



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

JOURNAL OF
ISFAHAN MEDICAL SCHOOL



شماره استاندارد بین المللی: ۷۵۹۵-۱۰۲۷
شماره استاندارد آن لاین: ۸۵۴X-۱۷۳۵

هفته نامه

سال سی و پنجم / شماره ۴۵۱ / هفته سوم آذر ۱۳۹۶

Print ISSN: 1027-7595
Online ISSN: 1735-854x

Weekly Vol. 35, No. 451, 3rd Week, December 2017

مقاله های پژوهشی

- ۱۴۱۲ بررسی تأثیر استفاده از فیلر های Homograft در اصلاح اسکارهای آتروفیک محمود عمرانی فرد، سعیدرضا باعزت
- ۱۴۱۸ بررسی مقایسه ای تأثیر تجویز دکسمتومیدین و میدازولام وریدی به عنوان Premedication بر کیفیت آرام بخشی در آندوسکوپی تشخیصی دستگاه گوارش فوقانی کودکان امیر شفا، اناهیتا هیرمن پور، امید آقاداتی، آیدا قسوریان
- ۱۴۲۴ تایپینگ مولکولی سویه های Staphylococcus Aureus مقاوم به متی سیلین جدا شده از بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان های شهر تهران در سال ۱۳۹۵ بر اساس الگوی agr سارا نصیریان، سارا سعادت مند، مهدی گودرزی
- ۱۴۳۲ اثر دو داروی ساکسینیل کولین و رمی فنتانیل بر کیفیت اینتوباسیون هنگام القای بیهوشی در سزارین انتخابی حامد عبدالمی، کورش تیرگر فخر، مهناز اسکندری، سمیه مهرپور، ناهید اسکندری، راضیه عرفان، محمد مهدی آقایی اصفهانی
- ۱۴۳۸ بررسی میزان افزایش پلاکت بعد از تزریق آن در افراد بالای ۴۰ سال بستری شده در بیمارستان: یک مطالعه گذشته نگر بابک علی کیایی، سید تقی هاشمی، فاطمه منطقی
- ۱۴۴۴ بررسی فراوانی ژن های بتا لاکتامازی AmpC در جدا شده های Escherichia Coli مولد عفونت ادراری جدا شده از بیماران بستری در بخش داخلی بیمارستان های شهر یزد در سال ۱۳۹۴ علی منصوری، اکرم آستانی، هنگامه زندی، سحر سادات عمادی، علیرضا ترکی، محمود و کیلی

مقاله مروری

- ۱۴۵۲ بررسی برهم کنش پروتئین متصل شونده به عامل رشد شبه انسولینی نوع ۳ در سیستم غیر وابسته به عامل رشد شبه انسولینی امیر انصاری، علی قیصرزاده، محمد رضا مفید

Original Articles

- The Effect of Homograft Fillers on the Correction of Atrophic Scars 1417
Mahmoud Omranifard, Saeidreza Baezzat
- Comparative Trial of Intravenous Dexmedetomidine versus Midazolam Premedication on Quality of Sedation in Upper Gastrointestinal Endoscopy in Children 1423
Amir Shafa, Anahita Hirmanpour, Omid Aghadavoudi, Aida Ghasvarian
- Molecular Typing of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Strains Isolated from Patients Admitted to Intensive Care Units of Hospitals in Tehran City, Iran, Based on agr Pattern 1431
Sara Nasirian, Sara Saadatmand, Mehdi Goudarzi
- The Effects of Succinylcholine and Remifentanil on Intubating Conditions in Elective Cesarean Section ... 1437
Hamed Abdollahi, Kouroshe Tirgar-Fakher, Mahnaz Eskandari, Somayeh Mehrpour, Nahid Eskandari, Razieh Erfan, Mohammad Mahdi Aghaei-Esfahani
- Evaluation of Platelet Elevation after Injection in Patients Over 40 Years of Age Admitted Hospital; A Retrospective Study 1443
Babak Alikiaii, Seyed Taghi Hashemi, Fatemeh Manteghi
- Frequency of AmpC Beta-Lactamase Genes in Escherichia Coli Genera of Urinary Tract Infection Isolated from Patients Admitted to Internal Wards of Yazd Hospitals, Iran 1451
Ali Mansouri, Akram Astani, Hengameh Zandi, Sahar Sadat Emadi, Alireza Torki, Mahmoud Vakili

Review Article

- The Interaction of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3 (IGFBP-3) in Insulin-Like Growth Factor (IGF)-Independent System 1461
Amir Ansari, Ali Gheysarzadeh, Mohammad Reza Mofid



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و پنجم، شماره (۴۵۱)، هفتم سوم آذرماه ۱۳۹۶

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱ تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

وب سایت مجله: <http://jims.mui.ac.ir>

امور نشر:

(ویراستاری، صفحه‌آرایی، بازبینی، طراحی، چاپ و

پشتیبانی آنلاین)

انتشارات فرزاتگان راداندیش

Email: farapublications@gmail.com

<http://farapub.com>

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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



راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

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

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

- ارسال مقاله منحصراً از طریق ثبت نام در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی انجام می‌شود. لازم است فقط نویسنده مسؤول اقدام به سابمیت مقاله نماید و مقالاتی که توسط سایر نویسندگان یا اشخاص دیگر سابمیت شوند مورد بررسی قرار نخواهند گرفت.
- نویسنده‌ای که برای بار دوم اقدام به ارسال مقاله اصلاح شده خود می‌نماید، حتماً باید از طریق صفحه شخصی قبلی خود اقدام نموده و به هیچ عنوان دوباره به عنوان کاربر جدید و با ایمیل جدید در سامانه ثبت نام نکند.
- وارد کردن اسامی تمامی نویسندگان در سامانه و در محل مربوط به وارد کردن اسامی نویسندگان مقاله، الزامی است.
- پس از ارسال مقاله، تغییر اسامی نویسندگان امکان پذیر نمی‌باشد.
- فایل‌هایی که نویسنده در مرحله اولیه ارسال می‌کنند شامل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست نوشته، (۳) فرم تعهدنامه، (۴) فرم مشخصات کامل نویسندگان (Cover letter) است که به ترتیب بایستی آپلود گردند.
- نویسندگان در قسمت ارسال فایل‌ها، با ارسال یک فایل تعهد نامه که به امضای همه نویسندگان رسیده است، حق انتشار مقاله را به مجله دانشکده پزشکی اصفهان واگذار می‌نمایند. در غیر این صورت مقاله در روند داوری قرار نخواهد گرفت.
- مقالات ارسالی باید دارای فایل مجزا (Cover letter) شامل یک نامه خطاب به سردبیر حاوی عنوان مقاله، اسم، آدرس و ایمیل نویسنده مسؤول، اسامی و ایمیل سایر نویسندگان باشد. در این نامه بایستی به صراحت اعلام گردد که دست نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد.
- در مرحله دوم بعد از این که دست نوشته از نظر همراستایی و فرمت مجله مورد ارزیابی اولیه قرار گرفت و تأییدیه دفتر مجله در خصوص قابل ارجاع بودن آن دست نوشته برای شروع فرایند داوری ارسال گردید، ضروری است ۵۰ درصد کل هزینه به منظور شروع فرآیند داوری به عنوان (Processing fee) بر اساس موارد ذکر شده در بخش هزینه انتشار راهنمای نویسندگان پرداخت گردد. این هزینه غیر قابل برگشت می‌باشد. سپس فایل مربوط به تصویر اسکن شده فیش پرداختی فقط با نام نویسنده مسؤول از طریق سایت به دفتر مجله ارسال گردد. لازم به ذکر است تنظیم دست نوشته بر اساس فرمت مجله، و پرداخت وجه اولیه فقط جهت ارسال به داوران بوده و دال بر پذیرش آن نمی‌باشد.

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.
- زبان رسمی مجله، فارسی است و مقالات فقط به زبان فارسی همراه با چکیده انگلیسی قابل پذیرش هستند.
- دست‌نوشته‌های به زبان‌های غیر از فارسی و ترجمه شده در این مجله منتشر نمی‌شود.
- مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.
- این مجله مقالات شامل انواع اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را در منتشر می‌نماید.
- فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین نیز توسط این مجله انتشار می‌یابد.
- مقالات قابل انتشار در مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان شامل موارد زیر می‌باشند.

الف- مقالات پژوهشی اصیل: مقالات علمی- پژوهشی با حداکثر حجم ۲۵۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مأخذ ۳۰ عدد می‌باشد.

ب- مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مأخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

ج- مقالات مروری - مقالات مروری (Review Article) از نویسندگان مجرب و صاحب مقالات پژوهشی در زمینه مورد بحث پذیرفته خواهد شد. اصول کلی نگارش مشابه سایر مقاله‌های پژوهشی است. این نوع مقالات با حداکثر ۷۰۰۰ کلمه می‌باشند. در فهرست منابع حداقل ۶ مرجع مورد استفاده می‌بایستی متعلق به نویسنده باشد (با حداقل چهار مقاله از شش مقاله به عنوان نویسنده اول و یا نویسنده مسؤول). برای ارسال مقالات مروری ضروری است که حتماً از قبل با سردبیر مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست‌نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.

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

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

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

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

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

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

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

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

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

۱۴۱۲..... بررسی تأثیر استفاده از فیلرهای Homograft در اصلاح اسکارهای آتروفیک.....
محمود عمرانی فرد، سعیدرضا باعزت

۱۴۱۸..... بررسی مقایسه‌ای تأثیر تجویز دکسمتومیدین و میدازولام وریدی به عنوان Premedication بر کیفیت آرام‌بخشی در آندوسکوپی تشخیصی
دستگاه گوارش فوقانی کودکان.....
امیر شفا، آناهیتا هیرمن‌پور، امید آقاداتی، آیدا قسوریان

۱۴۲۴..... تایپینگ مولکولی سویه‌های Staphylococcus Aureus مقاوم به متی‌سیلین جدا شده از بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی
بیمارستان‌های شهر تهران در سال ۱۳۹۵ بر اساس الگوی agr.....
سارا نصیریان، سارا سعادت‌مند، مهدی گودرزی

۱۴۳۲..... اثر دو داروی ساکسینیل‌کولین و رمی‌فتانیل بر کیفیت اینتوباسیون هنگام القای بیهوشی در سزارین انتخابی.....
حامد عبدالمهی، کورش تیرگر فاخر، مهناز اسکندری، سمیه مهرپور، ناهید اسکندری، راضیه عرفان، محمد مهدی آقایی اصفهانی

۱۴۳۸..... بررسی میزان افزایش پلاکت بعد از تزریق آن در افراد بالای ۴۰ سال بستری شده در بیمارستان؛ یک مطالعه‌ی گذشته‌نگر.....
بابک علی‌کیایی، سیدتقی هاشمی، فاطمه منطقی

۱۴۴۴..... بررسی فراوانی ژن‌های بتالاکتامازی AmpC در جدایه‌های Escherichia Coli مولد عفونت ادراری جدا شده از بیماران بستری در بخش
داخلی بیمارستان‌های شهر یزد در سال ۱۳۹۴.....
علی منصوری، اکرم آستانی، هنگامه زندی، سحر سادات عمادی، علیرضا ترکی، محمود وکیلی

مقاله مروری

۱۴۵۲..... بررسی برهم‌کنش پروتئین متصل شونده به عامل رشد شبه انسولینی نوع ۳ در سیستم غیر وابسته به عامل رشد شبه انسولینی.....
امیر انصاری، علی قیصرزاده، محمدرضا مفید

بررسی تأثیر استفاده از فیلهای Homograft در اصلاح اسکارهای آتروفیک

محمود عمرانی فرد^۱، سعیدرضا باعزت^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اسکارهای آتروفیک، از جمله معضلات جراحی پلاستیک به شمار می‌رود که تاکنون چندین روش از جمله Dermofat graft و تزریق چربی جهت درمان آن به کار گرفته شده است، اما نتایج به دست آمده متفاوت و در بعضی موارد متناقض می‌باشد. پژوهش حاضر با هدف مقایسه‌ی تأثیر Dermofat graft و تزریق چربی در بهبود اسکارهای آتروفیک انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی که در سال‌های ۹۵-۱۳۹۴ در بیمارستان‌های الزهرا (س) و امام موسی کاظم (ع) اصفهان صورت گرفت، ۵۰ بیمار مبتلا به اسکار آتروفیک در دو گروه ۲۵ نفره توزیع شدند. گروه اول تحت تزریق چربی و گروه دوم تحت Dermofat graft قرار گرفتند. بیماران دو گروه ۳ و ۶ ماه بعد از درمان با استفاده از معیار Vancouver، از نظر وضعیت اسکار، وضعیت بهبودی و عوارض بررسی و مقایسه گردیدند.

یافته‌ها: در دو گروه تحت Dermofat graft و تزریق چربی به ترتیب ۸ (۳۲ درصد) و ۷ (۲۸ درصد) نفر بهبودی مطلوبی داشتند و وضعیت پوست ناحیه‌ی اسکار، شبیه پوست ناحیه‌ی مجاور بود، اما اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نشد ($P = ۰/۷۶۰$). در عین حال، وضعیت اسکار قبل و ۶ ماه بعد از درمان نیز در هر دو گروه مطلوب‌تر شده بود.

نتیجه‌گیری: هر دو روش Dermofat graft و تزریق چربی تأثیر نسبی در درمان اسکارهای آتروفیک داشت، اما برای نتیجه‌گیری مطلوب و کامل، لازم است مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد.

واژگان کلیدی: اسکار، فیلهر جلدی، تزریق داخل جلدی

ارجاع: عمرانی فرد محمود، باعزت سعیدرضا. بررسی تأثیر استفاده از فیلهای Homograft در اصلاح اسکارهای آتروفیک. مجله دانشکده پزشکی

اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۱): ۱۴۱۷-۱۴۱۲

بافت آسیب دیده شد (۳-۱) و چنانچه بافت دچار کمبود باشد، ترمیم عقب می‌افتد و یا در نهایت، اسکار ایجاد می‌شود. به عبارت دیگر، چنانچه ترمیم در مراحل دچار اشکال گردد، اسکار ایجاد می‌شود و یا در مواردی کشش‌های مربوط به اطراف زخم، باعث وسیع شدن و پهن شدن اسکار می‌شود. اگرچه اسکارهای هیپرتروفیک و کلوییدی برای بیمار و پزشک بسیار مسأله‌ساز می‌باشد، اما اسکارهای آتروفیک هم به نوبه‌ی خود باعث بروز مشکلات زیبایی، فیزیوتریک و عملکردی می‌شوند (۴).

با توجه به اهمیت اسکار به ویژه اسکارهای آتروفیک، تاکنون از روش‌های دارویی و جراحی متعددی مانند تزریق فیلهر جهت درمان استفاده شده است (۷-۵)، اما برخی از روش‌های درمانی که امروزه توسط پزشکان به کار برده می‌شود، باعث بهبودی نسج جلدی

مقدمه

اسکار، از جمله معضلات جراحی پلاستیک می‌باشد که به صورت آتروفیک یا هیپرتروفیک تظاهر می‌نماید. اسکار به صورت فرورفتگی در اثر تروما یا سوختگی یا گودی کوچک در اثر آکنه و سالک ایجاد می‌شود. این ضایعات اغلب بر اثر تخریب کلاژن به علت یک آسیب پوستی مانند سوختگی، آکنه‌ی کیستیک، جراحی، تروما یا بیماری‌هایی مانند سالک و آبله مرغان به وجود می‌آید (۱). این عارضه همواره از مهم‌ترین معضلات رشته‌ی جراحی پلاستیک بوده است.

در طی فرایند آسیب، به علت برخی شرایط خاص همچون اکسیژن‌رسانی بافتی کم، عروق خونی کوچک، سن بالا، بیماری‌های زمینه‌ای، بد بودن تغذیه یا تداخلات دارویی، با تأثیر مراحل فرایند ترمیم زخم، می‌توان باعث کاهش یا افزایش زمان لازم برای ترمیم

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

۲- دستیار، گروه جراحی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: سعیدرضا باعزت

تزریق چربی در تمام بیماران این گروه دو بار بود که به فاصله‌ی سه ماه انجام گرفت (۱۰).

در گروه دوم، از روش Dermofat graft استفاده شد و از ناحیه‌ی مناسب با حداقل برش و دایپتیلیزاسیون معادل مساحت اسکار برداشته شد و در محل اسکار آتروفیک به صورت زیرپوستی پیوند گردید.

بیماران ۳ و ۶ ماه بعد از تزریق چربی یا Dermofat graft تحت پیگیری قرار گرفتند و وضعیت اسکار با پوست سالم ناحیه‌ی مجاور اسکار مقایسه گردید. همچنین، بیماران از نظر وجود Contracture، Turgor، خارش، سوزش، درد، حساسیت موضعی و میزان رضایتمندی در فواصل ۳ و ۶ ماه بعد از عمل مورد بررسی قرار گرفتند. وضعیت اسکار قبل و بعد از مداخله در دو گروه با معیار Vancouver سنجیده شد.

وضعیت بهبودی طبق معاینه‌ی بالینی و نظر متخصص جراحی پلاستیک ارزیابی گردید و در صورتی که وضعیت پوست ناحیه‌ی اسکار شبیه پوست ناحیه‌ی مجاور بود، به عنوان بهبودی کامل و در صورت وجود تفاوت، به عنوان بهبودی نسبی یا عدم بهبودی در نظر گرفته شد.

در نهایت، داده‌های به دست آمده با استفاده از آزمون‌های χ^2 ، t ، Mann-Whitney و Repeated measures ANOVA در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۵۰ بیمار مبتلا به اسکار آتروفیک در دو گروه ۲۵ نفره تحت Dermofat graft و تزریق چربی قرار گرفتند. میانگین سن دو گروه تحت Dermofat graft و تزریق چربی به ترتیب 28.9 ± 12.4 و 31.8 ± 12.6 سال بود و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($P = 0.410$). در گروه‌های Dermofat graft و تزریق چربی به ترتیب ۱۴ (۵۶ درصد) و ۱۹ (۷۶ درصد) مرد و بقیه‌ی بیماران زن بودند و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P = 0.140$). در گروه Dermofat graft، ۱۷ نفر به علت سوختگی و ۸ نفر به علت تروما و در گروه تزریق چربی، ۲۱ نفر به علت سوختگی و ۴ نفر به علت تروما دچار اسکار آتروفیک شده بودند، اما علت عارضه در دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد ($P = 0.250$). میانگین مدت زمان اسکار در گروه‌های Dermofat graft و تزریق چربی به ترتیب $5/1 \pm 15/3$ و $4/8 \pm 14/3$ روز بود و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P = 0.500$).

نتایج درمان پیگیری ۶ ماهه نشان داد که در دو گروه تحت Dermofat graft و تزریق چربی به ترتیب ۸ (۳۲ درصد) و ۷ نفر

نمی‌گردد. یکی از مواردی که شاید تأثیر مثبتی در روند بهبودی و کاهش اسکار ناشی از آن دارد، استفاده از Dermofat graft و یا تزریق چربی در ناحیه‌ی اسکار است که در چند دهه‌ی اخیر مورد استفاده قرار گرفته است؛ به طوری که استفاده از روش تزریق چربی به سال ۱۸۹۳ باز می‌گردد (۸-۹). همچنین، جهت برطرف کردن اختلال پیگمانتاسیون ناحیه‌ی اسکار، از روش‌هایی همچون سلول درماتی، خالکوبی و میکروپیگمانتاسیون استفاده می‌شود، اما تاکنون مطالعات زیادی در خصوص تأثیر این روش‌ها در درمان اسکارهای آتروفیک و میزان ماندگاری چربی تزریق شده صورت نگرفته است. پژوهش حاضر با هدف مقایسه‌ی تأثیر تزریق چربی و Dermofat graft در بیماران دچار اسکار آتروفیک انجام گرفت.

روش‌ها

این تحقیق از نوع کارآزمایی بالینی بود که در سال‌های ۹۵-۱۳۹۴ در مرکز آموزشی-درمانی الزهرا (س) و امام موسی کاظم (ع) اصفهان انجام شد. جامعه‌ی آماری مطالعه را بیماران مبتلا به اسکارهای آتروفیک مراجعه کننده به مراکز مذکور تشکیل دادند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران دچار اسکار آتروفیک ناشی از تروما یا سوختگی، عدم ابتلا به بیماری‌های سیستمیک مانند دیابت، عدم سابقه‌ی اسکار هیپرتروفیک، عدم هیپرپیگمانتاسیون واضح و موافقت آگاهانه‌ی فرد برای شرکت در تحقیق بود. در ضمن، مقرر گردید در صورت عدم مراجعه‌ی بیمار ۳ و ۶ ماه بعد از درمان، بیمار از مطالعه خارج گردد. همچنین، در طی بررسی اولیه‌ی بیماران، افرادی که دارای اسکار چسبیده به استخوان بودند، با توجه به احتمال نکروز شدن Flap پوستی، از مطالعه خارج شدند.

روش کار بدین صورت بود که پس از اخذ موافقت کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۵۰ بیمار مبتلا به اسکار آتروفیک انتخاب و به روش تخصیص تصادفی در دو گروه ۲۵ نفره تقسیم‌بندی شدند. گروه اول تحت تزریق چربی به میزان متناسب با سطح و عمق فرورفتگی ناشی از اسکار قرار گرفتند و به ازای هر سانتی‌متر سطح اسکار، یک سانتی‌متر مکعب چربی به آنان تزریق گردید؛ به طوری که سطح آتروفیک از سطح مجاور طبیعی بالاتر بود (Overcorrection). چربی مورد نیاز از قسمت مناسب بدن مانند ناحیه‌ی ران یا زیر شکم پس از تزریق مقدار مناسب محلول تاموسنت با استفاده از کانولا ساکشن شد و چربی محلول به دست آمده پس از گذراندن از صافی، استخراج گردید و با کمک سرنگ‌های ۱ و ۲/۵ سی‌سی در تونل‌هایی که پیش‌تر با استفاده از سوزن شماره‌ی ۱۸ در فضای اسکار و زیر اسکار ایجاد شده بود، تزریق شد. دفعات

جدول ۱. توزیع فراوانی وضعیت پوست ناحیه‌ی اسکار در معاینه‌ی ۶ ماه بعد از درمان

مقدار P	گروه		زمان	مشخصات
	تزریق چربی (تعداد درصد)	Dermofat (تعداد درصد)		
۰/۷۶۰	۷ (۲۸)	۸ (۳۲)	بهبودی کامل	وضعیت بهبودی
	۱۸ (۷۲)	۱۷ (۶۸)	بهبودی نسبی	
	۰ (۰)	۰ (۰)	عدم بهبودی	
۰/۲۲۰	۱۸ (۷۲)	۱۲ (۴۸)	کاملاً انعطاف‌پذیر و نرم	انعطاف‌پذیری و نرمی
	۵ (۲۰)	۱۰ (۴۰)	انعطاف‌پذیری نسبی	
	۲ (۸)	۳ (۱۲)	سفت و خشک	
۰/۱۳۰	۲۰ (۸۰)	۱۴ (۵۶)	کاملاً شفاف و طبیعی	میزان شفافیت و طبیعی بودن از نظر پزشکی
	۳ (۱۲)	۹ (۳۶)	نیمه شفاف	
	۲ (۸)	۲ (۸)	کدر	
۰/۱۳۰	۱ (۴)	۱ (۴)	در حد تکان خوردن و چسبیده به استخوان	میزان سفتی و لغزش
	۱۰ (۴۰)	۷ (۲۸)	دارای لغزش	
	۰ (۰)	۵ (۲۰)	Pinch	
	۱۴ (۵۶)	۱۲ (۴۸)	مانند پوست طبیعی	

و $1/51 \pm 3/28$ به دست آمد که در این گروه هم وضعیت اسکار بهتر شده بود ($P < 0/001$). در عین حال، نتایج آزمون Repeated measures ANOVA نشان داد که تغییرات نمره‌ی Vancouver در دو گروه Dermofat graft و تزریق چربی اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشت ($P = 0/270$). در جدول ۲، توزیع فراوانی معیارهای Vancouver در بیماران دو گروه ارایه شده است که بر اساس آن، بهبودی عمق اسکار در گروه Dermofat graft مطلوب‌تر بود.

مطابق نتایج به دست آمده، در گروه Dermofat graft، ۱۱ نفر کاملاً راضی، ۱۲ نفر نسبتاً راضی و ۲ نفر ناراضی بودند. در گروه تزریق چربی نیز ۲۱ نفر کاملاً راضی و ۴ نفر نسبتاً راضی بودند و فرد ناراضی در این گروه وجود نداشت. بنابراین، رضایتمندی در گروه تحت تزریق چربی مطلوب‌تر از گروه Dermofat graft بود ($P = 0/10$).

بحث

از آنجایی که تزریق چربی به عنوان روش مؤثری در ترمیم اسکارهای آتروفیک مطرح شده است، تعیین روشی که با کمترین عارضه، بیشترین بازدهی و بالاترین زمان ماندگاری بافت چربی تزریق شده را داشته باشد، همواره مورد توجه متخصصان جراحی پلاستیک بوده است. بنابراین، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی تأثیر تزریق چربی و Dermofat graft در بیماران دچار اسکار آتروفیک انجام شد.

بر اساس نتایج پژوهش حاضر، دو گروه مورد بررسی از نظر ویژگی‌های دموگرافیک و مشخصات زخم از جمله وسعت زخم و

(۲۸ درصد) بهبودی مطلوبی داشتند که بهبودی کامل شامل وضعیت پوست ناحیه‌ی اسکار شبیه پوست ناحیه‌ی مجاور بود. وضعیت بهبودی در ۱۷ نفر (۶۸ درصد) از گروه Dermofat graft و ۱۸ نفر (۷۲ درصد) از گروه تزریق چربی، نسبی بود، اما اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($P = 0/760$).

پوست ناحیه‌ی تحت مداخله از نظر انعطاف‌پذیری و نرمی در ۱۲ درصد از گروه Dermofat graft و ۸ درصد از گروه تزریق چربی سفت و خشک بود، اما داده‌ها تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد ($P = 0/220$). از نظر میزان سفتی و لغزش پوست، ۴۸ درصد از گروه Dermofat graft و ۵۶ درصد از گروه تزریق چربی میزان سفتی پوستشان مانند پوست طبیعی ناحیه‌ی مجاور اسکار بود و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نگردید ($P = 0/130$). در گروه تزریق چربی، چسبندگی زیر پوستی کاهش و تورگور پوستی بهبود یافت و نسبت به روش Dermofat graft تأثیر بیشتری داشت. در مقابل، ماندگاری بافتی در گروه Dermofat graft نسبت به تزریق چربی بیشتر بود و عود نیز در این گروه کمتر مشاهده شد. طبق نظر پزشک معاینه‌کننده، در ۵۶ درصد از گروه Dermofat graft و ۸۰ درصد از گروه تزریق چربی، پوست ناحیه‌ی تحت مداخله کاملاً شفاف و طبیعی بود، اما تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($P = 0/130$) (جدول ۱).

میانگین نمره‌ی معیار Vancouver قبل و ۶ ماه بعد از درمان در گروه Dermofat graft به ترتیب $2/05 \pm 6/04$ و $1/85 \pm 4/60$ بود و وضعیت اسکار بهتر شده بود ($P < 0/001$). در گروه تزریق چربی نیز میانگین نمره‌ی قبل و ۶ ماه بعد از درمان به ترتیب $1/84 \pm 6/32$

جدول ۲. توزیع فراوانی معیارهای Vancouver قبل، ۳ و ۶ ماه بعد از درمان در دو گروه

مقدار P	گروه		زمان	معیار
	تزریق چربی	Dermofat تزریق		
۰/۳۲۰	۷ (۲۸)	۳ (۱۲)	قبل از درمان	طبیعی بودن واسکولاریتی ظاهری پوست [تعداد (درصد)]
۰/۶۶۰	۱۳ (۵۲)	۱۱ (۴۴)	۳ ماه بعد از درمان	وجود پیگمانتاسیون معادل پوست مجاور [تعداد (درصد)]
۰/۲۲۰	۲۰ (۸۰)	۱۹ (۷۶)	۶ ماه بعد از درمان	
۰/۳۱۰	۱ (۴)	۰ (۰)	قبل از درمان	
۰/۴۸۰	۴ (۱۶)	۶ (۲۴)	۳ ماه بعد از درمان	
۰/۳۸۰	۲ (۸)	۴ (۱۶)	۶ ماه بعد از درمان	
۰/۷۲۰	۲۴ (۹۶)	۲۳ (۹۲)	قبل از درمان	
۰/۸۵۰	۱۲ (۴۸)	۱۰ (۴۰)	۳ ماه بعد از درمان	عمق اسکار (میلی متر) (میانگین \pm انحراف معیار)
۰/۲۲۰	۱۸ (۷۲)	۱۲ (۴۸)	۶ ماه بعد از درمان	
۰/۰۵۰	$۴/۶۸ \pm ۱/۱۸$	$۴/۰۸ \pm ۰/۹۱$	قبل از درمان	
۰/۰۰۲	$۲/۳۲ \pm ۰/۷۵$	$۱/۵۴ \pm ۰/۸۹$	۳ ماه بعد از درمان	
۰/۹۱۰	$۰/۶۳ \pm ۰/۴۴$	$۰/۶۲ \pm ۰/۴۲$	۶ ماه بعد از درمان	

بود (۱۲). در مطالعه‌ی عمرانی فرد و دهمرده‌ای مشخص گردید که تزریق چربی نسبت به Dermofat graft دارای ماندگاری بیشتری در مدل حیوانی می‌باشد (۱۳). نتایج پژوهش Rigotti و همکاران نیز نشان داد که تزریق چربی در بافت‌های آسیب دیده‌ی بیماران تحت رادیوتراپی، با موفقیت و ماندگاری قابل قبولی همراه بود (۱۴). نتایج مطالعات مذکور حاکی از آن است که تزریق چربی می‌تواند یک روش موفق با عوارض کم و ماندگاری به نسبت بالا در ترمیم اسکارهای آتروفیک باشد. علاوه بر این، برشی که در گذاشتن Dermofat graft ایجاد می‌شود، عاملی است که تأثیری منفی بر ظاهر اسکار زخم در بیماران دارد، اما در تزریق چربی برشی ایجاد نمی‌گردد. در عین حال، به علت اندک مطالعات انجام گرفته در این زمینه، پیشنهاد می‌گردد پژوهش‌های بیشتری در زمینه کارایی تزریق چربی و Dermofat graft در ترمیم اسکارهای آتروفیک صورت گیرد. بر اساس نتایج به دست آمده، هر دو روش Dermofat graft و تزریق چربی در درمان اسکارهای آتروفیک تأثیر نسبی داشتند و برای نتیجه‌گیری مطلوب و کامل، لازم است مطالعات بیشتری در این زمینه انجام شود.

تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری فوق تخصصی جراحی پلاستیک می‌باشد که با شماره‌ی ۳۹۴۱۱۹ در حوزه‌ی معاونت پژوهش و فن‌آوری دانشکده‌ی پزشکی به تصویب رسید و با حمایت‌های معاونت مذکور انجام شد. بدین وسیله نویسندگان از زحمات این مرکز تشکر و قدردانی به عمل می‌آورند.

عروق اسکار اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند و اثر مخدوش‌کننده‌ای از عوامل فوق در مطالعه مشاهده نشد. بنابراین، تفاوت‌های موجود بین دو گروه به احتمال زیاد مربوط به نوع روش درمان به کار برده شده در بیماران بوده است.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۶ ماه پس از درمان، میزان بهبودی (شامل هم‌سطح بودن اسکار با پوست ناحیه‌ی اطراف و ویژگی‌های فیزیکی و ظاهری اسکار)، در ۳۲ درصد بیماران تحت Dermofat graft و ۲۸ درصد بیماران تحت تزریق چربی بهبودی قابل قبولی داشت، اما تفاوتی بین دو گروه مشاهده نشد. در گروه تزریق چربی، چسبندگی زیر پوستی کاهش یافت و تورگور پوستی بهبود پیدا کرد و نسبت به Dermofat graft تأثیر بیشتری داشت. در مقابل، در گروه Dermofat graft، ماندگاری بافتی نسبت به تزریق چربی بیشتر بود.

بررسی معیارهای Vancouver و مشخصات کلینیکی اسکار قبل، ۳ و ۶ ماه بعد از درمان تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد، اما می‌توان گفت که بیماران تحت تزریق چربی از وضعیت مطلوب‌تری برخوردار بودند. از طرف دیگر، میزان رضایتمندی بیماران در گروه تحت تزریق چربی وضعیت مطلوب‌تری داشت. هرچند که در مطالعه‌ی حاضر روش تزریق چربی نسبت به Dermofat graft ارجحیت داشت، اما در پژوهشی که Mojallal و همکاران بر روی مدل حیوانی انجام دادند، نسج چربی Dermofat graft ماندگاری مطلوبی داشت و میزان ماندگاری بافتی ۶ ماه بعد از درمان، ۴۰ درصد بود (۱۱).

در تحقیق Salgarello و همکاران، تزریق چربی در بافت پستان بیماران که تحت رادیوتراپی قرار گرفته بودند، با نتایج مطلوبی همراه

References

1. Beer K. A single-center, open-label study on the use of injectable poly-L-lactic acid for the treatment of moderate to severe scarring from acne or varicella. *Dermatol Surg* 2007; 33(Suppl 2): S159-S167.
2. Rivera AE. Acne scarring: A review and current treatment modalities. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(4): 659-76.
3. Goodman GJ, Baron JA. The management of postacne scarring. *Dermatol Surg* 2007; 33(10): 1175-88.
4. Miteva M, Romanelli P. Hypertrophic and keloidal scars. In: Tosti A, Pie De Padova M, Beer K, editors. *Acne scars: Classification and treatment*. London, UK: Informa Healthcare; 2010. p. 11-110.
5. Shockman S, Paghdal KV, Cohen G. Medical and surgical management of keloids: A review. *J Drugs Dermatol* 2010; 9(10): 1249-57.
6. Babuccu B, Babuccu O, Yurdakan G, Ankarali H. The effect of the Botulinum toxin-A on craniofacial development: An experimental study. *Ann Plast Surg* 2009; 63(4): 449-56.
7. Ozkan SB, Kir E, Dayanir V, Dundar SO. Botulinum toxin A in the treatment of adherence syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003; 34(5): 391-5.
8. Sherris DA, Gassner HG. Botulinum toxin to minimize facial scarring. *Facial Plast Surg* 2002; 18(1): 35-9.
9. Gassner HG, Sherris DA, Otley CC. Treatment of facial wounds with botulinum toxin A improves cosmetic outcome in primates. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(6): 1948-53.
10. Pu LL, Coleman SR, Cui X, Ferguson RE, Jr., Vasconez HC. Autologous fat grafts harvested and refined by the Coleman technique: A comparative study. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122(3): 932-7.
11. Mojallal A, Lequeux C, Shipkov C, Breton P, Foyatier JL, Braye F, et al. Improvement of skin quality after fat grafting: clinical observation and an animal study. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124(3): 765-74.
12. Salgarello M, Visconti G, Rusciani A. Breast fat grafting with platelet-rich plasma: A comparative clinical study and current state of the art. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127(6): 2176-85.
13. Omranifard M, Dehmordeiae M. A comparative study on results of the application of strip and punch forms of dermofat graft in the animal model (dogs). *J Isfahan Med Sch* 2011; 28(123): 1907-16. [In Persian].
14. Rigotti G, Marchi A, Galie M, Baroni G, Benati D, Krampera M, et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: A healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119(5): 1409-22.

The Effect of Homograft Fillers on the Correction of Atrophic Scars

Mahmoud Omranifard¹, Saeidreza Baezzat²

Original Article

Abstract

Background: Atrophic scars and skin damage are of the problems in plastic surgery for which several treatment methods including dermofat and fat injections have been used so far; but the results vary and are sometimes contradictory. This study aimed to compare the effect of dermofat and fat injections on the treatment of atrophic scars.

Methods: In a clinical trial during 2015 and 2016 in Alzahra and Imam Musa Kazim hospitals, Isfahan, Iran, 50 patients with atrophic scars were distributed in two groups of 25 treating by fat and dermofat injection, respectively. The two groups were evaluated and compared 6 and 12 months after treatment and their scar condition, recovery, and complications were examined.

Findings: In dermofat graft and fat injection groups, 8 (32%) and 7 (28%) patients had a good recovery, and the condition of the scar on their skin resembled the skin of the adjacent area; but no significant difference was observed between the two groups ($P = 0.760$). The scar condition compared to before treatment and six months after the treatment in both groups was more favorable.

Conclusion: Both fat injection and dermofat graft have relative effectiveness in the treatment of atrophic scars and more studies are recommended.

Keywords: Scar, Dermal filler, Intradermal injections

Citation: Omranifard M, Baezzat S. **The Effect of Homograft Fillers on the Correction of Atrophic Scars.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(451): 1412-7.

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

2- Resident, Department of Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Saeidreza Baezzat, Email: baezzatsr@yahoo.com

بررسی مقایسه‌ای تأثیر تجویز دکسمتومیدین و میدازولام وریدی به عنوان Premedication بر کیفیت آرام‌بخشی در آندوسکوپی تشخیصی دستگاه گوارش فوقانی کودکان

امیر شفا^۱، آناهیتا هیرمن‌پور^۱، امید آقاداودی^۲، آیدا قسوریان^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی، یکی از اعمال شایع تشخیصی و درمانی سرپایی در کودکان محسوب می‌شود. پژوهش حاضر با هدف بررسی اثربخشی دکسمتومیدین به عنوان Premedication و مقایسه‌ی آن با میدازولام بر کیفیت آرام‌بخشی کودکان در آندوسکوپی انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی تصادفی شده‌ی دو سوکور، ۷۲ بیمار به صورت تصادفی در دو گروه ۳۶ نفره تقسیم‌بندی شدند. گروه اول با میدازولام وریدی و گروه دوم با دکسمتومیدین وریدی تحت Premedication قرار گرفتند. میزان آرام‌بخشی، فشار متوسط شریانی، تعداد ضربان قلب، مدت زمان اقامت در ریکاوری و عوارض تنفسی در دو گروه با یکدیگر مقایسه گردید.

یافته‌ها: میزان آرام‌بخشی ۱۵ دقیقه بعد از تزریق دارو ($P = 0/005$)، در بدو ورود به ریکاوری ($P < 0/001$)، ۱۵ دقیقه بعد از ورود به ریکاوری ($P < 0/001$) و ۳۰ دقیقه بعد از ورود به ریکاوری ($P = 0/001$) در گروه دریافت‌کننده‌ی میدازولام به طور معنی‌داری بیشتر از گروه دکسمتومیدین بود؛ در حالی که گروه دریافت‌کننده‌ی میدازولام مدت زمان اقامت بیشتری در ریکاوری داشتند ($P < 0/001$). میزان عوارض تنفسی بیشتری در گروه دریافت‌کننده‌ی میدازولام مشاهده شد ($P = 0/03$).

نتیجه‌گیری: اگرچه گروه دریافت‌کننده‌ی دکسمتومیدین در مقایسه با گروه دریافت‌کننده‌ی میدازولام، حین انجام آندوسکوپی و در ریکاوری فشار متوسط شریانی و ضربان قلب پایین‌تری را تجربه نمودند، اما میزان آرام‌بخشی گروه دریافت‌کننده‌ی میدازولام حین انجام آندوسکوپی و در ریکاوری به طور معنی‌داری بیشتر بود.

واژگان کلیدی: آندوسکوپی، کودک، میدازولام، دکسمتومیدین، آرام‌بخشی

ارجاع: شفا امیر، هیرمن‌پور آناهیتا، آقاداودی امید، قسوریان آیدا. بررسی مقایسه‌ای تأثیر تجویز دکسمتومیدین و میدازولام وریدی به عنوان Premedication بر کیفیت آرام‌بخشی در آندوسکوپی تشخیصی دستگاه گوارش فوقانی کودکان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۱): ۱۴۳۳-۱۴۱۸

مقدمه

آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی، یکی از اعمال شایع تشخیصی و درمانی سرپایی در کودکان می‌باشد. از موارد کاربرد این عمل در کودکان می‌توان به بررسی و تشخیص علل دل‌دردهای مزمن، سوء جذب و یا علل عدم وزن‌گیری، بررسی علل آنمی فقر آهن در اطفال، دیسفاژی (اختلال بلع) و یا برای خارج کردن جسم خارجی یا دیلاتاسیون مری در موارد تنگی مری و یا باند لیگاسیون اشاره نمود (۱).

در کودکان بیشتر از ۶ ماه، به دلیل اضطراب جدایی از والدین و ترس از ورود به اتاق عمل، نیاز به تجویز Premedication می‌باشد (۲) تا کودک راحت‌تر از والدین جدا شود و احتمال بی‌قراری او پس

از عمل کمتر شود. در این میان، انتخاب نوع دارو اهمیت زیادی دارد تا از یک سو، آرام‌بخشی خوبی ایجاد کند و از طرف دیگر، طول مدت آرام‌بخشی کوتاه باشد و عوارض کمتری را به همراه داشته باشد تا امکان ترخیص بیمار چند ساعت بعد از انجام آندوسکوپی وجود داشته باشد.

امروزه بیشترین داروی مصرفی در این زمینه، میدازولام است (۳) که دارای عوارضی مانند دپرسیون تنفسی، اختلال رفتاری و خواب آلودگی می‌باشد. دکسمتومیدین نوعی آگونست انتخابی α_2 آدرنرژیک محسوب می‌شود که اثرات آرام‌بخشی دارد و به عنوان Premedication کاربرد روزافزونی پیدا کرده است (۴).

۱- استادیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

SpO₂ هر ۵ دقیقه حین انجام آندوسکوپي و هر ۱۵ دقیقه در ریکاوري و سپس هر ۲ ساعت در بخش تا ۶ ساعت ثبت گردید. میزان آرامبخشي بیماران در ریکاوري هر ۱۵ دقیقه با استفاده از معيار Ramsay ثبت شد و در صورت نیاز، دوز داروي آرامبخش اضافه گردید تا به رتبه‌ي ۲-۳ معيار Ramsay برسد. مدت زمان اقامت در ریکاوري بر اساس معيار Modified Aldrete Score یادداشت شد. رضایتمندی آندوسکوپيست نیز بر اساس طيف ليکرت از صفر تا ۵ مورد ارزیابی قرار گرفت.

تعداد نمونه با توجه به رابطه‌ي آن، حداقل ۳۲ نفر در هر گروه به دست آمد (با احتمال ۱۰ درصد ریزش نمونه‌ها، ۳۶ نفر در گروه انتخاب شد) که در این رابطه، Z₁ ضريب اطمینان ۹۵ درصد (۱/۹۶)، Z₂ ضريب توان آزمون ۸۰ درصد (۰/۸۴)، S برآوردی از انحراف معيار هر یک از متغیرها (نمره‌ي شدت تهوع، فشار متوسط شریانی و...) در هر یک از گروه‌ها و d حداقل تفاوت میانگین هر یک از متغیرها بین گروه‌ها می‌باشد که اختلاف معنی‌داری را نشان داد و ۰/۷ در نظر گرفته شد.

داده‌ها با استفاده از آزمون‌های Independent t، Mann-Whitney، χ^2 و در صورت نیاز Fisher exact در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ي ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

بر اساس نتایج آزمون χ^2 ، توزیع فراوانی جنسیت بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (P = ۰/۸۰۰). نتایج آزمون Independent t حاکی از آن بود که میانگین سن (P = ۰/۶۲۰) و وزن (P = ۰/۶۴۰) بین دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد، اما مدت زمان اقامت در ریکاوري در گروه دریافت‌کننده‌ي میدازولام به طور معنی‌داری بیشتر بود (P < ۰/۰۰۱). بر اساس نتایج آزمون Fisher exact، عوارض تنفسی (آپنه، افت اشباع اکسیژن خون شریانی، لارنگواسپاسم و برونکواسپاسم) بیشتری در گروه دریافت‌کننده‌ي میدازولام نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ي دکسمتومیدین مشاهده شد (P = ۰/۰۳۰)، اما اختلاف معنی‌داری در میزان رضایتمندی آندوسکوپيست بین دو گروه وجود نداشت (P = ۰/۲۵۰) (جدول ۱).

مطالعات زیادی در خصوص مقایسه‌ي تأثیر آرامبخشي و عوارض این داروها انجام شده است تا بهترین دارو با کمترین عوارض شناخته شود (۹-۵).

با توجه به این عدم بررسی تأثیر دکسمتومیدین به عنوان Premedication در اعمال آندوسکوپي کودکان، مطالعه‌ي حاضر با هدف اثربخشي دکسمتومیدین به عنوان Premedication در آندوسکوپي کودکان و مقایسه‌ي آن با میدازولام انجام شد.

روش‌ها

این پژوهش از نوع کارآزمایی بالینی آینده‌نگر تصادفی دو سوکور، بدون گروه شاهد بود که در سال ۹۵-۱۳۹۴ در بیمارستان امام حسین (ع) اصفهان انجام گرفت. ملاک‌های ورود به تحقیق شامل کودکان ۱ تا ۱۲ سال دارای کلاس I و II معيار American Society of Anesthesiologists (ASA) کانید آندوسکوپي دستگاه گوارش فوقانی تشخیصی بود. طولانی شدن زمان آندوسکوپي بیشتر از ۳۰ دقیقه و یا تبدیل آندوسکوپي تشخیصی به درمانی و یا بروز عوارض آندوسکوپي نیز به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شد.

نمونه‌ها به صورت تصادفی ساده انتخاب و به دو گروه ۳۶ نفره تقسیم شدند. داروها در سرنگ‌های مشابه و در حجم‌های مساوی توسط متخصص بیهوشي آماده گردید. نحوه‌ي کورسازی به این صورت بود که بیمار و پژوهشگر از گروه‌ها اطلاعی نداشتند. ۱۵ دقیقه قبل از انجام آندوسکوپي، توسط پرستار ریکاوري به گروه اول ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم میدازولام وریدی و به گروه دوم ۲ میکروگرم بر کیلوگرم دکسمتومیدین وریدی با حجم‌های مساوی به عنوان Premedication تزریق شد. میزان ضربان قلب، فشار متوسط شریانی و SpO₂ پایه قبل از ورود به اتاق آندوسکوپي ثبت شد. همچنین، میزان آرامبخشي بیمار قبل از ورود به اتاق آندوسکوپي با استفاده از معيار Ramsay مورد سنجش قرار گرفت و سپس بیمار به اتاق آندوسکوپي منتقل شد و با ۲ میکروگرم بر کیلوگرم فنتانیل، ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم پروپوفول و ۰/۰۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم آتروپین تحت بیهوشي قرار گرفت. میزان ضربان قلب و فشار متوسط شریانی و

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک، مدت ریکاوري، عوارض و میزان رضایتمندی آندوسکوپيست در دو گروه

مقدار P	دریافت‌کننده‌ي دکسمتومیدین	دریافت‌کننده‌ي میدازولام	متغیر
۰/۶۲۰	۶/۱ ± ۲/۶	۶/۴ ± ۲/۹	سن (سال) (میانگین ± انحراف معيار)
۰/۶۴۰	۲۲/۵ ± ۷/۴	۲۳/۴ ± ۸/۹	وزن (کیلوگرم) (میانگین ± انحراف معيار)
< ۰/۰۰۱	۴۴/۶ ± ۷/۴	۵۶/۲ ± ۵/۸	مدت زمان اقامت در ریکاوري (دقیقه) (میانگین ± انحراف معيار)
۰/۸۰۰	۱۹ (۵۱/۴)	۱۹ (۵۴/۳)	جنسیت [تعداد (درصد)]
	۱۸ (۴۸/۶)	۱۶ (۴۵/۷)	پسر دختر
۰/۰۳۰	۳۵ (۹۴/۶)	۲۷ (۷۷/۱)	عوارض [تعداد (درصد)]
	۲ (۵/۴)	۸ (۲۲/۹)	خیر بله
۰/۲۵۰	۳ (۸/۱)	۶ (۱۷/۱)	میزان رضایتمندی آندوسکوپيست [تعداد (درصد)]
	۳۴ (۹۱/۹)	۲۹ (۸۲/۹)	زیاد خیلی زیاد

جدول ۲. توزیع فراوانی میزان آرامبخشی بر اساس معیار Ramsay در زمان‌های مختلف در دو گروه

زمان	نمره‌ی آرامبخشی	دریافت کننده‌ی میدازولام	دریافت کننده‌ی دکسمتومیدین	مقدار P
۱۵ دقیقه بعد از تزریق دارو [تعداد (درصد)]	۲	۳ (۸/۶)	۲ (۵/۴)	۰/۰۰۵
	۳	۸ (۲۲/۹)	۲۲ (۵۹/۵)	
	۴	۱۸ (۵۱/۴)	۱۳ (۳۵/۱)	
	۵	۶ (۱۷/۱)	۰ (۰)	
	۳	۱ (۲/۹)	۱۰ (۲۷/۸)	< ۰/۰۰۱
بدو ورود به ریکاوری [تعداد (درصد)]	۴	۱۹ (۵۴/۳)	۲۴ (۶۶/۷)	
	۵	۱۵ (۴۲/۹)	۲ (۵/۶)	
	۲	۱ (۲/۹)	۰ (۰)	< ۰/۰۰۱
	۳	۷ (۲۰/۰)	۲۸ (۷۷/۸)	
	۴	۲۰ (۵۷/۱)	۸ (۲۲/۲)	
۱۵ دقیقه بعد از ورود به ریکاوری [تعداد (درصد)]	۵	۷ (۲۰/۰)	۰ (۰)	
	۲	۱ (۲/۹)	۴ (۱۱/۱)	۰/۰۰۱
	۳	۲۰ (۵۷/۱)	۲۹ (۸۰/۶)	
	۴	۱۳ (۳۷/۱)	۳ (۸/۳)	
	۵	۱ (۲/۹)	۰ (۰)	

آندوسکوپي و در ریکاوری، تعداد ضربان قلب در گروه دریافت کننده‌ی میدازولام به طور معنی‌داری بیشتر از گروه دریافت کننده‌ی دکسمتومیدین بود ($P < ۰/۰۰۱$). متوسط فشار خون شریانی قبل از تزریق دارو بین دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ($P = ۰/۰۵۳$). اما ۱۵ دقیقه بعد از تزریق دارو، حسین آندوسکوپي و در ریکاوری در گروه دریافت کننده‌ی میدازولام به طور معنی‌داری بیشتر از گروه دریافت کننده‌ی دکسمتومیدین بود ($P < ۰/۰۰۱$). میانگین SpO_2 در هیچ یک از زمان‌ها بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت ($P > ۰/۰۵۰$) (جدول ۳).

نتایج آزمون Mann-Whitney نشان داد که میزان آرامبخشی ۱۵ دقیقه بعد از تزریق دارو ($P = ۰/۰۰۵$)، در بدو ورود به ریکاوری ($P < ۰/۰۰۱$)، ۱۵ دقیقه بعد از ورود به ریکاوری ($P < ۰/۰۰۱$) و ۳۰ دقیقه بعد از ورود به ریکاوری ($P = ۰/۰۰۱$) در گروه دریافت کننده‌ی دکسمتومیدین به طور معنی‌داری کمتر از گروه دریافت کننده‌ی میدازولام بود (جدول ۲).

بر اساس نتایج آزمون Independent t، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه در تعداد ضربان قلب قبل از تزریق دارو ($P = ۰/۳۸$) و ۱۵ دقیقه بعد از تزریق دارو ($P = ۰/۱۴۰$) مشاهده نشد، اما حسین

جدول ۳. میانگین تعداد ضربان قلب، متوسط فشار خون شریانی و SpO_2 در زمان‌های مختلف در دو گروه

متغیر	زمان	دریافت کننده‌ی میدازولام	دریافت کننده‌ی دکسمتومیدین	مقدار P
تعداد ضربان قلب (ضربان در دقیقه) (میانگین \pm انحراف معیار)	قبل از تزریق دارو	۱۳۵/۲ \pm ۱۰/۸	۱۳۲/۹ \pm ۱۱/۵	۰/۳۸۰
	۱۵ دقیقه بعد از تزریق دارو	۱۲۴/۸ \pm ۲۲/۷	۱۱۸/۵ \pm ۱۱/۶	۰/۱۴۰
متوسط فشار خون شریانی (میلی‌متر جیوه)	حین آندوسکوپي	۱۲۹/۹ \pm ۱۰/۷	۱۲۰/۰ \pm ۱۰/۲	< ۰/۰۰۱
	در ریکاوری	۱۳۰/۹ \pm ۱۰/۶	۱۲۱/۶ \pm ۸/۷	< ۰/۰۰۱
میانگین \pm انحراف معیار)	قبل از تزریق دارو	۶۱/۸ \pm ۵/۳	۵۹/۵ \pm ۴/۵	۰/۰۵۳
	۱۵ دقیقه بعد از تزریق دارو	۵۸/۲ \pm ۴/۸	۵۳/۹ \pm ۴/۳	< ۰/۰۰۱
میانگین \pm انحراف معیار)	حین آندوسکوپي	۵۹/۲ \pm ۴/۹	۵۳/۸ \pm ۴/۴	< ۰/۰۰۱
	در ریکاوری	۵۸/۶ \pm ۴/۸	۵۳/۴ \pm ۳/۷	< ۰/۰۰۱
SpO_2 (درصد)	قبل از تزریق دارو	۹۸/۴ \pm ۱/۷	۹۷/۶ \pm ۱/۳	۰/۲۳۰
	۱۵ دقیقه بعد از تزریق دارو	۹۶/۸ \pm ۲/۳	۹۶/۷ \pm ۱/۸	۰/۸۰۰
میانگین \pm انحراف معیار)	حین آندوسکوپي	۹۸/۸ \pm ۱/۲	۹۸/۹ \pm ۰/۸	۰/۵۷۰
	در ریکاوری	۹۹/۶ \pm ۰/۵	۹۹/۵ \pm ۰/۶	۰/۹۹۰

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، برای اولین بار تأثیر دکسمتومیدین وریدی به عنوان Premedication در انجام آندوسکوپی کودکان، با میدازولام وریدی مقایسه گردید.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که اگرچه گروه دریافت کننده‌ی دکسمتومیدین در مقایسه با گروه دریافت کننده‌ی میدازولام، حین انجام آندوسکوپی و در ریکاوری فشار متوسط شریانی و ضربان قلب پایین‌تری داشتند، اما میزان آرامش حین انجام آندوسکوپی و در ریکاوری در گروه دریافت کننده‌ی میدازولام به طور معنی‌داری بیشتر بود. البته گروه دریافت کننده‌ی میدازولام مدت زمان بیشتری را در ریکاوری سپری کرد و میزان بروز عوارض (آپنه، افت اشباع اکسیژن خون شریانی، لارنگواسپاسم و برونکواسپاسم) در آن‌ها بیشتر مشاهده شد.

نتایج مطالعه‌ی Vazquez-Reta و همکاران که با هدف مقایسه‌ی آرام‌بخشی میدازولام و دکسمتومیدین در آندوسکوپی بالغین انجام شد، نشان داد که هر دو دارو اثرات آرام‌بخشی مشابهی داشتند؛ در حالی که مدت زمان اقامت در ریکاوری در گروه دریافت کننده‌ی دکسمتومیدین، کمتر و رضایتمندی بیمار بیشتر بود (۸) که با یافته‌های بررسی حاضر همخوانی داشت. در پژوهش حاضر نیز مدت زمان اقامت در ریکاوری در گروه دریافت کننده‌ی دکسمتومیدین کمتر بود. البته میزان رضایتمندی آندوسکوپیست در دو گروه مشابه بود.

در تحقیق Kuyruklyildiz و همکاران نیز به استفاده از

دکسمتومیدین با توجه به عوارض تنفسی کمتر، توصیه گردید (۹). در مطالعه‌ی حاضر نیز عوارض تنفسی کمتری در گروه دریافت کننده‌ی دکسمتومیدین مشاهده شد. نتایج پژوهش Zhang و همکاران حاکی از آن بود که دکسمتومیدین عوارض تنفسی و دپرسیون تنفسی کمتری در مقایسه با میدازولام داشت که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همسو بود و می‌توان از دکسمتومیدین به عنوان جایگزین مناسبی برای میدازولام جهت آرام‌بخشی در اعمالی مانند آندوسکوپی استفاده نمود (۱۰).

با توجه به محدودیت‌های تحقیق حاضر مانند عدم قابلیت تعمیم نتایج به افراد بیشتر از ۲۰ سال و نیز افراد دارای کلاس ASA بالاتر از II و همچنین، با توجه به حجم نمونه و مؤثر بودن عوامل احتمالی دیگر در نتایج، به نظر می‌رسد با وجود انجام تحقیقات زیاد در رابطه با عوامل مؤثر بر کیفیت آرام‌بخشی و درد و همودینامیک بیماران حین و بعد از اعمال جراحی (۱۴-۱۱)، ضرورت انجام مطالعات بیشتر در این زمینه با افزایش حجم نمونه و اعمال محدودیت بیشتر در تعیین معیارهای خروج، احساس می‌گردد.

تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری حرفه‌ای با شماره‌ی ۳۹۴۶۴۸ می‌باشد که تحت حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گرفت. بدین وسیله نویسندگان از معاونت پژوهش و فن‌آوری دانشگاه به جهت همکاری در انجام این پژوهش، تشکر و قدردانی به عمل می‌آورند.

References

- Rahman I, Patel P, Boger P, Rasheed S, Thomson M, Afzal NA. Therapeutic upper gastrointestinal tract endoscopy in paediatric gastroenterology. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7(3): 169-82.
- Faritus SZ, Khazae-Koohpar M, Ziyaeifard M, Mehrabian MJ. Oral dexmedetomidine versus midazolam as anesthetic premedication in children undergoing congenital heart surgery. *Anesth Pain Med* 2015; 5(3): e25032.
- Eskandarian T, Arabzade MS, Reza GS, Bayani M. The effect of nasal midazolam premedication on parents-child separation and recovery time in dental procedures under general anaesthesia. *Eur J Paediatr Dent* 2015; 16(2): 135-8.
- Peng K, Wu SR, Ji FH, Li J. Premedication with dexmedetomidine in pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)* 2014; 69(11): 777-86.
- Akin A, Bayram A, Esmoğlu A, Tosun Z, Aksu R, Altuntas R, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for premedication of pediatric patients undergoing anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2012; 22(9): 871-6.
- Nishizawa T, Suzuki H, Sagara S, Kanai T, Yahagi N. Dexmedetomidine versus midazolam for gastrointestinal endoscopy: A meta-analysis. *Dig Endosc* 2015; 27(1): 8-15.
- Wu W, Chen Q, Zhang LC, Chen WH. Dexmedetomidine versus midazolam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy. *J Int Med Res* 2014; 42(2): 516-22.
- Vazquez-Reta JA, Jimenez Ferrer MC, Colunga-Sanchez A, Pizarro-Chavez S, Vazquez-Guerrero AL, Vazquez-Guerrero AR. Midazolam versus dexmedetomidine for sedation for upper gastrointestinal endoscopy. *Rev Gastroenterol Mex* 2011; 76(1): 13-8. [In Spanish].
- Kuyruklyildiz U, Binici O, Onk D, Ayhan CS, Torun MT, Unver E, et al. Comparison of dexmedetomidine and propofol used for drug-induced sleep endoscopy in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(4): 5691-8.
- Zhang F, Sun HR, Zheng ZB, Liao R, Liu J. Dexmedetomidine versus midazolam for sedation

- during endoscopy: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2016; 11(6): 2519-24.
11. Rahimi-Varposhti M, Moradi-Farsani D, Salehnia A, Montazeri K, Shafa A. Effects of magnesium sulfate on pain, nausea/vomiting, and anesthetic consumption after corneal transplantation and vitrectomy. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(423): 278-84. [In Persian].
 12. Moradi Farsani D, Naghibi K, Alikiaei B, Mashayekhi Z. Comparison of the effects of intravenous phenylephrine and ephedrine in treatment of hypotension after spinal anesthesia in orthopedic surgery. *J Babol Univ Med Sci* 2016; 18(6): 21-7. [In Persian].
 13. Moradi-Farsani D, Naghibi K, Taheri S, Ali-Kiaii B, Rahimi-Varposhti M. Effects of age and gender on acute postoperative pain after cataract surgery under topical anesthesia and sedation. *J Isfahan Med Sch* 2017; 34(414): 1627-33. [In Persian].
 14. Moradi-Farsani D, Akrami F, Naghibi K, Alikiaii B, Nazemorroaya B. The effect of age and sex on postoperative pain after deep vitrectomy. *J Isfahan Med Sch* 2017; 34(415): 1660-5. [In Persian].

Comparative Trial of Intravenous Dexmedetomidine versus Midazolam Premedication on Quality of Sedation in Upper Gastrointestinal Endoscopy in Children

Amir Shafa¹, Anahita Hirmanpour¹, Omid Aghadavoudi², Aida Ghasvarian³

Original Article

Abstract

Background: Upper gastrointestinal endoscopy is one of the most common outpatient diagnostic and therapeutic interventions in children. Present study aimed to compare the sedative effect of intravenous dexmedetomidine premedication versus midazolam in children undergoing upper gastrointestinal endoscopy.

Methods: This was a double-blind randomized trial in which 72 patients were allocated in two groups of 36 undergoing premedication with intravenous (IV) midazolam and dexmedetomidine, respectively. Sedation scale, mean arterial pressure, heart rate, recovery time, and respiratory complications were recorded and compared.

Findings: Sedation score was significantly higher with midazolam at 15 minutes following injection ($P = 0.005$), on admission to recovery ($P < 0.001$), and 30 minutes after admission to recovery ($P = 0.001$). Recovery time was significantly longer in midazolam premedication ($P < 0.001$). Respiratory complications were significantly more frequent with midazolam ($P = 0.030$).

Conclusion: Although dexmedetomidine premedication was associated with lower mean arterial pressure and heart rate, intra-operative and recovery sedation scores were significantly higher with midazolam premedication.

Keywords: Endoscopy, Child, Dexmedetomidine, Midazolam, Sedation

Citation: Shafa A, Hirmanpour A, Aghadavoudi O, Ghasvarian A. **Comparative Trial of Intravenous Dexmedetomidine versus Midazolam Premedication on Quality of Sedation on Upper Gastrointestinal Endoscopy in Children.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(451): 1418-23.

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

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

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

Corresponding Author: Amir Shafa, Email: shafa_amir@yahoo.com

تایپینگ مولکولی سویه‌های Staphylococcus Aureus مقاوم به متی‌سیلین جدا شده از بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان‌های شهر تهران در سال ۱۳۹۵ بر اساس الگوی agr

سارا نصیریان^۱، سارا سعادت‌مند^۲، مهدی گودرزی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: Staphylococcus aureus، از جمله شایع‌ترین عفونت‌های بیمارستانی به شمار می‌رود. افزایش عفونت‌های ناشی از این باکتری و مقاومت آن به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها، باعث بروز مشکلات بسیاری شده است. هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی مولکولی Staphylococcus aureus مقاوم به متی‌سیلین (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus یا MRSA) جدا شده از بیماران بستری در Intensive care unit (ICU) بیمارستان‌های شهر تهران بود.

روش‌ها: در این پژوهش، ۴۴۳ نمونه بالینی جهت جداسازی MRSA مورد بررسی قرار گرفت و ۱۲۵ نمونه وارد مطالعه شد. پس از جداسازی MRSA، مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های جداسازی شده به روش انتشار دیسک در آگار (Disk diffusion) بررسی گردید. در ادامه، تمامی سویه‌های MRSA از نظر وجود ژن‌های کد کننده توکسین Panton-Valentine leukocidin (PVL) و Toxic shock syndrome toxin (TSST) با استفاده از تکنیک Polymerase chain reaction (PCR) مورد بررسی قرار گرفت و در نهایت، تایپینگ agr با استفاده از تکنیک Multiplex PCR تعیین شد.

یافته‌ها: بیشترین میزان مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلین (۱۲۲ مورد، ۹۷/۶ درصد)، کانامایسین (۱۰۵ مورد، ۸۴/۰ درصد) و جنتامایسین (۹۵ مورد، ۷۶/۰ درصد) بود. در میان ۱۲۵ گونه‌ی MRSA، شایع‌ترین ژن به tst (۸۴ مورد، ۶۷/۰ درصد) و سپس ژن pvl (۲۵ مورد، ۲۰/۰ درصد) اختصاص یافت. شایع‌ترین نوع agr نیز به تایپ I با فراوانی ۵۲/۰ درصد، تایپ III با فراوانی ۳۴/۴ درصد، تایپ II با فراوانی ۹/۶ درصد و تایپ IV با فراوانی ۴/۰ درصد تعلق داشت.

نتیجه‌گیری: نتایج حاکی از افزایش قابل توجه مقاومت Staphylococcus aureus نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف بود که هشدار جدی جهت درمان عفونت‌های ناشی از Staphylococcus aureus می‌باشد. بنابراین، سیاست مصرف این آنتی‌بیوتیک‌ها باید مورد بازبینی قرار گیرد. همچنین، الگوی تولید توکسین و مقاومت آنتی‌بیوتیکی در بین سویه‌های با agr تایپ مختلف، متفاوت بود و پیشنهاد می‌شود که خصوصیات مولکولی سویه‌ها به صورت دوره‌ای مورد بررسی قرار گیرد.

واژگان کلیدی: Staphylococcus aureus، مقاومت به متی‌سیلین، تایپینگ مولکولی

ارجاع: نصیریان سارا، سعادت‌مند سارا، گودرزی مهدی. تایپینگ مولکولی سویه‌های Staphylococcus Aureus مقاوم به متی‌سیلین جدا شده از بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان‌های شهر تهران در سال ۱۳۹۵ بر اساس الگوی agr. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۱):

۱۴۳۱-۱۴۳۴

طوری که می‌تواند از یک عفونت زخم، جوش و آبسه تا سپتی‌سمی، پنومونی، سندرم شوک سمی، مسمومیت غذایی، باکتری، اندوکاردیت و عفونت مجرای ادراری (Urinary tract infections یا UTI) متفاوت باشد (۱). Staphylococcus aureus مقاومت چندگانه‌ای را نسبت به طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها از جمله آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، آمینوگلیکوزیدها، تتراسایکلین‌ها و فلوروکوئینولون‌ها از خود نشان

مقدمه

Staphylococcus aureus یکی از مهم‌ترین عوامل عفونت‌های کسب شده از بیمارستان (Hospital-acquired) می‌باشد. عفونت‌های استافیلوکوکی اغلب به صورت حاد، تب‌زا و در صورت عدم درمان، قابل انتشار به بافت‌های مجاور و سایر بافت‌ها از طریق باکتری هستند. به طور کلی، بیماری‌های ناشی از این باکتری طیف بسیار وسیعی دارد؛ به

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

۲- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

۳- استادیار، گروه میکروبیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

خون، منجر به نارسایی عملکرد بسیاری از ارگان‌ها و در نهایت، مرگ می‌شود. از دیگر توکسین‌های مهم تولید شده توسط این باکتری می‌توان به Panton-Valentine leukocidin (PVL) اشاره کرد. این لکوسیدین شامل دو جزء پروتئینی S و F است که تحت کنترل ژن‌های LukF/PV و LukS/PV می‌باشد. این توکسین نقش بسیار مهمی در تخریب غشای سلول‌های انسانی مانند نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و مونوسیت‌ها دارد و در غلظت‌های بالا منجر به القای آپوپتوز و نکروز در سلول‌های انسانی می‌گردد.

حداقل سه خانواده از اجزای سیستم‌های تنظیمی عمومی در بیان ژن‌های ویروالانس باکتری وجود دارد که از جمله مهم‌ترین آن‌ها، سیستم‌های تنظیمی دو جزئی هستند و مهم‌ترین سیستم از بین این سیستم‌ها، Accessory gene regulator (agr) نام دارد که نوعی تنظیم‌کننده‌ی گلوبال است و در تنظیم تعداد بی‌شماری از عوامل کلونیزاسیون، بیماری‌زایی و مقاومت آنتی‌بیوتیکی نقش دارد. استافیلوکوک چهار پلی‌پپتید اصلی دارد که متغیر بودن توالی‌های آن باعث به وجود آمدن حداقل چهار گروه (I، II، III و IV) شده است. این لوکوس می‌تواند در جهت مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها با به کارگیری سیستم کوئوروم سنسینگ (Quorum sensing یا QS)، بیشترین مقاومت دارویی را ایجاد کند. به طور خلاصه، محصول Autoactivating peptide در ترشح agr B و agr D در پردازش و ترشح AIP نقش دارند. در مرحله بعد، AIP سبب فسفریلاسیون agr C می‌شود و این مولکول نیز agr A را فعال می‌نماید و agr A نیز سبب فعال شدن پروموتورهای P2 و P3 می‌گردد (۵). در این باکتری، مقاومت رو به گسترشی در برابر انواع آنتی‌بیوتیک‌های مرسوم مشاهده می‌شود و احتمال ارتباط ناحیه‌ی agr با الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی مطرح گردیده است. با توجه به ضرورت کسب اطلاعات بیشتر در مورد این باکتری، در پژوهش حاضر با استفاده از روش agr تایپینگ، تیپ‌های مختلف MRSA جدا شده از بیماران بستری در بخش ICU بیمارستان‌های شهر تهران شناسایی و خصوصیات تایپ‌ها از نظر مقاومت و پروفایل توکسینی، به منظور بررسی چرخش سویه‌ای خاص در بیمارستان‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی توصیفی، در طول یک دوره‌ی یک ساله (از اسفند سال ۱۳۹۴ تا دی ماه ۱۳۹۵)، ۱۲۵ سویه‌ی MRSA جدا شده از بیماران بستری در بخش ICU مورد بررسی قرار گرفت. سویه‌های مورد مطالعه از نمونه‌های مختلف مانند خون (۵۳ نمونه، ۴۲/۴ درصد)، کاتتر (۳۲ نمونه، ۲۵/۶ درصد)، گوش (۱۲ نمونه، ۹/۶ درصد)، عفونت‌های زخم (۱۰ نمونه، ۸/۰ درصد)، چرک

می‌دهد. بنابراین، امروزه تعداد محدودی از آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان داروهای ضد استافیلوکوکی همچون ونکومایسین به عنوان داروهای مؤثر در دسترس هستند. اگرچه امروزه مقاومت به ونکومایسین در برخی از سویه‌های *Staphylococcus aureus* نیز شناسایی شده است (۲).

یکی از مهم‌ترین مقاومت‌ها در بین ایزوله‌های بالینی *Staphylococcus aureus*، مقاومت به متی‌سیلین است؛ به طوری که *Staphylococcus aureus* مقاوم به متی‌سیلین (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* یا MRSA)، یکی از عوامل اصلی عفونت‌های بیمارستانی و اکتسابی جامعه به شمار می‌رود. مقاومت به متی‌سیلین در استافیلوکوک‌ها به دلیل پروتئین‌های متصل شونده به پنی‌سیلین (Penicillin binding proteins یا PBPs) تغییر شکل یافته ایجاد می‌شود. مقاومت به این آنتی‌بیوتیک در ایزوله‌های بالینی *Staphylococcus aureus* برای اولین بار در سال ۱۹۶۱ و تنها چند سال پس از شروع تجویز متی‌سیلین در انگلستان مشاهده شد و اکنون سویه‌های مقاوم به این آنتی‌بیوتیک، به عنوان یک عامل عفونت بیمارستانی در بخش‌هایی از بیمارستان به خصوص بخش مراقبت‌های ویژه (Intensive care unit یا ICU) مطرح می‌باشد. از آن زمان، فراوانی ایزوله‌های مقاوم به متی‌سیلین به طور مداوم افزایش یافت؛ به طوری که عفونت‌های بیمارستانی گسترده‌ای از این باکتری در نقاط مختلف دنیا در دهه‌ی ۱۹۷۰ گزارش شد (۳).

ایزوله‌های MRSA معضلی جدی در دنیا محسوب می‌شود. مطابق با آمارهای جهانی، میزان مرگ و میر ناشی از سویه‌های MRSA حدود ۰/۴ تا ۲۰ درصد برآورد شده است. اگرچه میزان بروز این سویه‌ها در مناطق مختلف و بیمارستان‌های مختلف یکسان نیست، اما در مجموع این میزان در تمام دنیا رو به افزایش است. امروزه با وجود تلاش‌های فراوان در کنترل عفونت‌ها، پراکندگی این سویه‌ها پیوسته در حال افزایش است و تغییرات جغرافیایی، تأثیر زیادی بر این امر دارد. بنابراین، MRSA در کنار ایزوله‌های حساس، قادر است مشکلات عدیده‌ای را برای عفونت‌های بیمارستانی پدید آورد (۴).

Staphylococcus aureus قادر به تولید طیف وسیعی از توکسین‌ها (که نقش بسیار مهمی در ایجاد بیماری در میزبان دارند) می‌باشد. سوپرآنتی‌ژن‌های پیروژنیک (Pyrogenic toxin superantigens یا PTSAgs)، گروهی از آگزوتوکسین‌ها هستند که توسط *Staphylococcus aureus* تولید می‌شوند و شامل انواع مختلف انتروتوکسین و سم ۱-Toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) می‌باشند. این توکسین‌ها توانایی بالایی برای بیماری‌زایی در انسان و حیوانات دارند. سندرم شوک توکسیک ناشی از توکسین ۱-TSST، نوعی اختلال حاد و کشنده است که به علت کاهش غیر طبیعی حجم

دیسک‌های آنتی‌بیوتیک، از سویه‌ی *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 استفاده گردید.

سپس تمامی سویه‌های MRSA از نظر وجود ژن‌های کد کننده‌ی توکسین‌های PVL (ژن pvl) و TSST (ژن tst) با توجه به توالی پرایمرهای مورد استفاده و طول قطعات ایجاد شده در جدول ۱ مورد بررسی قرار گرفت. سیکل حرارتی به منظور تکثیر ژن‌های توکسین شامل یک مرحله‌ی دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، مرحله‌ی دناتوراسیون در دمای ۹۳ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه، مرحله‌ی اتصال در دمای ۵۶ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه، مرحله‌ی گسترش در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه با ۳۰ سیکل تکرار و در پایان، مرحله‌ی گسترش نهایی در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳ دقیقه بود. در نهایت، جهت تعیین تایپ‌های مختلف agr از تکنیک Multiplex PCR و پرایمرهای اختصاصی ذکر شده در جدول ۱ استفاده شد. همچنین، برنامه‌ی دمایی به منظور تکثیر ژن‌های agr شامل دمای دناتوراسیون اولیه‌ی ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، پس از آن ۳۰ چرخه شامل دمای ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه، دمای ۵۷ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه، دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه و در نهایت، دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه مورد استفاده قرار گرفت. در نهایت، محصولات به دست آمده با استفاده از روش الکتروفورز و در ژل آگاروز ۱/۵ درصد بررسی گردید. همچنین، از سویه‌های agr type 1 (RN 6390)، agr type 2 (RN 6607)، agr type 3 (RN 8465) و agr type 4 (RN 4850) به عنوان سویه‌های رفرنس در تکنیک تایپینگ agr استفاده شد.

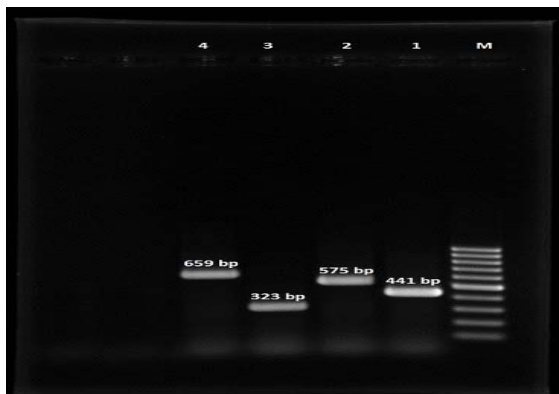
۹) نمونه، ۷/۲ درصد، مایعات بدن (۷ نمونه، ۵/۶ درصد) و ادرار (۲ نمونه، ۱/۶ درصد) جداسازی گردید. نمونه‌ها در کوتاه‌ترین زمان ممکن و در کمتر از ۲ ساعت به آزمایشگاه انتقال یافت. از روش‌های استاندارد میکروبی‌شناسی شامل رنگ‌آمیزی گرم، بررسی تولید کاتالاز و کوآگولاز و تست DNase و رشد در محیط Mannitol salt agar (MSA) به منظور شناسایی فنوتیپی باکتری مورد استفاده قرار گرفت. به منظور شناسایی سویه‌های MRSA، ابتدا تمامی سویه‌ها به روش فنوتیپی و سپس به روش ژنوتیپی با استفاده از تکنیک Polymerase chain reaction (PCR) جهت بررسی وجود ژن mec-A و با استفاده از کیت استخراج کپازن و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده تأیید گردید. تمامی سویه‌ها از نظر وجود ژن‌های fem (مؤثر در سنتز دیواره‌ی سلولی یا در میزان اتولیز باکتری MRSA) و nuc (ژن آنزیم دزوکسی ریبونوکلئاز - کد کننده‌ی نوکلئاز مقاوم به حرارت) جهت تأیید قطعی سویه‌ها با استفاده از تکنیک PCR مورد بررسی قرار گرفت.

پس از تأیید قطعی سویه‌های MRSA، مقاومت این سویه‌ها نسبت به ۱۲ آنتی‌بیوتیک شامل آمپی‌سیلین (۳۰ میکروگرم)، کانامایسین (۱۰ میکروگرم)، سیپروفلوکساسین (۳۰ میکروگرم)، کلیندامایسین (۵ میکروگرم)، لینزولید (۲ میکروگرم)، پنی‌سیلین (۳۰ میکروگرم)، تیکوپلانتین (۱۰ میکروگرم)، آمیکاسین (۳۰ میکروگرم)، تورامایسین (۳۰ میکروگرم)، جنتامایسین (۱۰ میکروگرم)، تری‌متوپریم-سولفامتوکسازول (۱۰ میکروگرم) و سفتریاکسون (۲۵ میکروگرم) به روش انتشار دیسک در آگار (Disk diffusion) مورد بررسی قرار گرفت و به عنوان کنترل مثبت به منظور صحت انجام کار و همچنین، بررسی کنترل کیفی

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش حاضر

منبع	محصول اندازه (جفت باز)	توالی پرایمر	پرایمر	Target
۶	۶۴۸	CTTACTTACTGCTGTACCTG ATCTCGCTTGTGTGTGC	F R	fem A
۷	۲۷۰	GCGATTGATGGTGATACGGTT AGCCAAGCCTTGACGAATAAAGC	F R	nuc A
۷	۵۸۳	AGAAGATGGTATGTGGAAGTTAG ATGTATGTGCGATTGTATTGC	F R	mecA
۸	۱۸۰	TTCACTATTTGTA AAAAGTGTCAGACCCACT TACTAATGAATTTTTTATCGTAAGCCCTT	F R	Luk-PV
۹	۳۹۸	TTATCGTAAGCCCTTTGTTG TAAAGGTAGTTCTATTGGAGTAGG	F R	TSST-1
۱۰	-	ATGCACATGGTGCACATGC GTCACAAGTACTATAAGCTGCGAT TATTACTAATTGAAAAGTGGCCATAGC GTAATGTAATAGCTGTATAATAATACCCAG CGATAATGCCGTAATACCCG	Pan F R1 R2 R3 R4	agr

TSST-1: Toxic shock syndrome toxin-1; Luk-PV: Panton-Valentine leukocidin



شکل ۲. تایپینگ لوکوس agr

باند M: نشانگر ۱۰۰ جفت باز DNA، باند ۱: agr نوع I، باند ۲: agr نوع II، باند ۳: agr نوع III و باند ۴: agr نوع IV

بحث

Staphylococcus aureus به عنوان یک عامل بیماری‌زای قدرتمند که عفونت‌های متعددی را ایجاد می‌کند، شناخته می‌شود. همچنین، این باکتری در طی چند دهه‌ی گذشته به شایع‌ترین عامل عفونت‌های بیمارستانی تبدیل شده است. یکی از عوامل موفقیت این باکتری، کسب فاکتورهای مقاومت می‌باشد؛ بدین صورت که با ورود هر آنتی‌بیوتیک جدید، سویه‌های مقاوم باکتری به سرعت ظهور یافته و درمان عفونت‌های حاصل از این باکتری را با دشواری مواجه کرده‌اند. به عنوان مثال، با ورود پنی‌سیلین به بازار و استفاده از این دارو در درمان بیماران بستری، به سرعت سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین ایجاد شدند (۱۱). امروزه در درمان عفونت‌های بیمارستانی ناشی از *Staphylococcus aureus* از متی‌سیلین استفاده می‌شود که متأسفانه با ظهور سریع سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین، این نوع آنتی‌بیوتیک نیز کارایی خود را از دست داده است. بنابراین، برای مقابله با سویه‌های این باکتری، مطالعات اپیدمیولوژیک و درک نحوه‌ی انتشار و گسترش این باکتری مهم به نظر می‌رسد (۱۲).

در مطالعه‌ی حاضر، کمترین مقاومت آنتی‌بیوتیکی مربوط به آنتی‌بیوتیک‌های تیکوپلانین، موپیروسین و کوئینوپریستین - دالفوپریستین بود که با نتایج تحقیقات Khan و همکاران (۱۳) و Vindel و همکاران (۱۴) همسو بود. بیشترین مقاومت آنتی‌بیوتیکی به پنی‌سیلین، کانامایسین، جنتامایسین و اریترومایسین اختصاص یافت که با نتایج پژوهش جوان و همکاران (۱۵) همخوانی داشت، اما در رابطه با اریترومایسین، با مطالعه‌ی Melake و همکاران (۱۶) مشابه نبود. کاهش حساسیت این سویه‌ها به آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند سیپروفلوکساسین، تراسایکلین، جنتامایسین، اریترومایسین، سفالوتین و سفتازیدیم شاید به این دلیل باشد که در ایران از این آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان عفونت‌های ناشی از این سویه و سایر عفونت‌های ایجاد شده توسط باکتری‌های دیگر، زیاد استفاده می‌شود.

یافته‌ها

بیشترین شیوع عفونت MRSA در مطالعه‌ی حاضر بین بیماران با گروه سنی ۲۱ تا ۴۵ سال (۷۱/۲ درصد) و کمترین میزان آن در گروه سنی کمتر از ۲۰ سال (۸/۰ درصد) مشاهده گردید. همچنین، از ۴۴۳ نمونه‌ی مختلف بالینی مورد بررسی، ۱۲۵ نمونه MRSA جدا شد. بیشترین میزان مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلین (۱۲۲ مورد، ۹۷/۶ درصد)، کانامایسین (۱۰۵ مورد، ۸۴/۰ درصد)، جنتامایسین (۹۵ مورد، ۷۶/۰ درصد)، اریترومایسین (۸۸ مورد، ۷۰/۴ درصد)، تراسایکلین (۷۸ مورد، ۶۲/۴ درصد)، کلیندامایسین (۷۰ مورد، ۵۶ درصد)، سیپروفلوکساسین (۶۳ مورد، ۵۰/۴ درصد)، آمیکاسین (۶۰ مورد، ۴۸/۰ درصد)، توبرامایسین (۵۸ مورد، ۴۶/۴ درصد)، سفتریاکسون (۴۹ مورد، ۳۹/۲ درصد)، موپیروسین (۳۲ مورد، ۲۵/۶ درصد)، تریمتوپریم - سولفامتوکسازول (۲۱ مورد، ۱۶/۸ درصد) و کوئینوپریستین - دالفوپریستین (۱۲ مورد، ۹/۶ درصد) گزارش شد. لازم به ذکر است که همه‌ی ایزوله‌ها به تیکوپلانین و لینزولید حساس بودند.

در میان ۱۲۵ گونه‌ی MRSA، شایع‌ترین ژن توکسین، tst (۸۴ مورد، ۶۷/۲ درصد) و پس از آن pvl (۲۵ مورد، ۲۰/۰ درصد) بود که نتایج الکتروفورز این ژن‌ها در شکل ۱ آورده شده است. ژن pvl در سویه‌های MRSA، ۷۲ درصد از عفونت زخم و ۲۸ درصد از خون تشخیص داده شد.



شکل ۱. نتایج الکتروفورز ژن‌های به دست آمده

باند M: نشانگر ۱۰۰ جفت باز DNA، باند ۱: ژن pvl و باند ۲: ژن tst

بر اساس آنالیز Multiplex PCR برای تعیین تایپ‌های مختلف agr مشخص گردید که ۶۵ نمونه (۵۲ درصد) به agr نوع I، ۴۳ نمونه (۳۴/۴ درصد) به agr نوع III، ۱۲ نمونه (۹/۶ درصد) به agr نوع II و ۵ نمونه (۴/۰ درصد) به agr نوع IV اختصاص یافت که نتایج الکتروفورز آن در شکل ۲ ارائه شده است. همچنین، تمام ایزوله‌های حمل‌کننده‌ی ژن pvl، به agr نوع I اختصاص داشت. ژن کدکننده‌ی توکسین tst نیز بین انواع مختلف agr توزیع شده بود.

مختلف *agr* شامل ۶۱/۷ درصد *agr* نوع I، ۸/۴ درصد *agr* نوع II و ۳۳/۵ درصد *agr* نوع III بود و *agr* نوع IV نیز مشاهده نگردید (۳۱). در مطالعه‌ی حاضر، بیشتر ایزوله‌های آزمایش شده به *agr* نوع I (۵۲ درصد) اختصاص داشت که با نتایج تحقیقات Indrawattana و همکاران (۳۲) و گودرزی و همکاران (۳۳) همخوانی داشت.

طبق بررسی‌های اخیر، گروه‌های اختصاصی *agr* با عفونت ایجاد شده به وسیله‌ی *Staphylococcus aureus* مرتبط می‌باشد. مطالعاتی که در این زمینه انجام شده است، نشان می‌دهد که بعضی از تایپ‌های *agr* با نوع خاصی از بیماری ارتباط دارد. به طور مثال، یک تحقیق در آمریکا به این نتیجه رسیده است که ایزوله‌های *Staphylococcus aureus* مولد سندرم شوک توکسیک متعلق به *agr* نوع III و سویه‌های مولد سندرم فلسی شدن پوست نیز متعلق به *agr* نوع IV می‌باشد (۳۴). همچنین، نتایج مطالعه‌ی Ben Ayed و همکاران (۳۴) نشان داد که ایزوله‌های متعلق به *agr* نوع III، عامل عفونت‌های غیر تهاجمی و ایزوله‌های متعلق *agr* نوع I، عامل عفونت تهاجمی به خصوص باکتری می‌هستند. تفاوت نتایج پژوهش حاضر با یافته‌های برخی از تحقیقات می‌تواند به دلیل تفاوت در نوع و محل نمونه‌گیری باشد.

در مطالعه‌ی حاضر، ایزوله‌های دارای PVL متعلق به *agr* نوع I بودند. همچنین، بیشتر ایزوله‌ها به *agr* نوع I و بعد از آن به *agr* نوع III اختصاص داشت که این یافته با گزارش پژوهش‌های Ben Ayed و همکاران (۳۴) و قاسمیان و همکاران (۳۵) همخوانی داشت. تحقیقات مذکور مربوط به پراکندگی *agr* مبنی بر فراوانی کم نوع II و IV بود. همچنین، در مطالعه‌ی حاضر تمام ژن‌های توکسین بیشتر در *agr* نوع I مشاهده شد که با نتایج پژوهش نوروزیان و همکاران (۲۹) همخوانی داشت.

این یافته‌ها کمک می‌کند تا فرض کنیم که *agr* نوع I می‌تواند نقش مهمی در تنظیم توکسین‌ها و Adhesion‌های استایلوکوک‌ها داشته باشد. در مجموع، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان دهنده‌ی افزایش مقاومت *Staphylococcus aureus* نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف بود که این مسأله هشدار جدی جهت درمان عفونت‌های ناشی از *Staphylococcus aureus* در منطقه می‌باشد. با توجه به این که امروزه در لیستی مبنی بر باکتری‌های مقاوم به دارو در *World Health Organization (WHO)*، MRSA در اولویت دوم (شدید) قرار گرفته است؛ به منظور جلوگیری از افزایش مقاومت نسبت به این آنتی‌بیوتیک و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها، جلوگیری از تجویز بی‌رویه‌ی آنتی‌بیوتیک‌های در دسترس و توجه ویژه به ضد عفونی کردن بیمارستان‌ها به ویژه بخش‌های حساس‌تر مانند ICU، امری ضروری می‌باشد. همچنین، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که *agr*

در بررسی حاضر، سطح بالای مقاومت به پنی‌سیلین (۹۷/۱ درصد) مشاهده گردید که با نتایج مطالعات انجام شده پیشین در ایران (۷)، ترکیه (۱۷) و ایتالیا (۱۸) مطابقت داشت و می‌تواند به دلیل استفاده‌ی گسترده از بتالاکتام‌ها در بیمارستان‌ها برای درمان عفونت‌های مختلف و در واقع، استفاده‌ی بی‌رویه از این دسته از آنتی‌بیوتیک‌ها در ایران باشد. میزان مقاومت به جنتامایسین در تحقیق حاضر، ۴۳ درصد به دست آمد که با نتایج پژوهش گودرزی و همکاران (۱۹) همسو بود، اما بالاتر از موارد گزارش شده در مطالعه‌ی هوایی و همکاران (۲۰) و کمتر از نتایج حاصل شده در تحقیق Wang و همکاران (۲۱-۲۲) می‌باشد. همچنین، مقاومت نسبی نسبت به کانامایسین (۸۴ درصد)، آمیکاسین (۴۸ درصد) و توبرامایسین (۴۶/۴ درصد) در تحقیق حاضر، با مقادیر گزارش شده در مطالعات Ko و همکاران (۲۳) و گودرزی و همکاران (۱۹) مطابقت داشت.

بیشتر مطالعاتی که در کشور ما بر *Staphylococcus aureus* تولیدکننده‌ی توکسین‌های Toxic Shock Syndrome Toxin-1 و Staphylococcal enterotoxin B (SEB-1 TSST-1) و sec انجام شده، اغلب بر روی ایزوله‌های حیوانی و منابع غذایی بوده است. بنابراین، پژوهش حاضر که به بررسی حضور توکسین‌های مولد سندرم شوک سمی در بیماران آلوده به عفونت‌های *Staphylococcus aureus* بستری در بخش ICU بیمارستان‌های شهر تهران پرداخت، از جمله اولین تحقیقات انسانی در این زمینه به شمار می‌رود (۲۳).

نوروزی و همکاران در تحقیق خود، شناسایی ژن *tst* در *Staphylococcus aureus* را با روش PCR مورد بررسی قرار دادند. در مطالعه‌ی آن‌ها از ۸۰ جدایه‌ی مورد بررسی، ۷ جدایه (۵/۲ درصد) دارای ژن *tst* و ۱۴ جدایه (۳۵/۰ درصد) دارای ژن *sec* بودند (۲۴). تیهو و همکاران نیز توزیع فراوانی ژن *tst* در ۱۰۰ جدایه‌ی *Staphylococcus aureus* را مورد بررسی قرار دادند که نتیجه‌ی آن، حضور ژن *tst* در ۲۰ جدایه از *Staphylococcus aureus*‌ها بود (۲۵). شایع‌ترین ژن توکسین در تحقیق حاضر، *tst* (۶۷/۲ درصد) بود که از مقادیر به دست آمده در مطالعات صورت گرفته در کلمبیا (۱۰/۰ درصد) (۲۶)، مالزی (۰/۵ درصد) (۲۷)، سوئد (۲۲/۰ درصد) (۲۸) و ایران (۵۱/۴ درصد) (۲۹) بالاتر بود.

نتایج تحقیق Shopsis و همکاران در آمریکا نشان داد که ۴۲ درصد سویه‌ها متعلق به *agr* نوع I، ۲۴ درصد متعلق به *agr* گروه II و ۳۴ درصد متعلق به *agr* گروه IV بود و بیشتر مرتبط با سویه‌های تولیدکننده‌ی آنزیم آگروپولیاتو می‌باشد (۳۰) که در سویه‌های مورد بررسی تحقیق حاضر نیز مشاهده نگردید. در پژوهش Gilot و van Leeuwen که در آمریکا انجام شد، فراوانی گروه‌های

تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر برگرفته از طرح تحقیقاتی با شماره‌ی ۱۲۲۰۳ و کد اخلاق IR.SBMU. MSP.REC.1396.412 مصوب معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد.

نوع I در بین ایزوله‌های آزمایش شده با فراوانی بیشتر توکسین، غالب بود و ممکن است برداشت شود که این نوع agr، نقشی ضروری در تنظیم سموم استافیلوکوکی دارد. پیشنهاد می‌شود برای درک شیوع و اپیدمیولوژی چسبندگی و ژن‌های سمی در انواع مختلف مولکولی *Staphylococcus aureus*، مطالعات بیشتری انجام گیرد.

References

- Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK, Fosheim GE, et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. *J Infect Dis* 2008; 197(9): 1226-34.
- Azimian A, Havaei SA, Fazeli H, Naderi M, Ghazvini K, Samiee SM, et al. Genetic characterization of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from the respiratory tract of a patient in a university hospital in northeastern Iran. *J Clin Microbiol* 2012; 50(11): 3581-5.
- Moodley A, Stegger M, Bagcigil AF, Baptiste KE, Loeffler A, Lloyd DH, et al. Spa typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from domestic animals and veterinary staff in the UK and Ireland. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(6): 1118-23.
- Garcia-Garrote F, Cercenado E, Marin M, Bal M, Trincado P, Corredoira J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the mecC gene: Emergence in Spain and report of a fatal case of bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(1): 45-50.
- Honeyman AL, Friedman H, Bendinelli M. *Staphylococcus aureus* infection and disease. New York, NY: Springer; 2002.
- Ardic N, Sareyyupoglu B, Ozyurt M, Haznedaroglu T, Ilga U. Investigation of aminoglycoside modifying enzyme genes in methicillin-resistant staphylococci. *Microbiol Res* 2006; 161(1): 49-54.
- Goudarzi M, Goudarzi H, Sa Figueiredo AM, Udo EE, Fazeli M, Asadzadeh M, et al. Molecular characterization of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from intensive care units in Iran: ST22-SCCmec IV/t790 emerges as the major clone. *PLoS One* 2016; 11(5): e0155529.
- Jarraud S, Mougel C, Thioulouse J, Lina G, Meugnier H, Forey F, et al. Relationships between *Staphylococcus aureus* genetic background, virulence factors, agr groups (alleles), and human disease. *Infect Immun* 2002; 70(2): 631-41.
- Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995; 33(9): 2233-9.
- Gilot P, Lina G, Cochard T, Poutrel B. Analysis of the genetic variability of genes encoding the RNA III-activating components Agr and TRAP in a population of *Staphylococcus aureus* strains isolated from cows with mastitis. *J Clin Microbiol* 2002; 40(11): 4060-7.
- dos Santos Soares MJ, da Silva-Carvalho MC, Ferreira-Carvalho BT, Figueiredo AM. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* belonging to the Brazilian epidemic clone in a general hospital and emergence of heterogenous resistance to glycopeptide antibiotics among these isolates. *J Hosp Infect* 2000; 44(4): 301-8.
- Williams P, Camara M, Hardman A, Swift S, Milton D, Hope VJ, et al. Quorum sensing and the population-dependent control of virulence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2000; 355(1397): 667-80.
- Khan S, Rasheed F, Zahra R. Genetic polymorphism of agr locus and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* at two hospitals in Pakistan. *Pak J Med Sci* 2014; 30(1): 172-6.
- Vindel A, Trincado P, Cuevas O, Ballesteros C, Bouza E, Cercenado E. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain: 2004-12. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(11): 2913-9.
- Javan A, Falahati HR, Saifi M, Talebi M, Ebrahimipour G, Pourshafi MR. MECA gene among high level methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Tehran hospitals. *Iran J Infect Dis Trop Med* 2010; 15(49): 17-22. [In Persian].
- Melake NA, Zakaria AS, Ibrahim NH, Salama MA, Mahmoud AZ. Prevalence of Agr specificity groups among in vitro biofilm forming methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from nasal carriers. *International Journal of Microbiology Research* 2017; 5(2): 76-84.
- Guney AK, Yildirim T, Durupinar B. A study on class I integrons and antimicrobial resistance among clinical *Staphylococci* isolates from a Turkish hospital. *Clin Microbiol* 2014; 3:173.
- Campanile F, Bongiorno D, Borbone S, Stefani S. Hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (HA-MRSA) in Italy. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2009; 8: 22.
- Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Azad M, Goudarzi H, Azimi H. Distribution of spa types, integrons and associated gene cassettes in *Staphylococcus aureus* strains isolated from intensive care units of hospitals in Tehran, Iran. *Arch Clin Infect Dis* 2016; 11(4): e38813.
- Havaei SA, Ghanbari F, Rastegari A, Azimian A, Khademi F, Hosseini N, et al. Molecular typing of hospital-acquired *Staphylococcus aureus* isolated from Isfahan, Iran. *Int Sch Res Notices* 2014; 2014: 185272.

21. Wang WY, Chiueh TS, Sun JR, Tsao SM, Lu JJ. Molecular typing and phenotype characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from blood in Taiwan. *PLoS One* 2012; 7(1): e30394.
22. Wang SJ, Chow LW, Wu MJ. Multiplex PCR for the simultaneous detection of the SEA, SEB, SEC, SED and SEE genes of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus*. *J Food Drug Anal* 2002; 10(3):164-9.
23. Ko KS, Lee JY, Suh JY, Oh WS, Peck KR, Lee NY, et al. Distribution of major genotypes among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Asian countries. *J Clin Microbiol* 2005; 43(1): 421-6.
24. Norouzi J, Goudarzi G, Pakzad P, Razavipour R. The isolation and detection of *Staphylococcus aureus* enterotoxins A-E and TSST-1 genes from different sources by PCR method. *Qom Univ Med Sci J* 2012; 6 (3):78-85. [In Persian].
25. Teyhoo M, Mobin H, Mozafari N A, Moadab S R, Sedigh Bayan KH, Mones Rast SH. The prevalence of toxin shock syndrome oxin (TSST-1) Producing clinical isolates of *Staphylococcus aureus* strains isolated from Shohada Hospital in Tabriz, Iran. *Med Lab J* 2011; 5(1): 38-44. [In Persian].
26. Jimenez JN, Ocampo AM, Vanegas JM, Rodriguez EA, Garces CG, Patino LA, et al. Characterisation of virulence genes in methicillin susceptible and resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a paediatric population in a university hospital of Medellin, Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011; 106(8): 980-5.
27. Lim KT, Hanifah YA, Mohd Yusof MY, Thong KL. Investigation of toxin genes among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from a tertiary hospital in Malaysia. *Trop Biomed* 2012; 29(2): 212-9.
28. Nowrouzian FL, Dauwalder O, Meugnier H, Bes M, Etienne J, Vandenesch F, et al. Adhesin and superantigen genes and the capacity of *Staphylococcus aureus* to colonize the infantile gut. *J Infect Dis* 2011; 204(5): 714-21.
29. Ghasemian A, Najar Peerayeh S, Bakhshi B, Mirzaee M. Several virulence factors of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from hospitalized patients in Tehran. *Int J Enteric Pathog* 2015; 3(2): 8-25196.
30. Shopsin B, Mathema B, Alcabes P, Said-Salim B, Lina G, Matsuka A, et al. Prevalence of agr specificity groups among *Staphylococcus aureus* strains colonizing children and their guardians. *J Clin Microbiol* 2003; 41(1): 456-9.
31. Gilot P, van Leeuwen W. Comparative analysis of agr locus diversification and overall genetic variability among bovine and human *Staphylococcus aureus* isolates. *J Clin Microbiol* 2004; 42(3): 1265-9.
32. Indrawattana N, Sungkhachat O, Sookkrung N, Chongsa-nguan M, Tungtrongchitr A, Voravuthikunchai SP, et al. *Staphylococcus aureus* clinical isolates: antibiotic susceptibility, molecular characteristics, and ability to form biofilm. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 314654.
33. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Nasiri MJ, Goudarzi H, Sajadi NR, Dabiri H. Molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains isolated from patients with bacteremia based on MLST, SCCmec, spa, and agr locus types analysis. *Microb Pathog* 2017; 104: 328-35.
34. Ben Ayed S, Boutiba-Ben Boubaker I, Ennigrou S, Ben Redjeb S. Accessory gene regulator (agr) typing of *Staphylococcus aureus* isolated from human infections. *Arch Inst Pasteur Tunis* 2008; 85(1-4): 3-8.
35. Ghasemian A, Peerayeh SN, Bakhshi B, Mirzaee M. Detection of accessory gene regulator groups genes and cassette chromosome mec types among *Staphylococcus aureus* isolated from intensive care unit patients. *Asian Pac J Trop Dis* 2015; 5(2): 153-7.

Molecular Typing of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Strains Isolated from Patients Admitted to Intensive Care Units of Hospitals in Tehran City, Iran, Based on agr Pattern

Sara Nasirian¹, Sara Saadatmand², Mehdi Goudarzi³

Original Article

Abstract

Background: Staphylococcus aureus is one of the most commonly diagnosed infections in hospitals. Increased infections caused by this bacterium and its resistance to many antibiotics is leading to increasing morbidity and mortality in the hospital setting. The aim of this study was to investigate the molecular status of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolated from patients admitted to intensive care units (ICUs) of hospitals in Tehran City, Iran.

Methods: This cross-sectional study was performed by analyzing 125 MRSA strains isolated from hospitalized patients in ICUs. In vitro antibiotic susceptibility testing of isolates was assessed using Kirby-Bauer disk diffusion method. MRSA strains were genetically typed by agr typing and virulence and adhesion genes profile via conventional polymerase chain reaction (PCR) method.

Findings: Of 443 clinical studied samples, 125 MRSA strains were observed. The highest resistance rates were observed for penicillin antibiotics (122, 97.6%), kanamycin (105, 84.0%), and gentamicin (95, 76.0%). Frequency of pvl and tst genes was 67.2% and 20%, respectively. Type I was the most prevalent agr type (52.0%), followed by type III (34.4%), type II (9.6%), type I 5 (5.3%), and type IV (4%). All the isolates carrying Pantone-Valentine leukocidin (PVL)-encoding genes and high-level mupirocin-resistance (HLMUPR)-MRSA strains corresponded exclusively to agr type I.

Conclusion: This study demonstrates the increased resistance of Staphylococcus aureus to different antibiotics, which is a serious warning for the treatment of Staphylococcus aureus infection in the region. Therefore, in order to avoid resistance to other antibiotics, uncontrolled and unnecessary administration of antibiotics should be avoided.

Keywords: Staphylococcus aureus, Methicillin resistance, Molecular typing

Citation: Nasirian S. Saadatmand S. Goudarzi M. **Molecular Typing of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Strains Isolated from Patients Admitted to Intensive Care Units of Hospitals in Tehran City, Iran, Based on agr Pattern.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(451): 1424-31.

1- MSc Student, Department of Biology, School of Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Assistant Professor, Department of Biology, School of Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Department of Microbiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Mehdi Goudarzi, Email: goudarzim@yahoo.com

اثر دو داروی ساکسینیل کولین و رمی فنتانیل بر کیفیت اینتوباسیون هنگام القای بیهوشی در سزارین انتخابی

حامد عبدالمهدی^۱، کورش تیرگر فاخر^۲، مهناز اسکندری^۳، سمیه مهرپور^۴، ناهید اسکندری^۵، راضیه عرفان^۵، محمد مهدی آقایی اصفهانی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: شایع‌ترین دارویی که همراه با یک هوشبر به عنوان تسهیل کننده‌ی شرایط اینتوباسیون در القای بیهوشی با روش توالی سریع استفاده می‌شود، ساکسینیل کولین می‌باشد. عوارض جانبی این دارو، باعث شده است تحقیقات فراوانی برای یافتن داروی جایگزین انجام شود. این مطالعه، به منظور مقایسه‌ی دو داروی ساکسینیل کولین و رمی فنتانیل بر کیفیت اینتوباسیون در زنان باردار کاندیدای سزارین انتخابی انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سو کور بر روی ۲۰۰ زن باردار کاندیدای سزارین انتخابی انجام شد. بیماران به طور تصادفی به دو گروه با ۱۰۰ بیمار تقسیم شدند. گروه مورد ۱ میکروگرم/کیلوگرم رمی فنتانیل و گروه شاهد ۱/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم ساکسینیل کولین جهت تسهیل اینتوباسیون پس از اینداکشن دریافت کردند.

یافته‌ها: در گروه ساکسینیل کولین، ۹۲ نفر (۹۲ درصد) اینتوباسیون خوب داشتند. در گروه رمی فنتانیل ۷۶ نفر (۷۶ درصد) شرایط اینتوباسیون خوب را دارا بودند ($P < 0/05$). در گروه ساکسینیل کولین، Apgar دقیقه‌ی ۱ زیر ۷ در ۲ نفر (۲ درصد) و در گروه مورد در ۱۴ نفر (۱۴ درصد) دیده شد ($P < 0/05$). در گروه شاهد، Apgar دقیقه‌ی ۵ زیر ۷ در هیچ کدام از نوزادان دیده نشد، اما در ۶ نوزاد (۶ درصد) گروه مورد دیده شد.

نتیجه‌گیری: با توجه به اثرات جانبی احتمالی رمی فنتانیل بر Apgar نوزادان، می‌بایست از آن فقط در موارد منع مصرف ساکسینیل کولین به شرط فراهم بودن امکانات برای احیای نوزادان به صورت ایمن استفاده کرد.

واژگان کلیدی: اینتوباسیون، سزارین، ساکسینیل کولین، رمی فنتانیل

ارجاع: عبدالمهدی حامد، تیرگر فاخر کورش، اسکندری مهناز، مهرپور سمیه، اسکندری ناهید، عرفان راضیه، آقایی اصفهانی محمد مهدی. اثر دو داروی ساکسینیل کولین و رمی فنتانیل بر کیفیت اینتوباسیون هنگام القای بیهوشی در سزارین انتخابی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۱): ۱۴۳۷-۱۴۳۲

مقدمه

در مادران باردار در بسیاری از موارد نظیر خونریزی مادران، کوآگولوپاتی‌ها، اختلالات تهدید کننده‌ی حیات نوزادان یا مواردی که بارداران بی‌حسی ناحیه‌ای را قبول نمی‌کنند یا ممنوعیتی برای انجام آن دارند، بایستی از بیهوشی عمومی استفاده شود (۱).

یکی از حساس‌ترین گروه‌هایی که بایستی با روش توالی سریع اینتوبه شوند و استفاده از ساکسینیل کولین در این افراد ناگزیر می‌باشد، زنان باردار کاندیدای سزارین می‌باشند.

هر چند شایع‌ترین دارویی که همراه با یک هوشبر به عنوان

تسهیل کننده‌ی شرایط اینتوباسیون به خصوص در روش توالی سریع استفاده می‌شود، ساکسینیل کولین می‌باشد، اما عوارض جانبی آن باعث شده است تحقیقات فراوانی برای یافتن داروی جایگزین انجام شود. عوارض جانبی ساکسینیل کولین شامل اثرات قلبی-عروقی (برادی‌کاردی سینوسی، ریتم‌های نودال و دیس‌ریتمی‌های بطنی)، هیپرکالمی، افزایش فشار داخل چشمی، افزایش فشار داخل شکمی، افزایش فشار داخل مغز، میالژی‌ها، اسپاسم عضله‌ی ماستر و خطر هیپرترمی بدخیم، رابدومیولیز، تشدید اثر ساکسینیل کولین در زنان پره‌اکلامپتیک که منیزیم سولفات دریافت کرده‌اند، هیپرترمی بدخیم،

۱- دستیار فوق تخصصی مراقبت‌های ویژه، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- استادیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

۳- متخصص بیهوشی، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله، تهران، ایران

۴- دانشیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- دستیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

صرفی در مطالعه، نارسایی اعضا، مسمومیت حاملگی (اکلامپسی) - پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری، دکولمان، الیگوهیدرآمینوس، پلی‌هیدرآمینوس، ناهنجاری‌های جفت (همچون پلاستا پرویا) و اختلال انعقادی و اختلال جنینی، مصرف مواد مخدر و یا الکل بودند. شرایط خروج از مطالعه در مورد Apgar شامل زمان اینتوباسیون بیش از ۶۰ ثانیه، آغشته بودن مایع آمنیوتیک به مکونیوم، زودرس یا دیررس بودن نوزاد، زمان بین بی‌حسی رحم تا خروج جنین بیش از ۱۸۰ ثانیه و یا زمان Induction-extraction بیش از ۱۵ دقیقه بودند. این مطالعه دو سو کور بود. کیفیت اینتوباسیون طبق سیستم نمره‌دهی اختصاصی توسط فرد اینتوبه کننده ارزیابی می‌شد (جدول ۱). این مطالعه، طی نامه‌ی ۹۱-۹۳۲ تاریخ ۹۱/۵/۲۴ کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زاهدان تأیید شده است.

جدول ۱. سیستم نمره‌دهی کیفیت اینتوباسیون

متغیر	۱	۲	۳
شلی فک	کامل	تون مختصر	سفت
لارنگوسکوپ	آسان	مشکل	غیر ممکن
طناب‌های صوتی	باز	در حال حرکت	بسته
سرفه	بدون سرفه	مختصر	شدید
حرکت اندام‌ها	بدون حرکت	مختصر	شدید

هر متغیر ۳ امتیاز دارد. اگر تمام متغیرها نمره‌ی ۱ بگیرند، شرایط اینتوباسیون خوب تلقی می‌شود. اگر هر کدام نمره‌ی ۲ بگیرند، متوسط نام می‌گیرد و اگر یکی از آنها نمره‌ی ۳ بگیرد، بد محسوب می‌شود.

پس از اخذ رضایت آگاهانه از کلیه‌ی مادران باردار، هنگام ورود به اتاق عمل تحت مراقبت و پایش استاندارد [شامل Heart rate، (SPO2) Peripheral capillary oxygen saturation، (HR) Electrocardiography (ECG) و Non-Invasive blood pressure (NIBP)] قرار گرفت و قبل از القای بیهوشی، ۵۰۰ سی‌سی سرم رینگر دریافت کردند. پس از آن، بیماران به مدت ۳ دقیقه تحت پره‌اکسیژناسیون (Preoxygenation) قرار گرفتند. در این مرحله، بیماران در یکی از دو گروه مورد یا شاهد قرار گرفتند و جهت اینداکشن، داروی مربوط را دریافت کردند.

در گروه ساکسینیل‌کولین، ابتدا سرنگ ۵ سی‌سی حاوی نرمال‌سالین به مادر باردار تزریق شد. سپس، تیوپنتال سدیم ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و ساکسینیل‌کولین ۱/۵ دریافت شد و ۳۰ ثانیه بعد از تزریق آخرین سرنگ، اینتوباسیون توسط دستیار ارشد بیهوشی با استفاده از تیغه‌ی شماره‌ی ۴ Mackintosh و بدون کریکوتید پرشر انجام شد. در گروه رمی فتانیل، جهت اینداکشن ۱ میکروگرم/کیلوگرم رمی فتانیل طی ۳۰ ثانیه و ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم تیوپنتال سدیم طی

طولانی شدن زمان شلی عضلانی می‌باشند (۱).

محققان به دنبال دارویی هستند که دو خصوصیت مهم ساکسینیل‌کولین شامل شروع سریع اثر و طول اثر خیلی کوتاه، که آن را برای روش توالی سریع مناسب ساخته است، داشته باشند.

مخدرها، عوامل بسیار خوبی برای کاهش رفلکس‌های راه هوایی فوقانی، تراشه و راه هوایی تحتانی هستند. این مکانیسم، در آن‌ها ناشناخته است. رمی فتانیل ممکن است در زنان باردار نسبت به سایر مخدرها ارجح باشد (۲).

مخدرها پاسخ اتونوم و سیستمیک به اینتوباسیون را تخفیف می‌دهند. آن‌ها باعث می‌شوند اینتوباسیون بدون سرفه یا Bucking انجام شود (۳).

تجویز وریدی مخدرهای کوتاه اثر به جای داروهای بلوک کننده‌ی عضلانی غیر دپولاریزان به عنوان وسیله‌ای برای جلوگیری از عوارض ساکسینیل‌کولین تأیید شده است (۴).

رمی فتانیل، از خانواده‌ی فتانیل با ساختار منحصر به فرد شیمیایی، شروع اثر سریع و طول اثر خیلی کوتاه دارد و از این جهت، شاید بتوان گفت جایگزین مناسبی برای ساکسینیل‌کولین در اینداکشن با روش توالی سریع برای زنان باردار می‌باشد.

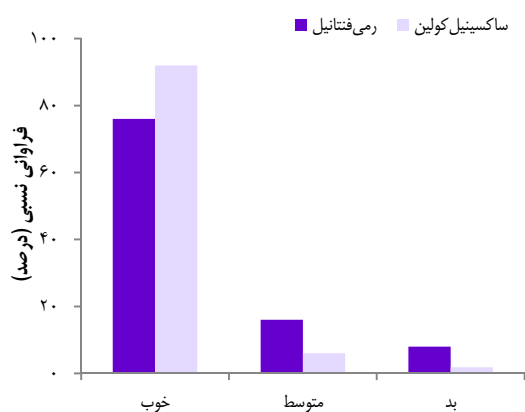
رمی فتانیل، نیمه‌عمر ۱/۳ دقیقه‌ای دارد. همچنین، نسبت غلظت ورید نافی به شریان مادری آن ۰/۸۸ می‌باشد که نشان دهنده‌ی این است که تماس جنین با این دارو کم است. حتی در افرادی که به مدت ۳۴ ساعت قبل از زایمان به صورت تزریقی آن را دریافت نموده‌اند، عارضه‌ی جانبی گزارش نشده است (۵). هدف کلی از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی اثر ساکسینیل‌کولین با رمی فتانیل بر کیفیت اینتوباسیون هنگام القای بیهوشی در سزارین انتخابی بود.

روش‌ها

در این مطالعه که از نوع کارآزمایی بالینی بود، زنان مراجعه کننده به بیمارستان علی بن ابیطالب (ع) زاهدان که کاندیدای عمل سزارین انتخابی بودند، با روش Block randomized به دو گروه ۱۰۰ نفری تقسیم شدند. معیارهای ورود شامل زنان باردار بین سنین ۱۸-۳۵ سال، نژاد ایرانی، بیهوشی درجه‌ی I یا II بر اساس طبقه‌بندی ASA) American Society of Anesthesiologists)، شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) بین ۱۸/۵-۲۴/۹ سانتی متر مربع بود و این زنان باردار تحت سزارین انتخابی قرار گرفتند. معیارهای خروج عبارت از شواهدی مبنی بر وجود راه هوایی مشکل، سرماخوردگی، بیماری ریوی مهم یا آسم کنترل نشده، ریفلکس مری به معده، بیماری‌های اسکلتی-عضلانی و عصبی، بیماری قلبی، فشار خون بالا، دیابت، آلرژی به داروهای

در بین دو گروه دیده نشد.

پس از جمع‌بندی (شکل ۱) در نهایت، در گروه ساکسینیل‌کولین ۹۲ نفر (۹۲ درصد) اینتوباسیون خوب، ۶ نفر (۶ درصد) اینتوباسیون متوسط و فقط ۲ نفر (۲ درصد) شرایط اینتوباسیون بد داشتند. در گروه رمی‌فتنانیل، ۷۶ نفر (۷۶ درصد) شرایط اینتوباسیون خوب، ۱۶ نفر (۱۶ درصد) اینتوباسیون متوسط و ۸ نفر (۸ درصد) شرایط اینتوباسیون بد را داشتند و اختلاف میان دو گروه معنی‌دار بود ($P = 0/008$) و گروه ساکسینیل‌کولین از نظر شرایط اینتوباسیون بهتر بود.



شکل ۱. مقایسه‌ی شرایط اینتوباسیون بین دو گروه ساکسینیل‌کولین و رمی‌فتنانیل

در حین مطالعه، در گروه رمی‌فتنانیل سه بیمار به دلیل عدم امکان اینتوباسیون پس از القا، ساکسینیل‌کولین دریافت کردند و از مطالعه خارج شدند و افراد دیگری جایگزین آن‌ها وارد مطالعه شدند. Apgar ۱ و ۵ مورد سنجش قرار گرفت که در هر دو متغیر، گروه ساکسینیل‌کولین به طور معنی‌داری برتری داشت (جدول ۳). البته، کلیه‌ی نوزادانی که Apgar پایین داشتند، با اکسیژن‌درمانی با آمبوسو درمان شدند و نیاز به اینتوباسیون پیدا نکردند.

۱۰ ثانیه تزریق و حدود ۱ دقیقه بعد از تزریق تیوپنتال سدیم، مادر باردار اینتوبه گردید. برای ارزیابی کیفیت اینتوباسیون، ۵ جزء اصلی شامل شلی فک، کیفیت لارنگوسکوپی، وضعیت طناب‌های صوتی، وجود سرفه و حرکت اندام‌ها بعد از اینتوباسیون (معیارهای Helbo-Hansen) در نظر گرفته می‌شد (۶).

در گروه رمی‌فتنانیل، در صورت عدم امکان اینتوباسیون، به بیمار ساکسینیل‌کولین تزریق می‌گردید و پس از شلی مناسب، اینتوباسیون انجام می‌شد، اما بیمار از مطالعه حذف می‌گردید و افراد دیگری وارد مطالعه می‌شدند. بعد از اینتوبه شدن ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم آتراکوریوم تزریق شد و داروی نگهدارنده‌ی بیهوشی تزریقی پروپوفول ۵۰-۱۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/دقیقه، Nitrous oxide (N_2O) ۳ لیتر/دقیقه و اکسیژن (O_2) ۳ لیتر/دقیقه به صورت استنشاقی استفاده شد. هر دو گروه بعد از خروج جنین و کلامپ بند ناف ۱ میلی‌گرم میدازولام و ۲ میکروگرم/کیلوگرم فتنانیل و ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم مورفین دریافت کردند و مقادیر N_2O به ۳/۵ لیتر/دقیقه و اکسیژن به ۲/۵ لیتر/دقیقه تغییر یافت. Apgar نوزاد در دقایق ۱ و ۵ پس از تولد ثبت گردید.

داده‌های به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های Fisher's exact یا χ^2 تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

برای ارزیابی کیفیت اینتوباسیون، ابتدا نتایج ۵ جزء اصلی آن را که شامل شلی فک، کیفیت لارنگوسکوپی، وضعیت طناب‌های صوتی، وجود سرفه و حرکت اندام‌ها بعد از اینتوباسیون (بر اساس معیارهای Helbo-Hansen) برای هر بیمار به صورت جداگانه بررسی گردید. سپس، طبق نتایج کیفیت اینتوباسیون، بیمار در یکی از گروه‌های خوب، متوسط و یا بد قرار داده شد (جدول ۲). در بین این ۵ متغیر، «وضعیت طناب‌های صوتی» در گروه ساکسینیل‌کولین، بهتر از گروه رمی‌فتنانیل بود ($P = 0/008$) و در سایر متغیرها، اختلاف معنی‌داری

جدول ۲. مقایسه‌ی ۵ جزء کیفیت اینتوباسیون در دو گروه ساکسینیل‌کولین و رمی‌فتنانیل

مقدار P	رمی‌فتنانیل			ساکسینیل‌کولین			متغیر
	نمره‌ی ۳	نمره‌ی ۲	نمره‌ی ۱	نمره‌ی ۳	نمره‌ی ۲	نمره‌ی ۱	
۰/۳۴۶	-	۱۲	۸۸	-	۸	۹۲	شلی فک
۰/۱۲۱	-	۴	۹۶	-	-	۱۰۰	لارنگوسکوپی
۰/۰۰۸	۸	۱۶	۷۶	۲	۶	۹۲	طناب‌های صوتی
۰/۰۶۹	۴	۱۰	۸۶	-	۶	۹۴	سرفه
۰/۱۷۱	۲	۸	۹۰	-	۴	۹۶	حرکت اندام‌ها

جدول ۳. مقایسه‌ی Apgar ۱ و ۵ بین دو گروه ساکسینیل‌کولین و رمی‌فتنانیل

ردیف	Apgar	رمی‌فتنانیل (درصد)	ساکسینیل‌کولین (درصد)	مقدار P
۱	Apgar دقیقه‌ی ۱ زیر ۷	۱۴	۲	۰/۰۰۲
۲	Apgar دقیقه‌ی ۵ زیر ۷	۶	۰	۰/۰۲۹

از ادامه‌ی مطالعه صرف نظر می‌شد.

این نتایج، با نتایج مطالعه‌ی Park و همکاران که بر روی ۴۸ خانم باردار دچار پره‌اکلامپسی شدید انجام شد و دزهای ۰/۵ و ۱ میکروگرم/کیلوگرم رمی‌فتنانیل البته به همراه ساکسینیل‌کولین برای کاهش تغییرات همودینامیک تزریق می‌شد، یکسان است (۱۰).

پورنرفیان و همکاران، مطالعه‌ای بر روی تعدادی از زنان باردار پره‌اکلامپتیک کاندیدای سزارین انتخابی انجام و نشان دادند که رمی‌فتنانیل در مقایسه با فتنانیل، جهت پیش‌گیری از تغییرات شدید همودینامیک حین اینتوباسیون بدون اثر سوء بر نوزاد، قابل استفاده است (۱۱). در مجموع، بهتر است تا اثبات کامل عدم وجود آثار سوء رمی‌فتنانیل بر Apgar نوزادان، در شرایط عادی از این روش استفاده نشود و تنها به عنوان به راهی نجات‌بخش در موارد ممنوعیت مصرف ساکسینیل‌کولین، از این دارو آن هم با اندیشیدن تمهیدات لازم برای اکسیژن‌رسانی و مراقبت و پایش بهتر نوزاد استفاده شود.

به عنوان نتیجه‌گیری نهایی، با توجه به این که رمی‌فتنانیل، کیفیت اینتوباسیون نامناسب و Apgar پایین‌تری نسبت به گروه ساکسینیل‌کولین ایجاد می‌نماید، در شرایط عادی استفاده از ساکسینیل‌کولین ارجح است، اما با توجه به اینتوبه شدن تمام مادران و Apgar پایین اما گذرای بعضی نوزادان در گروه رمی‌فتنانیل، می‌توان در موارد ممنوعیت مصرف ساکسینیل‌کولین نظیر بیماری Multiple sclerosis، میوپاتی‌ها، هیپوترمی بدخیم، سوختگی، بیماران بی‌حرکت و موارد دیگر، از رمی‌فتنانیل به عنوان داروی ایمنی برای مادر استفاده کرد؛ مشروط بر آن که وسایل احیای نوزاد و تیمی متشکل از پرسنل زنده و هوشیار برای مراقبت از نوزاد مهیا باشد.

در انتها، پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ی دیگری، اثر داروی رمی‌فتنانیل بر تغییرات همودینامیک شامل ضربان قلب و فشار خون را به خصوص در مادران باردار که اغلب قبل از خروج نوزاد مخدر دریافت نمی‌کنند، بررسی نماید.

تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دستیاری به شماره‌ی پژوهشی ۵۳۸/ت می‌باشد که شماره‌ی ثبت آن در سامانه‌ی ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران IRCT2013010612035N1 می‌باشد. این مطالعه، در دانشگاه علوم پزشکی زاهدان انجام و با همکاری گروه بیهوشی

بحث

بر اساس بررسی‌های انجام شده، مطالعه‌ای که در آن اثرات دو داروی ساکسینیل‌کولین و رمی‌فتنانیل بر روی کیفیت اینتوباسیون در زنان تحت جراحی سزارین بررسی شده باشد، یافت نشد.

مطالعه‌ی Durmus و همکاران بر روی ۱۰۵ بیمار ۶۰-۱۴ ساله انجام شد که تحت جراحی انتخابی سرپایی بودند و از دزهای ۲، ۳ و ۴ میکروگرم/کیلوگرم رمی‌فتنانیل استفاده شد. در نهایت، دز ۴ میکروگرم/کیلوگرم رمی‌فتنانیل در ۹۴ درصد بیماران باعث اینتوباسیون مناسب شد؛ البته، نمی‌توان در زنان تحت جراحی سزارین، از چنین دزهای بالای رمی‌فتنانیل استفاده نمود؛ چرا که دزهای بالا، اثر بدی بر روی Apgar نوزادان دارند (۷).

Crawford و همکاران، دو مطالعه انجام دادند. در مطالعه‌ی اول که روی ۳۲ نوزاد ۱۲-۲ ماهه با دوران بارداری کامل و ۳۲ کودک ۶-۱ ساله با دز مؤثر (Effective dose98 یا ED98) رمی‌فتنانیل حدود ۲/۸ میکروگرم/کیلوگرم به دست آمد و در مطالعه‌ی دوم که روی ۲۴ شیرخوار ۱۲-۲ ماهه انجام شد، دزهای بالاتر رمی‌فتنانیل (۳ میکروگرم/کیلوگرم) با ساکسینیل‌کولین مقایسه شد و کیفیت اینتوباسیون در هر دو گروه مشابه هم و مناسب بود. به احتمال قریب به یقین، اگر در مطالعه‌ی حاضر نیز محدودیت دز رمی‌فتنانیل به دلیل اثر روی Apgar نوزاد مطرح نبود و از دزهای نزدیک به ۳ میکروگرم/کیلوگرم رمی‌فتنانیل استفاده می‌شد، کیفیت اینتوباسیون مشابهی در دو گروه دیده می‌شد (۸).

در مطالعه‌ی Morgan و همکاران که بر روی دو گروه از کودکان ۱۶-۲ ساله انجام شد، دزهای نزدیک به دزهای مطالعه‌ی حاضر به کار برده شد و نتایج آن نیز شبیه نتایج مطالعه‌ی حاضر بود؛ به این صورت که هر ۳۰ نفر گروه ساکسینیل‌کولین و هر ۲۸ نفر گروه رمی‌فتنانیل به طور موفقیت‌آمیزی اینتوبه شدند، هر چند سرفه‌ی بیشتری بعد از اینتوباسیون در گروه رمی‌فتنانیل دیده شد (۹).

در مورد Apgar نیز اختلاف معنی‌داری بین دو گروه دیده می‌شود؛ Apgar نوزادان در دقایق ۱ و ۵ در گروه ساکسینیل‌کولین بهتر بوده است؛ اما هیچ کدام از نوزادان با Apgar پایین، نیاز به اینتوباسیون ناشی از دپرسیون تنفسی پیدا نکردند و به این دلیل بود که مطالعه‌ی حاضر ادامه یافت و اگر مشکلی فراتر از محدوده‌ی قابل قبول در Apgar نوزادان ایجاد می‌شد، با مشاهده‌ی اولین مورد، باید

و قدردانی می‌گردد.

دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، تکمیل گردیده است. از تمامی کسانی که ما را در به انجام رساندن این پژوهش یاری کرده‌اند، تشکر

References

1. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Young WL. Miller's anesthesia. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2014. p. 962, 1181, 2345.
2. Jones L, Othman M, Dowswell T, Alfirevic Z, Gates S, Newburn M, et al. Pain management for women in labour: An overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (3): CD009234.
3. Fukuda K. Opioids analgesics. In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Young WL, editors. Miller's Anesthesia. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2011. p. 783.
4. Donati F. Tracheal intubation: Unconsciousness, analgesia and muscle relaxation. *Can J Anaesth* 2003; 50(2): 99-103.
5. Birnbach D, Browne I. Anesthesia for obstetrics. In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Young WL, editors. Miller's anesthesia. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2011. p. 2214.
6. Rajan S, Gotluru P, Andrews S, Paul J. Evaluation of endotracheal intubating conditions without the use of muscle relaxants following induction with propofol and sevoflurane in pediatric cleft lip and palate surgeries. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014; 30(3): 360-5.
7. Durmus M, Ender G, Kadir BA, Nurcin G, Erdogan O, Ersoy MO. Remifentanil with thiopental for tracheal intubation without muscle relaxants. *Anesth Analg* 2003; 96(5): 1336-9, table.
8. Crawford MW, Hayes J, Tan JM. Dose-response of remifentanil for tracheal intubation in infants. *Anesth Analg* 2005; 100(6): 1599-604.
9. Morgan JM, Barker I, Peacock JE, Eissa A. A comparison of intubating conditions in children following induction of anaesthesia with propofol and suxamethonium or propofol and remifentanil. *Anaesthesia* 2007; 62(2): 135-9.
10. Park BY, Jeong CW, Jang EA, Kim SJ, Jeong ST, Shin MH, et al. Dose-related attenuation of cardiovascular responses to tracheal intubation by intravenous remifentanil bolus in severe pre-eclamptic patients undergoing Caesarean delivery. *Br J Anaesth* 2011; 106(1): 82-7.
11. Pournajafian A, Rokhtabnak F, Kholdbarin A, Ghodrati M, Ghavam S. Comparison of remifentanil and fentanyl regarding hemodynamic changes due to endotracheal intubation in preeclamptic parturient candidate for cesarean delivery. *Anesth Pain Med* 2012; 2(2): 90-3.

The Effects of Succinylcholine and Remifentanil on Intubating Conditions in Elective Cesarean Section

Hamed Abdollahi¹, Kourosh Tirgar-Fakher², Mahnaz Eskandari³, Somayeh Mehrpour¹, Nahid Eskandari⁴, Razieh Erfan⁵, Mohammad Mahdi Aghaei-Esfahani³

Original Article

Abstract

Background: Succinylcholine is the most common muscle relaxant but its side effects resulted in researches for a drug as alternative. The aim of present study was to compare the effects of succinylcholine and remifentanil on intubating conditions in elective cesarean section.

Methods: Patients undergoing elective cesarean (n = 200) were enrolled in a double-blinded clinical trial study in Ali Ibne Abitaleb hospital, Zahedan, Iran. Patients were divided in 2 groups of control, received succinylcholine (1.5 mg/kg), and case, received remifentanil (1 µg/kg). Statistical analysis was performed using Fischer's exact and chi-square tests via SPSS software at the significant level of P < 0.050.

Findings: In the succinylcholine group, 92 patients (92%) and in the rhymifentanil group, 76 patients (76%) had good intubation (P < 0.050). Apgar score of 1st minute was less than 7 in 2 (2%) and 14 (14%) newborns in succinylcholine and rhymifentanil groups, respectively (P < 0.050). In case group, Apgar score of 5th minute was seen in 6 newborns (6%), while there was not any case in control group.

Conclusion: Our results suggest that with respect to the effect of remifentanil on Apgar, it could be used only in contraindications of succinylcholine in suitable conditions of monitoring and effective resuscitation of neonates.

Keywords: Intubation, Cesarean section, Succinylcholine, Remifentanil

Citation: Abdollahi H, Tirgar-Fakher K, Eskandari M, Mehrpour S, Eskandari N, Erfan R, et al. **The Effects of Succinylcholine and Remifentanil on Intubating Conditions in Elective Cesarean Section.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(451): 1432-7.

1- Critical Care Medicine Subspecialist, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Assistant Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

3- Department of Anesthesiology, School of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

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

5- Resident, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Nahid Eskandari, Email: neskandari@med.mui.ac.ir

بررسی میزان افزایش پلاکت بعد از تزریق آن در افراد بالای ۴۰ سال بستری شده در بیمارستان؛ یک مطالعه‌ی گذشته‌نگر

بابک علی‌کیایی^۱، سیدتی هاشمی^۲، فاطمه منطقی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هموستاز، روند همودینامیکی است که پلاکت و جدار عروق در آن نقش اصلی را ایفا می‌کنند. درمان با تزریق پلاکت، یک مراقبت استاندارد برای بیماران ترومبوسیتوپنیک محسوب می‌شود. اگر چه برخی مطالعات، کاهش پیش‌رونده در میزان افزایش بعد از تزریق پلاکت را طی ۱، ۱۸ و ۲۴ ساعت گزارش کرده‌اند.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی گذشته‌نگر، از پرونده‌ی ۳۵ بیمار بستری بالای ۴۰ سال که در سال‌های ۹۴-۱۳۹۲ در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان تحت تزریق پلاکت قرار گرفته بودند، استفاده شد. سطح پلاکت خون این بیماران در قبل و بعد از تزریق پلاکت اندازه‌گیری گردید و ارتباط میزان افزایش سطح پلاکت با متغیرهای دموگرافیک و بالینی بیماران تعیین و مقایسه گردید.

یافته‌ها: میانگین تعداد پلاکت خون بعد از تزریق پلاکت به طور معنی‌داری بیشتر از میانگین آن قبل از تزریق پلاکت بود ($P = 0/001$). عوامل جنسیت، اسپلنومگالی، تب و هیپارین تأثیر معنی‌داری در تغییر تعداد پلاکت خون داشتند ($P < 0/050$)، اما عامل خونریزی، تأثیر قابل ملاحظه‌ای در این مورد نداشت.

نتیجه‌گیری: میزان بروز ترومبوسیتوپنی و مرگ در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بالا می‌باشد و جای نگرانی دارد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق پلاکت در بیماران نیازمند به آن مؤثر است و باعث افزایش سطح پلاکت در این بیماران بعد از تزریق می‌شود. همچنین، عوامل متعددی مانند جنسیت، اسپلنومگالی، تب و هیپارین بر میزان افزایش سطح پلاکت بعد از تزریق تأثیر می‌گذارد.

واژگان کلیدی: پلاکت خون، ترومبوسیتوپنی، گروه‌های سنی

ارجاع: علی‌کیایی بابک، هاشمی سیدتی، منطقی فاطمه. بررسی میزان افزایش پلاکت بعد از تزریق آن در افراد بالای ۴۰ سال بستری شده در بیمارستان؛ یک مطالعه‌ی گذشته‌نگر. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۱): ۱۴۴۳-۱۴۳۸

مقدمه

هموستاز، روند همودینامیکی است که پلاکت و جدار عروق در آن نقش اصلی را ایفا می‌کنند (۱-۳). طی نیم قرن اخیر، تزریق پلاکت به عنوان روش مؤثر در پیش‌گیری و یا درمان خونریزی‌ها و به خصوص در بدخیمی‌های خونی شناخته شده است (۴).

در انگلستان، تقاضا برای تزریق پلاکت به بیماران بالغ با اهداف درمانی، در سال‌های ۲۰۰۷-۲۰۰۸ نزدیک به ۲۲۰۰۰۰ مورد بوده است که این میزان در سال‌های ۲۰۱۵-۲۰۱۴ به ۲۷۵۰۰۰ مورد رسیده است و افزایش ۲۵ درصدی را نشان می‌دهد (۵).

تعداد طبیعی پلاکت، ۴۰۰۰۰۰-۱۵۰۰۰۰ در هر میکرولیتر است.

تعداد کمتر از ۱۵۰۰۰۰ در میکرولیتر، به عنوان ترومبوسیتوپنی در نظر گرفته می‌شود (۶).

درمان با تزریق پلاکت، یک مراقبت استاندارد برای بیماران ترومبوسیتوپنیک با بدخیمی‌های خونی و نارسایی مغز استخوان ناشی از فرایندهای سنگین شیمی‌درمانی به شمار می‌رود (۷).

بر اساس مدارک موجود، مقدار توصیه شده‌ی پلاکت در فرد نیازمند تزریق پلاکت، یک واحد به ازای هر ۱۰ کیلوگرم وزن بدن می‌باشد و انتظار می‌رود هر واحد پلاکت، مقدار پلاکت را در فرد دریافت کننده، ۱۰-۵ هزار واحد افزایش دهد (۸). کاهش پاسخ به تزریق پلاکت، اغلب چند عاملی است و از عوامل مرتبط با بیمار که باعث کاهش سطح پلاکتی

۱- دانشیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۲۴ ساعت بعد از تزریق از پرونده‌ی بیماران استخراج و به همراه دیگر اطلاعات، نظیر سن، جنس، بارداری، دفعات قبلی تزریق پلاکت، اسپلنومگالی، خونریزی، تب، عفونت، انعقاد منتشر داخل عروقی، عدم سازگاری ABO و بخش بستری، تعیین و در فرم جمع آوری اطلاعات ثبت شد. بیمارانی که به هر دلیلی مثل فوت ناگهانی اندازه‌گیری پلاکت پس از تزریق در آنان ممکن نبود، از مطالعه خارج شدند.

داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری و رفع نقص وارد رایانه شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, IBM Corporation, Armonk, NY) و آزمون‌های آماری t ، χ^2 ، Paired، ضریب همبستگی Pearson و آزمون Repeated measures ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

برای مقایسه‌ی میانگین تعداد پلاکت خون قبل و بعد از تزریق پلاکت، از آزمون مقایسه‌ی میانگین دو جامعه‌ی وابسته (Paired t) استفاده شد.

میانگین تعداد پلاکت خون قبل و بعد از تزریق پلاکت به ترتیب $7065/65 \pm 4040/00$ و $8213/26 \pm 59457/14$ بود که از نظر آماری، اختلاف معنی‌داری بین آن‌ها وجود داشت؛ به طوری که میانگین تعداد پلاکت خون بعد از تزریق پلاکت به طور معنی‌داری بیشتر از میانگین آن قبل از تزریق پلاکت بود ($P = 0/001$).

در این مطالعه، علاوه بر مقایسه‌ی میانگین تعداد پلاکت‌ها قبل و بعد از تزریق، تأثیر متغیرهایی نظیر جنسیت، خونریزی، اسپلنومگالی، تب و هپارین بر میانگین تعداد پلاکت خون نیز مورد ارزیابی و بررسی قرار گرفت. برای این منظور، از آزمون مقایسه‌ی میانگین دو جامعه‌ی مستقل (Independent t) استفاده شد. اطلاعات به دست آمده، نشان می‌دهند که عوامل جنسیت، اسپلنومگالی، تب و هپارین، تأثیر معنی‌داری در تغییر تعداد پلاکت خون داشتند ($P < 0/050$)، اما عامل خونریزی، تأثیر قابل ملاحظه‌ای در این مورد نداشت (جدول ۱).

بعد از تزریق می‌شود، می‌توان به خانم‌های با حداقل دو حاملگی، جنس مذکر، اسپلنومگالی، خونریزی، تب، عفونت، انعقاد منتشر داخل عروقی، عدم سازگاری ABO، قد و وزن بالا، تعداد تزریق‌های پلاکتی قبلی، دریافت هپارین و آمفوتریسین نام برد و از میان عوامل پلاکتی که با پاسخ کاهش یافته به تزریق همراه هستند، می‌توان به مواجهه با تابش اشعه‌ی ماورای بنفش و رادیاسیون گاما اشاره نمود (۹-۱۰).

برخی مطالعات، کاهش پیش‌رونده در میزان افزایش بعد از تزریق پلاکت را طی ۱، ۱۸ و ۲۴ ساعت گزارش کرده‌اند (۱۱). از طرف دیگر، با توجه به مطالعات پیش‌گفته، به نظر می‌رسد افزایش سطح پلاکت، صرف نظر از عوامل فردی، در بیماران با سنین مختلف که در بیمارستان بستری هستند، متفاوت باشد.

از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین میزان افزایش سطح پلاکت به دنبال تزریق پلاکت در بیماران بالای ۴۰ سال بستری در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان به انجام رسید و در این مطالعه، برای اولین بار تأثیر عامل سن در میزان افزایش پلاکت پس از تزریق آن بررسی گردید.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی گذشته‌نگر بود که طی سال‌های ۹۴-۱۳۹۲ در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان انجام گرفت. در این مطالعه، ۳۵ بیمار بستری بالای ۴۰ سال که تحت تزریق پلاکت قرار گرفته بودند، انتخاب شدند. سطح پلاکت خون بیماران در قبل و بعد از تزریق اندازه‌گیری شد و میزان افزایش سطح پلاکت در بیماران بالای ۴۰ سال بر حسب متغیرهای دموگرافیک و بالینی بیماران تعیین و مقایسه گردید.

پس از انجام هماهنگی‌های لازم، به واحدهای بانک خون و مدارک پزشکی بیمارستان الزهرا (س) مراجعه شد و بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی بستری شده در بیمارستان الزهرا (س) در طی سال‌های ۹۴-۱۳۹۲ که تحت تزریق پلاکت قرار گرفته بودند و سن بالای ۴۰ سال داشتند، شناسایی شدند و سطح پلاکت آنان قبل از تزریق پلاکت و

جدول ۱. تأثیر عوامل مختلف بر میانگین تعداد پلاکت‌های خون قبل و بعد از تزریق ($P < 0/050$)

مقدار P	میانگین \pm انحراف معیار	تعداد (درصد)	متغیر
0/021	7825/00 \pm 5113/00	20 (57/1)	جنسیت مرد
	34033/33 \pm 9191/02	15 (42/9)	زن
0/972	19307/69 \pm 8425/87	13 (37/1)	خونریزی بله
	18909/09 \pm 6991/38	22 (62/9)	خیر
0/046	6866/67 \pm 7716/63	15 (42/9)	اسپلنومگالی بله
	2820/00 \pm 6738/19	20 (57/1)	خیر
0/014	6611/11 \pm 6496/17	18 (51/4)	تب بله
	32235/29 \pm 7427/36	17 (48/6)	خیر
< 0/001	-2250/00 \pm 5089/17	12 (33/3)	هپارین بله
	30173/91 \pm 6586/28	23 (65/7)	خیر

جدول ۲. ارتباط بین تعداد دفعات تزریق و تأثیر آن بر تعداد پلاکت خون

متغیر	تعداد (درصد)	تفاضل قبل و بعد از تزریق	ضریب همبستگی Pearson	مقدار P
تعداد دفعات تزریق	۰ (۴۵/۷)	$7633/87 \pm 27625/00$	-۰/۲۹۱	۰/۰۹۰
	۱ (۲۰/۰)	$19285/71 \pm 14968/16$		
	۲ (۲۵/۷)	$10180/92 \pm 7888/89$		
	۳ (۸/۶)	$1666/67 \pm 6333/33$		

۵۲۰ عدد در میکرولیتر محاسبه گردید. ۲۶ بیمار دچار عوارض حین تزریق شدند که شایع‌ترین عارضه، تب و لرز بود. آنالیز داده‌ها نشان داد که تنها میان میزان دریافت قبلی پلاکت بیماران با میزان تغییرات پلاکت بیماران ۲۴ ساعت پس از تزریق، رابطه‌ی معنی‌داری وجود داشت ($P < 0/001$) (۱۲).

در مطالعه‌ی دیگری که توسط Arnold و همکاران انجام شد، ۲۶۱ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه مورد مطالعه قرار گرفتند که ۱۱۸ نفر از آن‌ها (۴۵/۲ درصد) مبتلا به ترومبوسیتوپنی بودند. سطح پلاکت در ۲۷ نفر، کمتر از $10^3 \times 50$ ، در ۳۷ نفر بین $10^3 \times 50$ تا $10^3 \times 99$ بود و در ۵۹ نفر، بین $10^3 \times 100$ تا $10^3 \times 149$ بود. ۲۷ نفر (۲۲/۹ درصد) از این بیماران، تحت تزریق پلاکت قرار گرفتند که سطح پلاکت در عرض ۴ ساعت در بیماران پیش‌گفته به طور متوسط به میزان $10^3 \times 14$ افزایش پیدا کرد. در عین حال، سطح پلاکت خون در ۱۳ بیمار (۴۸/۱ درصد) افزایش پیدا نکرد؛ در حالی که این بیماران فاقد عوامل خطر زمینه‌ای عدم افزایش پلاکت بودند (۱۳).

اگر چه در مطالعه‌ی پیرزاده و همکاران، دو روش تزریق سریع و آهسته مورد مقایسه قرار گرفته‌اند، اما در هر دو روش، افزایش تعداد پلاکت دیده شده است که با داده‌های این مطالعه هم‌خوانی دارد (۱۲). در مطالعه‌ی Arnold و همکاران، نتایج مشابهی با نتایج مطالعه‌ی حاضر به دست آمد و بعد از تزریق پلاکت، افزایش تعداد پلاکت در بیماران مشاهده گردید. البته تعدادی از بیماران هم بدون داشتن علل زمینه‌ای که مانع افزایش پلاکت می‌شد، افزایشی در تعداد پلاکت‌ها نداشتند (۱۳).

بیمارانی که نیاز مکرر به تزریق پلاکت دارند، به طور معمول دارای مشکلات پزشکی نظیر Disseminated intravascular coagulation (DIC)، خونریزی و عفونت‌های کنترل نشده هستند. این بیماران با این وضعیت، داروهای متعددی نیز استفاده می‌کنند؛ علاوه بر این، فرآورده‌های خونی متعددی نیز دریافت می‌کنند.

عواملی نظیر تب، اسپلنومگالی، DIC و آنتی‌بادی‌های سیستم Human leukocyte antigen (HLA) می‌تواند در این بیماران میزان اثربخشی تزریق پلاکت را تحت تأثیر قرار دهد (۱۴-۱۵).

برای بررسی ارتباط بین تعداد دفعات تزریق و تغییر تعداد پلاکت خون بعد از تزریق، از آزمون همبستگی استفاده شد که با توجه به نتایج آن، همبستگی معنی‌داری بین دو متغیر مشاهده نشد ($P = 0/090$) (جدول ۲).

بحث

در این پژوهش، میانگین تعداد پلاکت‌ها قبل و بعد از تزریق اندازه‌گیری شد و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. بر این اساس، تعداد پلاکت‌ها ۲۴ ساعت بعد از تزریق به طور معنی‌داری بیشتر از میانگین آن‌ها قبل از تزریق پلاکت بود که نشان‌دهنده‌ی تأثیر مثبت تزریق پلاکت در این بیماران می‌باشد.

مطالعه‌ی پیرزاده و همکاران نیز نشان‌دهنده‌ی افزایش تعداد پلاکت‌ها بعد از تزریق می‌باشد. در مطالعه‌ای که توسط آنان بر روی بیماران بستری در بخش هماتولوژی بیمارستان امام خمینی اردبیل که نیازمند تزریق پلاکت بودند انجام گرفت، سطح پلاکت پیش از تزریق و ۱ و ۲۴ ساعت بعد از تزریق پلاکت اندازه‌گیری شد. در این مطالعه، ۱۵۰ بیمار وارد مطالعه شدند که ۸۰ بیمار (۵۳/۳ درصد) مذکر و ۷۰ بیمار (۴۶/۷ درصد) مؤنث بودند. میانگین سنی این بیماران، ۳۷/۶۶ سال بود. ۱۴۶ بیمار (۹۷/۳ درصد) سابقه‌ی قبلی تزریق پلاکت داشتند. میانگین تعداد دفعات تزریق پلاکت در میان بیماران ۱۲/۰۵ بار، میانگین تعداد واحد پلاکت دریافتی قبلی ۶۳/۶۵ واحد بود. ۱۴۵ بیمار (۹۶/۷ درصد) سابقه‌ی قبلی دریافت خون داشتند. میانگین تعداد واحد خون دریافتی ۸/۹۳ واحد بود. ۱۲۳ بیمار (۸۲ درصد) سابقه‌ی قبلی شیمی‌درمانی داشتند. ۱۳۹ بیمار دارای بیماری زمینه‌ای بودند که Acute myeloid leukemia (AML) با ۷۶ مورد شایع‌ترین بیماری زمینه‌ای بود. ۲۶ بیمار (۱۷/۳ درصد) دچار اسپلنومگالی بودند. میانگین شمارش پلاکتی قبل از تزریق پلاکت ۱۱۸۰۰ عدد در میکرولیتر، میانگین تعداد پلاکت بیماران ۱ ساعت پس از دریافت پلاکت ۱۹۸۵۲ عدد در میکرولیتر و میانگین تعداد پلاکت بیماران ۲۴ ساعت پس از دریافت پلاکت ۱۵۱۰۰ عدد در میکرولیتر بود. میانگین افزایش پلاکت به ازای هر ۱ واحد پلاکت در ساعت اول ۱۲۰۰ عدد در میکرولیتر و افزایش پس از ۲۴ ساعت

همان طور که بیان شد، عوامل متعددی در تعداد پلاکت، تزریق پلاکت و همچنین، بر افزایش آن بعد از تزریق تأثیر دارند که در این مطالعه، با توجه به محدودیت اطلاعات مندرج در پرونده‌های بیماران، امکان بررسی عواملی نظیر قد، وزن و شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) نبود و از طرفی، مقالات متعدد نیز نتایج متفاوتی بیان می‌نمایند. از این رو، تحقیقات بیشتر در مورد عوامل مؤثر و همچنین، بهبود تعداد پلاکت‌ها و اثربخشی تزریق پلاکت در بیماران ضروری به نظر می‌رسد.

نتایج به دست آمده بر اساس این مطالعه، نشان می‌دهند که میانگین تعداد پلاکت خون بعد از تزریق پلاکت به طور معنی‌داری بیشتر از میانگین آن قبل از تزریق پلاکت است که برای بررسی تأثیر عامل سن، لازم است این مطالعه با مطالعه‌ی مشابه دیگری که میزان افزایش پلاکت پس از تزریق را در بیماران کمتر از ۴۰ سال بررسی می‌کند، مقایسه گردد.

همچنین، عوامل جنسیت، اسپلنومگالی، تب و هپارین نیز تأثیر معنی‌داری در تغییر تعداد پلاکت خون داشتند ($P < 0/05$)، اما عوامل خونریزی و تعداد دفعات قبلی تزریق، تأثیر قابل ملاحظه‌ای در این مورد نداشتند.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه و طرح پژوهشی به شماره‌ی ۳۹۵۳۶۵ مصوب معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

از کارکنان محترم مرکز درمانی - آموزشی الزهرای (س) اصفهان به ویژه واحد مدارک پزشکی بیمارستان که در اجرای این طرح نقش به‌سزایی داشتند، سپاسگزاری می‌گردد.

بنابراین، در مطالعه‌ی حاضر، ۶ مورد از عواملی که می‌تواند میزان اثر بخشی تزریق پلاکت در بیماران را تحت تأثیر قرار دهد نیز مورد ارزیابی قرار گرفته است. این ۶ عامل شامل جنسیت، خونریزی، اسپلنومگالی، تب، دریافت هپارین و تعداد دفعات تزریق پلاکت می‌باشد.

بر اساس یافته‌های این پژوهش، عوامل جنسیت، اسپلنومگالی، تب و هپارین، تأثیر معنی‌داری در تغییر تعداد پلاکت خون بعد از تزریق نداشتند، اما عامل خونریزی، تأثیر قابل ملاحظه‌ای در این مورد نداشت.

در مطالعه‌ی Bishop و همکاران (۳) بر روی عوامل مؤثر بر میزان اثربخشی تزریق پلاکت، به این نتیجه رسیدند که اسپلنومگالی و دارودرمانی بر میزان اثربخشی تزریق پلاکت تأثیر دارند که با یافته‌های این پژوهش هم‌خوانی دارد.

مطالعه‌ی دیگری نیز توسط Friedberg و همکاران (۱۶) بر روی عوامل پیش‌گفته انجام شد که نشان می‌دهد عوامل زیادی نظیر جنسیت، تب، عفونت، اسپلنومگالی و خونریزی، بر روی تعداد پلاکت‌ها بعد از تزریق پلاکت تأثیر دارند که با نتایج حاصل از این مطالعه مشابهت دارد.

در مطالعه‌ی حاضر، تعداد دفعات تزریق نیز بر اثربخشی تعداد پلاکت‌ها تأثیر معنی‌داری داشت؛ در حالی که در مطالعه‌ی Friedberg و همکاران (۱۶)، این عامل تأثیری نداشته است که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی ندارد.

ترومبوسیتوپنی به عنوان عارضه‌ی بسیاری از بیماری‌های بدخیم و غیر بدخیم خونی مطرح است و چون فرم شدید آن با پلاکت‌های زیر $10000/UL$ می‌تواند منجر به خونریزی‌های خودبه‌خودی خطرناک گردد، این بیماران نیازمند به تزریق پلاکت هستند. این امر، ممکن است به دفعات لازم گردد و به دنبال تزریق‌های متعدد، می‌تواند پدیده‌ی آلوایمونیزاسیون اتفاق بیفتد و فرد را نسبت به تزریق‌های بعدی مقاوم نماید (۱۲).

References

- Babcock RB, Dumper CW, Scharfman WB. Heparin-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1976; 295(5): 237-41.
- Bernstein SH, Nademanee AP, Vose JM, Tricot G, Fay JW, Negrin RS, et al. A multicenter study of platelet recovery and utilization in patients after myeloablative therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1998; 91(9): 3509-17.
- Bishop JF, McGrath K, Wolf MM, Matthews JP, De Luise T, Holdsworth R, et al. Clinical factors influencing the efficacy of pooled platelet transfusions. *Blood* 1988; 71(2): 383-7.
- Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schoch G, et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995; 86(9): 3598-603.
- Estcourt LJ. Why has demand for platelet components increased? A review. *Transfus Med* 2014; 24(5): 260-8.
- Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood* 2004; 103(2): 390-8.
- Brand A. Alloimmune platelet refractoriness: incidence declines, unsolved problems persist. *Transfusion* 2001; 41(6): 724-6.
- Guidelines for transfusion for massive blood loss. A publication of the British Society for Haematology. British Committee for Standardization in

- Haematology Blood Transfusion Task Force. Clin Lab Haematol 1988; 10(3): 265-73.
9. Cimo PL, Moake JL, Weinger RS, Ben-Menachem YB, Khalil KG. Heparin-induced thrombocytopenia: association with a platelet aggregating factor and arterial thromboses. Am J Hematol 1979; 6(2): 125-33.
 10. Crookston KP, Reiner AP, Cooper LJ, Sacher RA, Blajchman MA, Heddle NM. RBC T activation and hemolysis: implications for pediatric transfusion management. Transfusion 2000; 40(7): 801-12.
 11. Doughty HA, Murphy MF, Metcalfe P, Rohatiner AZ, Lister TA, Waters AH. Relative importance of immune and non-immune causes of platelet refractoriness. Vox Sang 1994; 66(3): 200-5.
 12. Pirzadeh A, Forouzanfar M, Asdaghi Z. Assessment of therapeutic platelet transfusion effectiveness in thrombocytopenic hospitalized patients in hematology unit of Emam Khomeini Hospital, Ardabil [MD Thesis]. Ardabil: Ardabil University of Medical Sciences; 2012. [In Persian].
 13. Arnold DM, Crowther MA, Cook RJ, Sigouin C, Heddle NM, Molnar L, et al. Utilization of platelet transfusions in the intensive care unit: indications, transfusion triggers, and platelet count responses. Transfusion 2006; 46(8): 1286-91.
 14. Menitove JE, Aster RH. Transfusion of platelets and plasma products. Clin Haematol 1983; 12(1): 239-66.
 15. Hester JP, McCredie KB, Fneineich EI. Platelet replacement therapy: A clinical assessment. In: Greenwalt TJ, Jamieson GA, editors. The blood platelet in transfusion therapy. New York, NY: A. R. Liss; 1978. p. 281.
 16. Friedberg RC, Donnelly SF, Boyd JC, Gray LS, Mintz PD. Clinical and blood bank factors in the management of platelet refractoriness and alloimmunization. Blood 1993; 81(12): 3428-34.

Evaluation of Platelet Elevation after Injection in Patients Over 40 Years of Age Admitted Hospital; A Retrospective Study

Babak Alikiaii¹, Seyed Taghi Hashemi², Fatemeh Manteghi³

Original Article

Abstract

Background: Hemostasis is a hemodynamic process in which the platelet and vessel wall play a major role. Platelet therapy is a standard care for patients with thrombocytopenia. However, some studies reported a progressive decline in platelet elevation after 1, 18, and 24 hours.

Methods: In this retrospective study, 35 cases of patients over 40 years of age undergoing platelet injections were enrolled. Blood platelet levels were measured before and after platelet transfusion, and platelet elevation levels were determined according to patients' demographic and clinical variables.

Findings: The average platelet count after platelet injection was significantly higher than the mean before it ($P < 0.001$). Factors such as gender, splenomegaly, fever, and heparin had significant effect on the changes in platelet count ($P < 0.050$); but the bleeding factor has no significant effect on it.

Conclusion: The incidence of thrombocytopenia and death in patients admitted to intensive care unit is high and should be worrying. Our results indicate that platelet injection is effective in patients requiring it, and may increase platelet levels in these patients after injection. In addition, several factors, such as sex, splenomegaly, fever, and heparin affect platelet levels after injection.

Keywords: Blood platelets, Thrombocytopenia, Age groups

Citation: Alikiaii B, Hashemi ST, Manteghi F. Evaluation of Platelet Elevation after Injection in Patients Over 40 Years of Age Admitted Hospital; A Retrospective Study. J Isfahan Med Sch 2017; 35(451): 1438-43.

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

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

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

Corresponding Author: Seyed Taghi Hashemi, Email: st_hashemi@med.mui.ac.ir

بررسی فراوانی ژن‌های بتالاکتامازی AmpC در جدایه‌های Escherichia Coli مولد عفونت ادراری جدا شده از بیماران بستری در بخش داخلی بیمارستان‌های شهر یزد در سال ۱۳۹۴

علی منصوری^۱، اکرم آستانی^۲، هنگامه زندی^۳، سحر سادات عمادی^۴، علیرضا ترکی^۵، محمود وکیلی^۶

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بتالاکتام‌ها، امروزه از رایج‌ترین آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان عفونت‌های باکتریایی به شمار می‌آیند. از طرف دیگر، تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز از جمله انواع AmpC، یکی از دلایل بروز مقاومت Escherichia coli نسبت به بتالاکتام‌ها می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی فراوانی ژن‌های تولید کننده بتالاکتام‌های نوع AmpC در جدایه‌های Escherichia coli مولد عفونت ادراری در بخش داخلی بیمارستان‌های شهر یزد بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی توصیفی - مقطعی، تعداد ۷۵ جدایه‌ی Escherichia coli از نمونه‌ی ادرار بیماران دارای عفونت ادراری بستری در بخش داخلی بیمارستان‌های شهر یزد جمع‌آوری گردید. پس از کشت نمونه و تعیین هویت جدایه‌ها با استفاده از آزمایش‌های بیوشیمیایی و مولکولی، سنجش حساسیت آنتی‌بیوتیکی جدایه‌ها با روش انتشار دیسک Kirby-Bauer طبق استاندارد (CLSI 2016) Clinical and Laboratory Standards Institute انجام شد. فراوانی ژن‌های AmpC توسط آزمون Polymerase chain reaction (PCR) با استفاده از پرایمرهای اختصاصی انجام و داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، بیشترین و کمترین مقاومت آنتی‌بیوتیکی به ترتیب نسبت به آموکسی‌سیلین و ایمی‌پنم مشاهده شد. از ۷۵ جدایه‌ی مورد بررسی، تعداد ۱۹ جدایه (۲۵/۳ درصد) تولید کننده ژن‌های AmpC بودند و ۱۳ جدایه (۱۷/۴ درصد) دارای ژن bla_{CTM} و ۲ جدایه (۲/۷ درصد) دارای ژن bla_{DHAM} بودند. ژن bla_{FOXm} در هیچ یک از جدایه‌ها یافت نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج به دست آمده نشان از وجود ژن‌های AmpC در نمونه‌های مولد بتالاکتاماز دارد که این امر، تهدیدی جدی در مصرف سفالوسپورین‌های نسل سوم به شمار می‌آید. به منظور جلوگیری از شیوع این مقاومت‌ها، باید مطالعات مبتنی بر روش‌های مولکولی جهت شناسایی رایج بتالاکتام‌هایی مانند AmpC انجام شود.

واژگان کلیدی: Escherichia coli، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، بتالاکتاماز، AmpC

ارجاع: منصوری علی، آستانی اکرم، زندی هنگامه، عمادی سحر سادات، ترکی علیرضا، وکیلی محمود. بررسی فراوانی ژن‌های بتالاکتامازی AmpC در جدایه‌های Escherichia Coli مولد عفونت ادراری جدا شده از بیماران بستری در بخش داخلی بیمارستان‌های شهر یزد در سال ۱۳۹۴.

مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۱): ۱۴۵۱-۱۴۴۴

ادراری رو به افزایش است. این باکتری، به علت اکتساب پلاسمیدهای کد کننده بتالاکتام‌های با طیف وسیع، نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام مقاوم شده است (۱). تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز از جمله راه‌کارهای ایجاد مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام در باکتری‌های گرم منفی می‌باشد که این

مقدمه

Escherichia coli شایع‌ترین عامل عفونت ادراری در جهان به شمار می‌آید؛ به طوری که عامل بیش از ۸۰ درصد موارد عفونت‌های دستگاه ادراری اکتسابی از جامعه و بیمارستان‌ها می‌باشد. شیوع مقاومت آنتی‌بیوتیکی در Escherichia coli جدا شده از عفونت

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه میکروبیولوژی، پردیس بین الملل، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۲- استادیار، گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات سلامت و ایمنی غذا و گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

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

۵- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۶- استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

Email: hengameh_zandi@yahoo.com

نویسنده مسؤول: هنگامه زندی

بستری در بخش داخلی سه بیمارستان شهر یزد جدا شد. بدین ترتیب که پس از کشت بر روی محیط آئوزین متیلن بلو (Merck, Germany) و گرم‌خانه‌گذاری در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۲۴ ساعت، پلیت‌های حاوی کلنی‌های لاکتوز مثبت به آزمایشگاه میکروبی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد منتقل شد. کلنی‌های لاکتوز مثبت با استفاده از آزمایش‌های بیوشیمیایی افتراقی شامل تخمیر قندهای گلوکز و لاکتوز، هیدرولیز اوره، تولید اندول و حرکت، آزمایش‌های Methyl red (MR) و Voges-Proskauer (VP) و استفاده از سیرتات تعیین هویت شدند. تعیین هویت ایزوله‌ها با استفاده از پرایمرهای یونیورسال 16S rRNA نیز از نظر مولکولی مورد بررسی قرار گرفت.

سنجش حساسیت آنتی‌بیوتیکی: سنجش حساسیت آنتی‌بیوتیکی جدایه‌ها طبق شیوه‌نامه‌ی CLSI 2016 (۷) به روش انتشار دیسک Kirby-Bauer و با استفاده از سوپانسیون باکتریایی معادل کدورت لوله‌ی ۰/۵ McFarland بروی محیط Muller-Hinton agar (Merck, Germany) نسبت به دیسک‌های آنتی‌بیوتیک (MAST, England) سیپروفلوکساسین، نالیدیکسیک اسید، آموکسی‌سیلین، سفنازیدیم، سفوتاکسیم، سفتریاکسون، سفپیم، سفوکسیتین، جنتامیسین، ایمپنم و کوتریموکسازول انجام شد. از سویه‌ی استاندارد Escherichia coli ATCC25922 به عنوان شاهد استفاده شد. جدایه‌های مقاوم به سفالوسپورین‌های نسل سوم، از طریق آزمون تأییدی Combined disk، با استفاده از دیسک‌های ترکیبی سفنازیدیم + کلوگزاسیلین و سفوتاکسیم + کلوگزاسیلین (Rosco, Denmark) جهت تأیید سویه‌های مولد AmpC سنجیده شد (۸). در این روش، اگر هاله‌ی عدم رشد اطراف دیسک حاوی کلوگزاسیلین بیشتر یا مساوی ۵ میلی‌متر نسبت به قطر هاله‌ی آنتی‌بیوتیک فاقد کلوگزاسیلین باشد و اثر بتالاکتامازی آن‌ها توسط مهار کننده‌های بتالاکتاماز مهار نشود، به عنوان مولدین AmpC در نظر گرفته می‌شود.

آزمون‌های مولکولی جهت تکثیر ژن‌های AmpC استخراج DNA با استفاده از کیت استخراج DNA به شماره‌ی DN8115C (سیناکلون، ایران) بر اساس شیوه‌نامه‌ی شرکت سازنده صورت گرفت. سنجش کمی و کیفی DNA استخراج شده با استفاده از اسپکتروفتومتری و ژل آگارز ۰/۷ درصد انجام شد.

تکثیر ژن‌های 16S rRNA، bla_{CITM}، bla_{DHAM} و bla_{FOXm} به روش Polymerase chain reaction (PCR) انجام شد. جهت تکثیر ژن‌های 16S rRNA، bla_{CITM}، bla_{DHAM} و bla_{FOXm} پرایمرهای اختصاصی که در جدول ۱ آمده است، استفاده شد (۹).

فرایند، از طریق هیدرولیز حلقه‌ی بتالاکتام قبل از این که آنتی‌بیوتیک به Penicillin-binding proteins (PBPs) در غشای سیتوپلاسمی برسد، صورت می‌گیرد (۲).

بتالاکتامازها بر اساس ساختار اولیه به چهار گروه مولکولی A، B، C و D تقسیم می‌شوند. گروه A بتالاکتامازهای با طیف وسیع و گروه C بتالاکتامازهای AmpC را در بر می‌گیرد که با هیدرولیز کردن سفالوسپورین‌ها، باعث مقاومت به بتالاکتام‌ها می‌شوند (۳). بتالاکتامازهای AmpC، دارای ۶ خانواده‌ی اصلی ACC، CIT، FOX، MOX، EBC و DHA می‌باشند. به طور معمول، این ژن‌ها در حد کمی بیان می‌شوند، مگر این که باکتری‌ها حمل کننده‌ی ژن bla_{AmpC} بوده یا در معرض بعضی از بتالاکتام‌های القا کننده مانند آموکسی‌سیلین و ایمپنم قرار گیرند که در این صورت بیان این ژن افزایش می‌یابد (۴). این آنزیم‌ها به واسطه‌ی پلاسمید در میان بسیاری از جدایه‌های بالینی به ویژه خانواده‌ی انتروباکتریاسه منتشر شده و علاوه بر تأثیر در ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی، معضلات و آفری را در جهت شناسایی آنزیم‌های بتالاکتامازی با طیف وسیع از طریق پوشاندن اثر آن‌ها در آزمون فنوتیپی تأییدی، اعمال می‌کنند (۵). احتمال می‌رود یکی از مواردی که می‌تواند بر تولید بتالاکتامازهای جدید توسط باکتری‌ها مؤثر باشد، مصرف بیش از حد آنتی‌بیوتیک‌های جدید جهت درمان و فشار انتخابی آنتی‌بیوتیک‌ها باشد (۶).

امروزه، تولید بتالاکتامازهای با طیف وسیع، تهدید بزرگی برای مصرف آنتی‌بیوتیک‌های سفالوسپورین به شمار می‌رود. از طرف دیگر، ژن‌های این آنزیم‌ها می‌توانند با ایجاد مقاومت چندگانه به دیگر داروها ارتباط پیدا کنند؛ به طوری که بروز و انتشار ژن‌های مختلف این آنزیم‌ها می‌تواند مقاومت‌ها را افزایش و استفاده از داروهای ضد میکروبی مفید را کاهش دهد (۶). با توجه به این که مطالعات کمی نسبت به ژن‌های AmpC در ایران صورت گرفته است، بررسی فراوانی این ژن‌ها می‌تواند در به دست آوردن نتایج دقیق‌تر و کنترل شیوع آن‌ها کمک کننده باشد. از این رو، هدف از انجام این مطالعه، بررسی فراوانی ژن‌های تولید کننده‌ی بتالاکتامازهای نوع AmpC در جدایه‌های Escherichia coli مولد عفونت ادراری از بیماران بستری در بخش داخلی بیمارستان‌های شهر یزد بود. این مطالعه، اولین گزارش از شیوع آنزیم‌های AmpC در استان یزد بود.

روش‌ها

جمع‌آوری نمونه و تعیین هویت باکتری‌ها: در این مطالعه‌ی توصیفی- مقطعی در سال ۱۳۹۵ به مدت ۸ ماه، تعداد ۷۵ جدایه‌ی Escherichia coli از نمونه‌ی ادرار بیماران دارای عفونت ادراری

جدول ۱. پرایمرهای مورد استفاده

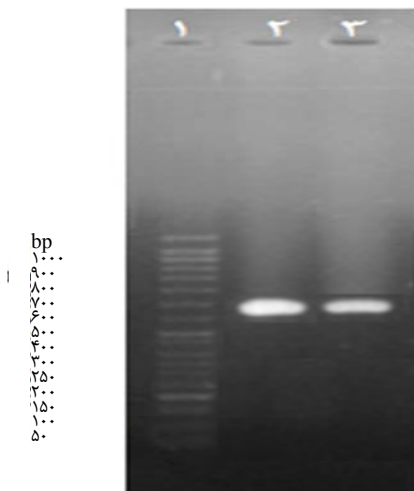
پرایمر	توالی نوکلئوتیدی (5'-3')	اندازه‌ی محصول PCR (جفت باز)	منبع
CITM -F	TGGCCAGAACTGACAGGCAAA	۴۶۲	Hanson و Perez-Perez (۹)
CITM -R	TTTCTCTGAACGTGGCTGGC		
DHAM-F	AACTTTCACAGGTGTCTGGG	۴۰۵	Hanson و Perez-Perez (۹)
DHAM-F	TCCGTACGCATACTGGCTTTGC		
FOXM-F	AACATGGGGTATCAGGGAGATG	۱۹۰	Hanson و Perez-Perez (۹)
FOXM-R	CAAAGCGCGTAACCGGATTGG		
UNI-OL-F	GTGTAGCGGTGAAATGCG	۷۰۹	Sauer و همکاران (۱۰)
UNI-OL-R	ACGGGCGGTGTGTACAA		

PCR: Polymerase chain reaction

قرار گرفت. مقادیر $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

با استفاده از آزمون‌های بیوشیمیایی و مولکولی، تعداد ۷۵ جدایه‌ی *Escherichia coli* شناسایی شد. شکل ۱، الکتروفورز محصول PCR برای ژن 16S rRNA را نشان می‌دهد. ۳۴ جدایه (۴۵/۳ درصد) از نمونه‌ی ادرار مردان و ۴۱ جدایه (۵۴/۷ درصد) از زنان جدا شد.



شکل ۱. تکثیر ژن 16S rRNA جهت تأیید مولکولی

تعیین هویت *Escherichia coli*

ستون ۱: DNA ladder (۵۰ bp)، ستون‌های ۲ و ۳: جدایه‌های دارای ژن 16S rRNA (۷۰۹ bp)

بیشترین و کمترین میزان مقاومت به ترتیب نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های آموکسی‌سیلین (۸۵/۴ درصد) و سفوکسیتین (۹/۳ درصد) و مقاومت نسبت به سفالوسپورین‌های نسل سوم سفتریاکسون و سفتازیدیم به ترتیب ۶۴/۰ و ۳۴/۷ درصد مشاهده شد (جدول ۲). از ۷۵ ایزوله‌ی مورد بررسی با روش دیسک ترکیبی،

غلظت نهایی ترکیبات واکنش PCR برای هر سه ژن *bla*_{CITM}، *bla*_{FOXM} و *bla*_{DHAM} در حجم ۲۰ میکرولیتر عبارت از ۶ آب مقطر استریل، ۱ میکرولیتر از هر کدام از پرایمرها با غلظت ۴ پیکومول، ۱۰ میکرولیتر Mastermix (Ampliqon, Denmark) و ۲ میکرولیتر از DNA استخراج شد. غلظت نهایی ترکیبات واکنش PCR برای ژن 16S rRNA در حجم ۲۰ میکرولیتر عبارت از ۵ میکرولیتر آب مقطر استریل، ۱ میکرولیتر از هر کدام از پرایمرها با غلظت ۴ پیکومول، ۱۰ میکرولیتر mastermix (Ampliqon, Denmark) و ۳ میکرولیتر از DNA استخراج شده بود.

برنامه‌ی تکثیر برای سه ژن *bla*_{CITM}، *bla*_{DHAM} و *bla*_{FOXM} در دستگاه ترموسایکلر (Convergent, Malaysia) شامل واسرشت اولیه در ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، ۳۰ چرخه شامل واسرشت در ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۶۰ ثانیه، اتصال پرایمرها برای هر سه ژن در دمای ۵۳ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، گسترش در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه و گسترش نهایی در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه بود و برنامه‌ی تکثیر برای ژن 16S rRNA شامل واسرشت اولیه در ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، ۲۰ چرخه شامل واسرشت در ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد، اتصال پرایمرها برای هر سه ژن در دمای ۵۳ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، گسترش در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه و گسترش نهایی در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه بود. از سویه‌ی استاندارد *Escherichia coli* ATCC25922 به عنوان شاهد و از نمونه‌ی شاهد مثبت موجود در بخش میکروبی‌شناسی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد استفاده شد. بررسی محصولات تکثیر شده با استفاده از ژل آگارز الکتروفورز ۱/۵ درصد و در کنار DNA ladder با اندازه‌ی ۵۰ bp انجام و قطعات تکثیر شده جهت تعیین توالی ارسال گردید نتایج توالی‌ها بلاست شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون χ^2 مورد بررسی

در مطالعه‌ی حاضر، تعداد ۷۵ جدایه‌ی *Escherichia coli* بیماران مبتلا به عفونت ادراری مراجعه کننده به بیمارستان‌های شهر یزد مورد بررسی قرار گرفتند.



شکل ۳. بررسی محصول تکثیر ژن *bla_{CITM}* توسط آگارز ژل الکتروفورز
 ستون ۱: DNA ladder (۵۰ bp). ستون‌های ۲ و ۳: جدایه‌های دارای ژن *bla_{CITM}* (۴۶۲ bp). ستون‌های ۴ و ۵: به ترتیب شاهد منفی و مثبت برای *bla_{CITM}*

جدایه‌های مورد بررسی، کمترین مقاومت را به ترتیب نسبت سفوکسیتین (۵/۸ درصد)، جنتامایسین (۱۶/۷ درصد)، سفنازیدیم (۲۳/۳ درصد)، سیپروفلوکساسین (۳۵/۰ درصد)، سفپیم (۳۸/۳ درصد)، سفتریاکسون (۴۵/۸ درصد)، سفوتاکسیم (۴۸/۳ درصد)، نالیدیکسیک اسید (۵۶/۷ درصد)، تری متوپریم- سولفامتاکسازول (۶۳/۳ درصد) و آموکسی سیلین (۷۸/۳ درصد) نشان دادند. شیوع مقاومت آنتی‌بیوتیکی در مطالعات مختلف متفاوت است. حسینی و همکاران در یزد، میزان مقاومت برای آنتی‌بیوتیک‌های نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین در نمونه‌های *Escherichia coli* مولد عفونت ادراری را به ترتیب ۷۳/۴ و ۵۳/۲ درصد گزارش کردند (۱۲).



شکل ۴. بررسی محصول تکثیر ژن *bla_{DHAM}* توسط آگارز ژل الکتروفورز

ستون ۱: DNA ladder (۵۰ bp). ستون ۲: جدایه‌ی دارای ژن *bla_{DHAM}* (۴۰۵ bp). ستون‌های ۳ و ۴: به ترتیب شاهد مثبت و منفی برای *bla_{DHAM}*

تعداد ۱۹ ایزوله (۲۵/۳ درصد) تولید کننده‌ی ژن‌های AmpC بودند (شکل ۲). بر اساس نتایج ژن‌های *bla_{CITM}* و *bla_{DHAM}* به ترتیب در ۱۳ مورد (۱۷/۴ درصد) و ۲ مورد (۲/۷ درصد) ایزوله‌ها یافت شد (شکل‌های ۳ و ۴)، اما ژن *bla_{FOXm}* یافت نشد.

جدول ۲. الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های

Escherichia coli			
آنتی‌بیوتیک	مقاومت	مقاوم	حساس
	تعداد	تعداد	تعداد
	(درصد)	(درصد)	(درصد)
ایمی‌پنم	۷۵ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
تری متوپریم/سولفامتوکسازول	۵۵ (۷۳/۳)	۰ (۰)	۲۰ (۲۶/۷)
سیپروفلوکساسین	۳۰ (۴۰/۰)	۰ (۰)	۴۵ (۶۰/۰)
نالیدیکسیک اسید	۴۸ (۶۴/۰)	۱ (۱/۴)	۲۶ (۳۴/۶)
آموکسی سیلین	۶۴ (۸۵/۴)	۰ (۰)	۱۱ (۱۴/۶)
جنتامایسین	۱۶ (۲۱/۳)	۰ (۰)	۵۹ (۷۸/۷)
سفپیم	۴۰ (۵۳/۴)	۰ (۰)	۳۵ (۴۶/۶)
سفتریاکسون	۴۸ (۶۴/۰)	۲ (۲/۷)	۲۵ (۳۳/۳)
سفوتاکسیم	۵۰ (۶۶/۷)	۲ (۲/۷)	۲۳ (۳۰/۶)
سفنازیدیم	۲۶ (۳۴/۷)	۹ (۱۲/۰)	۴۰ (۵۳/۳)
سفوکسیتین	۷ (۹/۳)	۲ (۲/۷)	۶۶ (۸۸/۰)

بحث

مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی به عنوان یک معضل که منجر به ایجاد مشکلاتی در درمان می‌شوند، سلامت جامعه را به خطر می‌اندازند؛ به طوری که در دهه‌ی گذشته، با وجود تولید آنتی‌بیوتیک‌های جدید، انواع جدیدی از آنزیم‌های بتالاکتامازی مانند AmpC ظاهر شده‌اند که این آنزیم‌ها می‌توانند به باکتری‌های دیگر منتقل شوند و باعث افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی، کاهش دارو و در نتیجه عفونت‌های جدی شوند (۱۱).



شکل ۲. بررسی جدایه‌ی تولید کننده‌ی AmpC به روش دیسک ترکیبی

در مطالعه‌ی زندگی و عظیمی وزیری، میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های سفوتاکسیم، سفنازیدیم، تری‌متوپریم-سولفامتاکسازول، نالیدیکسیک اسید، سفتریاکسون، سیپروفلوکساسین و جنتامایسین به ترتیب ۱۰۰، ۱۰۰، ۸۹/۲، ۸۱/۱، ۶۲/۲، ۶۰/۳ و ۴۲/۳ درصد گزارش شد (۱۳). در مطالعه‌ی مرتضوی و همکاران در یاسوج، در بین ۱۲۳ نمونه‌ی *Escherichia coli*، ۵۱/۲۱ درصد نمونه‌ها نسبت به نالیدیکسیک اسید، ۳۹/۰۰ درصد به سفوتاکسیم، ۱۷/۸۸ درصد به سفنازیدیم و ۲۲/۷۶ درصد نسبت به سیپروفلوکساسین مقاومت داشتند و نسبت به ای‌می‌پنم، مقاومتی گزارش نشد (۱۴).

سلطان دلال و همکاران در تهران، از بین ۲۰۰ جدایه‌ی *Escherichia coli*، میزان مقاومت نسبت آنتی‌بیوتیک‌های آموکسی‌سیلین را ۹۴/۵ درصد، ترومتوپریم-سولفامتاکسازول ۸۰/۵ درصد، نالیدیکسیک اسید ۷۴/۰ درصد، سفوتاکسیم ۶۴/۰ درصد، سفنازیدیم ۵۵/۵ درصد، سیپروفلوکساسین ۵۴/۵ درصد، جنتامایسین ۳۹/۰ درصد و ای‌می‌پنم را صفر درصد گزارش کردند (۱۵).

میزان مقاومت به دست آمده در مطالعه‌ی حاضر با توجه به تعداد نمونه‌های استفاده شده به مطالعات ذکر شده نزدیک بود، اما در مطالعه‌ای که Deshpande و همکاران در آمریکا انجام دادند، از بین ۱۴۲۹ جدایه، میزان مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سفنازیدیم ۱/۵ درصد، سفتریاکسون ۲/۱ درصد، سفوکسیتین ۳/۴ درصد، سفپیم ۱/۳ درصد، سیپروفلوکساسین ۱۴/۹ درصد، جنتامایسین ۸/۲ درصد گزارش گردید و کلیه‌ی نمونه‌ها نسبت به ای‌می‌پنم حساس بودند (۱۶) که جز در مشابه بودن میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی ای‌می‌پنم، در سایر موارد اختلاف داشت که به نظر می‌رسد به دلیل تعداد زیاد نمونه‌های مورد بررسی باشد.

در مطالعه‌ی AL-Subol و Youssef در سوریه، ۵۴/۳۳ درصد جدایه‌های *Escherichia coli* نسبت به جنتامایسین، ۷۲/۴۴ درصد به نالیدیکسیک اسید، ۵۲/۷۶ درصد به سیپروفلوکساسین و ۷۲/۴۴ درصد به ترومتوپریم-سولفامتاکسازول مقاوم بودند (۱۷). اسلامی و همکاران در هرمزگان، مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سفنازیدیم را ۴۵/۰ درصد، سفوتاکسیم را ۷۲/۰ درصد، سفپیم را ۳۶/۰ درصد، سفوکسیتین را ۵۴/۰ درصد، جنتامایسین را ۳۶/۵ درصد، ای‌می‌پنم را ۰/۵ درصد و سیپروفلوکساسین را ۳۹/۰ درصد گزارش کردند (۱۸). این اختلاف درصد در مقاومت‌ها را می‌توان به تفاوت در تعداد نمونه و استفاده‌ی نمونه از بخش‌های مختلف، سیستم کنترل عفونت، تفاوت ژنتیکی در کلون‌های مولد عفونت و یا میزان دسترسی به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف در هر منطقه‌ی جغرافیایی دانست.

از دیگر اهداف این مطالعه، تعیین سویه‌های مولد بتالاکتاماز AmpC بود که بدین منظور، نمونه‌های مقاوم به سفالوسپورین‌های نسل سوم و سفوکسیتین به عنوان مولدین بتالاکتامازهای نوع AmpC در نظر گرفته و از نظر آزمون تأییدی بررسی شدند. برای کنترل انتشار بیشتر این گونه مقاومت‌ها در سویه‌های انتروباکتریاسه و درمان سریع و مناسب عفونت‌هایی که مشکوک به ارگانیزم‌های مولد بتالاکتامازها هستند و همچنین، جهت کسب آگاهی بیشتر از میزان شیوع ژن‌های مختلف این آزیم‌ها در هر منطقه، باید بررسی‌های مولکولی صورت گیرد. در مطالعه‌ی منصوری و همکاران از میان ۳۳۸ نمونه‌ی *Escherichia coli* به صورت فنوتیپی ۲ درصد نمونه‌ها مولد AmpC گزارش شدند (۱۹). در مطالعه‌ی فرخ‌نظر و همکاران در تهران، ۲ مورد (۱/۶۷ درصد) از ۱۲۰ نمونه‌ی *Escherichia coli* (۲۰) و در مطالعه‌ی Ogbolu و همکاران در نیجریه، ۳ نمونه (۵/۶ درصد) از ۵۴ جدایه‌ی *Escherichia coli* به عنوان تولید کننده‌ی AmpC گزارش گردید (۲۱).

در مطالعه‌ی حاضر، ۱۳ جدایه (۱۷/۴ درصد) دارای ژن *bla*_{CITM} و ۲ جدایه (۲/۷ درصد) دارای ژن *bla*_{DHAM} بودند. ژن *bla*_{FOXm} هیچ یک از نمونه‌ها یافت نشد. شیوع *Escherichia coli* تولید کننده‌ی بتالاکتاماز نوع AmpC در کشورهای مختلف متفاوت گزارش شده است. در مطالعه‌ی سلطان دلال و همکاران در تهران، از بین ۲۰۰ نمونه‌ی *Escherichia coli* ۱۳ جدایه (۱۰/۲ درصد) مولد AmpC گزارش گردید که ۵ جدایه (۳۸/۴ درصد) حاوی ژن *bla*_{DHAM} بودند و ژن *bla*_{FOXm} ردیابی نشد (۱۵). در مطالعه‌ی حاضر نیز ژن *bla*_{FOXm} یافت نشد.

اسلامی و همکاران، از بین ۲۰۰ نمونه‌ی *Escherichia coli*، تعداد ۱۱۸ نمونه (۵۹/۰ درصد) را از نظر فنوتیپی مولد AmpC گزارش نمودند. همچنین، از نظر مولکولی شیوع ژن‌های A mpC ۲/۵ درصد گزارش گردید که فقط در ۴ نمونه ژن *bla*_{CITM} و در یک نمونه هم ژن *bla*_{CITM} و هم ژن *bla*_{DHAM} ردیابی گردید (۱۸). در مطالعه‌ی Hussain و همکاران که در پاکستان انجام شد، از بین ۱۲۱ جدایه‌ی *Escherichia coli*، به ترتیب ژن *bla*_{CITM} و *bla*_{FOXm} در ۱۶ و ۲ نمونه ردیابی شد (۲۲). در مطالعه‌ی مالکی و همکاران در ایلام، از بین ۱۱۲ جدایه‌ی *Escherichia coli*، ۲۸ جدایه (۴۰/۰ درصد) مولد AmpC بودند. از این تعداد، در ۲ جدایه ژن *bla*_{CITM}، در ۲ جدایه ژن *bla*_{DHAM} و در ۳ جدایه ژن *bla*_{FOXm} ردیابی شد (۲۳). در مطالعه‌ی Deshpande و همکاران، از بین ۱۴۲۹ جدایه‌ی *Escherichia coli*، ۲۹ ایزوله (۲/۷ درصد) فنوتیپ AmpC را نشان دادند که از این تعداد در ۳ جدایه ژن *bla*_{FOXm} و در ۱ جدایه ژن *bla*_{DHAM} ردیابی شد (۱۶).

رعایت بهداشت بیمار و تغییر مصرف آنتی‌بیوتیک، می‌توان شرایط مناسبی را در بخش‌هایی که بیماران در آن به مدت طولانی بستری هستند، مهیا کرد و تا حدی از انتقال این مقاومت‌ها جلوگیری نمود. در نهایت، با توجه میزان بالای مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این تحقیق، بهتر است قبل از شروع درمان سنجش حساسیت آنتی‌بیوتیکی انجام شود تا با شکست درمان دارویی مواجه نشده و گسترش سویه‌های مقاوم را در پی نداشته باشد. در تحقیق حاضر و دیگر مطالعات نیز فراوانی سویه‌های مولد AmpC به دست آمده زیاد نیست. روش‌های فنوتیپی قادر نیستند تعداد واقعی سویه‌های مولد AmpC را مشخص نمایند، ز این رو، مطالعات مبتنی بر روش‌های مولکولی در سطح جامعه لازم می‌باشد و منجر به درمان مؤثر و سریع‌تر بیماران و جلوگیری از گسترش جدایه‌های مقاوم می‌شود.

تشریح و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل بخشی از نتایج پایان‌نامه دوره‌ی کارشناسی ارشد می‌باشد. بدین وسیله، از همکاری پرسنل محترم آزمایشگاه میکروبی‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی صمیمانه قدردانی می‌گردد.

مقایسه‌ی نتایج مطالعات نشان می‌دهد که میزان فراوانی آنزیم‌های بتالاکتاماز در سویه‌های جدا شده از کشورهای مختلف و همچنین، در یک کشور از یک بیمارستان با بیمارستان دیگر، متفاوت می‌باشد که این مسأله بستگی به سیستم کنترل عفونت و نحوه‌ی درمان بیماران در آن بیمارستان دارد؛ به طوری که در مطالعه‌ی Ding و همکاران که در چین بر روی ۴۹۴ جدایه‌ی *Escherichia coli* از بیمارستان صورت گرفت، میزان شیوع ژن bla_{DHAM} ۹۳/۲ درصد گزارش شد. این درصد بالا از فراوانی، می‌تواند به دلیل نوع بیمارستان باشد. نمونه‌های جمع‌آوری شده از بیمارستان‌های کودکان است؛ آن چه که مشخص است، وجود بیماران کم سن و سال و بیماران تضعیف سیستم ایمنی یا زمینه‌ای زیاد می‌باشد و در نتیجه، پزشکان برای پیش‌گیری یا درمان عفونت‌های بیمارستانی در این بیماران مجبور به تجویز آنتی‌بیوتیک‌هایی با دز زیاد و قوی هستند (۲۴). با توجه به این که نمونه‌های استفاده شده در این مطالعه از بیماران بستری در بیمارستان گرفته شده است، به نظر می‌رسد سابقه‌ی بستری بودن می‌تواند با سابقه‌ی تماس بیشتر با پاتوژن‌های بیمارستانی و باکتری‌های مقاوم منتشر در بیمارستان همراه باشد. از طرفی، ممکن است بیمار به علت درگیری با اقدامات تهاجمی تشخیصی یا درمانی، با این ارگانسیم‌ها کلونیزه شود. بنابراین، با

References

1. Daoud Z, Afif C. *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections of lebanese patients between 2000 and 2009: Epidemiology and profiles of resistance. *Chemother Res Pract* 2011; 2011: 218431.
2. Li Q, Lee JY, Castillo R, Hixon MS, Pujol C, Doppalapudi VR, et al. NB2001, a novel antibacterial agent with broad-spectrum activity and enhanced potency against beta-lactamase-producing strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(5): 1262-8.
3. Medeiros A, Mayer K, Opal SM. Plasmid-mediated beta-lactamases. *The Antimicrobial Newsletter* 1988; 5(9): 61-2.
4. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(3): 969-76.
5. Jacoby GA, Walsh KE, Walker VJ. Identification of extended-spectrum, AmpC, and carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* by disk tests. *J Clin Microbiol* 2006; 44(6): 1971-6.
6. Yazdi M, Nazemi A, Mir Inargasi M, Khataminejad MR, Sharifi S, Babai Kochkarsaraei M. Prevalence of SHV/CTX-M/TEM (ESBL) beta-lactamase resistance genes in *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections in Tehran, Iran. *Med Lab J* 2010; 4(1): 48-54. [In Persian].
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. CLSI document M100-S23. Wayne, PA: CLSI; 2013.
8. Japoni-Nejad A, Ghaznavi-Rad E, van Belkum A. Characterization of plasmid-mediated AmpC and carbapenemases among Iranian nosocomial isolates of *Klebsiella pneumoniae* using phenotyping and genotyping methods. *Osong Public Health Res Perspect* 2014; 5(6): 333-8.
9. Perez-Perez FJ, Hanson ND. Detection of plasmid-mediated AmpC beta-lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 2002; 40(6): 2153-62.
10. Sauer P, Gallo J, Kesselova M, Kolar M, Koukalova D. Universal primers for detection of common bacterial pathogens causing prosthetic joint infection. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005; 149(2): 285-8.
11. Eslami M, Najar Peerayeh S. Phenotypic and molecular detection of TEM, PER, and VEB beta-lactamases in clinical strains of *Escherichia coli*. *J Arak Univ Med Sci* 2012; 15(1): 1-9. [In Persian].
12. Hosseini SS, Eslami G, Zandi H, Vakili M. Frequency of *oqx*A and *oqx*B plasmid-mediated quinolone resistance genes in *Escherichia coli* isolated from urine of inpatients with urinary tract infections in Yazd city, Iran. *J Isfahan Med Sch* 2016; 34(402): 1211-7. [In Persian].

13. Zandi H, AZimi Vaziri A. Frequency of extended spectrum beta-lactamases producing *E. Coli* strains isolated from urine of inpatients in Yazd hospitals and detection of resistance pattern. *Iran J Infect Dis Trop Med* 2016; 20(71): 41-7. [In Persian].
14. Mortezaei R, Khosravani S, Naghavi N. Molecular analysis of gene frequencies of TEM, CTX-M and SHV in beta-lactam antibiotic-resistant strains of *E. Coli* isolated from urinary tract infections in Yasuj hospitals. *Armaghane-danesh* 2014; 19(3): 233-41. [In Persian].
15. Soltan Dallal MM, Molla Aghamirzaei H, Fallah Mehrabadi J, Rastegar Lari A, Sabbaghi A, Eshraghian MR, et al. Molecular detection of TEM and AmpC (Dha, mox) broad spectrum β -lactamase in clinical isolates of *Escherichia coli*. *Tehran Univ Med J*. 2010; 68 (6): 315-20. [In Persian].
16. Deshpande LM, Jones RN, Fritsche TR, Sader HS. Occurrence of plasmidic AmpC type beta-lactamase-mediated resistance in *Escherichia coli*: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2004). *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28(6): 578-81.
17. AL-Subol I, Youssef N. Prevalence of CTX-M, TEM and SHV beta-lactamases in clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from Aleppo University hospitals, Aleppo, Syria. *Arch Clin Infect Dis* 2015; 10(2): e22540.
18. Eslami M, Nourizadeh A, Salek Farrokhi A, Fallahi S. Detection of Amp-C type producing *Escherichia coli* using the clavulanic acid and boronic acid inhibitor and multiplex PCR method. *Life Sci J* 2013; 10(12s): 278-83.
19. Mansouri S, Kalantar ND, Shokoohi M, Halimi S, Beigverdi R, Rezagholezadeh F, et al. Characterization of AmpC, CTX-M and MBLs types of beta-lactamases in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* producing extended spectrum beta-lactamases in Kerman, Iran. *Jundishapur J Microbiol* 2014; 7(2): e8756.
20. Farrokhnazar E, Khaki P, Moradi Bidhendi S. Investigation of AmpC and ESBL Genes in *Escherichia coli* isolated from human and poultry. *Journal of Microbial World* 2014; 7(2): 138-47. [In Persian].
21. Ogbolu DO, Terry Alli OA, Olanipekun LB, Ojo OI, Makinde OO. Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing commensal *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* from hospital out-patients in Southern Nigeria. *Int J Med Med Sci* 2013; 5(3): 97-105.
22. Hussain M, Hasan F, Shah AA, Hameed A, Jung M, Rayamajhi N, et al. Prevalence of class A and AmpC beta-lactamases in clinical *Escherichia coli* isolates from Pakistan Institute of Medical Science, Islamabad, Pakistan. *Jpn J Infect Dis* 2011; 64(3): 249-52.
23. Maleki A, Khosravi A, Ghafourian S, Pakzad I, Hosseini S, Ramazanzadeh R, et al. High prevalence of AmpC beta-lactamases in clinical isolates of *Escherichia coli* in Ilam, Iran. *Osong Public Health Res Perspect* 2015; 6(3): 201-4.
24. Ding H, Yang Y, Lu Q, Wang Y, Chen Y, Deng L, et al. The prevalence of plasmid-mediated AmpC beta-lactamases among clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from five children's hospitals in China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27(10): 915-21.

Frequency of AmpC Beta-Lactamase Genes in Escherichia Coli Genera of Urinary Tract Infection Isolated from Patients Admitted to Internal Wards of Yazd Hospitals, Iran

Ali Mansouri¹, Akram Astani², Hengameh Zandi³, Sahar Sadat Emadi⁴,
Alireza Torki⁵, Mahmoud Vakili⁶

Original Article

Abstract

Background: Nowadays, beta-lactams are the most common antimicrobial agents used for treatment of bacterial infections. On the other hand, the production of beta-lactamase enzymes including AmpC is one of the reasons for bacterial resistance to antibiotics. The aim of this study was to determine the frequency of AmpC-type beta-lactamase genes in Escherichia coli isolated from patients with urinary tract infections.

Methods: In this cross-sectional study, 75 isolates of Escherichia coli were collected from the urine specimen of patients with urinary tract infections admitted to internal wards of Yazd hospitals, Iran. After culturing of specimens and isolation, identification of isolates was performed using biochemical tests and polymerase chain reaction (PCR) method. Disk diffusion method according to protocols of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI-2016) was used for the susceptibility testing of isolates. AmpC genes were detected using PCR method and specific primers. The data were analyzed via SPSS software.

Findings: The highest and the lowest antibiotic resistance were observed for amoxicillin and imipenem, respectively. Out of 75 isolates, 19 isolates (25.3%) produced AmpC genes. bla_{CITM} and bla_{DHAM} genes were present in 13 (17.4%) and 2 (7.2%) Escherichia coli isolates, respectively. The bla_{FOXm} gene was not detected in any of the isolates.

Conclusion: Our results indicate that AmpC genes are present in beta-lactamase-producing specimens, which is a serious threat for prescribing third-generation cephalosporins. In order to prevent the spread of these resistance, molecular methods-based studies should be performed to identify routine beta-lactamases such as AmpC.

Keywords: Escherichia coli, Antimicrobial drug resistance, AmpC beta-lactamases

Citation: Mansouri A, Astani A, Zandi H, Emadi SS, Torki A, Vakili M. Frequency of AmpC Beta-Lactamase Genes in Escherichia Coli Genera of Urinary Tract Infection Isolated from Patients Admitted to Internal Wards of Yazd Hospitals, Iran. J Isfahan Med Sch 2017; 35(451): 1444-51.

1- MSc Student, Department of Microbiology, International Campus, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

2- Assistant Professor, Department of Microbiology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

3- Assistant Professor, Research Center for Food Hygiene and Safety AND Department of Microbiology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

4- Department of Microbiology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

5- PhD Candidate, Department of Microbiology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

6- Associate Professor, Department of Community Medicine, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Corresponding Author: Hengameh Zandi, Email: hengameh_zandi@yahoo.com

بررسی برهم‌کنش پروتئین متصل شونده به عامل رشد شبه انسولینی نوع ۳ در سیستم غیر وابسته به عامل رشد شبه انسولینی

امیر انصاری^۱، علی قیصرزاده^۲، محمدرضا مفید^۳

مقاله مروری

چکیده

پروتئین متصل شونده به عامل رشد شبه انسولینی نوع ۳ (IGFBP3 یا Insulin-like growth factor binding protein 3) فراوان‌ترین نوع از خانواده‌ی IGFBPs است که با تمایل بالایی به عوامل رشد شبه انسولینی متصل می‌شود و عملکرد آن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. تحقیقات نشان می‌دهد IGFBP3 در بسیاری از بیماری‌ها همچون دیابت، بیماری آلزایمر و سرطان دخالت دارد؛ به طوری که در بسیاری از بیماری‌ها در اثر عواملی نظیر پروتئولیز و یا هایپرمیتیلاسیون، پروموتور (Promoter) آن کاهش می‌یابد. در نتیجه، با آزاد شدن عامل رشد شبه انسولینی-۱ و در دسترس قرار گرفتن آن، سبب پیشرفت تومورزایی و سرطان می‌گردد. اثر سرکوب‌کنندگی IGFBP3 بر روی سرطان به دو روش فعالیت وابسته به و غیر وابسته به عامل رشد شبه انسولینی اعمال می‌شود. به تازگی، نقش حیاتی عملکرد IGFBP3 مستقل از عامل رشد شبه انسولینی مورد توجه قرار گرفته است. با وجود تحقیقات گسترده در این زمینه، هنوز نقش این مسیر به طور کامل مشخص نیست. اگر چه گمان می‌رود که IGFBP3 به صورت مستقل با توانایی اتصال به گیرنده‌های هسته‌ای همچون گیرنده‌های رتینوئیدی X، گیرنده‌ی فعال‌کننده‌ی رشد پروکسیزومی ۷، Nur77، گیرنده‌ی ویتامین D و یا گیرنده‌های سطح سلولی همچون Transmembrane protein 219 (TMEM219)، پروتئین مربوط به لیوپروتئین با چگالی پایین نوع ۱ و گیرنده‌ی عامل رشد اپیدرمی سبب القای آپوپتوز می‌شود.

واژگان کلیدی: پروتئین متصل شونده به عامل رشد شبه انسولینی نوع ۳، آپوپتوز، سرطان

ارجاع: انصاری امیر، قیصرزاده علی، مفید محمدرضا. بررسی برهم‌کنش پروتئین متصل شونده به عامل رشد شبه انسولینی نوع ۳ در سیستم غیر وابسته به عامل رشد شبه انسولینی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۱): ۱۴۶۱-۱۴۵۲

توبولین‌ها می‌شود (۷-۵).

عامل رشد شبه انسولینی نوع ۱ (Insulin-like growth factor-I یا IGF-I) از جمله پپتیدهای تولیدی در کبد می‌باشد که با اتصال به گیرنده‌ی خود، سبب افزایش رشد سلولی می‌شود و به دلیل داشتن شباهت بالای ساختاری به انسولین، به این نام خوانده می‌شود (۸). افزایش بیان IGF-I به عنوان عاملی در پیشرفت سرطان‌هایی همچون سرطان پستان شناخته شده است و دلیل این مطالعات، اثر IGF-I در افزایش میزان رشد می‌باشد (۹-۱۱). همچنین، از IGF-I به همراه پروتئین متصل شونده به عامل رشد شبه انسولینی نوع ۳ (IGFBP3 یا Insulin-like growth factor binding protein 3) به صورت کمپلکس Recombinant human insulin-like growth protein 3 در سرطان پستان شناخته شده است و دلیل این مطالعات، اثر IGF-I در افزایش میزان رشد می‌باشد (۹-۱۱). همچنین، از IGF-I به همراه پروتئین متصل شونده به عامل رشد شبه انسولینی نوع ۳ (IGFBP3 یا Insulin-like growth factor binding protein 3) به صورت کمپلکس Recombinant human IGF-I/factor-binding protein 3

مقدمه

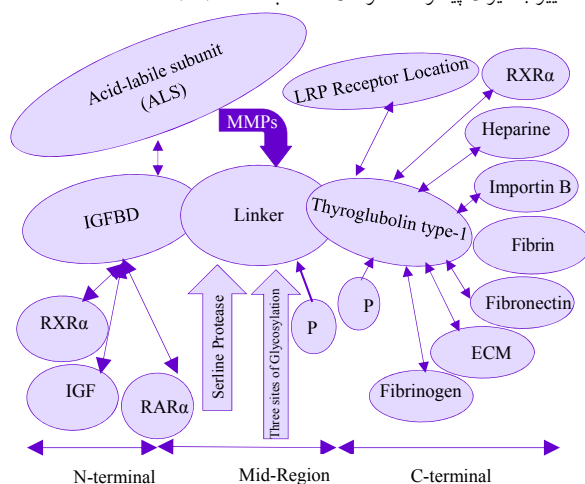
سرطان، عامل اصلی مرگ و میر جوامع بشری بعد از بیماری‌های قلبی-عروقی است (۱). این بیماری، در اثر عواملی همچون خطاهای رونویسی ژن‌ها، عوامل محیطی، هورمون‌ها و ... به وجود می‌آید (۲) و موجب رشد بیش از حد سلول‌های درگیر می‌شود. برای تشخیص سرطان، از راه‌کارهای مختلفی همچون سنجش نشانگرهای زیستی اختصاصی سرطان استفاده می‌شود (۳). از جمله‌ی این نشانگرها، پروتئین Carcinoembryonic antigen (CEA) و آنتی‌ژن اختصاصی پروستات Prostate-specific antigen (یا PSA) هستند که به ترتیب در تشخیص سرطان‌های پستان و پروستات استفاده می‌شوند (۴). یکی از داروهایی که در درمان سرطان استفاده می‌شود، Taxol است که سبب توقف تقسیم سلولی از طریق مهار پلیمریزه شدن

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی و مرکز تحقیقات بیوانفورماتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

فلز (metal binding domains یا MBD) نیز در این ناحیه قرار دارد (۲۴-۲۵). تشکیل این ساختار سه تایی در IGFBP5 نیز مشاهده می‌شود. با ایجاد این ساختارها، نیمه‌عمر IGF-I افزایش می‌یابد و همچنین، از دسترس گیرنده‌ها خارج می‌گردد (۲۶). ساختار IGFBP3 (شکل ۱) دارای دو دومین اصلی شامل تیروگلوبولین نوع ۱ و دومین اتصالی به IGFBP3 (IGFBP3) است. همچنین، این پروتئین دارای سه جایگاه اصلی گلیکوزیلاسیون از نوع N-link است که در ناحیه‌ی Linker قرار دارد (۲۴). این ناحیه، محل اثر بسیاری از آنزیم‌ها نظیر پروتئازها نیز هست (۲۷)؛ به طوری که میزان گلیکوزیلاسیون IGFBP3 در سرطان پستان تغییر می‌کند و میزان این تغییر با میزان پیشرفت سرطان متناسب است (۲۸).



شکل ۱. شکل شماتیک مربوط به

IGFBP3 Insulin-like growth factor binding protein 3

این شکل، برهم‌کنش پروتئین‌ها با دومین‌های مختلف با فلش‌های دوطرفه مشخص شده است. همچنین، محل برش‌های آنزیمی با فلش‌های یک طرفه نشان داده شده است. محل‌های فسفریلاسیون و گلیکوزیلاسیون نیز در قسمت Linker و Thyroglobulin type-1 وجود دارد.

همچنین، این پروتئین دارای دو جایگاه اصلی فسفریلاسیون است که سبب افزایش تمایل اتصال و نگهداری IGFs می‌شود (۲۹). IGFBP3 علاوه بر ارتباط با IGFs با برخی پروتئین‌های خارج سلولی نظیر فیبرونکتین، هیپارین و فیبرین تعامل دارد (۳۰). از عمده‌ترین فعالیت‌های IGFBP3، می‌توان به راه‌اندازی آپوپتوز در سلول‌های سرطانی اشاره کرد. بیان این پروتئین در بیشتر سرطان‌ها به دلیل هایپرمتیله شدن پروموتور ژن مربوط (۳۱) و یا افزایش برخی از پروتئازها در برخی از سرطان‌ها نظیر سرطان پستان، کاهش می‌یابد (۳۲-۳۳). افزایش IGFBP3 فقط در سرطان معده مشاهده شده و به اثبات رسیده است (۳۴).

(rhIGF-I/rhIGFBP-3) در درمان بیماری‌هایی همچون کمبود هورمون رشد، اختلال در تولید IGF-I و مشکلات رشد استفاده می‌شود (۱۲). rhIGF-1 در دستگاه‌های بیانی نظیر Escherichia coli Origami B (DE3) (۱۳-۱۴) و IGFBP3 در سیستم Origami BL21 (DE3) تولید شده است (۱۵). این پپتید، به دلیل داشتن شباهت ساختاری بالا به انسولین، قابلیت اتصال به گیرنده‌ی انسولین را نیز دارد و دارای فعالیت‌های شبه انسولینی است (۱۶)؛ به طوری که گیرنده‌های سطح سلولی آن‌ها به صورت هترو دایمر است و می‌تواند به صورت هیبریدی از گیرنده‌ی انسولینی و گیرنده‌ی IGF-I یا به تنهایی باشد.

گیرنده‌ی IGF-I دارای دو زیر واحد α و β می‌باشد. قسمت خارج سلولی، دارای خاصیت اتصال به لیگاند و قسمت داخل سلولی دارای خاصیت تیروزین کینازی است. این پپتید، با اتصال به گیرنده‌ی خود، می‌تواند از طریق مسیرهایی همچون IGF-I/Phosphatidylinositol 3-kinase/Protein kinase B (IGF-I/PI3K/Akt) فعالیت ضد آپوپتوزی، رونویسی از برخی ژن‌های دخیل در رشد و تنظیم متابولیسم سلولی را انجام دهد (۱۷). از طرفی، IGF-I با اثر بر روی Glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 β)، میزان گلوکز، پروتئین‌سازی، بقا و رشد را افزایش می‌دهد (۱۸). امروزه، نقش IGFs و مسیر پیام‌رسانی آن در تومورزایی، پیش‌روی سرطان و مقاومت دارویی مورد توجه محققان قرار گرفته و به عنوان یک هدف دارویی در درمان سرطان، نقش مهمی را بازی می‌کند (۱۹).

میزان فعالیت بیولوژیکی IGFs توسط خانواده‌ای از پروتئین‌ها به نام پروتئین‌های متصل شونده به عامل رشد شبه انسولینی (Insulin-like growth factor-binding protein 3 یا IGFBPs) تعدیل می‌شود. اعضای این خانواده، دارای فعالیت‌های متابولیکی متعددی همچون تنظیم گلوکز خون، متابولیسم لیپیدها، تنظیم رشد استخوان و ... را بر عهده دارند (۲۰). تسالی، تعداد اسیدهای آمینه، ساختار دومین‌های تشکیل دهنده (۲۱) و ساختار اصلی آن‌ها از نظر تکاملی مورد بررسی قرار گرفته و مشخص شده است (۲۲). نقش کلاسیک IGFBPs خارج کردن IGFs از دسترس گیرنده‌ها می‌باشد. این خانواده، دارای ۶ عضو می‌باشد که نوع سوم آن، فراوان‌ترین نوع در سرم است و به صورت چند عملکردی فعالیت می‌کند. ژن کد کننده‌ی IGFBP3 و پروموتور آن به طور کامل شناسایی شده است (۲۳).

IGFBP3 با اتصال به IGFs ساختار دوتایی تشکیل می‌دهد و در ادامه، با اتصال به زیر واحد حساس به اسید (Acid-labile subunit یا ALS) در ناحیه‌ی C ترمینال، ساختار نهایی سه تایی ۱۵۰ کیلو دالتونی را به وجود می‌آورد. دومین اتصالی به

نقش دوگانه‌ی انواع IGFBP بر فعالیت IGFs و به دنبال آن در سرطان بررسی شده است که در این میان، IGFBP3 بیشتر مورد توجه قرار گرفته است (۳۵). فعالیت کلی IGFBP3 به دو دسته‌ی مستقل (Independent) از IGF و وابسته (Dependent) به IGF تقسیم‌بندی می‌شود.

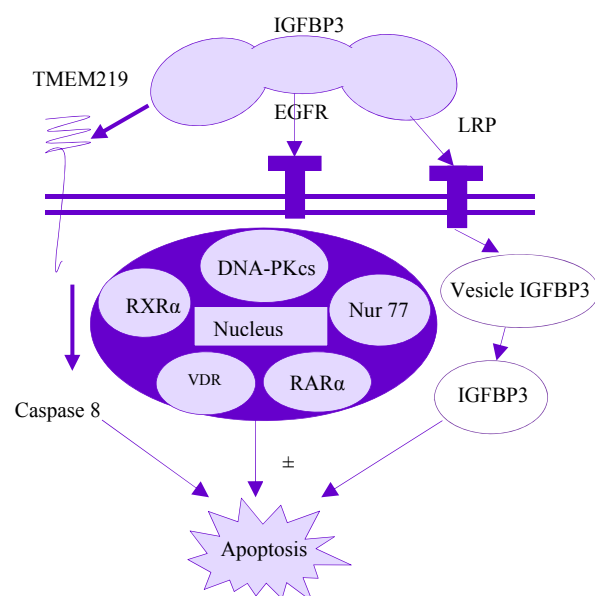
سیستم وابسته به IGF

فعالیت وابسته به IGF تنها محدود به IGFBP3 نیست و در مورد دیگر عضوهای خانواده‌ی IGFBPs مانند نوع ۵ نیز صادق است (۳۶-۳۷). در این نوع از عملکرد، IGFBP3 با اتصال به IGF-I سبب افزایش نیمه‌عمر آن در گردش خون می‌شود. در نتیجه، سبب می‌شود از دسترس گیرنده‌ها خارج شود و به این وسیله، از پیشرفت سرطان جلوگیری می‌کند. از طرفی، در تحقیقات مربوط به سرطان پروستات مشخص شده است که افزایش بیان IGFBP3 در صورت عدم استقرار در هسته، می‌تواند به عنوان یک عامل در پیشرفت سرطان دخالت داشته باشد (۳۸). در ادامه، IGF-I پس از آزاد شدن، به گیرنده‌ی خود متصل می‌شود و سبب تحریک رشد و تکثیر سلولی می‌گردد. این روند در پیشرفت سرطان مشاهده می‌شود؛ به طوری که با کاهش میزان IGFBP3 در بیشتر سرطان‌ها و افزایش میزان IGF-I در گردش، میزان رشد سلول‌های سرطانی و بقای آن‌ها افزایش می‌یابد. مسیر وابسته به IGF در سرطان‌های مربوط به حلق-حنجره، به اثبات رسیده است؛ به گونه‌ای که با افزودن میزان IGFBP3، میزان پیشروی سرطان کاهش می‌یابد (۳۹).

سیستم غیر وابسته به IGF

این فعالیت به طور خلاصه در شکل ۲ نشان داده شده است. تحقیقات انجام شده‌ی اولیه به منظور پی بردن به فعالیت IGFBP3 مستقل از IGF، در ابتدا بر روی سلول‌های سرطان پستان رده‌ی Hs578T انجام شد که منجر به فعالیت‌های ضد آپوپتوزی این پروتئین گردید (۴۰). به طوری که، در این فرایند، IGF-I از IGFBP3 جدا می‌شود و IGFBP3 به گیرنده‌ی خود متصل می‌گردد و یا با ورود به سلول و در ادامه با ورود به هسته، فعالیت خود را انجام می‌دهد.

IGFBP3 دارای گیرنده‌های هسته‌ای نیز می‌باشد که با آن‌ها برهم‌کنش دارد و در فعالیت‌های رونویسی و رشد سلولی دخالت دارد. بر اساس نتایج به دست آمده در تحقیقات مختلف، IGFBP3 با اتصال به پروتئین مرتبط باگیرنده‌ی LDL نوع ۱ (Low density lipoprotein receptor-related protein یا LRP-1) در سطح سلول‌ها، به کمک پروتئین کائوتلین نوع ۱، کلاترین و ترانسفرین طی عمل اندوسیتوز، به داخل سلول وارد می‌شود



شکل ۲. مسیرهای غیر وابسته به (IGF) Insulin-like growth factor

گیرنده‌ی اختصاصی 3 Insulin-like growth factor binding protein

(IGFBP3). TMEM 219 است که مسیر آن در سمت چپ مشخص است.

IGFBP3 پس از ورود به سلول به کمک

Low density lipoprotein receptor-related protein (LRP) و یا

Epidermal growth factor receptor (EGFR)، وارد هسته می‌شود و به

گیرنده‌های هسته‌ای متصل می‌گردد. این وضعیت، سبب تغییراتی در رونویسی

برخی ژن‌ها می‌شود که می‌تواند منجر به آپوپتوز و یا نجات سلولی گردد.

گیرنده‌های رتینوئید X

گروهی از گیرنده‌های درون هسته‌ای هستند که در تنظیم رونویسی از ژن‌ها شرکت دارند و به خانواده‌ی رتینوئیدها متصل می‌شوند. این خانواده شامل دو عضو اصلی گیرنده‌های رتینوئید (X retinoid receptors- RXRs) و گیرنده‌های رتینوئید اسید (Retinoic acid receptor یا RARs) می‌باشند (۴۴). این خانواده، دارای دومین‌های یکسان در همه‌ی عضوهای خود می‌باشند که از A تا F

نام‌گذاری می‌شوند. دومین C این گیرنده‌ها، بسیار حفاظت شده است. در قسمت E، دومین اتصال به لیگاند (Ligand-binding domain) قرار دارد و محل اتصال بسیاری از لیگاندها می‌باشد؛ به طوری که دارای دو «دومین انگشت روی» است و توانایی اتصال به DNA را دارا می‌باشد. گیرنده‌ی RXRs می‌تواند با قسمت C ترمینال IGFBP3 و درست در همان محلی که ALS متصل می‌شود، تعامل برقرار کند (۴۵). RXRs توانایی ساختن هتروداایمر و همودایمر با دیگر گیرنده‌ها همچون Nur77 را دارد (۴۶). Liu و همکاران، توانستند به ارتباط بین RXR α و IGFBP3 پی ببرند. آن‌ها مشاهده کردند که در صورت وجود کمپلکس این دو پروتئین، میزان آپوپتوز افزایش می‌یابد؛ به طوری که RXRs با ساختن هتروداایمر، می‌تواند میزان آپوپتوز در سلول‌های سرطان پروستات را افزایش دهد (۴۷).

گیرنده‌ی PPAR γ

گیرنده‌های فعال کننده‌ی پراکسیژوم‌ها (Peroxisome proliferator-activated receptor یا PPARs)، گروهی از گیرنده‌های هورمونی درون هسته‌ای هستند که دارای سه زیرگروه α ، β/δ و γ می‌باشد. به تازگی، نوع γ بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. این گروه، دارای سه دومین می‌باشد. این دومین‌ها شامل دومین فعال کننده‌ی N ترمینال (AF1)، دومین اتصال به DNA (DNA-binding domain یا DBD) و دومین AF2 در ناحیه‌ی C ترمینال است (۴۸). این گیرنده‌ها، در فعالیت‌های مربوط به متابولیسم چربی‌ها دخالت دارند و با دیگر گیرنده‌های هسته‌ای نظیر RXRs در ارتباط می‌باشند. اثر وجود PPAR γ برای اولین بار بر روی تمایز آدیپوسایت‌ها و فرایند آدیپوژنز مشاهده شده است؛ به گونه‌ای که در بازآرایی ژنی در این فرایند دخالت دارد (۴۹). PPAR γ در هنگام ارتباط با RXR α سبب تمایز آدیپوسایت‌ها می‌شود. وجود IGFBP3 سبب کاهش تمایز سلول‌های چربی می‌گردد؛ به نحوی که با اتصال IGFBP3 به PPAR γ ، میزان اتصال PPAR γ با RXR α به شدت کاهش می‌یابد و در نهایت، از میزان تمایز کاسته می‌شود (۵۰).

مشخص شده است که به دنبال موتاسیون در توالی IGFBP3، اتصال با PPAR γ مختل می‌شود و اثرات آپوپتوزی در سرطان پستان کاهش می‌یابد (۵۱). همچنین، افزایش بیان PPAR γ می‌تواند بر میزان بیان IGFBP3 بیفزاید که به دنبال آن، سبب افزایش میزان آپوپتوز می‌گردد. این عمل از طریق اثر روی پروموتور IGFBP3 صورت می‌گیرد (۵۲).

گیرنده‌ی Nur77

گروهی از گیرنده‌های هسته‌ای به نام گیرنده‌های یتیم

(Orphan receptors) وجود دارند که به عنوان عامل رونویسی عمل می‌کنند. این گیرنده‌ها، شامل سه گروه (Nur77) NR4A1، NR4A2 (Nurr1) و NR4A3 (Nor1) هستند. این خانواده از گیرنده‌های دارای یک قسمت C ترمینال با توالی بسیار حفاظت شده می‌باشند (۵۳). Nur77، بسته به نوع سلول، عملکرد متفاوتی دارد و دارای سه دومین اصلی است که شامل دومین فعال‌سازی دوردست (TAD یا Ttrans-activating domain) در قسمت N ترمینال، دومین اتصال به DNA (DBD)، و دومین اتصال به لیگاند در قسمت C ترمینال می‌باشد (۵۴). این پروتئین، به تازگی به عنوان هدفی برای درمان سرطان در نظر گرفته شده است (۵۵).

امروزه، ثابت شده است که باوجود IGFBP3، میزان اتصال Nur77 و RXR- α افزایش یافته است و با انتقال Nur77 از هسته به میتوکندری، منجر به شروع آپوپتوز در سلول‌های سرطانی پروستات می‌شود (۵۶، ۴۶). همچنین، نشان داده شده است که این پروتئین، آپوپتوز به واسطه‌ی آنیزومایسین را افزایش می‌دهد (۵۷).

گیرنده‌ی ویتامین D (VDR)

امروزه، نقش هورمونی ویتامین D به اثبات رسیده و مشخص شده است که بین میزان کاهش سطح سرمی ویتامین D و سرطان ارتباط مستقیمی وجود دارد (۵۸). این ویتامین، دارای دو نوع گیرنده‌ی VDR است که هم در هسته و هم در سیتوپلاسم وجود دارند. ویتامین D متصل به گیرنده، نقش عامل رونویسی را دارد و در تنظیم بیان برخی ژن‌ها دخیل است. این کمپلکس، به محل‌هایی از ژن به نام عناصر گیرنده‌ی ویتامین D (VDRE) متصل می‌شود. IGFBP3 می‌تواند به طور مستقیم، با اتصال به VDR سبب مهار فعالیت رونویسی برخی ژن‌ها گردد (۵۹). نقش ویتامین D و گیرنده‌ی آن به عنوان محور اصلی تنظیم هموستاز کلسیم و فسفر به اثبات رسیده است (۶۰).

بیان بالای IGFBP3، تمایز سلول‌های استئوبلاست به کمک VDR در حضور 1 α ,25(OH)2D3 را مهار می‌کند. VDR در حضور ویتامین D سبب تنظیم رونویسی ژن IGFBP3 می‌گردد؛ به طوری که ژن IGFBP3 دارای دو محل VDRE است که با اتصال VDR به آن‌ها در حضور 1 α ,25(OH)2D3، میزان بیان IGFBP3 افزایش می‌یابد (۶۱). در مطالعه‌ای مشخص شده است که در حضور 1 α ,25(OH)2D3، میزان بیان ژن IGFBP3 در سلول‌های رده‌ی MCF10A به صورت دوره‌ای افزایش می‌یابد (۶۲).

نقش IGFBP3 در مسیرهای غیر وابسته از IGF به صورت گسترده مورد بررسی قرار گرفته است که در آن‌ها گیرنده‌های سطح سلولی نقشی ندارند و با اثر در مسیرهای سیگنالینگ خاصی، اثرات

میوزنیک ندارد (۸۱).

بر خلاف فعالیت مشخص IGFBP3 در ایجاد آپوپتوز، نقش آن در فعال کردن اتوفاژی و در نهایت، نجات سلول‌های سرطانی پستان در مدل *In vivo* به اثبات رسیده است. این عمل با اتصال IGFBP3 به پروتئین گیرنده‌ی تنظیم شده‌ی گلوکز ۷۸ (glucose-regulated proteins-78) مشخص شده است (۸۲).

نقش IGFBP3 در ترمیم DNA دو رشته‌ای در اثر تابش اشعه و یا داروهای شیمی‌درمانی نیز مشاهده شده است؛ به طوری که می‌تواند موجب آپوپتوز و یا نجات سلول بشود. به طور کلی، تابش اشعه‌ی مخرب، سبب شکست DNA دو رشته‌ای می‌شود (۸۳). سلول در ادامه، راه‌کار مقابله با آن را بسته به شدت آسیب انتخاب می‌کند (۸۴). مشخص شده است که در هنگام تابش اشعه، میزان بیان IGFBP3 در مقایسه با سلول‌های مقاوم به اشعه، بیشتر است (۸۵) و در همکاری با گیرنده‌ی عامل رشد پوستی (EGFR)، سبب ترمیم شکست DNA مقاومت به شیمی‌درمانی می‌گردد (۸۶). این همکاری، با مشارکت DNA-dependent protein kinase, catalytic subunit (DNA-PKcs) صورت می‌پذیرد. از این نظر، می‌توان برهم‌کنش IGFBP3 و EGFR را به عنوان هدف دارویی برای از بین بردن مقاومت به شیمی‌درمانی در افراد مبتلا به سرطان در نظر گرفت (۸۷).

گیرنده‌ی اختصاصی IGFBP3، IGFBP-3R، Transmembrane protein 219 (یا TMEM219) است که در شکل ۲ مسیر آن به وضوح نشان داده شده است. این گیرنده، به صورت یک بار گذرنده از غشا است؛ به طوری که با اتصال IGFBP3 به آن، مسیر کاسپاز ۸ فعال می‌شود. این گیرنده برای اولین بار در تحقیق Ingermann و همکاران در سرطان‌های پستان و پروستات کشف شد. با افزایش بیان این گیرنده، میزان فعالیت

آپوپتوزی IGFBP3 افزایش و با Knockdown این گیرنده، میزان آپوپتوز حتی در حضور IGFBP3 به شدت کاهش می‌یابد (۸۸). این گیرنده در سرطان‌های دستگاه گوارش مورد توجه قرار گرفته است. نقش TMEM219 در فرایندهای دیگری همچون آسم نیز به اثبات رسیده است. حدس زده می‌شود محور IGFBP3/IGFBP3R بسیاری از سرطان‌های مربوط به دستگاه گوارش نقش داشته باشد که بررسی آن برای پی بردن به علت گسترش سرطان مهم شناخته می‌شود؛ به گونه‌ای که مطالعه‌ی این مسیر به عنوان اهداف درمانی در سرطان‌های مربوط به دستگاه گوارشی (Gastrointestinal یا GI) توصیه شده است (۸۹). نقش این گیرنده در تنظیم میزان نسبت IGFBP3/IGFBP3 به اثبات رسیده است (۹۰)؛ به طوری که تزریق TMEM219 خارجی، سبب تنظیم این نسبت شده و در نتیجه، مشکلات رودهای در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ با تنظیم رشد و متابولیسم سلول‌های بنیادی روده (Colonic stem cells یا CoSCs) برطرف شده است (۹۱).

نتیجه‌گیری

با توجه به آنچه اشاره شد، IGFBP3 مستقل از IGF-I، نقش پررنگی را در مرگ سلول‌های سرطانی و سرکوب پیشرفت سرطان ایفا می‌کند. بنابراین، نمی‌توان از اهمیت نقش IGFBP3 در مطالعات مربوط به انواع سرطان‌ها چشم‌پوشی کرد و مطالعه بر روی آن می‌تواند برای دست‌یابی به اهداف دارویی و درمانی جدید در زمینه‌ی سرطان به کار رود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله، از دانشگاه علوم پزشکی اصفهان جهت تأمین بودجه‌ی تحقیقاتی طرح شماره‌ی ۳۹۵۹۰۱ تقدیر و تشکر می‌گردد.

References

- Eyre H, Kahn R, Robertson RM, Clark NG, Doyle C, Hong Y, et al. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: A common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. *Circulation* 2004; 109(25): 3244-55.
- Blackadar CB. Historical review of the causes of cancer. *World J Clin Oncol* 2016; 7(1): 54-86.
- Goossens N, Nakagawa S, Sun X, Hoshida Y. Cancer biomarker discovery and validation. *Transl Cancer Res* 2015; 4(3): 256-69.
- Ghosh I, Bhattacharjee D, Das AK, Chakrabarti G, Dasgupta A, Dey SK. Diagnostic Role of Tumour Markers CEA, CA15-3, CA19-9 and CA125 in Lung Cancer. *Indian J Clin Biochem* 2013; 28(1): 24-9.
- Kajani AA, Mofid MR, Abolfazli K, Tafreshi SA. Encapsulated activated charcoal as a potent agent for improving taxane synthesis and recovery from cultures. *Biotechnol Appl Biochem* 2010; 56(2): 71-6.
- Kajani AA, Moghim S, Mofid MR. Optimization of the basal medium for improving production and secretion of taxanes from suspension cell culture of *Taxus baccata* L. *Daru* 2012; 20(1): 54.
- Akbari V, Moghim S, Reza MM. Comparison of epothilone and taxol binding in yeast tubulin using molecular modeling. *Avicenna J Med Biotechnol* 2011; 3(4): 167-75.
- Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): A growth hormone. *Mol Pathol* 2001; 54(5): 311-6.
- Khodadadi E, Ataei N, Mofid MR. The effect and mechanism of action of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 in human breast cancer; a systematic review. *J Isfahan Med Sch* 2013; 31(254): 1560-7. [In Persian].
- Christopoulos PF, Msaouel P, Koutsilieris M. The role of the insulin-like growth factor-1 system in

- breast cancer. *Mol Cancer* 2015; 14: 43.
11. Moschos SJ, Mantzoros CS. The role of the IGF system in cancer: From basic to clinical studies and clinical applications. *Oncology* 2002; 63(4): 317-32.
 12. Mecasermin rinfabate: Insulin-like growth factor-I/insulin-like growth factor binding protein-3, mecasermin rinfabate, rhIGF-I/rhIGFBP-3. *Drugs R D* 2005; 6(2): 120-7.
 13. Jafari S, Babaeipour V, Seyedi HA, Rahaie M, Mofid MR, Haddad L, et al. Recombinant production of mecasermin in *E. coli* expression system. *Res Pharm Sci* 2014; 9(6): 453-61.
 14. Ranjbari J, Babaeipour V, Vahidi H, Moghimi H, Mofid MR, Namvaran MM, et al. Enhanced production of insulin-like growth factor i protein in *Escherichia coli* by optimization of five key factors. *Iran J Pharm Res* 2015; 14(3): 907-17.
 15. Khodadadi E, Panjepour M, Abbasian M, Broujeni ZK, Mofid MR. Cloning and expression of full-length human insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) in the *Escherichia coli*. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 66.
 16. Werner H, Weinstein D, Bentov I. Similarities and differences between insulin and IGF-I: structures, receptors, and signalling pathways. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114(1): 17-22.
 17. Siddle K. Signalling by insulin and IGF receptors: supporting acts and new players. *J Mol Endocrinol* 2011; 47(1): R1-10.
 18. Laviola L, Natalicchio A, Giorgino F. The IGF-I signaling pathway. *Curr Pharm Des* 2007; 13(7): 663-9.
 19. Denduluri SK, Idowu O, Wang Z, Liao Z, Yan Z, Mohammed MK, et al. Insulin-like growth factor (IGF) signaling in tumorigenesis and the development of cancer drug resistance. *Genes Dis* 2015; 2(1): 13-25.
 20. Clemmons DR. Role of IGF binding proteins in regulating metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27(6): 375-91.
 21. Forbes BE, McCarthy P, Norton RS. Insulin-like growth factor binding proteins: a structural perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3: 38.
 22. Daza DO, Sundstrom G, Bergqvist CA, Duan C, Larhammar D. Evolution of the insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) family. *Endocrinology* 2011; 152(6): 2278-89.
 23. Cabbage ML, Suwanichkul A, Powell DR. Insulin-like growth factor binding protein-3. Organization of the human chromosomal gene and demonstration of promoter activity. *J Biol Chem* 1990; 265(21): 12642-9.
 24. Ranke MB. Insulin-like growth factor binding-protein-3 (IGFBP-3). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29(5): 701-11.
 25. Singh B, Charkowicz D, Mascarenhas D. Insulin-like growth factor-independent effects mediated by a C-terminal metal-binding domain of insulin-like growth factor binding protein-3. *J Biol Chem* 2004; 279(1): 477-87.
 26. Baxter RC. IGF binding proteins in cancer: Mechanistic and clinical insights. *Nat Rev Cancer* 2014; 14(5): 329-41.
 27. Firth SM, Baxter RC. Characterisation of recombinant glycosylation variants of insulin-like growth factor binding protein-3. *J Endocrinol* 1999; 160(3): 379-87.
 28. Baricevic I, Masnikosa R, Lagundzin D, Golubovic V, Nedic O. Alterations of insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) glycosylation in patients with breast tumours. *Clin Biochem* 2010; 43(9): 725-31.
 29. Coverley JA, Baxter RC. Phosphorylation of insulin-like growth factor binding proteins. *Mol Cell Endocrinol* 1997; 128(1-2): 1-5.
 30. Yamada PM, Lee KW. Perspectives in mammalian IGFBP-3 biology: local vs. systemic action. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009; 296(5): C954-C976.
 31. Perks CM, Holly JM. Epigenetic regulation of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in cancer. *J Cell Commun Signal* 2015; 9(2): 159-66.
 32. Helle SI, Geisler S, Aas T, Paulsen T, Holly JM, Lonning PE. Plasma insulin-like growth factor binding protein-3 proteolysis is increased in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2001; 85(1): 74-7.
 33. Booth BA, Boes M, Bar RS. IGFBP-3 proteolysis by plasmin, thrombin, serum: Heparin binding, IGF binding, and structure of fragments. *Am J Physiol* 1996; 271(3 Pt 1): E465-E470.
 34. Gigeck CO, Leal MF, Lisboa LC, Silva PN, Chen ES, Lima EM, et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 gene methylation and protein expression in gastric adenocarcinoma. *Growth Horm IGF Res* 2010; 20(3): 234-8.
 35. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(18): 1472-89.
 36. Tripathi G, Salih DA, Drozd AC, Cosgrove RA, Cobb LJ, Pell JM. IGF-independent effects of insulin-like growth factor binding protein-5 (IGFBP5) in vivo. *FASEB J* 2009; 23(8): 2616-26.
 37. Oh Y. IGF-independent regulation of breast cancer growth by IGF binding proteins. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 47(3): 283-93.
 38. Vestey SB, Perks CM, Sen C, Calder CJ, Holly JM, Winters ZE. Immunohistochemical expression of insulin-like growth factor binding protein-3 in invasive breast cancers and ductal carcinoma in situ: implications for clinicopathology and patient outcome. *Breast Cancer Res* 2005; 7(1): R119-R129.
 39. Takaoka M, Kim SH, Okawa T, Michaylira CZ, Stairs DB, Johnstone CN, et al. IGFBP-3 regulates esophageal tumor growth through IGF-dependent and independent mechanisms. *Cancer Biol Ther* 2007; 6(4): 534-40.
 40. Oh Y, Muller HL, Lamson G, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factor (IGF)-independent action of IGF-binding protein-3 in Hs578T human breast cancer cells. Cell surface binding and growth inhibition. *J Biol Chem* 1993; 268(20): 14964-71.
 41. Lee KW, Liu B, Ma L, Li H, Bang P, Koeffler HP, et al. Cellular internalization of insulin-like growth factor binding protein-3: distinct endocytic pathways facilitate re-uptake and nuclear localization. *J Biol Chem* 2004; 279(1): 469-76.
 42. Micutkova L, Hermann M, Offterdinger M, Hess MW, Matscheski A, Pircher H, et al. Analysis of the cellular uptake and nuclear delivery of insulin-like growth

- factor binding protein-3 in human osteosarcoma cells. *Int J Cancer* 2012; 130(7): 1544-57.
43. Schedlich LJ, Le Page SL, Firth SM, Briggs LJ, Jans DA, Baxter RC. Nuclear import of insulin-like growth factor-binding protein-3 and -5 is mediated by the importin beta subunit. *J Biol Chem* 2000; 275(31): 23462-70.
 44. Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear Receptors, RXR, and the Big Bang. *Cell* 2014; 157(1): 255-66.
 45. Wei LN. Retinoid receptors and their coregulators. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43: 47-72.
 46. Lee KW, Ma L, Yan X, Liu B, Zhang XK, Cohen P. Rapid apoptosis induction by IGFBP-3 involves an insulin-like growth factor-independent nucleomitochondrial translocation of RXRalpha/Nur77. *J Biol Chem* 2005; 280(17): 16942-8.
 47. Liu B, Lee HY, Weinzimer SA, Powell DR, Clifford JL, Kurie JM, et al. Direct functional interactions between insulin-like growth factor-binding protein-3 and retinoid X receptor-alpha regulate transcriptional signaling and apoptosis. *J Biol Chem* 2000; 275(43): 33607-13.
 48. Tyagi S, Gupta P, Saini AS, Kaushal C, Sharma S. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Technol Res* 2011; 2(4): 236-40.
 49. Lefterova MI, Haakonsson AK, Lazar MA, Mandrup S. PPARgamma and the global map of adipogenesis and beyond. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25(6): 293-302.
 50. Chan SS, Schedlich LJ, Twigg SM, Baxter RC. Inhibition of adipocyte differentiation by insulin-like growth factor-binding protein-3. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296(4): E654-E663.
 51. Pon CK, Firth SM, Baxter RC. Involvement of insulin-like growth factor binding protein-3 in peroxisome proliferator-activated receptor gamma-mediated inhibition of breast cancer cell growth. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 399: 354-61.
 52. Kim SY, Kim MS, Lee MK, Kim JS, Yi HK, Nam SY, et al. PPARgamma induces growth inhibition and apoptosis through upregulation of insulin-like growth factor-binding protein-3 in gastric cancer cells. *Braz J Med Biol Res* 2015; 48(3): 226-33.
 53. Safe S, Kim K, Li X, Lee S. NR4A orphan receptors and cancer. *Nucl Recept Signal* 2011; 9: e002.
 54. Hsu HC, Zhou T, Mountz JD. Nur77 family of nuclear hormone receptors. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3(4): 413-23.
 55. To SK, Zeng JZ, Wong AS. Nur77: A potential therapeutic target in cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2012; 16(6): 573-85.
 56. Lee KW, Cobb LJ, Paharkova-Vatchkova V, Liu B, Milbrandt J, Cohen P. Contribution of the orphan nuclear receptor Nur77 to the apoptotic action of IGFBP-3. *Carcinogenesis* 2007; 28(8): 1653-8.
 57. Agostini-Dreyer A, Jetzt AE, Stires H, Cohick WS. Endogenous IGFBP-3 mediates intrinsic apoptosis through modulation of Nur77 phosphorylation and nuclear export. *Endocrinology* 2015; 156(11): 4141-51.
 58. Fleet JC, DeSmet M, Johnson R, Li Y. Vitamin D and cancer: A review of molecular mechanisms. *Biochem J* 2012; 441(1): 61-76.
 59. Carlberg C, Campbell MJ. Vitamin D receptor signaling mechanisms: Integrated actions of a well-defined transcription factor. *Steroids* 2013; 78(2): 127-36.
 60. Haussler MR, Haussler CA, Bartik L, Whitfield GK, Hsieh JC, Slater S, et al. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention. *Nutr Rev* 2008; 66(10 Suppl 2): S98-112.
 61. Li J, Jin D, Fu S, Mei G, Zhou J, Lei L, et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 modulates osteoblast differentiation via interaction with vitamin D receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 436(4): 632-7.
 62. Malinen M, Ryyanen J, Heinaniemi M, Vaisanen S, Carlberg C. Cyclical regulation of the insulin-like growth factor binding protein 3 gene in response to 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Nucleic Acids Res* 2011; 39(2): 502-12.
 63. Kim JH, Choi DS, Lee OH, Oh SH, Lippman SM, Lee HY. Antiangiogenic antitumor activities of IGFBP-3 are mediated by IGF-independent suppression of Erk1/2 activation and Egr-1-mediated transcriptional events. *Blood* 2011; 118(9): 2622-31.
 64. Hague A, Manning AM, Hanlon KA, Huschtscha LI, Hart D, Paraskeva C. Sodium butyrate induces apoptosis in human colonic tumour cell lines in a p53-independent pathway: implications for the possible role of dietary fibre in the prevention of large-bowel cancer. *Int J Cancer* 1993; 55(3): 498-505.
 65. Collard TJ, Guy M, Butt AJ, Perks CM, Holly JM, Paraskeva C, et al. Transcriptional upregulation of the insulin-like growth factor binding protein IGFBP-3 by sodium butyrate increases IGF-independent apoptosis in human colonic adenoma-derived epithelial cells. *Carcinogenesis* 2003; 24(3): 393-401.
 66. Spagnoli A, Torello M, Nagalla SR, Horton WA, Pattee P, Hwa V, et al. Identification of STAT-1 as a molecular target of IGFBP-3 in the process of chondrogenesis. *J Biol Chem* 2002; 277(21): 18860-7.
 67. Shahjee HM, Kefas B, Bhattacharyya N, Radwan MK. Signal Transduction Pathways Mediated by Secreted and Non-secreted Forms of intact Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3) and its 1-97 N-terminal Fragment in PC-3 Human Prostate Cancer Cells. *J Cancer Ther* 2013; 4(8).
 68. Bhattacharyya N, Pechhold K, Shahjee H, Zappala G, Elbi C, Raaka B, et al. Nonsecreted insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) can induce apoptosis in human prostate cancer cells by IGF-independent mechanisms without being concentrated in the nucleus. *J Biol Chem* 2006; 281(34): 24588-601.
 69. Natsuzaka M, Kinugasa H, Kagawa S, Whelan KA, Naganuma S, Subramanian H, et al. IGFBP3 promotes esophageal cancer growth by suppressing oxidative stress in hypoxic tumor microenvironment. *Am J Cancer Res* 2014; 4(1): 29-41.
 70. Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF-kappaB signaling in inflammation and cancer. *Mol Cancer* 2013; 12: 86.
 71. Han J, Jogie-Brahim S, Harada A, Oh Y. Insulin-like growth factor-binding protein-3 suppresses tumor

- growth via activation of caspase-dependent apoptosis and cross-talk with NF-kappaB signaling. *Cancer Lett* 2011; 307(2): 200-10.
72. Naspi A, Panasiti V, Abbate F, Roberti V, Devirgiliis V, Curzio M, et al. Insulin-like-growth-factor-binding-protein-3 (IGFBP-3) contrasts melanoma progression in vitro and in vivo. *PLoS One* 2014; 9(6): e98641.
73. El-Deiry WS. The role of p53 in chemosensitivity and radiosensitivity. *Oncogene* 2003; 22(47): 7486-95.
74. Bieging KT, Mello SS, Attardi LD. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression. *Nat Rev Cancer* 2014; 14(5): 359-70.
75. Rajah R, Valentini B, Cohen P. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 induces apoptosis and mediates the effects of transforming growth factor-beta1 on programmed cell death through a p53- and IGF-independent mechanism. *J Biol Chem* 1997; 272(18): 12181-8.
76. Leal SM, Huang SS, Huang JS. Interactions of high affinity insulin-like growth factor-binding proteins with the type V transforming growth factor-beta receptor in mink lung epithelial cells. *J Biol Chem* 1999; 274(10): 6711-7.
77. Massague J. TGFbeta signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13(10): 616-30.
78. Fanayan S, Firth SM, Butt AJ, Baxter RC. Growth inhibition by insulin-like growth factor-binding protein-3 in T47D breast cancer cells requires transforming growth factor-beta (TGF-beta) and the type II TGF-beta receptor. *J Biol Chem* 2000; 275(50): 39146-51.
79. Lillis AP, Van Duyn LB, Murphy-Ullrich JE, Strickland DK. LDL receptor-related protein 1: unique tissue-specific functions revealed by selective gene knockout studies. *Physiol Rev* 2008; 88(3): 887-918.
80. Huang SS, Ling TY, Tseng WF, Huang YH, Tang FM, Leal SM, et al. Cellular growth inhibition by IGFBP-3 and TGF-beta1 requires LRP-1. *FASEB J* 2003; 17(14): 2068-81.
81. Pampusch MS, Kamanga-Sollo E, Hathaway MR, White ME, Dayton WR. Low-density lipoprotein-related receptor protein 1 (LRP-1) is not required for insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) to suppress L6 myogenic cell proliferation. *Domest Anim Endocrinol* 2011; 40(4): 197-204.
82. Grkovic S, O'Reilly VC, Han S, Hong M, Baxter RC, Firth SM. IGFBP-3 binds GRP78, stimulates autophagy and promotes the survival of breast cancer cells exposed to adverse microenvironments. *Oncogene* 2013; 32(19): 2412-20.
83. Lomax ME, Folkes LK, O'Neill P. Biological consequences of radiation-induced DNA damage: relevance to radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013; 25(10): 578-85.
84. Rastogi RP, Richa, Kumar A, Tyagi MB, Sinha RP. Molecular mechanisms of ultraviolet radiation-induced DNA damage and repair. *J Nucleic Acids* 2010; 2010: 592980.
85. Achary MP, Jaggernauth W, Gross E, Alfieri A, Klinger HP, Vikram B. Cell lines from the same cervical carcinoma but with different radiosensitivities exhibit different cDNA microarray patterns of gene expression. *Cytogenet Cell Genet* 2000; 91(1-4): 39-43.
86. Zhao L, He LR, Xi M, Cai MY, Shen JX, Li QQ, et al. Nimotuzumab promotes radiosensitivity of EGFR-overexpression esophageal squamous cell carcinoma cells by upregulating IGFBP-3. *J Transl Med* 2012; 10: 249.
87. Lin MZ, Marzec KA, Martin JL, Baxter RC. The role of insulin-like growth factor binding protein-3 in the breast cancer cell response to DNA-damaging agents. *Oncogene* 2014; 33(1): 85-96.
88. Ingermann AR, Yang YF, Han J, Mikami A, Garza AE, Mohanraj L, et al. Identification of a novel cell death receptor mediating IGFBP-3-induced anti-tumor effects in breast and prostate cancer. *J Biol Chem* 2010; 285(39): 30233-46.
89. Kashyap MK. Role of insulin-like growth factor-binding proteins in the pathophysiology and tumorigenesis of gastroesophageal cancers. *Tumour Biol* 2015; 36(11): 8247-57.
90. D'Addio F, La RS, Maestroni A, Jung P, Orsenigo E, Ben NM, et al. Circulating IGF-I and IGFBP3 Levels Control Human Colonic Stem Cell Function and Are Disrupted in Diabetic Enteropathy. *Cell Stem Cell* 2015; 17(4): 486-98.
91. Cheng CW, Yilmaz OH. IGFBP3 and T1D: Systemic Factors in Colonic Stem Cell Function and Diabetic Enteropathy. *Cell Stem Cell* 2015; 17(4): 379-80.

The Interaction of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3 (IGFBP-3) in Insulin-Like Growth Factor (IGF)-Independent System

Amir Ansari¹, Ali Gheysarzadeh², Mohammad Reza Mofid³

Review Article

Abstract

Insulin-like growth factor-binding protein 3 (IGFBP-3) is the most abundant IGFBP in circulation, interacts with high affinity to IGFs altering their function. Emerging evidence has indicated that IGFBP3 mostly involved in human disease such as diabetes, Alzheimer's disease, and cancer. It has been determined that IGFBP3 expression is decreased in various cancer cell lines by promoter methylation and proteases digestion. Therefore, bioavailable form of IGF-I increases in circulation promoting the tumorigenesis and progression of cancer. IGFBP3 function in cancer suppressing can be divided in two ways: IGF-dependent, and IGF-independent action. Recently it has been shown that IGFBP3 has vital roles independent of IGFs. Despite decades of unremitting research, this function of IGFBP-3 has not been clarified. However, it has been suggested that IGFBP3 independently can bind to its receptors in the nucleus including retinoid receptors (RXRs) peroxisome proliferator activated receptors (PPAR γ), Nur77 vitamin D response (VDR), and/or cell surface receptors such as transmembrane protein 219 (TMEM219), low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP-1), and epidermal growth factor receptor (EGFR) inducing apoptosis. In this review, we described further mechanisms of IGF-independent action of IGFBP3.

Keywords: Insulin-like growth factor binding protein 3, Apoptosis, Cancer

Citation: Ansari A, Gheysarzadeh A, Mofid MR. **The Interaction of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3 (IGFBP-3) in Insulin-Like Growth Factor (IGF)-Independent System.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(451): 1452-61.

1- MSc Student, Department of Medical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- PhD Student, Department of Medical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Medical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences AND Bioinformatics Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mohammad Reza Mofid, Email: mofid@pharm.mui.ac.ir

Editorial Board (In alphabetical order)

1. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada
2. **Ali Akhavan** MD, Assistant Professor of Radiotherapy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3. **Mohammadreza Akhlaghi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
6. **Saeid Andalib Jortani** MD, Professor of Pathology, Leuis Weil University, USA
7. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Associate Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
8. **Majid Berekatain** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
9. **Ken Bassett** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
10. **Ahmad Chitsaz** MD, Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
11. **Afsoon Emami** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
12. **Shahin Emami** Department of Biochemistry, Saint Antoine Hospital, Paris, France
13. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
14. **Faramarz Esmailbeigi** MD, Professor of Endocrinology, School of Medicine, California, USA
15. **Ahmad Esmailzadeh** PhD, Professor of Nutrition, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
16. **Ziba Farajzadegan** MD, Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
17. **Aziz Gahari** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
18. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
19. **Mostafa Hashemi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
20. **Saied Morteza Heidari** MD, Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
21. **Ali Hekmatnia** MD, Professor of Radiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
22. **Fariba Iraji** MD, Professor of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
23. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
24. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics & Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
25. **Majid Kheirollahi** PhD, Associate Professor of Genetics and Molecular Biology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
26. **Parvin Mahzooni** MD, Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
27. **Marjan Mansourian** PhD, Assistant Professor of Epidemiology and Biostatistics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
28. **Mohammad Mardani** MD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
29. **Mehdi Modares** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
30. **Etiye Moghisi** MD, Professor of Endocrinology, Endocrine and Metabolism Research Center, USA
31. **Mohammadreza Nourbakhsh** PhD, Professor of Physiotherapy, Georgia, USA
32. **Farzin Pourfarzad** PhD, Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands
33. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
34. **Maryam Radahmadi** PhD, Assistant Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
35. **Hassan Razmju** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
36. **Reza Rouzbahani** MD, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
37. **Masih Saboori** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
38. **Mohammad Reza Safavi** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
39. **Rasoul Salehi** PhD, Assistant Professor of Genetics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
40. **Mansour Sholevar** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
41. **Mohammadreza Sharifi** MD, PhD, Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
42. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 35, No. 451, 3rd Week December 2017

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

Email: publications@mui.ac.ir

Office:

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

Tel/fax: +98 31 37922291

Email: jims@med.mui.ac.ir

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

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

FaRa Publishing House (Farzanegan Radandish)

Email: farapublications@gmail.com

<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

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