

مقاله های پژوهشی

- مقایسه‌ی تأثیر ترکیب سه داروی دگزامتازون، کتامین و فتانیل با متوکلوپرامید، کتامین و فتانیل بر درد بعد از عمل بیماران کاندید کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیکی ۱۵۵۰
سید مرتضی حیدری، سید جلال هاشمی، فرشاد بابامیر
- مقایسه‌ی اثرات داروهای تجویز شده بر رخداد و تعداد حملات بیماران مبتلا به Multiple Sclerosis ۱۵۵۷
مرجان جمالیان، وحید شایگان‌نژاد، سلیمان خیری، مرتضی سدهی، امید میرمسیب
- تعیین الگوی بیشترین مقدار درخواست خون در اعمال جراحی قلب در بیمارستان شهید چمران اصفهان، ۹۳-۱۳۹۱ ۱۵۶۴
مجتبی منصور، غلامرضا معصومی، سمیرا خلیلی
- بررسی ارتباط بین سطح سرمی پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا و عملکرد باقی مانده‌ی کلیه در بیماران دیالیز صفاقی در طی یک سال ۱۵۷۲
شیوا صیرفیان، مؤگان مرتضوی، آزاده فالاحت‌کار
- بررسی فراوانی ژن‌های پلاسمیدی مقاومت به کینولون qepA و aac(6)-Ib-cr در جدایه‌های Klebsiella Pneumoniae بیماران مبتلا به عفونت ادراری در یزد ۱۵۷۹
گلنار ایزدی، هنگامه زندی، امین دهقان بنادک‌کو، سحرالسادات عمادی، محمود و کیلی، اکرم آستانی
- مطالعه‌ی ارتباط بین چند شکلی توالی تکراری CA در ژن c-src با خطر ابتلا به سرطان پروستات ۱۵۸۷
محمدامین اژه‌ای، منوچهر توسلی، سمین همتی، فروزان صفری
- اثر اریتروپویتین بر آپوپتوز نورونی در شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ در رت‌های آزایمیری شده با استرپتوزوسین ۱۵۹۳
مولود شبرنگ، بهمن رشیدی، حجت‌اله علایی، محمدرضا شریفی، پرهام رئیسی

Original Articles

- Comparison of the Effect of Combination of Dexamethasone, Ketamine, and Fentanyl with Combination of Metoclopramide, Ketamine, and Fentanyl on Postoperative Pain in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy 1556
Seyed Morteza Heidari, Seyed Jalal Hashemi, Farshad Babamir
- Comparison Effect of Prescription Drugs on the Occurrence and the Number of Attacks in Patients with Multiple Sclerosis 1563
Marjan Jamalian, Vahid Shaygannejad, Soleiman Kheiri, Morteza Sedehi, Omid Mirmosayyeb
- Pattern of Maximum Demand Blood in Cardiac Surgeries in Shahid Chamran Hospital, Isfahan, Iran, during 2011-2014 1571
Mojtaba Mansouri, Gholamreza Masoumi, Samira Khalili
- The Relationship between Serum Level of High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) and Residual Renal Function in Patients under Peritoneal Dialysis during One Year 1578
Shiva Seirafian, Mojgan Mortazavi, Azadeh Falahatkar
- Frequency of qepA and aac(6)-Ib-cr Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Genes in Klebsiella Pneumoniae isolated from Patients with Urinary Tract Infection in Yazd City, Iran 1586
Golnar Izadi, Hengameh Zandi, Amin Dehghan-Banadkouki, Sahar Sadat Emadi, Mahmoud Vakili, Akram Astani
- Association between the Length of a CA Dinucleotide Repeat in the c-src Gene and Risk of Prostate Cancer ... 1592
Mohammad Amin Ezhehi, Manoochehr Tavassoli, Simin Hematti, Forouzan Safari
- The Effect of Erythropoietin on Neuronal Apoptosis in Hippocampal Dentate Gyrus in Streptozotocin-Induced Alzheimer's Disease in Rats 1598
Moloud Shabrang, Bahman Rashidi, Hojjatallah Alaei, Mohammad Reza Sharifi, Parham Reisi



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و پنجم، شماره (۴۵۴)، هفته دوم دی ماه 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 وسنا (فرزادگان راندیش)
Email: farapublications@gmail.com
http://farapub.com

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

صاحب امتیاز:

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: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱ تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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



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: Tailor 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

مقایسه‌ی تأثیر ترکیب سه داروی دگزامتازون، کتامین و فنتانیل با متوکلوپرامید، کتامین و فنتانیل بر درد بعد از عمل بیماران کاندید کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک..... ۱۵۵۰

سید مرتضی حیدری، سید جلال هاشمی، فرشاد بابامیر

مقایسه‌ی اثرات داروهای تجویز شده بر رخداد و تعداد حملات بیماران مبتلا به Multiple Sclerosis..... ۱۵۵۷

مرجان جمالیان، وحید شایگان‌نژاد، سلیمان خیری، مرتضی سدهی، امید میرمسیب

تعیین الگوی بیشترین مقدار درخواست خون در اعمال جراحی قلب در بیمارستان شهید چمران اصفهان، ۹۳-۱۳۹۱..... ۱۵۶۴

مجتبی منصور، غلامرضا معصومی، سمیرا خلیلی

بررسی ارتباط بین سطح سرمی پروتئین واکشنر C با حساسیت بالا و عملکرد باقی مانده‌ی کلیه در بیماران دیالیز صفاقی در طی یک سال..... ۱۵۷۲

شیوا صیرفیان، مژگان مرتضوی، آزاده فلاح‌کار

بررسی فراوانی ژن‌های پلاسمیدی مقاومت به کینولون qepA و aac(6')-Ib-cr در جدایه‌های *Klebsiella Pneumoniae* بیماران مبتلا

به عفونت ادراری در یزد..... ۱۵۷۹

گلنار ایزدی، هنگامه زندی، امین دهقان بنادکوک، سحرالسادات عمادی، محمود وکیلی، اکرم آستانی

مطالعه‌ی ارتباط بین چند شکلی توالی تکراری CA در ژن c-src با خطر ابتلا به سرطان پروستات..... ۱۵۸۷

محمدامین اژه‌ای، منوچهر توسلی، سیمین همتی، فروزان صفری

اثر اریتروپویتین بر آپوپتوز نورونی در شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ در رت‌های آلزایمری شده با استرپتوزوسین..... ۱۵۹۳

مولود شبرنگ، بهمن رشیدی، حجت‌اله علایی، محمدرضا شریفی، پرهام رئیسی

مقایسه‌ی تأثیر ترکیب سه داروی دگزامتازون، کتامین و فنتانیل با متوکلوپرامید، کتامین و فنتانیل بر درد بعد از عمل بیماران کاندید کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک

سید مرتضی حیدری^۱، سید جلال هاشمی^۱، فرشاد بابامیر^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: درد بعد از عمل کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک، واکنش فیزیولوژیک پیچیده‌ای است که می‌تواند با عوارض شدید در ارگان‌های مختلف مرتبط باشد. از این رو، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، مقایسه‌ی اثرات ترکیب دگزامتازون، فنتانیل و کتامین با ترکیب متوکلوپرامید، فنتانیل و کتامین بر درد بعد از عمل در بیماران کاندید کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک بود.

روش‌ها: در این پژوهش کارآزمایی بالینی دو سوکور تصادفی، ۹۶ بیمار کاندید عمل کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک با طیف سنی ۱۸ تا ۸۰ سال، به طور تصادفی در سه گروه قرار گرفتند. گروه اول، ۰/۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم دگزامتازون، ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین و ۰/۵ میکروگرم بر کیلوگرم فنتانیل، گروه دوم، ۱۰ میلی‌گرم متوکلوپرامید، ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین و ۰/۵ میکروگرم فنتانیل و گروه سوم تنها داروهای القای بیهوشی دریافت کرد. میزان درد و تهوع با استفاده از معیار Visual analog scale (VAS) و همچنین، تعداد دفعات استفراغ و میزان ماده‌ی ضد تهوع و مخدر دریافتی در ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: میانگین امتیاز درد در ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از جراحی به طور معنی‌داری در گروه اول کمتر از سایر گروه‌ها بود ($P < 0.05$). میزان مخدر مصرفی بعد از عمل ۲ و ۶ ساعت بعد از جراحی در گروه اول به طور معنی‌داری کمتر از سایر گروه‌ها بود ($P < 0.05$). میانگین امتیاز تهوع و مصرف داروی ضد تهوع در گروه دوم به طور معنی‌داری کمتر از سایر گروه‌ها بود ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: ترکیب سه داروی دگزامتازون، کتامین و فنتانیل به طور معنی‌داری درد بعد از عمل را در بیماران کاندید عمل کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک کاهش می‌دهد. گرچه این تأثیر فقط به طور نسبی با ترکیب سه داروی متوکلوپرامید، کتامین و فنتانیل به دست آمد. هر دو ترکیب دارویی به طور معنی‌داری منجر به کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی می‌شود.

واژگان کلیدی: کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک، درد بعد از عمل، دگزامتازون، متوکلوپرامید، فنتانیل، کتامین

ارجاع: حیدری سید مرتضی، هاشمی سید جلال، بابامیر فرشاد. مقایسه‌ی تأثیر ترکیب سه داروی دگزامتازون، کتامین و فنتانیل با متوکلوپرامید، کتامین و فنتانیل بر درد بعد از عمل بیماران کاندید کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۴): ۱۵۵۶-۱۵۵۰

درد بعد از عمل باعث بروز عوارض متعددی در ارگان‌های مختلف بدن می‌شود که از آن جمله می‌توان به آتلکتازی، هیپوکسی و هیپرکاپنی ناشی از تهویه‌ی ناکافی، افزایش فشار خون و ضربان قلب، ایسکمی میوکارد، دیس‌ریتمی قلبی، هیپرگلیسمی، احتباس آب و نمک، تضعیف سیستم ایمنی، افزایش چسبندگی پلاکت‌ها و انعقادپذیری، ایلئوس و احتباس ادراری اشاره نمود (۲). از این رو، شدت درد بعد از عمل و نحوه‌ی کنترل آن در پیشگیری و درمان این

مقدمه

درد بعد از عمل، یک واکنش فیزیولوژیک پیچیده به دنبال آسیب و ادم ناشی از عمل جراحی است. بیماران اغلب درد بعد از عمل را به عنوان مهم‌ترین عامل ترس از عمل جراحی ذکر می‌کنند. دردهای کنترل نشده‌ی پس از عمل، سبب ایجاد عوارض جسمی و روحی در بیماران می‌شود و ضمن افزایش مرگ و میر و هزینه‌های درمانی، موجب کاهش رضایتمندی آنان از نظام درمانی می‌گردد (۱).

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

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

می‌گردد نیز می‌تواند با اثرات ضد درد همراه باشد (۱۰). از آن‌جایی که بروز درد ناشی از مکانیسم‌های متعددی می‌باشد، کنترل آن در اغلب موارد با چند دارو صورت می‌گیرد. با این حال، تاکنون تحقیقی به طور هم‌زمان تأثیر داروهای فنتانیل، کتامین، دگزامتازون و متوکلوپرامید را بر روی درد پس از عمل بیماران تحت عمل کوله‌سیستکتومی بررسی نکرده است. از این‌رو، پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر سه داروی کتامین، فنتانیل و دگزامتازون با کتامین، فنتانیل و متوکلوپرامید بر روی درد بعد از عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد انجام شد.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سوکور شاهددار، ۹۶ بیمار با II کاندید جراحی الکتیو کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک مراجعه کننده به بیمارستان الزهرا (س) اصفهان به صورت تصادفی انتخاب شدند. معیارهای ورود شامل کاندید عمل جراحی الکتیو کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک، سن بین ۱۸ تا ۸۰ سال و رضایت جهت ورود به مطالعه بود. نیاز به عمل جراحی اورژانسی، تغییر عمل جراحی لاپاراسکوپیک به جراحی باز، نیاز به تزریق فرآورده‌های خونی، عدم رضایت جهت ادامه‌ی مطالعه، سابقه‌ی بیماری‌های قلبی-عروقی، صرع، افزایش مایع مغزی-نخاعی، پرفشاری خون، تست‌های کبدی مختل، سکنه‌ی مغزی، سابقه‌ی حساسیت به داروهای مورد مطالعه، عدم امکان بررسی متغیرهای مورد بررسی تا پایان مطالعه، سابقه‌ی بیماری روانی و اعتیاد به مواد مخدر، حساسیت و یا عوارض شدید به هرکدام از داروهای استفاده شده در حین مطالعه و نیز بیمارانی که پس از انجام عمل جراحی تشخیص دیگری به غیر از کوله‌سیستیت داشتند، به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شد. تمام مراحل مطالعه و همچنین، عوارض احتمالی آن برای بیماران توضیح داده شد و سپس رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه از تمامی آن‌ها کسب گردید. پروتکل مطالعه در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب شد.

۹۶ بیمار کاندید جراحی الکتیو کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک به صورت تصادفی ساده به سه گروه مساوی تقسیم شدند. گروه اول داروهای کتامین، فنتانیل و دگزامتازون و گروه دوم داروهای کتامین، فنتانیل و متوکلوپرامید را دریافت کردند و به عنوان گروه هدف در نظر گرفته شدند و گروه سوم بدون داروی اضافی دریافتی و به عنوان گروه شاهد بررسی شدند. القای بیهوشی با تزریق ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم تیوپنتال سدیم، ۰/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم آتراکوریوم و ۲ میکروگرم بر کیلوگرم فنتانیل انجام شد و ادامه‌ی بیهوشی با گاز

عوارض از اهمیت بسیار جدی برخوردار است. جراحی موجب صدمات موضعی به بافت و در نتیجه، رها شدن مواد دردزا شامل پروستاگلاندین‌ها، هیستامین، سروتونین، برادی‌کینین، استیل‌کولین، اسید لاکتیک، یون هیدروژن، پتاسیم و ماده‌ی P می‌گردد که منجر به تحریک و افزایش حساسیت گیرنده‌های درد می‌شود (۳).

به دنبال جراحی کوله‌سیستکتومی، ممکن است عوارض مختلفی ایجاد شود و یکی از مهم‌ترین آن‌ها، درد پس از عمل می‌باشد که در روش لاپاراسکوپیک به دلیل برش‌های کوچک‌تر، عدم قطع اعصاب بین‌دنده‌ای و عضلات جدار شکم، میزان درد کمتر از روش باز می‌باشد، اما هنوز هم در این بیماران درد پس از عمل جراحی (هرچند کمتر) به علل مختلفی وجود دارد (۴). درد این بیماران می‌تواند در محل عمل جراحی و یا به صورت انتشاری به شانه‌ی راست باشد که عوامل متعددی از جمله رخدادهای مکانیکی مانند تحت کشش قرار گرفتن ارگان‌های مختلف، تغییر دما، تغییرات شیمیایی در محیط اعصاب انتهایی و ایسکمی ارگان‌های مختلف، محرک درد شکم هستند (۵).

یکی از روش‌های تسکین درد که به‌تازگی در مورد آن تحقیقات بسیاری صورت گرفته است، بی‌دردی پیشگیرانه می‌باشد که در واقع، تجویز ضد درد قبل از ایجاد تحریک دردناک و آزاد شدن واسطه‌های درد است. در این روش از داروهای گوناگونی مانند مخدرها، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، کورتیکواستروئیدها، داروهای بیهوشی و... استفاده می‌شود که نتایج متناقضی را در مورد زمان تزریق این داروها به همراه داشته است (۶).

فنتانیل یک مخدر سنتتیک است که به طور گسترده به عنوان پیش‌دارو جهت کاهش اضطراب و کاهش درد ناشی از عمل جراحی طی القای بیهوشی عمومی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو به دلیل شروع اثر سریع، مدت اثر کوتاه، بی‌دردی شدید، پایداری قلبی-عروقی و آزادسازی اندک هیستامین، همواره مد نظر متخصصان بیهوشی بوده است و کاربرد گسترده و ویژه‌ای در این بخش دارد (۷). به طور مشابه، کتامین نیز یک داروی بیهوشی می‌باشد، اما گزارش‌های متعددی در مورد استفاده از دوز کم آن به عنوان مهار کننده‌ی گیرنده‌های ان متیل دآسپاراتات (N-methyl D-aspartate یا NMDA) و ممانعت از انتقال درد از طریق فیبرهای درد به سیستم اعصاب مرکزی و تسکین درد بیماران ارایه شده است (۸)؛ در حالی که داروهای کورتیکواستروئیدی مانند دگزامتازون نیز می‌تواند از طریق کاهش التهاب ایجاد شده حین عمل، باعث کاهش درد در این بیماران شود (۹).

از طرف دیگر، نتایج نشان داده است داروی متوکلوپرامید که به منظور کاهش تهوع در بیماران تحت عمل کوله‌سیستکتومی استفاده

ارتباط بین متغیرهای کمی از همبستگی Spearman و Pearson و جهت توزیع و ارتباط بین متغیرهای کیفی نیز از آزمون χ^2 استفاده گردید. داده‌ها بر اساس میانگین و انحراف معیار و تعداد و درصد بیان شد. در نهایت، داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. $P < ۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۹۶ بیمار کاندید جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک وارد مطالعه شدند و در سه گروه قرار گرفتند. میانگین سنی گروه اول $۱۰/۲۵ \pm ۴۰/۳۳$ سال، گروه دوم $۱۲/۹۸ \pm ۴۰/۹۳$ سال و گروه سوم $۱۱/۰۵ \pm ۴۱/۹۶$ سال بود. تفاوت معنی‌داری بین سه گروه از نظر سن وجود نداشت ($P = ۰/۸۶۰$). $۲۴/۲$ درصد بیماران گروه اول، $۲۷/۳$ درصد بیماران گروه دوم و $۲۱/۲$ درصد بیماران گروه سوم را مردان تشکیل دادند که تفاوت معنی‌داری را بین سه گروه از نظر جنسیت نشان نداد ($P = ۰/۸۴۰$). میانگین میزان درد در زمان‌های ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی در گروه اول به طور معنی‌داری کمتر از دو گروه دیگر مشاهده شد ($P < ۰/۰۵۰$). میانگین داروی مخدر دریافتی در زمان‌های ۲ و ۶ ساعت بعد از عمل جراحی در گروه اول کمتر از گروه دوم و در گروه دوم نیز کمتر از گروه سوم بود ($P < ۰/۰۵۰$). با این وجود، تفاوت معنی‌داری بین سه گروه در زمان‌های ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی از نظر مقدار داروی مخدر دریافتی وجود نداشت ($P > ۰/۰۵۰$). میزان تهوع در زمان‌های ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی در گروه دوم به طور معنی‌داری کمتر از دو گروه دیگر بود ($P < ۰/۰۵۰$). میانگین داروی ضد تهوع استفاده شده در هر چهار زمان مورد بررسی در گروه دوم به طور معنی‌داری کمتر از میزان آن در دو گروه دیگر به دست آمد ($P < ۰/۰۵۰$). با این وجود، تفاوت معنی‌داری بین سه گروه از نظر تعداد دفعات استفراغ در هر چهار زمان مورد بررسی یافت نشد ($P > ۰/۰۵۰$) (جدول ۱).

مدت عمل جراحی گروه اول به طور معنی‌داری کمتر از دو گروه دیگر به طول انجامید ($P = ۰/۰۴۰$). مدت زمان بین اتمام عمل جراحی تا اکستوباسیون بیماران در گروه اول کمتر از دو گروه دیگر و در گروه دوم نیز کمتر از گروه شاهد بود ($P < ۰/۰۱۰$). همچنین، مدت زمان اقامت بیماران گروه اول در ریکاوری، کمتر از دو گروه دیگر به دست آمد ($P = ۰/۰۲۰$)؛ در حالی که تفاوت معنی‌داری بین سه گروه از نظر مدت زمان اتمام عمل جراحی تا زمان درخواست اولین دوز مخدر اضافی وجود نداشت ($P = ۰/۰۹۰$) (جدول ۲).

استنشاقی ایزوفلوران در حد Minimum alveolar concentration (MAC) و مورفین وریدی با دوز $۰/۱$ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. سپس به گروه اول، ۱۰ میلی‌گرم متوکلوپرامید همراه با $۰/۳$ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین و $۰/۵$ میکروگرم بر کیلوگرم فنتانیل و به گروه دوم نیز $۰/۱۵$ میلی‌گرم بر کیلوگرم دکزامتازون همراه با $۰/۳$ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین و $۰/۵$ میکروگرم بر کیلوگرم فنتانیل پنج دقیقه قبل از برش جراحی به صورت داخل وریدی تزریق گردید. این در حالی است که به گروه شاهد داروی اضافی غیر از داروهای بیهوشی تزریق نشد.

فشار خون سیستولیک و دیاستولیک همه‌ی بیماران قبل از القای بیهوشی اندازه‌گیری و به عنوان فشار خون پایه ثبت گردید و علاوه بر این، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و ضربان قلب همه‌ی بیماران تا انتهای جراحی هر ۱۵ دقیقه ثبت شد. مانیتورینگ مورد استفاده حین بیهوشی شامل پالس‌اکسیمتری، کاپنوگراف، Electrocardiography (ECG) و اندازه‌گیری فشار خون شریانی به طریق غیر تهاجمی بود. پس از اتمام جراحی، گاز استنشاقی بسته شد و پس از برگشت تنفس خود به خودی بیمار، شلی باقی‌مانده ناشی از مصرف آتراکوریوم با تزریق $۰/۴$ میلی‌گرم بر کیلوگرم نئوستیگمین و $۰/۰۲$ میلی‌گرم بر کیلوگرم آتروپین وریدی برطرف شد. همچنین، پس از بیداری کامل بیمار و برگشت کافی تنفس، لوله‌ی تراشه خارج شد و بیماران به ریکاوری انتقال یافتند. طول مدت زمان اقامت بیماران در ریکاوری با استفاده از معیار درد و تهوع نیز با استفاده از معیار Visual analog scale (VAS) در سه گروه و در زمان‌های مختلف (۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی) اندازه‌گیری و ثبت شد و در صورت وجود درد با VAS مساوی یا بیشتر از ۳ در ریکاوری و بخش، ضد درد (۲۵ میلی‌گرم مورفین) مورد استفاده قرار گرفت. اولین زمان درخواست مسکن و زمان اکستوباسیون در سه گروه ثبت گردید. همچنین، در صورت وجود استفراغ یا تهوع VAS بیشتر از ۳، به بیمار ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم متوکلوپرامید وریدی تزریق شد. تعداد دفعات استفراغ در سه گروه نیز ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی ارزیابی و ثبت شد. بیماران به صورت تصادفی در گروه‌ها قرار گرفتند و آن‌ها و پژوهشگران از نوع مداخله دریافتی برای هر فرد آگاهی نداشتند. از این‌رو، مطالعه به صورت دو سوکور انجام گرفت.

آزمون Kolmogorov-Smirnov جهت بررسی نرمال بودن داده‌ها، مورد استفاده قرار گرفت و بر اساس نتایج آن، از آزمون‌های پارامتریک و غیر پارامتریک برای تحلیل داده‌های کمی استفاده شد. بدین ترتیب، جهت مقایسه‌ی میانگین متغیرهای کمی بین سه گروه مورد مطالعه از آزمون‌های One way ANOVA و Kruskal-Wallis. برای بررسی

جدول ۱. میانگین متغیرهای مورد بررسی در چهار زمان متفاوت در سه گروه مورد بررسی

مقدار P	گروه سوم (میانگین \pm انحراف معیار)	گروه دوم (میانگین \pm انحراف معیار)	گروه اول (میانگین \pm انحراف معیار)	زمان	متغیرها
۰/۰۱۰	۷/۳۹ \pm ۲/۳۷	۵/۶۹ \pm ۲/۹۴	۴/۶۶ \pm ۳/۴۷	۲ ساعت پس از جراحی	درد (VAS)
< ۰/۰۱۰	۶/۶۰ \pm ۲/۲۴	۴/۵۷ \pm ۲/۲۶	۲/۸۱ \pm ۲/۷۵	۶ ساعت پس از جراحی	
۰/۰۱۰	۴/۹۳ \pm ۲/۳۱	۳/۵۴ \pm ۲/۰۰	۲/۷۳ \pm ۲/۷۲	۱۲ ساعت پس از جراحی	
۰/۰۳۰	۲/۳۶ \pm ۲/۳۳	۱/۵۲ \pm ۱/۴۸	۰/۹۹ \pm ۰/۶۰	۲۴ ساعت پس از جراحی	
۰/۰۲۰	۱۴/۷۲ \pm ۱۲/۳۶	۱۲/۱۸ \pm ۸/۷۸	۹/۵۸ \pm ۴/۳۹	۲ ساعت پس از جراحی	مقدار مخدر دریافتی (میلی گرم)
۰/۰۳۰	۱۹/۵۷ \pm ۱۴/۹۱	۱۴/۶۹ \pm ۱۳/۶۸	۱۴/۴۵ \pm ۱۱/۶۶	۶ ساعت پس از جراحی	
۰/۷۹۰	۱۲/۶۷ \pm ۱۰/۶۰	۱۳/۶۰ \pm ۱۰/۱۵	۱۳/۹۲ \pm ۹/۲۴	۱۲ ساعت پس از جراحی	
۰/۱۴۰	۱۱/۵۳ \pm ۷/۴۲	۱۸/۵۸ \pm ۷/۸۷	۱۰/۳۷ \pm ۳/۰۳	۲۴ ساعت پس از جراحی	
۰/۰۲۰	۵/۷۵ \pm ۴/۰۴	۳/۳۷ \pm ۲/۴۲	۳/۹۰ \pm ۳/۶۰	۲ ساعت پس از جراحی	تهوع (VAS)
۰/۰۴۰	۴/۸۴ \pm ۳/۲۹	۲/۸۴ \pm ۱/۹۶	۳/۳۹ \pm ۳/۶۹	۶ ساعت پس از جراحی	
۰/۰۳۰	۳/۲۱ \pm ۲/۸۵	۲/۲۸ \pm ۱/۲۱	۳/۰۰ \pm ۱/۹۶	۱۲ ساعت پس از جراحی	
۰/۰۴۰	۱/۶۳ \pm ۱/۱۸	۱/۲۴ \pm ۰/۳۳	۱/۵۲ \pm ۰/۷۵	۲۴ ساعت پس از جراحی	
< ۰/۰۱۰	۴/۰۰ \pm ۳/۶۹	۲/۵۵ \pm ۰/۸۴	۲/۴۱ \pm ۱/۴۵	۲ ساعت پس از جراحی	مقدار ضد تهوع دریافتی (میلی گرم)
۰/۰۲۰	۳/۴۲ \pm ۳/۱۵	۱/۳۴ \pm ۰/۵۴	۲/۵۱ \pm ۱/۴۵	۶ ساعت پس از جراحی	
۰/۰۴۰	۲/۳۶ \pm ۱/۸۱	۱/۵۶ \pm ۰/۴۲	۱/۸۸ \pm ۱/۴۵	۱۲ ساعت پس از جراحی	
۰/۰۳۰	۱/۹۳ \pm ۱/۱۵	۱/۹۳ \pm ۰/۴۸	۲/۶۵ \pm ۰/۹۶	۲۴ ساعت پس از جراحی	
۰/۱۵۰	۱/۱۸ \pm ۰/۷۸	۱/۰۷ \pm ۰/۴۶	۰/۸۳ \pm ۰/۴۲	۲ ساعت پس از جراحی	تعداد استفراغ
۰/۶۲۰	۰/۹۶ \pm ۰/۶۸	۱/۶۴ \pm ۰/۸۴	۰/۹۶ \pm ۰/۵۷	۶ ساعت پس از جراحی	
۰/۲۲۰	۰/۶۰ \pm ۰/۳۴	۱/۵۰ \pm ۰/۷۵	۱/۱۶ \pm ۰/۳۶	۱۲ ساعت پس از جراحی	
۰/۵۶۰	۰/۸۰ \pm ۰/۲۵	۰/۲۴ \pm ۰/۰۶	۰/۶۱ \pm ۰/۱۵	۲۴ ساعت پس از جراحی	

VAS: Visual analog scale

در مرکز پزشکی الزهرا (س) اصفهان انجام گرفت. نتایج نشان داد که میزان درد پس از عمل جراحی در گروه دریافت کننده‌ی دگزامتازون در مقایسه با گروه دریافت کننده‌ی متوکلوپرامید و گروه شاهد کمتر می‌باشد. همچنین، میزان ماده‌ی مخدر اضافی که پس از عمل جراحی در گروه اول مورد استفاده قرار گرفت، کمتر از دو گروه دیگر بود. از طرف دیگر، در گروه دوم که علاوه بر فنتانیل و کتامین، دریافت کننده‌ی متوکلوپرامید بود، میزان تهوع کمتری در مقایسه با دو گروه دیگر مشاهده شد. همچنین، میزان داروی ضد تهوع مورد استفاده در گروه دوم کمتر از دو گروه دیگر بود.

متغیرهای همودینامیک، میزان فشار خون سیستولیک، فشار خون دیاستولیک و تعداد ضربان قلب در زمان‌های قبل از بیهوشی و ۱۵ دقیقه اول تا پنجم بعد از عمل جراحی تفاوت معنی‌داری را بین سه گروه نشان نداد ($P > ۰/۰۵۰$).

بحث

مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر سه داروی کتامین، فنتانیل و دگزامتازون با کتامین، فنتانیل و متوکلوپرامید بر درد بعد از عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد

جدول ۲. میانگین مدت زمان جراحی، اتمام جراحی تا اولین دوز مخدر اضافی و اکستوباسیون و مدت اقامت در ریکاوری در سه گروه مورد بررسی

مقدار P	گروه سوم (میانگین \pm انحراف معیار)	گروه دوم (میانگین \pm انحراف معیار)	گروه اول (میانگین \pm انحراف معیار)	متغیرها
۰/۰۱۰	۸۷/۵۹ \pm ۱۵/۶۶	۸۱/۰۶ \pm ۱۰/۵۱	۷۶/۰۶ \pm ۸/۰۷	طول مدت جراحی (دقیقه)
۰/۰۹۰	۴/۴۹ \pm ۴/۱۹	۱۲/۲۰ \pm ۵/۴۵	۵/۹۰ \pm ۴/۲۳	زمان بین اتمام جراحی تا اولین مخدر اضافی (ساعت)
< ۰/۰۱۰	۱۱۹/۳۵ \pm ۲۲/۷۹	۱۱۰/۹۰ \pm ۲۲/۸۶	۱۰۰/۴۵ \pm ۱۰/۷۰	زمان بین اتمام جراحی تا اکستوباسیون (دقیقه)
۰/۰۲۰	۷۰/۳۲ \pm ۱۰/۸۷	۶۶/۵۱ \pm ۶/۳۱	۶۲/۱۲ \pm ۵/۸۶	زمان ماندن در ریکاوری (دقیقه)

دگزامتازون به طور دقیق مشخص نشده است، اما به نظر می‌رسد که دگزامتازون از طریق کاهش تولید سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز و مهار فسفولیپاز محیطی، باعث کاهش درد می‌شود. از طرف دیگر، نتایج برخی تحقیقات نشان داده است که مصرف کورتیکواستروئیدها می‌تواند با عوارضی همچون عفونت زخم، تأخیر بهبود زخم، سرکوب آدرنال و عدم تحمل گلوکز در ارتباط باشد (۹).

شواهد بسیار اندکی در زمینه تأثیر داروی متوکلوپرامید بر میزان درد پس از عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک در بیماران وجود دارد. در مطالعه‌ی Antonetti و همکاران، بیماران کاندید عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک به دو گروه دریافت‌کننده‌ی دگزامتازون و متوکلوپرامید به صورت هم‌زمان و گروه شاهد که دریافت‌کننده‌ی دارونما بود، تقسیم شدند. آن‌ها نتیجه‌گیری کردند که میزان درد و تهوع و استفراغ در گروه دریافت‌کننده‌ی متوکلوپرامید و دگزامتازون کمتر از گروه شاهد بود. از نقایص پژوهش آنان می‌توان به تجویز هم‌زمان دگزامتازون و متوکلوپرامید در یک گروه از مطالعه اشاره کرد که بر اساس آن نمی‌توان یافته‌های به دست آمده در خصوص کاهش میزان درد، تهوع و استفراغ را به طور اختصاصی به یکی از داروها نسبت داد (۱۴). در مطالعه‌ی دیگری که بر روی بیماران کاندید عمل جراحی اپیزوتومی صورت گرفت، بیماران به دو گروه دریافت‌کننده‌ی لیدوکائین به عنوان شاهد و دریافت‌کننده‌ی لیدوکائین و متوکلوپرامید به عنوان گروه مداخله تقسیم شدند. نتایج نشان داد که میزان درد در گروه دریافت‌کننده‌ی متوکلوپرامید در زمان‌های ۱، ۲، ۴، ۶ و ۱۲ ساعت پس از عمل جراحی به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد می‌باشد (۱۰). با این وجود، تاکنون پژوهشی به طور هم‌زمان به مقایسه‌ی تأثیر داروی متوکلوپرامید و دگزامتازون بر روی میزان درد بیماران کاندید عمل جراحی کوله‌سیستکتومی نپرداخته است.

از جمله محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌توان به حجم کم نمونه‌ی مورد بررسی، عدم مقایسه‌ی تجویز هم‌زمان ترکیب داروهای متوکلوپرامید و دگزامتازون با تجویز هر کدام به طور جداگانه و نیز عدم بررسی تأثیر این داروها بر روی مدت بستری بیماران اشاره کرد.

بنابراین، به نظر می‌رسد با وجود تحقیقات فراوانی که در رابطه با تأثیر عوامل مختلف دارویی (۱۶-۱۵) و غیر دارویی (۱۸-۱۷) بر میزان درد حین و بعد از اعمال جراحی مختلف صورت گرفته است، هنوز مطالعات در این زمینه کافی نمی‌باشد و می‌توان با رفع محدودیت‌های موجود در پژوهش‌های گوناگون و افزایش حجم نمونه تا حد امکان، به نتایج کامل‌تری دست یافت.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که ترکیب سه داروی

بررسی سایر متغیرهای بعد از عمل جراحی حاکی از آن است که گروه اول در مقایسه با دو گروه دیگر، طول مدت عمل جراحی کمتر، فاصله‌ی زمانی کمتر بین اتمام عمل جراحی و اکستوباسیون و مدت اقامت کمتری را در ریکاوری نسبت به دو گروه دیگر داشتند. از آنجایی که داروهای فنتانیل و کتامین در هر سه گروه به میزان مساوی مورد استفاده قرار گرفت، به احتمال زیاد تفاوت در نتایج سه گروه منعکس‌کننده‌ی تأثیر دو داروی دگزامتازون و متوکلوپرامید می‌باشد. نتایج تحقیق Karaman و همکاران که بر روی ۸۰ بیمار کاندید عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک صورت گرفت، نشان داد که دریافت دگزامتازون باعث کاهش معنی‌داری در میزان درد بیماران بعد از عمل جراحی می‌گردد (۱۱) که با یافته‌های بررسی حاضر همخوانی داشت. همچنین، آن‌ها میزان سطح پروتئین واکنشی فاز حاد را اندازه‌گیری کردند که به طور معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده‌ی دگزامتازون پایین‌تر از سایر گروه‌های مورد مطالعه بود (۱۱). از این رو، شاید بتوان گفت دگزامتازون از طریق مکانیسم‌های مرتبط با کاهش فاکتورهای التهابی، باعث کاهش میزان درد در این بیماران می‌گردد. در پژوهش دیگری که بر روی ۱۲۲ بیمار کاندید عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک انجام شد، بیماران به دو گروه شاهد که دریافت‌کننده‌ی یک دوز دگزامتازون بودند و گروه شاهد که دریافت‌کننده‌ی نرمال سالین بودند، تقسیم شدند. نتایج نشان داد که شدت درد در گروه دریافت‌کننده‌ی دگزامتازون در ۲، ۶ و ۱۲ ساعت بعد از عمل جراحی کمتر از گروه شاهد می‌باشد (۱۲) که با یافته‌های بررسی حاضر مبنی بر عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین دو گروه در میزان درد ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی، مطابقت نداشت. همچنین، میزان مصرف ماده‌ی مخدر اضافی در گروه دریافت‌کننده‌ی دگزامتازون کمتر از گروه شاهد بود (۱۲) که از این نظر با تحقیق حاضر همسو می‌باشد. مطالعه‌ی Elhakim و همکاران بر روی ۱۸۰ بیمار کاندید عمل جراحی کوله‌سیستکتومی صورت گرفت و به این نتیجه دست یافت که اگرچه تجویز دگزامتازون باعث کاهش میزان تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی می‌شود، اما تأثیری بر میزان درد، میزان داروی مسکن دریافتی، طول مدت بستری در بیمارستان و عوارض مشاهده شده در بیماران ندارد (۱۳).

درد بعد از عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک می‌تواند به وسیله‌ی برش‌های پوست، درد احشایی و درد شانه به دلیل تحریک دیافراگم القا شود. بنابراین، تفاوت‌های مشاهده شده در میزان درد در مطالعات گوناگون ممکن است به دلیل تفاوت در شاخص‌های متعددی همچون مشخصات فردی، خصوصیات بیماری‌های زمینه‌ای، فاکتورهای جراحی و نوع و میزان گاز مورد استفاده و نیز میزان فشار القا شده داخل شکمی باشد. اگرچه مکانیسم دقیق اثر ضد درد

تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتری حرفه‌ای با شماره‌ی ۳۹۵۶۰۵ می‌باشد که با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. بدین وسیله نویسندگان از جناب آقای دکتر مهرداد فرخی به جهت همکاری در تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها، تشکر و قدردانی به عمل می‌آورند.

دگزامتازون، فنتانیل و کتامین تأثیر بیشتری در کاهش میزان درد در مقایسه با ترکیب سه داروی متوکلوپرامید، فنتانیل و کتامین و نیز ترکیب دو داروی فنتانیل و کتامین دارد. همچنین، اضافه کردن متوکلوپرامید به دو داروی فنتانیل و کتامین، علاوه بر اثرات ضد درد بیشتر نسبت به ترکیب دو داروی فنتانیل و کتامین، دارای اثرات ضد تهوع و استفراغ بیشتری نیز می‌باشد.

References

- Boric K, Dosenovic S, Jelcic KA, Batinic M, Cavar M, Urlic M, et al. Interventions for postoperative pain in children: An overview of systematic reviews. *Paediatr Anaesth* 2017; 27(9): 893-904.
- Kolettas A, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovinas I, Karavasilis V, Kioumis I, et al. Postoperative pain management. *J Thorac Dis* 2015; 7(Suppl 1): S62-S72.
- Correll D. Chronic postoperative pain: Recent findings in understanding and management. *F1000Res* 2017; 6: 1054.
- Longo MA, Cavalheiro BT, de Oliveira Filho GR. Laparoscopic cholecystectomy under neuraxial anesthesia compared with general anesthesia: Systematic review and meta-analyses. *J Clin Anesth* 2017; 41: 48-54.
- Zhang Y, Wang Y, Zhang X. Effect of pre-emptive pregabalin on pain management in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2017; 44: 122-7.
- Lamvu G, Feranec J, Blanton E. Perioperative pain management: an update for obstetrician-gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2017. [Epub ahead of print].
- Schug SA, Ting S. Fentanyl formulations in the management of pain: An update. *Drugs* 2017; 77(7): 747-63.
- Pourmand A, Mazer-Amirshahi M, Royall C, Alhawas R, Shesser R. Low dose ketamine use in the emergency department, a new direction in pain management. *Am J Emerg Med* 2017; 35(6): 918-21.
- Meng J, Li L. The efficiency and safety of dexamethasone for pain control in total joint arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(24): e7126.
- Shabanian S, Kalbasi S, Shabanian G, Khoram B, Ganji F. The effect of metoclopramide addition to lidocaine on pain of patients with grades II and III post-episiotomy repair. *J Clin Diagn Res* 2017; 11(4): QC11-QC14.
- Karaman K, Bostanci EB, Aksoy E, Ulas M, Yigit T, Erdemli MO, et al. Effects of dexamethasone and pheniramine hydrogen maleate on stress response in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 2013; 205(2): 213-9.
- Mohtadi A, Nesioonpour S, Salari A, Akhondzadeh R, Masood RB, Aslani SM. The effect of single-dose administration of dexamethasone on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Pain Med* 2014; 4(3): e17872.
- Elhakim M, Nafie M, Mahmoud K, Atef A. Dexamethasone 8 mg in combination with ondansetron 4 mg appears to be the optimal dose for the prevention of nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 2002; 49(9): 922-6.
- Antonetti M, Kirton O, Bui P, Ademi A, Staff I, Hudson-Civetta JA, et al. The effects of preoperative rofecoxib, metoclopramide, dexamethasone, and ondansetron on postoperative pain and nausea in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2007; 21(10): 1855-61.
- Nazemroaya B, Mohammadi AH, Najafian J, Moradi-Farsani D. Effect of preemptive midazolam on post-electroconvulsive-therapy (ECT) headache, myalgia, and nausea and vomiting. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(417): 26-31. [In Persian].
- Naghbi K, Moradi-Farsani D, Hirmandpour A, Forutan A. Comparison of the effect of dexamethasone, acetaminophen, and normal saline on the prevention of headache in patients under elective cesarean section. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(424): 345-50. [In Persian].
- 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]
- Moradi-Farsani D, Akrami F, Naghibi K, Alikiaii B, Nazemroaya B. The effect of age and sex on postoperative pain after deep vitrectomy. *J Isfahan Med Sch* 2017; 34(415): 1660-5. [In Persian].

Comparison of the Effect of Combination of Dexamethasone, Ketamine, and Fentanyl with Combination of Metoclopramide, Ketamine, and Fentanyl on Postoperative Pain in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy

Seyed Morteza Heidari¹, Seyed Jalal Hashemi¹, Farshad Babamir²

Original Article

Abstract

Background: Pain after laparoscopic cholecystectomy is a complex physiologic reaction which can be associated with severe complications in various organs. In this study, we aimed to compare the effects of combination of dexamethasone, fentanyl, and ketamine with combination of metoclopramide, fentanyl, and ketamine on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.

Methods: In this randomized, double-blind clinical trial study, 96 patients undergoing laparoscopic cholecystectomy aged 18-80 years were randomly allocated to three groups. Group 1 received dexamethasone (0.15 mg/kg), ketamine (0.3 mg/kg), and fentanyl (0.5 µg/kg); group 2 received metoclopramide (10 mg), ketamine (0.3 mg/kg), and fentanyl (0.5 µg/kg); and group 3 received only anesthetic induction drugs. The amount of pain and nausea were measured using the visual analog scale (VAS), as well as the frequency of vomiting and the amount of anti-nausea and drug administered at 2, 6, 12, and 24 hours after surgery.

Findings: Mean pain score at 2, 6, 12, and 24 hours after surgery was significantly lower in group 1 than other groups ($P < 0.05$). Postoperative consumption of opioid at 2 and 6 hours after surgery was significantly lower in group 1 than other groups ($P < 0.05$). The mean score of nausea and anti-emetic consumption were significantly lower in group 2 than other groups ($P < 0.05$).

Conclusion: The combination of three drugs, dexamethasone, ketamine, and fentanyl significantly reduced postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy, whereas this effect was only partially attained with the combination of three drugs, metoclopramide, ketamine, and fentanyl. Both combinations of the drugs significantly reduced postoperative nausea and vomiting.

Keywords: Laparoscopic cholecystectomy, Postoperative pain, Dexamethasone, Metoclopramide, Fentanyl, Ketamine

Citation: Heidari SM, Hashemi SJ, Babamir F. Comparison of the Effect of Combination of Dexamethasone, Ketamine, and Fentanyl with Combination of Metoclopramide, Ketamine, and Fentanyl on Postoperative Pain in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy. J Isfahan Med Sch 2018; 35(454): 1550-6.

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

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

Corresponding Author: Farshad Babamir, Email: farshadbmm@gmail.com

مقایسه‌ی اثرات داروهای تجویز شده بر رخداد و تعداد حملات بیماران مبتلا به Multiple Sclerosis

مرجان جمالیان^۱، وحید شایگان‌نژاد^۲، سلیمان خیری^۳، مرتضی سدهی^۴، امید میرمسیب^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: درمان، نقش مهمی بر پیش‌گیری و کنترل حمله در بیماران Multiple sclerosis (MS) دارد. هدف از انجام این مطالعه، تعیین تأثیر نوع داروی مصرفی بر رخداد و تعداد حملات این بیماران است.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مقطعی، تعداد ۱۸۱۵ بیمار MS مراجعه کننده به بیمارستان آیت‌اله کاشانی اصفهان که اطلاعات آن‌ها در نرم‌افزار iMED ثبت شده بود و حداقل ۳۴ ماه تحت پی‌گیری بودند، وارد مطالعه شدند. اثر نوع داروی مصرفی بر رخداد و تعداد حملات، با استفاده از مدل دو جمله‌ای منفی Hurdle با استفاده از نرم‌افزار R تعیین شد.

یافته‌ها: نوع داروی مصرفی اثر معنی‌داری بر رخداد حمله داشت؛ به گونه‌ای که در مقایسه با داروی بتا-اینترفرون 1a (Interferon beta-1a) (عضلانی)، داروهای بتا-اینترفرون 1a (زیر جلدی)، فینگولیمد (Fingolimod)، گلاتیرامر استات (Glatiramer acetate) و آراتیوپرین به ویژه برای بیماران عود-فروکش کننده، اثر کمتری داشتند. بتا-اینترفرون 1b، اثر بیشتری و گلاتیرامر استات، اثر کمتری بر رخداد حمله به ترتیب در زنان و مردان داشت. در زنان، نوع داروهای مصرفی فینگولیمد، گلاتیرامر استات و آراتیوپرین بر تعداد حملات اثر کمتری داشتند. سن بر رخداد و تعداد حملات در هر دو گروه مردان و زنان و هر دو سیر بالینی عود-فروکش کننده و پیش‌رونده، تأثیر معنی‌داری داشت.

نتیجه‌گیری: بیماران جوان‌تر، رخداد حمله‌ی بیشتری داشتند. داروی بتا-اینترفرون 1a (عضلانی) نسبت به سایر داروها در کاهش رخداد حمله عملکرد بهتری داشته است. در زنان، بیمارانی که داروی بتا-اینترفرون 1b را مصرف نموده‌اند، تعداد حملات کمتری نسبت به بیماران مصرف کننده‌ی داروی بتا-اینترفرون 1a (عضلانی) داشته‌اند. در بین مردان، بیماران با داروی مصرفی بتا-اینترفرون 1a (عضلانی) نسبت به گلاتیرامر استات رخداد حمله‌ی کمتری داشتند.

واژگان کلیدی: Multiple sclerosis، درمان، داروهای تجویز شده، پیشرفت بیماری، عود

ارجاع: جمالیان مرجان، شایگان‌نژاد وحید، خیری سلیمان، سدهی مرتضی، میرمسیب امید. **مقایسه‌ی اثرات داروهای تجویز شده بر رخداد و تعداد حملات**

بیماران مبتلا به Multiple Sclerosis. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۴): ۱۵۶۳-۱۵۵۷

پیش‌رونده به همراه عود می‌باشد (۲). شایع‌ترین نوع آن عود-فروکش کننده است؛ به طوری که مطالعاتی در آمریکا و کانادا نشان می‌دهد ۸۵-۹۰ درصد از بیماران از نوع عود-فروکش کننده هستند (۳). در طول این بیماری، حمله یا عود برای بیماران رخ می‌دهد. بدتر شدن علائم قدیمی بیمار یا ظهور علامت‌های جدید و متفاوت از علائم قبل به صورت ناگهانی یا تدریجی در بیمار را در اصطلاح، حمله یا عود می‌گویند. شدت، نوع و تعداد حملات از یک بیمار به

مقدمه

بیماری Multiple sclerosis (MS)، بیماری مزمنی است که در آن سیستم عصبی مرکزی مورد حمله و هجوم قرار می‌گیرد. شیوع این بیماری در جهان رو به گسترش است؛ به طوری که ۵-۱۳۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر مبتلا به MS هستند (۱). ابتلا به این بیماری در زنان ۲-۳ برابر بیشتر از مردان است. انواع سیر بالینی این بیماری شامل عود-فروکش کننده، پیش‌رونده‌ی ثانویه، پیش‌رونده‌ی اولیه،

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه آمار زیستی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
- ۲- استاد، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، مجموعه‌ی مراکز تحقیقاتی الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- استاد، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
- ۴- استادیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
- ۵- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: kheiri@hbi.ir

نویسنده‌ی مسؤو: سلیمان خیری

کلینیک تخصصی بیمارستان آیتاله کاشانی موجود بود، وارد مطالعه شدند. برای این منظور، تعداد ۱۸۱۵ بیمار مراجعه کننده به کلینیک MS که پی گیری منظم داشتند، انتخاب شدند. برای محفوظ ماندن هویت بیماران، به هر بیمار یک کد شناسایی اختصاص داده شد. داروهای بیماران توسط متخصص مغز و اعصاب تجویز شده بود و بیماران برای مدت زمان طولانی این داروها را مصرف نموده بودند.

نوعی تجویز نوع دارو توسط پزشک معالج بر اساس پارامترهای مختلف بیمار بود؛ به نحوی که بیشترین اثر، کمترین عارضه و بیشترین همکاری در تداوم مصرف دارو را داشته باشند. پارامترهای مهم عبارت از سن، جنس، شدت بیماری (بر اساس یافته‌های بالینی، یافته‌های (MRI) Magnetic resonance imaging)، شدت حملات عود قبلی و ...، قصد بارداری، عوارض بالقوه‌ی داروها، میزان پاسخ به داروهای قبلی، الگوی بالینی بیماری و ... بودند.

در ابتدا، اطلاعات بیماران از پرونده‌های ثبت شده در سیستم استخراج گردید. اثر درمان بر رخداد و فراوانی حملات بیماران MS بر مبنای مدل رگرسیون دو جمله‌ای منفی Hurdle مورد بررسی قرار گرفت. مدل Hurdle، یک مدل دویخشی است که به طور هم‌زمان، اثر متغیرهای مستقل را بر روی رخداد حمله و از طرف دیگر، بر روی تعداد حملات در مدت زمان پی گیری بیماران مورد سنجش و ارزیابی قرار می‌دهد. به عبارت دیگر، در بخش اول این مدل، عوامل مؤثر بر رخداد حمله شناسایی می‌شود و در بخش دوم، عوامل مؤثر بر تعداد حملات بررسی می‌گردد.

در بخش اول مدل، با توجه به این که متغیر وابسته متغیر دودویی است، توزیع لوجیت به کار گرفته شده و در بخش دوم از مدل، متغیر وابسته مقادیر شمارشی بزرگ‌تر از صفر هستند که در این تحقیق توزیع بریده در صفر دو جمله‌ای منفی برای آن به کار رفته است. متغیرهای مستقل با تابع لینک لگاریتم با متغیر وابسته ارتباط داده می‌شوند (۱۰).

متغیرهای مستقل تحقیق شامل سن، نوع داروی مصرفی (در ۷ رسته) بودند. از طرف دیگر، مدت زمان پی گیری در بیماران یکسان نبود. بنابراین، برای اعتبار بخشیدن به نتایج حاصل از مدل، متغیر مدت زمان پی گیری بیماران به عنوان متغیر شناسه (Offset) وارد مدل گردید تا اثر طول مطالعه تعدیل گردد. ارتباط متغیرهای کمکی با متغیر وابسته در مدل Hurdle به صورت زیر است:

$$\log(\mu) = \beta_0 + \beta_1(\text{age}) + \beta_{2i}(\text{treatment}) + \text{offset}(\log(\text{follow up})) \quad ; i = 1, 2, \dots, 6$$

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری R انجام گرفت. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی داری متغیرها تلقی شد. قابل ذکر است که در این مطالعه، بیماران به تفکیک جنسیت (زن

بیمار دیگر متفاوت است. یکی از جدی‌ترین آسیب‌های ناشی از این بیماری، ناتوانی فیزیکی به ویژه در افراد جوان است. این بیماری درمان قطعی ندارد و داروهای تجویز شده، تنها درمان کمکی و کنترل کننده است. درمان بیماری MS شامل دو گروه درمان علامتی و داروهای اصلاح کننده‌ی بیماری است که آن‌ها را با Disease-modifying drugs (DMDs) نشان می‌دهند (۴).

در حال حاضر، ترکیبات بتا- اینترفرون و گلیاتیامر استات به عنوان خط اول درمان بیماری MS محسوب می‌شوند. ترکیبات بتا- اینترفرون شامل بتا- اینترفرون 1a به نام‌های آونکس و ریپف می‌باشد که نمونه‌های مشابه ایرانی آن‌ها سینوکس و رسیژن هستند. بتا- اینترفرون 1b نیز به نام بتافرون (بتاسرون) شناخته می‌شود. در کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده، کلبه‌ی ترکیبات تا حدود ۳۰ درصد منجر به کاهش عود بیماری و همچنین، شدت حملات می‌شود (۵). مدت زمان مصرف داروها در کشورهای مختلف متفاوت است؛ به طوری در برخی کشورها، مدت مصرف نامحدود و در برخی کشورها مانند آلمان و آمریکا در محدوده‌ی زمانی ۸-۴ سال توصیه می‌شود (۶-۷).

اولین اینترفرونی که در سال ۱۹۹۳ مورد تأیید مؤسسه‌ی غذا و داروی آمریکا قرار گرفت، بتاسرون بود (۸). از سال ۱۹۹۵، بتا- اینترفرون در دسترس بیماران در کشور ایران قرار گرفت (۹). به طور کلی، هدف از درمان این بیماری، جلوگیری از رخداد حمله، کاهش تعداد حملات، افزایش فاصله‌ی زمانی بین حملات و در نهایت، ممانعت از سیر پیش‌رونده و ناتوانی حاصل از این بیماری است.

با بررسی پرونده‌های ثبت شده‌ی بیماران، مشخص شد که داروهای بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی)، بتا اینترفرون 1a (عضلانی)، بتا- اینترفرون 1b، فینگولیمد، گلاتیامر استات، آزاتیوپرین و میتوکسانترون برای بیماران این کلینیک تجویز شده بود. هدف از انجام این مطالعه، تعیین اثر نوع داروی مصرفی با رخداد حمله بود. از طرف دیگر، به طور هم‌زمان اثر این عوامل بر روی فراوانی حملات در مدت زمان پی گیری بیماران با لحاظ سن بیمار سنجیده شد.

روش‌ها

این مطالعه‌ی مقطعی در دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد با کد اخلاق IR.SKUMS.1396.27 به تصویب رسید و پس از موافقت و انجام هماهنگی لازم با معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و مرکز تحقیقات علوم اعصاب انجام گردید.

کلبه‌ی بیمارانی که دچار بیماری MS بودند و طبق Revised McDonald criteria 2005 به عنوان مبتلا به MS قطعی شناخته شده بودند و اطلاعات آن‌ها در سیستم ثبت اطلاعات بیماران

و مرد)، سیر بالینی بیماری (عود- فروکش کننده و پیش‌رونده) و پاسخ درمان بر رخداد حمله مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران $9/9 \pm 34/1$ سال، میانگین سنی در زنان $9/7 \pm 33/7$ سال و میانگین سنی در مردان $10/2 \pm 35/9$ سال بود. میانگین سنی بیماران عود- فروکش کننده و پیش‌رونده به ترتیب $9/0 \pm 32/4$ سال و $10/6 \pm 38/7$ سال بود. کمینه و بیشینه‌ی مدت پی‌گیری بیماران ۳۴ و ۸۶ ماه بود. تعداد حملات بیماران در دامنه‌ی ۰-۶ با میانگین $0/64 \pm 0/26$ دفعه بود.

میانگین تعداد حملات در بیماران زن $0/62 \pm 0/26$ و میانگین تعداد حملات در بیماران مرد برابر با $0/70 \pm 0/25$ بود. اطلاعات دموگرافیک بیماران در جدول ۱ آمده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، تعداد ۱۴۴۶ نفر از بیماران (۷۹/۹ درصد) از بیماران را زنان تشکیل دادند.

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک بیماران مبتلا به Multiple sclerosis (MS)

متغیر	سطح	تعداد (درصد)
سن (سال)	کمتر از ۲۰	۷۷ (۴/۲)
	۲۰-۴۰	۱۲۶۷ (۶۹/۸)
	۴۰-۶۰	۴۴۷ (۲۴/۶)
	بیشتر از ۶۰	۲۴ (۱/۳)
جنس	زن	۱۱۴۶ (۷۹/۷)
	مرد	۳۶۹ (۲۰/۳)
سیر بالینی بیماری	عود- فروکش کننده	۱۳۱۲ (۷۲/۳)
	پیش‌رونده	۵۰۳ (۲۷/۷)

بتا- اینترفرون 1a عضلانی (آونکس)، بیشترین داروی مصرفی بیماران (۳۲/۸ درصد) را تشکیل می‌داد. پس از آن، داروهای بتا- اینترفرون 1b (۲۵/۲ درصد)، بتا- اینترفرون 1a زیر جلدی (رییف) (۱۸/۸ درصد)، فینگولیمد (۷/۹ درصد)، گلاتیرامر استات (۵/۹ درصد)، آزاتیوپرین (۴/۹ درصد) و میتوکسانترون (۴/۴ درصد) در رده‌های بعدی تجویز قرار داشتند. جدول ۲، رخداد و عدم رخداد حمله در بیماران زن و مرد را نشان می‌دهد. عدم رخداد حمله در بیماران زن و مرد در مصرف کنندگان داروی بتا- اینترفرون 1a عضلانی، بیشتر بوده است. بر اساس آزمون χ^2 اختلاف معنی‌داری در نوع داروی تجویز شده در مردان و زنان وجود نداشت ($P = 0/549$). یافته‌های مربوط به تجزیه و تحلیل داده‌های حملات MS بر اساس مدل رگرسیون دو جمله‌ای منفی Hurdle نشان می‌دهد که در هر دو جنس زنان و مردان، متغیر سن، اثر معنی‌داری بر روی رخداد حمله دارد. نوع داروی مصرفی، تأثیر معنی‌داری بر رخداد حمله داشته است؛ به گونه‌ای که در مقایسه با داروی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی)، داروهای بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی)، فینگولیمد، گلاتیرامر استات، آزاتیوپرین تأثیر کمتری داشته‌اند. به تفکیک جنسیت در زنان داروی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) در مقایسه با داروهای بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی)، فینگولیمد، گلاتیرامر استات و آزاتیوپرین و در مردان با داروهای گلاتیرامر استات و آزاتیوپرین تأثیر بیشتری بر رخداد حمله داشت.

به طور هم‌زمان، عوامل مؤثر بر افزایش یا کاهش تعداد حملات در مدت زمان پی‌گیری نیز بررسی و شناسایی شدند. برای بیماران زن داروی بتا- اینترفرون 1b دارای اثر معنی‌داری بر تعداد حملات بود؛ به طوری که داروی بتا- اینترفرون 1b نسبت به بتا- اینترفرون 1a عضلانی تأثیر بیشتری را نشان داد. برای بیماران مرد، سن اثر معنی‌داری بر روی تعداد حملات داشت (جدول ۳).

جدول ۲. نتایج فراوانی نوع داروی تجویز شده بر رخداد حمله در بیماران مبتلا به Multiple sclerosis (MS)

دارو	در حالت کلی		گروه بیماران زن		گروه بیماران مرد	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
بتا- اینترفرون 1a (عضلانی)	۵۱۵ (۳۴/۷)	۶۷ (۲۴/۸)	۴۱۴ (۳۵/۲)	۱۳ (۲۱/۷)	۱۰۱ (۳۲/۷)	عدم رخداد
بتا- اینترفرون 1b	۳۹۴ (۲۶/۵)	۵۱ (۱۸/۹)	۳۱۱ (۲۶/۴)	۱۳ (۲۱/۷)	۸۳ (۲۶/۹)	رخداد
بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی)	۲۷۹ (۱۸/۸)	۵۲ (۱۹/۳)	۲۲۴ (۱۹)	۱۱ (۱۸/۳)	۵۵ (۱۷/۸)	عدم رخداد
فینگولیمد	۹۷ (۶/۵)	۳۹ (۱۴/۴)	۷۵ (۶/۴)	۸ (۱۳/۳)	۲۲ (۷/۱)	رخداد
گلاتیرامر استات	۷۲ (۴/۸)	۲۹ (۱۰/۷)	۵۴ (۴/۶)	۶ (۱۰/۰)	۱۸ (۵/۸)	عدم رخداد
آزاتیوپرین	۵۹ (۴/۰)	۲۵ (۳/۹)	۴۸ (۴/۱)	۵ (۸/۳)	۱۱ (۳/۶)	رخداد
میتوکسانترون	۶۹ (۴/۶)	۷ (۲/۶)	۵۰ (۴/۳)	۴ (۶/۷)	۱۹ (۶/۱)	عدم رخداد
جمع	۱۴۸۵ (۱۰۰)	۲۷۰ (۱۰۰)	۱۱۷۶ (۱۰۰)	۶۰ (۱۰۰)	۳۰۹ (۱۰۰)	

جدول ۳. نتایج اثر داروی مصرفی و سن بر رخداد و تعداد حملات بیماران مبتلا به Multiple sclerosis (MS) در دو گروه مردان و زنان

گروه بیماران	پاسخ	متغیرهای اثر گذار	ضریب	خطای معیار	مقدار P
زنان	تعداد حمله	بتا- اینترفرون 1b	-۰/۸۲۸	۰/۳۸۴	۰/۰۳۱°
	رخداد حمله	بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی)	۰/۴۰۶	۰/۲۰۴	۰/۰۴۷°
		فینگولیمد	۱/۱۶۳	۰/۲۳۹	< ۰/۰۰۱°
مردان	تعداد حمله	گلاتیرامر استات	۱/۲۶۲	۰/۲۶۹	< ۰/۰۰۱°
		آزاتیوپرین	۱/۲۵۵	۰/۲۸۵	< ۰/۰۰۱°
	رخداد حمله	سن	-۰/۰۴۸	۰/۰۲۳	۰/۰۳۹°
		سن	-۰/۰۳۶	۰/۰۱۵	۰/۰۲۱°
		گلاتیرامر استات	۱/۱۱۵	۰/۵۶۸	۰/۰۵۰°
		آزاتیوپرین	۱/۴۲۳	۰/۶۳۹	۰/۰۲۶°

° معنی داری در سطح $P < ۰/۰۵۰$ ؛ # داروی مرجع بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) در نظر گرفته شده است.

بحث

هدف از انجام مطالعه حاضر، تعیین اثر داروهای مختلف مصرفی بر رخداد و تعداد حملات بیماران مبتلا به MS به تفکیک جنسیت و سیر بالینی بیماری بود. مطالعات زیادی در مورد داروهای مورد استفاده در درمان MS به شکل مقطعی یا در طول زمان انجام شده است و اثرات درمانی مختلف با هم مقایسه شده‌اند. تمایز مطالعه‌ی حاضر با سایر مطالعات، مقایسه‌ی تعداد بیشتر داروهای مصرفی و انجام مطالعه بر روی تعداد زیادی از بیماران است.

بر اساس نتایج به دست آمده، می‌توان گفت که بیماران زن که در مدت زمان پی‌گیری داروی بتا- اینترفرون 1b را مصرف کرده‌اند، نسبت به بیماران با داروی مصرفی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی)، فراوانی حملات کمتری داشته‌اند. بنابراین، ممکن است داروی بتا- اینترفرون 1b در کنترل فراوانی حملات نقش محافظتی داشته باشد.

به تفکیک بیماران عود- فروکش کننده و پیش‌رونده، اثر داروی مصرفی و سن بر بروز حملات ارزیابی شد. در بیماران عود- فروکش کننده‌ی MS، سن، داروهای بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی)، فینگولیمد، گلاتیرامر استات و آزاتیوپرین و برای بیماران پیش‌رونده‌ی MS، متغیرهای سن، گلاتیرامر استات و آزاتیوپرین بر رخداد حمله مؤثر بودند؛ به گونه‌ای که نسبت به بیماران با داروی مصرفی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی)، بیماران عود- فروکش کننده با داروهای مصرفی بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی)، فینگولیمد، گلاتیرامر استات و آزاتیوپرین و بیماران پیش‌رونده با داروهای گلاتیرامر استات و آزاتیوپرین، رخداد حمله‌ی بیشتری داشتند. در بیماران پیش‌رونده‌ی MS با داروی مصرفی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) در مقایسه با بیماران پیش‌رونده با داروهای مصرفی گلاتیرامر استات، آزاتیوپرین رخداد حمله‌ی کمتری در مدت زمان پی‌گیری داشته‌اند (جدول ۴).

جدول ۴. نتایج اثر داروهای مصرفی و سن بر بروز حملات به تفکیک نوع بیماری عود- فروکش کننده و پیش‌رونده‌ی Multiple sclerosis (MS)

گروه بیماران	متغیرهای اثر گذار	ضریب	خطای معیار	مقدار P	
عود- فروکش کننده	سن	-۰/۰۲۰	۰/۰۰۹	۰/۰۲۴°	
	دارو	بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی)	۰/۵۳۶	۰/۲۰۶	۰/۰۰۹°
		فینگولیمد	۱/۱۶۷	۰/۲۵۰	< ۰/۰۰۱°
پیش‌رونده	دارو	گلاتیرامر استات	۰/۷۸۸	۰/۳۳۸	۰/۰۱۹°
		آزاتیوپرین	۱/۳۸۹	۰/۳۷۰	< ۰/۰۰۱°
	سن	سن	-۰/۰۲۵	۰/۰۱۲	۰/۰۳۲°
		گلاتیرامر استات	۱/۳۹۹	۰/۴۰۹	< ۰/۰۰۱°
		آزاتیوپرین	۰/۹۰۴	۰/۴۱۸	۰/۰۳۱°

° معنی داری در سطح $P < ۰/۰۵۰$ ؛ # داروی مرجع بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) در نظر گرفته شده است.

تا حدودی در بیماران عود- فروکش کننده مؤثر بودند. اما اثر داروی بتا- اینترفرون 1b و بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی) تا حدودی بیشتر از سینوکس و بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) بود (۵). در مطالعه‌ی حاضر، داروی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) در بیماران عود- فروکش کننده تا حدودی اثر بهتری بر روی کاهش بروز حملات داشت.

در مطالعه‌ای که توسط Palesh و همکاران در تهران انجام شد، از بین بیماران که داروی اینترفرون استفاده می‌کردند، ۵۳ درصد دچار MS عود- فروکش کننده بودند. در این گروه، بیشترین داروی مصرفی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) (۶۹/۷ درصد) و بعد بتا- اینترفرون 1b (۱۵/۷ درصد) و بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی) (۱۴/۶ درصد) بود. در مطالعه‌ی حاضر، ۷۲/۳ درصد بیماران از نوع عود- فروکش کننده‌ی MS بودند که بیشترین داروی استفاده شده در آن‌ها بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) (۳۸/۳ درصد) بوده است که با مطالعه‌ی پیش‌گفته همسانی دارد. در رده‌های بعدی، به ترتیب بتا- اینترفرون 1b و بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی) بودند (۹).

در مطالعه‌ای در فنلاند، در بیمارانی که بعد از یک دوره‌ی یک ساله مصرف داروهای بتا- اینترفرون را قطع کرده بودند، در مقایسه با بیمارانی که مصرف دارو را ادامه داده بودند، ضایعات مغزی در MRI، ناتوانی و عود حملات به شدت افزایش یافته است. به عبارت دیگر، داروهای بتا- اینترفرون، نقش به‌سزایی در جلوگیری از عود حملات دارند که با نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد (۱۴).

نتایج دو سال پی‌گیری بیماران MS در اسپانیا نشان داد که تعداد حملات بیماران مصرف کننده‌ی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) به میزان ۶۴ درصد و در مصرف کنندگان بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی) به میزان ۷۴ درصد کاهش معنی‌داری داشت و این نشان می‌دهد که این دو دارو نقش مهمی در کنترل حملات بیماران ایفا می‌کنند. در این مطالعه با مقایسه داروها به نظر می‌رسد که داروی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) برای کنترل حملات بیماران مناسب می‌باشد (۱۴).

یافته‌های این مطالعه در خصوص مقایسه‌های دارویی در درمان بیماران MS، بر اساس اطلاعات پرونده‌ی بیماران ثبت شده در نرم‌افزار می‌باشد که می‌تواند مقدمه‌ای برای انجام کارآزمایی‌های بالینی جهت تأیید نتایج این تحقیق باشد.

نتیجه‌گیری نهایی این که تجویز داروهای بتا- اینترفرون توسط متخصصان مغز و اعصاب رواج بسیاری یافته است؛ به طوری که نه تنها در اصفهان بلکه در بیشتر شهرهای ایران و همچنین، در کشورهای مختلف از جهان، توسعه‌ی آن به وضوح روشن است. بررسی‌های بیشتر این گروه از داروها به ویژه بر اساس مطالعات مداخله‌ای کارآزمایی با کنترل عوامل مخدوشگر و مقایسه‌ی آن در مراکز مختلف درمانی، پیشنهاد می‌گردد.

رخداد حمله در بیماران زن که بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) مصرف کرده‌اند، نسبت به آن‌هایی که داروی مصرفی بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی)، فینگولیمد، گلاتیرامر استات و آزاتیوپرین داشتند، کمتر بود.

بیماران مرد مسن‌تر، بروز و فراوانی حملات کمتری داشته‌اند. بیماران مرد با داروی مصرفی گلاتیرامر استات و آزاتیوپرین به ترتیب ۵ و ۱۵ درصد حمله‌ی بیشتری نسبت به بیماران مرد با داروی مصرفی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) داشته‌اند. این مطلب حاکی از آن است که ممکن است بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) عملکرد بهتری در کنترل بروز حمله در بیماران مرد داشته باشد.

به تفکیک سیر بالینی، می‌توان بیان داشت که بیماران عود- فروکش کننده با داروی مصرفی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) نسبت به مصرف کنندگان داروهای بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی)، فینگولیمد، گلاتیرامر استات و آزاتیوپرین به ترتیب ۱/۷، ۳/۲، ۲/۲، ۴/۰ برابر بروز حمله‌ی کمتری را تجربه کرده‌اند. نتایج نشان داد که بیماران مرد با سیر بالینی پیش‌رونده که داروی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) را مصرف کرده بودند، نسبت به بیماران مرد با سیر بالینی پیش‌رونده که داروی گلاتیرامر استات و آزاتیوپرین استفاده نموده بودند، در طول مدت زمان پی‌گیری رخداد حمله‌ی کمتری داشتند.

در مطالعه‌ی چیت‌ساز و اشتیری در اصفهان، که به صورت کارآزمایی بالینی بر روی ۸۰ بیمار MS انجام گرفت، اثر داروی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) و معادل داروی ایرانی آن (سینوکس) بر تعداد حملات پس از یک سال و میانگین و میان‌ه‌ی Expanded disability status scale (EDSS) پس از ۶ و ۱۲ ماه از شروع دارو تفاوت معنی‌داری نداشت (۱۱).

در مطالعه‌ی ایران‌منش و وکیلان که بر روی ۵۰ بیمار در سه گروه درمانی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی)، بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی) و سینوکس انجام گرفت، ارتباط معنی‌داری بین داروها و تعداد عودها و عوارض مشاهده نشد (۱۲). در صورتی که در مطالعه‌ی حاضر، کلیه‌ی داروهای تجویز شده با داروی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) مقایسه شد و تأثیر داروها بر رخداد و تعداد حملات، تفاوت معنی‌داری نشان داد.

در مطالعه‌ای در همدان، اختلاف میانگین عود حملات بیماری در قبل و بعد از درمان در دو گروه بیماران بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) و بتا- اینترفرون 1b از نظر آماری معنی‌دار نبود، اما داروی بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی) تأثیر بیشتری بر کاهش عود حملات بیماران داشت (۱۳). در این مطالعه نیز این داروها بر تعداد حملات اثر معنی‌داری نداشتند، تنها داروی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) نسبت به داروهای دیگر اثر بهتری در بروز حملات داشت.

در مطالعه‌ی نیک‌فر و همکاران، همه‌ی ترکیبات بتا- اینترفرون

پزشکی شهرکرد و مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که بستر لازم را برای انجام این تحقیق فراهم کردند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از بخشی از پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد رشته‌ی آمار زیستی به شماره‌ی طرح ۲۴۲۳ می‌باشد. بدین وسیله، از معاونت پژوهشی و گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی دانشگاه علوم

References

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372(9648): 1502-17.
2. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46(4): 907-11.
3. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study 9: Observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006; 129(Pt 3): 584-94.
4. Vosoughi R, Freedman MS. Therapy of MS. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112(5): 365-85.
5. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon-beta in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clin Ther* 2010; 32(11): 1871-88.
6. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Jr., Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58(2): 169-78.
7. Barbero P, Verdun E, Bergui M, Pipieri A, Clerico M, Cucci A, et al. High-dose, frequently administered interferon beta therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis must be maintained over the long term: the interferon beta dose-reduction study. *J Neurol Sci* 2004; 222(1-2): 13-9.
8. Kunze AM, Gunderson BW, Gleason PP, Heaton AH, Johnson SV. Utilization, cost trends, and member cost-share for self-injectable multiple sclerosis drugs--pharmacy and medical benefit spending from 2004 through 2007. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(9): 799-806.
9. Palesh M, Jonsson PM, Jamshidi H, Wettermark B, Tomson G, Fredrikson S. Diffusion of interferon beta in Iran and its utilization in Tehran. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17(9): 934-41.
10. Neelon B, O'Malley AJ, Smith VA. Modeling zero-modified count and semicontinuous data in health services research Part 1: Background and overview. *Stat Med* 2016; 35(27): 5070-93.
11. Chitsaz A, Ashtari F. Comparison of therapeutic effect of Cinnovex and Avonex in multiple sclerosis. Proceedings of the 6th International Iranian Congress of MS; 2009 Oct 15-16; Tabriz, Iran. [In Persian].
12. Iranmanesh F, Vakilian A. Comparison of Cinnovex, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Proceedings of the 17th International Congress of Neurology and Clinical Electrophysiology of Iran; 2010 May 25-28; Tehran, Iran. [In Persian].
13. Mazdeh M, Afzali S, Jaafari MR. The therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on EDSS and relapse in multiple sclerosis: A comparative study. *Acta Med Iran* 2010; 48(2): 83-8.
14. Wu X, Dastidar P, Kuusisto H, Ukkonen M, Huhtala H, Elovaara I. Increased disability and MRI lesions after discontinuation of IFN-beta-1a in secondary progressive MS. *Acta Neurol Scand* 2005; 112(4): 242-7.

Comparison Effect of Prescription Drugs on the Occurrence and the Number of Attacks in Patients with Multiple Sclerosis

Marjan Jamalian¹, Vahid Shaygannejad², Soleiman Kheiri³, Morteza Sedehi⁴, Omid Mirmosayyeb⁵

Original Article

Abstract

Background: Treatment has a major effect on attacks in patients with multiple sclerosis (MS). This study aimed to determine the effect of the type of used drug on occurrence and number of attacks in patients with multiple sclerosis.

Methods: In this cross-sectional study, 1815 patients with multiple sclerosis referred to Ayatollah Kashani hospital in Isfahan, Iran, whose information was recorded in iMED software and followed at least for 34 months, were included. The effect of the type of drug on occurrence and number of attacks was determined using Negative Binomial Hurdle model by R software.

Findings: The type of drug had a significant effect on the occurrence of attack; so that, compared to interferon beta-1a (muscle), interferon beta-1a (subcutaneous), fingolimod, glatiramer acetate and azathioprine were less effective, especially for relapsing-remitting types. Interferon beta-1b and glatiramer acetate had more and less effective on the occurrence of the attack in women and men, respectively. In women, fingolimod drugs, glatiramer acetate, and azathioprine had less effect on the number of attacks, respectively. The effect of age was significant on the occurrence and number of attacks in men and women, and both the recurrence and progressive clinical course.

Conclusion: Younger patients had more occurrences of attacks. Interferon beta-1a (muscle) has a better performance than other drugs in reducing occurrence of attacks. In women, patients taking interferon beta-1b had fewer attacks compared to patients taking interferon beta-1a (muscle). In men, patients taking interferon beta-1a (muscle) had fewer attacks than those taking glatiramer acetate.

Keywords: Multiple sclerosis, Treatment, Prescription drugs, Disease progression, Relapse

Citation: Jamalian M, Shaygannejad V, Kheiri S, Sedehi M, Mirmosayyeb O. **Comparison Effect of Prescription Drugs on the Occurrence and the Number of Attacks in Patients with Multiple Sclerosis.** J Isfahan Med Sch 2018; 35(454): 1557-63.

1- MSc Student, Department of Epidemiology and Biostatistics AND Student Research Committee, School of Public Health, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

2- Professor, Isfahan Neurosciences Research Center, Alzahra Research Complex, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Professor, Social Determinants of Health Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

4. Assistant Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

5. Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine AND Isfahan Neurosciences Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Soleiman Kheiri, Email: kheiri@hbi.ir

تعیین الگوی بیشترین مقدار درخواست خون در اعمال جراحی قلب در بیمارستان شهید چمران اصفهان، ۹۳-۱۳۹۱

مجتبی منصوری^۱، غلامرضا معصومی^۱، سمیرا خلیلی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: این مطالعه با هدف تعیین الگوی بیشترین میزان درخواست خون در اعمال جراحی قلب در بیمارستان شهید چمران اصفهان انجام شد.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی مقطعی، پرونده‌ی ۱۱۲۵ عمل جراحی قلبی بیماران در سال‌های ۹۳-۱۳۹۱ بررسی شد. اطلاعات بانک خون شامل تعداد و نوع فرآورده‌ی خونی رزرو شده، کراس‌مچ شده و تجویز شده و شاخص‌های انتقال خون به تفکیک نوع عمل جراحی بررسی گردید.

یافته‌ها: مقدار پک سل رزرو شده بیش از ۳ برابر مقدار مصرف شده بود و تنها ۳۴ درصد مقدار پک سل رزرو شده، به مصرف بیماران رسیده بود و تفاوت مقدار رزرو شده و مصرف شده بسیار معنی‌دار بود. نسبت خون و فرآورده‌های خونی کراس‌مچ شده به تزریق شده (Crossmatch to transfusion ratio یا C/T) در بیشتر اعمال جراحی در حد مطلوب نبود (کمتر از ۲/۵)، اما مقدار متوسط خون تزریق شده به هر بیمار کراس‌مچ شده (Transfusion index یا TI) در همه‌ی بیماران مطلوب بود (۱/۰۱). نسبت افراد دریافت کننده‌ی خون و فرآورده‌های خونی نسبت به تعداد کراس‌مچ (Transfusion probability یا T%) بر حسب نوع عمل اختلاف معنی‌داری داشت.

نتیجه‌گیری: رزرو خون و فرآورده‌های خونی بیش از مقدار مورد نیاز بوده است که این امر، علاوه بر هدر رفتن خون و فرآورده‌های آن، موجب بالا رفتن هزینه‌های درمان می‌گردد. از این رو، با توجه به تأثیر نوع عمل جراحی در رزرو خون، لازم است شیوه‌نامه‌ی اجرایی جهت مقدار استاندارد رزرو خون و فرآورده‌های آن تدوین و به اجرا گذاشته شود.

واژگان کلیدی: انتقال خون، جراحی قلب، گروه خون و کراس‌مچ

ارجاع: منصوری مجتبی، معصومی غلامرضا، خلیلی سمیرا. تعیین الگوی بیشترین مقدار درخواست خون در اعمال جراحی قلب در بیمارستان شهید

چمران اصفهان، ۹۳-۱۳۹۱. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۴): ۱۵۷۱-۱۵۶۴

برای استفاده‌ی منطقی از خدمات انتقال خون شده است (۳-۴). امروزه، سفارش خون بیشتر از میزان مورد استفاده در اعمال جراحی می‌باشد که از مشکلات شایع در جراحی‌های انتخابی است و این امر، سبب بروز مسایلی نظیر عدم توزیع مناسب فرآورده‌های خونی در مراکز مختلف، بالا رفتن هزینه‌های تهیه‌ی خون و نیز افزایش حجم کاری بانک‌های خون می‌شود (۵-۶).

وقتی پزشکان، خون بیشتر از مورد نیاز برای جراحی را سفارش می‌دهند، در واقع سایر بیماران از این خون محروم می‌مانند (۷). این افزایش تقاضا، به علت ترس از عدم دسترسی به میزان کافی خون در طی عمل جراحی (بدون در نظر گرفتن استفاده یا عدم استفاده از آن در طی عمل) یا ناشی از نداشتن الگوی مشخص برای درخواست

مقدمه

استفاده‌ی موفقیت‌آمیز و مستند از انتقال خون و فرآورده‌های خونی، برای اولین بار توسط جیمز باندل در سال ۱۸۲۹ برای بیماری که از خون‌ریزی پس از زایمان رنج می‌برد، انجام شد (۱). خون، منبع بسیار با ارزشی است که وابسته به افراد دهنده می‌باشد. از آن جایی که این منابع محدود و کمیاب هستند، استفاده از آن‌ها باید با دقت انجام شود (۱-۲).

میزان هزینه‌ی سالیانه‌ی ترانسفیوژن در آمریکا، ۷-۵ میلیارد دلار برآورد شده است (۳). بیشترین میزان ترانسفیوژن خون در بیمارستان‌ها برای اعمال جراحی انتخابی به ویژه جراحی‌های قلب می‌باشد. افزایش تقاضا برای این منابع محدود و گران، منجر به تلاش

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

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

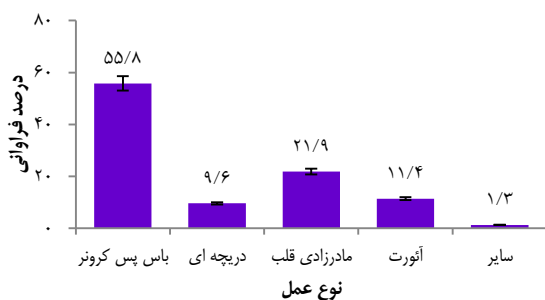
بیمار استخراج و در چک لیست ثبت شد. اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل جنس، سن، هموگلوبین قبل از عمل و نوع عمل جراحی نیز بررسی و ثبت گردید. در صورتی که نقص اطلاعاتی در پرونده وجود داشت و رفع آن ممکن نبود، آن پرونده از مطالعه خارج و بر حسب روش مطالعه، پرونده‌ی بعدی جایگزین آن می‌شد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه، با استفاده از فرمول حجم نمونه جهت برآورد میانگین و با سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، انحراف معیار مقدار خون رزرو شده که معادل ۴ در نظر گرفته شد و پذیرش میزان خطای ۰/۱ به تعداد ۸۸۴ برآورد شد که جهت اطمینان بیشتر، ۱۰۰۰ نمونه مورد مطالعه قرار گرفتند.

در پایان، اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد آنالیز قرار گرفت. آزمون‌های t ، χ^2 و همبستگی Pearson جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها مورد استفاده قرار گرفتند.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۱۲۵ بیمار تحت عمل جراحی با میانگین سنی $49/8 \pm 21/8$ سال مورد مطالعه قرار گرفتند. ۱۵۱ نفر (۱۳/۴ درصد) در سن ۱۵ سال و کمتر و ۹۷۴ نفر (۸۶/۶ درصد) در سن بالاتر از ۱۵ سال بودند. ۷۱۸ نفر (۶۳/۸ درصد) از بیماران مرد و ۴۰۷ نفر (۳۶/۲ درصد) زن بودند. شایع‌ترین عمل جراحی، بای‌پاس با فراوانی ۶۲۸ مورد (۵۵/۸ درصد) بود. در شکل ۱، درصد فراوانی نوع عمل جراحی آمده است.



شکل ۱. درصد فراوانی نوع عمل در بیماران مورد مطالعه

میانگین سطح هموگلوبین بیماران مورد مطالعه $13/14 \pm 2/09$ گرم بر دسی‌لیتر بود. سطح هموگلوبین در مردان و زنان به ترتیب $13/40 \pm 2/13$ و $12/59 \pm 1/89$ گرم بر دسی‌لیتر بود و مردان از سطح هموگلوبین بالاتری نسبت به زنان برخوردار بودند ($P < 0/001$). همچنین، سطح هموگلوبین در افراد زیر ۵۰ سال، $13/18 \pm 2/06$ و در افراد ۵۰ سال و بالاتر، $13/18 \pm 2/06$ گرم بر دسی‌لیتر بود و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه سنی دیده نشد ($P = 0/320$).

خون است که در نهایت، موجب کمبود خون و بدتر شدن وضعیت کلی ذخیره‌ی آن می‌گردد (۸).

پرهیز و اجتناب از تزریق غیر ضروری خون، به سود بیماران می‌باشد. نتایج مطالعات انجام شده در کشورهای در حال توسعه، نشان می‌دهد که ۷۰-۴۰ درصد میزان خون درخواست شده، مورد استفاده قرار نمی‌گیرد و به عبارتی، تنها ۳۰ درصد از مقدار خون سفارش داده شده، مورد استفاده قرار می‌گیرد (۹-۸).

در اعمال جراحی انتخابی، میزان خطر خون‌ریزی قابل پیش‌بینی است. بنابراین، میزان خون مورد استفاده به راحتی قابل محاسبه می‌باشد (۸). Maximum surgical blood order schedule (MSBOS) روشی است که در سال ۱۹۷۰ توسط Friedman و همکاران برای پیش‌بینی میزان خون مورد نیاز ارائه شده است (۹-۱۱) و بسیاری از بیمارستان‌ها برای بهبود سفارش خون جهت ترانسفیوژن، از MSBOS استفاده می‌کنند (۱۳-۱۲). این روش، سبب بهبود چشم‌گیر میزان درخواست خون شده است؛ به طوری که در برخی مقالات، حدود ۶۰ درصد کاهش در هزینه‌های ناشی از ترانسفیوژن تخمین زده شده است (۸).

با توجه به این نکته که از شیوه‌ی MSBOS در بیمارستان شهید چمران استفاده نشده بود، این مطالعه با هدف تعیین الگوی بیشترین مقدار درخواست خون در اعمال جراحی قلب در بیمارستان شهید چمران اصفهان به انجام رسید تا با به کارگیری این روش، بتوان از فواید آن شامل کاهش میزان کراس‌مچ کردن خون، کاهش بار کاری آزمایشگاه‌ها، کاهش هزینه‌ها و در دسترس بودن خون برای همه‌ی بیماران بهره برد.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی گذشته‌نگر بود که در طی سال ۱۳۹۴ در بیمارستان شهید چمران اصفهان به انجام رسید. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه، بیماران تحت اعمال جراحی قلب در این بیمارستان در سال‌های ۹۳-۱۳۹۱ بودند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل بیمار تحت عمل جراحی قلب در بیمارستان شهید چمران و وجود اطلاعات کافی در پرونده‌ی بیمار بود. همچنین، بیمارانی که به علت خون‌ریزی با منشأ جراحی به اتاق عمل رفته بودند، از مطالعه خارج شدند.

روش کار بدین صورت بود که بعد از تصویب طرح و انجام هماهنگی‌های لازم با مراجعه‌ی پژوهشگر به واحد مدارک پزشکی بیمارستان شهید چمران، لیست بیمارانی که تحت عمل جراحی قلب قرار گرفته بودند، تهیه شد و طبق آن، بیماران جراحی شده از تاریخ ۱۳۹۱/۱/۱ تا ۱۳۹۳/۶/۳۱ و اطلاعات بانک خون، تعداد و نوع فرآورده‌ی خونی رزرو شده، کراس‌مچ شده و تجویز شده از پرونده‌ی

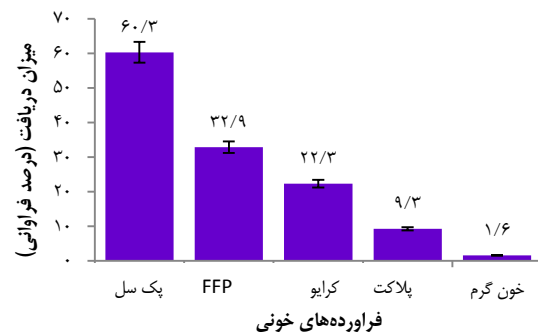
جدول ۱. میانگین مقدار فراورده‌های خونی رزرو شده و تزریق شده در بیماران مورد مطالعه

نوع فراورده	مقدار رزرو شده (واحد)	مقدار مصرف شده (واحد)	مقدار P
پک سل	7/19 ± 2/20	2/45 ± 1/63	< 0/001
پلاسمای تازه منجمد شده	6/37 ± 3/24	4/56 ± 3/11	0/340
کرایو	5/20 ± 2/73	4/32 ± 2/22	0/260
پلاکت	5/06 ± 2/67	4/92 ± 2/49	0/310

تزریق شده در بیماران مورد مطالعه آمده است. بر حسب این جدول، مقدار پک سل رزرو شده بیش از ۳ برابر مقدار مصرف شده بود و تنها ۳۴ درصد مقدار پک سل رزرو شده، به مصرف بیماران رسید و تفاوت مقدار رزرو شده و مصرف شده معنی‌دار بود. مقدار FFP رزرو شده نیز حدود ۱/۴ برابر مقدار مصرف شده بود و حدود ۷۲ درصد مقدار FFP رزرو شده به مصرف رسیده بود، اما در عین حال، مقدار FFP مصرف شده نیز به طور معنی‌داری کمتر از مقدار رزرو شده بود. مقدار کرایو رزرو شده با مقدار مصرف شده، اختلاف معنی‌داری نداشت؛ به طوری که مقدار رزرو شده ۱/۲ برابر مقدار مصرف شده بود و ۸۳ درصد کرایو رزرو شده، به مصرف رسیده بود. مقدار پلاکت رزرو شده نیز با مقدار مصرفی آن تفاوت معنی‌داری نداشت؛ به گونه‌ای که مقدار پلاکت رزرو شده، به طور تقریبی با مقدار مصرف آن برابر بود و حدود ۹۷/۲ درصد مقدار رزرو شده، به مصرف رسیده بود.

در جدول ۲، میانگین و انحراف معیار فراورده‌های رزرو شده و مصرف شده بر حسب نوع عمل آمده است. بر این اساس، پک سل بیشترین فراورده‌ای بود که مقدار مصرف شده‌ی آن به طور معنی‌داری کمتر از مقادیر رزرو شده‌ی آن در کلیه‌ی اعمال جراحی بود؛ به طوری که به جز اعمال جراحی متفرقه، در اعمال جراحی بای‌پس، دریچه‌ای، مادرزادی و آنورت، مقدار رزرو شده بیشتر از مقادیر مصرف شده بود.

در شکل ۲، درصد فراوانی دریافت فراورده‌های خونی مصرف شده در بیماران مورد مطالعه نشان داده شده است. بر حسب شکل ۲، پک سل فراوان‌ترین فراورده‌ی دریافت شده در بیماران تحت عمل جراحی بوده است؛ به طوری که ۶۷۸ بیمار (۶۰/۳ درصد)، پک سل دریافت کرده، ۳۷۰ بیمار (۳۲/۹ درصد) Fresh frozen plasma (FFP)، ۲۵۱ نفر (۲۲/۳ درصد) کرایو، ۱۰۵ نفر (۹/۳ درصد) پلاکت و ۱۸ نفر (۱/۶ درصد) خون گرم دریافت کرده بودند.



شکل ۲. درصد فراوانی فراورده‌های خونی تزریق شده در طی عمل
FFP: Fresh frozen plasma

در جدول ۱، میانگین مقدار فراورده‌های خونی رزرو شده و

جدول ۲. میانگین ± انحراف معیار میزان فراورده‌های خونی رزرو شده و مصرف شده بر حسب نوع عمل

فراورده	نوع عمل	پک سل (واحد)	پلاسمای تازه منجمد شده (واحد)	کرایو (واحد)	پلاکت (واحد)	خون گرم (واحد)
بای‌پس	رزرو شده	3/38 ± 2/50	8/15 ± 3/30	4/03 ± 1/50	8/23 ± 3/70	-
	مصرف شده	2/44 ± 1/29	4/52 ± 1/90	4/38 ± 2/03	5/24 ± 2/70	1/67 ± 0/58
	مقدار P	0/34	< 0/001	0/230	0/012	-
دریچه‌ای	رزرو شده	7/43 ± 1/40	5/86 ± 1/60	5/14 ± 2/60	5/86 ± 1/90	-
	مصرف شده	2/78 ± 1/48	5/58 ± 0/83	4/84 ± 1/49	4/95 ± 1/39	2/00 ± 1/00
	مقدار P	< 0/001	0/120	0/140	0/110	-
مادرزادی	رزرو شده	7/04 ± 1/20	2/08 ± 0/87	2/61 ± 0/50	1/91 ± 0/30	-
	مصرف شده	1/73 ± 0/12	2/97 ± 1/61	2/87 ± 2/22	3/00 ± 2/09	1/00 ± 0/50
	مقدار P	< 0/001	0/064	0/640	< 0/001	-
آنورت	رزرو شده	9/00 ± 2/30	9/50 ± 2/30	9/00 ± 2/50	4/25 ± 2/70	-
	مصرف شده	3/07 ± 1/99	5/17 ± 2/32	4/95 ± 2/12	5/03 ± 2/11	2/75 ± 0/84
	مقدار P	< 0/001	0/008	< 0/001	0/320	-
سایر	رزرو شده	3/10 ± 0/50	6/70 ± 0/60	6/10 ± 0/30	7/10 ± 0/20	-
	مصرف شده	2/17 ± 1/33	6/60 ± 3/67	6/50 ± 5/20	7/00 ± 6/08	3/00 ± 0/40
	مقدار P	0/090	0/900	0/800	0/840	-

جدول ۳. توزیع فراوانی دریافت فراورده‌های خونی و مقدار آن بر حسب سن و جنس و نوع عمل

متغیر	سن (سال)		جنس		نوع عمل	
	۱۵ و کمتر	بیش از ۱۵	مرد	زن	CABG	سایر
دریافت پک سل [°]	۷۴ (۴۹/۰)	۶۰۴ (۶۲/۰)	۴۱۲ (۵۷/۴)	۲۶۶ (۶۵/۴)	۴۰۰ (۶۴/۱)	۲۷۸ (۵۵/۵)
مقدار پک سل دریافتی [#]	۱/۴۱ ± ۰/۹۱	۲/۵۷ ± ۱/۶	۲/۳۰ ± ۱/۵	۲/۷۰ ± ۱/۷	۲/۴۰ ± ۱/۶	۲/۵۰ ± ۱/۷
دریافت FFP [°]	۴۸ (۳۱/۸)	۳۲۲ (۳۳/۱)	۲۲۴ (۳۱/۲)	۱۴۶ (۳۵/۹)	۱۵۹ (۲۵/۵)	۲۱۱ (۴۲/۱)
مقدار FFP دریافتی [#]	۲/۲۷ ± ۱/۰۰	۴/۹۰ ± ۳/۱۷	۴/۶۰ ± ۳/۳۰	۴/۵۰ ± ۲/۷۰	۴/۵۰ ± ۱/۹۰	۴/۶۰ ± ۳/۸۰
دریافت کرایو [°]	۴۱ (۲۷/۲)	۲۱۰ (۲۱/۶)	۱۵۱ (۲۱/۰)	۱۰۰ (۲۴/۶)	۱۰۰ (۱۲/۸)	۱۷۱ (۳۴/۱)
مقدار کرایو دریافتی [#]	۲/۳۲ ± ۰/۸۲	۴/۷۱ ± ۲/۱۹	۴/۳۰ ± ۲/۱۰	۴/۴ ± ۲/۳	۴/۴۰ ± ۲/۰۰	۴/۳۰ ± ۲/۳۰
دریافت پلاکت [°]	۷ (۴/۶)	۹۸ (۱۰/۱)	۶۴ (۸/۹)	۴۱ (۱۰/۱)	۴۱ (۶/۶)	۶۴ (۱۲/۸)
مقدار پلاکت دریافتی [#]	۲/۲۹ ± ۰/۹۷	۵/۱۱ ± ۲/۳۹	۴/۷۸ ± ۲/۲۰	۵/۱۵ ± ۲/۹۰	۵/۳۰ ± ۲/۷۰	۴/۷۰ ± ۲/۴۰
دریافت خون گرم [°]	۶ (۴/۰)	۱۲ (۱/۲)	۹ (۱/۳)	۹ (۲/۲)	۲ (۰/۳)	۱۶ (۳/۲)
مقدار خون گرم دریافتی [#]	۱	۲/۵۸ ± ۱/۹۳	۲/۴۴ ± ۰/۷۸	۱/۶۷ ± ۰/۷۱	۰/۳۶۰	۲/۱۰ ± ۱/۸۰

CABG: Coronary artery bypass surgery; FFP: Fresh frozen plasma

[°] مقادیر به صورت تعداد (درصد) آمده است.[#] مقادیر بر حسب واحد و به صورت میانگین ± انحراف معیار آمده است.

و پک سل رزرو شده ۰/۱۴- (P = ۰/۶۴۰)، برای FFP ۰/۱۹- (P = ۰/۵۰۰)، برای کرایو ۰/۰۳- (P = ۰/۸۴۰)، برای پلاکت ۰/۱۵- (P = ۰/۱۲۰) و برای خون گرم ۰/۱۱- (P = ۰/۷۱۰) بود.

در جدول ۴، شاخص‌های مصرف خون در بیماران مورد مطالعه بر حسب نوع عمل و نوع فراورده آمده است. بر حسب این جدول، نسبت خون و فراورده‌های خونی کراس‌مچ شده به تزریق شده (Crossmatch to transfusion ratio یا C/T) در بیشتر اعمال جراحی در حد مطلوب نبود (کمتر از ۲/۵)، اما مقدار این شاخص در مورد پک سل در اعمال جراحی دریچه‌ای، مادرزادی و آنورت و در مورد خون گرم، در اعمال جراحی آنورت در حد مطلوب بود. مقدار متوسط خون تزریق شده به هر بیمار کراس‌مچ شده (Transfusion index یا TI) در همه‌ی بیماران مطلوب (مقادیر بیش از ۰/۵) بود.

همچنین، نسبت افراد دریافت‌کننده خون و فراورده‌های خونی نسبت به تعداد کراس‌مچ (Transfusion probability یا T%) نیز برای برخی فراورده‌ها در بعضی از اعمال جراحی مطلوب و در تعدادی نامطلوب بود. به عنوان مثال، درصد پک تزریق شده در اعمال جراحی بای‌پاس، اعمال دریچه‌ای و آنورت مطلوب بود و در اعمال جراحی مادرزادی و غیره، نامطلوب بود؛ در حالی که درصد تزریق FFP، کرایو، پلاکت و خون گرم در هیچ یک از اعمال جراحی در حد مطلوب نبود.

همچنین، مقدار رزرو شده و مصرف شده‌ی FFP در اعمال جراحی بای‌پس و آنورت اختلاف معنی‌داری داشت. مقدار کرایو رزرو شده نیز در اعمال جراحی آنورت بیش از مقادیر مصرف شده بود. مقدار پلاکت رزرو شده نیز در اعمال جراحی بای‌پس و مادرزادی، به طور معنی‌داری بیشتر از مقادیر رزرو شده بود.

در جدول ۳، توزیع فراوانی دریافت فراورده‌های خونی و مقدار آن بر حسب سن و جنس و نوع عمل آمده است. بر حسب نتایج، دریافت پک سل بر حسب سن، جنس و نوع عمل اختلاف معنی‌دار داشت و فراوانی و مقدار دریافت پک سل در افراد بالای ۱۵ سال و زنان بیشتر بود. دریافت FFP در افراد تحت عمل بای‌پس بیشتر بود و افراد بالای ۱۵ سال، FFP بیشتری دریافت کردند. دریافت کرایو بر حسب نوع عمل تفاوت معنی‌داری داشت، اما مقدار دریافت این فراورده در افراد بالای ۱۵ سال، بیشتر بود. دریافت پلاکت و مقدار دریافت آن نیز در افراد بالای ۱۵ سال، بیشتر بود. دریافت خون گرم بر حسب سن، جنس و نوع عمل اختلاف معنی‌داری نداشت.

بر حسب نتایج مطالعه، بین سطح هموگلوبین بیمار و مقدار دریافت پک سل رابطه‌ی معکوس و معنی‌داری به میزان ۰/۲۱- وجود داشت (P < ۰/۰۰۱)، اما مقدار مصرف سایر فراورده‌ها با سطح هموگلوبین بیمار ارتباط معنی‌داری نداشت. مقدار همبستگی بین هموگلوبین با FFP مصرف شده به میزان ۰/۰۵ (P = ۰/۳۰۰)، کرایو ۰/۰۶- (P = ۰/۳۶۰)، پلاکت ۰/۰۴- (P = ۰/۷۱۰) و خون گرم ۰/۰۲- (P = ۰/۴۳۰) بود. از طرف دیگر، بین رزرو خون و فراورده‌های خونی و سطح سرمی هموگلوبین رابطه‌ی آماری معنی‌داری به دست نیامد؛ به طوری که رابطه‌ی بین سطح هموگلوبین

بحث

در سال‌های اخیر، شیوه‌نامه‌ها و راهنماهای متعددی برای چگونگی و مقدار رزرو فراورده‌های خونی ارائه گردیده است، اما متأسفانه به

جدول ۴. توزیع شاخص‌های مصرف خون در بیماران مورد مطالعه بر حسب نوع عمل و نوع فرآورده

فرآورده	نوع عمل	پک سل	FFP	کرایو	پلاکت	خون گرم
بای‌پس	C/T	۱/۳۹	۱/۸۰	۱/۱۰	۱/۵۷	۱/۳۰
	TI	۰/۹۰	۰/۹۸	۱/۰۱	۱/۰۷	۰/۸۱
	T%	۶۴/۰۰	۲۵/۶۰	۱۳/۱۰	۶/۷۰	۴/۵۰
دریچه‌ای	C/T	۲/۶۷	۱/۰۵	۱/۰۶	۱/۱۸	۱/۲۰
	TI	۱/۱۴	۱/۲۱	۱/۱۲	۱/۰۰	۰/۹۷
	T%	۶۳/۹۰	۵۵/۶۰	۴۵/۴۰	۱۷/۶	۹/۰۰
مادرزادی	C/T	۴/۳۰	۱/۰۶	۱/۲۶	۱/۵۵	۱/۶۰
	TI	۰/۷۱	۰/۶۵	۰/۶۶	۰/۶۱	۰/۴۹
	T%	۴۳/۵۰	۲۸/۰۰	۲۸/۰۰	۴/۹۰	۲/۰۰
آنورت	C/T	۲/۹۳	۱/۸۴	۱/۸۲	۱/۱۸	۲/۱۰
	TI	۱/۲۵	۱/۱۲	۱/۱۵	۱/۰۳	۱/۳۴
	T%	۷۳/۴۰	۵۸/۶۰	۴۸/۴۰	۲۲/۷۰	۶/۲۵
سایر	C/T	۱/۴۳	۱/۰۱	۱/۰۷	۱/۰۱	۱/۱۰
	TI	۰/۸۸	۱/۴۳	۱/۵۰	۱/۴۳	۱/۴۶
	T%	۴۰/۰۰	۳۳/۳۰	۲۶/۷۰	۲۰/۰۰	۶/۷۰

FFP: Fresh frozen plasma; C/T: Crossmatch to transfusion ratio; TI: Transfusion index; T%: Transfusion probability

می‌دهد. CTR، نسبت واحدهای کراس‌مچ شده به تعداد واحدهای ترانسفیوژن شده می‌باشد. CTR کمتر از ۲/۵ نشان دهنده‌ی نیاز قابل توجه به خون در طی عمل جراحی می‌باشد و شاخص TI، تعداد واحدهای ترانسفیوژن شده به تعداد بیماران کراس‌مچ شده می‌باشد. TI بیشتر از ۰/۵ نشان دهنده‌ی نیاز قابل توجه به خون در طی عمل جراحی می‌باشد و T%، نسبت تعداد بیماران تحت ترانسفیوژن به تعداد بیماران کراس‌مچ شده می‌باشد. میزان T% بیشتر از ۳۰، نشان دهنده‌ی نیاز قابل توجه به خون در طی عمل جراحی است (۱۲).

بدین طریق، آزمون‌های سازگاری به طور معمول انجام نشده و در صورت نیاز به خون یا فرآورده‌های آن در طی عمل جراحی، پس از انجام شدن آزمون سازگاری روی واحد ذخیره شده، ترانسفیوژن صورت می‌گیرد. بدین ترتیب، درخواست انجام شدن آزمون سازگاری، تنها محدود به انواعی از اعمال جراحی خواهد شد که با توجه به شاخص‌ها، احتمال انتقال خون در آن‌ها زیاد است (۱۴، ۱۲).

بر حسب نتایج مطالعه‌ی حاضر، مقدار خون و فرآورده‌های خونی از دست رفته بر حسب نوع عمل جراحی تفاوت معنی‌داری داشت؛ به طوری که در اعمال جراحی آنورت و بای‌پس، بیشترین مقادیر خون از دست رفته وجود داشت. از طرف دیگر، مقدار مصرف برخی فرآورده‌های خونی به ویژه پک سل و پلاسما‌ی تازه فریز شده بر حسب سن و جنس بیماران نیز اختلاف معنی‌داری دارد و بیماران مسن‌تر و زنان، مقادیر بیشتری از این فرآورده‌ها را دریافت کرده بودند.

از طرف دیگر، از آن جایی که سطح هموگلوبین بیمار یکی از

علت تفاوت شرایط عمل و امکانات بیمارستانی، این راهنماها کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. با وجود مشکلات عدیده در تأمین و ذخیره‌سازی فرآورده‌های خونی در بیمارستان‌ها، تحقیقات زیادی در مورد مقدار استاندارد ذخیره‌سازی این فرآورده‌ها انجام نشده است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین الگوی بیشترین مقدار درخواست خون در اعمال جراحی قلب در بیمارستان شهید چمران اصفهان به انجام رسید.

در این مطالعه، ۱۱۲۵ عمل جراحی قلبی که در سال‌های ۹۳-۱۳۹۱ در این بیمارستان انجام گرفته بود، مورد مطالعه قرار گرفت که حدود ۶۰ درصد اعمال جراحی پیش‌گفته، بای‌پس کرونر بود. فرآورده‌های خونی رزرو شده و مصرف شده شامل پک سل، پلاسما‌ی تازه منجمد شده، کرایو، پلاکت و خون گرم بود که طبق نتایج به دست آمده از مقادیر رزرو شده، ۶۶ درصد پک سل، ۱۸ درصد پلاسما‌ی تازه منجمد شده، ۱۷ درصد کرایو و ۳ درصد پلاکت رزرو شده، از بین رفته و به مصرف بیماران نرسیده بود. از این رو، پک سل بیشترین فرآورده‌ای است که در اعمال جراحی قلبی از بین می‌رود و به مصرف بیماران نمی‌رسد.

در حال حاضر، بسیاری از بیمارستان‌ها برای بهبود سفارش خون جهت ترانسفیوژن از این روش استفاده می‌کنند (۱۳). کمپلیانس بالای MSBOS از جمله شاخص‌هایی نظیر CT ratio، Transfusion index و Transfusion probability، میزان مطلوب خون مورد استفاده را بدون اتلاف در محصولات خونی پیشنهاد

بیمارستان شهید چمران اصفهان بیش از مقدار مورد نیاز است که این امر، علاوه بر هدر رفت خون و فرآورده‌های آن، موجب بالا رفتن هزینه‌های درمان می‌گردد. از این رو، با توجه به تأثیر عوامل مختلف به ویژه نوع عمل جراحی در مقدار رزرو خون و فرآورده‌های خونی، لازم است شیوه‌نامه‌ی اجرایی جهت مقدار استاندارد رزرو خون و فرآورده‌های آن تدوین و به اجرا گذاشته شود. از طرف دیگر، بررسی شاخص‌های مصرف خون نظیر نسبت خون کراس‌مچ شده به تزریق شده، مقدار متوسط خون تزریق شده به هر بیمار کراس‌مچ شده و همچنین، نسبت افراد دریافت کننده‌ی خون و فرآورده‌های خونی نسبت به تعداد کراس‌مچ شده نشان داد مقادیر رزرو و کراس‌مچ فرآورده‌های خونی نسبت به مقادیر مصرف شده‌ی آن بسیار بالاتر بوده و از نظر این شاخص‌ها نیز بیمارستان‌های ما در حد استاندارد قرار ندارند.

از این رو، لازم است علل و عواملی که در مقدار رزرواسیون خون و فرآورده‌های آن دخیل هستند، به دقت مورد بررسی قرار گیرد و ضمن آموزش پزشکان و پرسنل اتاق عمل و بانک خون، نسبت به اصلاح الگوی ذخیره و مصرف خون اقدام گردد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی است که با شماره‌ی ۳۹۳۹۰۵ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی تصویب و با حمایت‌های این معاونت انجام شد. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند.

نشانگرهای مهم برای نیاز به تزریق خون می‌باشد، اما سطح هموگلوبین خون با مقدار مصرف پک سل ارتباط معنی‌داری داشت و مقادیر مصرف سایر فرآورده‌ها نظیر FFP، کرایو، پلاکت و خون گرم مصرف شده با سطح هموگلوبین بیمار رابطه‌ی معنی‌داری نداشت. بنابراین، احتمال می‌رود مقادیر قابل توجهی از فرآورده‌های تزریق شده به بیماران نیز غیر ضروری بوده است. با توجه به یافته‌های مطالعه، می‌توان گفت رزرو پلاکت در اعمال جراحی بای‌پس و مادرزادی بالا می‌باشد و همچنین، رزرو پلاسما‌ی تازه منجمد شده در اعمال جراحی آنورت، لازم است کاهش یابد؛ ضمن این که رزرو خون نیز در کلیه‌ی اعمال جراحی باید کاهش یابد.

از آن جایی که در اعمال جراحی انتخابی، خطر میزان خون‌ریزی قابل پیش‌بینی است، میزان خون مورد استفاده به راحتی قابل محاسبه می‌باشد (۸) و لازم است در مقادیر رزرو شده‌ی خون و فرآورده‌های آن دقت بیشتری مبذول گردد. در سال ۱۹۷۰، Friedman و همکاران، روش MSBOS را به عنوان روشی که میزان خون مورد نیاز را پیش‌بینی می‌کند، ارائه کردند. MSBOS راهنمایی برای پیش‌بینی متوسط میزان خون برای اعمال جراحی می‌باشد که در واقع جدولی از میزان خون کراس‌مچ شده قبل از عمل، برای اعمال جراحی را نشان می‌دهد که ۹۰-۸۵ درصد خون مورد نیاز بیماران را برای اعمال جراحی تنظیم می‌کند و فواید آن شامل کاهش میزان کراس‌مچ کردن خون، کاهش بار کاری آزمایشگاه‌ها و کاهش هزینه‌ها و در دسترس بودن خون برای همه‌ی بیماران می‌باشد (۱۱، ۱). نتیجه‌گیری نهایی این که رزرو خون و فرآورده‌های خونی در

References

- Oguntola AS, Agodirin SO, Adejumbi MO, Adeoti ML. Evaluation of preoperative blood ordering practice for mastectomy and thyroidectomy in a teaching hospital. Niger Med Pract 2012; 61(1-2): 10-4.
- Mahadevan D, Challand C, Clarke A, Keenan J. Maximum surgical blood ordering schedules for revision lower limb arthroplasty. Arch Orthop Trauma Surg 2011; 131(5): 663-7.
- Nuttall GA, Stehling LC, Beighley CM, Faust RJ. Current transfusion practices of members of the American Society of Anesthesiologists: A survey. Anesthesiology 2003; 99(6): 1433-43.
- Nuttall GA, Santrach PJ, Oliver WC, Jr., Ereth MH, Horlocker TT, Cabanela ME, et al. A prospective randomized trial of the surgical blood order equation for ordering red cells for total hip arthroplasty patients. Transfusion 1998; 38(9): 828-33.
- Gupta PK, Kumar H, Diwan RN. Blood ordering strategies in the armed forces - a proposal. Med J Armed Forces India 2003; 59(4): 302-5.
- Vibhute M, Kamath SK, Shetty A. Blood utilisation in elective general surgery cases: requirements, ordering and transfusion practices. J Postgrad Med 2000; 46(1): 13-7.
- Jo KI, Shin JW. Can maximum surgical blood order schedule be used as a predictor of successful completion of bloodless surgery? Ann Lab Med 2013; 33(2): 116-20.
- Mahar FK, Moiz B, Khurshid M, Chawla T. Implementation of maximum surgical blood ordering schedule and an improvement in transfusion practices of surgeons subsequent to intervention. Indian J Hematol Blood Transfus 2013; 29(3): 129-33.
- Rahman MU, Akhtar GN. An audit of blood ordering practices in Hospital Queen Elizabeth, Kota Kinabalu, Sabah, Malaysia. Pak J Med Sci 2001; 17(3): 147-50.
- Chawla T, Kakepoto GN, Khan MA. An audit of blood cross-match ordering practices at the Aga Khan University Hospital: first step towards a maximum surgical blood ordering schedule. J Pak Med Assoc 2001; 51(7): 251-4.
- Frank SM, Rothschild JA, Masear CG, Rivers RJ,

- Merritt WT, Savage WJ, et al. Optimizing preoperative blood ordering with data acquired from an anesthesia information management system. *Anesthesiology* 2013; 118(6): 1286-97.
12. Khalili Aalam K, Zare Mirzaie A, Jalilvand A. Maximum surgical blood ordering schedule (MSBOS) in elective surgery cases: An original study in Firoozgar Hospital. *Razi J Med Sci* 2005; 11(44): 939-44. [In Persian].
13. Dexter F, Ledolter J, Davis E, Witkowski TA, Herman JH, Epstein RH. Systematic criteria for type and screen based on procedure's probability of erythrocyte transfusion. *Anesthesiology* 2012; 116(4): 768-78.
14. Mansouri M, Habib Ekhiari S. The relationship between hemoglobin level before acute normovolemic hemodilution and nadir level of hemoglobin during cardiopulmonary bypass in elective coronary artery bypass graft surgery. *J Isfahan Med Sch* 2011; 28(117): 1194-204. [In Persian].

Pattern of Maximum Demand Blood in Cardiac Surgeries in Shahid Chamran Hospital, Isfahan, Iran, during 2011-2014

Mojtaba Mansouri¹, Gholamreza Masoumi¹, Samira Khalili²

Original Article

Abstract

Background: This study aimed to determine the demand of maximum amount of blood in cardiac surgeries in Shahid Chamran hospital, Isfahan, Iran.

Methods: In this cross-sectional study during 12012-2013, 1125 hospital records were studied. Information of blood bank included amounts and kind of reserved, crossmatched, and prescribed a blood, and transfusion indices were determined by the type of surgery.

Findings: Amount of reserved pack cell was more than 3 time of consumed and only 34% of reserved pack cell was used for patients; the difference between reservation and consumption was significant. Crossmatched/transfused index (C/T) in most surgical procedures was not optimum (< 2.5); but transfusion index (TI) was desirable in all patients (1.01). Transfusion probability (T%) was statistically different based on the type of operation.

Conclusion: Blood and product reservation was more than the required amount and led to wasting blood and products and increase in hospital costs. Thus, reservation of blood and its products must be calculated based on the type of surgery, and a practical protocol must be provided and implemented in all hospitals.

Keywords: Blood transfusion, Cardiac surgery, Blood grouping and crossmatching

Citation: Mansouri M, Masoumi G, Khalili S. **Pattern of Maximum Demand Blood in Cardiac Surgeries in Shahid Chamran Hospital, Isfahan, Iran, during 2011-2014.** J Isfahan Med Sch 2018; 35(454): 1564-71.

1- Associate Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Samira Khalili, Email: dr.khalili69@gmail.com

بررسی ارتباط بین سطح سرمی پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا و عملکرد باقی مانده‌ی کلیه

در بیماران دیالیز صفاقی در طی یک سال

شیوا صیرفیان^۱، مژگان مرتضوی^۱، آزاده فلاحت‌کار^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: در بیماران تحت درمان با دیالیز صفاقی، عملکرد باقی مانده‌ی کلیه در کلیرانس مواد کمک می‌کند. در برخی مقالات، بیان شده است که کاهش عملکرد کلیه، ممکن است با تولید مدیاتورهای التهابی همراه باشد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی ارتباط بین سطح سرمی پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا و عملکرد باقی مانده در بیماران تحت دیالیز صفاقی در طی یک سال بود.

روش‌ها: مطالعه به صورت آینده‌نگر انجام شد. عملکرد باقی مانده‌ی کلیه با استفاده از محاسبه‌ی کلیرانس کلیوی کراتینین و Kt/V کلیوی (کلیرانس اوره \times زمان دیالیز تقسیم بر حجم توزیع اوره) تخمین زده شد. سطح سرمی hs-CRP و کلیرانس کلیوی کراتینین و Kt/V کلیوی، در شروع مطالعه، ۶ و ۱۲ ماه بعد از شروع مطالعه اندازه‌گیری شد و سیر تغییرات آن‌ها و ارتباطشان با هم در طی یک سال بررسی گردید.

یافته‌ها: در مطالعه‌ی حاضر، تمام ۹۶ بیمار مورد مطالعه، تا پایان مطالعه شرکت داشتند. میانگین سطح سرمی hs-CRP در شروع مطالعه و ۶ و ۱۲ ماه بعد از آن به ترتیب ۳/۵۸۵، ۴/۲۰۵ و ۴/۷۳۸ میلی‌گرم/لیتر بود. میانگین کلیرانس کلیوی کراتینین در شروع مطالعه و ۶ و ۱۲ ماه بعد از آن به ترتیب ۵۸/۱۸۶، ۳۷/۰۵۴ و ۳۶/۲۹۹ میلی‌لیتر در دقیقه بود. Kt/V کلیوی نیز در ابتدای مطالعه و ۶ و ۱۲ ماه بعد از آن به ترتیب ۳/۶۲۷، ۱/۸۱۳ و ۰/۸۴۱ بود.

نتیجه‌گیری: واکاوی داده‌ها بیانگر ارتباط معکوس بین تغییرات سطح سرمی hs-CRP و عملکرد باقی مانده‌ی کلیه در بیماران دیالیز صفاقی طی یک سال بود؛ هر چند این رابطه معنی‌دار نبود.

واژگان کلیدی: دیالیز صفاقی، نارسایی کلیه، پروتئین واکنشگر C، کراتینین، اوره

ارجاع: صیرفیان شیوا، مرتضوی مژگان، فلاحت‌کار آزاده. بررسی ارتباط بین سطح سرمی پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا و عملکرد باقی مانده‌ی کلیه در بیماران دیالیز صفاقی در طی یک سال. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۴): ۱۵۷۸-۱۵۷۲

عملکرد کلیه و ایجاد اورمی، می‌تواند با افزایش چشم‌گیر در سطح سرمی سیتوکاین‌ها همراه باشد (۴). سطح سرمی پروتئین واکنشگر C (C-reactive protein یا CRP) که فعالیت سیتوکاین‌های پیش‌التهابی را منعکس می‌کند، می‌تواند به عنوان نشانگر التهاب استفاده شود (۳). به تازگی گزارش شده است که التهاب در بیماران دیالیزی پیش‌آگهی را پیش‌بینی می‌کند (۵). اگر چه منشأ التهاب در این بیماران به خوبی مشخص نشده است، کاهش عملکرد کلیه ممکن است در شیوع بالای التهاب در بیماران قبل از دیالیز نقش داشته باشد (۶). همچنین، افزایش واضح در CRP و سطح سرمی سیتوکاین‌ها در بیماران نارسایی کلیوی مزمن پیشرفته، می‌تواند ناشی از کاهش عملکرد کلیه و برداشت ناکارآمد

مقدمه

عملکرد باقی مانده‌ی کلیه، در کلیرانس کلی مواد در بیماران دیالیز صفاقی کمک می‌کند (۱). اگر چه کاهش اجتناب ناپذیر عملکرد باقی مانده‌ی کلیه در طی زمان مشاهده می‌شود، جهت جبران کاهش عملکرد باقی مانده‌ی کلیه، کلیرانس مواد با افزایش دیالیز صفاقی افزایش می‌یابد (۲). در اغلب بیماران دچار نارسایی کلیه، بعد از شروع دیالیز صفاقی، عملکرد باقی مانده‌ی کلیه کاهش می‌یابد که ممکن است نتیجه‌ی افزایش سطح مدیاتورهای التهابی باشد و این افزایش، می‌تواند ناشی از برداشت ناکارآمد مدیاتورهای التهابی باشد که می‌تواند به علت پریتون و کلیه باشد (۳). در نارسایی کلیوی مزمن و بیماران دیالیزی، کاهش

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

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

Email: azadeh.1111@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤو: آزاده فلاحت‌کار

آن‌ها توسط کلیه‌ها باشد (۷).

از طرفی، در یک مطالعه گزارش شده است که بین کاهش عملکرد کلیوی اولیه و کاهش بقا در بیماران دیالیزی، ارتباط وجود دارد که می‌تواند به دلیل ارتباط کاهش عملکرد کلیه و التهاب در شروع دیالیز و ارتباط التهاب با مرگ و میر باشد (۸).

بسیاری از مطالعات، محیط اورمیک را حالتی از التهاب مزمن می‌شناسند. حتی پس از دیالیز نیز بیماران در وضعیتی التهابی می‌مانند؛ چرا که سطح سیتوکاین‌های التهابی نظیر CRP، Interleukin-1، Interleukin-6 و Tumor necrosis factor (TNF) در بیماران تحت دیالیز بالا می‌باشد (۹).

CRP شناخته شده‌ترین نشانگر برای نشان دادن وضعیت عفونی است (۱۱-۱۰). افزایش سطح CRP که عامل خونی نشان دهنده عفونت، التهاب، سوء تغذیه و بیماری‌های آترواسکلروزی است، خود یک عامل خطر مهم برای تعیین شیوع و مرگ و میر در تمام مردم جهان به خصوص بیماران تحت دیالیز است (۱۴-۱۲). در مطالعات آینده‌نگر هم‌گروهی در بیماران تحت درمان دیالیز خونی، محققان گزارش کرده‌اند که CRP یکی از مهم‌ترین عوامل پیش‌بینی کننده مرگ و میر می‌باشد (۱۵). همچنین، گزارش شده است که در بیماران تحت دیالیز صفافی، سطح سرمی CRP در طی زمان کاهش می‌یابد و میزان آن، به طور واضح در بیماران دیالیز صفافی در مقایسه با بیماران دیالیز خونی کمتر است (۱۶).

طبق معلومات ما، مطالعات منتشر شده کمی در مورد ارزش پیش‌بینی کنندگی CRP با حساسیت بالا (High-Sensitivity CRP) یا hs-CRP روی عملکرد باقی مانده کلیه در بیماران دیالیز صفافی وجود دارد. همچنین، مطالعات مشابه در مرکز دیالیز صفافی بیمارستان الزهراء (س) اصفهان انجام نشده است.

هدف از انجام این مطالعه، ارزیابی ارتباط بین hs-CRP و عملکرد باقی مانده کلیه در بیماران دیالیز صفافی طی یک سال بود.

روش‌ها

متغیرهای بالینی و جمعیتی اعم از سن، جنس، شاخص توده بدنی، مدت زمان دیالیز صفافی قبل از شروع مطالعه، بیماری‌های زمینه‌ای، سابقه دیالیز خونی، سابقه پیوند کلیه و دفعات بستری از زمان ورود به مطالعه ثبت شدند.

جمعیت مورد مطالعه حاضر، همه‌ی بیماران در مرکز دیالیز صفافی بیمارستان الزهراء (س) اصفهان بودند که شرایط ورود به مطالعه را داشتند. بیماران به مدت یک سال یا تا زمانی که فوت شدند یا تا زمان اتمام درمان دیالیز صفافی و شیفت به دیالیز خونی و یا پیوند کلیه، به طور آینده‌نگر مورد مطالعه قرار گرفتند. مدت مطالعه از

آذر ۱۳۹۴ تا فروردین ۱۳۹۶ به طول انجامید.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت از رضایت بیمار جهت شرکت در مطالعه، گذشت حداقل ۳ ماه از شروع دیالیز صفافی، سن بالای ۱۸ سال و وجود حداقل حجم ادرار ۱۰۰ سی‌سی در ۲۴ ساعت به منظور امکان بررسی اثر hs-CRP روی عملکرد باقی مانده کلیه بودند.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت از عدم همکاری بیمار در جمع‌آوری ادرار، فوت بیمار یا خروج از دیالیز صفافی قبل از ۶ ماه و استفاده‌ی بیمار از ماده‌ی حاجب بودند.

سطح سرمی hs-CRP در تمام بیماران در شروع مطالعه، ۶ و ۱۲ ماه بعد از شروع مطالعه، اندازه‌گیری شد.

سطوح hs-CRP کمتر از ۱ میلی‌گرم/لیتر به عنوان سطح پایین، سطوح ۱-۱۰ میلی‌گرم/لیتر به عنوان سطح متوسط و سطوح بیشتر از ۱۰ میلی‌گرم/لیتر به عنوان سطح بالا در نظر گرفته می‌شود.

برای تخمین عملکرد باقی مانده کلیه، از محاسبه‌ی Creatinine clearance (Clcr) کلیوی و Kt/V کلیوی یعنی حاصل کلیرانس اوره \times زمان دیالیز تقسیم بر حجم توزیع اوره (Clearance of urea \times Time/Volume of distribution of urea) استفاده گردید. Kt/V یک عدد است که برای تخمین کفایت دیالیز صفافی و دیالیز خونی به صورت کمی، استفاده می‌شود. همچنین، در این مطالعه، Clcr پرتوتئال و Clcr کامل محاسبه گردید. Clcr کامل، از جمع Clcr پروتئال و Clcr کلیوی به دست می‌آید و Kt/V پرتوتئال و Kt/V کامل نیز اندازه‌گیری شدند. Kt/V کامل، از جمع Kt/V پرتوتئال و Kt/V کلیوی به دست می‌آید.

سطح hs-CRP در آزمایشگاه الزهراء (س) با استفاده از کیت hs-CRP پارس و با دستگاه هیتاچی ۹۱۲ و ۷۱۷ آلمان اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری غلظت اوره و کراتینین با استفاده از دستگاه هیتاچی اوتوآنالایزر انجام شد.

برای محاسبه‌ی Kt/V، از نرم‌افزار PD Adequest baxter استفاده گردید. سطح سرمی آلبومین به روش Bromocresol green اندازه‌گیری شد.

از بیماران درخواست شد تا ادرار و مایع دیالیز ۲۴ ساعته را جمع‌آوری کنند و به مرکز دیالیز صفافی الزهراء (س) بیاورند.

برای واکاوی آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) استفاده گردید. داده‌های پیوسته به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شد و از مدل آمیخته‌ی خطی (Linear mixed model) استفاده شد. داده‌های گسسته به صورت درصد گزارش شدند. برای داده‌های شمارشی از مدل Poisson regression استفاده گردید و برای داده‌های توصیفی از مدل Logistic regression استفاده شد.

پروتئینت شدند، ۲/۳۶۱ میلی‌گرم/لیتر بود و در بقیه‌ی بیمارانی که دچار پروتئینت نشدند، ۴/۳۳۰ میلی‌گرم/لیتر بود. بین ابتلا به پروتئینت و hs-CRP ارتباط مثبت وجود نداشت.

جدول ۲. مقادیر High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) و Renal Kt/V (R Clcr) Renal creatinine clearance

در شروع مطالعه و ۶ و ۱۲ ماه بعد (به ترتیب ۰، ۶ و ۱۲)

متغیر	میانگین ± انحراف معیار
hs-CRP 0 (میلی‌گرم/لیتر)	۳/۵۸۵ ± ۲/۷۷۵
hs-CRP 6 (میلی‌گرم/لیتر)	۴/۸۲۴ ± ۴/۲۰۵
hs-CRP 12 (میلی‌گرم/لیتر)	۵/۱۹۶ ± ۴/۷۳۸
R Kt/V 0	۱۵/۸۶۱ ± ۳/۶۲۷
R Kt/V 6	۸/۱۶۱ ± ۱/۸۱۳
R Kt/V 12	۰/۸۴۱ ± ۰/۷۹۲
R Clcr 0 (میلی‌لیتر در دقیقه)	۱۴۱/۹۱۴ ± ۵۸/۱۸۶
R Clcr 6 (میلی‌لیتر در دقیقه)	۳۸/۰۴۵ ± ۳۷/۰۵۴
R Clcr 12 (میلی‌لیتر در دقیقه)	۳۸/۸۳۲ ± ۳۶/۲۹۹

hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein; R Kt/V: Renal Kt/V; R Clcr: Renal creatinine clearance

بین تغییرات hs-CRP با تغییرات پروتئینت، کلیوی و کامل Clcr و با تغییرات Kt/V کلیوی و Kt/V کامل، ارتباط معکوسی وجود داشت، اما معنی‌دار نبود (جدول ۴).

Kt/V پروتئینت، Kt/V کلیوی و Kt/V کامل، ارتباط معنی‌داری با hs-CRP، سابقه‌ی دیالیز خونی، سابقه‌ی پیوند، تعداد دفعات بستری و آلبومین نداشتند.

بین کاهش Kt/V کلیوی با افزایش سن ارتباط معنی‌داری وجود داشت (P = ۰/۰۳۰).

بین کاهش Kt/V کامل با افزایش شاخص توده‌ی بدنی، ارتباط معنی‌داری وجود داشت (P = ۰/۰۲۰).

کلیرانس کراتینین: کلیرانس کراتینین پروتئینت، کلیوی و کامل ارتباط معنی‌داری با hs-CRP، سابقه‌ی دیالیز خونی، سابقه‌ی پیوند، تعداد دفعات بستری و آلبومین نداشتند. کلیرانس کراتینین کلیوی (P = ۰/۰۰۹) و کامل (P = ۰/۰۰۷) به طور معنی‌داری در خانم‌ها کمتر بود.

سابقه‌ی دیابت، ارتباط معنی‌داری با افزایش سن داشت (P = ۰/۰۲۰). سابقه‌ی فشار خون بالا، ارتباط معنی‌داری با افزایش شاخص توده‌ی بدنی (P = ۰/۰۴۰) و کاهش کلیرانس کراتینین کامل در ۱۲ ماه بعد از شروع مطالعه (P = ۰/۰۴۰) و کاهش Kt/V کامل در ابتدای مطالعه (P = ۰/۰۱۰) داشت. سابقه‌ی بیماری‌های قلبی-عروقی، ارتباط معنی‌داری با افزایش مرگ و میر (P = ۰/۰۱۰)، کاهش

برای آنالیز واریانس‌ها، از آزمون t استفاده شد. P < ۰/۰۵۰ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مطالعه‌ی حاضر با ۹۶ بیمار تحت درمان دیالیز صفاقی در مرکز دیالیز الزهرا (س) که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، شروع شد. در میان بیماران ۵۶ نفر مرد و ۴۰ نفر زن بودند. میانگین سنی ۱۵/۰ ± ۵۷/۹ سال (۸۸-۱۹ سال) بود. میانگین شاخص توده‌ی بدنی ۴/۸۰ ± ۲۴/۳۷ کیلوگرم/مترمربع (۳۷-۱۳ کیلوگرم/مترمربع) بود. ۵۰ نفر از بیماران دیابت، ۶۹ نفر فشار خون بالا، ۲۴ نفر بیماری قلبی-عروقی (تعریف شده به صورت انفارکتوس قلبی قبلی، آنژین، بیماری عروق محیطی یا بیماری مغزی-عروقی)، ۲۴ نفر سابقه‌ی دیالیز خونی و ۲ نفر سابقه‌ی پیوند کلیه داشتند. میانگین مدت زمان دیالیز صفاقی قبل از ورود به مطالعه ۲/۷۸ سال (بین ۶ ماه تا ۱۰ سال) بود (جدول ۱). طی مدت مطالعه، ۱۶ نفر ۱ بار، ۱۱ نفر ۲ بار، ۳ نفر ۳ بار و ۱ نفر ۴ بار بستری شدند. ۸ نوبت بستری به دلایل عفونی بود که از این بین، ۵ نوبت به دلیل پروتئینت بوده است. علل دیگر بستری، به ترتیب شیوع ادم ریوی، تنگی نفس، جابه‌جایی کاتتر دیالیز صفاقی، خون‌ریزی گوارشی، علل قلبی، کاهش سطح هوشیاری و جراحی ترمیم هرنی اینگوئینال بوده است. ۷ نفر از بیماران طی مدت مطالعه فوت شدند.

جدول ۱. خصوصیات دموگرافیک در جمعیت مورد مطالعه

شاخص	تعداد (درصد)
جنس	۵۶ (۵۸/۳) مرد، ۴۰ (۴۱/۷) زن
دیابت	۵۰ (۵۲/۱۰)
فشار خون بالا	۶۹ (۷۱/۹۰)
بیماری قلبی-عروقی	۲۴ (۲۵/۰۰)
سابقه‌ی دیالیز خونی	۲۴ (۲۵/۰۰)
سابقه‌ی پیوند کلیه	۲ (۲/۰۸)

hs-CRP میانگین سطح سرمی hs-CRP در ابتدای مطالعه و ۶ و ۱۲ ماه بعد از آن به ترتیب ۳/۵۸۵، ۴/۲۰۵ و ۴/۸۲۴ میلی‌گرم/لیتر بود (جدول ۲). در بررسی میانگین کلی سطح سرمی hs-CRP، ۶ نفر در گروه پایین، ۸۴ نفر در گروه متوسط و ۵ نفر در گروه بالا قرار گرفتند. متغیرهای بالینی و جمعیتی در ۳ گروه hs-CRP در جدول ۳ آمده است. ارتباط معنی‌داری بین سابقه‌ی دیالیز خونی، سابقه‌ی پیوند، بیماری‌های زمینه‌ای، تعداد دفعات بستری، آلبومین و تعداد دفعات دیالیز صفاقی در روز با hs-CRP وجود نداشت. میانگین سطح سرمی hs-CRP در بین بیمارانی که دچار

جدول ۳. مقادیر متغیرهای بالینی در زمان‌های شروع مطالعه، ۶ و ۱۲ ماه بعد (به ترتیب ۰، ۶ و ۱۲) و جمعیتی در ۳ گروه High-sensitivity C-reactive protein

مقدار P	hs-CRP بالا (میانگین ± انحراف معیار)	متوسط hs-CRP (میانگین ± انحراف معیار)	hs-CRP پایین (میانگین ± انحراف معیار)	متغیر
۰/۶۵۰	۶۳/۶۰ ± ۹/۲۴	۵۷/۴۶ ± ۱۵/۶۷	۵۹/۸۳ ± ۱۱/۷۰	سن (سال)
۰/۶۲۴	۲۲/۸۰ ± ۴/۰۹	۲۴/۳۸ ± ۴/۸۹	۲۵/۶۷ ± ۵/۰۱	BMI (kg/m ²)
۰/۷۱۳	۳/۵۸ ± ۰/۶۷	۳/۴۸ ± ۰/۶۰	۳/۳۰ ± ۰/۵۴	آلبومین ۰ (گرم بر دسی لیتر)
۰/۶۰۵	۳/۵۳ ± ۰/۶۹	۳/۴۴ ± ۰/۵۵	۳/۱۸ ± ۰/۴۵	آلبومین ۶ (گرم بر دسی لیتر)
۰/۳۸۹	۳/۷۳ ± ۰/۲۱	۳/۵۵ ± ۰/۵۰	۳/۲۵ ± ۰/۲۶	آلبومین ۱۲ (گرم بر دسی لیتر)
۰/۹۴۵	۱/۰۱ ± ۰/۴۲	۱/۹۶ ± ۴/۰۹	۱/۹۴ ± ۰/۷۲	P Kt/V0
۰/۹۴۴	۰/۹۰ ± ۰/۵۲	۱/۲۷ ± ۶/۶۰	۱/۶۰ ± ۰/۲۷	P Kt/V6
۰/۹۴۴	۱/۳۱ ± ۰/۴۸	۱/۳۹ ± ۰/۶۴	۱/۷۰ ± ۰/۷۵	P Kt/V12
۰/۸۴۳	۰/۴۳ ± ۰/۵۰	۴/۰۰ ± ۱/۶۷	۰/۵۶ ± ۰/۶۴	R Kt/V0
۰/۹۱۵	۰/۸۷ ± ۰/۸۰	۱/۹۶ ± ۸/۶۳	۰/۳۸ ± ۰/۶۱	R Kt/V6
۰/۶۰۴	۰/۹۸ ± ۰/۸۳	۰/۸۶ ± ۰/۸۰	۰/۵۵ ± ۰/۷۲	R Kt/V12
۰/۹۲۱	۱/۴۵ ± ۰/۵۲	۳/۱۱ ± ۰/۸۷	۲/۴۹ ± ۰/۶۳	T Kt/V0
۰/۹۳۰	۱/۸۸ ± ۰/۸۴	۳/۳۴ ± ۰/۹۰	۲/۱۳ ± ۰/۳۱	T Kt/V6
۰/۹۲۷	۲/۳۳ ± ۰/۹۰	۲/۳۰ ± ۰/۸۲	۲/۲۲ ± ۱/۱۱	T Kt/V12
۰/۹۱۰	۴۰/۰۰ ± ۱۵/۲۴	۴۵/۷۹ ± ۲۶/۵۰	۴۵/۸۸ ± ۲۴/۷۴	P Clcr0 (میلی لیتر در دقیقه)
۰/۵۹۹	۳۵/۶۳ ± ۱۹/۹۹	۴۵/۲۴ ± ۳۰/۱۹	۵۸/۷۰ ± ۶/۸۸	P Clcr6 (میلی لیتر در دقیقه)
۰/۵۶۵	۲۹/۷۲ ± ۲۱/۷۰	۳۸/۸۰ ± ۲۰/۵۱	۴۹/۰۲ ± ۱۲/۱۷	P Clcr12 (میلی لیتر در دقیقه)
۰/۸۱۸	۵۴/۷۹ ± ۴۶/۰۳	۶۱/۴۱ ± ۱۵/۱۱	۲۲/۹۳ ± ۲۵/۳۳	R Clcr0 (میلی لیتر در دقیقه)
۰/۶۹۴	۲۵/۲۵ ± ۲۹/۶۰	۳۸/۰۰ ± ۳۹/۳۷	۲۶/۲۰ ± ۲۱/۷۳	R Clcr6 (میلی لیتر در دقیقه)
۰/۴۴۲	۵۱/۵۸ ± ۵۳/۲۷	۳۶/۴۷ ± ۳۹/۱۰	۱۴/۹۳ ± ۲۳/۶۲	R Clcr12 (میلی لیتر در دقیقه)
۰/۸۴۰	۹۶/۶۵ ± ۴۶/۰۴	۱۰۸/۱۹ ± ۱۴/۶۱	۷۴/۴۹ ± ۳۰/۷۱	T Clcr0 (میلی لیتر در دقیقه)
۰/۴۰۸	۶۱/۴۵ ± ۳۴/۲۷	۸۷/۲۶ ± ۳۸/۰۷	۸۴/۹۰ ± ۲۰/۱۸	T Clcr6 (میلی لیتر در دقیقه)
۰/۸۱۰	۸۷/۷۴ ± ۵۵/۶۰	۸۰/۷۵ ± ۳۶/۴۱	۷۰/۵۱ ± ۱۱/۷۸	T Clcr12 (میلی لیتر در دقیقه)

hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein; Clcr: Creatinine clearance; P: Peritoneal; R: Renal; T: Total; BMI: Body mass index

تعداد دفعات دیالیز صفافی در روز بین ۷-۱ بار متغیر بود که ارتباط معنی‌داری با کاهش آلبومین ($P = ۰/۰۱۰$) و افزایش کلیترانس کراتینین کامل ($P = ۰/۰۲۰$) داشت. در مدت مطالعه، ۷ نفر از بیماران فوت شدند. ارتباط معنی‌داری بین مرگ و میر با hs-CRP، Kt/V، Clcr و آلبومین وجود نداشت. ۳۱ نفر از بیماران طی مدت مطالعه بستری شدند. بین دفعات بستری با hs-CRP ارتباط مثبتی وجود داشت که معنی‌دار نبود.

بحث

در این مطالعه‌ی آینده‌نگر، ارتباط معکوسی بین hs-CRP و عملکرد باقی مانده‌ی کلیه در بیماران دیالیز صفافی که حداقل ۳ ماه از شروع دیالیز آن‌ها گذشته بود، مشاهده شد، اما این رابطه معنی‌دار نبود. یک علت احتمالی عدم وجود رابطه‌ی معنی‌دار بین hs-CRP و عملکرد باقی مانده‌ی کلیه، بالا نبودن میانگین hs-CRP در بین بیماران بود که

Kt/V کامل در ۶ و ۱۲ ماه بعد از شروع مطالعه ($P = ۰/۰۱۰$)، کاهش کلیترانس کراتینین کامل در ابتدای مطالعه ($P = ۰/۰۱۰$) و ۶ ماه بعد از آن ($P = ۰/۰۲۰$) و افزایش شاخص توده‌ی بدنی ($P = ۰/۰۲۰$) داشت.

جدول ۴. ارتباط بین High-sensitivity C-reactive protein با

Kt/V و (Clcr) Creatinine clearance

مقدار P	Estimate	متغیر وابسته	متغیر مستقل
۰/۶۷۴	-۰/۰۰۸۰	P Kt/V	hs-CRP
۰/۹۰۲	۰/۰۰۲۱	R Kt/V	
۰/۸۹۱	-۰/۰۰۲۱	T Kt/V	
۰/۶۹۵	-۰/۱۶۲۰	P Clcr	
۰/۰۸۸	۱/۲۱۸۳	R Clcr	
۰/۱۳۰	۱/۰۴۲۲	T Clcr	

hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein; Clcr: Creatinine clearance; P: Peritoneal; R: Renal; T: Total

نمی‌شوند، دفع ادراری نوع محلول Interleukin-6 به طور واضح در مقایسه با افراد سالم کمتر است. این مقاله بیان می‌کند که نارسایی کلیه ممکن است در پاسخ التهابی از طریق افزایش سطح سرمی سیتوکاین‌های پیش‌التهابی شرکت کند (۱۹).

در مطالعه‌ی Wang و همکاران، در بیماران انوریک نسبت به بیماران که عملکرد باقی مانده‌ی کلیوی داشتند، CRP بالاتر بود و کاهش در میزان فیلتراسیون گلوبولین باقی مانده با CRP بالاتر و Kt/V پرتیونال بالاتر همراه بود (۲۰).

نتایج مطالعه‌ی Pecoits-Filho و همکاران نشان داد که ارتباط کاهش میزان فیلتراسیون گلوبولین با وضعیت التهابی، می‌تواند بیان کننده‌ی اختلال دفع کلیوی سیتوکاین‌های التهابی، افزایش تولید سیتوکاین در اورمی و یا اثر مخرب التهاب روی عملکرد کلیه باشد (۲۱).

در نتیجه، مطالعه‌ی حاضر ارتباط معکوسی بین افزایش hs-CRP و کاهش عملکرد باقی مانده‌ی کلیه را نشان داد، اما معنی‌دار نبود. مشابه با نتایج مطالعات قبلی، یافته‌های مطالعه‌ی حاضر می‌تواند بیان کننده‌ی این باشد که با کاهش در عملکرد کلیه باعث تجمع مدياتورهای التهابی می‌شود؛ به دلیل این که کلیرانس کلیوی سیتوکاین‌ها کاهش می‌یابد و با التهاب به عنوان یک عامل مضر برای کلیه، باعث کاهش عملکرد باقی مانده‌ی کلیوی می‌شود.

مرگ و میر بیماران با افزایش hs-CRP و کاهش عملکرد باقی مانده‌ی کلیه، ارتباط معنی‌داری نداشت.

در نهایت، پیشنهاد می‌شود که تحقیقات بیشتر با جامعه‌ی آماری بزرگ‌تری انجام شود.

تشکر و قدردانی

این تحقیق، بخشی از پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی به شماره تحقیقاتی ۲۹۴۰۹۸ مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. بدین وسیله نویسندگان این مقاله از این دانشگاه به خاطر حمایت مالی تشکر می‌کنند.

می‌تواند به دلیل تعداد دفعات کم بستری به دلایل عفونی، وضعیت تغذیه‌ای مناسب بیماران، بالا نبودن CRP در بین بیماران با بیماری‌های زمینه‌ای و دیالیز کافی بیماران باشد. علت احتمالی دیگر، فقدان قدرت آماری آن هم به دلیل تعداد محدود بیماران و یا به دلیل پی‌گیری کوتاه مدت بیماران بود.

ارتباط منفی بین hs-CRP و عملکرد باقی مانده‌ی کلیه نشان می‌دهد که با کاهش عملکرد کلیه باعث تجمع سیتوکاین‌های التهابی می‌شود یا التهاب، باعث کاهش عملکرد باقی مانده‌ی کلیه می‌گردد. محققان دیگر، ارتباط بین عملکرد کلیه و مدياتورهای التهابی را گزارش کرده‌اند.

Brockhaus و همکاران متوجه شدند در بیماران اورمیک که دیالیز نمی‌شوند، سطح پلاسمایی گیرنده‌های TNF محلول در پلازما با کاهش عملکرد کلیه به طور پیش‌رونده افزایش می‌یابد (۱۷).

Chung و همکاران، مطالعه‌ی گذشته‌نگری بر روی ۱۱۷ بیمار که کمتر از یک ماه از شروع دیالیز صفاقی آن‌ها می‌گذشت، انجام دادند و رابطه‌ی بین عملکرد باقی مانده‌ی کلیه و التهاب و میزان انتقال پرتیون و اثر این عوامل بر روی بقای بیماران را بررسی نمودند. نتایج نشان داد که در بیماران در شروع دیالیز صفاقی، عملکرد باقی مانده‌ی کلیوی اولیه پایین با التهاب مرتبط بود و عملکرد باقی مانده‌ی کلیوی پایین و التهاب هر دو با مرگ و میر بالا مرتبط بودند. میزان انتقال پرتیون بالا فقط در طی سال اول شروع دیالیز صفاقی با مرگ و میر بالا مرتبط بود و Kt/V مرگ و میر را پیش‌بینی نمی‌کرد (۱۸).

همچنین، در مطالعه‌ی دیگری که توسط Chung و همکاران انجام شد، مشاهده گردید که بیماران با افزایش CRP طی سال اول دیالیز صفاقی شامل بیمارانی بودند که در شروع مطالعه CRP بالا و عملکرد باقی مانده‌ی کلیوی پایین در مقایسه با بیماران با CRP طبیعی داشتند. همچنین، این بیماران طی سال اول دیالیز صفاقی دچار کاهش بیشتر در عملکرد باقی مانده‌ی کلیوی شدند (۸).

Memoli و همکاران نشان دادند که در بیماران اورمیک که دیالیز

References

- Lameire NH. The impact of residual renal function on the adequacy of peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol* 1998; 124: 76-93.
- Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: A reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(10): 2158-62.
- Panichi V, Migliori M, De PS, Taccola D, Bianchi AM, Norpoth M, et al. C-reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients. *Blood Purif* 2000; 18(3): 183-90.
- Nakanishi I, Moutabarrick A, Okada N, Kitamura E, Hayashi A, Syouji T, et al. Interleukin-8 in chronic renal failure and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(10): 1435-42.
- Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55(2): 648-58.
- Stenvinkel P, Heimburger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*

- 1999; 55(5): 1899-911.
7. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Norpoth M, et al. C reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Ren Fail* 2001; 23(3-4): 551-62.
 8. Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bergström J, Lindholm B. Association between inflammation and changes in residual renal function and peritoneal transport rate during the first year of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(11): 2240-5.
 9. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Norpoth M, et al. C-reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients. *Blood Purif* 2000; 18(3): 183-90.
 10. Avram MM, Fein PA, Paluch MM, Schloth T, Chattopadhyay J. Association between C-reactive protein and clinical outcomes in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2005; 21: 154-8.
 11. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA* 2003; 290(7): 932-40.
 12. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(Suppl 1): S28-S36.
 13. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(8): 1956-60.
 14. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 1999; 55(5): 1945-51.
 15. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(3): 469-76.
 16. Haubitz M, Brunkhorst R, Wrenger E, Froese P, Schulze M, Koch KM. Chronic induction of C-reactive protein by hemodialysis, but not by peritoneal dialysis therapy. *Perit Dial Int* 1996; 16(2): 158-62.
 17. Brockhaus M, Bar-Khayim Y, Gurwicz S, Frensdorff A, Haran N. Plasma tumor necrosis factor soluble receptors in chronic renal failure. *Kidney Int* 1992; 42(3): 663-7.
 18. Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Qureshi AR, Lindholm B. Association between residual renal function, inflammation and patient survival in new peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(3): 590-7.
 19. Memoli B, Postiglione L, Cianciaruso B, Bisesti V, Cimmaruta C, Marzano L, et al. Role of different dialysis membranes in the release of interleukin-6-soluble receptor in uremic patients. *Kidney Int* 2000; 58(1): 417-24.
 20. Wang AY, Woo J, Wang M, Sea MM, Sanderson JE, Lui SF, et al. Important differentiation of factors that predict outcome in peritoneal dialysis patients with different degrees of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(2): 396-403.
 21. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(6): 1212-8.

The Relationship between Serum Level of High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) and Residual Renal Function in Patients under Peritoneal Dialysis during One Year

Shiva Seirafian¹, Mojgan Mortazavi¹, Azadeh Falahatkar²

Original Article

Abstract

Background: Residual renal function helps the part of solute clearance in patients under peritoneal dialysis. Some studies showed that decline in renal function maybe associate with production of inflammatory mediators in these patients. The aim of this study was to assess the relationship between serum level of high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and residual renal function in patients under peritoneal dialysis during one year.

Methods: In this prospective study, residual renal function estimated by determination of renal creatinine clearance (R Clcr) and renal Kt/V (a number used to quantify hemodialysis and peritoneal treatment adequacy). Serum level of hs-CRP and renal creatinine clearance and renal Kt/V was measured at baseline, and 6 and 12 month after start of study and changes of these parameters during the year and their relationship with together were studied.

Findings: Among 96 patients, we did not lose any patients for final analysis. Mean serum level of hs-CRP at baseline, and 6 and 12 months later was 3.585, 4.205, and 4.738 mg/l, respectively. Mean renal creatinine clearance was 58.186, 37.054, 36.299 ml/minute at baseline, and 6 and 12 months later, respectively. Mean renal Kt/V at baseline, and 6 and 12 months later was 3.627, 1.813 and 0.841, respectively.

Conclusion: Finally, our statistical analysis showed the negative relationship between changes of serum level of hs-CRP and residual renal function in patients under peritoneal dialysis during one year; but, this relationship was not significant.

Keywords: Peritoneal dialysis, Renal failure, C-Reactive Protein, Creatinine, Urea

Citation: Seirafian S, Mortazavi M, Falahatkar A. **The Relationship between Serum Level of High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) and Residual Renal Function in Patients under Peritoneal Dialysis during One Year.** J Isfahan Med Sch 2018; 35(454): 1572-8.

1- Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Azadeh Falahatkar, Email: azadeh.1111@yahoo.com

بررسی فراوانی ژن‌های پلاسمیدی مقاومت به کینولون qepA و aac(6')-Ib-cr در جدایه‌های Klebsiella Pneumoniae بیماران مبتلا به عفونت ادراری در یزد

گلنار ایزدی^۱، هنگامه زندی^۲، امین دهقان بنادکوی^۳، سحرالسادات عمادی^۱، محمود وکیلی^۴، اکرم آستانی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: Klebsiella pneumoniae باکتری شایع در عفونت‌های بیمارستانی به خصوص عفونت دستگاه ادراری است. با توجه به افزایش مقاومت به فلوروکینولون‌ها و نبود گزارش‌های دقیق از شیوع ژن‌های پلاسمیدی، هدف از انجام این مطالعه، تعیین فراوانی ژن‌های پلاسمیدی qepA و aac(6')-Ib-cr در Klebsiella pneumoniae جدا شده از نمونه‌های ادرار بیماران در شهر یزد بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی توصیفی-مقطعی، در سال ۱۳۹۳ طی ۹ ماه تعداد ۷۰ جدایه‌ی Klebsiella pneumoniae از ادرار بیماران جدا شد. الگوی مقاومت برای فلوروکینولون‌های رایج به روش دیسک دیفیوژن تعیین و میزان حداقل غلظت مهار کنندگی به روش Epsilonometer test (Etest) انجام شد. واکنش Polymerase chain reaction (PCR) جهت بررسی حضور ژن‌های qepA و aac(6')-Ib-cr با استفاده از پرایمرهای اختصاصی انجام شد. نتایج با استفاده از نرم‌افزار SPSS واکاوی شد.

یافته‌ها: نتایج دیسک دیفیوژن نشان داد بیشترین و کمترین مقاومت به ترتیب مربوط به نالیدیکسیک اسید (۴۰/۰ درصد) و لووفلوکسازین (۲۷/۱ درصد) بود. بر اساس نتایج حداقل غلظت مهار کنندگی برای نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکسازین به ترتیب ۴۵/۷ درصد و ۳۸/۶ درصد جدایه‌ها مقاوم شناخته شدند. ژن aac(6')-Ib-cr در ۲۱ جدایه (۳۰/۰ درصد) مشاهده شد، اما ژن qepA در هیچ یک از جدایه‌ها ردیابی نشد.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، مقاومت بالایی نسبت به فلوروکینولون‌هایی که به طور عمومی مورد استفاده قرار می‌گیرند، کسب شده است. فراوانی بالای ژن aac(6')-Ib-cr زنگ خطری برای منطقه می‌باشد. از این رو، باید نظارت بر وضعیت مقاومت ضد میکروبی این باکتری قبل از شروع درمان به طور جدی مورد بازبینی قرار گیرد و به طور مستمر مقاومت با واسطه‌ی پلاسمید و مقاومت کروموزومی بررسی شود.

واژگان کلیدی: Klebsiella pneumoniae، فلوروکینولون‌ها، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، ژن

ارجاع: ایزدی گلنار، زندی هنگامه، دهقان بنادکوی امین، عمادی سحرالسادات، وکیلی محمود، آستانی اکرم. بررسی فراوانی ژن‌های پلاسمیدی مقاومت به کینولون qepA و aac(6')-Ib-cr در جدایه‌های Klebsiella Pneumoniae بیماران مبتلا به عفونت ادراری در یزد. مجله دانشکده پزشکی

اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۴): ۱۵۸۶-۱۵۷۹

میزان، این باکتری را در زمره‌ی مهم‌ترین عوامل بیماری‌زای بیمارستان قرار می‌دهد (۲). این باکتری، بعد از Escherichia coli شایع‌ترین عامل عفونت دستگاه ادراری (UTI یا Urinary tract infection) است (۳). فلوروکینولون‌ها (Fluoroquinolones یا FQs) به دلیل طیف وسیع فعالیتشان، جزء پرمصرف‌ترین داروها می‌باشند. این آنتی‌بیوتیک‌ها علاوه بر درمان عفونت‌های دستگاه ادراری، برای

مقدمه

Klebsiella pneumoniae، به عنوان ساپروفیت در نازوفارنکس، پوست و مجرای رودی انسان‌ها حضور دارد. گونه‌های Klebsiella به طور معمول عامل عفونت بیمارستانی هستند و به عنوان پاتوژن فرصت‌طلب، افراد با ضعف ایمنی را درگیر می‌کنند (۱). بروز عفونت ناشی از Klebsiella در بیمارستان‌ها، حدود ۷-۵ درصد است و این

۱- گروه میکروب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۲- استادیار، مرکز تحقیقات سلامت و ایمنی غذا، دانشکده‌ی بهداشت و گروه میکروب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۳- گروه پاتوبیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

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

۵- استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های مشترک انسان و حیوان، دانشکده‌ی بهداشت و گروه میکروب‌شناسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران
Email: astani_ir@yahoo.com نویسنده‌ی مسؤول: اکرم آستانی

مولکولی به کمک تکثیر ژن 16S rRNA به عنوان شاهد داخلی بررسی و در نهایت، تعداد ۷۰ جدایه به عنوان *Klebsiella pneumoniae* وارد مطالعه شدند.

سنجش حساسیت آنتی‌بیوتیکی: جهت سنجش حساسیت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها از روش استاندارد دیسک دیفیوژن (Kirby-Bauer) طبق دستورالعمل Clinical and Laboratory Standards Institute-2015 (CLSI-2015) (۱۲) استفاده شد. بدین منظور، سوسپانسیونی با کدورتی معادل کدورت لوله‌ی McFarland ۰/۵ (معادل $10^8 \times 1/5$ واحد تشکیل کلنی/میلی‌لیتر) به محیط کشت Muller- Hinton agar شد. بعد از ۲۴ ساعت گرم‌خانه‌گذاری در دمای ۳۵ درجه‌ی سانتی‌گراد، قطر هاله‌ی عدم رشد باکتری در اطراف دیسک‌ها بر حسب میلی‌متر اندازه‌گیری و به صورت حساس، نیمه‌حساس و مقاوم گزارش گردید. دیسک‌های آنتی‌بیوتیک مورد استفاده (MAST, England) شامل نالیدیکسیک اسید، نورفلوکساسین، لووفلوکساسین، گتی‌فلوکساسین، جمی‌فلوکساسین و سیپروفلوکساسین بودند. جهت کنترل کیفی، از سویه‌ی استاندارد *Escherichia coli* ATCC25922 استفاده گردید.

تعیین میزان حداقل غلظت مهارکنندگی (*Minimum Inhibitory Concentration* یا MIC): جهت

بررسی حداقل غلظت مهارکنندگی نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین، به عنوان نماینده‌های پرکاربرد کینولون‌ها و فلوروکینولون‌ها در درمان عفونت‌های ادراری، از روش Epsilon test (E-test) استفاده شد. در این روش، تهیه‌ی سوسپانسیون باکتریایی و تلقیح بر روی محیط کشت Muller- Hinton agar همانند روش دیسک دیفیوژن انجام گردید. سپس، نوارهای E-test (Liofilchem, Italy) بر روی محیط کشت قرار داده شد و پس از ۱۸ ساعت گرم‌خانه‌گذاری در دمای ۳۵ درجه‌ی سانتی‌گراد، غلظتی از آنتی‌بیوتیک که محل برخورد انتهای هاله‌ی عدم رشد باکتری در دو جهت نوار بود، به عنوان MIC در نظر گرفته شد. با توجه به CLSI، برای آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین میزان ۴ میکروگرم/میلی‌لیتر \geq MIC به عنوان مقاوم، ۲ میکروگرم/میلی‌لیتر $=$ MIC به عنوان نیمه‌حساس و ۱ میکروگرم/میلی‌لیتر \leq MIC به عنوان حساس و برای آنتی‌بیوتیک نالیدیکسیک اسید میزان ۳۲ میکروگرم/میلی‌لیتر \geq MIC به عنوان مقاوم و \geq MIC ۱۶ میکروگرم/میلی‌لیتر به عنوان حساس در نظر گرفته شد. جهت کنترل کیفی از سویه‌ی استاندارد *Escherichia coli* ATCC25922 استفاده گردید.

ارزیابی ژن‌های مورد بررسی: استخراج ژنوم به روش Salting out صورت گرفت (۱۳). سنجش کمی و کیفی DNA

درمان عفونت‌های تنفسی، گوارش، عفونت‌های داخل شکمی و پوستی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند (۴). اگر چه مقاومت به فلوروکینولون‌ها می‌تواند توسط طیف وسیعی از مکانیزم‌ها به وجود آید، اما بزرگ‌ترین نگرانی در مواردی است که باکتری حامل عوامل مقاومت قابل انتقال با واسطه‌ی پلاسمید (PMQR یا Plasmid-mediated quinolone resistance)، مانند آلل‌های *qnr*، *oqxAB*، *qepA* و *aac(6)Ib-cr* باشد (۵).

aac(6)Ib-cr که اولین بار در سال ۲۰۰۳ گزارش شد، یک آمینوگلیکوزید استیل ترانسفراز را کد می‌کند که قادر به تغییر آمینوگلیکوزیدها و کینولون‌های دارای جایگزینی پیرازینیل (مانند سیپروفلوکساسین و نورفلوکساسین) از طریق استیله کردن نیتروژن آمینه در این گروه شیمیایی می‌باشد (۶). *qepA* نیز توسط Yamane و همکاران در ژاپن کشف شد و کدکننده‌ی پمپ افلاکس ابر خانواده‌ی تسهیل کننده‌ی اصلی (Major facilitator superfamily) برای خروج فلوروکینولون‌ها از باکتری است (۷). مقاومت به فلوروکینولون‌ها در *Klebsiella pneumoniae* در ایران بین ۸۰-۲۱ درصد گزارش شده است (۸-۱۱). فلوروکینولون‌ها به طور گسترده در درمان عفونت‌های ادراری استفاده می‌شوند و عوامل مقاومت به کینولون‌ها با واسطه‌ی پلاسمید در جدایه‌های *Klebsiella pneumoniae* در ایران به طور محدود مورد بررسی قرار گرفته‌اند و شناسایی از طریق فنوتیپی قابل انجام نیست. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی فراوانی این عوامل با روش‌های مولکولی جهت کنترل مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها انجام شد.

روش‌ها

نمونه‌گیری، جداسازی و شناسایی *Klebsiella pneumoniae* در این مطالعه‌ی توصیفی-مقطعی، از دی ماه ۱۳۹۲ تا شهریور ماه ۱۳۹۳، پلیت‌های حاوی پرگنه‌های باسیل گرم منفی جدا شده از نمونه‌ی ادرار بیماران مبتلا به عفونت ادراری از آزمایشگاه‌های دانشگاهی شهر یزد به همراه پرسش‌نامه‌ی تکمیل شده شامل اطلاعات دموگرافیک به آزمایشگاه میکروبی‌شناسی دانشگاه شهید صدوقی یزد منتقل شدند. پس از کشت مجدد بر روی محیط ائوزین-متیلن‌بلو (Eosin-methylene blue یا EMB) و گرم‌خانه‌گذاری در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱۸-۲۴ ساعت، باسیل‌های گرم منفی لاکتوز مثبت مشکوک با بررسی ریخت‌شناسی، رنگ‌آمیزی گرم و آزمایش‌های بیوشیمیایی افتراقی با استفاده از محیط Simmon's citrate، Urea agar، (TSI) Triple sugar iron agar، Methyl Red-Voges Proskauer (SIM) و Sulfide Indole Motility (MR-VP) (Merck Darmstadt, Germany) و سپس، تأیید

جدول ۱). مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف بر حسب جنس، سن و بخش بستری از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P > 0.05$).

جدول ۱. الگوی مقاومت جدایه‌های *Klebsiella pneumoniae* به

آنتی‌بیوتیک‌های مورد بررسی

آنتی‌بیوتیک‌ها	حساس تعداد (درصد)	نیمه‌حساس تعداد (درصد)	مقاوم تعداد (درصد)
سیپروفلوکساسین	۴۲ (۶۰/۰)	۳ (۴/۳)	۲۵ (۳۵/۷)
نالیدیکسیک اسید	۳۸ (۵۴/۳)	۴ (۵/۷)	۲۸ (۴۰/۰)
لوفلوکساسین	۴۶ (۶۵/۷)	۵ (۷/۱)	۱۹ (۲۷/۱)
گنتی‌فلوکساسین	۴۱ (۵۸/۶)	۲ (۲/۹)	۲۷ (۳۸/۶)
نورفلوکساسین	۴۲ (۶۰/۰)	۳ (۴/۳)	۲۵ (۳۵/۷)
جمی‌فلوکساسین	۳۶ (۵۱/۴)	۷ (۱۰/۰)	۲۷ (۳۸/۶)

طیف حداقل غلظت مهارتی سیپروفلوکساسین بین ۰/۰۰۴-۳۲/۰۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر (با میانگین ۹/۰۵۲) و نالیدیکسیک اسید بین $1/5-256$ میکروگرم/میلی‌لیتر بود. در مورد آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین، بیشترین فراوانی مربوط به $MIC < 32</math> میکروگرم/میلی‌لیتر (۲۲/۹ درصد) و در مورد نالیدیکسیک اسید، $MIC < 256</math> میکروگرم/میلی‌لیتر (۳۵/۷ درصد) بود. درصد جدایه‌های حساس و غیر حساس نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مورد بررسی در روش Etest در جدول ۲ آمده است.$$

جدول ۲. تعداد و درصد جدایه‌های *Klebsiella pneumoniae*

حساس و غیر حساس به روش (Etest)

آنتی‌بیوتیک	حساس تعداد (درصد)	غیر حساس تعداد (درصد)
سیپروفلوکساسین	۴۳ (۶۱/۴)	۲۷ (۳۸/۶)
نالیدیکسیک اسید	۳۸ (۵۴/۳)	۳۲ (۴۵/۷)

بر اساس نتایج ژن *aac(6)-Ib-cr* در ۲۱ مورد (۳۰/۰ درصد) از جدایه‌ها یافت شد. جدول ۳، فراوانی ژن *aac(6)-Ib-cr* در جدایه‌های مقاوم را نشان می‌دهد.

جدول ۳. فراوانی ژن در جدایه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های مورد مطالعه

نام آنتی‌بیوتیک (تعداد جدایه‌ی مقاوم)	<i>aac(6)-Ib-cr</i> تعداد (درصد)
نالیدیکسیک اسید (۲۸)	۱۵ (۵۳/۵)
گنتی‌فلوکساسین (۲۷)	۱۵ (۵۵/۵)
جمی‌فلوکساسین (۲۷)	۱۵ (۵۵/۵)
نورفلوکساسین (۲۵)	۱۵ (۶۰/۰)
سیپروفلوکساسین (۲۵)	۱۵ (۶۰/۰)
لوفلوکساسین (۱۹)	۱۰ (۵۲/۶)

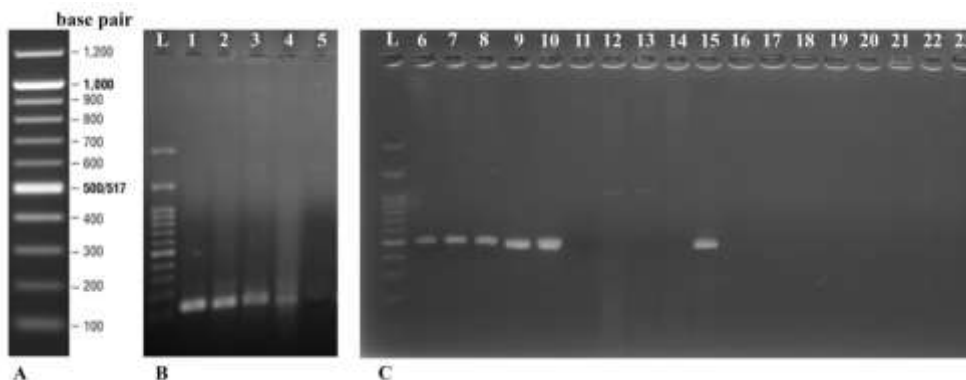
استخراج شده با استفاده از اسپکترومتری (Biotech Epoch, USA) و ژل آگارز الکتروفورز (ژل آگارز ۰/۷ درصد) (پدیده‌ی نوژن پارس، ایران) انجام شد. برای واکنش زنجیره‌ای پلیمراز تکثیر در هر ۲۰ میکرولیتر مخلوط واکنش، ۲ میکرولیتر DNA الگو، ۱ میکرولیتر از هر پرایمر Forward و Reverse (۱۰ پیکومول)، ۱۰ میکرولیتر Master mix 2X (Amplicon, Denmark) و ۶ میکرولیتر آب DNase free وجود داشت. شرایط Polymerase chain reaction (PCR) شامل ۵ دقیقه واسرشت‌سازی اولیه در ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد، در ادامه ۳۵ چرخه به صورت ۳۰ ثانیه واسرشت‌سازی در ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد، یک دقیقه اتصال پرایمرها در ۵۶ درجه‌ی سانتی‌گراد و یک دقیقه بسط در ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد بود. در آخر، بسط نهایی به مدت ۵ دقیقه در ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد صورت گرفت.

پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه 16sF-5'-ATTTGAAGAGGTTGCAAACGAT-3' و 16sR-5'-TTCACCTCTGAAGTTTTCTTGTGTTTC-3' (۱۳۰ جفت باز) بودند (۱۴). جهت تکثیر ژن *qepA* از پرایمرهای اختصاصی 5'-GCGCTGGTGATGATGATCTC-3' و R-5'-GTCATCGGTTTCGCTGTTGTC-3' (۲۰۶ جفت باز) و جهت تکثیر ژن *aac(6)-Ib-cr* از R-5'-F-5'-TTGCGATGCTCTATGAGTGG-3' و GCGTGTTCGCTCGAATGCC-3' (۴۹۱ جفت باز) استفاده شد (۱۵). وجود ژن‌های مورد بررسی با استفاده از ژل آگارز الکتروفورز (ژل آگارز ۱/۵ درصد) و در کنار Ladder ۱۰۰ جفت بازی ارزیابی شد. برای تأیید قطعات تکثیر شده از نظر وجود ژن‌های مورد نظر، قطعات تکثیر یافته جهت تعیین توالی به شرکت پیشگام ارسال و توالی دریافت شده، با استفاده از نرم‌افزارهای آنالین Blast شد.

آنالیز آماری: داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, IBM Corporation, Armonk, NY) بر اساس اهداف تعیین شده، مورد واکلوی قرار گرفتند.

یافته‌ها

در این مطالعه، با استفاده از آزمون‌های بیوشیمیایی و مولکولی از بین ۴۶۶ کشت مثبت بیماران مبتلا به عفونت ادراری، تعداد ۷۰ جدایه‌ی *Klebsiella pneumoniae* (۱۵/۰۲ درصد) از ۳۶ نفر (۵۱/۴ درصد) بیمار مرد و ۳۴ نفر (۴۸/۶ درصد) بیمار زن جمع‌آوری گردید. بیشترین تعداد نمونه به ترتیب مربوط به بخش‌های داخلی (۳۹/۹ درصد)، مراقبت‌های ویژه (۲۸/۶ درصد) و جراحی (۱۵/۷ درصد) بود. جدایه‌های مورد بررسی بیشترین مقاومت را به ترتیب نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های نالیدیکسیک اسید (۴۰/۰ درصد) و لوفلوکساسین (۲۷/۱ درصد) نشان دادند.



شکل ۱. A: Ladder ۱۰۰ جفت بازی، B: چاهک‌های ۴-۱ باندهای مربوط به ژن 16S rRNA (۱۳۰ جفت بازی)، چاهک ۵ شاهد منفی، C: چاهک‌های ۱۰-۶ و ۱۵ باندهای مربوط به ژن aac(6)-Ib-cr، چاهک‌های ۱۱-۱۴: نمونه‌های منفی، چاهک ۱۶: شاهد منفی، چاهک‌های ۱۶-۲۲ باندهای مربوط به ژن qepA، چاهک ۲۳: شاهد منفی.

پلاسمید، این نوع مقاومت توجه زیادی را به خود معطوف کرد (۲۱). AAC(6)-Ib-cr یک آنزیم تغییر دهنده دارو و QepA افلاکس پمپی از ابر خانواده‌ی تسهیل کننده‌ی اصلی (MFS-type) مثال‌هایی از مقاومت با واسطه‌ی پلاسمید هستند (۶-۷). این مطالعه، با هدف بررسی الگوی مقاومت و فراوانی ژن‌های پلاسمیدی مقاومت به فلوروکینولون‌ها در باکتری *Klebsiella pneumoniae* جدا شده از ادار انجام گرفت. بیشترین میزان مقاومت به ترتیب مربوط به آنتی‌بیوتیک‌های نالیدیکسیک اسید (۴۰/۰ درصد)، جمی‌فلوکساسین (۳۸/۶ درصد)، گنتی‌فلوکساسین (۳۸/۶ درصد)، سیپروفلوکساسین (۳۵/۷ درصد)، نورفلوکساسین (۳۵/۷ درصد) و لووفلوکساسین (۲۷/۱ درصد) بود که نسبت به تعدادی از مطالعات بالاتر است و نشان دهنده‌ی افزایش مقاومت *Klebsiella pneumoniae* به آنتی‌بیوتیک‌های پرمصرف فلوروکینولون در سال‌های اخیر است. در مطالعه‌ی حاضر، میزان مقاومت به فلوروکینولون‌ها هم در بیماران بستری و هم سرپایی صورت گرفت؛ از این رو، این افزایش مقاومت قابل توجه است.

در بررسی کاشف و همکاران در تهران، گونه‌های *Klebsiella* کمترین مقاومت را در میان سایر اوروپاتوزن‌ها به سیپروفلوکساسین (۱۸/۷ درصد) داشتند. همچنین، مقاومت این گونه‌ها به نورفلوکساسین ۸/۳ درصد و به نالیدیکسیک اسید ۵۶/۸ درصد بود (۲۰). در مطالعه‌ی Chowdhury و همکاران در بنگلادش، از ۷۳ سویه‌ی *Klebsiella pneumoniae* جدا شده از ادار، ۹/۹ درصد آن‌ها به سیپروفلوکساسین و ۲۴/۷ درصد آن‌ها به نالیدیکسیک اسید مقاومت نشان دادند (۱۹). در مطالعات مشابه، میزان مقاومت به فلوروکینولون‌ها در اروپا ۶/۹ درصد و در ایتالیا تا ۳۰/۰ درصد در سال ۲۰۰۲ نیز گزارش شده است (۲۳-۲۲).

در این مطالعه، ژن qepA یافت نشد (شکل ۱). لازم به ذکر است که جهت حصول اطمینان از عدم ردیابی ژن qepA آزمایش‌های مولکولی سه بار تکرار گردید.

بحث

عفونت‌های دستگاه ادراری با بروز سالانه حداقل ۲۵۰ میلیون مورد، یکی از بیماری‌های معمول در کشورهای در حال توسعه است (۱۶). در مطالعات گزارش شده است که *Escherichia coli* (۵۸/۰ درصد) و به دنبال آن *Klebsiella pneumoniae* (۱۵/۰ درصد) از شایع‌ترین عوامل ایجاد کننده‌ی عفونت‌های دستگاه ادراری می‌باشند (۷). در سایر مطالعات، شیوع *Klebsiella* در عفونت‌های ادراری در ایران ۱۰ درصد، در اروپا ۱۰/۰ درصد و در آمریکا ۱۲/۰ درصد گزارش شده است (۱۷-۱۸). در مطالعه‌ی حاضر، این میزان برابر ۱۵/۰ درصد محاسبه شد که با یافته‌های سایر مطالعات هم‌خوانی دارد. به هر حال، باید در نظر داشت که داده‌های ما به مراجعین به آزمایشگاه‌های بیمارستان‌های دانشگاهی محدود بود. از این رو، مطالعه‌ی حاضر ممکن است شیوع واقعی UTI در یزد را منعکس نکند. چنانچه بسیاری از بیماران تحت درمان تجربی نیز قرار می‌گیرند و جهت کشت میکروبی به آزمایشگاه مراجعه نمی‌شود. تا همین اواخر، به دلیل نرخ پایین مقاومت و بازده بالا، فلوروکینولون‌ها به عنوان داروهای ارجح برای بیماران مبتلا به عفونت ادراری شناخته می‌شدند (۱۹)، اما استفاده‌ی مداوم از این آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف در سال‌های اخیر در ایران باعث شده است مقاومت پاتوزن‌های ادراری روز به روز بیشتر و با شیوه‌های جدیدتری کسب شود (۲۰).

تا سال ۱۹۹۸، جهش‌های کروموزومی تنها عامل شناخته شده‌ی مقاومت به کینولون‌ها بودند، اما با شناسایی مقاومت با واسطه‌ی

ژن استیل ترانسفراز *aac(6)-Ib-cr* در بیشتر مطالعات، شایع‌ترین نوع *PMQR* شناخته شده است (۲۹، ۲۷). در مطالعه‌ی گودرزی و همکاران در تهران، از میان *Klebsiella pneumoniae* ۲۴۷ جدا شده از عفونت ادراری، گونه‌ی *aac(6)-Ib* شایع‌ترین ژن پلاسمیدی با شیوع بالای ۶۸/۸ درصد بود و *qepA* تنها در ۲/۰ درصد نمونه‌ها یافت شد (۳۰). در این مطالعه نیز ژن *aac(6)-Ib-cr* در ۳۰ درصد جدایه‌ها ردیابی شد که تا حدی نسبت به سایر مطالعات انجام شده در ایران کمتر می‌باشد. جای امیدواری است که این ژن پلاسمیدی هنوز به طور گسترده در میان جدایه‌های بیمارستانی *Klebsiella pneumoniae* در یزد شیوع نیافته است. همچنین، حضور ژن *aac(6)-Ib-cr* در جدایه‌های حساس، بیانگر این موضوع تأیید شده است که ژن‌های پلاسمیدی، همیشه باعث مقاومت سطح بالا به فلوروکینولون‌ها نیستند، اما *MIC* را در محدوده‌ی حساس و یا متوسط افزایش می‌دهند. اگر چه این افزایش از سطح تعیین شده به عنوان مقاومت بالینی (نقطه‌ی انفصال مقاومت یا *Break point*) بالاتر نیست، اما در انتخاب سطوح بالاتر مقاومت و تبدیل به ارگانسیم‌های مقاوم در محیط بیمارستان دخالت دارد. همان‌طور که گفته شد، راه اصلی ایجاد مقاومت سطح بالا، جهش‌های کروموزومی هستند و ژن‌های پلاسمیدی به میزان کمتری در مقاومت بالینی نقش دارند. در این جا نیز علت مقاومت در نمونه‌هایی که فاقد ژن‌های مورد مطالعه هستند، می‌تواند جهش‌های شایع کروموزومی یا سایر عوامل پلاسمیدی مانند خانواده‌ی *qnr* باشد که در این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفت.

در نهایت، می‌توان چنین نتیجه گرفت که بر اساس تحقیق حاضر، میزان مقاومت به فلوروکینولون‌ها در منطقه در حال افزایش است. این افزایش *MIC*، ممکن است توسط پرسنل آزمایشگاه مورد توجه قرار نگیرد؛ مگر این که آزمایش‌های تأییدی ژنوتیپی به کار برده شوند. تشخیص نادرست گونه‌های مقاوم *Klebsiella*، ممکن است به درمان نامناسب و ضعیف شدن بیمار منجر شود. یکی از عوامل مؤثر در جلوگیری از انتشار میکروارگانسیم‌های مقاوم، شناسایی و غربالگری مستمر آن‌ها با روش‌های مختلف فنوتیپی و مولکولی می‌باشد. پیشنهاد می‌شود از تجویز غیر ضروری آنتی‌بیوتیک‌ها به طور جدی خودداری شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله، برگرفته از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۴۳۶۴ می‌باشد که در گروه میکروبیولوژی دانشگاه شهید صدوقی یزد انجام شده است. از همکاری خانم‌ها سعیده حسینی، نیری و عبداللهی صمیمانه قدردانی می‌گردد.

از سوی دیگر، در برخی مطالعات میزان بالایی از مقاومت به کینولون‌ها گزارش شده است. جزایری مقدس و ایرجیان، میزان مقاومت سویه‌های *Klebsiella pneumoniae* به سیپروفلوکساسین را در شهر سمنان ۹۲ درصد گزارش نمودند (۲۴). در مطالعه‌ی Sharma و همکاران در هند، در طول ۳ سال جدایه‌های ادراری *Klebsiella* میزان بالایی (۷۲/۷ درصد) از مقاومت در برابر فلوروکینولون‌ها را نشان دادند (۱۶). در پاکستان، ۵۲/۱۷ درصد مقاومت به سیپروفلوکساسین و ۵۰/۰۰ درصد به گنتی‌فلوکساسین گزارش شد (۲۵). علت این اختلاف، می‌تواند مربوط به نمونه‌های مورد بررسی باشد. در مطالعاتی که نرخ بالایی از مقاومت گزارش می‌شود، به طور معمول تمام نمونه‌های بالینی بررسی می‌شود، اما در مطالعه‌ی حاضر، بررسی به نمونه‌های ادراری محدود بود. اختلاف میزان سویه‌های مقاوم به فلوروکینولون‌ها در نواحی مختلف را می‌توان مربوط به تفاوت در سیستم کنترل عفونت و رژیم دارویی یا میزان دسترسی به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف در هر منطقه‌ی جغرافیایی دانست. تفاوت ژنتیکی در کلون‌های مولد عفونت در هر منطقه نیز باعث ظهور مقادیر متفاوتی از مقاومت حتی بین دو بیمارستان در یک منطقه می‌شود. در مطالعات پیش‌گفته و همچنین مطالعه‌ی حاضر، بیشترین مقاومت مربوط به نماینده‌ی پرکاربرد کینولون و فلوروکینولون‌ها (نالیدیکسیک اسید و سیپروفلوکساسین) به علت تجویز بی‌رویه و کمترین مقاومت مربوط به لووفلوکساسین می‌باشد.

در مطالعاتی مانند مطالعه‌ی آرچین و همکاران در شیراز، بیشترین باکتری‌های مقاوم به دارو از بخش مراقبت‌های ویژه‌ی داخلی جدا شدند (۱۰). در مطالعه‌ی Singh و همکاران، الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌های جدا شده از عفونت بیمارستانی *Intensive care unit (ICU)* بررسی و مقاومت به سیپروفلوکساسین بین ۵۰-۱۰۰ درصد گزارش شد (۲۶). در مطالعه‌ی حاضر نیز بیشترین مقاومت به هر شش آنتی‌بیوتیک بعد از بخش داخلی، مربوط به بخش‌های *ICU* و جراحی بود. علت این امر، می‌تواند مربوط به ضعف سیستم ایمنی و بیماری‌های زمینه‌ای و گاهی بیماری‌های شدید بیمارستان بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه باشد که آن‌ها را مستعد آلوده شدن با ارگانسیم‌های مقاوم در بیمارستان می‌کند.

به طور کلی، درصد شیوع ژن *qepA* در مطالعات مختلف، پایین است و در آسیا، اروپا و آمریکا در بین گونه‌های *Enterobacteriaceae* جدا شده از انسان، حیوان و محیط نیز درصد قابل توجهی دیده نشده است (۲۸-۲۷، ۲۱). در مطالعه‌ی حاضر نیز عدم شناسایی این ژن با توجه به تعداد و نوع محدود نمونه با سایر مطالعات مطابقت دارد.

References

- Hsueh PR, Hoban DJ, Carmeli Y, Chen SY, Desikan S, Alejandria M, et al. Consensus review of the epidemiology and appropriate antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in Asia-Pacific region. *J Infect* 2011; 63(2): 114-23.
- Brisse S, Milatovic D, Fluit AC, Verhoef J, Schmitz FJ. Epidemiology of quinolone resistance of *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(1): 64-8.
- Ahmad TA, El-Sayed LH, Haroun M, Hussein AA, El Ashry SH. Development of immunization trials against *Klebsiella pneumoniae*. *Vaccine* 2012; 30(14): 2411-20.
- Dalhoff A. Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implications for clinical use. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2012; 2012: 976273.
- Kao CY, Wu JJ. The challenge of fluoroquinolone resistance: Epidemiology, mechanisms, and clinical impact. *Journal of Biomedical and Laboratory Sciences* 2015; 27(3): 77-86. [In Chinese].
- Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Park CH, et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: A new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat Med* 2006; 12(1): 83-8.
- Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H, et al. New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, *QepA*, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(9): 3354-60.
- Aminzadeh Z, Sadat KM, Sha'bani M. Bacteriuria by extended-spectrum Beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Isolates in a governmental hospital in South of Tehran, Iran. *J Kidney Dis* 2008; 2(4): 197-200.
- Raei F, Eftekhar F, Feizabadi MM. Prevalence of quinolone resistance among extended-spectrum beta-lactamase producing uropathogenic *Klebsiella pneumoniae*. *Jundishapur J Microbiol* 2014; 7(6): e10887.
- Archin T, Afzalian E, Kargar M, Ghasemi Y. Molecular identification of SHV, TEM, CTX-M β lactamases Genes and antibiotics resistance pattern of *k.pneumoniae* isolates collected from ICU patients of Namazi Hospital, Shiraz, Iran. *Armaghane-danesh* 2014; 18(10): 816-25. [In Persian].
- Hadadi A, Rasoulinejad M, Maleki Z, Mojtahedzadeh M, Younesian M, Ahmadi SA, et al. Antimicrobial resistance patterns among Gram-negative bacilli isolated from patients with nosocomial infections: Disk diffusion versus E-test. *Tehran Univ Med J* 2007; 65(4): 1-10. [In Persian].
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*; Approved Standard (CLSI document M07-A10). 10th ed. Wayne, PA: CLSI; 2015.
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16(3): 1215.
- Turton JF, Perry C, Elgohari S, Hampton CV. PCR characterization and typing of *Klebsiella pneumoniae* using capsular type-specific, variable number tandem repeat and virulence gene targets. *J Med Microbiol* 2010; 59(Pt 5): 541-7.
- Coque TM, Novais A, Carattoli A, Poirel L, Pitout J, Peixe L, et al. Dissemination of clonally related *Escherichia coli* strains expressing extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-15. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(2): 195-200.
- Sharma N, Gupta AK, Walia G, Bakhshi R. A retrospective study of the changing trends of antimicrobial resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolated from urine samples over last 3 years (2012-2014). *J Nat Sci Biol Med* 2016; 7(1): 39-42.
- Wagenlehner FM, Cek M, Naber KG, Kiyota H, Bjerklund-Johansen TE. Epidemiology, treatment and prevention of healthcare-associated urinary tract infections. *World J Urol* 2012; 30(1): 59-67.
- Didgar F, Sarmadian H, Ghasemikhah R. Antimicrobial resistance pattern of Gram-negative bacilli isolated of Vali-Asr Hospital wards in Arak. *Iran South Med J* 2014; 17(5): 938-47. [In Persian].
- Chowdhury FFK, Ahsan S, Kabir MS. Antibiotic resistance patterns of pathogenic Gram negative bacteria isolated from UTI patients in Sirajganj district. *Stamford Journal of Microbiology* 2013; 3(1): 17-20.
- Kashef N, Djavid GE, Shahbazi S. Antimicrobial susceptibility patterns of community-acquired uropathogens in Tehran, Iran. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4(4): 202-6.
- Chen X, Zhang W, Pan W, Yin J, Pan Z, Gao S, et al. Prevalence of *qnr*, *aac(6)-Ib-cr*, *qepA*, and *oqxAB* in *Escherichia coli* isolates from humans, animals, and the environment. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(6): 3423-7.
- Spanu T, Luzzaro F, Perilli M, Amicosante G, Toniolo A, Fadda G. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in members of the family Enterobacteriaceae in Italy: Implications for resistance to beta-lactams and other antimicrobial drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(1): 196-202.
- Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ, Acar J, Gupta R, Verhoef J. Antimicrobial resistance among urinary tract infection (UTI) isolates in Europe: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2000; 77(2): 147-52.
- Jazayeri Moghadas A, Irajian G. Asymptomatic urinary tract infection in pregnant women. *Iran J Pathol* 2009; 4(3): 105-8.
- Ullah F, Malik SA, Ahmed J. Antimicrobial susceptibility pattern and ESBL prevalence in *Klebsiella pneumoniae* from urinary tract infections in the North-West of Pakistan. *African Journal of Microbiology Research* 2009; 3(11): 676-80.
- Singh AK, Sen MR, Anupurba S, Bhattacharya P. Antibiotic sensitivity pattern of the bacteria isolated from nosocomial infections in ICU. *J Commun Dis* 2002; 34(4): 257-63.

27. Ruiz E, Saenz Y, Zarazaga M, Rocha-Gracia R, Martinez-Martinez L, Arlet G, et al. qnr, aac(6)-Ib-cr and qepA genes in *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp.: Genetic environments and plasmid and chromosomal location. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(4): 886-97.
28. Veldman K, Cavaco LM, Mevius D, Battisti A, Franco A, Botteldoorn N, et al. International collaborative study on the occurrence of plasmid-mediated quinolone resistance in *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolated from animals, humans, food and the environment in 13 European countries. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(6): 1278-86.
29. Pasom W, Chanawong A, Lulitanond A, Wilailuckana C, Kenprom S, Puang-Ngern P. Plasmid-mediated quinolone resistance genes, aac(6)-Ib-cr, qnrS, qnrB, and qnrA, in urinary isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a teaching hospital, Thailand. *Jpn J Infect Dis* 2013; 66(5): 428-32.
30. Goudarzi M, Azad M, Seyedjavadi SS. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants and OqxAB Efflux pumps among extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients with nosocomial urinary tract infection in Tehran, Iran. *Scientifica (Cairo)* 2015; 2015: 518167.

Frequency of qepA and aac(6')-Ib-cr Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Genes in Klebsiella Pneumoniae isolated from Patients with Urinary Tract Infection in Yazd City, Iran

Golnar Izadi¹, Hengameh Zandi², Amin Dehghan-Banadkouki³, Sahar Sadat Emadi¹, Mahmoud Vakili⁴, Akram Astani⁵

Original Article

Abstract

Background: Klebsiella pneumoniae is a common bacterium in nosocomial infections, especially urinary tract infection. Considering rising in fluoroquinolone resistance and lack of accurate reports of frequency of plasmid-mediated genes, this study aimed to determine the frequency of qepA and aac(6')-Ib-cr genes among Klebsiella pneumoniae isolated from urinary tract infection in Yazd City, Iran.

Methods: In this cross-sectional study, 70 Klebsiella pneumoniae strains were isolated from the urine cultures during 9 months (March to November 2014). Antibiotic resistance pattern for common fluoroquinolones were determined via disk diffusion method and the minimum inhibitory concentration (MIC) via Epsilon meter test (Etest). Polymerase chain reaction (PCR) method was used for detection of qepA and aac(6')-Ib-cr genes by specific primers. The results were analyzed using SPSS software.

Findings: Disk diffusion results showed that the highest and lowest resistance rates were for nalidixic acid (40.0%) and levofloxacin (27.1%), respectively. According to the minimum inhibitory concentration, 45.7% and 38.6% of the isolates were identified as resistant for nalidixic acid and ciprofloxacin, respectively. aac(6')-Ib-cr gene was detected in 21 isolates (30%); but qepA gene was not detected in any of isolates (0%).

Conclusion: The results of this study indicate that resistance to common fluoroquinolones is gained. High frequency of aac(6')-Ib-cr gene is an alarm for the region. Therefore, antimicrobial resistance monitoring of this bacterium should be reviewed seriously before initiating treatment and studies about the chromosomal and plasmid-mediated quinolone resistance determinants should be done regularly.

Keywords: Klebsiella pneumoniae, Fluoroquinolones, Antibiotic resistance, Genes

Citation: Izadi G, Zandi H, Dehghan-Banadkouki A, Emadi SS, Vakili M, Astani A. Frequency of qepA and aac(6')-Ib-cr Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Genes in Klebsiella Pneumoniae isolated from Patients with Urinary Tract Infection in Yazd City, Iran. J Isfahan Med Sch 2018; 35(454): 1579-86.

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

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

3- Department of Pathobiology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

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

5- Assistant Professor, Zoonotic Diseases Research Center, School of Public Health AND Department of Microbiology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Corresponding Author: Akram Astani, Email: astani_ir@yahoo.com

مطالعه‌ی ارتباط بین چند شکلی توالی تکراری CA در ژن c-src با خطر ابتلا به سرطان پروستات

محمدامین اژه‌ای^۱، منوچهر توسلی^۲، سیمین همتی^۳، فروزان صفری^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: Src یک پروتئین کیناز غیر گیرنده می‌باشد که نقش مهمی در مسیرهای انتقال پیام دخیل در تقسیم سلولی، تحرک، چسبندگی و بقا در سلول‌ها دارد. بر اساس بررسی‌های انجام شده، مطالعه‌ی در مورد چند شکلی دی‌نوکلئوتید CA در ژن c-src و خطر ابتلا به سرطان پروستات صورت نگرفته بود. مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی ارتباط بین چند شکلی دی‌نوکلئوتید CA در اینترون ۲ ژن c-src و خطر ابتلا به سرطان پروستات انجام شد.

روش‌ها: یک گروه ۱۴۲ نفری از افراد مبتلا به سرطان پروستات و یک گروه ۱۳۵ نفری از افراد سالم انتخاب شدند. DNA ژنومی از گلبول‌های سفید استخراج و توالی مورد نظر با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (Polymerase chain reaction یا PCR) تکثیر گردید. تعداد تکرار CA با استفاده از ژل پلی‌آکریل آمید و تعیین توالی به دست آمد.

یافته‌ها: ۱۵ آلل متفاوت در ۲۲۷ فرد مورد مطالعه، شناسایی شد که توزیع تکرارهایشان بین ۲۸-۱۳ تکرار بود. پژوهش حاضر نشان داد که آلل ۲۲ تکرار با خطر افزایش یافته با سرطان پروستات ارتباط دارد (Odd ratio = ۲/۳۱ یا OR = ۰/۰۰۵ و P = ۰/۰۰۰۵). مردان دارای ژنوتیپ ۲۲/۱۹ و ۲۲/۲۰ در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به سرطان پروستات بودند (OR = ۵/۵ و P = ۰/۰۰۰۱).

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این مطالعه، مردان حامل آلل ۲۲، در معرض خطر بالاتری برای سرطان پروستات قرار دارند. نتایج این تحقیق نقش بالقوه برای این ریزماهوره به عنوان یک نشانگر خطر ابتلا به سرطان پروستات در مردان ایرانی را پیشنهاد می‌کند.

واژگان کلیدی: سرطان پروستات، پلی‌مورفیسم، تکرار CA، ژن c-src، توالی‌های تکراری

ارجاع: اژه‌ای محمدامین، توسلی منوچهر، همتی سیمین، صفری فروزان. مطالعه‌ی ارتباط بین چند شکلی توالی تکراری CA در ژن c-src با خطر

ابتلا به سرطان پروستات. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۴): ۱۵۹۲-۱۵۸۷

برای خانواده‌ی کیناز Src برای انتقال سلول‌های سرطانی از اپی‌تلیال به مزانشیمال نشان می‌دهد (۳).

فعالیت خانواده‌ی کینازهای Src، در بیشتر تومورهای جامد و تعدادی از بدخیمی‌های خونی افزایش می‌یابد و اغلب با افزایش همبستگی بیشتر مراحل پیش‌رونده‌ی بیماری همراه می‌باشد (۴). بیان خانواده‌ی کینازهای Src فعال شده با متاستاز در بخش‌های دوردست در بیماران مبتلا به سرطان پروستات مستقل از آندروژن، همبستگی و رابطه نشان می‌دهد (۵).

توالی‌های تکرارها در نواحی رمز کننده می‌توانند منجر به تولید

مقدمه

سرطان پروستات، رایج‌ترین بدخیمی توموری و عامل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در مردان می‌باشد (۱). Src، نقش مهمی در تنظیم اسکلت سلولی و مهاجرت سلولی دارد. برهم‌کنش Src فعال شده با کاتینین P120، باعث جدا شدن اتصالات سلول-سلول می‌شود که جابه‌جایی سلول را تسهیل می‌کند (۲). در میان ایزوفرم‌های خانواده‌ی Src، c-src شناخته شده‌ترین ایزوفرم است که یک نقش قطعی در متاستاز تومور از طریق تنظیم مراحل تکثیر سلولی مانند مهاجرت، چسبندگی و تهاجم ایفا می‌کند. مطالعات اخیر، نقش‌های جدیدی

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه پرتودرمانی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: منوچهر توسلی

3'-CAGAGAACAGAAGCTCAGAGAAG-5' و آغازگر پیرو 5'-GAGACCTGGGTGTGAGAGA-3' در واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (Polymerase chain reaction یا PCR) تکثیر گردید. PCR در حجم نهایی ۲۵ ماکرولیتر، حاوی ۱۰۰-۵۰ ماکروگرم DNA ژنومی، ۲۰۰ ماکرومولار Deoxynucleotide triphosphate (dNTP)، ۱۰۰ نانومولار از ترکیب پرایمرهای پیشرو و پیرو، ۱ میلی‌مولار کلرید منیزیم (MgCl₂)، ۲/۵ ماکرولیتر از بافر PCR 10X و ۲ واحد از آنزیم Taq پلیمرز، در دستگاه ترموسایکلر (شرکت TAKARA) انجام پذیرفت. تمام مواد به کار رفته برای PCR از شرکت سینازن تهیه گردید.

برنامه‌ی PCR شامل یک واسرشتی اولیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه و سپس، ۲۰ ثانیه در همان دما برای واسرشت شدن دو رشته‌ی DNA، ۲۰ ثانیه در دمای ۵۷ درجه‌ی سانتی‌گراد برای اتصال پرایمرها و ۷ دقیقه در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد برای گسترش پرایمرها در ۲۲ چرخه اجرا شد. به منظور تأیید محصولات PCR با استفاده از ژل آگارز ۱۰ درصد و سپس برای تعیین دقیق طول محصولات، از روش الکتروفورز عمودی ژل پلی‌اکریل آمید ۱۰ درصد استفاده گردید. ژل با استفاده از روش نیرتات نقره، رنگ‌آمیزی و نتایج با استفاده از اسکنر تصویربردار دو بعدی ثبت شد.

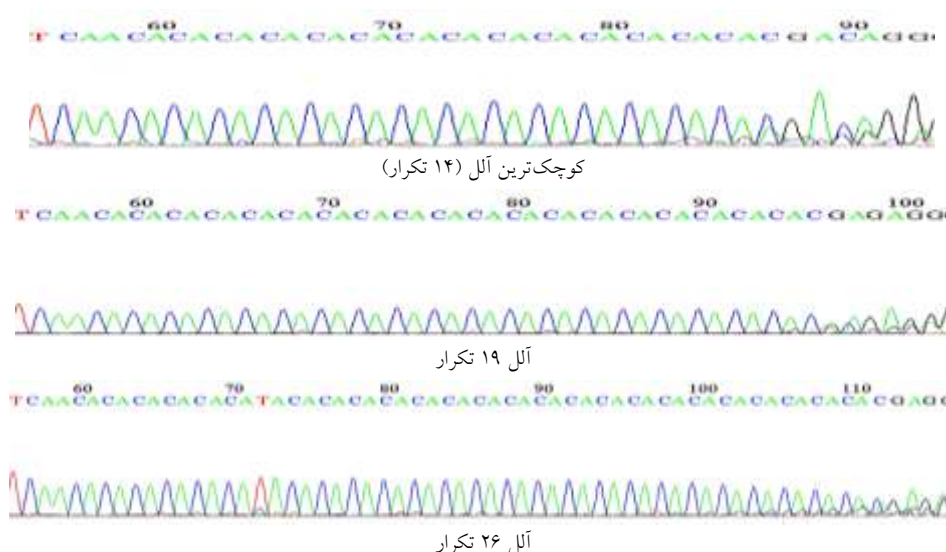
آلل‌های مربوط به نمونه‌ها با اندازه‌های مختلف شامل کوچک‌ترین، یک آلل بزرگ و سه آلل مابین آن‌ها جهت تعیین توالی انتخاب شدند تا در مرحله‌ی بعدی به عنوان نشانگر برای شناسایی سایر آلل‌ها مورد استفاده قرار گیرند. نمونه‌ها پس از تکثیر به روش PCR، جهت تعیین توالی به شرکت سیناکلون تهران ارسال شدند (شکل ۱).

پروتئین‌های سمی و معیوب شوند. تکرار در نواحی غیر رمز کننده، اثرات قابل توجهی دارند که از جمله‌ی این اثرات، می‌توان به شکنندگی کروموزوم، خاموشی ژن‌هایی که این تکرارها در آن واقع شده‌اند، تنظیم رونویسی و پیرایش اشاره کرد (۶). بر اساس بررسی‌های انجام شده، مطالعه‌ی در مورد پلی‌مورفیسم توالی تکراری CA در ایترون شماره‌ی ۲ ژن c-src و ارتباط آن با سرطان پروستات صورت نگرفته بود. از این رو، در این پژوهش تعداد تکرارهای دی‌نوکلئوتید CA واقع در ایترون شماره‌ی ۲ ژن c-src در افراد سالم و بیمار مبتلا به سرطان پروستات و نحوه‌ی ارتباط این تکرارها با سرطان پروستات مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی بود که بر روی ۱۴۲ مرد مبتلا به سرطان پروستات و ۱۳۵ مرد سالم در محدوده‌ی سنی ۵۰-۸۴ سال انجام شد. جمع‌آوری نمونه‌ی این بیماران از میان مردان تحت شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی در بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان با رضایت کتبی بیماران انجام شد. گروه شاهد از میان مردان سالم مراجعه کننده به آزمایشگاه‌های رسالت، خواجه نصیر و بیمارستان الزهرا (س) که در ظاهر سالم به نظر می‌رسیدند و فاقد سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به سرطان به خصوص سرطان پروستات بودند، انتخاب شدند. سایر اطلاعات لازم نیز از پرونده‌ی پزشکی افراد به دست آمد.

DNA ژنومی از سلول‌های خونی افراد مورد آزمایش به روش رسوب نمکی (Salting out) استخراج شد (۷) و ناحیه‌ی حاوی پلی‌مورفیسم مورد نظر با استفاده از آغازگر پیشرو



شکل ۱. نتایج سه نمونه از ۵ نمونه‌ی تعیین توالی شده. کوچک‌ترین آلل (۱۴) و آلل‌های ۱۹ و ۲۶ تکرار در جمعیت مورد بررسی

جدول ۱. فراوانی آلل‌های مختلف تکرار CA در جمعیت مورد مطالعه و بررسی ارتباط آلل ۲۲ تکرار ژن c-src با خطر ابتلا به سرطان پروستات

تعداد تکرار	فراوانی آللی در گروه شاهد [تعداد (درصد)]	فراوانی آللی در گروه مورد [تعداد (درصد)]	فراوانی آللی در کل افراد مورد مطالعه [تعداد (درصد)]
۱۳	۰ (۰)	۱ (۰/۳۵)	۱ (۰/۱۸)
۱۴	۱ (۰/۴۰)	۰ (۰)	۱ (۰/۱۸)
۱۵	۲ (۰/۷۴)	۲ (۰/۷۰)	۴ (۰/۷۲)
۱۷	۱ (۰/۳۷)	۰ (۰)	۱ (۰/۱۸)
۱۸	۳ (۱/۱۰)	۱ (۰/۳۵)	۴ (۰/۷۲)
۱۹	۱۳ (۴/۸۰)	۱۵ (۵/۳۰)	۲۸ (۵/۰۰)
۲۰	۶۰ (۲۲/۲۰)	۵۹ (۲۰/۷۰)	۱۱۹ (۲۱/۵)
۲۱	۱۲۵ (۴۶/۲۰)	۱۱۵ (۴۰/۵۰)	۲۴۰ (۴۲/۶)
۲۲	۲۸ (۱۰/۳۰)	۶۰ (۲۱/۱۰)	۸۸ (۳۳/۳۲)
۲۳	۱۴ (۵/۱۰)	۸ (۲/۸۰)	۲۲ (۳/۹۷)
۲۴	۴ (۱/۴۰)	۵ (۱/۷۶)	۹ (۱/۶۲)
۲۵	۵ (۱/۸۰)	۶ (۲/۱۰)	۱۱ (۲/۰۰)
۲۶	۱۰ (۳/۷۰)	۴ (۱/۴۰)	۱۴ (۲/۵۲)
۲۷	۳ (۱/۱۰)	۶ (۲/۱۰)	۹ (۱/۶۲)
۲۸	۱ (۰/۳۷)	۲ (۰/۷۰)	۳ (۰/۵۴)
مجموع	۲۷۰	۲۸۴	۵۵۴
آزمون OR برای آلل ۲۲ تکرار		آزمون χ^2 برای آلل ۲۲ تکرار	
فاصله‌ی اطمینان	OR برای آلل ۲۲	نتیجه‌ی آزمون	سطح خطا (α)
۱/۴-۳/۲	۲/۳۱	$P < \alpha$	۰/۰۵
		تأیید ارتباط	
			مقدار P
			درجه‌ی آزادی
			آماره‌ی آزمون
			۱۱/۹۸

OR: Odds ratio

طبق نتایج حاصل از جدول بالا، آلل ۲۲ می‌تواند با بروز سرطان پروستات ارتباط داشته باشد.

آلل‌های بزرگ‌تر از ۲۲ بین گروه‌های شاهد و مورد (۳۱ برای گروه شاهد و ۳۷ برای گروه مورد) و ژنوتیپ‌هایی که هر دو آلل بزرگ‌تر از ۲۲ باشند (تنها ۲ ژنوتیپ برای گروه شاهد) و یا ژنوتیپ‌های ۲۲ که آلل دیگر بزرگ‌تر از ۲۲ باشد (۵ برای گروه شاهد و ۴ برای گروه مورد) مشاهده نشد. تنها اختلاف قابل توجه بین گروه‌های شاهد و مورد در ژنوتیپ‌های ۲۲ که آلل دیگر کوچک‌تر از ۲۱ (۲۲/۲۰ و ۲۲/۱۹) و همچنین، هموزیگوت‌های ۲۲/۲۲ مشاهده شد. از بین ژنوتیپ‌های ۲۲، ژنوتیپ‌های ۲۲ که آلل دیگر کوچک‌تر از ۲۱ باشد (۲۲/۲۰ و ۲۲/۱۹) و همچنین، هموزیگوت‌های ۲۲/۲۲ اختلاف بیشتری در توزیع بین گروه‌های شاهد و مورد نشان می‌دهند.

سطح معنی‌داری $P = ۰/۰۰۰۱$ و مقدار $OR = ۵/۵$ وجود ارتباط ژنوتیپ‌های ۱۹/۲۰ و ۲۰/۲۲ با خطر ابتلا به سرطان پروستات را نشان می‌دهد و این فرضیه مطرح می‌شود که افراد با ژنوتیپ‌های ۱۹/۲۲ و ۲۰/۲۲ نسبت به افراد فاقد این ژنوتیپ‌ها، در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به سرطان پروستات می‌باشند، اما با توجه به $P = ۰/۰۹۰۰$ و $OR = ۴/۹$ ، اختلاف معنی‌داری بین ژنوتیپ ۲۲/۲۲ و خطر ابتلا به سرطان پروستات مشاهده نشد (جدول ۲).

مطالعات آماری با استفاده از نرم‌افزار SISA انجام شد. ابتدا، میزان فراوانی آلل‌ها و ترکیبات آللی در جمعیت مورد مطالعه محاسبه شد. سپس، در نهایت ارتباط این تکرارها با بروز سرطان پروستات در جمعیت به کمک آزمون‌های χ^2 ، Pearson و Odds ratio (OR) مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۵ آلل مختلف برای تکرار CA واقع در اینترون شماره‌ی ۲ ژن c-src و در محدوده‌ی ۱۳-۲۸ تکرار در افراد گروه شاهد و گروه مورد (مبتلایان به سرطان پروستات) مشاهده شد. از بین این آلل‌ها، آلل ۲۱ تکرار CA شایع‌ترین آلل ژن c-src در بین گروه مورد (۴۰/۵ درصد) و گروه شاهد (۴۶/۲ درصد) برآورد شد. با توجه به آزمون‌های آماری موجود در جدول، نسبت افزایش‌دهی $OR = ۲/۳۱$ و سطح معنی‌داری $P = ۰/۰۰۰۵$ تأیید می‌شود. بنابراین، احتمال ابتلای افراد حامل این آلل به سرطان پروستات در مقایسه با سایر افراد حدود ۲/۳ برابر بیشتر است و آلل ۲۲ تکرار CA، می‌تواند با خطر افزایش احتمال ابتلا به سرطان پروستات در ارتباط باشد (جدول ۱). با توجه به نتایج جدول‌های ۱ و ۲، اختلاف قابل توجهی بین

جدول ۲. توزیع فراوانی ژنوتیپ‌ها در جمعیت مورد مطالعه و بررسی ارتباط بین ژنوتیپ‌های ۱۹/۲۲ و ۲۰/۲۲ c-SRC و ابتلا به سرطان پروستات

ژنوتیپ	گروه شاهد [تعداد (درصد)]	گروه مورد [تعداد (درصد)]
۱۹/۱۳	۰ (۰)	۱ (۰/۷۰)
۱۹/۱۹	۲ (۱/۵۰)	۰ (۰)
۱۹/۲۰	۳ (۲/۲۲)	۲ (۱/۴۰)
۱۹/۲۱	۳ (۲/۲۲)	۱ (۰/۷۰)
۱۹/۲۲	۱ (۰/۷۴)	۱۰ (۷/۰۰)
۱۹/۲۳	۱ (۰/۷۴)	۰ (۰)
۱۹/۲۶	۱ (۰/۷۴)	۰ (۰)
۱۹/۲۷	۰ (۰)	۱ (۰/۷۰)
۲۰/۱۵	۰ (۰)	۲ (۱/۴۰)
۲۰/۱۸	۲ (۱/۵۰)	۰ (۰)
۲۰/۲۰	۱۰ (۷/۴۰)	۴ (۲/۸۰)
۲۰/۲۱	۲۷ (۲۰/۰۰)	۱۹ (۱۳/۳۰)
۲۰/۲۲	۴ (۲/۹۶)	۱۵ (۱۵/۵۰)
۲۰/۲۳	۱ (۰/۷۴)	۳ (۳/۰۰)
۲۰/۲۴	۱ (۰/۷۴)	۱ (۰/۷۰)
۲۰/۲۵	۱ (۰/۷۴)	۳ (۲/۱۱)
۲۰/۲۶	۱ (۰/۷۴)	۲ (۱/۴۰)
۲۰/۲۷	۰ (۰)	۲ (۱/۴۰)
۲۰/۲۸	۰ (۰)	۱ (۰/۷۰)
۲۱/۱۵	۲ (۱/۵۰)	۰ (۰)
۲۱/۱۷	۱ (۰/۷۴)	۰ (۰)
۲۱/۱۸	۱ (۰/۷۴)	۱ (۰/۷۰)
۲۱/۲۱	۲۶ (۱۹/۲۰)	۳۱ (۲۱/۸۰)
۲۱/۲۲	۱۷ (۱۲/۵۰)	۲۰ (۱۴/۰۰)
۲۱/۲۳	۸ (۵/۹۰)	۴ (۲/۸۰)
۲۱/۲۴	۲ (۱/۵۰)	۱ (۰/۷۰)
۲۱/۲۵	۴ (۲/۹۶)	۲ (۱/۴۰)
۲۱/۲۶	۴ (۲/۹۶)	۲ (۱/۴۰)
۲۱/۲۷	۳ (۲/۲۲)	۳ (۲/۱۰)
۲۱/۲۸	۱ (۰/۷۴)	۱ (۰/۷۰)
۲۲/۲۲	۱ (۰/۷۴)	۵ (۳/۵۲)
۲۲/۲۳	۱ (۰/۷۴)	۱ (۰/۷۰)
۲۲/۲۴	۰ (۰)	۳ (۲/۱۰)
۲۲/۲۵	۰ (۰)	۱ (۰/۷۰)
۲۲/۲۶	۳ (۲/۲۲)	۰ (۰)
۲۳/۲۳	۱ (۰/۷۴)	۰ (۰)
۲۳/۲۴	۱ (۰/۷۴)	۰ (۰)
۲۶/۱۴	۱ (۰/۷۴)	۰ (۰)
مجموع	۱۳۵	۱۴۲
آزمون OR برای ژنوتیپ‌های ۱۹/۲۲ و ۲۰/۲۲	آزمون χ^2 برای ژنوتیپ‌های ۱۹/۲۲ و ۲۰/۲۲	
فاصله‌ی اطمینان	میزان OR	نتیجه‌ی آزمون
برای ژنوتیپ ۱۹/۲۲ و ۲۰/۲۲	۵/۵	$P < \alpha$
۱/۰۹-۷۴/۲۰		تأیید ارتباط
		سطح خطا (α)
		مقدار P
		درجه‌ی آزادی
		آماره‌ی آزمون
		۱۳/۸۴

طبق نتایج حاصل از جدول بالا ژنوتیپ ۱۹/۲۲ و ۲۲/۲۰ می‌تواند با بروز سرطان پروستات ارتباطی منطقی داشته باشد.

بحث

مطالعات نشان می‌دهد جهش‌هایی که در ژن c-src منجر به فعال شدن پروتئین Src می‌شوند، نقش مهمی در ترانسفورم کردن سلول‌های اپیتلیوم پروستات دارد (۸). مطالعات متعددی از همراهی دی‌نوکلئوتیدها با سرطان‌ها حکایت دارد (۹). توالی‌های تکراری پشت سر هم، رایج‌ترین ویژگی ژنوم یوکاریوتی هستند. در میان تکرارهای دی‌نوکلئوتیدی، تکرارهای CA/TG شایع‌ترین نوع توالی‌های ماهواره‌ای ریز در مهره‌داران و انسان هستند (۱۰). به تازگی، حافظی و همکاران پژوهشی در مورد ارتباط پلی‌مورفسم CA در ژن c-src و سرطان پستان انجام و نشان دادند که زنان دارای آلل ۲۲ تکرار CA، به طور معنی‌داری در خطر افزایش یافته‌ی سرطان پستان قرار دارند و زنان دارای ژنوتیپ ۲۲/۲۲، دارای بیشترین احتمال ابتلا به سرطان پستان (حدود ۴ برابر) در مقایسه با زنان دارای سایر ژنوتیپ‌ها در جمعیت مورد مطالعه هستند (۱۱). تا کنون مطالعه‌ای در مورد پلی‌مورفسم توالی تکراری CA در ایترون شماره‌ی ۱ ژن c-src و ارتباط آن با سرطان پروستات صورت نگرفته است.

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که احتمال می‌رود بین آلل ۲۲ تکرار CA در ایترون شماره‌ی ۲ ژن src با افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات، رابطه‌ی معنی‌داری وجود دارد ($OR = ۲/۳$). $P = ۰/۰۰۰۵$). ژنوتیپ‌های ۲۰/۲۲ و ۱۹/۲۲ رابطه‌ی قوی‌تری را با خطر ابتلا به سرطان پروستات نشان می‌دهند ($P = ۰/۰۰۰۱$). $OR = ۵/۴$). با توجه به این که ژن c-src به عنوان یک آنکوژن عمل می‌نماید و بیان بیش از حد یا کنترل نشده‌ی آن با خطر ابتلا به سرطان مرتبط است، این احتمال وجود دارد که وجود آلل ۲۲ سبب

افزایش بیان آن شود. DNA‌های ماهواره‌ای ریز (Short tandem repeats یا STRs) با قرار گرفتن در توالی افزایش دهنده‌ها و یا حتی خارج از توالی آن‌ها و به احتمال زیاد با تغییر ساختمان ایجاد شده، می‌توانند بر روی بیان ژن‌ها تأثیر بگذارند. STRها، همچنین با قرار گرفتن در ایترون‌ها و تغییر ساختمان ایجاد شده، می‌توانند در سرعت جدا شدن ایترون‌ها و در نتیجه بر بیان ژن‌ها تأثیر بگذارند. از آن جایی که توالی‌های تکراری CA مورد بحث در ایترون ۲ ژن src و در مجاورت آگزون واقع است، تعداد تکرارها در این ناحیه، به احتمال زیاد فرایند پیرایش را تحت تأثیر قرار می‌دهد و باعث افزایش بیان و یا تولید ایزوفرم متفاوتی می‌شوند. نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که بین تعداد تکرارهای CA در ژن c-src و خطر ابتلا به سرطان پروستات، رابطه‌ی مستقیمی وجود دارد. از این رو، امکان آن وجود دارد که از این توالی تکراری، بتوان به عنوان نشانگر پیش‌آگهی سرطان پروستات بهره برد. مطالعات بیشتر بر روی جمعیت‌های مختلف و بررسی ارتباط این تکرارها با میزان بیان ژن c-src و ایزوفرم‌های آن برای تصدیق این ارتباط ژنتیکی مورد نیاز می‌باشد.

تشکر و قدردانی

در پایان، از حمایت معاونت پژوهشی و تحصیلات تکمیلی دانشگاه اصفهان در راستای انجام این طرح، از کلیه‌ی همکاران بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان به خاطر در اختیار قرار دادن نمونه‌ی خون بیماران و کلیه‌ی افرادی که به صورت مادی و معنوی پژوهشگران را در انجام این پژوهش یاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Araujo J, Logothetis C. Targeting Src signaling in metastatic bone disease. *Int J Cancer* 2009; 124(1): 1-6.
2. Reynolds AB, Rocznik-Ferguson A. Emerging roles for p120-catenin in cell adhesion and cancer. *Oncogene* 2004; 23(48): 7947-56.
3. Patel A, Sabbini H, Clarke A, Somanath PR. Novel roles of Src in cancer cell epithelial-to-mesenchymal transition, vascular permeability, microinvasion and metastasis. *Life Sci* 2016; 157: 52-61.
4. Varkaris A, Katsiampoura AD, Araujo JC, Gallick GE, Corn PG. Src signaling pathways in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2014; 33(2-3): 595-606.
5. Tatarov O, Mitchell TJ, Seywright M, Leung HY, Brunton VG, Edwards J. SRC family kinase activity is up-regulated in hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(10): 3540-9.
6. Usdin K. The biological effects of simple tandem repeats: Lessons from the repeat expansion diseases. *Genome Res* 2008; 18(7): 1011-9.
7. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16(3): 1215.
8. Cai H, Babic I, Wei X, Huang J, Witte ON. Invasive prostate carcinoma driven by c-Src and androgen receptor synergy. *Cancer Res* 2011; 71(3): 862-72.
9. Zhang W, Gordon M, Yun J, Press O, Yang D, Groshen S, et al. Association between dinucleotide repeat(CA) polymorphism of nuclear factor kappa-bata(NF-KB) and local recurrence of stage II/III rectal cancer patients treated with chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(1): S423.
10. Zhang W, He L, Liu W, Sun C, Ratain MJ. Exploring the relationship between polymorphic (TG/CA)_n repeats in intron 1 regions and gene expression. *Hum Genomics* 2009; 3(3): 236-45.
11. Hafezi G, Tavssoli M, Hemmati S, Safari F. The association between CA polymorphism in src gene and risk of breast cancer. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(419): 87-92. [In Persian].

Association between the Length of a CA Dinucleotide Repeat in the c-src Gene and Risk of Prostate Cancer

Mohammad Amin Ezhehi¹, Manoochehr Tavassoli², Simin Hematti³, Forouzan Safari⁴

Original Article

Abstract

Background: Src is a non-receptor protein tyrosine kinase that has a crucial role in signaling pathways involved in cell division, motility, adhesion, and survival in cells. To date, there has been no report on the association between polymorphism of CA dinucleotide repeat in the c-src gene and risk of prostate cancer. In this study, the association between CA polymorphism in intron 2 of the c-src gene and the risk of prostate cancer was investigated.

Methods: A group of 142 patients with prostate cancer and 135 healthy men were selected. Genomic DNA was extracted from white blood cells and desired sequence was amplified via the polymerase chain reaction (PCR). The number of CA repetitions was obtained using polyacrylamide gel electrophoresis and sequencing.

Findings: 15 different alleles were identified in 277 subjects; their distribution varied between 13 and 28 repeats. 22 repeat allele was associated with an increased risk of prostate cancer [Odds ratio (OR) = 2.31, P = 0.0005] and men with genotypes 22-CA/20-CA and 22-CA/19-CA were at higher risk of developing prostate cancer (OR = 5.5, P = 0.0001).

Conclusion: Our findings demonstrate that men with 22 CA repeat are at a significantly higher risk of prostate cancer. In conclusion, our result suggests a potential role for this microsatellite as a predictive marker of prostate cancer risk in Iranian men.

Keywords: Prostate cancer, c-src genes, Polymorphism, Microsatellites

Citation: Ezhehi MA, Tavassoli M, Hematti S, Safari F. Association between the Length of a CA Dinucleotide Repeat in the c-src Gene and Risk of Prostate Cancer. J Isfahan Med Sch 2018; 35(454): 1587-92.

1- MSc Student, Department of Biology, School of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Biology, School of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

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

4- Department of Biology, School of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Manoochehr Tavassoli, Email: manoochehr@biol.ui.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۶/۱۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۸/۱۳

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و پنجم / شماره ۴۵۴ / هفته‌ی دوم دی ماه ۱۳۹۶

اثر اریتروپویتین بر آپوپتوز نورونی در شکنج دندانهای هیپوکامپ در رت‌های آلزایمری شده با استرپتوزوسین

مولود شبرنگ^۱، بهمن رشیدی^۲، حجت‌اله علایی^۳، محمدرضا شریفی^۴، پرهام رئیسی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: آلزایمر، اختلالی است که با تخریب نورونی مناطق درگیر در یادگیری و حافظه همراه است. بر اساس نتایج برخی مطالعات، اریتروپویتین شاید اثرات حفاظتی بر مغز داشته باشد. بنابراین، هدف از انجام پژوهش حاضر، ارزیابی تأثیر اریتروپویتین بر آپوپتوز نورونی در لایه‌ی گرانولار شکنج دنداندار تشکیلات هیپوکامپ در مدل حیوانی بیماری آلزایمر بود.

روش‌ها: برای ایجاد مدل آلزایمر، استرپتوزوسین به صورت دو طرفه در بطن‌های طرفی مغز رت‌ها تزریق گردید. پس از گذشت دو هفته و مشاهده‌ی آسیب شناختی، رت‌ها به مدت دو هفته‌ی دیگر اریتروپویتین را با دوز ۵۰۰ واحد بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی و یک‌روز در میان دریافت کردند. سپس رت‌ها تحت بیهوشی قرار گرفتند و مغز آن‌ها جهت مطالعه‌ی بافت‌شناسی تشریح گردید. جهت بررسی آپوپتوز نورونی، از روش Terminal deoxynucleotidyl transferase Biotin-dUTP Nick-End Labeling (TUNEL) استفاده شد.

یافته‌ها: چهار هفته پس از تزریق استرپتوزوسین در بطن‌های طرفی مغز، افزایش چشمگیر تعداد سلول‌های آپوپتوتیک در لایه‌ی گرانولار شکنج دنداندار مشاهده شد ($P < 0.05$). هرچند اریتروپویتین تأثیری بر رت‌های گروه شاهد نداشت، اما به صورت معنی‌داری میزان آپوپتوز را در رت‌های گروه آسیب کاهش داد ($P < 0.01$).

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، شاید اریتروپویتین از طریق کاهش آپوپتوز نورونی بتواند در بهبود عوارض بیماری‌های نورودژنراتیو مؤثر باشد.

واژگان کلیدی: آلزایمر، اریتروپویتین، استرپتوزوسین، آپوپتوز، هیپوکامپ

ارجاع: شبرنگ مولود، رشیدی بهمن، علایی حجت‌اله، شریفی محمدرضا، رئیسی پرهام. اثر اریتروپویتین بر آپوپتوز نورونی در شکنج دندانهای هیپوکامپ

در رت‌های آلزایمری شده با استرپتوزوسین. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۴): ۱۵۹۸-۱۵۹۳

مقدمه

آن‌ها می‌گردد (۲). تحقیقات نشان داده است که در سیستم عصبی مرکزی، هم اریتروپویتین و هم گیرنده‌های آن وجود دارند و برای تکامل عصبی ضروری هستند (۳). همچنین، اثرات محافظتی نورونی آن‌ها در بیماری‌های نورودژنراتیو مانند پارکینسون مشخص شده است (۴). نتایج مطالعات حاکی از آن است که اریتروپویتین دارای اثرات محافظتی نورونی در مقابل استرس اکسیداتیو و سمیت ناشی از گلوتامات که هر دو از دلایل مهم بیماری‌های نورودژنراتیو هستند، می‌باشد (۵-۶). هرچند مکانیسم دقیق این اثر محافظتی مشخص نشده، اما نشان داده شده است که اریتروپویتین نقش مهمی در بقای سلولی و افزایش فاکتورهای آنتی‌آپوپتوتیک دارد (۷).

آلزایمر، یک بیماری شایع و مهم‌ترین علت زوال عقل در پیری می‌باشد. این بیماری نوعی اختلال پیش‌رونده و برگشت‌ناپذیر همراه با اختلال یادگیری و حافظه است. در بیماری آلزایمر به دنبال تجمع غیر طبیعی فیلامان‌های tau در کلافه‌های فیبریلی عصبی و رسوب پلاک‌های بتا‌آمیلوئید، مرگ وسیع نورونی به ویژه در نواحی درگیر در فرایندهای شناختی به وجود می‌آید (۱). با وجود شیوع این بیماری، هنوز درمان قطعی برای آن شناخته نشده است.

اریتروپویتین، نوعی فاکتور مؤثر در فرایند خون‌سازی است که ضمن محافظت سلول‌های اریتروئید از آپوپتوز، موجب افزایش بقای

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۳- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

نویسنده‌ی مسؤؤل: پرهام رئیسی

Email: p_reisi@med.mui.ac.ir

با توجه به نتایج پژوهش‌های پیشین که نشان داده‌اند اریتروپویتین موجب بهبود یادگیری و حافظه (۹-۸) و افزایش پرولیفراسیون نورونی در رت‌های مدل آلزایمر (۱) می‌گردد، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثرات اریتروپویتین بر آپوپتوز نورونی القا شده با استفاده از تزریق استرپتوزوتوسین در بطن‌های مغزی، در لایه‌ی گرانولی شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ رت‌ها انجام شد.

روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش، رت‌های نر نژاد ویستار با وزن ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم بودند که به صورت چهارتایی در هر قفس و سیکل روشنی/ تاریکی ۱۲ ساعته و دسترسی آزادانه به آب و غذا نگهداری شدند. آزمایش‌های حیوانی مورد پذیرش کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بود و همه‌ی آزمایش‌ها بر اساس پروتکل‌های اخلاقی مراقبت و کاربرد حیوانات آزمایشگاهی (NIH Publications No. 80-23; revised 1996) صورت گرفت. گروه‌های آزمایش شامل چهار گروه شاهد، شاهد- اریتروپویتین، آسیب و آسیب- اریتروپویتین (۵ نفر در هر گروه) بود. اریتروپویتین نوترکیبی انسانی که در مطالعه‌ی حاضر به کار برده شد، شبیه هورمون درون‌زاد و دارای فعالیت بیولوژیکی کامل در تمام گونه‌های جانوری بود (۱۱-۱۰).

روش جراحی و مداخلات: حیوانات با تزریق داخل صفاقی ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کلرال هیدرات (۱۲) بیهوش شدند و تحت جراحی استریوتاکسیک قرار گرفتند. جهت ورود کانول تزریق به بطن‌های طرفی مغز، دو سوراخ (با مختصات قدامی - خلفی = $0/8 -$ میلی‌متر، طرفی = $0/6 \pm 1/0$ میلی‌متر و شکمی = $4/2 -$ میلی‌متر) (۱۳) بر روی جمجمه ایجاد شد و سپس کانول تزریق که به یک پمپ میکرواینجکشن وصل بود، به آرامی وارد بطن طرفی گردید و با استفاده از آن، ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم استروتوزوتوسین (Sigma, St. Louis, USA) (محلول در نرمال سالین با حجم ۴ میکرولیتر در هر بطن) (۱۴) به گروه‌های آسیب تزریق شد. گروه‌های شاهد نیز تحت جراحی قرار گرفتند، اما به جای استروتوزوتوسین، حجم مساوی از نرمال سالین به آن‌ها تزریق گردید. جهت ارزیابی صحت مدل آلزایمر ایجاد شده، در پایان هفته‌ی دوم پس از جراحی، رت‌ها تحت مطالعه‌ی رفتاری یادگیری اجتنابی غیر فعال قرار گرفتند و رت‌های دچار اختلال یادگیری و حافظه، جهت ادامه‌ی تحقیق انتخاب شدند [نتایج مربوط به مطالعه‌ی رفتاری پیش‌تر به چاپ رسیده است (۱)]. از شروع هفته‌ی سوم پس از جراحی، گروه‌های درمان به مدت دو هفته به صورت یک‌روز در میان، ۵۰۰۰ واحد بر کیلوگرم اریتروپویتین (Sigma, St. Louis, USA) (۱) را به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند. در گروه‌های شاهد

نیز حجم مساوی از نرمال سالین تزریق گردید.

مطالعه‌ی بافت‌شناسی: در پایان هفته‌ی چهارم، رت‌ها بیهوش شدند و پس از جدا کردن سر، مغز آن‌ها تشریح و در فرمالین بافر شده‌ی ۱۰ درصد فیکس گردید. سپس مراحل پاساژ بافتی برای آبیگری، شفاف‌سازی و تلقیح پارافین و در نهایت، قالب‌گیری انجام شد. جهت بررسی هیستومورفولوژیک، برش‌های سریالی از ناحیه‌ی جلو به عقب (کرونال) تهیه گردید. لازم به ذکر است که از ناحیه‌ی جلو تا عقب به فاصله‌ی هر ۵۰۰ میکرون، یک برش با ضخامت ۳-۴ میکرومتر با استفاده از میکروتوم انجام شد و بر روی لام قرار گرفت. اسلایدها به مدت حدود ۱۲۰-۳۰ دقیقه در آون با دمای ۵۸-۵۶ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار داده شد تا پارافین مقطع بافتی ذوب شود. سپس برای تشخیص سلول‌های آپوپتوتیک، از روش Terminal deoxynucleotidyl transferase Biotin-dUTP Nick-End Labeling (TUNEL) با کمک کیت‌های تشخیصی (Roche, Swiss) و طبق دستورالعمل شرکت تولید کننده استفاده گردید. بعد از فاصله‌ی کوتاهی از پارافین‌زدایی، اسلایدها با پروتئیناز k تیمار و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد آنکوبه شد. سپس اسلایدها با محلول (PBS) Phosphate buffered saline (دمای ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد) شستشو داده شد و در محلول حاوی ۰/۱ میلی‌مول Tris-hydrochloride (Tris HCl)، به مدت ۳۰ دقیقه در $pH = 7$ و دمای اتاق قرار گرفت و سپس دوباره با محلول PBS شستشو داده شد. در مرحله‌ی بعد، ترکیب واکنشی TUNEL اضافه گردید و به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد در محفظه‌ی مرطوب آنکوبه شد. سپس اسلایدها شسته و دی‌آمینوبنزیل‌دین (DAB یا Diaminobenzidine) به مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه در دمای اتاق اضافه شد و پس از آن با آب جاری شستشو داده شد و رنگ زمینه‌ای با هماتوکسیلین صورت گرفت. نمونه‌ها در گزیرلول شفاف‌سازی گردید و با ریختن یک یا دو قطره چسب انتیلان روی برش، با دقت لامل روی برش قرار گرفت و چسب با فشار مختصری پخش شد تا به صورت یکنواخت و بدون حباب هوا زیر لامل قرار گیرد. لام‌ها تمیز گردید و پس از خشک شدن چسب، نمونه‌ها برای مطالعه با میکروسکوپ نوری آماده شد. نمونه‌ها با استفاده از دوربین متصل به میکروسکوپ و نرم‌افزار Motic Image عکس‌برداری گردید و تصاویر تحت شمارش سلولی قرار گرفت.

داده‌ها با استفاده از آزمون‌های Mann-Whitney, Kruskal-Wallis (ANOVA) غیر پارامتری (ک) و Dunn's Multiple Comparisons مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. داده‌های توصیفی نیز به صورت میانگین و انحراف معیار بیان گردید. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری داده‌ها در نظر گرفته شد.

تفاوت معنی داری بین گروه‌های آسیب- اریتروپویتین و شاهد وجود نداشت.

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تزریق استرپتوزوسین در بطن‌های طرفی مغز، موجب افزایش چشمگیر تعداد سلول‌های آپوپتوتیک در لایه‌ی گرانولار شکنج دندان‌دار می‌گردد. هرچند اریتروپویتین تأثیری بر میزان آپوپتوز نورونی در رت‌های سالم نداشت، اما در رت‌های گروه آسیب توانست آپوپتوز را به طور چشمگیری کاهش دهد و به سطح گروه شاهد برساند.

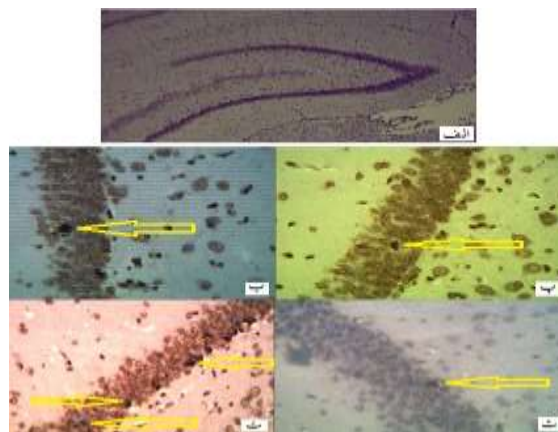
آلزایمر یک بیماری شایع و از مهم‌ترین علت زوال عقل در پیری به شمار می‌رود. این بیماری یک اختلال پیش‌رونده و برگشت‌ناپذیر، همراه با اختلال در یادگیری و حافظه می‌باشد. در بیماری آلزایمر، به دنبال تجمع غیر طبیعی فیلامان‌های tau در کلافه‌های فیبریلی عصبی و رسوب پلاک‌های بتا‌آمیلوئید، مرگ وسیع نورونی به ویژه در نواحی درگیر در فرایندهای شناختی به وجود می‌آید (۱). با وجود شیوع این بیماری، هنوز درمان قطعی برای آن شناخته نشده است.

در پژوهش حاضر، مدل آلزایمری با استفاده از تزریق داخل بطنی استرپتوزوسین در رت‌ها القا شد. مطالعات نشان داده‌اند که تزریق استرپتوزوسین در بطن‌های طرفی مغز، موجب اختلال متابولیسم گلوکز در مغز می‌گردد و شاید با برهم زدن تعادل بین تولید و مصرف انرژی، باعث کاهش Adenosine triphosphate (ATP) در مغز شود (۱۵). اختلال متابولیسم انرژی، منجر به استرس اکسیداتیو و افزایش سایتوکاین‌های التهابی می‌شود و این عوامل، آسیب عملکرد میتوکندریایی و افزایش احتمال آپوپتوز در مغز به ویژه در هیپوکامپ را به همراه دارد (۱۶-۱۷). نتایج تحقیقات حاکی از آن است که تزریق استرپتوزوسین در بطن‌های طرفی مغز، از طریق کاهش فعالیت آنزیم سنتز کننده‌ی استیل کولین و افزایش فعالیت آنزیم تخریب کننده‌ی این انتقال دهنده‌ی عصبی و همچنین، با ایجاد اختلال در متابولیسم انرژی، می‌تواند از طریق کاهش تولید استیل کوانزیم A، موجب نقص در عملکرد نورون‌های کولینرژیک گردد (۱۸-۱۹).

هرچند نورون‌ها پس از تولد در سیستم مرکزی اعصاب متوقف می‌شود، اما ظرفیت تولید نورون‌های جدید در برخی مناطق مغز از جمله شکنج دندان‌های از تشکیلات هیپوکامپ، تا پایان عمر حفظ می‌گردد (۲۰). یافته‌های پژوهشی نشان داد که تعداد زیادی از این نورون‌های تازه ساخته شده در نورون‌ها افراد بالغ دچار آپوپتوز می‌گردد و نمی‌تواند وارد سیستم عملکردی این ناحیه شود (۲۱). بنابراین، عوامل و شرایطی که بتوانند از آپوپتوز نورونی که در سیستم مرکزی اعصاب در پستانداران بالغ وجود دارد (۲۲) و در بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر تشدید می‌گردد

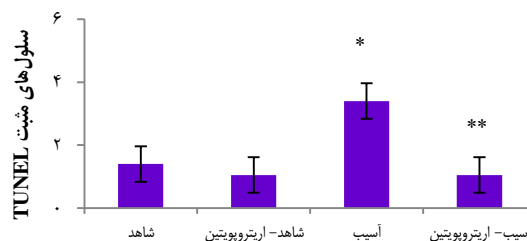
یافته‌ها

یافته‌های مطالعه‌ی هیستولوژیک (شکل ۱) نشان داد که چهار هفته پس از تزریق استرپتوزوسین در بطن‌های طرفی مغز رت، تعداد سلول‌های آپوپتوتیک به صورت معنی داری در لایه‌ی گرانولار شکنج دندان‌دار گروه آسیب نسبت به گروه شاهد افزایش یافت ($P < 0/05$) (شکل ۲)



شکل ۱. نمای میکروسکوپ نوری از شکنج دندان‌دار تشکیلات هیپوکامپ رت (الف) (بزرگنمایی $\times 4$)، سلول‌های آپوپتوتیک [سلول‌های مثبت Terminal deoxynucleotidyl transferase Biotin-dUTP Nick-End Labeling (TUNEL)] در لایه‌ی گرانولار گروه‌های شاهد (ب)، گروه شاهد- اریتروپویتین (پ)، گروه آسیب (ت) و گروه آسیب- اریتروپویتین (ث) (بزرگنمایی $\times 40$).

هرچند اریتروپویتین به تنهایی نتوانست تأثیری بر آپوپتوز نورونی شکنج دندان‌دار تشکیلات هیپوکامپ رت‌های گروه شاهد داشته باشد، اما به صورت چشمگیری در گروه آسیب- اریتروپویتین نتوانست تعداد نورون‌های دچار آپوپتوز را در مقایسه با گروه آسیب کاهش دهد ($P < 0/01$) (شکل ۲).



شکل ۲. تأثیر اریتروپویتین بر آپوپتوز نورونی در شکنج دندان‌دار تشکیلات هیپوکامپ پس از تزریق استرپتوزوسین در بطن‌های طرفی رت $P < 0/05^*$ وجود تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه شاهد، $P < 0/01^{**}$ وجود تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه آسیب
TUNEL: Terminal deoxynucleotidyl transferase Biotin-dUTP Nick-End Labeling

نوروتروفیک مشتق شده از مغز (Brain-derived neurotrophic factor) یا BDNF)، فاکتور رشد شبه انسولین-1 (Insulin-like growth factor-1) یا IGF-1) و برخی دیگر از پروتئین‌ها را در هیپوکامپ افزایش دهد (۱). اثرات قوی آنتی‌اکسیدانی اریتروپویتین، نورون‌ها را در مقابل عوامل مختلف استرس‌زا محافظت می‌کند و به عنوان فاکتور مهمی در مقابل استرس اکسیداتیو القا شده به دلیل تزریق استرپتوزوتوسین در بطن‌های طرفی مغز، از آپوپتوز نورونی جلوگیری می‌نماید (۲۴). همچنین، بسیاری از مدل‌های مختلف تجربی نشان داده‌اند که اریتروپویتین التهاب عصبی را کاهش می‌دهد و این امر، با کاهش چشمگیر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در مغز همراه است (۲۵). بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، اریتروپویتین موجب کاهش آپوپتوز در شکنج دندانه‌دار رت‌های مدل آلزایمر می‌گردد و می‌تواند به عنوان یک انتخاب جهت بهبود بیماری آلزایمر در نظر گرفته شود، هرچند نیاز به انجام پژوهش‌های گسترده‌تر در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر برگرفته از طرح تحقیقاتی با شماره‌ی ۳۸۹۰۱۷ می‌باشد که با حمایت‌های مالی معاونت پژوهش و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد.

(۱)، جلوگیری نماید؛ می‌تواند در بهبود فرایندهای عصبی و شناختی این نوع بیماری‌ها مؤثر باشد (۲۳-۲۴).

در مطالعات پیشین مشاهده شد که اریتروپویتین می‌تواند عملکردهای شناختی را به صورت بارزی در رت‌های آلزایمری شده با روش تزریق استرپتوزوتوسین در بطن‌های طرفی مغز بهبود بخشد (۸-۹). همچنین، این نتیجه حاصل شد که اریتروپویتین می‌تواند پرولیفراسیون نورونی را در شکنج دندانه‌ای رت‌های آلزایمری شده به صورت بارزی افزایش دهد (۱). با توجه به نتایج پژوهش حاضر که نشان داد اریتروپویتین، آپوپتوز نورونی را در رت‌های گروه آسیب به طور چشمگیری کاهش می‌دهد، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که افزایش نورون‌ها در شکنج دندانه‌دار می‌تواند معلول دو حالت باشد؛ یکی افزایش ساخت نورون‌های جدید و دوم، به دلیل این که بخشی عمده‌ای از نورون‌های تازه متولد شده دچار آپوپتوز می‌شوند، افزایش تعداد نورون‌های تازه متولد شده به دنبال تجویز اریتروپویتین، ممکن است ناشی از اثرات ضد آپوپتوزی آن بر این سلول‌های تازه باشد.

نتایج تحقیقات حاکی از آن است که در سکنه‌ی مغزی و ضربه به سر، اریتروپویتین از طریق افزایش انتقال گلوکز و آنزیم‌های گلیکولیتیک و فاکتورهای رشد، اثرات محافظتی بر مغز دارد (۲۳-۲۴). همچنین، می‌تواند فاکتورهای نوروتروفیک مانند فاکتور

References

1. Arabpoor Z, Hamidi G, Rashidi B, Shabrang M, Alaei H, Sharifi MR, et al. Erythropoietin improves neuronal proliferation in dentate gyrus of hippocampal formation in an animal model of Alzheimer's disease. *Adv Biomed Res* 2012; 1: 50.
2. Lasne F, de Ceauriz J. Recombinant erythropoietin in urine. *Nature* 2000; 405(6787): 635.
3. Maiese K, Li F, Chong ZZ. New avenues of exploration for erythropoietin. *JAMA* 2005; 293(1): 90-5.
4. Wu Y, Shang Y, Sun SG, Liu RG, Yang WQ. Protective effect of erythropoietin against 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced neurodegeneration in PC12 cells. *Neurosci Bull* 2007; 23(3): 156-64.
5. Kawakami M, Sekiguchi M, Sato K, Kozaki S, Takahashi M. Erythropoietin receptor-mediated inhibition of exocytotic glutamate release confers neuroprotection during chemical ischemia. *J Biol Chem* 2001; 276(42): 39469-75.
6. Nakata S, Matsumura I, Tanaka H, Ezoe S, Satoh Y, Ishikawa J, et al. NF-kappaB family proteins participate in multiple steps of hematopoiesis through elimination of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2004; 279(53): 55578-86.
7. Ma R, Xiong N, Huang C, Tang Q, Hu B, Xiang J, et al. Erythropoietin protects PC12 cells from beta-amyloid(25-35)-induced apoptosis via PI3K/Akt signaling pathway. *Neuropharmacology* 2009; 56(6-7): 1027-34.
8. Hamidi G, Arabpoor Z, Shabrang M, Rashidi B, Alaei H, Sharifi MR, et al. Erythropoietin improves spatial learning and memory in streptozotocin model of dementia. *Pathophysiology* 2013; 20(2): 153-8.
9. Reisi P, Arabpoor Z, Shabrang M, Rashidi B, Alaei H, Sharifi MR, et al. The effects of erythropoietin on learning and memory in rats with Alzheimer's diseases. *J Isfahan Med Sch* 2011; 29(159): 1648-56. [In Persian].
10. Kumral A, Uysal N, Tugyan K, Sonmez A, Yilmaz O, Gokmen N, et al. Erythropoietin improves long-term spatial memory deficits and brain injury following neonatal hypoxia-ischemia in rats. *Behav Brain Res* 2004; 153(1): 77-86.
11. Squadrito F, Altavilla D, Squadrito G, Campo GM, Arlotta M, Quartarone C, et al. Recombinant human erythropoietin inhibits iNOS activity and reverts vascular dysfunction in splanchnic artery occlusion shock. *Br J Pharmacol* 1999; 127(2): 482-8.
12. Rashidi B, Payghani C, Khani F, Rafieezadeh A, Alaei H, Reisi P. The effect of levothyroxine on lysolecithin-induced local demyelination in optic chiasm of male rats. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(437): 789-95. [In Persian].
13. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 5th ed. San Diego, CA: Academic Press; 2005.

14. Dehghani Dolatabadi HR, Reisi P, Alaei H, Azizi MH, Pilehvarian AA. Folic acid and coenzyme q10 ameliorate cognitive dysfunction in the rats with intracerebroventricular injection of streptozotocin. *Iran J Basic Med Sci* 2012; 15(2): 719-24.
15. Yosefi M, Reisi P, Alaei H, Pilehvarian AA. Effect of exercise on learning and memory in rats after intracerebroventricular injection of streptozotocin. *J Isfahan Med Sch* 2011; 29(151): 1142-9. [In Persian].
16. Shin EJ, Jeong JH, Bing G, Park ES, Chae JS, Yen TP, et al. Kainate-induced mitochondrial oxidative stress contributes to hippocampal degeneration in senescence-accelerated mice. *Cell Signal* 2008; 20(4): 645-58.
17. Vendramini AA, de Labio RW, Rasmussen LT, Dos Reis NM, Minett T, Bertolucci PH, et al. Interleukin-8-251T > A, Interleukin-1alpha-889C > T and Apolipoprotein E polymorphisms in Alzheimer's disease. *Genet Mol Biol* 2011; 34(1): 1-5.
18. Lannert H, Hoyer S. Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. *Behav Neurosci* 1998; 112(5): 1199-208.
19. Kumar R, Jaggi AS, Singh N. Effects of erythropoietin on memory deficits and brain oxidative stress in the mouse models of dementia. *Korean J Physiol Pharmacol* 2010; 14(5): 345-52.
20. Biebl M, Cooper CM, Winkler J, Kuhn HG. Analysis of neurogenesis and programmed cell death reveals a self-renewing capacity in the adult rat brain. *Neurosci Lett* 2000; 291(1): 17-20.
21. Gould E, Vail N, Wagers M, Gross CG. Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(19): 10910-7.
22. White LD, Barone S Jr. Qualitative and quantitative estimates of apoptosis from birth to senescence in the rat brain. *Cell Death Differ* 2001; 8(4): 345-56.
23. Ferri P, Cecchini T, Ciaroni S, Ambrogini P, Cuppini R, Santi S, et al. Vitamin E affects cell death in adult rat dentate gyrus. *J Neurocytol* 2003; 32(9): 1155-64.
24. Young D, Lawlor PA, Leone P, Dragunow M, During MJ. Environmental enrichment inhibits spontaneous apoptosis, prevents seizures and is neuroprotective. *Nat Med* 1999; 5(4): 448-53.
25. Ghezzi P, Brines M. Erythropoietin as an antiapoptotic, tissue-protective cytokine. *Cell Death Differ* 2004; 11(Suppl 1): S37-S44.

The Effect of Erythropoietin on Neuronal Apoptosis in Hippocampal Dentate Gyrus in Streptozotocin-Induced Alzheimer's Disease in Rats

Moloud Shabrang¹, Bahman Rashidi², Hojjatallah Alaei³, Mohammad Reza Sharifi³, Parham Reisi⁴

Original Article

Abstract

Background: Alzheimer's disease is a disorder associated with neuronal degeneration in the areas involve in learning and memory. It has been proposed that erythropoietin probably has neuroprotective effects. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the effect of erythropoietin on neuronal apoptosis in the granular layer of dentate gyrus of the hippocampus in an animal model of Alzheimer's disease.

Methods: Animal model of Alzheimer's was established via bilateral intracerebroventricular (ICV) injection of streptozotocin (STZ). After 2 weeks and observation of cognitive disorder, rats received intraperitoneal (IP) injection of erythropoietin every other day with a dose of 5000 IU/kg for 2 weeks. Finally, the rats were anesthetized and their brains were dissected for immunohistochemical study. Terminal deoxynucleotidyl transferase biotin-dUTP Nick-End Labeling (TUNEL) method was used to study neuronal apoptosis.

Findings: Intracerebroventricular injection of streptozotocin increased the number of apoptotic cells in the granular layer of dentate gyrus significantly ($P < 0.05$). Although erythropoietin had no effect on the control rats, it significantly reduced the number of apoptotic cells in the lesion group ($P < 0.01$)

Conclusion: The results of this study indicate that erythropoietin may be effective in reducing the complications of neurodegenerative diseases by reducing neuronal apoptosis.

Keywords: Alzheimer's disease, Erythropoietin, Streptozotocin, Apoptosis, Hippocampus

Citation: Shabrang M, Rashidi B, Alaei H, Sharifi MR, Reisi P. **The Effect of Erythropoietin on Neuronal Apoptosis in Hippocampal Dentate Gyrus in Streptozotocin-Induced Alzheimer's Disease in Rats.** J Isfahan Med Sch 2018; 35(454): 1593-8.

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

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

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

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

Corresponding Author: Parham Reisi, Email: p_reisi@med.mui.ac.ir

Editorial Board (In alphabetical order)

1. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada; khosrow.adeli@sickkids.ca
2. **Ali Akhavan** MD, Assistant Professor of Radiation Oncology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran ali52akhavan@yahoo.com
3. **Mohammadreza Akhlaghi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; akhlaghi@med.mui.ac.ir
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran; aminr@sums.ac.ir
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran amra@med.mui.ac.ir
6. **Saeed A. Jortani** PhD, Professor of Pathology, University of Louisville, Louisville, KY, USA; sajort01@louisville.edu
7. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Associate Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; bagherian@med.mui.ac.ir
8. **Majid Barekatin** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran barekatin@med.mui.ac.ir
9. **Ken Bassett** MD, PhD, Professor of Therapeutics Initiative, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; bassett@chspr.ubc.ca
10. **Ahmad Chitsaz** MD, Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; chitsaz@med.mui.ac.ir
11. **Afsoon Emami-Naini** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; af_emami@med.mui.ac.ir
12. **Shahin Emami** Department of Biochemistry, Saint Antoine Hospital, Paris, France; shahin.emami@cg.cgc.edu
13. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; esfandiari@med.mui.ac.ir
14. **Ahmad Esmailzadeh** PhD, Professor of Nutrition, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; esmaillzadeh@hlth.mui.ac.ir
15. **Ziba Farajzadegan** MD, Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; farajzadegan@med.mui.ac.ir
16. **Aziz Gahari** MD, Professor Plastic Surgery, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; aziz.ghahary@ubc.ca
17. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; golshahi@med.mui.ac.ir
18. **Mostafa Hashemi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mostafahashemi60@gmail.com
19. **Saied Morteza Heidari** MD, Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m_heidari@med.mui.ac.ir
20. **Ali Hekmatnia** MD, Professor of Radiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; hekmatnia@med.mui.ac.ir
21. **Fariba Iraj** MD, Professor of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; iraji@med.mui.ac.ir
22. **Faramarz Ismail-Beigi** MD, PhD, Professor of Endocrinology, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, OH, USA; faramarz.ismail-beigi@case.edu
23. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; kelishadi@med.mui.ac.ir
24. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; khani@med.mui.ac.ir
25. **Majid Kheirollahi** PhD, Associate Professor of Genetics and Molecular Biology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mkheirollahi@med.mui.ac.ir
26. **Parvin Mahzouni** MD, Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mahzouni@med.mui.ac.ir
27. **Marjan Mansourian** PhD, Assistant Professor of Epidemiology and Biostatistics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; j_mansourian@hlth.mui.ac.ir
28. **Mohammad Mardani** MD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mardani@med.mui.ac.ir
29. **Mehdi Modarres-Zadeh** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; mmodarres51@yahoo.com
30. **Etie Moghissi** MD, Associate Professor of Endocrinology, Marina Diabetes and Endocrinology Center, Marina del Rey, CA, USA; emoghissi@gmail.com
31. **Mohammadreza Nourbakhsh** PhD, Professor of Physiotherapy, North Georgia College, Dahlonega, GA, USA; reza.nourbakhsh@ung.edu
32. **Farzin Pourfarzad** PhD, Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands; f.pourfarzad@erasmusmc.nl
33. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m_pourmoghadas@med.mui.ac.ir
34. **Maryam Radahmadi** PhD, Assistant Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m_radahmadi@med.mui.ac.ir
35. **Hassan Razmjou** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; razmjou@med.mui.ac.ir
36. **Reza Rouzbahani** MD, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; rouzbahani@med.mui.ac.ir
37. **Masih Saboori** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; saboori@edc.mui.ac.ir
38. **Mohammad Reza Safavi** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; safavi@med.mui.ac.ir
39. **Rasoul Salehi** PhD, Assistant Professor of Genetics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; r_salehi@med.mui.ac.ir
40. **Mansour Sholevar** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; sholevar@med.mui.ac.ir
41. **Mohammadreza Sharifi** MD, PhD, Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; sharifi@med.mui.ac.ir
42. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; masoud_soheilian@yahoo.com



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 35, No. 454, 2nd Week January 2018

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

Owner:

Isfahan University of Medical Sciences
Email: publications@mui.ac.ir

Office:

P.O. Box 81744-176, Isfahan, 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

Publisher:

Vesnu Publications

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.