اگزیلاری در بین سه گروه اختلاف معنی‌دار داشت.

در عین حال، شدت لرز در ریکاوری و همچنین، مصرف پتیدین برای درمان لرز در بین سه گروه اختلاف معنی‌دار نداشت. البته اثرات سودمند هر سه داروی مورد مطالعه در کاهش لرز بعد عمل در مطالعات دیگری به صورت جداگانه مورد بررسی قرار گرفته است (۲۸-۲۷، ۱۰). نتایج این مطالعه نشان می‌دهد هر سه دارو، به میزان مشابهی در کاهش شدت لرز بعد عمل مؤثرند، اما تأثیر قابل توجهی در

گروه دریافت کننده‌ی پتیدین، هیوسین و دگزامتازون، به ترتیب $24/5 \pm 102/27$ ، $25/43 \pm 87/13$ و $24/29 \pm 87/17$ دقیقه بود و طبق آزمون One-way ANOVA، اختلاف سه گروه معنی‌دار بود ($P = 0/025$). همچنین، بر حسب آزمون LSD، مدت اقامت در ریکاوری در دو گروه پتیدین و هیوسین ($P = 0/018$) و پتیدین و دگزامتازون ($P = 0/019$) معنی‌دار بود؛ اما بین دو گروه هیوسین و دگزامتازون، تفاوت معنی‌دار دیده نشد ($P = 0/990$).

میانگین زمان اکستوباسیون در سه گروه پیش‌گفته به ترتیب $28/3 \pm 56/7$ ، $28/8 \pm 42/7$ و $28/3 \pm 42/6$ دقیقه بود و طبق آزمون One-way ANOVA، اختلاف معنی‌داری بین سه گروه مشاهده نشد ($P = 0/090$).

بحث

لرز به فعالیت تکراری و غیر ارادی عضلات اسکلتی اطلاق می‌شود. مکانیسم و علل ایجاد لرز در بیمارانی که تحت اعمال جراحی قرار می‌گیرند، عبارت از درد، از دست دادن دما، افزایش تن سمپاتیک و آزادسازی سیستمیک پیروژن‌ها می‌باشد (۱). جهت درمان لرز حین و پس از جراحی، روش‌های مختلفی پیشنهاد شده است (۸) و هدف از این مطالعه نیز تعیین تأثیر سه روش پروفیلاکسی استفاده از داروهای دگزامتازون، پتیدین و هیوسین وریدی بر روی لرز پس از عمل جراحی به دنبال بیهوشی عمومی بود.

در این مطالعه، ۹۰ بیمار تحت عمل جراحی با بیهوشی عمومی در سه گروه دریافت کننده‌ی پتیدین، هیوسین و دگزامتازون وارد شدند. این سه گروه، از نظر توزیع سنی و جنس، مدت عمل و مدت زمان

ریکاوری نیز در گروه دریافت کننده‌ی پتیدین به طور معنی داری بیشتر از دو گروه دیگر بود. بنابراین، با توجه به نتایج به دست آمده، نتیجه‌گیری کلی که می‌توان از این مطالعه داشت، این است که سه داروی پتیدین، هیوسین و دگزامتازون تفاوت قابل توجهی در کاهش بروز لرز بعد عمل ندارند، اما استفاده از پتیدین، باعث کاهش معنی دار در شدت درد بعد عمل می‌شود و دو داروی هیوسین و دگزامتازون بر کاهش شدت تهوع و مصرف متوکلوپرامید تأثیر مطلوب‌تری نسبت به پتیدین دارند.

از این رو، پیشنهاد می‌گردد در مطالعات بعدی، تأثیر ترکیبی داروهای پیش‌گفته بر عوارض بعد عمل در بیماران تحت اعمال جراحی مورد مطالعه قرار گیرد. قابل ذکر است این مطالعه با محدودیت‌هایی شامل عدم موافقت بیماران برای شرکت در مطالعه و عدم همکاری پزشکان اتاق عمل همراه بود که با انجام هماهنگی و توجیه آنان در مورد اهداف طرح، نسبت به تکمیل نمونه‌ها اقدام گردید.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای احسان زلفی به شماره‌ی ۳۹۳۱۶۹ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است که در معاونت تحقیقات و فناوری این دانشگاه به تصویب رسید و با حمایت و پشتیبانی علمی و مالی این معاونت به انجام رسید. نویسندگان از حمایت‌های بی‌دریغ ایشان، در انجام این طرح پژوهشی، تشکر و قدردانی می‌نمایند.

عدم بروز لرز نداشتند؛ به طوری که طبق مطالعات قبلی، بروز لرز پس از عمل حدود ۴۰ درصد (۶) برآورد شد و در مطالعه‌ی حاضر، شیوع لرز بعد عمل (اعم از خفیف، متوسط و شدید) در سه گروه پتیدین، هیوسین و دگزامتازون، به ترتیب ۴۰، ۵۶/۷ و ۴۵/۶ درصد بود.

Song و Lee (۲۷) و Yared و همکاران (۲۸) سودمندی دگزامتازون، Yamamoto و Terasako و Wrench و همکاران (۳۰) سودمندی پتیدین و Tribukait و همکاران (۳۴) سودمندی هیوسین را در کاهش شدت لرز بعد عمل در بیماران تحت عمل جراحی با بیهوشی عمومی ثابت کرده‌اند.

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، بیماران دریافت کننده‌ی پتیدین، شدت درد بعد عمل کمتری نسبت به دو گروه دگزامتازون و هیوسین داشتند و میزان دریافت مورفین جهت کاهش درد نیز در گروه پتیدین به طور معنی داری کمتر از دو گروه دیگر بود که این اختلاف، هم در ریکاوری و هم تا ۲۴ ساعت بعد عمل در بین سه گروه وجود داشت. از طرف دیگر، شدت تهوع و دریافت متوکلوپرامید در ریکاوری و ۲۴ ساعت بعد عمل در دو گروه دریافت کننده‌ی دگزامتازون و هیوسین، به طور معنی داری از گروه پتیدین کمتر بود. از این رو، می‌توان چنین نتیجه‌گیری نمود که استفاده از پتیدین، منجر به کاهش بیشتر در درد پس از عمل می‌شود و استفاده از دگزامتازون و هیوسین، منجر به کاهش شدت تهوع و مصرف متوکلوپرامید می‌گردد.

ضمن این که میانگین مدت زمان اقامت در

References

- Lienhart A, Fiez N, Deriaz H. Postoperative shivering: analysis of main associated factors. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992; 11(5): 488-95. [In French].
- Crossley AW. Six months of shivering in a district general hospital. *Anaesthesia* 1992; 47(10): 845-8.
- Moir D, Doyle P. Halothane and postoperative shivering. *Anesth Analg* 1963; 42(4): 423-8.
- Guffin A, Girard D, Kaplan JA. Shivering following cardiac surgery: hemodynamic changes and reversal. *J Cardiothorac Anesth* 1987; 1(1): 24-8.
- Smith RM, Bachman L, Bougas T. Shivering following thiopental sodium and other anesthetic agents. *Anesthesiology* 1955; 16(5): 655-64.
- Panah M, Rosenblatt MA, Bronheim D, Andres LA. Intraoperative administration of low dose meperidine reduces shivering after general anesthesia in patients undergoing laparoscopic abdominal surgery. *Anesthesiology (hagerstown)* 1997; 87(3 Suppl 1): A38.
- Macario A, Weinger M, Truong P, Lee M. Which clinical anesthesia outcomes are both common and important to avoid? The perspective of a panel of expert anesthesiologists. *Anesth Analg* 1999; 88(5): 1085-91.
- Sessler DI. Temperature monitoring. In: Miller RD, editor. *Anesthesia*. 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1994. p. 1363-82.
- Horn EP, Sessler DI, Standl T, Schroeder F, Bartz HJ, Beyer JC, et al. Non-thermoregulatory shivering in patients recovering from isoflurane or desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89(4): 878-86.
- Camus Y, Delva E, Just B, Lienhart A. Leg warming minimizes core hypothermia during abdominal surgery. *Anesth Analg* 1993; 77(5): 995-9.
- Sessler DI, Israel D, Pozos RS, Pozos M, Rubinstein EH. Spontaneous post-anesthetic tremor does not resemble thermoregulatory shivering. *Anesthesiology* 1988; 68(6): 843-50.
- Horn EP, Schroeder F, Sessler DI, Standl T, am Esch JS. Postanesthetic shivering in normothermic or hypothermic patients after isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 86(2S): 33S.
- Hall RI, Smith MS, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997; 85(4): 766-82.
- Jansen NJ, van Oeveren W, van den Broek L, Oudemans-van Straaten HM, Stoutenbeek CP, Joen MC, et al. Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102(4): 515-25.
- Blick M, Sherwin SA, Rosenblum M, Gutterman J. Phase I study of recombinant tumor necrosis factor in cancer patients. *Cancer Res* 1987; 47(11): 2986-9.
- Negishi C, Lenhardt R, Sessler DI, De Witte J, Ikeda T, Kurz A, et al. Desflurane reduces the febrile response to administration of interleukin-2. *Anesthesiology* 1998; 88(5): 1162-9.
- Horn EP, Schroeder F, Wilhelm S, Sessler DI, Standl T, von dem BK, et al. Postoperative pain facilitates nonthermoregulatory tremor. *Anesthesiology* 1999; 91(4): 979-84.
- Bay J, Nunn JF, Prys-Roberts C. Factors influencing arterial PO₂ during recovery from anaesthesia. *Br J Anaesth* 1968; 40(6): 398-407.
- Macintyre PE, Pavlin EG, Dwersteg JF. Effect of meperidine on oxygen consumption, carbon dioxide production, and respiratory gas exchange in postanesthesia shivering. *Anesth Analg* 1987; 66(8): 751-5.
- Zwischenberger JB, Kirsh MM, Dechert RE, Arnold DK, Bartlett RH. Suppression of shivering decreases oxygen consumption and improves hemodynamic stability during postoperative rewarming. *Ann Thorac Surg* 1987; 43(4): 428-31.
- Alfonsi P. Postanaesthetic shivering: epidemiology, pathophysiology, and approaches to prevention and management. *Drugs* 2001; 61(15): 2193-205.
- Murphy MT, Lipton JM, Loughran P, Giesecke AH, Jr. Postanesthetic shivering in primates: inhibition by peripheral heating and by taurine. *Anesthesiology* 1985; 63(2): 161-5.
- Liem ST, Aldrete JA. Control of post-anaesthetic shivering. *Can Anaesth Soc J* 1974; 21(5): 506-10.
- Ciofolo MJ, Clergue F, Devilliers C, Ben AM, Viars P. Changes in ventilation, oxygen uptake, and carbon dioxide output during recovery from isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1989; 70(5): 737-41.
- Piper SN, Maleck WH, Boldt J, Suttner SW, Schmidt CC, Reich DG. A comparison of urapidil, clonidine, meperidine and placebo in preventing postanesthetic shivering. *Anesth Analg* 2000; 90(4): 954-7.
- Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, Tramer MR. Pharmacological treatment of postoperative

- shivering: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2002; 94(2): 453-60, table.
27. Song YK, Lee C. Effects of ramosetron and dexamethasone on postoperative nausea, vomiting, pain, and shivering in female patients undergoing thyroid surgery. *J Anesth* 2013; 27(1): 29-34.
 28. Yared JP, Starr NJ, Hoffmann-Hogg L, Bashour CA, Insler SR, O'Connor M, et al. Dexamethasone decreases the incidence of shivering after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 1998; 87(4): 795-9.
 29. Terasako K, Yamamoto M. Comparison between pentazocine, pethidine and placebo in the treatment of post-anesthetic shivering. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44(3): 311-2.
 30. Wrench IJ, Cavill G, Ward JE, Crossley AW. Comparison between alfentanil, pethidine and placebo in the treatment of post-anaesthetic shivering. *Br J Anaesth* 1997; 79(4): 541-2.
 31. Vanderstappen I, Vandermeersch E, Vanacker B, Mattheussen M, Herijgers P, Van Aken H. The effect of prophylactic clonidine on postoperative shivering. A large prospective double-blind study. *Anaesthesia* 1996; 51(4): 351-5.
 32. De Witte J, Sessler DI. Perioperative shivering: physiology and pharmacology. *Anesthesiology* 2002; 96(2): 467-84.
 33. Dal D, Kose A, Honca M, Akinci SB, Basgul E, Aypar U. Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering. *Br J Anaesth* 2005; 95(2): 189-92.
 34. Tribukait A, Nobel G, Mekjavic IB, Eiken O. Effects of anti-histaminic and anti-cholinergic substances on human thermoregulation during cold provocation. *Brain Res Bull* 2010; 81(1): 100-6.
 35. Singh P, Dimitriou V, Mahajan RP, Crossley AW. Double-blind comparison between doxapram and pethidine in the treatment of postanaesthetic shivering. *Br J Anaesth* 1993; 71(5): 685-8.
 36. Mathews S, Al MA, Varghese PK, Radim K, Mumtaz S. Postanaesthetic shivering--a new look at tramadol. *Anaesthesia* 2002; 57(4): 394-8.

Comparing Three Methods of Dexamethasone, Pethidine and Hyoscine in Prophylaxis of Postoperative Shivering after General Anesthesia

Morteza Heidari MD¹, Gholamreza Khalili MD¹, Ehsan Zolfi²

Original Article

Abstract

Background: Prevention and control of shivering after surgery is of significant importance and different methods are used for this purpose. In this study, three drugs of dexamethason, petidine and hyoscine were compared in the prevention of postoperative shivering.

Methods: In a clinical trial study, 90 patients who were candidates for laparoscopic cholecistectomy were selected and randomly divided in three equal groups. The first group received 0.5 mg/kg pethidine, the second group 0.1 mg/kg dexamethason and the third group 0.15 mg/kg hyoscine. The prevalence of postoperative shivering was compared between the three groups. The data was analyzed using SPSS software.

Findings: In three groups of pethidine, hyoscine and dexamethason, 60%, 43.3% and 54.4% had no postoperative shivering, respectively. In these groups, 20.0%, 13.3% and 23.3% had mild shivering, 16.7%, 33.3% and 6.7% had moderate shivering and 3.3%, 10.0% and 10.0% had sever postoperative shivering, respectively, and no statistically difference were seen between the three groups ($P = 0.16$). Pain was lower in pethidine group than the other groups. In addition, dexamethasone and hyoscine had positive effects of postoperative nausea and methoclopramide consumption.

Conclusion: Three drugs of pethidine, hyoscine and dexamethason have not different effects of prevention of postoperative shivering but the complications such were different. We recommend that in future studies, the combined effect of these drugs on postoperative complications in patients undergoing surgical procedures could be studied.

Keywords: Postoperative shivering, Pethidine, Hyoscine, Dexamathasone

Citation: Heidari M, Khalili Gh, Zolfi E. Comparing Three Methods of Dexamethasone, Pethidine and Hyoscine in Prophylaxis of Postoperative Shivering after General Anesthesia. J Isfahan Med Sch 2015; 33(341): 1044-56

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

Corresponding Author: Gholamreza Khalili MD, Email: khalili@med.mui.ac.ir

بررسی توزیع فراوانی شکستگی‌ها در بیماران مبتلا به عفونت‌های ویروس هپاتیت C (HCV) یا ویروس نقص ایمنی اکتسابی انسانی (HIV) مراجعه کننده به بخش‌های ارتوپدی بیمارستانی

دکتر محمد دهقانی^۱، دکتر محمد هادی نورایی^۱، گلناز علی‌نیا^۲، شقایق دهقانی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: برخی مطالعات نشان داده است که دو ویروس هپاتیت C (HCV) و نقص ایمنی اکتسابی انسان (HIV) و داروهای مورد استفاده در درمان آن‌ها، علاوه بر تأثیر بر روی کبد و سیستم ایمنی، دارای اثرات سوء بر روی سیستم اسکلتی عضلانی و تراکم معدنی استخوان بوده، منجر به افزایش بروز شکستگی می‌شوند. پژوهش حاضر، با هدف تعیین توزیع فراوانی شکستگی‌ها در بیماران مبتلا به عفونت‌های HCV یا HIV مراجعه کننده به بخش‌های ارتوپدی به انجام رسید.

روش‌ها: طی یک مطالعه مقطعی که طی سال‌های ۱۳۹۱ تا ۱۳۹۳ در بیمارستان‌های آیت اله کاشانی و الزهرای (س) شهر اصفهان انجام گرفت، وضعیت شکستگی، مدت زمان بهبودی و عوارض ناشی از شکستگی در ۱۳۲ بیمار مبتلا به عفونت‌های HCV یا HIV، که به علت شکستگی استخوانی در این مراکز بستری شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: از ۱۳۲ بیمار مبتلا به HIV یا HCV بررسی شده، ۶۵/۹ درصد HCV مثبت، ۱۵/۹ درصد HIV مثبت، ۱۲/۹ درصد HCV و HIV مثبت و ۵/۳ درصد HCV مثبت و مبتلا به سرطان بودند. شایع‌ترین نوع آسیب در بیماران بررسی شده، شکستگی فمور با فراوانی ۵۲/۳ درصد بود. نوع آسیب بر حسب بیماری زمینه‌ای اختلاف معنی‌دار داشت؛ به طوری که شکستگی فمور، در ۴۸/۳ درصد بیماران HCV مثبت، ۲۸/۶ درصد بیماران HIV مثبت، ۸۸/۲ درصد بیماران HIV و HCV مثبت و ۸۵/۷ درصد بیماران HCV مثبت مبتلا به سرطان مشاهده شد. همچنین، توزیع فراوانی نوع عارضه بعد از عمل، بر حسب نوع بیماری زمینه‌ای، اختلاف معنی‌دار داشت ($P = ۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: طبق شواهد موجود، شکستگی استخوان در بیماران مبتلا به عفونت‌های HCV یا HIV دارای شیوع بالایی است که احتمال می‌رود، ناشی از کاهش دانسیته معدنی استخوانی باشد. همچنین، شیوع برخی عوارض بعد از شکستگی، نظیر عفونت و جوش نخوردن استخوان، در این بیماران شایع می‌باشد. لازم است، این قبیل بیماران، به صورت برنامه‌ای منظم و دائمی، تحت دانسیتومتری و مراقبت‌های اسکلتی قرار گیرند.

واژگان کلیدی: ویروس هپاتیت C (HCV)، ویروس نقص ایمنی اکتسابی انسانی (HIV)، شکستگی

ارجاع: دهقانی محمد، نورایی محمد هادی، علی‌نیا گلناز، دهقانی شقایق. بررسی توزیع فراوانی شکستگی‌ها در بیماران مبتلا به عفونت‌های ویروس هپاتیت C (HCV) یا ویروس نقص ایمنی اکتسابی انسانی (HIV) مراجعه کننده به بخش‌های ارتوپدی بیمارستانی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۴۱): ۱۰۶۵-۱۰۵۷

۱- دانشیار، گروه ارتوپدی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی و کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

مقدمه

اثر اصلی ویروس هپاتیت C (Hepatitis C virus) یا HCV بر روی کبد است و التهاب را در کبد القا می‌کند و منجر به فیروز کبد و در نهایت سیروز کبدی می‌شود (۱). این ویروس، همچنین روی سایر اعضا از جمله سیستم اسکلتی - عضلانی تأثیر می‌گذارد که به این تأثیر، Hepaticosteodystrophy می‌گویند. مطالعات نشان داده است که عفونت HCV با کاهش تراکم معدنی استخوان (BMD) یا Bone mineral density مرتبط است (۲-۳)، اما مکانیسم آن روی کاهش BMD ناشناخته است و احتمال دارد به دلیل از کار افتادن کبد و روند التهابی مزمن باشد (۴-۶). اگر چه ارتباط بین ابتلا به HCV و کاهش BMD، مشخص شده است، اما مطالعه‌ای جهت ارتباط ابتلا به HCV با افزایش میزان شکستگی انجام نگرفته است (۷).

کاهش BMD از عوارض متابولیک شناخته شده‌ی ابتلا به HIV (Human immunodeficiency virus) نیز می‌باشد (۸). ابتلا به HIV تمایز سلول‌های استخوانی را کاهش می‌دهد و سیتوکاین‌هایی که در روند بهبودی شکستگی نقش دارند، مثل عامل نکروز دهنده‌ی تومور آلفا را مختل می‌کند و همچنین، خون‌رسانی به محل شکستگی را کاهش می‌دهد.

ویروس HIV از یک سو باعث کاهش BMI (Body mass index) بیمار می‌شود و از طرف دیگر، استفاده از داروهای آنتی‌رترو ویروس برای درمان و مداخلات جراحی مکرر، بروز عفونت را در محل زخم ثانویه به شکستگی افزایش می‌دهد (۹).

داروهای رترو ویروس از جمله Tenofovir و Viread به همراه Trovada و Atripla و Euviplera.

موجب کاهش BMD در افراد مبتلا به HIV و HCV می‌شوند (۱۰-۱۱). همچنین، با سوء تغذیه و هیپوگنادیسم و لیپواتروفی و کاهش حجم عضلانی موجب استئوپروز زودرس می‌گردد (۱۲-۱۳). ویروس HIV با افزایش سطح سیتوکاین‌ها و کاهش فعالیت استئوکلاست‌ها و افزایش آپوپتوز آن‌ها، باعث تخریب استخوان می‌شود (۱۴-۱۵).

ویروس HCV نیز سیتوکاین‌های IL۱ (Interleukin ۱) و IL۶ و Tumor necrosis factors (TNF) را افزایش می‌دهد و به دنبال آن، با افزایش فعالیت استئوکلاست و تخریب استخوانی با کاهش BMD، خطر شکستگی را افزایش می‌دهد (۴-۵).

در مطالعه‌ای، فرایندهای عفونی ساب کلینیکی را از علل مهم Malunion مطرح کرده‌اند؛ به طوری که کلونیزاسیون و پرولیفراسیون باکتری‌ها در محل شکستگی، باعث موتاسیون در ژن سازنده‌ی سیتوکاین‌ها و کموکاین‌ها می‌شود. در بررسی که روی افراد مبتلا به Delay union انجام شده است، جهش در ژن TNF و TLR۴ (Toll-like receptor ۴) موجب طولانی شدن حضور پاتوژن در محل شکستگی و مختل شدن روند بهبودی می‌گردد (۱۶).

ارزیابی خطر شکستگی و عوارض آن و ارتباط آن با ابتلا به HIV و HCV، اهمیت به‌سزایی دارد. به علت شیوع این دو بیماری در سراسر جهان و نقش این بیماری‌ها در افزایش خطر شکستگی‌ها و نیاز اورژانسی آن‌ها به اقدامات جراحی، بستری و توان‌بخشی و هزینه‌ی قابل توجهی که این امور به خود اختصاص می‌دهد و از آن جایی که مطالعه‌ی مشابهی در کشور انجام نشده بود، این مطالعه با هدف تعیین توزیع فراوانی شکستگی‌ها در بیماران مبتلا به

برای بررسی بهبودی و رفع نواقص، با خانواده‌ی بیماران تماس حاصل شد و عوارض بعد از ترخیص از آنان سؤال شد و در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت گردید. همچنین، در صورت لزوم، بیماران برای بررسی و معاینه به بیمارستان دعوت می‌شدند و تحت بررسی قرار می‌گرفتند. در صورت عدم موفقیت در تکمیل اطلاعات، بیمار از مطالعه خارج می‌شد.

در پایان، اطلاعات جمع‌آوری شده وارد رایانه شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های χ^2 و t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۳۲ بیمار مبتلا به HIV یا HCV که در سال‌های ۹۳-۱۳۹۱ به علت شکستگی در بیمارستان‌های الزهرا (س) و آیت‌اله کاشانی شهر اصفهان بستری شده بودند، مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. ۸۷ نفر (۶۵/۹ درصد) از این بیماران، HCV مثبت، ۲۱ نفر (۱۵/۹ درصد) HIV مثبت، ۱۷ نفر (۱۲/۹ درصد) HCV و HIV مثبت و ۷ نفر (۵/۳ درصد) HCV مثبت و مبتلا به سرطان بودند (شکل ۱).

میانگین سن بیماران، 38.76 ± 12.20 سال با دامنه‌ی ۶۵-۲۰ سال بود. ۱۱۵ بیمار (۸۷/۱ درصد) مرد و ۱۷ نفر (۱۲/۹ درصد) زن بودند.

شایع‌ترین نوع آسیب در بیماران، شکستگی فمور با فراوانی ۶۹ مورد (۵۲/۳ درصد) بود و شایع‌ترین محل آسیب، اندام تحتانی با فراوانی ۱۱۸ مورد (۸۹/۴ درصد) بود (شکل ۲).

در جدول ۱، توزیع فراوانی ویژگی‌های دموگرافیک و نوع آسیب بر حسب نوع بیماری زمینه‌ای آمده است.

HCV و HIV مراجعه کننده به بخش ارتوپدی بیمارستان آیت‌اله کاشانی و بیمارستان الزهرا (س) شهر اصفهان در سال‌های ۹۳-۱۳۹۱ به انجام رسید. امید است انجام این پژوهش بتواند راهکارهای مناسبی برای کاهش میزان شیوع این عوارض ثانویه به شکستگی را در جمعیت تحت مطالعه نشان دهد و دید مسئولین بهداشتی را نسبت به آن بازتر نماید.

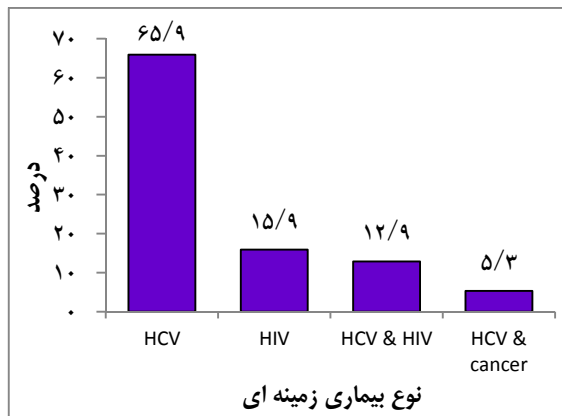
روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی بود که در سال ۱۳۹۱ در بیمارستان‌های الزهرا (س) و آیت‌اله کاشانی اصفهان به انجام رسید. جامعه‌ی هدف مطالعه، بیماران مبتلا به HIV و HCV بودند که در سال ۱۳۹۱ به علت شکستگی در بخش ارتوپدی بستری شده بودند.

نمونه‌گیری به صورت سرشماری بود و کلیه‌ی افرادی که حایز شرایط ورود به مطالعه بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز این مطالعه، با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مطالعات شیوع و در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، شیوع شکستگی در بیماران HIV و HCV که به علت فقدان مطالعه‌ی مشابه به میزان ۰/۵ در نظر گرفته شد و همچنین، پذیرش میزان خطای ۰/۱، به تعداد ۹۶ نفر برآورد گردید.

ابزار جمع‌آوری اطلاعات، چک لیست بود و بعد از کسب مجوز لازم برای دسترسی به پرونده‌های بیماران بستری در بخش ارتوپدی، پرونده‌ها مطالعه شد و اطلاعات مربوط به شکستگی از روی پرونده مشخص و در چک لیست ثبت شد.

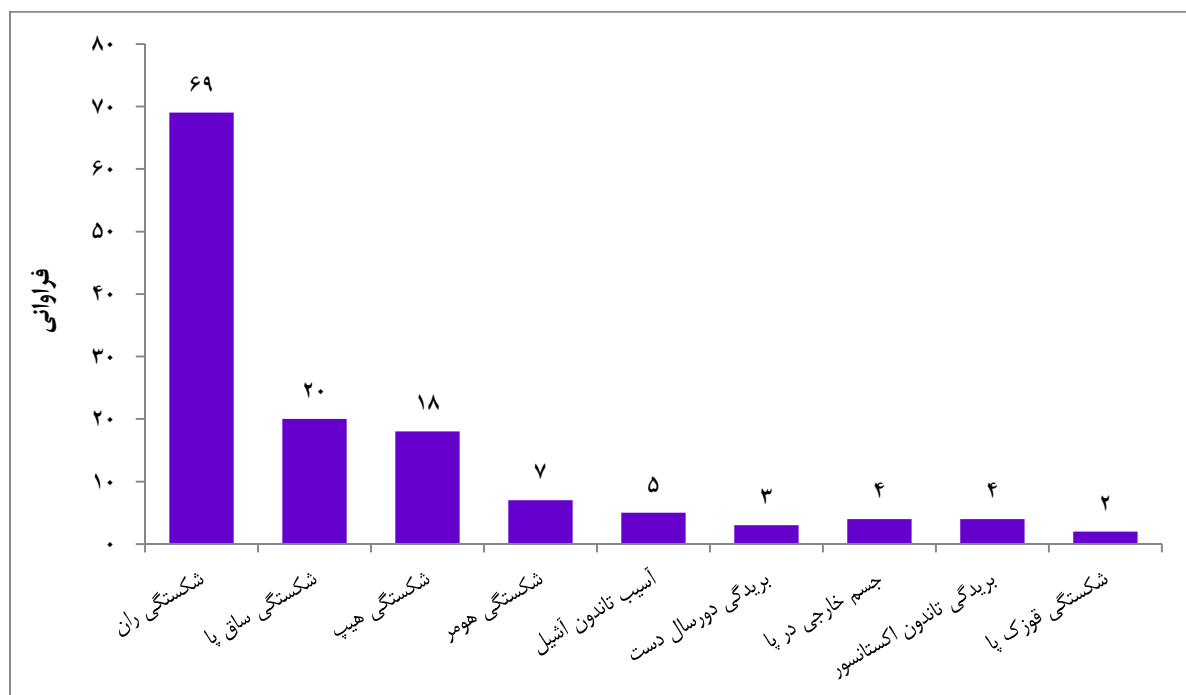


شکل ۱. درصد فراوانی نوع بیماری زمینه‌ای در بیماران تحت مطالعه

HCV: Hepatitis C virus
HIV: Human immunodeficiency virus

محل آسیب نیز بر حسب نوع بیماری زمینه‌ای اختلاف معنی‌دار نداشت و در بیماران HCV مثبت، ۹۲ درصد، در افراد HIV مثبت ۷۶/۲ درصد، در افراد HIV و HCV مثبت ۸۸/۲ درصد و در بیماران مبتلا به HCV و سرطان، ۱۰۰ درصد شکستگی‌ها در اندام‌های تحتانی بود.

بر حسب آزمون One-way ANOVA (One-way analysis of variance)، میانگین سنی بیماران، بر حسب نوع بیماری زمینه‌ای، اختلاف معنی‌دار داشت و افراد مبتلا به HCV و سرطان، از میانگین سنی بالاتری برخوردار بودند. همچنین، بر حسب آزمون Fisher's exact، توزیع جنس بر حسب نوع بیماری زمینه‌ای اختلاف معنی‌دار داشت. از طرف دیگر، نوع آسیب نیز بر حسب بیماری زمینه‌ای اختلاف معنی‌دار داشت و شایع‌ترین نوع شکستگی در بیماران HCV مثبت، شکستگی فمور با فراوانی ۴۲ مورد (۴۸/۳ درصد)، در بیماران HIV مثبت، شکستگی فمور با فراوانی ۶ مورد (۲۸/۶ درصد)، در افراد HIV و HCV مثبت، شکستگی فمور با فراوانی ۱۵ مورد (۸۸/۲ درصد) و در بیماران مبتلا به سرطان و HCV مثبت، شکستگی فمور با فراوانی ۶ مورد (۸۵/۷ درصد) بود.

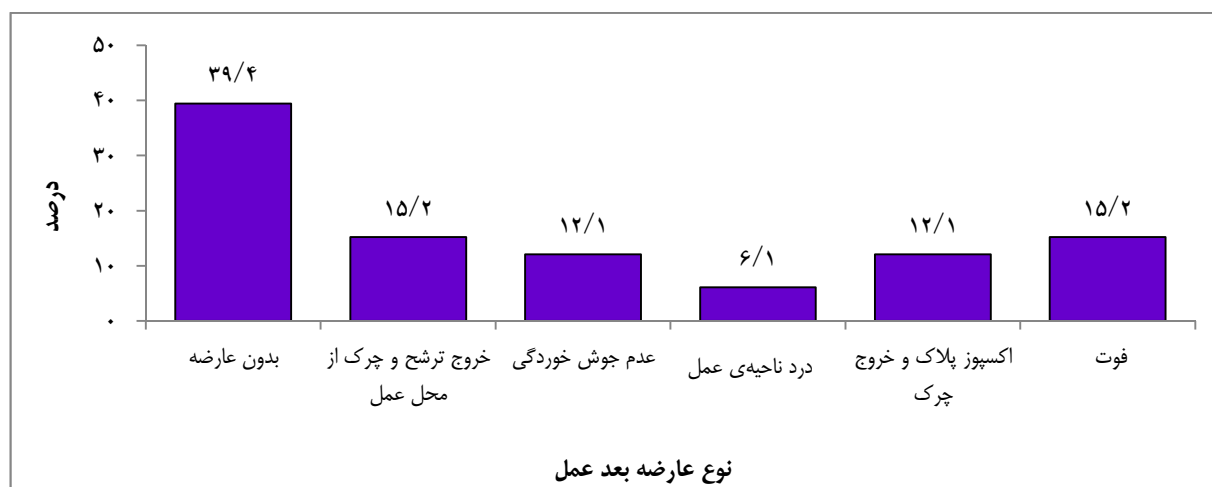


شکل ۲. درصد فراوانی نوع آسیب در بیماران تحت مطالعه

جدول ۱. توزیع فراوانی ویژگی‌های دموگرافیک بر حسب نوع بیماری زمینه‌ای

مقدار P	HCV و سرطان	بیماری			متغیر
		HIV و HCV	HIV	HCV	
۰/۰۱۳	۶۳/۰ ± ۰/۵	۳۶/۴ ± ۸/۸	۳۴/۷ ± ۴/۸	۴۰/۰ ± ۱۴/۱	میانگین سن (سال)
۰/۰۰۱	۰ (۰)	۱۵ (۱۰۰)	۱۰ (۷۱/۴)	۳۳ (۹۴/۳)	جنس
	۲ (۱۰۰)	۰ (۰)	۴ (۲۸/۶)	۲ (۵/۷)	تعداد (درصد)
< ۰/۰۰۱	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۵ (۵/۷)	آسیب اندون آشیل
	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۳ (۳/۴)	بریدگی دورسال دست
	۰ (۰)	۰ (۰)	۴ (۱۹/۰)	۰ (۰)	جسم خارجی در پا
	۰ (۰)	۱ (۵/۹)	۵ (۲۳/۸)	۱ (۱/۱)	شکستگی پروگزیمال هومر
	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۲/۳)	شکستگی فوزک پا
	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۹/۵)	۱۸ (۲۰/۷)	شکستگی ساق پا
	۶ (۸۵/۷)	۱۵ (۸۸/۲)	۶ (۲۸/۶)	۴۲ (۴۸/۳)	شکستگی فمور
	۰ (۰)	۱ (۵/۹)	۰ (۰)	۳ (۳/۴)	بریدگی تاندون اکستانسور
	۱ (۱۴/۳)	۰ (۰)	۴ (۱۹/۰)	۱۳ (۱۴/۹)	شکستگی هیپ
	۰ (۰)	۲ (۱۱/۸)	۵ (۲۳/۸)	۷ (۸/۰)	اندام فوقانی
۰/۱۵۰	۷ (۱۰۰)	۱۵ (۸۸/۲)	۱۶ (۷۶/۲)	۸۰ (۹۲/۰)	اندام تحتانی

HCV: Hepatitis C virus; HIV: Human immunodeficiency virus



شکل ۳. درصد فراوانی عوارض بعد عمل در بیماران تحت مطالعه

در شکل ۳، فراوانی عوارض بعد از عمل در بیماران تحت مطالعه آمده است. بر حسب این شکل، در ۵۲ بیمار (۳۹/۴ درصد) هیچ عارضه‌ای رخ نداد، در ۲۰ نفر (۱۵/۲ درصد) خروج ترشح و چرک از محل عمل، در ۱۶ نفر (۱۲/۱ درصد) عدم جوش خوردگی، در ۸ نفر (۶/۱ درصد) درد در ناحیه‌ی

نوع درمان ارایه شده به بیماران تحت مطالعه، متناسب با نوع آسیب شامل Orif (۵۶ مورد)، پیچ و پلاک و گچ‌گیری بلند (۴۰ مورد)، پیچ و پلاک (۱۸ مورد)، ترمیم تاندون و آتل (۷ مورد)، ترمیم تاندون و گچ‌گیری (۵ مورد)، اکسپلور زخم و خروج جسم خارجی (۴ مورد) و پین‌گذاری (۲ مورد) بود.

جدول ۲. توزیع فراوانی نوع عارضه‌ی بعد عمل، بر حسب نوع بیماری زمینه‌ای

نوع عارضه	بیماری	HCV تعداد (درصد)	HIV تعداد (درصد)	HCV و HIV تعداد (درصد)	HCV و سرطان تعداد (درصد)
بدون عارضه		۳۳ (۳۷/۹)	۱۴ (۶۶/۷)	۵ (۲۹/۴)	۰ (۰)
خروج ترشح و چرک		۱۹ (۱۹/۵)	۰ (۰)	۲ (۱۱/۸)	۱ (۱۴/۳)
عدم جوش خوردگی		۱۴ (۱۶/۱)	۲ (۹/۵)	۰ (۰)	۱ (۱۴/۳)
درد محل عمل		۱ (۱/۱)	۲ (۹/۵)	۳ (۱۷/۶)	۱ (۱۴/۳)
فوت		۱۳ (۱۴/۹)	۰ (۰)	۳ (۱۷/۶)	۴ (۵۷/۱)
اکسپوز پلاک و خروج چرک		۹ (۱۰/۳)	۳ (۱۴/۳)	۴ (۲۳/۵)	۰ (۰)

P = ۰/۰۰۱

HCV: Hepatitis C virus; HIV: Human immunodeficiency virus

مبتلا به عفونت‌های مزمن به ویژه HCV و HIV به علت کاهش دانسیته‌ی استخوانی در معرض شکستگی قرار دارند، یافته‌ای منطقی به نظر می‌رسد.

در مطالعه‌ی حاضر، هر چند که به علت محدودیت مالی و زمانی و وضعیت خاص بیماران، امکان تعیین دانسیته‌ی استخوانی مقدور نبود، اما یافته‌های به دست آمده در مورد شکستگی‌های موجود با شیوع انواع شکستگی در بیماران اوستئوپروتیک همخوانی داشت و از آن جایی که بیشتر شکستگی‌های مشاهده شده در بیماران اوستئوپروتیک، در نواحی ران و لگن است و از طرف دیگر، اکثر بیماران مورد مطالعه‌ی حاضر نیز شکستگی در این نواحی داشتند، می‌توان نتیجه‌گیری نمود که شاید یکی از علل بروز شکستگی‌های استخوانی در بیماران مبتلا به HCV و HIV، کاهش دانسیته‌ی استخوانی به علل کاشکسی (Cachexia) و تأثیرات عفونت‌های HCV و HIV باشد.

در این ارتباط، برخی مطالعات دیگر نشان داده‌اند که شیوع شکستگی در بیماران مبتلا به این عفونت‌ها، بالاتر از جامعه‌ی عادی است. به عنوان مثال، در مطالعه‌ی Huan و همکاران، از ۱۵ بیمار مبتلا به

عمل، در ۱۶ نفر (۱۲/۱ درصد) اکسپوز پلاک و خروج چرک مشاهده شد و ۲۰ بیمار (۱۵/۲ درصد) نیز فوت کرده بودند.

در جدول ۲، توزیع فراوانی عوارض بعد عمل بر حسب نوع بیماری زمینه‌ای آمده است. بر حسب آزمون Fisher's exact، توزیع فراوانی نوع عارضه‌ی بعد عمل، بر حسب نوع بیماری زمینه‌ای اختلاف معنی‌دار داشت (P = ۰/۰۰۱).

بحث

هدف کلی از انجام این مطالعه، تعیین توزیع فراوانی شکستگی‌ها در بیماران مبتلا به HCV و HIV مراجعه کننده به بخش ارتوپدی بیمارستان آیت‌اله کاشانی و بیمارستان الزهرا (س) اصفهان در سال‌های ۹۳-۱۳۹۱ بود. برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، از ابتدای سال ۱۳۹۱ تا پایان سال ۱۳۹۳، در مجموع ۱۳۲ بیمار مبتلا به HCV یا HIV دچار شکستگی یا آسیب در اندام‌های مختلف بدن شده بودند که با توجه به شیوع عفونت‌های پیش‌گفته، گمان می‌رفت بروز آسیب‌های مختلف، به ویژه شکستگی در این قبیل بیماران به طور قابل توجهی بالا باشد و این موضوع که بیماران

دانسیتته‌ی معدنی استخوانی باشد. همچنین، شیوع برخی عوارض بعد از شکستگی از جمله عفونت و جوش نخوردن استخوان در این بیماران شایع می‌باشد. از این رو، لازم است این قبیل بیماران، به صورت برنامه‌ای منظم و معمول، تحت دانسیتومتري و مراقبت‌های اسکلتی - عضلانی قرار گیرند.

تشکر و قدردانی

این مقاله‌ی حاصل پایان‌نامه دوره‌ی دکترای حرفه‌ای است با شماره‌ی ۳۹۲۱۶۴ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است و در معاونت تحقیقات و فناوری این دانشگاه تصویب و با حمایت و پشتیبانی ایشان به انجام رسید. پژوهشگران از حمایت‌های بی‌دریغ این معاونت، تقدیر و تشکر می‌نمایند.

عفونت‌های HCV و HIV، ۹ نفر دچار کاهش دانسیته‌ی استخوانی بودند. در این مطالعه، شانس بروز اوستئوپروز در بیماران مبتلا به این عفونت‌ها، ۲۲ درصد برآورد گردیده است (۱۷).

در مطالعه‌ی Li Vecchi و همکاران با بررسی ۱۹۴ بیمار مبتلا به HIV، ۲۶/۸ درصد مبتلا به کاهش سطح BMD و ۲۶ درصد مبتلا به اوستئوپروز بوده‌اند (۱۸). O'Neill و همکاران نیز در مطالعه‌ای مروری با بررسی ۴۲۷۳۵۲ بیمار مبتلا به HCV و HIV، شانس بروز اوستئوپروز را در بیماران HCV و HIV مثبت ۱/۹۸ برابر افراد عادی گزارش کرده‌اند (۱۹).

در پایان، با توجه به نتایج به دست آمده از این مطالعه و طبق شواهد موجود، شکستگی استخوان در بیماران مبتلا به عفونت HCV و HIV دارای شیوع بالایی است که احتمال می‌رود ناشی از کاهش

References

1. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(5 Suppl 1): S35-S46.
2. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Munoz-Torres M, Mundi JL, Fernandez-Perez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28(3): 695-9.
3. Rouillard S, Lane NE. Hepatic osteodystrophy. *Hepatology* 2001; 33(1): 301-7.
4. Gonzalez-Calvin JL, Gallego-Rojo F, Fernandez-Perez R, Casado-Caballero F, Ruiz-Escolano E, Olivares EG. Osteoporosis, mineral metabolism, and serum soluble tumor necrosis factor receptor p55 in viral cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(9): 4325-30.
5. Gilbert L, He X, Farmer P, Rubin J, Drissi H, van Wijnen AJ, et al. Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/AML3/PeBP2alpha A) is inhibited by tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem* 2002; 277(4): 2695-701.
6. Pignata S, Daniele B, Galati MG, Esposito G, Vallone P, Fiore F, et al. Oestradiol and testosterone blood levels in patients with viral cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9(3): 283-6.
7. Lo RV, III, Volk J, Newcomb CW, Yang YX, Freeman CP, Hennessy S, et al. Risk of hip fracture associated with hepatitis C virus infection and hepatitis C/human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology* 2012; 56(5): 1688-98.
8. McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis* 2010; 51(8): 937-46.
9. Richardson J, Hill AM, Johnston CJ, McGregor A, Norrish AR, Eastwood D, et al. Fracture healing in HIV-positive populations. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90(8): 988-94.
10. Carter M. HIV/hepatitis C co-infection increases risk of hip fracture [Online]. [cited]; 2012 Jun 19; Available from: URL: <http://www.aidsmap.com/HIVhepatitis-C-co-infection-increases-risk-of-hip-fracture/page/2391380/>

11. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292(2): 191-201.
12. Mondy K, Yarasheski K, Powderly WG, Whyte M, Claxton S, DeMarco D, et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2003; 36(4): 482-90.
13. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14(4): F63-F67.
14. Fakruddin JM, Laurence J. HIV envelope gp120-mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) secretion and its modulation by certain HIV protease inhibitors through interferon-gamma/RANKL cross-talk. *J Biol Chem* 2003; 278(48): 48251-8.
15. Gibellini D, De Crignis E, Ponti C, Cimatti L, Borderi M, Tschon M, et al. HIV-1 triggers apoptosis in primary osteoblasts and HOBIT cells through TNFalpha activation. *J Med Virol* 2008; 80(9): 1507-14.
16. Szczesny G, Olszewski WL, Zagozda M, Rutkowska J, Czapnik Z, Swoboda-Kopec E, et al. Genetic factors responsible for long bone fractures non-union. *Arch Orthop Trauma Surg* 2011; 131(2): 275-81.
17. Dong HV, Cortes YI, Shiau S, Yin MT. Osteoporosis and fractures in HIV/hepatitis C virus coinfection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2014; 28(14): 2119-31.
18. Li Vecchi V, Soresi M, Giannitrapani L, Mazzola G, Colletti P, et al. Associated factors and liver disease severity for decreased bone mineral density in HIV mono- and HIV/HCV co-infected patients. *J AIDS Clin Res* 2015; 6(3):438.
19. O'Neill TJ, Rivera L, Struchkov V, Zaheen A, Thein HH. The effect of HIV-hepatitis C co-infection on bone mineral density and fracture: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(7): e101493.

Frequency Distribution of Fractures among Hepatitis C Virus (HCV)- or Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive Patients Referred to Hospital Orthopedic Surgery Wards

Mohammad Dehghani MD¹, Mohammadhadi Nouraei MD¹, Golnaz Alinia², Shaghayegh Dehghani²

Original Article

Abstract

Background: Some of studies showed that Hepatitis C Virus (HCV), Human Immunodeficiency Virus (HIV) and related drugs not only have effect on liver and immunity systems but also have effect on musculoskeletal and bone mass density and led to increase of fractures risk; investigations about these effects are limited. The aim of this study was determining the frequency distribution of fractures among HCV- or HIV-positive patients referred to hospital orthopedic surgery wards.

Methods: In a cross-sectional study during 2012-2014, 132 HCV- or HIV-positive patients hospitalized to Kashani and Alzahra hospitals (Isfahan, Iran) due to fractures were studied. Fracture status, improvement time and complications due to fracture were investigated.

Findings: Of 132 studied patients, 87 (65.9%) were HCV-positive, 21 (15.9%) HIV-positive, 17 (12.9%) HCV- and HIV-positive and 7 (5.3%) were HCV-positive with cancer. The most prevalent of damage was femur fracture that happened in 69 (52.3%) patients. Kind of damage was related to background diseases and frequency distribution of femur fracture (as the most frequent fracture) in HCV-, HIV-, HCV- and HIV- and HCV-positive with cancer patients was 48.3, 28.6, 88.2 and 85.7 percent, respectively. In addition, the frequency distribution of complications was different based on the kind of background diseases ($P = 0.001$).

Conclusion: According to the results of this study, prevalence of bone fracture in HCV- or HIV-positive patients was high and probably, was related to lack of bone mass density and increase of bone fracture risk. In addition, post-treatment complications such as infection and un-union were prevalent in these patients. Hence, prevention activities and routine surveillances such as bone densitometry and musculoskeletal surveillance must be done in these patients.

Keywords: Hepatitis C Virus (HCV), Human Immunodeficiency Virus (HIV), Fracture

Citation: Dehghani M, Nouraei M, Alinia G, Dehghani Sh. **Frequency Distribution of Fractures among Hepatitis C Virus (HCV)- or Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive Patients Referred to Hospital Orthopedic Surgery Wards.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(341): 1057-65

1- Associate Professor, Department of Orthopedic Surgery, 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
Corresponding Author: Golnaz Alinia, Email: golilili39@yahoo.com

مقایسه‌ی فراوانی پلی مورفیسم ژن TIM-۳ در بیماران دچار مولتیپل اسکلروزیس و افراد سالم

معصومه پولادیان^۱، دکتر مزدک گنجعلی‌خانی حاکمی^۲، دکتر رسول صالحی^۳، دکتر فرشته آل صاحب فصول^۴، شریفه خسروی^۵، دکتر مسعود اعتمادی‌فر^۶، فریبا مزروعی^۱

مقاله کوتاه

چکیده

مقدمه: مولتیپل اسکلروزیس (Multiple sclerosis یا MS) یک بیماری خودایمن مزمن در سیستم عصبی مرکزی (CNS) یا Central nervous system است که با پاسخ سلول‌های لنفوسیت T به آنتی‌ژن‌های میلین ایجاد می‌شود. یکی از انواع گیرنده‌های سطح سلولی لنفوسیت‌های T مولکول‌های خانواده‌ی TIM (T-cell immunoglobulin and mucin domain) هستند که SNP‌های (Single nucleotide polymorphisms) متعددی در ژن مربوط به آن‌ها شناسایی شده است. این SNP‌ها همواره با بیماری‌های خودایمن مختلفی در ارتباط بوده‌اند. هدف از این مطالعه، مقایسه‌ی فراوانی پلی مورفیسم +4259A>C ژن TIM-۳ در بیماران دچار مولتیپل اسکلروزیس و افراد سالم در اصفهان بود تا مشخص شود که آیا این پلی مورفیسم زمینه‌ساز بیماری فوق در اصفهان می‌باشد؟

روش‌ها: DNA سلول‌ها با استفاده از کیت استخراج DNA، از خون افراد جدا شد. در این مطالعه، از روش PCR-RFLP (Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) استفاده کردیم. ابتدا ژن TIM-۳ تکثیر شد؛ سپس، در مجاورت آنزیم خرد کننده قرار گرفت. با تکنیک الکتروفورز، قطعات حاصل از هضم آنزیمی تفکیک شد و مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: تفاوت معنی‌داری بین فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌های پلی مورفیسم +4259A>C در بیماران و افراد سالم مشاهده شد ($P = 0/029$). شانس ابتلا به بیماری در افرادی که حامل الل C بودند، حدود ۲ برابر افراد فاقد این الل بود ($P = 0/010$).

نتیجه‌گیری: پلی مورفیسم +4259A>C ممکن است در ابتلا به بیماری مولتیپل اسکلروزیس نقش داشته باشد. برای درک بیشتر می‌توان، اثر این پلی مورفیسم را بر بیان و نحوه‌ی عمل مولکول TIM-۳ بررسی کرد.

واژگان کلیدی: پلی مورفیسم، TIM-۳ T-cell immunoglobulin and mucin domain، مولتیپل اسکلروزیس

ارجاع: پولادیان معصومه، گنجعلی‌خانی حاکمی مزدک، صالحی رسول، آل صاحب فصول فرشته، خسروی شریفه، اعتمادی‌فر مسعود، مزروعی فریبا. مقایسه‌ی فراوانی پلی مورفیسم ژن TIM-۳ در بیماران دچار مولتیپل اسکلروزیس و افراد سالم. مجله دانشکده پزشکی اصفهان

۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۴۱): ۱۰۶۶-۱۰۷۵

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- استادیار، مرکز تحقیقات ایمنولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- دانشیار، گروه ژنتیک، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- استادیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۵- دانشجوی دکتری، گروه ژنتیک، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۶- استاد، گروه داخلی اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: mghakemi@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مزدک گنجعلی‌خانی حاکمی

مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس (MS یا Multiple sclerosis) یک بیماری خود ایمن مزمن در سیستم عصبی مرکزی (CNS یا Central nervous system) است که مشخصه‌ی آن دمیلینه شدن و تخریب شدید آکسون می‌باشد. MS، یک بیماری کمپلکس است که توسط پاسخ‌های سلول T به آنتی‌ژن‌های میلین ایجاد می‌شود و وقوع آن در بین افراد جوان ۲۰-۴۰ سال اتفاق می‌افتد. هر ساله، نزدیک به یک میلیون نفر در جهان به MS مبتلا می‌شوند. توصیف اتیولوژی بیماری MS مشکل است. اما باور بر این است که این بیماری، از هر دو عامل ژنتیک و محیط تأثیر می‌پذیرد (۱). لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها، در تنظیم پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولار نقش مهمی ایفا می‌کنند (۲). گمان بر این است که بیماری MS توسط سلول‌های T کمکی ۱ (Th1 یا T helper 1) خود واکتسگر علیه آنتی‌ژن‌های میلین راه‌اندازی و تنظیم می‌شود (۳).

خانواده‌ی TIM (T cell immunoglobulin and mucin domain) شامل سه عضو TIM-۱، TIM-۲ و TIM-۳ در انسان است که روی کروموزوم ۵ قرار دارند. این ناحیه‌ی ژنی، همواره با انواع بیماری‌های آسم، آلرژی و بیماری‌های خود ایمن در ارتباط بوده است (۴). این گیرنده‌های سطح سلولی، با تنظیم سلول‌های Th1 و Th2 کارگزار، عملکردهای ایمنولوژیکی مهمی دارند (۵).

TIM-۳ ابتدا روی سلول‌های Th1 تمایز یافته شناسایی شد، اما امروزه می‌دانیم که این گلیکوپروتئین، بر روی سلول‌های ایمنی ذاتی مثل سلول‌های دندریتیک (DC یا Dendritic cell)،

ماکروفاژ و ماست سل‌ها نیز وجود دارد. TIM-۳ همین طور بر روی سلول‌های T CD4+ و Th17 نیز بیان می‌شود. گالکتین-۹ (Gal-9 یا Galectin-9) لیگاند TIM-۳ است که با اتصال به TIM-۳ یک مسیر کمک تحریکی مهاری در سلول T راه‌اندازی می‌کند و در نهایت، موجب مرگ سلول Th1 می‌شود (۶-۷). به نظر می‌رسد Th1 و سایتوکاین مهم آن یعنی IFN- γ (Interferon gamma) با بعضی از بیماری‌های خود ایمن اختصاصی بافت، مانند MS، ارتباط دارند. IFN- γ موجب افزایش بیان گالکتین-۹ در سلول‌های عرضه کننده‌ی آنتی‌ژن (APC یا Antigen presenting cell) و در نتیجه، القای مرگ سلولی (Apoptosis) در سلول‌های Th1 دارای TIM-۳ می‌شود.

مطالعات اخیر، نشان داده‌اند که اختلال در این مسیر مولکولی، ممکن است زمینه را برای راه‌اندازی بیماری‌های التهابی مثل MS ایجاد کند. کاهش بیان TIM-۳ و یا عملکرد ناکارآمد آن، ممکن است موجب اختلال در مرگ به واسطه‌ی گالکتین-۹ در سلول Th1 در بیماری MS شود. در نتیجه، در چنین شرایطی، IFN- γ افزایش می‌یابد و التهاب را تشدید می‌کند (۸).

تحقیقات بر روی خانواده‌ی TIM نشان داده است که این مولکول‌ها، در حفظ تعادل Th1/Th2 درگیر هستند. بنابراین، می‌توانند به عنوان یک هدف دارویی به منظور بردن تعادل به سمت شرایط فیزیولوژیکی بهتر استفاده شوند (۹).

مطالعات اولیه، حاکی از وجود تعداد زیادی SNP (Single nucleotide polymorphisms) در ناحیه‌ی ژنی خانواده‌ی TIM بوده است (۱۰). بعضی از این

با هدف بررسی پلی مورفیسم A>C +4259 در TIM-۳، در بیماران مبتلا به MS در جمعیت اصفهان انجام شد.

روش‌ها

مطالعه بر روی ۱۴۰ بیمار غیر خویشاوند مبتلا به بیماری RRMS (Relapsing Remitting MS) به عنوان گروه مورد و ۱۳۸ نفر از افراد سالم غیر حامله و بدون سابقه‌ی بیماری‌های خود ایمنی، التهابی (باکتریایی، ویروسی و انگلی) و بدون سابقه‌ی پیوند اعضا که از نظر سن و نژاد با بیماران سازگار بودند و برای اهدای خون به سازمان انتقال خون مراجعه نموده بودند، به عنوان گروه شاهد انجام شد. مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأیید شد و از تمام افراد شرکت کننده در مطالعه رضایت‌نامه‌ی کتبی دریافت گردید.

استخراج DNA: ۲ میلی‌لیتر از خون کامل افراد در لوله‌ی حاوی ضد انعقاد EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) جمع‌آوری شد. طبق دستورالعمل کیت استخراج DNA شرکت کیاژن، DNA از نمونه‌ی خون تهیه شده از بیماران و افراد سالم استخراج شد. کیفیت و کمیت DNA استخراج شده، با الکتروفورز روی ژل آگارز ۱/۵ درصد و اندازه‌گیری OD (Optical density) آن در ۲۶۰ nm بررسی شد.

بررسی پلی مورفیسم +4259 A>C (rs1۰۳۶۱۹۹) برای انجام ایمن تحقیق، از روش PCR-RFLP (Polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism) استفاده گردید. ناحیه‌ی پلی مورفیک ژن TIM-۳ با

پلی مورفیسم‌ها که بر روی عملکرد TIM-۳ اثر می‌گذارند، ممکن است پاسخ‌های Th۱ را تحت تأثیر قرار دهند (۱۱) که موجب راه‌اندازی شرایطی برای ایجاد بیماری‌های خود ایمن مانند MS می‌شود (۸).

پژوهش‌هایی در کره و چین نشان دادند که پلی مورفیسم A>C +4259 در TIM-۳، ممکن است با استعداد به ابتلا به بیماری روماتوئید آرتريت (RA یا Rheumatoid arthritis) ارتباط داشته باشد (۱۲-۱۴). این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که پلی مورفیسم A>C +4259 در TIM-۳، که در ناحیه‌ی موسینی پروتئین TIM-۳ قرار دارد، ممکن است یکی از عوامل ژنتیکی مهم در ارتباط با RA در بین جمعیت‌های مختلف آسیایی باشد؛ همچنین، واریانت‌های (الل‌های گوناگون) ژنتیکی TIM در آمادگی ابتلا به دیگر بیماری‌های خود ایمن با ایمونوپاتوژنسیته‌ی مشابه RA شرکت می‌کنند.

با توجه به این که تنها یک دهه از شناسایی خانواده‌ی TIM می‌گذرد، این مولکول‌ها می‌توانند در آینده به عنوان اهداف دارویی جدید برای انواع نقص‌های ایمنی به شمار آیند. بنابراین، مطالعه‌ی جنبه‌های مختلف خانواده‌ی TIM در زمینه‌ی این بیماری‌ها ضروری است. تعیین ارتباط بین TIM-۳ و MS در جمعیت‌های مختلف، می‌تواند برای درک بهتر اساس ژنتیکی، تشخیص و پیش‌آگهی بیماری MS مفید باشد.

طبق گزارش اعتمادی‌فر و ابطیحی، شهر اصفهان یک منطقه با خطر رو به افزایش شیوع بیماری MS در منطقه‌ی آسیا و اقیانوسیه است (۱۵). با توجه به شباهت نسبی مکانیسم ایمونوپاتوژنز بیماری MS و RA و نقش Th۱ در هر دو بیماری، پژوهش حاضر

انجام کار بود. برای دیدن باندها از رنگ فلورسنت RFLP Green viewer (Afratoos, Iran) استفاده گردید. سپس محصولات PCR برای انجام RFLP استفاده شدند. باندهای bp ۶۴۹ توسط آنزیم خرد کننده PstI (Thermo scientific Co. Lithuania) (۱ میکرولیتر از (Deoxynucleotide triphosphates)، ۱ میکرولیتر از هر کدام از پرایمرهای Forward و Reverse R: ۵'-GGCAGGTTTGAAGCTGA-۳' و F: ۵'-GGGAAGGTGATGGGCTTT-۳' (۱/۵ U) آنزیم Taq DNA polymerase (۱۰۰ ng) (CinnaGen Co, Iran) به همراه ۲ میکرولیتر DNA ژنومی افراد بود. برنامه‌ی داده شده به دستگاه ترموسایکلر (BIO-RAD, T1۰۰T^M, USA) در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. برنامه‌ی استفاده شده برای تکثیر ژن در ترموسایکلر

مراحل آزمایش	دما (°C)	زمان (s)
First denaturation	۹۴	۳۰۰
Denaturation	۹۴	۳۰
Annealing	۵۵	۴۵
Extension	۷۲	۳۰
Final extension	۷۲	۳۰۰

به منظور اطمینان از صحت انجام PCR، ۵ میکرولیتر از تمامی محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد الکتروفورز شد. نمایان شدن باندهای bp ۶۴۹ در زیر نور UV نشان از درستی

تصویر قطعات هضم شده در حضور آنزیم در مقایسه با محصول PCR در شکل ۱ دیده می‌شود. در بعضی موارد، برای تفکیک بهتر و شناسایی دقیق‌تر ژنوتیپ‌های AC، از تکنیک PAGE (Poly acryl amide gel electrophoresis) استفاده شد. قطعات bp ۱۵۹ و bp ۱۷۵ بر روی ژل ۸ درصد پلی‌اکریل‌آمید با وضوح بسیار بیشتری از هم تفکیک می‌شدند. جهت ساخت ژل پلی‌اکریل‌آمید، ۶ میلی‌لیتر اکریل-بیس‌اکریل‌آمید ۳۰ درصد (CMG Co, Iran)، ۵ میلی‌لیتر TBE (Tris/Borate/EDTA) ۵ درصد، ۱۴ میلی‌لیتر dH₂O (Distilled H₂O)، ۲۰۰ میکرولیتر پرسولفات ۵ درصد و ۲۰ میکرولیتر TEMED (Tetra methyl ethylene ediamine) (Merck, Germany) استفاده شد. ولتاژ ۷۰ به مدت حدود ۶ ساعت برای الکتروفورز اعمال شد.

جدول ۲. قطعات به دست آمده بر اثر هضم آنزیمی

ژنوتیپ	PCR fragment	فوتیپ
CA	۴۷۴، ۱۷۵، ۱۵۹، ۱۶ bp	Mutant heterozygote
CC	۴۷۴، ۱۷۵ bp	Mutant homozygote
AA	۴۷۴، ۱۵۹، ۱۶ bp	Wild type

یافته‌ها

در این مطالعه، $A>C$ +4259 SNP بر روی ژن TIM-۳ در بین ۱۴۰ بیمار (۱۱۶ زن و ۲۴ مرد) مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس و ۱۳۸ فرد سالم (۴۴ زن و ۹۴ مرد) از جمعیت اصفهان بررسی شد. تعدادی از خصوصیات گردآوری شده‌ی افراد دو گروه، در جدول ۳ آمده است. آزمون مستقل t تفاوت قابل توجهی بین میانگین سن افراد در دو گروه نشان نداد ($P = ۰/۵۸۰$).

آزمون χ^2 نشان داد که توزیع فراوانی پلی مورفیسم $A>C$ +4259 در دو گروه، به میزان قابل توجهی معنی دار بود ($P = ۰/۰۲۹$). این نتایج نشان می‌دهد که این پلی مورفیسم در ژن TIM-۳، ممکن است با استعداد به ابتلا به MS در ارتباط باشد. فراوانی ال A و C نیز با استفاده از این آزمون اندازه‌گیری شد که به میزان قابل توجهی در بین دو گروه متفاوت بود ($P = ۰/۰۱۰$).

همان‌طور که در جدول ۴ مشاهده می‌شود، فراوانی ال C در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد است. همین‌طور، شانس ابتلا به بیماری در افراد حامل ال C در مقایسه با افرادی که این ال را نداشتند، حدود ۲ برابر بیشتر است ($OR = ۱/۹۴$).

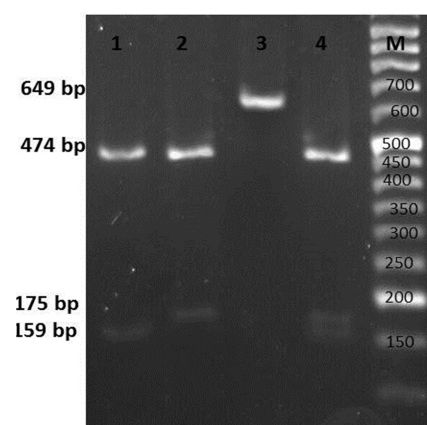
از آن جایی که فراوانی توزیع جنس در دو گروه همگن نبود، فراوانی ال C در گروه مورد به تفکیک جنس نیز بررسی شد؛ این ال در گروه مورد به میزان زیادی بیشتر از افراد شاهد بود (در زنان $P = ۰/۰۲۴$ ، در مردان $P = ۰/۰۱۷$) (جدول ۵).

آزمون Mantel-Haenszel نیز نشان داد که اگر توزیع جنس در دو گروه یکسان بود، فراوانی ال $A>C$ +4259A SNP در بین دو گروه معنی دار بود ($P = ۰/۰۱۰$).

توالی یابی مستقیم چندین نمونه‌ی مثبت و منفی به شرکت تکاپوزیست فرستاده شد و با استفاده از نرم‌افزار Bioneer تأیید شد.

در این مطالعه‌ی مورد-شاهدی، برای تعیین فراوانی ژنوتیپ و ال در گروه مورد و شاهد، از نرم‌افزار آنالیز آماری SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد.

برای مقایسه‌ی توزیع ژنوتیپ و فراوانی ال بین بیماران MS و افراد شاهد، آزمون χ^2 استفاده شد. ارتباط همبستگی پلی مورفیسم $A>C$ +4259 و بیماری MS با اندازه‌گیری تخمین شانس خطر ابتلا (OR یا Odds ratios) با فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد توضیح داده شد. به دلیل این که در طول دوره‌ی نمونه‌گیری، بیشتر داوطلب‌های مراجعه کننده به سازمان انتقال خون مرد بودند (۶۸/۱ درصد مرد و ۳۱/۹ درصد زن) برای کنترل اثر مخدوشگر ناهمگنی توزیع جنس در دو گروه، از یک آزمون پیشرفته‌ی آماری دیگر به نام Mantel-Haenszel نیز استفاده گردید.



شکل ۱. الکتروفورز قطعات به دست آمده از اثر آنزیم خرد کننده‌ی *PstI* M: نشانگر، ۱: ژنوتیپ AA، ۲: ژنوتیپ CC، ۳: محصول PCR، ۴: ژنوتیپ AC

جدول ۳. تعدادی از مشخصه‌های افراد در دو گروه مورد و شاهد

مقدار P	شاهد	مورد	متغیرها
۰/۵۸۰	۳۱/۴ ± ۶/۴	۳۱/۹ ± ۸/۵	سن میانگین ± انحراف معیار
< ۰/۰۰۱	۹۴ (۶۸/۱)	۲۴ (۱۷/۱)	مرد
	۴۴ (۳۱/۹)	۱۱۶ (۸۲/۹)	زن
	۱۳۸ (۱۰۰)	۱۴۰ (۱۰۰)	جمع کل
		۹۲ (۶۵/۷)	۱
		۲۴ (۱۷/۱)	۱/۵
		۱۵ (۱/۷)	۲
		۹ (۶/۴)	۳-۵
		۱۴۰ (۱۰۰)	جمع کل
		۷۱ (۵۰/۷)	بی حسی دست و پا
		۵۵ (۳۹/۲)	تاری دید یا دوبینی
		۱۴ (۱۰/۰)	سرگیجه
		۱۴۰ (۱۰۰)	جمع کل
			علامه در شروع بیماری

EDSS: Expanded disability status score

جدول ۴. آنالیز ژنوتیپ و الل پلی مورفیسم A>C+4259 در گروه‌های مورد و شاهد

مقدار P	Odds ratio (CI: %۹۵)	شاهد تعداد (درصد)	مورد تعداد (درصد)	ژنوتیپ/الل
۰/۰۲۹	۱/۸۴۱ (۱/۰۰۵-۳/۳۷۴)	۱۱۶ (۸۴)	۱۰۲ (۷۲/۹)	TIM-3 +4259A>C AA
۰/۰۱۰	۴/۳۶۰ (۱/۵۰۰-۴/۵۴۹)	۲۱ (۱۵/۲)	۳۴ (۲۴/۳)	AC
	۱/۹۴۰ (۱/۱۳۰-۳/۳۳۰)	۱ (۰/۷)	۴ (۲/۸)	CC
		۱۳۸ (۱۰۰)	۱۴۰ (۱۰۰)	کل
		۲۵۳ (۹۱/۷)	۲۳۸ (۸۵/۰)	A
		۲۳ (۸/۳)	۴۲ (۱۵/۰)	C
		۲۷۶ (۱۰۰)	۲۸۰ (۱۰۰)	کل

جدول ۵. توزیع فراوانی الل بین دو گروه شاهد و مورد به تفکیک جنس

مقدار P	Odds ratio (CI: %۹۵)	مورد تعداد (درصد)	شاهد تعداد (درصد)	الل	جنس
۰/۰۲۴	۳/۲۴۰ (۱/۱۱۰-۹/۴۶۱)	۳۱ (۱۳/۴)	۴ (۴/۵)	C	زن
		۲۰۱ (۸۶/۶)	۸۴ (۹۵/۵)	A	
		۲۳۲ (۱۰۰)	۱۰۰ (۸۸/۰)	کل	
۰/۰۱۷	۲/۶۴۰ (۱/۱۶۱-۶/۰۲۴)	۱۱ (۲۲/۹)	۱۹ (۱۰/۱)	C	مرد
		۳۷ (۷۷/۱)	۱۶۹ (۸۹/۹)	A	
		۴۸ (۱۰۰)	۱۸۸ (۱۰۰)	کل	

بحث

از آن جایی که ۳-TIM در تنظیم پاسخ‌های ایمنی نقش دارد، در صورت وجود جهش در ژن آن، ممکن است شکل و عملکرد ملکول تحت تأثیر قرار بگیرد و به ایجاد بیماری‌های خود ایمن کمک کند (۱۶-۱۷). مولکول‌های ۳-TIM عملکرد سلول‌های میلوئید را نیز تنظیم می‌کنند. علاوه بر سلول‌های Th۱ سلول‌های مختلف دیگری نظیر Th۱۷، میکروگلیا، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و کشنده‌های طبیعی (NK یا Natural killer) نیز میزان کمی ۳-TIM بیان می‌کنند. هر نوع تغییر ژنتیکی، در نهایت ممکن است به گونه‌ای بر فعالیت این سلول‌ها اثر بگذارد. بنابراین، سلول‌ها در مراحل مختلف بیماری تحت تأثیر قرار می‌گیرند (۱۸، ۱۱).

بر اساس جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی، به نظر می‌رسد مطالعه‌ی حاضر نخستین تحقیق در ارتباط با همبستگی این پلی مورفیسم با خطر ابتلا به MS در یک جمعیت است. حضور 4259 A>C SNP در ژن ۳-TIM موجب یک جابه‌جایی اسید آمینه‌ای Leu ۱۴۰ Arg (تبدیل آدنین (A) به سیتوزین (C) در ژن ۳-TIM، موجب جابه‌جایی اسید آمینه‌ی لوسین در حالت طبیعی، با اسید آمینه‌ی آرژنین، در موقعیت ۱۴۰ پروتئین ۳-TIM می‌شود) در ساختار ناحیه‌ی موسینی پروتئین TIM شود و ممکن است بر افینیتی ناحیه‌ی اتصال به لیگاند (Gal-۹) و یا میزان فعالیت آن تأثیر بگذارد.

در حقیقت، IFN- γ تولید شده توسط Th۱، تولید Gal-۹ را افزایش می‌دهد که اتصال آن به ۳-TIM نیز موجب مرگ سلول Th۱ می‌شود، اما کاهش بیان و یا نقص در ۳-TIM، موجب اختلال در این حلقه‌ی

فیدبک منفی در بیماران MS می‌شود. در نتیجه، سلول‌های T خود واکنشگر تولید کننده‌ی میزان زیادی IFN- γ در این بیماران دیده می‌شوند (۸، ۱۲، ۱۹). مولکول‌های ۳-TIM معیوب در سلول‌های T تنظیمی CD۴⁺ CD۲۵⁺، مسیرهای تنظیمی وابسته به ۳-TIM در این سلول‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند. بنابراین، این سلول‌های تنظیمی، نمی‌توانند سلول‌های T خود واکنشگر در نتیجه‌ی تولید IFN- γ در این بیماران را سرکوب کنند (۲۰).

در این پژوهش، مشاهده شد که پلی مورفیسم 4259 A>C در ۳-TIM ممکن است با زمینه‌ی دچار شدن به بیماری MS در ارتباط باشد ($P < 0/05$). علاوه بر این، در افراد حامل ال C، خطر ابتلا به بیماری بالا است. در طی سال‌های گذشته، ارتباط این پلی مورفیسم با دیگر بیماری‌های خود ایمن، مطالعه شده است. پژوهش‌هایی در چین نشان دادند که 4259 A>C ممکن است با ابتلا به RA در ارتباط باشد (۱۲، ۱۴). همچنین، 4259 A>C و پنج SNP دیگر در کره بررسی شدند. مشاهده شد که پلی مورفیسم مورد نظر در بیماران RA بسیار بیشتر بود (۱۳).

از آن جایی که مولکول ۳-TIM روی سلول‌های Th۱، Th۱۷، ماکروفاژ و سلول‌های دندریتیک بیان می‌شوند و این سلول‌ها در پاتوژنیسیته‌ی بیماری MS نقش دارند، پس در صورت حضور جهش در این سلول‌ها، احتمال تأثیر آن روی بیماری MS دور از انتظار نیست (۲۱، ۸).

به طور معمول، سلول‌های Th۱ و سیتوکاین‌های آن‌ها، با پاسخ‌های ایمنی سلولی و بیماری‌های خود ایمن اختصاصی بافت مانند دیابت نوع ۱، RA و MS

پلی مورفیسم $A > C$ 4259+ واقع در آگزون ژن ۳-TIM با بیماری مولتیپل اسکلروزیس در جمعیت اصفهان ارتباط دارد. به منظور درک بهتر نقش ۳-TIM و نیز پلی مورفیسم‌های آن در MS، اندازه‌گیری میزان بیان ژن‌های حامل چنین پلی مورفیسم‌هایی و بررسی عملکرد و ساختار پروتئین‌های مرتبط می‌تواند مفید باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد معصومه پولادیان به شماره‌ی طرح پژوهشی ۳۹۲۲۶۷ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. بدین وسیله از تمامی افرادی که پژوهشگران را در اجرای این تحقیق یاری نمودند، سپاسگزاری می‌شود.

ارتباط دارند (۹). این سلول‌ها از نظر مکانیسم‌های ایمنوپاتوژنز و نقش این سلول‌ها به نسبت مشابه هستند. ارتباط $A > C$ 4259 در ۳-TIM و ایجاد بیماری RA در جمعیت‌های مختلف بررسی شده است و یافته‌ها حاکی از فراوانی معنی‌دار این پلی مورفیسم در بیماران، در مقایسه با افراد سالم بوده است.

همان‌طور که در جدول ۴ دیده می‌شود، مطالعه‌ی حاضر نیز یافته‌هایی مشابه در مورد بیماری MS به دست آورد. فراوانی ال و ژنوتیپ در بین بیماران معنی‌دار بود (به ترتیب $P = ۰/۰۱۰$ و $P = ۰/۰۲۹$). تغییرات ژنتیکی در این مولکول‌های سطح سلولی، ممکن است موجب آمادگی ابتلا به بیماری‌هایی مثل RA و MS شود (۸).

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان دادند که

References

1. Bahreini SA, Jabalameli MR, Saadatnia M, Zahednasab H. The role of non-HLA single nucleotide polymorphisms in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol* 2010; 229(1-2): 5-15.
2. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346(6283): 425-34.
3. Koguchi K, Anderson DE, Yang L, O'Connor KC, Kuchroo VK, Hafler DA. Dysregulated T cell expression of TIM3 in multiple sclerosis. *J Exp Med* 2006; 203(6): 1413-8.
4. Rodriguez-Manzanet R, DeKruyff R, Kuchroo VK, Umetsu DT. The costimulatory role of TIM molecules. *Immunol Rev* 2009; 229(1): 259-70.
5. Zhao W, Li Y, Wang Z, Li K, Yang S. Molecular characterization of the porcine TIM-3 gene. *Scand J Immunol* 2011; 73(1): 29-35.
6. Zhu C, Anderson AC, Schubart A, Xiong H, Imitola J, Khoury SJ, et al. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity. *Nat Immunol* 2005; 6(12): 1245-52.
7. Hastings WD, Anderson DE, Kassam N, Koguchi K, Greenfield EA, Kent SC, et al. TIM-3 is expressed on activated human CD4+ T cells and regulates Th1 and Th17 cytokines. *Eur J Immunol* 2009; 39(9): 2492-501.
8. Anderson AC, Anderson DE. TIM-3 in autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2006; 18(6): 665-9.
9. Meyers JH, Sabatos CA, Chakravarti S, Kuchroo VK. The TIM gene family regulates autoimmune and allergic diseases. *Trends Mol Med* 2005; 11(8): 362-9.
10. Lee J, Phong B, Egloff AM, Kane LP. TIM polymorphisms--genetics and function. *Genes Immun* 2011; 12(8): 595-604.
11. Freeman GJ, Casasnovas JM, Umetsu DT, DeKruyff RH. TIM genes: a family of cell surface phosphatidylserine receptors that regulate innate and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2010; 235(1): 172-89.
12. Chae SC, Park YR, Shim SC, Yoon KS, Chung HT. The polymorphisms of Th1 cell surface gene Tim-3 are associated in a Korean population with rheumatoid arthritis. *Immunol Lett* 2004; 95(1): 91-5.
13. Song YW, Im CH, Park JH, Lee YJ, Lee EY, Lee EB, et al. T-cell immunoglobulin and mucin domain 3 genetic polymorphisms are associated with rheumatoid arthritis independent of a shared epitope status. *Hum Immunol* 2011; 72(8): 652-5.

14. Xu J, Yang Y, Liu X, Wang Y. The -1541 C>T and +4259 G>T of TIM-3 polymorphisms are associated with rheumatoid arthritis susceptibility in a Chinese Hui population. *Int J Immunogenet* 2011; 38(6): 513-8.
15. Etemadifar M, Abtahi SH. Multiple sclerosis in Isfahan, Iran: Past, Present and Future. *Int J Prev Med* 2012; 3(5): 301-2.
16. Khademi M, Illes Z, Gielen AW, Marta M, Takazawa N, Baecher-Allan C, et al. T Cell Ig- and mucin-domain-containing molecule-3 (TIM-3) and TIM-1 molecules are differentially expressed on human Th1 and Th2 cells and in cerebrospinal fluid-derived mononuclear cells in multiple sclerosis. *J Immunol* 2004; 172(11): 7169-76.
17. Nuchnoi P, Ohashi J, Kimura R, Hananantachai H, Naka I, Krudsood S, et al. Significant association between TIM1 promoter polymorphisms and protection against cerebral malaria in Thailand. *Ann Hum Genet* 2008; 72(Pt 3): 327-36.
18. Kane LP. T cell Ig and mucin domain proteins and immunity. *J Immunol* 2010; 184(6): 2743-9.
19. Su EW, Lin JY, Kane LP. TIM-1 and TIM-3 proteins in immune regulation. *Cytokine* 2008; 44(1): 9-13.
20. Yang L, Anderson DE, Kuchroo J, Hafler DA. Lack of TIM-3 immunoregulation in multiple sclerosis. *J Immunol* 2008; 180(7): 4409-14.
21. Monney L, Sabatos CA, Gaglia JL, Ryu A, Waldner H, Chernova T, et al. Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease. *Nature* 2002; 415(6871): 536-41.

Comparing the Frequency of TIM-3 Polymorphism in Multiple Sclerosis Patients with Healthy Controls

Masoumeh Pouladian¹, Mazdak Ganjalikhani-Hakemi PhD², Rasoul Salehi PhD³,
Fereshteh Ale-Sahebfoosol PhD⁴, Sharifeh Khosravi MSc⁵,
Masoud Etemadifar MD⁶, Fariba Mazrouei¹

Short Communication

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory disease of the central nervous system (CNS) initiated and mediated by autoreactive T-helper1 cells directed against myelin antigens. One of the T-cell surface receptors is T-cell immunoglobulin and mucin domain (TIM) family. There are several single nucleotide polymorphisms (SNPs) in their sequences which had associated with susceptibility to different autoimmune diseases. The aim of this study was to investigate the susceptibility of patients with multiple sclerosis in Isfahan population, Iran, with polymorphism +4259A>C in TIM-3 gene.

Methods: Blood samples were collected. DNA was extracted from the blood samples using Genomic DNA Extraction Kit. Polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) was performed. TIM-3 gene was amplified using PCR. Then, the products were digested with restriction enzyme, PstI. Electrophoresis was performed for separating the digested products.

Findings: Genotype and allele carrier frequency between patient and healthy groups were statistically significant ($P = 0.029$). The odds ratio of susceptibility to multiple sclerosis for whom carrying C allele of TIM-3, compared with those who do not carry, was about 2 ($P = 0.010$).

Conclusion: +4259A>C polymorphism in TIM-3 gene is associated with multiple sclerosis in Isfahan population, measuring the expression level of the genes carrying such polymorphisms and their relevant protein functional and/or structural analysis could be helpful.

Keywords: T-cell immunoglobulin and mucin domain-3 (TIM-3), Multiple sclerosis, Polymorphism

Citation: Pouladian M, Ganjalikhani-Hakemi M, Salehi R, Ale-Sahebfoosol F, Khosravi Sh, Etemadifar M, et al. **Comparing the Frequency of TIM-3 Polymorphism in Multiple Sclerosis Patients with Healthy Controls.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(341): 1066-75

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

2- Assistant Professor, Cellular and Molecular Immunology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Cellular and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

5- PhD Student, Department of Genetics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Mazdak Ganjalikhani-Hakemi PhD, Email: mghakemi@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:

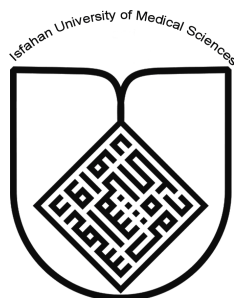
- a. **Article:** Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.
 - b. **Chapter in a book:** Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations 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).

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, Associate 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. **Saeid 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. 341, 1st Week, September 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

Office:

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

Telefax: +98 31 37922291

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

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

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

f.radandish@gmail.com

www.farzaneganco.ir

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexes

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

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

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