

مقاله های پژوهشی

- ۱۹۱۶ بررسی مقایسه ای عوارض زخم در برش جراحی به روش های خط وسط (Midline) و L معکوس در اعمال جراحی لاپاراتومی
 بهنام صانعی، اسداله روشنی، محمدجواد طراچی، فرزاد کاکایی
- ۱۹۲۳ بررسی مولکولی عوامل میکروبی در عفونت مجاری ادراری بیماران پیوند کلیه ی تب دار
 رویا شرکت، کامیار مصطفوی زاده، سارا مبارک، هانی اسماعیلیان، مجید یاران، سودابه رستمی
- ۱۹۳۱ بررسی تأثیر تجویز پیش گیرانه ی کتامین یا کتورولاک وریدی بر تسکین درد پس از عمل سزارین تحت بیهوشی نخاعی
 آزاده بهادری، آناهیتا هیرمن پور، میلاد نیلچی
- تعیین اثر عصاره ی اتانولی برهموم زنبور عسل بر جدایه های باکتریایی با مقاومت دارویی چندگانه ی شناسایی شده با روش مولکولی در زخم بیماران بستری در شهر اهواز
 آیدا عیدی شیخ رباط، نفیسه سادات نقوی، وجیهه کرباسی زاده
- ۱۹۴۹ اثرات ویتامین B12 بر یادگیری و حافظه ی فضایی در مدل بیماری آنزایمر موش های صحرائی نر بالغ
 نسترن زمانی، احمدعلی معاضدی، آزاده اسکندری

Original Articles

- Comparison of Wound Complications in Midline versus Reverse L Incisions in Laparotomy Surgeries 1922
 Behnam Sanei, Asadollah Roshani, Mohammad Javad Tarrahi, Farzad Kakaei
- Molecular Assessment of Microbial Etiology in Urinary Tract Infection in Renal Transplant Patients with Fever 1930
 Roya Sherkat, Kamyar Mostafavizadeh, Sara Mobarak, Hani Esmaealian, Majid Yaran, Soodabeh Rostami
- Evaluation of the Preemptive Administration of Venous Ketamine or Ketorolac on Pain Relief after Cesarean Section under Spinal Anesthesia 1940
 Azadeh Bahadori, Anahita Hirmanpour, Milad Nilchi
- Detection of the Effect of Bee Propolis Ethanol Extract against Molecularly Identified Multiple-Drug Resistant Bacterial Isolates in Wounds of Hospitalized Patients in Ahvaz City, Iran 1948
 Aida Eidi-Sheikhrobat, Nafiseh Sadat Naghavi, Vajihah Karbasizadeh
- The Effects of Vitamin B12 on Spatial Learning and Memory in Adult Male Rats Model of Alzheimer's Disease 1955
 Nastaran Zamani, Ahmad Ali Moazedi, Azadeh Eskandary



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و پنجم، شماره (۴۶۳)، هفته سوم اسفندماه 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 (فرزندگان 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 هفته نامه، تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می گردد. این مجله اقدام به انتشار مقالات علمی در زمینه پژوهش های علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته های وابسته به آن می نماید. مقالاتی در این مجله پذیرفته می شوند 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 می نماید و بر روی وب سایت مجله به آدرس <http://jims.mui.ac.ir> قرار می دهد. مقالات ارسالی باید در فرمت پیشنهادی مجله ارسال گردند و به دست نوشته هایی 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 می نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۲۵-۲۰ روز می باشد. 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 نوشته ها 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>، می توانند وارد صفحه شخصی خود شده و تمامی بخش ها 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 می شود. 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.
- نویسنده ای که برای بار دوم اقدام به ارسال مقاله اصلاح شده خود می نماید، 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 نمی باشد.
- فایل هایی که نویسنده در مرحله اولیه ارسال می کنند 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 فایل ها، با ارسال یک فایل تعهد نامه که به امضای همه نویسندگان رسیده است، حق انتشار مقاله را به مجله دانشکده پزشکی اصفهان واگذار می نمایند. 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 نمی باشد.
- 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 می باشد. 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 نمی باشد.

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.

- ملاحظات اخلاقی: این ملاحظات باید در بخش روش‌ها اشاره گردند. اخذ رضایت‌نامه از کلیه‌ی افراد بالغ شرکت‌کننده در مطالعه ضروری است و در مورد کودکان و افراد تحت تکفل باید از ولی قانونی آنها اخذ شود. ذکر منبع تأیید‌کننده‌ی ملاحظات اخلاقی مطالعه لازم است. هنگام استفاده از حیوانات آزمایشگاهی ذکر رعایت و مقررات استاندارد مربوط لازم است.
- تداخل منافع (Conflict of Interest): نویسندگان یا نویسندگان باید هر گونه ارتباط مالی مانند دریافت هزینه، حق‌الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه‌ها، سازمان‌ها، نهادها، شرکت‌ها و سایر منابع که انتشار یافته‌های مطالعه می‌تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.
- هزینه انتشار:

محاسبه هزینه‌های دریافتی براساس جدول زیر می‌باشد:

هزینه دریافتی به ازای هر ۵۰۰ کلمه اضافی (هزار تومان)	هزینه دریافتی* (هزار تومان)	تعداد کلمات مجاز شامل کلیه بخش‌های مقاله، رفرنس‌ها، شکل‌ها و نمودارها (هر شکل برابر ۳۰۰ کلمه محاسبه می‌شود)	نوع مقاله
-	-	۴۰۰	نامه به سردبیر
۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰۰	گزارش مورد
۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰۰	کوتاه
۱۰۰	۲۰۰	۲۵۰۰	پژوهشی اصیل
۱۰۰	۲۰۰	۳۰۰۰	پژوهشی اصیل (مطالعات کیفی)
۱۰۰	۲۰۰	۷۰۰۰	مروری

نکته: هر تصویر و نمودار معادل ۳۰۰ کلمه محاسبه می‌گردد.

* هزینه‌های ستون سوم صرفاً برای مقالاتی که هم نویسنده اول و هم نویسنده مسئول هر دو وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (IUMS) باشند، مشمول ۵۰٪ تخفیف خواهد بود.

- ۵۰ درصد کل هزینه در ابتدا و بعد از دریافت ایمیل شروع فرآیند به عنوان (Processing fee) به منظور شروع داوری دریافت می‌گردد. این هزینه غیر قابل بازگشت خواهد بود. فایلهای مربوط به تصویر اسکن شده فیش پرداختی فقط با نام نویسنده مسئول از طریق سایت به دفتر مجله ارسال گردد. لازم به ذکر است تنظیم دست‌نوشته بر اساس فرمت مجله و پرداخت وجه فقط جهت فرآیند داوری می‌باشد و تعهدی برای پذیرش مقاله ایجاد نمی‌نماید. ۵۰ درصد هزینه باقیمانده در صورت پذیرش نهایی مقاله به عنوان Acceptance fee دریافت خواهد شد.

- نویسنده مسئول می‌بایست وجه مورد نظر را به شماره حساب ۴۹۷۵۷۶۱۰۰۷ بانک ملت بنام دانشگاه علوم پزشکی اصفهان برای پرداخت از طریق بانک‌های ملت و شماره شبا ۵۸۰۱۲۰۰۰۰۰۰۰۴۹۷۵۷۶۱۰۰۷ به شماره شناسه ۸۴۱۱۳۰۰۰۰۰۰۰۰۰۲ برای پرداخت از طریق سایر بانک‌ها واریز نماید. سپس اسکن فیش واریزی را فقط از طریق سایت به دفتر مجله ارسال نماید.

نکته: درج نام نویسنده مسئول، شماره مقاله و عنوان هزینه پرداختی (هزینه فرایند داوری یا هزینه پذیرش نهایی) در اسکن فیش پرداختی الزامی است.

- در صورت تقاضای "بررسی سریع" (Fast track) زمان بررسی مقاله تا تصمیم‌گیری نهایی به ۲۰-۲۵ روز تقلیل خواهد یافت. در این حالت کل هزینه به اضافه ۴۰ درصد هزینه "بررسی سریع" در ابتدای فرآیند داوری اخذ خواهد شد.

حق نسخه‌برداری (Copyright): تمامی محتویات مجله دانشکده پزشکی اصفهان تحت قانون حق نسخه‌برداری بین‌المللی قرار دارد. این مجله برای استفاده غیر تجاری در اختیار افراد قرار می‌گیرد. اصلاح، انتشار، انتقال و نمایش هر گونه محتویات مجله بدون ذکر نام این مجله ممنوع است.

- فرآیند مرور دقیق (Peer Review): تمام دست‌نوشته‌ها توسط داوران منتخب شورای نویسندگان مجله مورد بررسی دقیق قرار می‌گیرد. نویسنده‌ی مسئول در کوتاه‌ترین زمان در جریان تصمیم‌گیری در مورد رد، قبول یا اصلاحات مورد نظر داوران و هیأت تحریریه قرار خواهد گرفت. در صورت پذیرش مقاله برای چاپ، نامه پذیرش به همراه ایمیل برای نویسنده‌ی مسئول ارسال می‌شود و مقاله در نوبت چاپ قرار خواهد گرفت.

- هیأت تحریریه در رد، اصلاح، ویرایش و خلاصه کردن مقاله آزاد است.

- مسؤولیت صحت یا سقم مطالب ارایه شده در مقاله بر عهده نویسنده یا نویسندگان است.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

- ۱۹۱۶..... مقایسه‌ای عوارض زخم در برش جراحی به روش‌های خط وسط (Midline) و L معکوس در اعمال جراحی لاپاراتومی.....
بهنام صانعی، اسداله روشنی، محمدجواد طراحی، فرزاد کاکایی
- ۱۹۲۳..... بررسی ملکولی عوامل میکروبی در عفونت مجاری ادراری بیماران پیوند کلیه‌ی تبار.....
رویا شرکت، کامیار مصطفوی‌زاده، سارا مبارک، هانی اسماعیلیان، مجید یاران، سودابه رستمی
- ۱۹۳۱..... بررسی تأثیر تجویز پیش‌گیرانه‌ی کتامین یا کتورولاک وریدی بر تسکین درد پس از عمل سزارین تحت بیهوشی نخاعی.....
آزاده بهادری، آناهیتا هیرمن‌پور، میلاد نیل‌چی
- تعیین اثر عصاره‌ی اتانولی بره‌موم زنبور عسل بر جدایه‌های باکتریایی با مقاومت دارویی چندگانه‌ی شناسایی شده با روش
مولکولی در زخم بیماران بستری در شهر اهواز.....
آیدا عیدی شیخ رباط، نفیسه‌سادات نقوی، وجیهه کرباسی‌زاده
- ۱۹۴۹..... اثرات ویتامین B12 بر یادگیری و حافظه‌ی فضایی در مدل بیماری آلزایمر موش‌های صحرایی نر بالغ.....
نسترن زمانی، احمدعلی معاضدی، آزاده اسکندری

بررسی مقایسه‌ای عوارض زخم در برش جراحی به روش‌های خط وسط (Midline) و L معکوس در اعمال جراحی لاپاراتومی

بهنام صانعی^۱، اسداله روشنی^۲، محمدجواد طراحی^۳، فرزاد کاکایی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: انتخاب برش جراحی برای لاپاراتومی به عوامل متعددی نظیر ناحیه‌ی نیازمند آشکار شدن (Exposure)، اورژانسی بودن عمل و تشخیص جراح بستگی دارد. این مطالعه، با هدف مقایسه‌ی عوارض شایع زخم جراحی در دو روش برش جراحی خط وسط (Midline) و L معکوس انجام شد تا با شناخت نقاط قوت و ضعف هر یک از روش‌ها، بتوان در شرایط مختلف به تناسب نیاز از آن‌ها استفاده نمود.

روش‌ها: این مطالعه به صورت مقطعی بر روی ۶۸ بیمار که طی سال‌های ۹۵-۱۳۹۴ در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان تحت عمل لاپاراتومی قرار گرفته بودند، انجام شد. ۳۴ نفر از این بیماران، با روش برش جراحی Midline و ۳۴ نفر با روش برش جراحی L معکوس تحت عمل قرار گرفته بودند. بیماران در طی مدت مطالعه از نظر شدت درد بعد از عمل، عفونت زخم، فتق برشی و بیرون ریختن احشای شکم در اثر باز شدن فاشیا، بررسی و مقایسه گردید.

یافته‌ها: بین دو گروه تفاوت معنی‌داری از نظر فتق برشی، عفونت زخم و بیرون ریختن احشای شکم در اثر باز شدن فاشیا مشاهده نشد ($P > 0/05$ برای همه‌ی موارد). نمره‌ی شدت درد نیز در دو گروه مشابه بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به مشابه بودن عوارض زخم در دو گروه، می‌توان در شرایط مختلف و بسته به نیاز از دو روش مورد مطالعه استفاده کرد.

واژگان کلیدی: فتق برشی، عفونت زخم، برش جراحی

ارجاع: صانعی بهنام، روشنی اسداله، طراحی محمدجواد، کاکایی فرزاد. بررسی مقایسه‌ای عوارض زخم در برش جراحی به روش‌های Midline و L معکوس

در اعمال جراحی لاپاراتومی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۶۳): ۱۹۱۶-۱۹۲۲

زخم‌های عفونی و معاینه‌ی روزانه‌ی زخم جراحی، از بروز آن‌ها پیش‌گیری نمود (۲).

در لاپاراتومی و جراحی شکمی به روش باز، به طور عمده از دو روش برش خط وسط (Midline) و برش ترکیب عرضی و طولی (L معکوس یا Reverse L) استفاده می‌شود. برش جراحی Midline با باز کردن خط سفید (Linea alba) انجام می‌شود و امکان دسترسی سریع و آسان به قسمت‌های اصلی شکم را فراهم می‌سازد. در این روش، آشکار سازی (Exposure) به نسبت خوبی ایجاد می‌شود، خون‌ریزی کمتری دارد و نیاز به قطع الیاف عضلانی و اعصاب نمی‌باشد. در حال حاضر، در جراحی‌های باز شکم، اغلب از این

مقدمه

عوارض زخم‌های جراحی یکی از دغدغه‌های اصلی بیمار و جراح است که منجر به تحمیل هزینه‌های درمانی بیشتر، عمل جراحی مجدد، افزایش طول مدت بستری و عوارض ناخواسته‌ی دیگر می‌شود. فتق برشی جدار شکم، عفونت زخم، باز شدن فاشیا و بیرون ریختن احشای شکمی، از عمده‌ترین عوارض اعمال جراحی می‌باشند (۱). این عوارض، به طور معمول قابل پیش‌گیری هستند و در این راستا، می‌توان با اعمال دقت در بستن فاشیای زخم جراحی و رعایت تکنیک‌های صحیح، رعایت اصول بستن زخم به صورت اولیه یا ثانویه، استفاده‌ی به موقع از آنتی‌بیوتیک، باز کردن به موقع

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

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

۳- استادیار، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشیار، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دیابت، عدم سابقه‌ی پرتودرمانی، عدم ضعف ایمنی، عدم سابقه‌ی بدخیمی و موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه بود. همچنین، تغییر شیوه‌ی عمل به هر دلیل، لغو شدن عمل و بروز عوارض ناخواسته در حین عمل، به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

در مطالعه‌ی حاضر، ۳۴ بیمار که با برش Midline و ۳۴ بیمار که با برش L معکوس تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، انتخاب شدند و مورد مطالعه قرار گرفتند.

در گروه اول، برش جراحی Midline به روش کلاسیک و بر روی Linea alba داده شده و در گروه دوم، ابتدا برش خط وسط از روی Xiphoid تا ۵ سانتی‌متر بالای ناف انجام و پس از بررسی و پوشش شکم، محل ترکیب عرضی و طولی (L معکوس) بر اساس موقعیت و آناتومی بیمار و Exposure مورد نیاز انتخاب گردید؛ بدین صورت که بر اساس فضا و دسترسی بهتر، ممکن است برش خط وسط به سمت ناف گسترش داده شود (۱۷).

میزان گسترش برش به سمت Lateral نیز بر اساس Exposure مورد نیاز تعیین گردید. مدت زمان عمل جراحی از شروع بیهوشی تا پایان بستن پوست بر حسب دقیقه محاسبه و ثبت گردید. روش بستن زخم در هر دو گروه مشابه بود و شامل بستن فاشیای ممتد با نخ قابل جذب و سپس، بستن پوست با نخ غیر قابل جذب و به صورت جداگانه انجام گرفت.

هر دو گروه از نظر نمره‌ی درد (با استفاده از معیار VAS یا Visual analog scale)، مقدار ضد درد دریافتی در طی مدت بستری، عوارض زخم جراحی، فتق، عفونت زخم، باز شدن فاشیای بیرون ریختن احشای شکمی در طی یک سال بعد از عمل مورد بررسی قرار گرفتند و نتایج به دست آمده در پرونده‌ی هر بیمار ثبت گردید.

اطلاعات به دست آمده در نهایت وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) گردید و با استفاده از آزمون‌های آماری χ^2 و t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

میانگین سن در گروه L معکوس $15/77 \pm 49/41$ سال و در گروه برش Midline $15/73 \pm 50/15$ سال بود و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد ($P = 0/840$). ۵۰/۰۰ درصد بیماران گروه L معکوس ۴۵/۴۵ درصد از بیماران گروه برش Midline مرد بودند و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد ($P = 0/140$). میانگین نمره‌ی درد در طول مدت زمان بستری در گروه L معکوس به طور متوسط برابر با $1/13 \pm 5/27$ و در گروه برش Midline مساوی $0/85 \pm 5/56$ بود. آنالیزهای آماری تفاوت معنی‌داری بین میانگین نمره‌ی درد بین دو گروه L معکوس و Midline نشان نداد ($P = 0/128$).

روش استفاده می‌شود (۳). در روش برش ترکیب عرضی و طولی که با قطع الیاف عضلانی ایجاد می‌شود و در امتداد خطوط تنش Langer (Langer lines of skin tension) است، امکان بستن زیباتری فراهم می‌گردد و Exposure مناسبی برای قسمت‌های خاص شکم ایجاد می‌کند (۲).

در حال حاضر، روش L معکوس به علت عدم آشنایی جراحان، کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. این روش، به طور معمول برای اعمال جراحی کبد، مجاری صفراوی، پانکراس و معده استفاده می‌شود. همچنین، روش Midline برای کلیه‌ی اعمال جراحی ناحیه‌ی شکم، قابل استفاده می‌باشد.

تأثیر روش برش جراحی بر بروز فتق برشی در مطالعات مختلف، متفاوت گزارش شده است؛ به طوری که در برخی از آن‌ها، بروز فتق برشی در دو روش اختلاف معنی‌داری نداشته است (۸-۴)، اما در دو مطالعه، بروز فتق برشی در روش Midline بالاتر بوده است (۱۰-۹). از نظر عفونت زخم در بیشتر مطالعات، تفاوتی بین دو گروه برش جراحی Midline و عرضی شکم دیده نشده است (۱۳-۱۱، ۷، ۵-۴). از نظر بیرون ریختن احشای شکمی به علت باز شدن فاشیای، تفاوتی در دو روش برش جراحی مشاهده نشده است (۶-۴).

در دو مطالعه، بروز بیشتر در برش‌های Midline گزارش شده است (۱۵-۱۴). از نظر مقایسه‌ی درد بعد از عمل نیز در روش عرضی و Midline در مطالعات مختلف نتایج متناقضی مشاهده شده است. برخی مطالعات درد را در روش عرضی، کمتر از روش Midline ذکر کرده‌اند (۱۵، ۱۰، ۶-۴). در برخی مطالعات، درد در دو گروه یکسان گزارش شده است (۱۶).

با توجه به اهمیت Exposure در انجام دقیق و صحیح اعمال جراحی و در نظر گرفتن این موضوع که برش جراحی Midline همواره قادر به فراهم کردن Exposure مناسب برای عمل نمی‌باشد، از این رو مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی دقیق عوارض زخم در روش L معکوس با روش Midline انجام شده است. بدین منظور، عوارض زخم مانند درد بعد از عمل جراحی، فتق و عفونت بین دو روش پیش‌گفته بررسی و مقایسه گردید.

روش‌ها

این مطالعه، یک پژوهش مقطعی بود که در سال‌های ۹۵-۱۳۹۴ در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان انجام گرفت. جامعه‌ی هدف این پژوهش، بیماران تحت عمل جراحی لاپاراتومی انتخابی با دو شیوه‌ی برش جراحی Midline و L معکوس بودند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل عدم سابقه‌ی برش جراحی طولی یا عرضی قبلی، عدم فتق شکم، باز نشدن زخم، عدم ابتلا به

جدول ۱. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار مقادیر ضد دردهای مصرف شده در ۲۴ ساعت اول تا پنجم بعد از عمل جراحی لاپاراتومی با

دو شیوه‌ی مختلف برش Midline و L معکوس

مقدار P	گروه مطالعه		نوع دارو	زمان
	Midline	L معکوس		
۰/۲۱۰	۸/۴۰ ± ۲/۷۶	۲/۹۰ ± ۲/۳۵	آپوتل	۲۴ ساعت اول
۰/۴۱۰	۴۷/۹۰ ± ۳۶/۸	۳۴/۵۰ ± ۲۵/۰۰	پتیدین	
۰/۲۶۰	۳/۶۲ ± ۶/۴۰	۵/۰۹ ± ۷/۲۰	مورفین	
۰/۵۴۰	۱/۲۰ ± ۰/۲۹	۰/۳۴ ± ۰/۰۶	متادون	
۰/۱۶۰	۲/۰۶ ± ۱/۵۰	۴/۹۰ ± ۳/۳۲	آپوتل	۲۴ ساعت دوم
۰/۰۰۹	۴۵/۴۰ ± ۴۳/۰۰	۲۷/۷۰ ± ۱۶/۹۱	پتیدین	
۰/۱۱۰	۵/۶۰ ± ۳/۰۹	۶/۶۰ ± ۵/۰۹	مورفین	
۰/۶۴۰	۲/۵۰ ± ۰/۷۴	۱/۹۰ ± ۰/۴۴	متادون	
۰/۱۰۰	۱/۶۰ ± ۱/۵۰	۲/۱۶ ± ۱/۵۰	آپوتل	۲۴ ساعت سوم
۰/۹۱۰	۳۲/۸۰ ± ۲۲/۲	۴۲/۸۰ ± ۲۸/۷۰	پتیدین	
۰/۰۴۸	۳/۶۰ ± ۱/۷۰	۲/۹۰ ± ۱/۹۰	مورفین	
۰/۵۴۰	۰/۹۰ ± ۰/۱۵	۳/۸۰ ± ۰/۸۸	متادون	
۰/۶۰۰	۱۶/۹۰ ± ۱/۴۰	۵۱/۴۰ ± ۱۰/۵۰	آپوتل	۲۴ ساعت چهارم
۰/۹۶۰	۳۱/۰۰ ± ۲۰/۳۰	۲۴/۴۰ ± ۱۶/۶۰	پتیدین	
۰/۹۶۰	۳/۹۰ ± ۱/۶۵	۲/۷۰ ± ۱/۱۵	مورفین	
۰/۷۵۰	۱/۷۰ ± ۰/۲۹	۲/۳۸ ± ۰/۵۹	متادون	
۰/۵۶۰	۱/۱۰ ± ۰/۷۶	۱/۳۰ ± ۰/۸۵	آپوتل	۲۴ ساعت پنجم
۰/۹۶۰	۳۰/۰۰ ± ۱۷/۴۰	۲۵/۳۰ ± ۱۴/۰۰	پتیدین	
۰/۵۲۰	۱/۶۰ ± ۰/۶۲	۲/۱۰ ± ۰/۵۹	مورفین	
۰/۹۹۰	۱/۷۰ ± ۰/۲۹	۱/۷۰ ± ۰/۲۹	متادون	

عوارض زخم مانند درد، مدت بستری و عوارض تنفسی مؤثر می باشد (۵). انتخاب بین روش Midline و L معکوس در شرایط مختلف، متفاوت است (۱۸). امروزه برش جراحی Midline توسط بیشتر جراحان مورد پذیرش قرار گرفته است؛ چرا که سرعت عمل و دسترسی به قسمت‌های مختلف حفره‌ی شکم در این نوع برش راحت‌تر می باشد (۵).

جدول ۲. مقایسه‌ی بروز عوارض بعد از عمل در بیماران تحت عمل جراحی لاپاراتومی با دو شیوه‌ی مختلف برش جراحی Midline و L معکوس

مقدار P	گروه		متغیر
	Midline	L معکوس	
۰/۳۴۰	۴ (۱۱/۸)	۲ (۵/۹)	عفونت
۰/۱۲۰	۰ (۰)	۳ (۸/۸)	فتق
۰/۲۵۰	۰ (۰)	۲ (۵/۹)	باز شدن زخم

برش Midline به علت این که از ناحیه‌ی بدون رگ Linea alba عبور می کند، ممکن است بعد از ترمیم زخم منجر به

میانگین مدت زمان عمل در دو روش برش Midline و L معکوس به ترتیب $12/12 \pm 162/30$ و $6/70 \pm 185/20$ دقیقه بود و اختلاف معنی داری بین دو روش مشاهده نشد ($P = 0/130$).

در جدول ۱، میانگین و انحراف معیار مقادیر ضد درد مصرف شده در ۲۴ ساعت اول تا پنجم به تفکیک دو گروه آمده است. جز در مورد مصرف پتیدین که در گروه Midline به صورت معنی داری بالاتر بود ($P = 0/009$)، سایر متغیرها، بین دو گروه اختلاف معنی داری نداشتند.

در جدول ۲، عوارض عمل شامل عفونت، فتق و بیرون ریختن احشا به علت باز شدن فاشیا به تفکیک دو گروه آمده است. طبق جدول پیش گفته، بروز عوارض بعد از عمل بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ($P < 0/050$).

بحث

دسترسی به حفره‌ی شکم از طرق مختلف امکان پذیر است. از طرف دیگر، نوع برش عمل جراحی بر روی زمان عمل جراحی، بروز

متاستازهای کبد استفاده شده بود، بروز فتق ۳۰/۵ درصد بود که در بیشتر موارد در قسمت Midline مشاهده شد. البته، بیماران مورد مطالعه، قبل از عمل تحت شیمی‌درمانی قرار داشته‌اند (۲۳). در مطالعه‌ی Halm و همکاران، بروز فتق در برش عرضی ۱/۶ و در برش Midline، ۱۴/۰ درصد بوده است. در این مطالعه، استفاده از برش‌های L معکوس توصیه شده است (۲۴). در مطالعه‌ی Seiler و همکاران، بروز فتق در برش Midline، ۱۳ درصد و در برش عرضی ۸ درصد گزارش شده است (۷). در مطالعه‌ی Le Huu و همکاران، بروز فتق در دو روش Midline و عرضی به ترتیب ۱۱/۰ و ۷/۴ درصد بوده است (۲۵).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، بروز فتق در برش L معکوس معادل ۸/۸ درصد بود که تفاوت معنی‌داری با روش Midline نداشت، اما به علت ایجاد میدان دید بهتر و سرعت عمل بالاتر، به نظر می‌رسد در عمل‌های پیش‌گفته، استفاده از روش L معکوس، قابل قبول باشد (۱۱). Kearns و همکاران، بروز فتق برشی را در روش Midline برابر ۸ درصد و در روش عرضی ۲ درصد گزارش نموده‌اند (۹).

از نظر عفونت زخم محل عمل، تفاوت معنی‌داری بین دو روش مشاهده نشد. در خصوص عفونت زخم ناحیه‌ی عمل، تا کنون مطالعات مختلفی انجام شده است. در مطالعات Burger و همکاران (۴)، Bickenbach و همکاران (۵)، Fassiadis و همکاران (۶) و Seiler و همکاران (۷)، بروز عفونت زخم در دو روش برش Midline و عرضی مشابه گزارش شده است. همچنین، بروز عفونت زخم در مطالعه‌ی Bickenbach و همکاران در روش Midline ۹ درصد (۵) و در مطالعه‌ی Grantcharov و Rosenberg ۳ درصد گزارش شده است (۸). در حالی که در مطالعه‌ی Proske و همکاران، بروز عفونت زخم در دو روش پیش‌گفته، مشابه بوده است (۲۶). در مطالعه‌ی Farges و همکاران نیز میزان بروز عفونت در دو روش پیش‌گفته، مشابه ارزیابی شده است (۲۷).

در مطالعه‌ی حاضر، بیرون ریختن احشای شکم به علت باز شدن فاشیا در دو روش اختلاف معنی‌داری نداشت. در مطالعات Burger و همکاران (۴)، Bickenbach و همکاران (۵)، Seiler و همکاران (۷) و Fassiadis و همکاران (۶) نیز تفاوت معنی‌داری بین این دو روش مشاهده نشده است، اما در مطالعه‌ی Waldhausen و Davies، بروز باز شدن زخم در روش Midline (۱/۷ درصد) بیشتر از روش عرضی (۰/۰۵ درصد) بوده است (۱۴). در مطالعات Hendrix و همکاران (۱۰) و نیز Brown و Goodfellow (۱۵) بروز بیرون ریختن احشا به علت باز شدن فاشیا در روش Midline بیشتر بوده است. نکته‌ی قابل توجه در مطالعه‌ی حاضر این بود که هر سه بیمار مبتلا به عارضه‌ی فتق در ۳ ماه اول پس از عمل، دچار فتق شدند که

بروز عوارض زخم در بیمار گردد. برش Midline به علت فشار بر روی عضلات جدار شکم، با تشدید فشار بر روی زخم همراه می‌باشد، اما برش L معکوس از ناحیه‌ی عضلانی که دارای عروق فراوان است، عبور می‌کند. در این روش، فشار کمتری به زخم وارد می‌شود که احتمال می‌رود این فشار کمتر، عامل بروز پایین‌تر فتق و شدت کمتر درد بعد از عمل در بیماران تحت برش L معکوس باشد (۵). از طرف دیگر، فیبرهای عصبی که به صورت موازی برش L معکوس حرکت می‌کنند، در این روش کمتر آسیب می‌بینند و باعث درد کمتری می‌شوند (۲).

در بعضی از اعمال جراحی مانند هیپوتویلیاری، پیوند و پیل با استفاده از برش عرضی و طولی یا Midline ممکن است با میدان دید مناسب جراح همراه نباشد، از این رو، در این اعمال، از ترکیب برش عرضی و طولی (L معکوس) و Midline استفاده می‌شود که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به برش Chevron، Mercedes و ماکوچی (Makuuchi J-incision) اشاره نمود (۲).

یکی از برش‌هایی که در اعمال جراحی هیپاتکتومی و پیوند کبد دید بسیار مناسبی را برای جراح فراهم می‌کند، برش L معکوس است که در حقیقت، نوع تغییر یافته‌ای از برش Makuuchi J-incision می‌باشد (۲). در حال حاضر، در مرکز آموزشی-درمانی الزهرای (س) اصفهان، بیشتر اعمال پیوند کبد و وپیل با استفاده از این برش انجام می‌گردد. در عین حال، تا کنون برش‌های L معکوس و Midline در داخل کشور مورد ارزیابی قرار نگرفته‌اند (۱۹).

بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، شدت درد بعد از عمل بین دو روش برش جراحی Midline و L معکوس، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. همچنین، از نظر بروز فتق و باز شدن فاشیا، عفونت و بیرون ریختن احشای شکمی نیز تفاوت معنی‌داری بین دو روش وجود نداشت و هر چند که تا کنون عوارض بعد از عمل در دو روش پیش‌گفته مورد مقایسه قرار نگرفته است، اما میزان بروز فتق در برش Midline در مطالعات مختلف بین ۲۰-۲ درصد گزارش شده است (۱۹-۲۲).

از نظر بروز فتق، در مطالعه‌ی Burger و همکاران (۴)، Bickenbach و همکاران (۵)، Fassiadis و همکاران (۶)، Seiler و همکاران (۷) و نیز Grantcharov و Rosenberg (۸)، تفاوت معنی‌دار آماری از نظر بروز فتق برشی در دو روش Midline و روش عرضی مشاهده نشده است. Grantcharov و Rosenberg بروز فتق برشی را در روش Midline ۳ درصد و در روش عرضی ۱ درصد گزارش کرده‌اند (۸). همچنین، Hendrix و همکاران بروز بیشتر فتق برشی را در روش Midline نسبت به روش عرضی گزارش کرده‌اند (۱۰).

در یک مطالعه که از برش‌های ترکیبی برای برش (Resection)

نیامد. از این رو، طبق صلاحدید جراح و بر حسب نوع عمل، در موارد لزوم می‌توان از برش L معکوس استفاده نمود. همچنین، به نظر می‌رسد روش L معکوس با دسترسی آسان‌تر به منطقه‌ی مورد نظر، کیفیت بالاتر عمل و عدم نگرانی بروز عوارض زخم عمل همراه می‌باشد. در عین حال، با توجه به محدودیت‌های این مطالعه، از جمله تعداد کم نمونه‌های مورد بررسی، توصیه می‌گردد مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی در رشته‌ی جراحی عمومی است که با شماره‌ی ۳۹۵۶۲۹ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی تصویب شده و با حمایت‌های این معاونت به انجام رسیده است. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان قدردانی می‌نمایند.

این یافته، می‌تواند نشان دهنده‌ی نقش تکنیک جراحی در بستن زخم باشد. ضمن این که ۲ نفر از ۳ بیمار مبتلا به فتق در این برش، عفونت زخم و بیرون ریختن احشا به علت باز شدن فاشیا نیز داشته‌اند که این موضوع، اهمیت توجه به باز کردن و شستشوی زخم در موارد مشکوک به عفونت قبل از باز شدن فاشیا را نشان می‌دهد.

در مطالعه‌ی حاضر، بروز و شدت درد بعد از عمل در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. از نظر شدت درد بعد از عمل جراحی، در مطالعات Bickenbach و همکاران (۵)، Kearns و همکاران (۹) و نیز Brown و Goodfellow (۱۵) شدت درد در برش عرضی نسبت به Midline کمتر بود و در مطالعه‌ی Reidel و همکاران (۱۶) شدت درد در دو روش مشابه گزارش شده است. در مطالعه‌ی Seiler و همکاران، نیاز به داروی مسکن و شدت درد بعد از عمل در دو روش مورد مطالعه تفاوت معنی‌دار آماری نداشته است (۷).

نتیجه‌گیری نهایی این که تفاوت معنی‌داری بین دو برش جراحی Midline و L معکوس از نظر بروز عوارض بعد از عمل به دست

References

1. Abdominal incisions in general surgery: A review. *Ann Ib Postgrad Med* 2007; 5(2): 59-63.
2. Hsu KF, Yu JC, Chen TW, Jao SW, Chan DC, Chen CJ, et al. Experience with reversed L-shaped incision for right hemicolectomy combined with liver resection. *World J Surg* 2009; 33(12): 2679-82.
3. Mello F, Girao C, Castro CC, Fiuza S, Andrade R, Pimentel L, et al. De Mello's single incision for combined liver-kidney transplantation, keeping the kidney retroperitoneal: A case report. *Transplant Proc* 2017; 49(1): 169-71.
4. Burger JW, van't Riet M, Jeekel J. Abdominal incisions: techniques and postoperative complications. *Scand J Surg* 2002; 91(4): 315-21.
5. Bickenbach KA, Karanicolas PJ, Ammori JB, Jayaraman S, Winter JM, Fields RC, et al. Up and down or side to side? A systematic review and meta-analysis examining the impact of incision on outcomes after abdominal surgery. *Am J Surg* 2013; 206(3): 400-9.
6. Fassiadis N, Roidl M, Hennig M, South LM, Andrews SM. Randomized clinical trial of vertical or transverse laparotomy for abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 2005; 92(10): 1208-11.
7. Seiler CM, Deckert A, Diener MK, Knaebel HP, Weigand MA, Victor N, et al. Midline versus transverse incision in major abdominal surgery: a randomized, double-blind equivalence trial (POVATI: ISRCTN60734227). *Ann Surg* 2009; 249(6): 913-20.
8. Grantcharov TP, Rosenberg J. Vertical compared with transverse incisions in abdominal surgery. *Eur J Surg* 2001; 167(4): 260-7.
9. Kearns SR, Connolly EM, McNally S, McNamara DA, Deasy J. Randomized clinical trial of diathermy versus scalpel incision in elective midline laparotomy. *Br J Surg* 2001; 88(1): 41-4.
10. Hendrix SL, Schimp V, Martin J, Singh A, Kruger M, McNeeley SG. The legendary superior strength of the Pfannenstiel incision: A myth? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6): 1446-51.
11. Fink C, Baumann P, Wente MN, Knebel P, Bruckner T, Ulrich A, et al. Incisional hernia rate 3 years after midline laparotomy. *Br J Surg* 2014; 101(2): 51-4.
12. Israelsson LA, Jonsson T. Suture length to wound length ratio and healing of midline laparotomy incisions. *Br J Surg* 1993; 80(10): 1284-6.
13. Vigneswaran Y, Poli E, Talamonti MS, Haggerty SP, Linn JG, Ujiki MB. Rectus abdominis atrophy after ventral abdominal incisions: midline versus chevron. *Hernia* 2017; 21(4): 619-22.
14. Waldhausen JH, Davies L. Pediatric postoperative abdominal wound dehiscence: transverse versus vertical incisions. *J Am Coll Surg* 2000; 190(6): 688-91.
15. Brown SR, Goodfellow PB. Transverse versus midline incisions for abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD005199.
16. Reidel MA, Knaebel HP, Seiler CM, Knauer C, Motsch J, Victor N, et al. Postsurgical pain outcome of vertical and transverse abdominal incision: design of a randomized controlled equivalence trial [ISRCTN60734227]. *BMC Surg* 2003; 3: 9.
17. Kehlet H. Surgery: A midline or transverse abdominal incision? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6(10): 571-2.
18. Kim SH, Kim YK. Upper midline incision for liver resection. *HPB (Oxford)* 2013; 15(4): 273-8.
19. Kolker AR, Brown DJ, Redstone JS, Scarpinato VM, Wallack MK. Multilayer reconstruction of abdominal wall defects with acellular dermal allograft (AlloDerm) and component separation. *Ann Plast*

- Surg 2005; 55(1): 36-41.
20. Cassar K, Munro A. Surgical treatment of incisional hernia. Br J Surg 2002; 89(5): 534-45.
 21. Hodgson NC, Malthaner RA, Ostbye T. The search for an ideal method of abdominal fascial closure: a meta-analysis. Ann Surg 2000; 231(3): 436-42.
 22. Flum DR, Horvath K, Koepsell T. Have outcomes of incisional hernia repair improved with time? A population-based analysis. Ann Surg 2003; 237(1): 129-35.
 23. Nilsson JH, Strandberg HP, Stureson C. Incisional hernia after open resections for colorectal liver metastases - incidence and risk factors. HPB (Oxford) 2016; 18(5): 436-41.
 24. Halm JA, Lip H, Schmitz PI, Jeekel J. Incisional hernia after upper abdominal surgery: A randomised controlled trial of midline versus transverse incision. Hernia 2009; 13(3): 275-80.
 25. Le Huu NR, Mege D, Ouaiissi M, Sielezneff I, Sastre B. Incidence and prevention of ventral incisional hernia. J Visc Surg 2012; 149(5 Suppl): e3-14.
 26. Proske JM, Zieren J, Muller JM. Transverse versus midline incision for upper abdominal surgery. Surg Today 2005; 35(2): 117-21.
 27. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. Ann Surg 2003; 237(2): 208-17.

Comparison of Wound Complications in Midline versus Reverse L Incisions in Laparotomy Surgeries

Behnam Sanei¹, Asadollah Roshani², Mohammad Javad Tarrahi³, Farzad Kakaei⁴

Original Article

Abstract

Background: The selection of incisions for laparotomy depends on a number of factors such as the area that needs to explore, being emergency or elective (non-emergency), and ultimately, surgeon preference. This study aimed to compare the complications of surgical wound in two methods of midline and reverse L. incision in order to recognize the complications and benefits in any circumstances.

Methods: This cross-sectional study was performed on 68 patients who underwent laparotomy in Alzahra hospital in Isfahan City, Iran, during the years 2015 and 2016. 34 patients were enrolled in midline incision group, and 34 patients underwent reverse L incision. During the study, the severity of postoperative pain, wound infection, incisional hernia, and dehiscence were compared.

Findings: There was no significant difference between the two groups in terms of incisional hernia, wound infection, and dehiscence ($P < 0.05$ for all). Pain severity was similar in both groups, too.

Conclusion: Due to the similarity of wound complications in the two groups, two different methods can be used in different conditions depending on need.

Keywords: Incisional hernia, Wound infection, Surgical incision

Citation: Sanei B, Roshani A, Tarrahi MJ, Kakaei F. **Comparison of Wound Complications in Midline versus Reverse L Incisions in Laparotomy Surgeries.** J Isfahan Med Sch 2018; 35(463): 1966-22.

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

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

3- Assistant Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, Isfahan University of Medical sciences, Isfahan, Iran

4- Associate Professor, Department of Surgery, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Corresponding Author: Asadollah Roshani, Email: mohammadroshani@chmail.ir

بررسی ملکولی عوامل میکروبی در عفونت مجاری ادراری بیماران پیوند کلیه‌ی تبادار

رویا شرکت^۱، کامیار مصطفوی‌زاده^۲، سارا مبارک^۳، هانی اسماعیلیان^۴، مجید یاران^۵، سودابه رستمی^۶

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: شایع‌ترین علت عفونت در بیماران تحت پیوند کلیه، عفونت مجاری ادراری است. عفونت ادراری در این گروه بحرانی، می‌تواند با عوارض متعددی همراه باشد. بنابراین، یافتن منشأ میکروبی اهمیت شایانی دارد. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، تشخیص منشأ میکروبی عفونت ادراری در بیماران تحت پیوند کلیه با تب، با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR یا Polymerase chain reaction)، با توجه به دقت بیشتر و زمان کوتاه‌تر در قیاس با کشت، برای اولین بار در ایران بود.

روش‌ها: این مطالعه‌ی توصیفی با روش نمونه‌گیری سرشماری بر روی ۸۲ نفر از بیماران پیوند کلیه‌ی مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال‌های ۹۶-۱۳۹۳ انجام شد. تمامی بیماران تحت پیوند کلیه و تب وارد مطالعه شدند. ادرار صبحگاهی Midstream جهت Polymerase chain reaction و کشت ادراری از نظر پل *Escherichia coli*، *Klebsiella pneumoniae*، *Enterococcus faecalis* و *Staphylococcus aureus* ارسال گردید.

یافته‌ها: کشت ادراری بیماران در ۲۹/۳ درصد افراد مثبت بود. PCR ادراری در ۴۸/۸ درصد بیماران مثبت بود. ۳۵ درصد افراد PCR مثبت *Escherichia coli*، ۲۰ درصد افراد PCR مثبت *Klebsiella pneumoniae* و ۴۵ درصد افراد PCR مثبت *Enterococcus faecalis* داشتند. سابقه‌ی عفونت قبلی از لحاظ آماری به صورت معنی‌داری با نتیجه‌ی مثبت PCR برای *Enterococcus faecalis* مرتبط بود ($P = ۰/۰۴۰$). میکروارگانیزم در PCR ارتباطی با سابقه‌ی بستری در ICU (Intensive care unit) و رژیم‌درمانی سرکوبگر ایمنی نداشت.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، استفاده از PCR برای ارزیابی عفونت ادراری در بیماران پیوند کلیه توصیه می‌گردد؛ چرا که نتایج مثبت در مقایسه با کشت ادراری بیشتر است و سرعت پاسخگویی بیشتری دارد. یافته‌های اپیدمیولوژیک این مطالعه حاکی از آن است که *Enterococcus faecalis* به عنوان یک عفونت نازوکومیال شایع‌ترین ارگانیزم یافت شده در پل Real-time PCR است.

واژگان کلیدی: واکنش زنجیره‌ای پلیمرز، کشت ادراری، پیوند کلیه، عفونت مجاری ادراری

ارجاع: شرکت رویا، مصطفوی‌زاده کامیار، مبارک سارا، اسماعیلیان هانی، یاران مجید، رستمی سودابه. **بررسی ملکولی عوامل میکروبی در عفونت مجاری**

ادراری بیماران پیوند کلیه‌ی تبادار. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۶۳): ۱۹۳۰-۱۹۳۳

از مطالعات مبنی بر استفاده از آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک جهت پیش‌گیری از عفونت ادراری (۳)، UTI در ۸۰-۳۶ درصد این بیماران اتفاق می‌افتد و سبب افزایش بستری در بیمارستان می‌گردد (۴-۵). ارگانیزم‌های ایجادکننده‌ی عفونت ادراری در این بیماران، ممکن است به داروهای متعدد مقاوم باشند و همچنین، این عفونت‌ها می‌تواند با ارگانیزم‌هایی ایجاد گردد که در افراد با سیستم ایمنی طبیعی اتفاق نمی‌افتد (۶).

مقدمه

شایع‌ترین عضو پیوندی در جمعیت انسانی، کلیه است. از اولین پیوند موفق کلیه در دهه‌ی ۱۹۵۰ میلادی تاکنون، یکی از مهم‌ترین علل بیماری و مرگ و میر در بیماران پیوندی که از نقص ایمنی هم‌رنج می‌برند، بیماری‌های عفونی است (۱-۲).

شایع‌ترین منبع عفونت در این بیماران، عفونت‌های ادراری (Urinary tract infection یا UTI) است. با وجود توصیه‌ی برخی

۱- متخصص عفونی، مرکز تحقیقات نقص ایمنی اکتسابی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، مرکز تحقیقات عفونت‌های بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات علوم کامپیوتر، دانشگاه علوم کامپیوتر شاهین‌شهر، شاهین‌شهر، ایران

۴- متخصص عفونی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: سارا مبارک

از تمامی بیماران نمونه‌ی ادراری صبحگاهی Midstream تهیه شد. بیماران پس از نظهیر کامل اکسترنال ژنیتالیا، نمونه‌ی ادراری Midstream صبحگاهی خود را داخل ظرف‌های مخصوص (ظرف‌های استریل جهت جمع‌آوری نمونه‌ی ادرار که به صورت مشابه توسط آزمایشگاه در اختیار بیماران قرار گرفتند)، جمع‌آوری نمودند. نمونه‌های ادراری ظرف دو ساعت به آزمایشگاه انتقال یافتند.

سپس، نمونه‌ها با روش Real time polymerase chain reaction (Real time PCR) جهت تشخیص DNA باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی مورد ارزیابی قرار گرفتند. دستگاه Real time PCR مورد استفاده از نوع Rotorijen متعلق به شرکت آمریکایی Kiazen بود و کیت‌های High pure nucleic acid extraction جهت استخراج DNA میکروارگانیسم‌ها مورد استفاده قرار گرفت. این کیت‌ها از نوع Taq PCR Master Mix Kit متعلق به شرکت آمریکایی Qiagen می‌باشد. Real time PCR مورد استفاده در مطالعه‌ی حاضر حاوی کیت‌هایی با توانایی تشخیص DNA باکتری‌های *Escherichia coli* (E. coli)، *Klebsiella pneumoniae*، *Enterococcus faecalis* و *Staphylococcus aureus* بود.

جهت ارزیابی کشت ادراری، محیط‌های کشت Blood agar و Chocolate agar جهت تشخیص *E. coli*، *Klebsiella pneumoniae* و *Enterococcus faecalis* و *Staphylococcus aureus* مورد استفاده قرار گرفت.

چک لیستی شامل اطلاعات دموگرافیک بیماران و عوامل خطر آن‌ها توسط دستیار بیماری‌های عفونی تکمیل گردید.

اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد آنالیز قرار گرفت. اطلاعات توصیفی به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش گردید. جهت واکاوی اطلاعات، از آزمون‌های χ^2 و Logistic regression استفاده شد. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۸۲ نفر از بیماران با سابقه‌ی پیوند کلیه که با شکایت اصلی تب مراجعه کرده بودند، به این مطالعه وارد شدند. ۵۱/۲ درصد بیماران مرد و ۴۸/۸ درصد زن بودند. بیشتر بیماران مورد مطالعه (۲۶/۹ درصد) در دهه‌ی چهارم زندگی بودند. شایع‌ترین زمان بروز تب در بیماران، یک ماهه‌ی اول پس از پیوند (۵۳/۶ درصد) بود. ۶۰/۹ درصد بیماران پیوندی، سابقه‌ی بیش از یک سال دیالیز را داشتند. کشت ادراری بیماران در ۲۴ مورد (۲۹/۳ درصد) مثبت بود. اطلاعات دموگرافیک و نیز در اطلاعات مورد کشت ادراری بیماران در جدول ۱ آمده است.

ارگانیسم‌های ایجادکننده‌ی عفونت ادراری بیماران پیوندی در مطالعات مختلف متفاوت می‌باشند و ارگانیسم‌های گرم مثبت، گرم منفی، قارچ‌ها و ویروس‌ها گزارش شده‌اند (۹-۷). همچنین، این نکته باید ذکر گردد که ارگانیسم‌های نازوکومیسال مانند *Pseudomonas aeruginosa*، *Staphylococcus aureus* مقاوم به متیسیلین (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) یا MRSA) و قارچ‌ها نیز می‌توانند عامل ایجاد بیماری در این افراد باشند (۱۰).

بروز تب در بیماران پیوندی باید به دقت بررسی شود؛ چرا که می‌تواند نمایانگر تشخیص‌های افتراقی مهمی نظیر رد پیوند، یک عفونت ساده یا حتی یک عفونت مهم منجر به باکتری و نیز سپسیس باشد (۱۱).

عفونت ادراری در ۶۰ درصد بیماران پیوندی، باکتریی ایجاد می‌کند و این اتفاق با بروز بیماری و مرگ و میر بالایی همراه است (۱۲)؛ بنابراین، اهمیت تشخیص زودهنگام UTI و استفاده‌ی مناسب از آنتی‌بیوتیک‌ها در حفظ جان افراد تحت پیوند کلیه مشخص می‌گردد.

Polymerase chain reaction (PCR) جهت تشخیص ارگانیسم‌ها می‌باشد که کیفیت و سرعتی بسیار بیشتر از کشت ادراری دارد (۱۳).

با توجه به تنوع میکروارگانیسم‌های یافته شده در مناطق مختلف، مطالعه‌ی اپیدمیولوژیک حاضر با هدف بررسی منشأ میکروبی عفونت ادراری در میان بیماران با سابقه‌ی پیوند کلیه که به دنبال تب مراجعه کرده بودند، با استفاده از روش PCR، برای اولین بار در ایران انجام شد.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، یک مطالعه‌ی توصیفی از نوع مقطعی با روش نمونه‌گیری سرشماری است که بر روی ۸۲ نفر از بیماران پیوندی مراجعه کننده به بخش‌های پیوند کلیه وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بین سال‌های ۹۶-۱۳۹۳ انجام شده است.

تمامی بیماران با سابقه‌ی پیوند کلیه‌ی تبار که سایر علل تب همچون پنومونی، اندوکاردیت، سلولیت، فلبیت، آمبولی ریه و ... در آنان رد شده بود و بیمارانی که روی درمان پروفیلاکسی عفونت ادراری، پنوموسیستیس جیروسی بودند و در حین دریافت پروفیلاکسی دچار تب شده بودند، وارد مطالعه شدند. نمونه‌های ادراری می‌بایست ظرف دو ساعت به آزمایشگاه انتقال می‌یافت. بیمارانی که جهت حضور در مطالعه رضایت نداشتند و نیز بیمارانی که در نمونه‌های ادرار آنان از لحاظ انتقال به آزمایشگاه یا ایراد در نمونه‌گیری مشکلی وجود داشت، از مطالعه خارج شدند. فرم رضایت جهت شرکت در مطالعه و اطلاعات مورد نیاز در مورد مطالعه در اختیار تمامی بیماران قرار گرفت.

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک بیماران مورد مطالعه و افراد با کشت ادراری مثبت

متغیر	تعداد (درصد)
جنس	مؤنث ۴۰ (۴۸/۸) مذکر ۴۲ (۵۱/۲)
سن	دهه‌ی اول ۰ (۰) دهه‌ی دوم ۸ (۹/۷) دهه‌ی سوم ۱۸ (۲۱/۹) دهه‌ی چهارم ۲۲ (۲۶/۹) دهه‌ی پنجم ۲۰ (۲۴/۴) دهه‌ی ششم ۱۴ (۱۷/۱) کمتراز ۱ ماه ۴۴ (۵۳/۶) ۱-۶ ماه ۱۶ (۱۹/۵) بیش از ۶ ماه ۲۲ (۲۶/۹)
وجود کاتتر	ادراری ۲۶ (۳۱/۷) عروقی ۷۸ (۹۵/۱)
سابقه‌ی مثبت عفونت قبلی	باکتریال ۲۰ (۲۴/۴) وایرال ۸ (۹/۷) قارچی ۱۶ (۱۹/۵)
مدت زمان دیالیز پیش از پیوند	بدون سابقه‌ی دیالیز ۱۲ (۱۴/۷) کمتراز ۱ سال ۲۰ (۲۴/۴) بیشتر از ۱ سال ۵۰ (۶۰/۹)
مدت زمان مصرف آنتی‌بیوتیک در هنگام بستری	بدون سابقه‌ی مصرف آنتی‌بیوتیک ۳۴ (۴۱/۵) کمتراز ۷۲ ساعت ۸ (۹/۷) بیشتر از ۷۲ ساعت ۴۰ (۴۸/۸)
مدت زمان بستری در ICU	بدون سابقه‌ی پذیرش در ICU ۶۸ (۸۲/۹) کمتراز ۵ روز ۸ (۹/۷) بیشتر از ۵ روز ۶ (۷/۳)
نوع درمان سرکوبگر ایمنی	سیکلواسپورین ۱۴ (۱۷/۰) راپامایسین ۶ (۷/۳) تاکرولیموس ۵۰ (۶۰/۹) پردنیزولون ۷۰ (۸۵/۴) مایکوفنولات موفتیل ۴۸ (۵۸/۵)
آنتی‌بیوتیک مورد استفاده	کارباپنم ۲۴ (۲۹/۳) کینولون ۸ (۹/۷) سفالوسپورین ۲۸ (۳۴/۱) کو‌تریموکسازول ۶۰ (۷۳/۲) ماکروئید ۴ (۴/۹) مترونیدازول ۲ (۲/۴) وانکومایسین ۶ (۷/۳) تیکوپلانتین ۲ (۲/۴) کلیندامایسین ۴ (۴/۹)
جنس افراد با کشت مثبت	مؤنث ۱۴ (۵۸/۳) مذکر ۱۰ (۴۱/۷)
سن افراد با کشت مثبت	دهه‌ی اول ۰ (۰) دهه‌ی دوم ۲ (۸/۳) دهه‌ی سوم ۱۰ (۴۱/۷) دهه‌ی چهارم ۴ (۱۶/۷) دهه‌ی پنجم ۸ (۳۳/۳) دهه‌ی ششم ۰ (۰)
نتایج کشت ادراری مثبت	Escherichia coli ۲ (۸/۳) Klebsiella pneumoniae ۰ (۰) Enterococcus faecalis ۱۶ (۶۶/۷) Staphylococcus aureus ۰ (۰) Enterococcus faecalis و Klebsiella pneumonia ۴ (۱۶/۷) Enterococcus faecalis و Escherichia coli ۲ (۸/۳)

ICU: Intensive care unit

۴۸/۸ درصد بیماران (۴۰ نفر)، نتایج PCR مثبت داشتند. از این میان، ۳۵/۰ درصد (۱۴ نفر) موارد E. coli، ۲۰/۰ درصد بیماران Enterococcus faecalis مثبت داشتند (جدول ۲).

۸ نفر) Klebsiella pneumoniae و ۴۵/۰ درصد افراد نیز (۱۸ نفر) Enterococcus faecalis مثبت داشتند (جدول ۲).

جدول ۲. اطلاعات Polymerase chain reaction (PCR) مرتبط با نمونه‌ی ادراری بیماران مورد بررسی

متغیر	Enterococcus faecalis	مقدار P	Klebsiella pneumoniae	مقدار P	Escherichia coli	مقدار P
جنسیت	مؤنث	N/A	۴ (۵۰/۰)	N/A	۶ (۴۲/۹)	N/A
	مذکر	۸ (۴۴/۴)	۴ (۵۰/۰)	N/A	۸ (۵۷/۱)	N/A
سن	دهه‌ی اول	۰ (۰)	۰ (۰)	N/A	۰ (۰)	N/A
	دهه‌ی دوم	۲ (۱۱/۱)	۰ (۰)	N/A	۰ (۰)	N/A
	دهه‌ی سوم	۲ (۱۱/۱)	۰ (۰)	N/A	۲ (۱۴/۳)	N/A
	دهه‌ی چهارم	۶ (۳۳/۳)	۰ (۰)	N/A	۴ (۲۸/۶)	N/A
	دهه‌ی پنجم	۶ (۳۳/۳)	۰ (۰)	N/A	۸ (۵۷/۱)	N/A
	دهه‌ی ششم	۲ (۱۱/۱)	۰ (۰)	N/A	۰ (۰)	N/A
	زمان تب پس از پیوند	کمتر از ۱ ماه	۱۰ (۵۵/۴)	۶ (۷۵/۰)	۰/۴۱۰	۶ (۴۲/۹)
وجود کاتتر	۱-۶ ماه	۶ (۳۳/۳)	۲ (۲۵/۰)	۰/۴۱۰	۴ (۲۸/۶)	۰/۴۲۳
	بیشتر از ۶ ماه	۲ (۱۱/۱)	۰ (۰)	۰/۷۲۹	۴ (۲۸/۶)	۰/۴۲۳
	بدون کاتتر	۱۴ (۷۷/۸)	۶ (۷۵/۰)	۰/۷۲۹	۲ (۱۴/۳)	۰/۴۲۳
	ادراری	۲ (۱۱/۱)	۰ (۰)	۰/۷۲۹	۲ (۱۴/۳)	۰/۴۲۳
	عروقی	۰ (۰)	۰ (۰)	۰/۷۲۹	۰ (۰)	۰/۴۲۳
سابقه‌ی عفونت قبلی	ادراری و عروقی	۲ (۱۱/۱)	۲ (۲۵/۰)	۰/۱۰۰	۰ (۰)	۰/۴۹۸
	قارچی	۰ (۰)	۰ (۰)	۰/۱۰۰	۰ (۰)	۰/۴۹۸
	وایرال	۲ (۱۱/۱)	۰ (۰)	۰/۱۰۰	۰ (۰)	۰/۴۹۸
	باکتریال	۸ (۴۴/۴)	۲ (۲۵/۰)	۰/۱۰۰	۶ (۴۲/۹)	۰/۴۹۸
	قارچی و باکتریال	۰ (۰)	۲ (۲۵/۰)	۰/۱۰۰	۰ (۰)	۰/۴۹۸
مدت زمان دیالیز پیش از پیوند	وایرال و باکتریال	۰ (۰)	۰ (۰)	۰/۱۰۰	۰ (۰)	۰/۴۹۸
	بدون سابقه‌ی عفونت	۸ (۴۴/۴)	۴ (۵۰/۰)	۰/۴۵۶	۸ (۵۷/۱)	۰/۶۶۰
	بدون سابقه‌ی دیالیز	۶ (۳۳/۳)	۲ (۲۵/۰)	۰/۴۵۶	۲ (۱۴/۳)	۰/۶۶۰
	کمتر از ۱ سال	۴ (۲۲/۲)	۴ (۵۰/۰)	۰/۴۵۶	۸ (۲۵/۰)	۰/۶۶۰
مدت زمان مصرف آنتی‌بیوتیک در هنگام بستری	بیشتر از ۱ سال	۸ (۴۴/۴)	۲ (۲۵/۰)	۰/۴۲	۴ (۲۸/۶)	۰/۷۳۴
	بدون سابقه‌ی مصرف	۸ (۴۴/۴)	۸ (۱۰۰/۰)	۰/۴۲	۶ (۴۲/۹)	۰/۷۳۴
	آنتی‌بیوتیک کمتر از ۷۲ ساعت	۸ (۴۴/۴)	۰ (۰)	۰/۴۲	۴ (۲۸/۶)	۰/۷۳۴
مدت زمان بستری در ICU	بیشتر از ۷۲ ساعت	۲ (۱۱/۱)	۰ (۰)	۰/۳۷۸	۴ (۲۸/۶)	۰/۷۳۴
	بدون سابقه‌ی بستری در ICU	۱۸ (۱۰۰/۰)	۸ (۱۰۰/۰)	۰/۳۷۸	۱۲ (۸۵/۷)	۰/۹۹۹
	کمتر از ۵ روز	۰ (۰)	۰ (۰)	۰/۳۷۸	۰ (۰)	۰/۹۹۹
نوع درمان سرکوبگر ایمنی	بیش از ۵ روز	۰ (۰)	۰ (۰)	۰/۳۷۸	۲ (۱۴/۳)	N/A
	سیکلوسپورین	۲ (۱۱/۱)	۰ (۰)	N/A	۶ (۴۲/۹)	N/A
	رایپاماسین	۰ (۰)	۰ (۰)	N/A	۲ (۱۴/۳)	N/A
	تاکرولیموس	۱۴ (۷۷/۸)	۶ (۷۵/۰)	N/A	۱۰ (۷۱/۴)	N/A
	پردنیزولون	۱۸ (۱۰۰/۰)	۸ (۱۰۰/۰)	N/A	۱۲ (۸۵/۷)	N/A
آنتی‌بیوتیک مورد استفاده	مایکوفنات موفتیل	۱۴ (۷۷/۸)	۶ (۷۵/۰)	N/A	۸ (۵۷/۱)	N/A
	بدون سابقه‌ی مصرف آنتی‌بیوتیک	۱۶ (۸۸/۸)	۸ (۱۰۰/۰)	N/A	۱۰ (۷۱/۴)	N/A
	کارباپنم	۶ (۳۳/۳)	۰ (۰)	N/A	۴ (۲۸/۶)	N/A
	کینولون	۰ (۰)	۰ (۰)	N/A	۰ (۰)	N/A
	سفالوسپورین	۰ (۰)	۰ (۰)	N/A	۲ (۱۴/۳)	N/A
	کوآتریموکسازول	۶ (۳۳/۳)	۸ (۱۰۰/۰)	N/A	۶ (۴۲/۹)	N/A
	ماکروئید	۰ (۰)	۰ (۰)	N/A	۰ (۰)	N/A
	مترونیدازول	۰ (۰)	۰ (۰)	N/A	۰ (۰)	N/A
	وانکومايسين	۰ (۰)	۰ (۰)	N/A	۲ (۱۴/۳)	N/A
	تیکوپلنین	۱ (۵/۵)	۰ (۰)	N/A	۰ (۰)	N/A
کلینداماسین	۰ (۰)	۰ (۰)	N/A	۲ (۱۴/۳)	N/A	

ICU: Intensive care unit; N/A: not applicable

بحث

عفونت مجاری ادراری، به عنوان شایع‌ترین عفونت به دنبال پیوند کلیه شناخته می‌شود. تا ۸۰ درصد بیماران پیوندی به این عفونت دچار می‌گردند (۱۴). علایم می‌تواند از یک باکتریوی بی‌علامت ساده تا عفونت علامت‌دار متغیر باشد. عفونت مجاری ادراری در بیماران پیوندی به علت انجام جراحی بر روی مجاری ادراری باید کمپلیکس در نظر گرفته شود. به علاوه، این بیماران تحت درمان به داروهای سرکوبگر ایمنی هستند که بر سیستم ایمنی در مقابله با عفونت‌ها تأثیر منفی می‌گذارد (۱۵-۱۴).

عفونت ادراری، به طور شایعی در هفته‌های اول پس از پیوند روی می‌دهد. شایع‌ترین علامت بروز آن تب است، در حالی که پس از مدتی ممکن است همراه با تب نیز نباشد. UTI می‌تواند منجر به پیلونفریت، باکتری می و اختلال عملکرد کلیه پیوندی گردد (۱۲).

مطالعه‌ی حاضر بر روی بیماران با سابقه‌ی پیوند کلیه و تب انجام گرفته است. نتایج PCR در مدت زمان کوتاه‌تری آماده می‌گردد و همچنین، در مقایسه با نتایج کشت ادراری، کمتر تحت تأثیر مصرف آنتی‌بیوتیک قرار می‌گیرد (۱۳). از این رو، برای اولین بار در ایران مطالعه‌ی حاضر با هدف یافتن منشأ عفونت با استفاده از روش Real-time polymerase chain reaction انجام شد. E. coli، Klebsiella pneumonia و Enterococcus faecalis در آزمایش‌های PCR یافت گردید، اما نتیجه‌ای مبنی بر وجود Staphylococcus aureus گزارش نشد.

تب در افراد با سابقه‌ی پیوند کلیه، با توجه به شیوع بالای عفونت ادراری در این گروه از بیماران و عوارض آن نظیر اختلال عملکرد کلیه پیوندی و مرگ، مطلب مهمی است (۱۴).

در مطالعه‌ی Peterson و همکاران، شایع‌ترین علت تب، به ترتیب عفونت‌های سایتومگالوویروس (Cytomegalovirus)، باکتریال، رد پیوند و عفونت قارچی بودند. بیشتر تب‌ها در ۴ ماهه‌ی اول پس از پیوند اتفاق افتاد. همچنین، آن‌ها اعلام داشتند که بروز تب به صورت معنی‌داری پس از گذر ۳ سال از پیوند کلیه کاهش یافت (۱۱).

در مطالعه‌ی حاضر، تعداد ۸۲ بیمار پیوندی با غلبه‌ی مختصر مردان مورد بررسی قرار گرفتند. عفونت ادراری در ۴۸/۸ درصد بیماران با روش Real time PCR تشخیص داده شد. در مقایسه با PCR، تنها ۲۴ نفر از بیماران نتیجه‌ی کشت ادراری مثبت داشتند. این نتایج، برتری PCR را در قیاس با کشت ادراری نشان می‌دهد.

در مطالعه‌ی حاضر، ۵۰ درصد بیماران با UTI که نتیجه‌ی مثبت PCR داشتند، مذکور بودند؛ در حالی که کشت مثبت ادرار در ۵۸/۳ درصد خانم‌ها مثبت شد. مثبت شدن جواب PCR با توزیع جنسیتی بیماران رابطه‌ی معنی‌داری نداشت.

مطالعات گذشته، عفونت ادراری را در میان بیماران پیوند کلیه بدون در نظر گرفتن وجود تب بررسی کرده‌اند. Camargo و همکاران، غلبه‌ی جنسیت مؤنث را در شیوع عفونت ادراری گزارش نمودند (۱۶). مطالعه‌ی دیگر، عفونت مکرر ادراری را در ۲۵ درصد بیماران با غلبه‌ی نسبی در خانم‌ها گزارش کرد. عفونت‌ها از یک سیستم ساده با شیوع ۷۷ درصد تا پیلونفریت با شیوع ۲۳ درصد یافت شد (۷). مطالعه‌ای که توسط کاشف و همکاران انجام گردید، نتایجی مشابه مطالعات قبلی داشتند؛ چرا که ۵۶/۶ درصد بیماران آن‌ها مؤنث بودند (۱۷).

بیشتر بیماران با PCR مثبت در دهه‌ی چهارم زندگی‌شان بودند، اما نوع میکروارگانیسم یافت شده با گروه سنی افراد ارتباطی نداشت. مطالعه‌ی دیگری میانگین سنی بیماران را ۲۴ سال \pm ۱۷ ماه گزارش نمود (۷).

شایع‌ترین میکروارگانیسمی که در PCR یافت گردید، Enterococcus faecalis بود و بعد از آن، به ترتیب E. coli و Klebsiella pneumonia بودند. این نتایج، مشابه یافته‌های کشت ادراری بود و بیشترین میزان ارگانیسم یافت شده، Enterococcus faecalis بود. به علاوه، بیماران کشت ادراری پلی‌میکروبیال داشتند. نتایج منفی کشت ادراری E. coli و Klebsiella pneumonia می‌تواند به علت پاسخ بهتر این میکروارگانیسم‌ها به درمان آنتی‌بیوتیکی باشد. همچنین، این میزان پایین نتایج مثبت کشت ادراری و حتی PCR، ممکن است به علت مصرف آنتی‌بیوتیک توسط بیماران پیش از ارزیابی‌های انجام شده در مطالعه‌ی حاضر بوده باشد. نتایج این مطالعه، با یافته‌های کاشف و همکاران (۱۷) مطابقت ندارد؛ چرا که در مطالعه‌ی پیش گفته، بالاترین شیوع را عفونت با E. coli و سپس Klebsiella pneumonia داشتند. نکته‌ی جالب این است که کمترین شیوع را با ۲/۳ درصد گونه‌ی Enterococci داشت (۱۷).

Korth و همکاران، بالاترین شیوع را در مورد E. coli با شیوع ۳۷ درصد گزارش نمودند (۱۸) که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد. Golebiewska و همکاران نتایج متفاوت جالب توجه‌ی را گزارش نمودند (۱۸). طبق مطالعه‌ی آن‌ها، در اولین ماه پس از پیوند، بالاترین شیوع متعلق به Enterococcus faecalis با ۳۶ درصد بود، اما از ماه دوم به بعد، شیوع E. coli از بقیه‌ی گونه‌ها بالاتر بود (۹).

مطالعات به صورت هماهنگ به نتیجه‌ی ثابتی جهت زمان خروج کاتتر ادراری نرسیده‌اند، اما تعدادی از پژوهشگران برآنند که در ۴۸ ساعت اول بعد از پیوند کلیه، کاتتر ادراری باید خارج گردد (۱۹). علاوه بر این، نرخ عفونت ادراری در اثر کاتتر ادراری بیش از

۱۶ درصد نیست (۲۰). این یافته‌ها، مشابه مطالعه‌ی حاضر است که در آن، بروز عفونت ادراری با وجود کاتتر مرتبط نبوده است.

عفونت ادراری، اغلب در سه سال ابتدایی پس از پیوند اتفاق می‌افتد و به صورت معمول، بارها رخ می‌دهد (۲۱، ۱۲). در مطالعه‌ی حاضر، بیشتر افراد با نتایج PCR مثبت، سابقه‌ی عفونت گذشته نداشتند، اما در افراد با سابقه‌ی عفونت ادراری، عفونت از نوع باکتریال بوده است. *Enterococcus faecalis* از لحاظ آماری به صورت معنی‌داری در افراد با سابقه‌ی عفونت گذشته بیشتر دیده شد. این یافته، نشانگر اهمیت عفونت‌های نازوکومیال در بیماران پیوندی است. نکته‌ی دیگر در این زمینه، این است که نرخ پایین سابقه‌ی عفونت گزارش شده توسط بیماران، می‌تواند به علت برداشت نادرستی است که آن‌ها از عفونت داشته‌اند و احتمال دارد بیماران فقط مواردی را که منجر به بستری در بیمارستان شده یا با آزمایش‌های پیرابالینی تشخیص داده شده‌اند، به عنوان سابقه‌ی عفونت گزارش نموده باشند. به نظر می‌رسد به سابقه‌ی عفونت در بیماران مورد بررسی توجه کافی نشده است.

در مطالعه‌ی حاضر، نتایج مثبت PCR از لحاظ آماری با سابقه‌ی دیالیز و مدت آن ارتباطی نداشت. این در حالی است که مطالعه‌ی دیگری دیالیز طولانی مدت پیش از پیوند را با عفونت مکرر ادراری مرتبط دانسته است (۲۲).

بیشتر بیماران مورد بررسی، سابقه‌ای از مصرف آنتی‌بیوتیک نداشتند و آن دسته از بیماران با جواب PCR مثبت نیز که آنتی‌بیوتیک مصرف کرده بودند، کمتر از ۳ روز سابقه‌ی استفاده از آنتی‌بیوتیک داشتند. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که عفونت با *Enterococcus faecalis* به صورت معنی‌داری با سابقه‌ی مصرف آنتی‌بیوتیک ارتباط داشته است. از طرف دیگر، بیشتر بیمارانی که جواب کشت ادراری مثبت داشتند، هیچ آنتی‌بیوتیکی استفاده نکرده بودند. این نتایج برتری PCR را در مقابل کشت جهت تشخیص عامل عفونی به دنبال مصرف آنتی‌بیوتیک نشان می‌دهد.

نکته‌ی مهم دیگر در مورد بیماران با سابقه‌ی پیوند کلیه، ارزیابی خطر عوارض است. این بیماران در معرض عوارض متفاوتی نظیر عوارض پیش از پیوند می‌باشند؛ چرا که این افراد، بیماری انتهایی کلیه (End stage renal disease یا ESRD) دارند و با عوارض مربوط با آن درگیر هستند. دسته‌ی دوم عوارض مرتبط به خود پیوند است و به ویژه در افراد مصرف‌کننده‌ی داروهای سرکوبگر ایمنی رخ می‌دهد. داروهای مورد استفاده، از طرفی سیستم ایمنی فرد را تضعیف می‌کنند و از طرف دیگر، عوارض جانبی بسیاری دارند. بیماران پیوندی در قیاس با جمعیت عادی، دو برابر بیشتر در شرف بستری در

ICU با نتیجه‌ی مثبت PCR ارتباط معنی‌داری نداشت.

مورد تأثیرگذار احتمالی دیگر در رابطه با عفونت در بیماران پیوندی، نوع داروی سرکوبگر ایمنی مورد استفاده است. در یک مطالعه، بروز عفونت ادراری در افراد مصرف‌کننده‌ی تاکرولیموس در قیاس با افراد مصرف‌کننده‌ی سیکلوسپورین تفاوت معنی‌داری نداشت (۲۳). از طرفی، شایع‌ترین داروهای سرکوبگر ایمنی مورد استفاده در این بیماران کورتیکواستروئید، تاکرولیموس و سیکلوسپورین است. مصرف طولانی مدت این داروها می‌تواند عفونت‌های متفاوت به خصوص با گونه‌های غیر معمول ایجاد نماید. در حال حاضر، تمایل به استفاده از تاکرولیموس به عنوان داروی پیوند بیشتر است. از این رو، نمی‌توان بر اساس داده‌های فعلی ارتباطی بین این داروها و شیوع عفونت ادراری پیدا کرد (۲۴). بر اساس اطلاعات پژوهشگران، تعداد محدودی از مطالعات در مورد تأثیر نوع داروی سرکوبگر ایمنی بر بروز عفونت ادراری موجود است. در مطالعه‌ی حاضر، رابطه‌ای میان نوع داروی سرکوبگر ایمنی و نوع عفونت دیده نشد.

شایع‌ترین آنتی‌بیوتیک مصرفی بیماران کورتیکواستروئید بوده است. اگر چه این دارو می‌تواند جهت درمان عفونت ادراری به کار رود، بیشتر این دسته از بیماران به صورت پیش‌گیرانه استفاده می‌نمایند. نتایج سایر مطالعات نیز مشابه مطالعه‌ی حاضر است (۱۷، ۳).

نتیجه‌گیری نهایی این که استفاده از روش PCR برای ارزیابی عفونت ادراری در بیماران با سابقه‌ی پیوند کلیه با توجه به نتایج مثبت بیشتر در مقایسه با کشت و نیز سرعت بالاتر جهت آماده شدن نتایج، توصیه می‌گردد. مطالعه‌ی اپیدمیولوژیک حاضر نشان داد که *Enterococcus faecalis* به عنوان یک عامل نوزوکومیال، شایع‌ترین ارگانیزم یافت شده در بیماران پیوندی با عفونت ادراری و تب می‌باشد. نکته‌ی دیگر، عدم ارتباط میان نوع ارگانیزم یافت شده در PCR و رژیم سرکوبگر ایمنی مورد استفاده است. در مطالعه‌ی حاضر وجود استتت حالب پس از پیوند در افراد با PCR مثبت بررسی نشده است که این موضوع از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر می‌باشد.

نکته‌ی مهم دیگر در مورد بیماران با سابقه‌ی پیوند کلیه، ارزیابی خطر عوارض است. این بیماران در معرض عوارض متفاوتی نظیر عوارض پیش از پیوند می‌باشند؛ چرا که این افراد، بیماری انتهایی کلیه (End stage renal disease یا ESRD) دارند و با عوارض مربوط با آن درگیر هستند. دسته‌ی دوم عوارض مرتبط به خود پیوند است و به ویژه در افراد مصرف‌کننده‌ی داروهای سرکوبگر ایمنی رخ می‌دهد. داروهای مورد استفاده، از طرفی سیستم ایمنی فرد را تضعیف می‌کنند و از طرف دیگر، عوارض جانبی بسیاری دارند. بیماران پیوندی در قیاس با جمعیت عادی، دو برابر بیشتر در شرف بستری در

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله، نهایت تقدیر و تشکر را از کارمندان و پرستاران بخش‌های عفونی و پیوند بیمارستان‌های الزهرا (س) و خورشید اعلام می‌دارند. این مطالعه بر اساس طرح پژوهشی به شماره‌ی ۳۹۵۴۴۸ مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان نگارش شده است.

References

1. Tawab KA, Gheith O, Al Otaib T, Nampoory N, Mansour H, Halim MA, et al. Recurrent urinary tract infection among renal transplant recipients: Risk factors and long-term outcome. *Exp Clin Transplant* 2017; 15(2): 157-63.
2. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, Bohem EM, Agodoa LY, Peters TG, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(2): 353-62.
3. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Doran M, Delvecchio A, Cosimi AB, Delmonico FL, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for the prevention of urinary tract infection in renal transplant recipients. A double-blind, randomized controlled trial. *Online J Curr Clin Trials* 1992; Doc No 15: 4083.
4. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357(25): 2601-14.
5. Brakemeier S, Taxeidi SI, Zukunft B, Schmidt D, Gaedeke J, Durr M, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae-related urinary tract infection in kidney transplant recipients: Risk factors, treatment, and long-term outcome. *Transplant Proc* 2017; 49(8): 1757-65.
6. Alaslawi H, Corkery J. A systematic review of a clinical intervention in the treatment of acute myocardial infarction in the Gulf region. *Proceedings of the 21st Health Sciences Centre Poster Conference; 2016 May 2-4; Kuwait, Kuwait.* p. 199.
7. Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006; 38(8): 2414-5.
8. Golebiewska J, Tarasewicz A, Debska-Slizien A, Rutkowski B. Klebsiella spp urinary tract infections during first year after renal transplantation. *Transplant Proc* 2014; 46(8): 2748-51.
9. Golebiewska JE, Debska-Slizien A, Rutkowski B. Urinary tract infections during the first year after renal transplantation: one center's experience and a review of the literature. *Clin Transplant* 2014; 28(11): 1263-70.
10. Nejad-Gashti H, Sanavi S, Afshar R. Recurrent septicemia in a renal transplant recipient. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20(3): 471-3.
11. Peterson PK, Balfour HH, Jr., Fryd DS, Ferguson RM, Simmons RL. Fever in renal transplant recipients: causes, prognostic significance and changing patterns at the University of Minnesota Hospital. *Am J Med* 1981; 71(3): 345-51.
12. Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2006; 8(3): 140-7.
13. Lehmann LE, Hauser S, Malinka T, Klaschik S, Stuber F, Book M. Real-time polymerase chain-reaction detection of pathogens is feasible to supplement the diagnostic sequence for urinary tract infections. *BJU Int* 2010; 106(1): 114-20.
14. Gandhi J, Dagur G, Warren K, Smith NL, Khan SA. Genitourinary Complications of Diabetes Mellitus: An Overview of Pathogenesis, Evaluation, and Management. *Curr Diabetes Rev* 2017; 13(5): 498-518.
15. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Lobel B, et al. Guidelines on urological infections (Update 2009) [Online]. [cited 2009 Mar]; Available from: URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Pocket-Guidelines-Urological-Infections-2009.pdf>
16. Camargo LF, Esteves AB, Ulisses LR, Rivelli GG, Mazzali M. Urinary tract infection in renal transplant recipients: incidence, risk factors, and impact on graft function. *Transplant Proc* 2014; 46(6): 1757-9.
17. Kashef NM, Jazani NH, Sharifi Y. Urinary tract infections among kidney transplant patients due to extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria. *Microb Pathog* 2017; 107: 276-9.
18. Korth J, Kukalla J, Rath PM, Dolff S, Krull M, Guberina H, et al. Increased resistance of gram-negative urinary pathogens after kidney transplantation. *BMC Nephrol* 2017; 18(1): 164.
19. Glazer ES, Akhavanheidari M, Benedict K, James S, Molmenti E. Cadaveric renal transplant recipients can safely tolerate removal of bladder catheters within 48 h of transplant. *Int J Angiol* 2009; 18(2): 69-70.
20. Rabkin DG, Stifelman MD, Birkhoff J, Richardson KA, Cohen D, Nowygrod R, et al. Early catheter removal decreases incidence of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998; 30(8): 4314-6.
21. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(12): 2058-70.
22. Lorenz EC, Cosio FG. The impact of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2010; 78(8): 719-21.
23. Kizilbash SJ, Rheault MN, Bangdiwala A, Matas A, Chinnakotla S, Chavers BM. Infection rates in tacrolimus versus cyclosporine-treated pediatric kidney transplant recipients on a rapid discontinuation of prednisone protocol: 1-year analysis. *Pediatr Transplant* 2017; 21(4): e12919.
24. Issa N, Braun WE. Immunosuppression for renal transplant patients and common medical problems in renal transplantation. In Carey WD, editor. *Current clinical medicine 2009: Expert consult premium edition, Cleveland clinic guides.* 1st ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2008. p. 897.

Molecular Assessment of Microbial Etiology in Urinary Tract Infection in Renal Transplant Patients with Fever

Roya Sherkat¹, Kamyar Mostafavizadeh², Sara Mobarak¹, Hani Esmaealian³,
Majid Yaran⁴, Soodabeh Rostami²

Original Article

Abstract

Background: The most common source of infection in renal transplant patients is urinary tract infection (UTI) that may cause wide ranges of complications in this critical group; thus, finding microbial etiology of urinary tract infection is important. The aim of current study was to define microbiological etiology of urinary tract infection in renal transplant patients with fever using polymerase chain reaction (PCR) technique, due to higher accuracy and less needed time in comparison to culture, for the first time in Iran.

Methods: This was census cross-sectional study on 82 renal transplant patients referred to the hospitals affiliated to Isfahan University of Medical Sciences, Iran, during the years 2015-2017. All patients who had undergone renal transplantation and had fever were included. Midstream morning urine was sent for real-time polymerase chain reaction and urine culture to identify *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, and *Staphylococcus aureus*.

Findings: Urine cultures were positive in 29.3% of patients. Urine polymerase chain reaction was positive in 48.8% of patients, 35% of them for *Escherichia coli*, 20% for *Klebsiella pneumoniae*, and 45% for *Enterococcus faecalis*. History of previous infection was statistically related to *Enterococcus faecalis* positive polymerase chain reaction ($P = 0.040$). Microorganisms detected by polymerase chain reaction were not in significant association with history of intensive care unit (ICU) admission, or type of immunosuppressant remedy.

Conclusion: Based on findings of our study, using polymerase chain reaction for assessment of urinary tract infection in patients with history of renal transplantation is recommended, due to higher rate of positive results, and less needed time of preparation in comparison to urine culture. Our epidemiological findings showed *Enterococcus faecalis* as a nosocomial infection as the most prevalent organism detected through real-time polymerase chain reaction panel.

Keywords: Polymerase chain reaction, Urine culture, Renal transplantation, Urinary tract infection

Citation: Sherkat R, Mostafavizadeh K, Mobarak S, Esmaealian H, Yaran M, Rostami S. **Molecular Assessment of Microbial Etiology in Urinary Tract Infection in Renal Transplant Patients with Fever.** J Isfahan Med Sch 2018; 35(463): 1923-30.

1- Infectious Disease Specialist, Acquired Immunodeficiency Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Nosocomial Infection Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Computer Scientific Research Center, Shahin Shahr University of Computer Sciences, Shahin Shahr, Iran

4- Infectious Disease Specialist, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Sara Mobarak, Email: dr.mobarak92@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۸/۸

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۰/۲۹

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و پنجم / شماره ۴۶۳ / هفته‌ی سوم اسفند ماه ۱۳۹۶

بررسی تأثیر تجویز پیش‌گیرانه‌ی کتامین یا کتورولاک وریدی بر تسکین درد پس از عمل سزارین تحت بیهوشی نخاعی

آزاده بهادری^۱، آناهیتا هیرمن‌پور^۱، میلاد نیل‌چی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی تأثیر تجویز وریدی کتورولاک و کتامین بر بی‌دردی پس از جراحی و مقایسه‌ی آن با دارونما در مادران باردار بود.

روش‌ها: طی یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی ۱۵۰ مادر باردار کاندیدای سزارین در سه گروه توزیع شدند. در گروه اول، دوز اولیه‌ی ۱۵ میلی‌گرم کتورولاک و ۱۰ میلی‌گرم/ساعت تا پایان جراحی، در گروه دوم دوز اولیه‌ی ۰/۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین و ۱۰ میلی‌گرم/ساعت تا پایان جراحی و در گروه سوم دارونما تجویز گشت. شدت درد پس از جراحی، نیاز به مسکن، متغیرهای همودینامیک حین عمل و ریکاوری و عوارض پس از جراحی در بیماران سه گروه بررسی و مقایسه گشت.

یافته‌ها: شدت درد گروه کتورولاک در ساعت صفر، ۴، ۱۲ و ۲۴ کمتر از کتامین ($P < 0/050$) و در ساعت ۴، ۱۲ و ۲۴ کمتر از دارونما بود ($P < 0/010$). میانگین فشار سیستولیک گروه کتورولاک در دقایق صفر بیهوشی، ۳، ۵، ۱۰، ۴۰ و ۷۰ حین عمل و ۴۵، ۱۵ و ۷۵ ورود به ریکاوری، کمتر از کتامین بود ($P < 0/050$). میانگین فشار دیاستول در دقایق صفر بیهوشی، ۳ و ۵ حین عمل در کتورولاک کمتر از کتامین بود ($P < 0/050$)، اما در دقایق ۳۰ و ۴۵ ریکاوری، بیشتر از کتامین بود ($P < 0/050$). بروز افت فشار خون، دپرسیون تنفسی، آریتمی قلبی و توهم (Hallucination) بین سه گروه یکسان بود، اما بروز گرگرفتگی، تهوع، استفراغ و لرز در کتورولاک کمتر از دو گروه دیگر بود ($P < 0/050$).

نتیجه‌گیری: تزریق کتورولاک به عنوان پیش‌دارو در جراحی سزارین، می‌تواند شدت درد پس از جراحی در مادران را کاهش دهد. از این رو، توصیه می‌شود که از کتورولاک به عنوان داروی ضد درد به جای کتامین در مادران باردار استفاده گردد.

واژگان کلیدی: درد، عمل سزارین، کتورولاک، کتامین

ارجاع: بهادری آزاده، هیرمن‌پور آناهیتا، نیل‌چی میلاد. بررسی تأثیر تجویز پیش‌گیرانه‌ی کتامین یا کتورولاک وریدی بر تسکین درد پس از عمل

سزارین تحت بیهوشی نخاعی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۶۳): ۱۹۴۰-۱۹۳۱

درد بعد از زایمان می‌توان عوارض تنفسی، قلبی- عروقی، ادراری و گوارشی ناشی از عمل جراحی را نیز کاهش داد (۴).

از جمله داروهای مورد استفاده برای ایجاد آنالژزی بعد از سزارین در مادران باردار، می‌توان به کتامین (۷-۵) و کتورولاک (۹-۸) اشاره نمود که در مطالعات قبلی به بررسی تأثیر این دو دارو پرداخته شده است.

در مطالعات قبلی، اثبات شده است که می‌توان از کتامین به تنهایی (۱۰-۹) و در ترکیب با داروهای دیگر نظیر بویواکائین (۷) به منظور پیش‌گیری از درد بعد از جراحی استفاده نمود. استفاده از کتامین به عنوان داروی پروفیلاکتیک آنالژژیک در جراحی سزارین با

مقدمه

هر روزه میلیون‌ها نفر در سراسر دنیا تحت عمل جراحی سزارین قرار می‌گیرند و به دنبال آن، درد پس از عمل را تجربه می‌کنند (۱). درد پس از عمل، باعث ایجاد عوارض جانبی زیادی نظیر آتلکتازی ریه، ترومبوز، افزایش فشار خون، افزایش ضربان قلب، ایسکمی میوکارد، آریتمی قلبی، عدم تعادل الکترولیتی، ایلئوس و احتباس ادراری می‌شود (۲). علاوه بر این، درد بعد از جراحی سزارین اثر منفی روی میزان فعالیت و کیفیت زندگی مادران بعد از زایمان دارد (۳). از این رو، آنالژزی مؤثر بعد از سزارین می‌تواند به زودتر راه افتادن بیمار و برقراری زودتر ارتباط بین مادر و کودک کمک کند. همچنین، با کنترل

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

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

Email: milad.nilchi.mn@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤول: میلاد نیل‌چی

توضیح داده شد و رضایت‌نامه‌ی کتبی از تمامی آنان اخذ گردید. معیارهای ورود به مطالعه عبارت از حاملگی حداقل ۳۶ هفته، درجات بیهوشی I و II بر اساس American Society of Anesthesiologists (ASA) و عدم ابتلا به فشار خون، بیماری‌های روماتیسمی و سابقه‌ی مصرف Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NASID) در هفته‌ی قبل از عمل بودند. همچنین، در صورت هر گونه تغییر در روش بیهوشی بیمار مانند بلوک ناکافی بیهوشی نخاعی که منجر به بیهوشی کامل بیمار شود یا نیاز به دریافت داروهای اضافه‌ی بیهوشی نظیر کتامین، میدازولام و ... و هر گونه تغییر در روش عمل مثل جفت چسبیده که نیاز به هیستروکتومی یا مداخلات اورولوژی پیدا کنند، از مطالعه حذف گردیدند.

شرکت کنندگان به صورت تصادفی و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) در سه گروه کتامین، کتورولاک و دارونما تقسیم شدند. مطالعه از نوع سه سو کور بود؛ به گونه‌ای که فرد تزریق کننده‌ی داروهای کاهش دهنده‌ی درد در سه گروه، با فرد بررسی کننده‌ی نتایج مداخلات، متفاوت بود. مداخلات در حین القای بیهوشی توسط متخصص بیهوشی انجام شد، اما نتایج بیهوشی توسط پرستاری که نسبت به گروه‌های مداخله ناآگاه بود، سنجیده شد. همچنین، بیماران و فردی که نتایج مطالعه را مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار می‌داد، نسبت به گروه‌های درمانی هیچ آگاهی نداشتند.

برای تمامی بیماران در صبح عمل ۱۵۰ میلی‌گرم رانتیدین تجویز شد. پس از پذیرش بیماران در اتاق عمل و قرار گرفتن روی تخت اتاق عمل، آنان تحت مراقبت و پایش‌های معمول شامل الکتروکاردیوگرام، فشار خون و پالس‌اکسی‌متری قرار گرفتند. روش بیهوشی به این صورت بود که بیمار در وضعیت نشسته پس از پرپ و درپ و دریافت ۵۰۰ سی‌سی سرم رینگر با سوزن ۲۵ در محل L3 و L4 با ۲/۵ سی‌سی مارکائین ۰/۵ درصد هاپرباریک توسط متخصص بیهوشی تحت بیهوشی نخاعی قرار می‌گرفت. علائم حیاتی بیمار شامل (HR) Heart rate، (SBP) Systolic blood pressure، (DBP) diastolic blood pressure، (SPO₂) Oxygen saturation و (MAP) Mean arterial pressure قبل از انجام بیهوشی نخاعی و بلافاصله پس از انجام بیهوشی نخاعی و دقیقاً ۳، ۵، ۱۰ و ۱۵ پس از انجام بیهوشی نخاعی و سپس، طی نیم ساعت تا انتهای عمل و در ریکاوری هر ۱۵ دقیقه اندازه‌گیری و ثبت شد. بیشترین سطح بلوک سطحی به روش سنچش Pin-Prick چک شد و ثبت گردید.

در حین عمل بعد از خروج جنین و کلامپ بند ناف، در گروه اول ۱۵ میلی‌گرم کتورولاک به صورت دز Loading دوز اولیه و سپس به صورت ۱۰ میلی‌گرم در ساعت تا انتهای عمل تجویز شد. در

نتایج مثبت همراه بوده و نشان داده شده است که این دارو، می‌تواند باعث کاهش درد بعد از عمل جراحی شود و تعداد ویزیت‌های لازم را کاهش دهد (۱۰، ۵). همچنین، کتامین علاوه بر اثر بی‌دردی، می‌تواند با جلوگیری از ایجاد تغییرات همودینامیک در مادران سودبخش باشد. برای مثال، در مطالعه‌ای نشان داده شد که تجویز پروفیلاکتیک کتامین قبل از بیهوشی، می‌تواند موجب ثبات متغیرهای همودینامیک نظیر فشار خون، ضربان قلب و تعداد تنفس بعد از عمل جراحی گردد (۱۱).

یکی دیگر از داروهای قدیمی و مورد استفاده برای تسکین درد کتورولاک می‌باشد. مطالعات قبلی تأثیر تجویز پروفیلاکتیک کتامین در کاهش درد اعمال جراحی را بررسی کرده‌اند که نتایج آن در همراهی با یکدیگر نمی‌باشد. برای مثال، در بعضی مقالات گفته شده تجویز پروفیلاکتیک کتورولاک در زنان باردار با کاهش درد پس از زایمان و میزان نیاز به مخدر درخواستی همراهی دارد (۱۲-۱۳) و می‌تواند پاسخ استرسی مادر به درد راکاهش دهد و از افزایش متغیرهای همودینامیک مانند فشار خون سیستمیک و تعداد ضربان قلب در مادران جلوگیری کند (۱۳).

بر خلاف نتایج گفته شده، در پژوهشی مشاهده گشت که تزریق پروفیلاکسی کتورولاک در زنان کاندیدای هیستروکتومی، تأثیری بر کاهش میزان درد بعد از عمل و درخواست مسکن و متغیرهای همودینامیک بیماران ندارد (۸).

در تحقیقات مختلف، مطالعات متعددی در خصوص استفاده از دزهای مختلف کتامین و کتورولاک در کنترل درد پس از عمل انجام شده بود، اما مطالعه‌ای که اثر آنالژزیک این دو دارو را در کنترل درد پس از عمل مقایسه کند، تا کنون انجام نشده بود. همچنین، نتایج به دست آمده در این زمینه، در همراهی با یکدیگر نمی‌باشد که خود دلیلی بر اهمیت انجام پژوهش حاضر می‌باشد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی و مقایسه‌ی اثر دو داروی کتورولاک و کتامین در کنترل درد بعد از جراحی سزارین در مادران باردار و عوارض جانبی آن‌ها انجام شد.

روش‌ها

پژوهش حاضر، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی بود که پس از تصویب در کمیته‌ی پژوهشی دانشکده و اخذ اجازه از کمیته‌ی اخلاقی در سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ انجام شد. جمعیت هدف این مطالعه، خانم‌های باردار مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی اصفهان جهت انجام سزارین بودند. تعداد ۱۵۰ نفر از میان مراجعین واجدین شرایط ورود به مطالعه به صورت تصادفی و در دسترس به عنوان نمونه انتخاب شدند. روش کار و شرایط مطالعه برای تمامی شرکت کنندگان

انحراف معیار و برای توصیف داده‌های کیفی، از فراوانی و توزیع فراوانی استفاده شد. برای مقایسه‌ی داده‌های کیفی در سه گروه تحت مطالعه، از آزمون آماری χ^2 و در صورت لزوم، از آزمون Fisher's exact استفاده شد. برای مقایسه‌ی داده‌های کمی در سه گروه تحت مطالعه، در صورت طبیعی بودن داده‌ها، از آزمون آماری One-way ANOVA و در صورت طبیعی نبودن، از آزمون Kruskal-Wallis استفاده گردید. سطح معنی‌داری آماری برای تمامی آزمون‌ها ۰/۰۵۰ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

جهت انجام این مطالعه، ۹۰ بیمار در سه گروه ۳۰ نفری تحت مطالعه قرار گرفتند و هیچ یک از مطالعه خارج نشدند. توزیع بیماران از نظر سنی، شاخص توده‌ی بدنی، مدت زمان عمل جراحی، مدت بیهوشی و سن حاملگی همسان بودند و اختلاف معنی‌داری نداشتند ($P > 0/050$) (جدول ۱).

میانگین درد در گروه‌های مورد مطالعه در زمان‌های برگشت بلوک موتور، دقیقه‌ی ۳۰، ۴، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد به دست آمد (جدول ۲). در زمان برگشت بلوک موتور، ۴، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد، اختلاف معنی‌داری بین سه گروه مشاهده شد. بنابراین، میزان درد در سه گروه به تفکیک مورد بررسی قرار گرفت. بین دو گروه کتامین و کتورولاک در زمان برگشت بلوک موتور، ۴، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ($P < 0/050$) و بین دو گروه کتورولاک و دارونما در زمان‌های ۴، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد، اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ($P < 0/001$).

بر اساس آزمون Repeated measures ANOVA، اختلاف معنی‌داری بین سه گروه درمانی در طول زمان از نظر میانگین شدت درد مشاهده شد ($P = 0/002$). این تفاوت بین دو گروه دارونما و کتورولاک ($P = 0/004$) و گروه کتامین و کتورولاک ($P = 0/002$) وجود داشت. این تغییرات، در شکل ۱ نشان داده شده است.

گروه دوم، ۰/۲۵ میلی‌گرم-کیلوگرم کتامین دوز اولیه و ۱۰ میلی‌گرم/ساعت تا انتهای عمل و در گروه دارونما میزان مشابه نرمال‌سالین جهت بیمار تجویز گردید. در انتهای عمل نیز پس از بخیه (Suture) پوست و گذاشتن پانسمان، تزریق داروها قطع و بیمار به ریکاوری منتقل شد. مدت زمان کلی عمل جراحی از زمان قرار گرفتن بیمار روی تخت تا گذاشتن پانسمان محاسبه و ثبت گردید.

میزان درد بیمار از هنگام برگشت بلوک موتور که زمان صفر حساب می‌شود و دقیقه‌ی ۳۰، ۴، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از عمل، کنترل و ثبت گردید. نمره‌دهی شدت درد بر اساس Numerical rating scale (NRS) انجام گرفت. در این روش، بیمار به شدت درد خود عددی بین ۱-۱۰ اختصاص می‌دهد. در این معیار، صفر معادل بی‌دردی، ۴-۱ معادل درد خفیف، ۷-۵ معادل درد متوسط و ۱۰-۸ معادل درد شدید است و نمرات درد بیشتر یا مساوی ۴، نیازمند مداخله می‌باشد. در صورت NRS بیشتر یا مساوی ۴، ابتدا شیاف دیکلوفناک ۱۰۰ میلی‌گرم جهت بیمار تجویز گردید و در صورت ادامه‌ی درد، ۵۰ میلی‌گرم پتیدین به صورت داخل وریدی به بیمار تزریق شد. مدت زمان ریکاوری از زمان ورود بیمار به ریکاوری تا برگشت بلوک موتور بر اساس معیار برومیچ درجه‌ی ۱ محاسبه و ثبت گردید. بعد از انتقال بیمار به بخش، بنا بر درخواست بیمار و بر مبنای NRS بیشتر یا مساوی ۴، دوباره شیاف دیکلوفناک ۱۰۰ میلی‌گرم و در صورت عدم بهبودی، ۵۰ میلی‌گرم پتیدین به صورت عضلانی تجویز شد.

در ریکاوری و در بخش، اولین زمان درخواست مسکن، میزان دز مصرفی شیاف دیکلوفناک و آمپول پتیدین محاسبه و ثبت شد. به علاوه، شواهدی از لرز، تهوع، استفراغ بعد از عمل، افزایش فشار خون، تاکی‌کاردی، توهم (Hallucination) و ... نیز در فواصل پیش‌گفته اندازه‌گیری و ثبت شد.

داده‌های جمع‌آوری شده در انتها وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۵ گردید. برای توصیف داده‌های کمی از شاخص آماری میانگین و

جدول ۱. مقایسه توزیع بیماران در سه گروه

متغیر	دارونما	کتامین	کتورولاک	مقدار P
تعداد	۳۰	۳۰	۳۰	
سن (سال)	۳۱/۴۷ ± ۶/۵۷	۲۹/۹۰ ± ۴/۸۲	۲۹/۱۳ ± ۴/۴۵	۰/۲۳۰
شاخص توده‌ی بدنی	۲۸/۰۶ ± ۳/۸۹	۲۹/۴۹ ± ۶/۹۴	۲۶/۷۱ ± ۳/۱۱	۰/۰۹۰
سن حاملگی (هفته)	۳۸/۱۷ ± ۱/۴۷	۳۷/۱۱ ± ۱/۶۴	۳۶/۳۱ ± ۲/۷۵	۰/۵۲۰
مدت زمان بیهوشی (دقیقه)	۶۴/۱۰ ± ۲۲/۸۴	۶۲/۳۳ ± ۸/۴۸	۶۲/۹۳ ± ۲۰/۴۲	۰/۹۳۰
مدت زمان ریکاوری (دقیقه)	۵۹/۷۷ ± ۲۳/۱۶	۶۹/۰۷ ± ۲۳/۰۹	۶۰/۶۳ ± ۲۶/۸۶	۰/۴۵۰

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

جدول ۲. میانگین میزان درد به تفکیک زمان در سه گروه درمانی

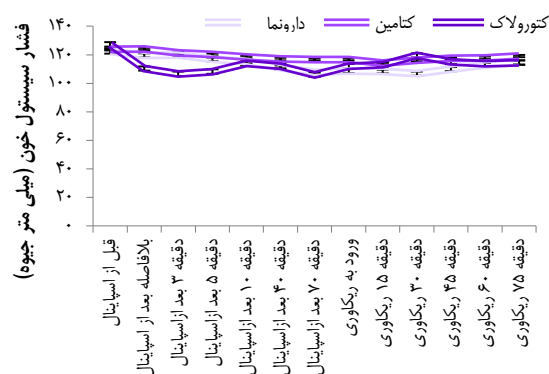
نام گروه	زمان برگشت بلوک موثر	دقیقه‌ی ۳۰	۴ ساعت بعد	۱۲ ساعت بعد	۲۴ ساعت بعد	مقدار P*
دارونما	۶/۹۷ ± ۱/۹۰	۶/۷۰ ± ۱/۷۰	۶/۶۳ ± ۱/۴۲	۷/۰۳ ± ۱/۸۶	۵/۵۷ ± ۱/۲۷	۰/۰۰۲
کتامین	۸/۱۷ ± ۱/۴۰	۶/۴۷ ± ۱/۲۲	۶/۸۳ ± ۰/۸۹	۶/۸۳ ± ۱/۴۶	۵ ± ۰/۸۳	
کتورولاک	۷/۹۰ ± ۱/۴۹	۶/۶۳ ± ۲/۰۰۸	۶/۶۳ ± ۱/۵۴	۴/۳۷ ± ۱/۱۲	۳/۸۰ ± ۱/۰۳	
مقدار P	۰/۰۲۱	۰/۸۶	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	

NRS: Numeric rating scale

۰/۰۵۰ < P به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

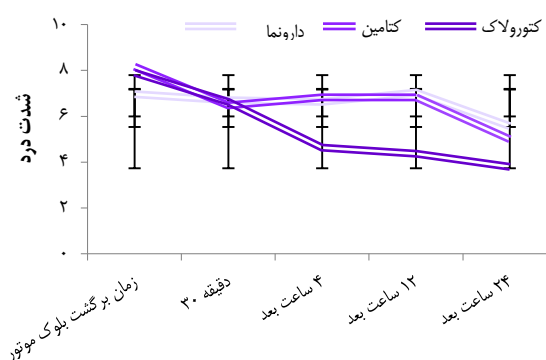
* مقدار P بر اساس آزمون Repeated measures ANOVA

عمل در گروه کتامین ۸۰ مورد (۶۰/۰ درصد)، در گروه دارونما ۱۵ مورد (۵۰/۰ درصد) و در گروه کتورولاک تنها ۱ مورد (۳/۳ درصد) دچار گر گرفتگی شدند که این اختلاف معنی‌دار بود (P < ۰/۰۰۱).



شکل ۲. مقایسه‌ی میانگین فشار خون سیستول در ساعت‌های مختلف پس از جراحی

در مورد بروز تهوع و استفراغ، در گروه کتامین و دارونما ۲۲ مورد (۷۳/۳ درصد) و در گروه کتورولاک ۱۴ نفر (۴۶/۷ درصد) تهوع و استفراغ پس از عمل داشتند که این تفاوت معنی‌دار بود (P = ۰/۰۴۵).



شکل ۱. مقایسه‌ی میانگین نمره‌ی درد در ساعت‌های مختلف پس از جراحی

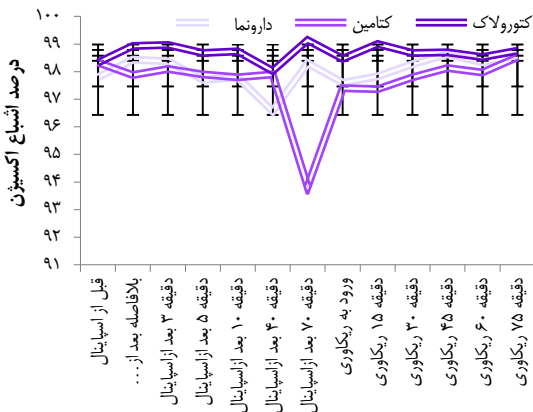
بین سه گروه درمانی از لحاظ میزان مصرف داروهای ضد درد شیاف دیکلوفناک پس از عمل اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۳).

در مطالعه‌ی حاضر، موارد تعداد تنفس، فشار خون سیستول، فشار خون دیاستول و درصد اشباع اکسیژن در زمان‌های قبل از بیهوشی نخاعی، بلافاصله بعد از بیهوشی نخاعی، ۳، ۵، ۱۰، ۲۰ و ۴۰ بعد از بیهوشی نخاعی در سه گروه دارونما، کتامین و کتورولاک مورد بررسی و مقایسه قرار گرفتند (شکل‌های ۷-۲).

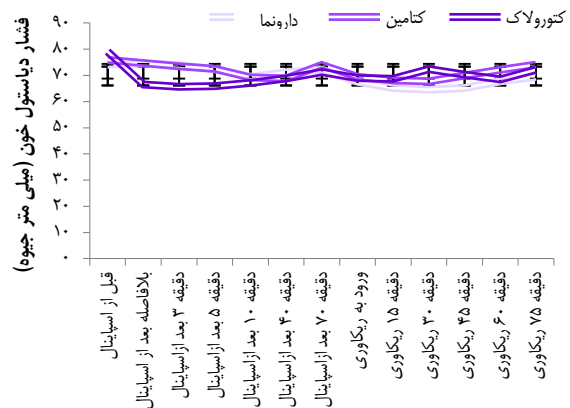
از لحاظ وجود عوارض پس از عمل، مشاهده گردید که بین افت فشار خون، دپرسیون تنفسی، آریتمی و توهّم در سه گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (P > ۰/۰۵۰). در مورد گر گرفتگی پس از

جدول ۳. مقایسه‌ی مصرف داروهای پتیدین و شیاف دیکلوفناک در سه گروه

زمان برگشت بلوک موثر	دقیقه‌ی ۳۰	۴ ساعت بعد	۱۲ ساعت بعد	۲۴ ساعت بعد	مقدار P
دارونما	۲ (۶/۷)	۱۸ (۶۰/۰)	۲۵ (۸۳/۳)	۲۷ (۹۰/۰)	۰/۴۵۰
کتامین	۷ (۲۳/۳)	۲۲ (۷۳/۳)	۲۲ (۷۳/۳)	۲۵ (۸۳/۳)	
کتورولاک	۴ (۱۳/۳)	۹ (۳۰/۰)	۱۴ (۴۶/۷)	۲۸ (۹۳/۳)	



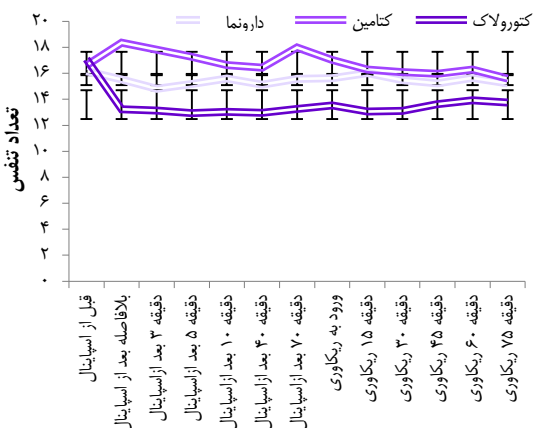
شکل ۵. مقایسه‌ی میانگین درصد اشباع در ساعت‌های مختلف پس از جراحی



شکل ۳. مقایسه‌ی میانگین فشار خون دیاستول در ساعت‌های مختلف پس از جراحی

بحث

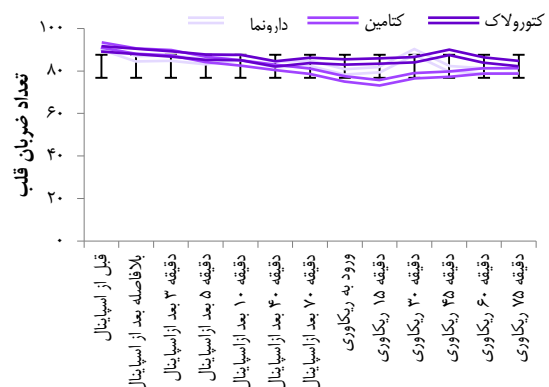
یافته‌ی اصلی مطالعه‌ی حاضر، برتری چشم‌گیر کتورولاک بر کتامین در زمینه‌ی کاهش درد پس از جراحی سزارین در مادران باردار بود. در این مطالعه، نشان داده شد که تجویز پروفیلاکتیک کتورولاک در مقایسه با کتامین به شکل معنی‌داری درد بعد از جراحی را در مادران در زمان برگشت بلوک موتور و ساعت‌های ۴، ۱۲ و ۲۴ کاهش می‌دهد. همچنین، مشاهده شد که بیماران در گروه کتورولاک نسبت به گروه شاهد، درد کمتری را در ساعت‌های ۴، ۱۲ و ۲۴ بعد از جراحی تحمل کردند که این تفاوت نیز معنی‌دار بود.



شکل ۶. مقایسه‌ی میانگین تعداد تنفس در ساعت‌های مختلف پس از جراحی

در این مطالعه، برای اولین بار به مقایسه‌ی اثر این دو دارو پرداخته شد؛ در حالی که مطالعات قبلی بیشتر به بررسی جداگانه‌ی این داروها و یا در ترکیب با داروهای دیگر پرداخته بودند. همچنین، مشاهده گردید که میان بیماران سه گروه در میزان مصرف دیکلوفناک تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

در مورد لرز پس از عمل در گروه کتامین ۱۶ مورد (۵۳/۳ درصد)، در گروه دارونما ۶ مورد (۲۰/۰ درصد) و در گروه کتورولاک ۳ مورد (۱۰/۰ درصد) دچار لرز شدند که این اختلاف معنی‌دار بود ($P < 0.001$).



شکل ۴. مقایسه‌ی میانگین تعداد ضربان قلب در ساعت‌های مختلف پس از جراحی

میانگین امتیاز Apgar نوزاد در گروه دارونما در دقیقه‌ی ۱ و ۵ به ترتیب $7/97 \pm 1/42$ و $9/30 \pm 0/95$ ، در گروه کتامین $8/60 \pm 0/62$ و $9/10 \pm 0/30$ و در گروه کتورولاک $8/87 \pm 0/34$ و $9/53 \pm 0/57$ بود که تفاوت معنی‌داری بین سه گروه وجود داشت ($P < 0.005$). در دقیقه‌ی ۱ بین گروه‌های دارونما و کتامین ($P = 0.009$) و گروه‌های دارونما و کتورولاک ($P < 0.001$) و در دقیقه‌ی ۵ بین گروه کتامین و کتورولاک ($P = 0.10$) تفاوت معنی‌داری وجود داشت. بین سطح سرمی هموگلوبین و هماتوکریت قبل از عمل و ۲۴ ساعت بعد از عمل در سه گروه درمانی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۴).

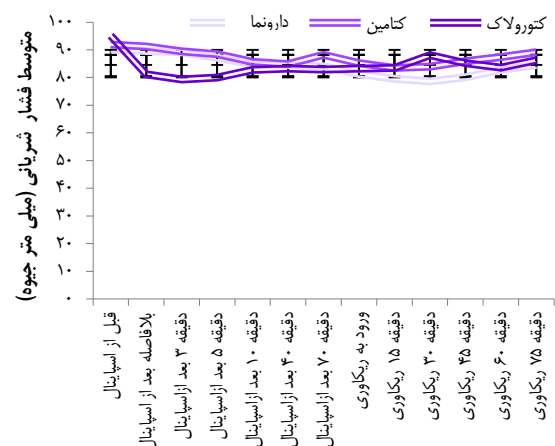
جدول ۴. مقایسه‌ی سطح سرمی هموگلوبین، همتاکریت و Apgar نوزادان در سه گروه

مقدار P	کتورولاک	کتامین	دارونما	گروه	متغیر
۰/۵۵۰	۱۱/۷۰ ± ۱/۷۱	۱۱/۶۰ ± ۱/۲۳	۱۳/۰۴ ± ۳/۶۷	قبل	سطح سرمی هموگلوبین
۰/۴۸۰	۳۸/۲۱ ± ۳/۰۸	۳۷/۱۷ ± ۱/۹۷	۳۷/۲۶ ± ۲/۴۶	بعد	(گرم بر دسی‌لیتر)
۰/۳۷۰	۱۲/۸۰ ± ۱/۰۵	۱۲/۴۵ ± ۱/۰۵	۱۲/۶۰ ± ۱/۱۹	قبل	سطح سرمی همتاکریت
۰/۵۸۰	۳۵/۱۹ ± ۴/۳۸	۳۵/۰۵ ± ۲/۷۴	۳۸/۳۳ ± ۸/۹۰	بعد	(درصد)
۰/۰۰۲	۸/۸۷ ± ۰/۳۴	۸/۶۰ ± ۰/۶۲	۷/۹۷ ± ۱/۴۲	دقیقه‌ی اول	Apgar نوزاد
۰/۰۰۵	۹/۱۰ ± ۰/۳۰	۹/۵۳ ± ۰/۵۷	۹/۳۰ ± ۰/۹۵	دقیقه‌ی پنجم	

شدت درد در زمان‌های صفر و ساعات ۴، ۱۲ و ۲۴ بعد از برگشت بلوک موتور در گروه کتورولاک نسبت به گروه کتامین بود. این یافته، برای اولین بار در مطالعه‌ی حاضر بررسی گشت که از این نظر نوآوری به حساب می‌آید. همچنین، نشان داده شد که تجویز پروفیلاکتیک کتامین، برتری خاصی نسبت به دارونما در کاهش درد بیماران ندارد. نتیجه‌ی مشابه در پژوهش Han و همکاران (۱۶) به دست آمد. در مطالعه‌ی پیش‌گفته، زنان باردار کاندیدای سزارین در دو گروه کتامین و دارونما تقسیم شدند و به ترتیب تحت تجویز ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم دز بولوس کتامین به همراه ۰/۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم/ساعت دز نگهدارنده و در گروه دارونما مقدار مشابه نرمال‌سالین قرار گرفتند. شدت درد بیماران در دو گروه در ساعات ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ پس از جراحی تفاوت معنی‌داری نداشت. همچنین، میزان کلی نیاز به داروی مسکن اضافی نیز اگر چه در گروه کتامین کمتر از گروه شاهد بود، اما از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. با این حال، یافته‌ی حاضر بر خلاف نتایج بعضی از مطالعات قبلی در این زمینه می‌باشد (۱۸-۱۷).

اثر ضد درد کتامین در غلظت‌های پلاسمایی بالاتر از ۱۰۰ نانوگرم/میلی‌لیتر به دست می‌آید (۱۹) و غلظت پلاسمایی با تزریق دز ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم تا ۲ ساعت پس از جراحی در این محدوده حفظ می‌شود (۲۰). اگر چه در مطالعه‌ی حاضر، سطح سرمی کتامین اندازه‌گیری نشد، اما پیش‌بینی می‌شود که ۰/۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم دوز اولیه و ۱۰ میلی‌گرم/ساعت کتامین تا انتهای عمل می‌تواند سطح سرمی بالاتر از ۱۰۰ نانوگرم/میلی‌لیتر را فراهم سازد. با این حال، شدت درد بین دو گروه کتامین و دارونما در بیماران تفاوتی نداشت که این نتیجه در تناقض با بعضی از مطالعات قبلی (۱۸-۱۷) و در همراهی با نتایج سایر مطالعات (۲۲-۲۱) می‌باشد.

فاضل و همکاران در مطالعه‌ی خود نشان دادند که تزریق کتامین در دز ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم تأثیری در کاهش میزان نیاز به مخدر پس از جراحی ندارد (۲۱). اگر چه دیده شده است که تجویز کتامین در دز ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم نیاز به مخدر پس از جراحی را در بیماران



شکل ۷. مقایسه‌ی متوسط فشار خون شریانی در ساعت‌های مختلف پس از جراحی

El-Tahan و همکاران (۱۳) در پژوهش خود به بررسی تجویز پروفیلاکتیک کتورولاک در زنان باردار کاندیدای سزارین پرداختند و نشان دادند که میانگین نمره‌ی درد در ۲ ساعت اول بعد از جراحی به شکل معنی‌داری در گروه کتورولاک کمتر از گروه شاهد بوده است. در مطالعه‌ی دیگری توسط Abbas و همکاران (۱۴) نشان داده شد که تجویز ۳۰ میلی‌گرم کتورولاک بولوس قبل از عمل، می‌تواند به شکل معنی‌داری شدت درد پس از جراحی را در مادران کاهش دهد. بر خلاف نتایج گفته شده، در مطالعه‌ی Roche و همکاران (۱۵) بیان گشت که استفاده‌ی پروفیلاکتیک از کتورولاک نسبت به دارونما برتری معنی‌داری ندارد و در کاهش درد پس از سزارین مؤثر نیست؛ اگر چه می‌تواند میزان نیاز به مسکن بعد از جراحی را کاهش دهد. علت این تناقض در نتایج، می‌تواند مربوط به تفاوت روش تجویز کتورولاک باشد؛ به گونه‌ای که در مطالعات موافق قبلی، کتورولاک به صورت یک دز بولوس همراه با دز نگهدارنده در مادران تجویز گردید، در صورتی که در مطالعه‌ی Roche و همکاران (۱۵)، تنها یک دز بولوس پیش از انجام جراحی به بیماران تزریق شده است. یکی دیگر از یافته‌های مهم مطالعه‌ی حاضر، تفاوت معنی‌دار

افزایش فشار خون سیستول و دیاستول حین جراحی سزارین به دست آمده است (۱۳). با توجه به مجموع مطالب گفته شده، به نظر می‌رسد که استفاده‌ی پروفیلاکتیک از کتورولاک در بیماران با اثرات محافظتی قبلی - عروقی همراهی دارد و در بیماران مبتلا به فشار خون انتخاب بهتری نسبت به کتامین می‌باشد.

درصد اشباع اکسیژن خون در میان سه گروه در دقایق ۵ و ۱۰ پس از بیهوشی و در زمان ورود به ریکاوری و ۱۵ و ۳۰ دقیقه بعد از ورود به ریکاوری در میان سه گروه تفاوت معنی‌داری داشته است، اما از آن جایی که همواره میانگین اشباع اکسیژن خون در تمامی بیماران بیشتر از ۹۰ درصد بوده است، تفاوت به دست آمده از لحاظ بالینی بی‌اهمیت می‌باشد.

از لحاظ وجود عوارض پس از عمل، مشاهده گردید بین افت فشار خون، دپرسیون تنفسی، آریتمی و توهم در سه گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت؛ اگر چه بروز گر گرفتگی، تهوع و استفراغ و لرز به شکل معنی‌داری در گروه کتورولاک کمتر از دو گروه دیگر بود. بر اساس بهترین نتایج جستجوی ما مطالعه‌ی حاضر برای اولین بار به بررسی و مقایسه‌ی شیوع عوارض جانبی گفته شده در دو داروی کتامین و کتورولاک پرداخته است. مشابه یافته‌ی حاضر، Song و همکاران (۲۸) در مطالعه‌ی بر روی شیوع تهوع و استفراغ پس از عمل در بیماران کاندیدای جراحی ارتوپدی نشان دادند که استفاده از کتامین در بیماران نه تنها باعث کاهش شیوع تهوع و استفراغ نشده است، بلکه باعث افزایش شیوع و شدت آن در بیماران می‌گردد. تهوع و استفراغ، یک استرس برای بیمار، جراح و متخصص بیهوشی است و باعث ایجاد احساس پریشانی و آشفتگی در بیمار، احساس تنفر، افزایش اضطراب و عدم کارایی وی می‌شود و در صورت ادامه‌ی آن، سبب افت فشار خون و کاهش ضربان قلب، خستگی، درد شکم، تحریک پذیری و اختلال خواب و ترس و آسیب به دستگاه گوارش فوقانی می‌گردد (۲۹). از این رو، پیش‌گیری و توجه به این موضوع از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد.

نتیجه‌گیری نهایی این که تزریق کتورولاک در قبل از جراحی سزارین در مادران باردار، شدت درد بعد از عمل را به میزان قابل قبولی کاهش می‌دهد. همچنین، مشاهده گشت که تزریق پیش‌گیرانه‌ی کتامین تأثیر چندانی بر کاهش میزان درد پس از جراحی در بیماران ندارد و کتورولاک در مقایسه با کتامین داروی انتخابی ارجح می‌باشد. همچنین، مشاهده گشت که کتورولاک اثر محافظتی بر روی فشار سیستول در بیماران دارد. اثر کتورولاک بر فشار دیاستول متغیر بود؛ به گونه‌ای که در حین جراحی کمتر از کتامین بود، اما در ریکاوری در بعضی دقایق بیشتر از گروه کتامین بود. علاوه بر این، میزان بروز عوارض بعد از عمل نظیر گر گرفتگی، تهوع و استفراغ و لرز به شکل

کاهش داده است (۲۰). مطالب پیش‌گفته، این مفهوم را می‌رساند که تجویز کتامین در دزهای بالا، می‌تواند N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA-R) را سرکوب کند؛ در حالی که دزهای پایین‌تر این اثر را ندارند. با این حال، در بعضی مقالات نشان داده است که تجویز کتامین در دز ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم با کاهش درد پس از جراحی (۲۳) و حتی تجویز دز ۰/۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم با کاهش دز مسکن مورد نیاز همراهی داشته است (۱۷).

همچنین، در پژوهشی نیز گزارش شده است که میزان دوز مورفین مورد نیاز پس از عمل در تجویز کتامین در سه دز ۰/۲۵، ۰/۵۰، ۱/۰ میلی‌گرم/کیلوگرم تفاوت معنی‌داری ندارد (۲۴). از مطالب پیش‌گفته، می‌توان این گونه نتیجه گرفت که اثر ضد دردی کتامین وابسته به دز نمی‌باشد. همچنین، باید در نظر گرفت که تجویز دزهای بالای کتامین، با اثرات سوء سایکومیمتیک همراهی دارد و می‌تواند باعث فراموشی خاطره‌ی تولد نوزاد در مادر گردد (۱۶).

میزان پاسخ استرسی مادران به بیهوشی و اینداکشن (Induction) به ترتیب در زمان القای بیهوشی و حین عمل و سپس از بدو ورود به ریکاوری در سه گروه سنجیده شد. فشار خون سیستول و دیاستول، ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژنی در قبل از القای بیهوشی در سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. اگر چه مشاهده گردید که پس از القای بیهوشی و دقایق ۳، ۵، ۱۰، ۴۰ و ۷۰ بعد از القای بیهوشی، فشار سیستول در گروه کتامین بیشتر از دو گروه دیگر بوده است که با گروه کتورولاک تفاوت معنی‌داری داشته است.

همچنین، پس از ورود به ریکاوری نیز میانگین فشار سیستول گروه کتامین در دقایق صفر، ۳۰، ۴۵ و ۷۵ به شکل معنی‌داری بیشتر از دو گروه دیگر بوده است. نتایج به دست آمده‌ی قبلی در این زمینه متناقض می‌باشند؛ به طوری که در بعضی مطالعات، از کتامین به عنوان عامل محافظت‌کننده‌ی قلبی - عروقی نام برده شده است (۱۱) و در مطالعات دیگر، عنوان داشته‌اند که استفاده از کتامین به عنوان داروی بیهوشی موجب افزایش فشار خون می‌گردد (۲۷-۲۵). برای مثال، در مطالعه‌ی Suleiman و همکاران (۲۵) تجویز کتامین در بیماران باعث افزایش ۲۲ درصدی فشار سیستول می‌گردد.

از طرفی، مشاهده شد که میانگین فشار دیاستول در دقایق صفر، ۳ و ۵ بعد از عمل در گروه کتورولاک به شکل معنی‌داری کمتر از گروه کتامین و مشاهده بود که این تفاوت، از لحاظ آماری معنی‌دار بوده است. همچنین، در دقایق ۳۰ و ۴۵ پس از ورود به ریکاوری نیز بیماران گروه کتورولاک فشار دیاستولیک کمتری داشته‌اند که این تفاوت نیز معنی‌دار بوده است. یافته‌ی مشابه در مطالعه‌ی El-Tahan و همکاران نیز مبنی بر اثر محافظتی قلبی - عروقی کتورولاک بر

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی است که با شماره‌ی ۳۹۶۵۷۰ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تصویب و با حمایت‌های این معاونت انجام شد. همچنین، پژوهشگران نهایت تشکر و قدردانی را از تمامی پرسنل اتاق عمل و پرستاران که در انجام این پژوهش همکاری داشتند، اعلام می‌دارند.

چشم‌گیری در گروه کتورولاک کمتر از کتامین بود. استفاده از کتورولاک با کمک به کاهش عوارض گفته شده به برقراری هر چه سریع‌تر ارتباط مادر و نوزاد بعد از زایمان کمک می‌کند. از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر، می‌توان به عدم اندازه‌گیری متغیرهای مخدوشگر دیگر نظیر تعداد حاملگی‌های قبلی در مادران اشاره کرد که توصیه می‌گردد در مطالعات آینده با در نظر گرفتن معیارهای خروج بیشتر و اندازه‌گیری متغیرهای مخدوشگر، محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر برطرف گردد.

References

- Behdad S, Hajiesmaeili MR, Abbasi HR, Ayatollahi V, Khadiv Z, Sedaghat A. Analgesic Effects of Intravenous Ketamine during Spinal Anesthesia in Pregnant Women Undergone Caesarean Section; A Randomized Clinical Trial. *Anesth Pain Med* 2013; 3(2): 230-3.
- Kirby RR. *Clinical Anesthesia Practice*. Philadelphia, PA: Saunders; 2002.
- Mousavi SA, Mortazavi F, Chaman R, Khosravi A. Quality of life after cesarean and vaginal delivery. *Oman Med J* 2013; 28(4): 245-51.
- Ebong EJ, Mato CN, Fyeface-Ogan S. Pre-Incisional Intravenous Low-Dose Ketamine Does Not Cause Pre-Emptive Analgesic Effect Following Caesarean Section under Spinal Anaesthesia. *J Anesthe Clinic Res* 2011; 2:138.
- Arbabi S, Ghazi Saeidi K. The preemptive effect of low dose ketamine on postoperative pain in cesarean section. *J Iran Society Anaesthesiol Intensive Care* 2003; 23(42): 15-21. [In Persian].
- Kararmaz A, Kaya S, Karaman H, Turhanoglu S, Ozyilmaz MA. Intraoperative intravenous ketamine in combination with epidural analgesia: postoperative analgesia after renal surgery. *Anesth Analg* 2003; 97(4): 1092-6, table.
- Khezri MB, Tahaei E, Atlasbaf AH. Comparison of postoperative analgesic effect of intrathecal ketamine and fentanyl added to bupivacaine in patients undergoing cesarean section: a prospective randomized double-blind study. *Middle East J Anaesthesiol* 2016; 23(4): 427-36.
- Nistal-Nuno B. No preemptive analgesic effect of preoperative ketorolac administration following total abdominal hysterectomy: A randomized study. *Saudi J Anaesth* 2017; 11(2): 169-76.
- Kaur S, Saroa R, Aggarwal S. Effect of intraoperative infusion of low-dose ketamine on management of postoperative analgesia. *J Nat Sci Biol Med* 2015; 6(2): 378-82.
- Madineh H, Rajaei M, Ghaheri H, Akhlaghi M, Ganji F. The effect of intravenous low dose ketamine on postoperative pain. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2005; 7 (2):29-34. [In Persian].
- Arbabi SH, Hemati Khatami AA, Hosseinkhan Z. The effect of preinduction low dose of intravenous ketamine on homodynamic stability of parturient scheduled for elective cesarean section. *J Guilan Univ Med Sci* 2007; 16(61): 30-9. [In Persian].
- Pavy G, Paech MJ, Evans SF. The effect of intravenous ketorolac on opioid requirement and pain after cesarean delivery. *Anesthesia and Analgesia* 2001; 92(4).
- El-Tahan MR, Warda OM, Yasseen AM, Attallah MM, Matter MK. A randomized study of the effects of preoperative ketorolac on general anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2007; 16(3): 214-20.
- Abbas MS, Askar OA, Abdel Aleem AA. Pre-emptive ketorolac for prevention of intraoperative shoulder pain in patients undergoing cesarean section: A double blind randomized clinical trial. *Asian J Anesthesiol* 2017; 55(3): 68-72.
- Roche NE, Li D, James D, Fechner A, Tilak V. The effect of perioperative ketorolac on pain control in pregnancy termination. *Contraception* 2012; 85(3): 299-303.
- Han SY, Jin HC, Yang WD, Lee JH, Cho SH, Chae WS, et al. The Effect of Low-dose Ketamine on Post-caesarean Delivery Analgesia after Spinal Anesthesia. *Korean J Pain* 2013; 26(3): 270-6.
- Menkiti ID, Desalu I, Kushimo OT. Low-dose intravenous ketamine improves postoperative analgesia after caesarean delivery with spinal bupivacaine in African parturients. *Int J Obstet Anesth* 2012; 21(3): 217-21.
- Sen S, Ozmert G, Aydin ON, Baran N, Caliskan E. The persisting analgesic effect of low-dose intravenous ketamine after spinal anaesthesia for caesarean section. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22(7): 518-23.
- Clements JA, Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth* 1981; 53(1): 27-30.
- Ngan Kee WD, Khaw KS, Ma ML, Mainland PA, Gin T. Postoperative analgesic requirement after cesarean section: a comparison of anesthetic induction with ketamine or thiopental. *Anesth Analg* 1997; 85(6): 1294-8.
- Fazel MR, Forghani Z, Fakharian E, Akbari H. Preemptive analgesic effect of ketamine in patients undergoing elective cesarean section. *Clin J Pain* 2010; 26(3): 223-6.

22. Bauchat JR, Higgins N, Wojciechowski KG, McCarthy RJ, Toledo P, Wong CA. Low-dose ketamine with multimodal postcesarean delivery analgesia: a randomized controlled trial. *Int J Obstet Anesth* 2011; 20(1): 3-9.
23. Behdad A, Hosseinpour M, Khorasani P. Preemptive use of ketamine on post operative pain of appendectomy. *Korean J Pain* 2011; 24(3): 137-40.
24. Bilgen S, Koner O, Ture H, Menda F, Ficicioglu C, Aykac B. Effect of three different doses of ketamine prior to general anaesthesia on postoperative pain following Caesarean delivery: a prospective randomized study. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78(4): 442-9.
25. Suleiman Z, Ik K, Bo B. Evaluation of the cardiovascular stimulation effects after induction of anaesthesia with ketamine. *J West Afr Coll Surg* 2012; 2(1): 38-52.
26. Wilson RD, Traber DL, McCoy NR. Cardiopulmonary effects of C1-581--the new dissociative anesthetic. *South Med J* 1968; 61(7): 692-6.
27. Shabana AM, Nasr ES, Moawad HE. Effect of ketamine on intraoperative nausea and vomiting during elective caesarean section under spinal anaesthesia: A placebo-controlled prospective randomized double blinded study. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2012; 28(2): 169-74.
28. Song JW, Shim JK, Song Y, Yang SY, Park SJ, Kwak YL. Effect of ketamine as an adjunct to intravenous patient-controlled analgesia, in patients at high risk of postoperative nausea and vomiting undergoing lumbar spinal surgery. *Br J Anaesth* 2013; 111(4): 630-5.
29. Kalava A, Darji SJ, Kalstein A, Yarmush JM, SchianodiCola J, Weinberg J. Efficacy of ginger on intraoperative and postoperative nausea and vomiting in elective cesarean section patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 169(2): 184-8.

Evaluation of the Preemptive Administration of Venous Ketamine or Ketorolac on Pain Relief after Cesarean Section under Spinal Anesthesia

Azadeh Bahadori¹, Anahita Hirmanpour¹, Milad Nilchi²

Original Article

Abstract

Background: This study aimed to compare the preemptive effect of intravenous ketorolac and ketamine on decreasing the pain of patient in cesarean surgeries.

Methods: In a clinical trial study, 150 patients undergoing cesarean surgery were selected and randomly divided into three equal groups of the ketorolac, ketamine, and placebo. A stat dose of 15 mg ketorolac, continuing as 10 mg/hour till end of the surgery, a stat dose of 0.25 mg/kg ketamine continuing as 10 mg/hour till end of the surgery, and the same amount of normal saline was injected in the three groups, respectively. Postoperative pain intensity, analgesic requirement, hemodynamic changes during and after surgery, and adverse effects were compared between the three groups.

Findings: The mean score of postoperative pain in ketorolac group was significantly lower in the return time of motor block, and 4, 12, and 24 hours later than ketamine and at 4, 12, 24 hours than placebo group ($P < 0.05$ for all). Mean systolic blood pressure was lower in ketorolac group in different periods of surgery and in recovery period ($P < 0.05$). Mean diastolic blood pressure was lower in ketorolac group in different periods during the surgery ($P < 0.05$), but ketamine group had lower diastolic blood pressure in recovery period ($P < 0.05$). Incidence of hypotension, respiratory depression, cardiac arrhythmia, and hallucination were equal in three groups; but flushing, shiver, and nausea and vomiting were lower in ketorolac group ($P < 0.05$).

Conclusion: Injection of ketorolac as preemptive treatment could decrease postoperative pain intensity in patients who undergo cesarean surgery. It also has some cardiovascular protective effect and decrease incidence of flushing, shiver, and nausea and vomiting after surgery. So, we recommend preemptive use of ketorolac in cesarean surgeries.

Keywords: Pain, Cesarean section, Ketorolac, Ketamine

Citation: Bahadori A, Hirmanpour A, Nilchi M. Evaluation of the Preemptive Administration of Venous Ketamine or Ketorolac on Pain Relief after Cesarean Section under Spinal Anesthesia. J Isfahan Med Sch 2018; 35(463): 1931-40.

1- Assistant 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: Milad Nilchi, Email: milad.nilchi.mn@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۱۰

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۱۴

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و پنجم / شماره ۴۶۳ / هفته‌ی سوم اسفند ماه ۱۳۹۶

تعیین اثر عصاره‌ی اتانولی بر هموم زنبور عسل بر جدایه‌های باکتریایی با مقاومت دارویی چندگانه‌ی شناسایی شده با روش مولکولی در زخم بیماران بستری در شهر اهواز

آیدا عیدی شیخ رباط^۱، نفیسه‌سادات نقوی^۲، وجیهه کرباسی‌زاده^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مقاومت چندگانه‌ی دارویی، یکی از معضلات پزشکی در درمان زخم است. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، شناسایی مولکولی جدایه‌های باکتریایی با مقاومت چندگانه به دارو در زخم بیماران بیمارستان‌های اهواز و تعیین اثر عصاره‌ی اتانولی بر هموم زنبور عسل بر روی این باکتری‌ها بود.

روش‌ها: تعداد ۱۲۰ نمونه از دردیبهشت ماه تا تیر ماه ۱۳۹۵ از انواع زخم بیماران در پنج بیمارستان اهواز تهیه شد. جدایه‌های باکتریایی با مقاومت چندگانه‌ی دارویی با روش انتشار دیسک انتخاب شدند و با توالی‌یابی ژن 16SrRNA شناسایی گردیدند. عصاره‌ی اتانولی بر هموم با روش خیساندن تهیه شد و اثر آن به عنوان یک عامل ضد باکتری بر روی جدایه‌ها با روش‌های انتشار از چاهک و Microdilution تعیین شد.

یافته‌ها: جدایه‌ها با مقاومت چندگانه شامل *Escherichia coli*، *Pseudomonas aeruginosa*، *Acinetobacter baumannii*، *Staphylococcus aureus*، *Enterococcus faecium* و *Enterococcus faecalis* از انواع زخم شناسایی و جدا شدند. غلظت ۲۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر عصاره‌ی اتانولی بر هموم در روش انتشار از چاهک بر جدایه‌های گرم مثبت مؤثر بود. در روش Microdilution، بیشترین حساسیت به عصاره در *Staphylococcus aureus* (با حداقل غلظت مهار کنندگی ۲۵ و حداقل غلظت کشندگی ۵۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) و پس از آن در *Enterococcus faecium* و *Enterococcus faecalis* (با حداقل غلظت مهار کنندگی ۱۰۰ و حداقل غلظت کشندگی ۲۰۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) مشاهده شد. باکتری‌های گرم منفی نسبت به همه‌ی غلظت‌های عصاره، مقاومت داشتند.

نتیجه‌گیری: باکتری‌های گرم مثبت مقاوم به چند دارو که به عنوان موافق درمان زخم شناخته شده‌اند، حساسیت بالایی به عصاره‌ی اتانولی بر هموم زنبور عسل نشان دادند. **واژگان کلیدی:** عفونت زخم، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، برهموم، عامل ضد باکتری

ارجاع: عیدی شیخ رباط آیدا، نقوی نفیسه‌سادات، کرباسی‌زاده وجیهه. تعیین اثر عصاره‌ی اتانولی بر هموم زنبور عسل بر جدایه‌های باکتریایی با مقاومت دارویی چندگانه‌ی شناسایی شده با روش مولکولی در زخم بیماران بستری در شهر اهواز. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۶۳): ۱۹۴۸-۱۹۴۱

مقدمه

مقاومت چندگانه به دارو (Multiple drug resistance یا MDR) اغلب به مقاومت یک ارگانیسم به بیش از یک گروه از آنتی‌بیوتیک‌ها اطلاق می‌شود. البته باکتری‌هایی که به یک گروه از داروهای خاص مقاومت دارند مانند *Staphylococcus aureus* مقاوم به متی‌سیلین، *Enterococcus* مقاوم به ونکومایسین و برخی باسیل‌های گرم منفی نیز در این گروه قرار می‌گیرند (۱). عفونت‌های ناشی از این باکتری‌ها که اغلب به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های دیگر هم مقاوم هستند، از جمله چالش‌های مهم در حال حاضر است. این مشکل، همه‌ی برنامه‌ریزی‌های درمانی را تحت تأثیر خود قرار داده است (۲).

برهموم (پروپولیس یا Propolis) فراورده‌ای از زنبور عسل (آپیس ملی‌فرا یا *Apis mellifera*) است که با مصرف صمغ درختان مختلفی نظیر کاج، صنوبر، تبریزی، چنار، گیلان و آلبالو و پس از تغییرات آنزیمی و مخلوط شدن با گرده و موم، از غدد شکمی زنبورهای کارگر ترشح می‌شود (۳). دلیل استفاده از این صمغ، سود بردن از خواص ضد قارچی و ضد باکتریایی ترکیبات بیوفلاونوئیدی آن در حفاظت از کندو در مقابل بیماری‌ها و مهاجمان می‌باشد (۴-۵). ترکیب شیمیایی برهموم به شرایط اقلیمی و آب و هوایی، زمان جمع‌آوری و ویژگی‌های ژئوگرافیکی مختلف بستگی دارد. بیش از ۳۰۰ نوع ترکیب شیمیایی در برهموم وجود دارد که از آن جمله،

۱- گروه میکروبیولوژی، واحد فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه میکروبیولوژی، واحد فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه باکتری و ویروس‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: نفیسه‌سادات نقوی

Email: naghavi@iaufala.ac.ir

۶۰ ثانیه و ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۶۰ ثانیه اجرا شد. برای بررسی کیفی محصول PCR، از الکتروفورز محصول PCR شده بر روی ژل آگارز یک درصد استفاده شد. محصولات PCR قطعات تکثیر شده در شرکت Bioneer کره‌ی جنوبی توالی‌یابی شد. با انطباق توالی‌ها در بانک ژنی، گونه‌ی باکتری‌ها تأیید گردید.

تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی: این آزمایش با روش انتشار از دیسک در آگار بر اساس جداول مؤسسه‌ی استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی (Clinical and Laboratory Standards Institute یا CLSI) و به روش Kirby-Bauer انجام شد. رشد باکتری‌های کشت یافته بر روی محیط کشت حاوی دیسک‌های آنتی‌بیوتیک پس از ۲۴ ساعت گرم‌گذاری در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد ارزیابی شد (۸).

تکثیر ژن‌های مقاومت: جهت ردیابی ژن مقاومت به متی‌سیلین (mecA) در *Staphylococcus aureus* جفت پرایمرهای اختصاصی با توالی‌های 5'-TGGCTATCGTGTCAACAAT CG-3' و 5'-CTGGAAGTGTG GAG CAG AG-3' با دماهای ذوب به ترتیب ۵۳ و ۵۴ درجه‌ی سانتی‌گراد مورد استفاده قرار گرفت (۱۰). برنامه‌ی دمایی و زمانی به صورت تک رشته‌ای شدن اولیه در دمای ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، سپس ۳۰ چرخه با برنامه‌ی ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، ۵۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵۰ ثانیه و ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۵ ثانیه و در نهایت، گسترش نهایی در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه انجام شد. جهت ردیابی ژن مقاومت به ونکومایسین (vanA) در *Enterococcus faecium* جفت پرایمرهای اختصاصی با توالی‌های 5'-CATGAATAGAATAAAAAGTTGCAATA-3' و 5'-CCCCTTTAACGCTAATACGATCAA-3' با دمای ذوب ۵۶ درجه‌ی سانتی‌گراد برای شناسایی ژن vanA مورد استفاده قرار گرفت (۱۱). برنامه‌ی دمایی و زمانی به صورت تک رشته‌ای شدن اولیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۴ دقیقه، ۳۰ چرخه با برنامه‌ی ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، ۵۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه، ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه و در نهایت گسترش نهایی در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۷ دقیقه انجام شد. برای بررسی کیفی محصول PCR، از الکتروفورز محصول PCR شده بر روی ژل آگارز یک درصد استفاده شد.

تهیه‌ی عصاره‌ی اتانولی برهموم زنبور عسل: برهموم از تعاونی زنبورداران استان خوزستان تهیه شد. برای تهیه‌ی عصاره‌ی اتانولی، از روش خیساندن استفاده گردید. ابتدا مخلوط ۲۵ درصد وزنی برهموم در اتانول ۹۶ درصد تهیه گردید و به مدت ۷۲ ساعت با سرعت ۱۲۰ دور در دقیقه در دمای ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد تکان داده شد. سپس، به مدت ۱۴ روز در مکان ثابت در دمای اتاق نگهداری شد. در

می‌توان به اسیدهای آلیفاتیک و آروماتیک، استرها، فلاونوئیدها، قندها، گلیسرول، اسید فسفریک، وانیلین، میریستین و ویتامین‌های مختلفی نظیر تیامین، ریبوفلاوین، نیاسین، پانتوتنیک اسید و پیریدوکسین اشاره کرد (۷-۶). هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، شناسایی مولکولی انواع دارای مقاومت چندگانه‌ی دارویی در زخم بیماران بستری شده در بیمارستان‌های شهر اهواز و بررسی تأثیر عصاره‌ی اتانولی برهموم در کنترل رشد این باکتری‌ها بود.

روش‌ها

نمونه‌گیری: با رعایت موازین اخلاق پژوهش و اجازه از بیماران، تعداد ۱۲۰ نمونه از زخم بیماران بستری در بیمارستان‌های امام خمینی، امیرالمؤمنین (ع)، گلستان، امیرکبیر و سوانح سوختگی طالقانی اهواز، از اردیبهشت تا تیر سال ۱۳۹۵ جمع‌آوری شد. هر نمونه به محیط‌های کشت مایع Trypticase soy broth (TSB) و Brain Heart Infusion Agar (BHI) جامد و Blood agar (BA) و Eosin methylene blue agar (EMBA) تلقیح شد و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه گردید (۸).

شناسایی باکتری‌ها: پس از بررسی خصوصیات ظاهری کلنی و میکروسکوپی هر باکتری، از روش‌های بیوشیمیایی معمول مانند کاتالاز، اکسیداز، IMViC، هیدرولیز اوره، دکربوکسیلاسیون آمینواسیدها و تخمیر قندها برای باسیل‌های گرم منفی و کاتالاز، کوآگولاز، اکسیداز، فسفاتاز، هیدرولیز DNA، رشد در ۶/۵ درصد NaCl و تخمیر قندها برای کوکسی‌های گرم مثبت استفاده شد (۸). گونه‌ی باکتری‌ها با روش مولکولی از طریق تکثیر و توالی‌یابی قطعه‌ای از ژن 16SrRNA شناسایی گردید. به این منظور، پس از استخراج DNA (با استفاده از کیت سیناژن با شماره‌ی کاتالوگ DN 8115C)، با استفاده از پرایمرهای عمومی RW01 (5'-AAC TGG AGG AAG GTG GGG AT-3') و DG74 (5'-AAC TGG AGG AAG GTG GGG AT-3') با دمای ذوب ۵۲ درجه‌ی سانتی‌گراد (۹) واکنش زنجیره‌ی پلیمرز هدف‌گذاری شده (Touch down polymerase chain reaction) یا Touch down PCR اجرا گردید.

برنامه‌ی دمایی و زمانی به صورت تک رشته‌ای شدن اولیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۲ دقیقه، سپس ۵ چرخه‌ی اولیه با برنامه‌ی ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۶۰ ثانیه، ۵۸ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵۰ ثانیه و ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۵ ثانیه و در نهایت، ۳۵ چرخه‌ی نهایی با برنامه‌ی ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۶۰ ثانیه، ۵۶/۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت

یک از چاهک‌ها قبل و بعد از انکوباسیون، کمترین غلظت عصاره که در چاهک مربوط به آن کدورتی مشاهده نشد، به عنوان حداقل غلظت مهار کنندگی رشد (Minimum inhibitory concentration یا MIC) در نظر گرفته شد. به منظور تعیین حداقل غلظت کشندگی (Minimum bactericidal concentration یا MBC) عصاره، از چاهک‌های مربوط به MIC و سه چاهک مربوط به غلظت‌های بیشتر که فاقد کدورت قابل تشخیص بودند، با استفاده از سواب استریل بر روی محیط کشت Mueller-Hinton agar (MHA) به صورت خطی کشت داده شد و به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار گرفت.

غلظتی از عصاره‌ی مورد آزمایش که بر روی محیط کشت جامد مربوط به آن هیچ گونه رشدی از باکتری‌های مورد آزمایش مشاهده نشد، به عنوان MBC در نظر گرفته شد. به منظور تأیید نتایج آزمایش، هر نمونه ۳ بار تکرار شد و میانگین تکرارها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۱ (version 21, IBM Corporation, Armonk, NY) محاسبه و ثبت گردید (۱۴-۱۳).

یافته‌ها

جدایه‌ها: از مجموع ۱۲۰ نمونه‌ی زخم، ۷۵ مورد مربوط به زخم بستر، ۲۵ مورد مربوط به زخم پای دیابتی و ۲۰ مورد مربوط به زخم سوختگی بودند. از مجموع نمونه‌ها، ۲۵ جدایه‌ی مقاوم به آنتی‌بیوتیک با آزمون‌های بیوشیمیایی شناسایی گردید که ۶ جدایه از میان آن‌ها دارای مقاومت چندگانه (Multiple drug resistance یا MDR) بودند. نتیجه‌ی الکتروفورز محصولات PCR نشان دهنده‌ی تکثیر قطعه‌ی ۳۷۰ جفت بازی در ژن 16SrRNA بود (شکل ۱). توالی‌یابی محصولات PCR تأیید کننده‌ی ۶ گونه‌ی متعلق به جنس‌های شناسایی شده با آزمون‌های بیوشیمیایی بود. این گونه‌ها، شامل *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii* و *Enterococcus faecium* با مشابهت توالی ۹۹-۹۷ درصد بودند (جدول ۱).

نهایت، عصاره با استفاده از کاغذ صافی Whatman شماره‌ی ۱ صاف گردید و برای تبخیر الکل، به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۴۵ درجه‌ی سانتی‌گراد تا خشک شدن کامل قرار گرفت (۱۲).

بررسی اثر ضد میکروبی عصاره‌ی برهموم: غلظت‌های ۱/۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر عصاره‌ی اتانولی با استفاده از محلول توئین ۲۰ درصد تهیه گردید و فعالیت ضد میکروبی آن بر اساس روش‌های انتشار چاهک و Microdilution تعیین شد. در روش انتشار چاهک با انتهای پیپت پاستور استریل بر روی محیط کشت Muller-Hinton broth (MHB) با فاصله‌ی ۳ سانتی‌متر، چاهک زده شد و عمق چاهک‌ها با محیط کشت مذاب بسته شد. باکتری مورد آزمایش با سوسپانسیون حاوی 10^7 سلول در هر میلی‌لیتر تهیه شد و به کمک سواب استریل روی پلیت‌های چاهک زده به صورت چمنی کشت داده شد. از هر غلظت عصاره، ۱۰۰ میکرولیتر درون چاهک ریخته شد. بعد از ۲۴ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، قطر هاله‌های عدم رشد با استفاده از خط‌کش آنتی‌بیوگرام اندازه‌گیری شد. محلول توئین ۲۰ درصد به عنوان شاهد منفی و ۱۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر آنتی‌بیوتیک‌های سفالکسین و سیپروفلوکسازین به عنوان شاهد مثبت استفاده گردید.

در روش Microdilution، عصاره‌ی اتانولی برهموم همراه با سوسپانسیون باکتری با تعداد 10^7 سلول در میلی‌لیتر در چاهک‌های میکروپلیت ۹۶ خانه‌ی ته‌گرد U شکل درب‌دار استریل ریخته شد تا سری غلظت‌های ۱/۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر از عصاره، در حجم کلی ۲۰۰ میکرولیتر در چاهک‌ها به دست آید. در چاهک شاهد مثبت، محیط کشت MHB به جای عصاره و در چاهک شاهد منفی ۲۰۰ میکرولیتر توئین ۲۰ درصد ریخته شد. میزان جذب نوری چاهک‌های میکروپلیت در دستگاه خوانش ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) در طول موج ۶۳۰ نانومتر خوانده شد.

سپس، میکروپلیت به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار داده شد و دوباره میزان جذب نوری ایجاد شده در همان طول موج بررسی گردید. با مقایسه‌ی میزان جذب نوری هر

جدول ۱. اطلاعات مربوط به نمونه‌ها و باکتری‌های جداسازی شده

نوع زخم	تعداد نمونه‌ها	جدایه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک	جدایه‌های MDR
بستر	۷۵	۵ جدایه‌ی <i>Enterococcus faecalis</i> ، ۳ جدایه‌ی <i>Staphylococcus aureus</i> ، ۲ جدایه‌ی <i>Enterococcus faecium</i> ، ۲ جدایه‌ی <i>Escherichia coli</i> و ۱ جدایه‌ی <i>Acinetobacter baumannii</i>	یک جدایه‌ی <i>Enterococcus faecalis</i> ، یک جدایه‌ی <i>Enterococcus faecium</i> و یک جدایه‌ی <i>Acinetobacter baumannii</i>
پای دیابتی	۲۵	۵ جدایه‌ی <i>Escherichia coli</i> ، ۳ جدایه‌ی <i>Staphylococcus aureus</i>	یک جدایه‌ی <i>Escherichia coli</i> و یک جدایه‌ی <i>Staphylococcus aureus</i>
سوختگی	۲۰	۴ جدایه‌ی <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	یک جدایه‌ی <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

MDR: Multi drug resistant

جدول ۲. الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی باکتری‌های جداسازی شده

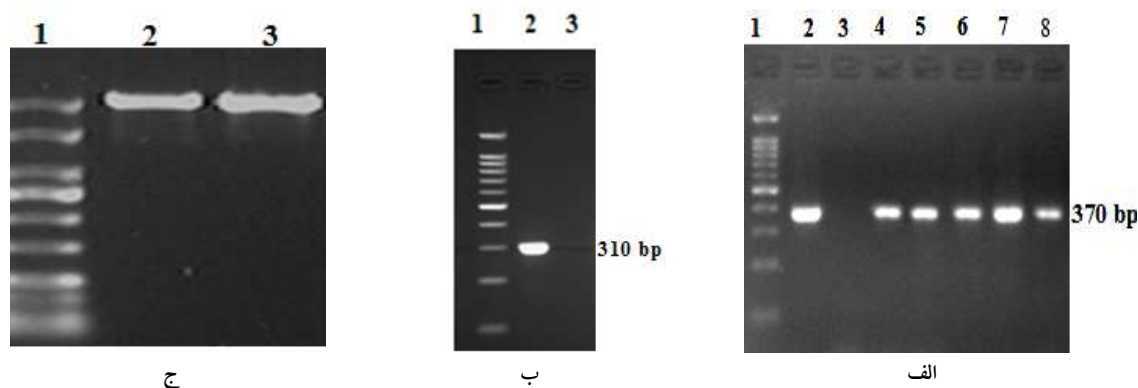
Enterococcus faecium	Enterococcus faecalis	Staphylococcus aureus	Acinetobacter baumannii	Pseudomonas aeruginosa	Escherichia coli	نوع آنتی بیوتیک
R	S	R	R	R	R	سیپروفلوکساسین
R	S	R	R	S	R	سفو کستین
S	S	S	S	R	R	سفو تاکسیم
S	S	S	S	R	S	سفتریاکسون
S	S	S	R	S	R	نالدیکسیک اسید
R	S	R	R	S	R	جتتامایسین
S	S	R	S	S	S	اریترومایسین
S	S	S	S	R	S	توبرامایسین
S	S	S	R	R	R	ایچی پنم
S	S	S	R	R	R	مروپنم
R	R	R	S	S	S	آمی سیلین
S	S	R	S	S	S	متی سیلین
S	S	S	S	R	S	آمیکاسین
S	S	S	S	R	S	کاربنی سیلین
S	S	S	S	R	S	پیپراسیلین
R	R	R	S	S	S	داکسی سیلین
R	S	S	S	S	S	ونکومایسین

R: مقاوم، S: حساس

چهار تکرار قطر هاله‌های عدم رشد در روش انتشار از چاهک در جدول ۳ آمده است. نتایج نشان داد که عصاره‌ی برهموم بر باکتری‌های گرم مثبت مورد مطالعه به خصوص *Staphylococcus aureus* مقاوم به متی سیلین و *Enterococcus faecium* مقاوم به ونکومایسین تأثیر داشت؛ اگر چه بر روی باکتری‌های گرم منفی تأثیری نداشت.

مقاومت آنتی بیوتیکی سویه‌ها: الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی جدایه‌ها در جدول ۲ مشاهده می‌شود. تکثیر ژن *mecA* در *Staphylococcus aureus* نشان دهنده‌ی مقاومت این جدایه به متی سیلین و تکثیر ژن *vanA* در *Enterococcus faecium* نشان دهنده‌ی مقاومت این جدایه به ونکومایسین بود (شکل ۱).

اثر ضد میکروبی عصاره‌ی برهموم: میانگین نتایج به دست آمده از



شکل ۱. نتیجه‌ی الکتروفورز ژل آگارز محصولات (PCR) Polymerase chain reaction. الف: محصول ۳۷۰ جفت بازی در ژن 16SrRNA. ۱: نشانگر ۱۰۰ جفت بازی، ۲: *Escherichia coli*. ۳: شاهد منفی، ۴-۶ به ترتیب: *Staphylococcus*، *Acinetobacter*، *Pseudomonas*، ۷ و ۸: دو جدایه‌ی *Enterococcus*. ب: محصول ۳۱۰ جفت بازی ژن *mecA*. ۱: نشانگر ۱۰۰-۱۰۰۰ جفت بازی، ۲: *Staphylococcus aureus*. ۳: شاهد منفی. ج: محصول ۱۰۳۰ جفت بازی ژن *vanA*. ۱: نشانگر ۱۰۰-۱۰۰۰ جفت بازی، ۲: شاهد مثبت (*ATCC 51559 Enterococcus faecium*). ۳: *Enterococcus faecium*.

جدول ۳. میانگین قطر هاله‌های عدم رشد و مقادیر حداقل غلظت مهارکنندگی (Minimum inhibitory concentration یا MIC) و کشندگی (Minimum bactericidal concentration یا MBC) برای غلظت‌های مختلف عصاره‌ی برهموم بر روی سویه‌های مورد مطالعه

باکتری	غلظت عصاره (میلی‌گرم در میلی‌لیتر)					
	۱۲/۵	۲۵	۵۰	۱۰۰	۲۰۰	
	MBC (mg ml ⁻¹)	MIC (mg ml ⁻¹)				
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	۹/۳۳ ± ۱/۱۵	۱۱/۳۳ ± ۲/۰۸	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	۱۰/۶۷ ± ۰/۵۸	۱۱/۰۰ ± ۱/۱۵	۱۳/۷۵ ± ۲/۲۲	۱۶/۵۰ ± ۱/۲۹	۱۸/۰۰ ± ۰/۸۲	۵۰
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	۱۱/۲۵ ± ۲/۳۶	۱۳/۲۵ ± ۰/۹۶	۱۴/۲۵ ± ۰/۹۶	۱۶/۵ ± ۰/۵۸	۲۰۰
<i>Enterococcus faecium</i>	-	-	-	۱۰/۲۵ ± ۰/۵۰	۱۲/۷۵ ± ۰/۹۶	۲۰۰

MIC: Minimum inhibitory concentration; MBC: Minimum bactericidal concentration

میلی‌لیتر) مشاهده شد. همچنین، شناسایی باکتری‌های گرم منفی مقاوم به آنتی‌بیوتیک که نسبت به عصاره‌ی برهموم مقاومت نشان دادند، با توجه به تغییراتی که در فراوانی عفونت‌های سوختگی به سمت افزایش انواع گرم منفی مشاهده شده است (۱۹)، اهمیت توجه به روش‌های درمانی نوین برای کنترل این عوامل در عفونت‌های زخم را نشان می‌دهد.

اثر ضد میکروبی برهموم زنبور عسل در مطالعات مختلف به اثبات رسیده است (۲۴-۲۰، ۴)، اما تحقیقات محدودی بر روی اثر برهموم زنبور عسل بر روی باکتری‌های جداسازی شده از زخم به خصوص انواع مقاوم به آنتی‌بیوتیک انجام شده است که به آن‌ها اشاره می‌شود. Goldstein و همکاران، تأثیر عصاره‌ی اتانولی برهموم بر رشد انواع باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت و مخمرها، از جمله باکتری‌های ایجادکننده‌ی بالقوه عفونت زخم را مورد بررسی قرار دادند. عصاره‌ی اتانولی برهموم، علیه *Staphylococcus aureus* با MIC معادل ۲۱/۴۳ میلی‌گرم در میلی‌لیتر و علیه *Staphylococcus epidermidis* با MIC معادل ۱۷/۸۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر مؤثر بود. عصاره‌ی اتانولی برهموم علیه باکتری‌های گرم منفی *Escherichia coli* و *Pseudomonas aeruginosa* و مخمر *Candida albicans* فعالیت ضد میکروبی نشان نداد (۲۵).

Lotfy و همکاران، در یک مطالعه‌ی موردی، اثر ترکیبی عسل، برهموم و نوعی صمغ را بر روی زخم دیابتی مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج نشان داد میزان بوی زخم کاهش یافته بود و زخم طی بهبود، دچار عفونت نشد. ایشان تأکید کردند مطالعات کامل‌تری در زمینه‌ی تأثیر این ترکیبات برای درمان عفونت‌های ناشی از زخم لازم است (۲۶). Wojtyczka و همکاران، با استفاده از عصاره‌ی اتانولی برهموم مناطق لهستان تشکیل بیوفیلم توسط باکتری را با استفاده از غلظت‌های ۰/۳۹۰-۰/۲۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر عصاره متوقف کردند (۲۷). نتایج بررسی تأثیر غلظت‌های مختلف عصاره‌ی برهموم بر روی باکتری‌های جداسازی شده در بررسی حاضر نشان داد که غلظت

نتایج MIC و MBC بر باکتری‌هایی که در روش چاهک به عصاره حساسیت نشان دادند نیز در جدول ۲ مشاهده می‌شود. بیشترین حساسیت در *Staphylococcus aureus* و پس از آن گونه‌های *Enterococcus* مشاهده گردید. در این آزمایش، *Pseudomonas aeruginosa* با وجود نتیجه‌ی به دست آمده در روش انتشار از چاهک، نسبت به عصاره‌ی اتانولی برهموم مقاومت نشان داد.

بحث

راهکارهایی برای درمان این عفونت‌ها به خصوص انواع مقاوم به آنتی‌بیوتیک، مانند درمان ترکیبی سولفادایزین و نقره ارایه و در دنیا و ایران پیشنهاد شده است (۱۶-۱۵)، اما نکته‌ی مهم، اثرات سایتوتوکسیک احتمالی این روش‌های درمانی است که باید مورد توجه قرار گیرد (۱۷). بنابراین ارایه‌ی راهکارهای درمانی با استفاده از ترکیبات طبیعی، ضروری به نظر می‌رسد. باکتری‌های جداسازی شده و شناسایی شده در بررسی حاضر شامل سویه‌هایی از *Escherichia coli*، *Pseudomonas aeruginosa*، *Acinetobacter baumannii*، *Staphylococcus aureus*، *Enterococcus faecalis* و *Enterococcus faecium* بودند. این باکتری‌ها که مقاومت به نسبت بالایی به آنتی‌بیوتیک‌ها نشان دادند، از جمله گونه‌هایی هستند که عامل عفونت‌های بیمارستانی نظیر عفونت زخم می‌باشند (۱۸). دستاورد مهم پژوهش حاضر، تأثیر قابل توجه عصاره‌ی اتانولی برهموم بر روی *Staphylococcus aureus* مقاوم به متی‌سیلین و *Enterococcus faecium* مقاوم به ونکومايسین بود؛ به طوری که در روش Microdilution، بیشترین حساسیت به عصاره در *Staphylococcus aureus* (با حداقل غلظت مهارکنندگی ۲۵ و حداقل غلظت کشندگی ۵۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) و پس از آن در *Enterococcus faecalis* و *Enterococcus faecium* (با حداقل غلظت مهارکنندگی ۱۰۰ و حداقل غلظت کشندگی ۲۰۰ میلی‌گرم در

تشکر و قدردانی

این مقاله بر اساس نتایج پایان‌نامه‌ی دانشجویی دوره‌ی کارشناسی ارشد با شماره‌ی ۱۷۲۳۰۵۰۷۹۴۱۰۱۹ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان تهیه شده است. از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان به دلیل در اختیار قرار دادن امکانات آزمایشگاهی و ریاست محترم بیمارستان‌های اهواز به خاطر همکاری در تهیه‌ی نمونه‌های بالینی قدردانی می‌گردد.

۲۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر عصاره در روش انتشار از چاهک بر روی باکتری‌های گرم مثبت مورد مطالعه با قطر هاله‌های بیش از ۱۰ میلی‌متر مؤثر بود، اما بر روی باکتری‌های گرم منفی تأثیری نداشت. نکته‌ی قابل تأمل دیگر که از مقایسه‌ی نتایج این بررسی و سایر پژوهش‌های مرتبط استنباط می‌شود، تفاوت‌هایی در نتایج حاصل از غلظت‌های مؤثر برهموم در مطالعات مختلف است که می‌تواند به دلیل تنوع نسبی ترکیبات ضد میکروبی موجود در برهموم تهیه شده در انواع منابع جغرافیایی باشد.

References

- Smith PW, Bennett G, Bradley S, Drinka P, Lautenbach E, Marx J, et al. SHEA/APIC guideline: Infection prevention and control in the long-term care facility, July 2008. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(9): 785-814.
- Elbossaty WF. Antibiotic drugs and multidrug resistance bacteria. *Int J Pub Health Safe* 2017; 2: 131.
- Sforcin JM. Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phytother Res* 2016; 30(6): 894-905.
- Arul Selvan K, Prabhu T. Extraction of propolis from beehives and characterization of its constituents and medicinal properties: a review. *International Journal of Advanced Engineering Technology* 2010; 1(3): 50-3.
- Bobany DM, Martins RRC. Antimicrobial natural products: Apitherapy. In: Mendez-Vilas A, editor. *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education*. Badajoz, Spain: Formatex Research Center; 2013. p. 940-5.
- Danert FC, Zampini C, Ordonez R, Maldonado L, Bedascarrasbure E, Isla MI. Nutritional and functional properties of aqueous and hydroalcoholic extracts from Argentinean propolis. *Nat Prod Commun* 2014; 9(2): 167-70.
- Ownagh A, Tukmechi A, Adibhesam M, Ebrahimzadeh S. Comparative study on the effect of ethanol extract of propolis collected from west Azarbaijan apiaries against dermatophytes and non-dermatophytes fungi. *J Urmia Univ Med Sci* 2010; 21(3): 206-14. [In Persian].
- Brooks G, Carroll KC, Butel J, Morse S. Jawetz, Melnick and Adelbergs medical microbiology. 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2012.
- Greisen K, Loeffelholz M, Purohit A, Leong D. PCR primers and probes for the 16S rRNA gene of most species of pathogenic bacteria, including bacteria found in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1994; 32(2): 335-51.
- Vannuffel P, Gigi J, Ezzedine H, Vandercam B, Delmee M, Wauters G, et al. Specific detection of methicillin-resistant *Staphylococcus* species by multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 1995; 33(11): 2864-7.
- Daghighi Z, Tajbakhsh S, Goudarzi H, Karimi A, Nateghian A, et al. Molecular detection of vanA and vanB genes in vancomycin-resistant enterococcus isolated by polymerase chain reaction from the intestines of children admitted to the intensive care units. *Arch Pediatr Infect Dis* 2014; 2(4): e18414.
- Dagostin S, Formolo T, Giovannini O, Pertot I, Schmitt A. *Salvia officinalis* extract can protect grapevine against *Plasmopara viticola*. *Plant Disease* 2010; 94(5): 575-80.
- Mokale Kognou AL, Ngono Ngane RA, Kuate JR, Koanga Mogtomo ML, Tchinda TA, Mououkeu RS, et al. Antibacterial and antioxidant properties of the methanolic extract of the stem bark of *Pteleopsis hylandron* (Combretaceae). *Chemother Res Pract* 2011; 2011: 218750.
- Attalla M, Owayss A, Mohanny M. Antibacterial activities of bee venom, propolis, and royal jelly produced by three honey bee, *Apis mellifera* L., hybrids reared in the same environmental conditions. *Annals of Agricultural Science, Moshtohor* 2007; 45: 895-902.
- Seyyedmir MR, Soltani HR, Akhoondi Meybodi H, Morshedi A, Fakhri E. Effects of nanosilver dressing on wounds created in rats. *J Isfahan Med Sch* 2012; 29(164): 2073-8. [In Persian].
- Hendizadeh Z S, pourabasi M S, Mirsane S A, Gilasi H. The efficacy of silver dressings in prevention of wound bacterial and fungal infection in skin surgery sternum area in open-heart surgery in Kashan Shahid Beheshti hospital. *Zanko J Med Sci*. 2016; 17(53): 21-30. [In Persian].
- Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. *Burns* 2007; 33(2): 139-48.
- Ki V, Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008; 19(2): 173-84.
- Jafari R, Karbasizade V, Moghim Sh. Frequency and resistance patterns of bacterial isolates from burn wounds infections in Isfahan, Iran. *J Isfahan Med Sch* 2013; 31(246): 1134-40. [In Persian].
- Yaghoobi MJ, Ghorbani G, Soleimani-Zad S, Satari R. Antimicrobial activity of Iranian propolis and its chemical composition. *DARU J Pharm Sci* 2007; 15(1): 45-8.
- Hendi NKK, Naher HS, Al-Charrakh AH. In vitro antibacterial and antifungal activity of Iraqi propolis.

- J Med Plants Res 2011; 5(20): 5058-66.
22. Elbaz GA, Elsayad II. Comparison of the antimicrobial effect of Egyptian propolis vs New Zealand propolis on Streptococcus mutans and lactobacilli in saliva. Oral Health Prev Dent 2012; 10(2): 155-60.
 23. Chamandi G, Olama Z and Holail H. Antimicrobial effect of propolis from different geographic origins in Lebanon. Int J Curr Microbiol App Sci 2015; 4(4): 32842.
 24. Akca AE, Akca G, Topcu FT, Pikdoken ME, Ozgen IS. the comparative evaluation of the antimicrobial effect of propolis with chlorhexidine against oral pathogens: an in vitro study. Biomed Res Int. 2016; 2016: 3627463.
 25. Goldstein EJ, Citron DM, Nesbit CA. Diabetic foot infections. Bacteriology and activity of 10 oral antimicrobial agents against bacteria isolated from consecutive cases. Diabetes Care 1996; 19(6): 638-41.
 26. Lotfy M, Badra G, Burham W, Alenzi FQ. Combined use of honey, bee propolis and myrrh in healing a deep, infected wound in a patient with diabetes mellitus. Br J Biomed Sci 2006; 63(4): 171-3.
 27. Wojtyczka RD, Kepa M, Idzik D, Kubina R, Kabala-Dzik A, Dziedzic A, et al. In vitro antimicrobial activity of ethanolic extract of Polish propolis against biofilm forming Staphylococcus epidermidis strains. Evid Based Complement Alternat Med 2013; 2013: 590703.

Detection of the Effect of Bee Propolis Ethanol Extract against Molecularly Identified Multiple-Drug Resistant Bacterial Isolates in Wounds of Hospitalized Patients in Ahvaz City, Iran

Aida Eidi-Sheikhrobat¹, Nafiseh Sadat Naghavi², Vajiheh Karbasizadeh³

Original Article

Abstract

Background: Multiple-drug resistance (MDR) is one of the medical challenges in medicine. The aim of present study was molecular identification of multiple-drug resistant bacterial isolates in wounds of patients in Ahvaz City, Iran, hospitals, and detection of the effect of bee propolis ethanol extract on these bacteria.

Methods: 120 samples was obtained from bed, burn, and diabetic foot wounds of patients hospitalized in 5 hospitals in Ahvaz City from May to July 2016. Multiple-drug resistant isolates were selected using disk diffusion method and were identified via sequencing 16SrRNA gene. Propolis ethanol extract was prepared using soaking method and its effect as an antibacterial agent was tested on the isolates by well diffusion and microdilution methods.

Findings: 6 multiple-drug resistant isolates including *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, and *Enterococcus faecalis* were identified among 25 antibiotic-resistant isolates from different wounds. The concentration of 25 mg/ml of propolis ethanol extract was effective on Gram-positive bacteria in well diffusion method. In microdilution method, the most sensitivity was seen in *Staphylococcus aureus* with minimum inhibitory concentration (MIC) of 25 mg/ml and minimum bactericidal concentration (MBC) of 50 mg/ml, and then in *Enterococcus faecium*, and *Enterococcus faecalis* minimum inhibitory concentration of 100 mg/ml and minimum bactericidal concentration of 200 mg/ml. Gram-negative bacteria were resistant to all concentrations of extract in both methods.

Conclusion: The isolated multiple-drug resistant Gram-positive bacteria which were from problematic agents in treatment of wounds, showed high sensitivity to propolis ethanolic extract.

Keywords: Wound infection, Antibiotic resistance, Propolis, Antibacterial agent

Citation: Eidi-Sheikhrobat A, Naghavi NS, Karbasizadeh V. **Detection of the Effect of Bee Propolis Ethanol Extract against Molecularly Identified Multiple-Drug Resistant Bacterial Isolates in Wounds of Hospitalized Patients in Ahvaz City, Iran.** J Isfahan Med Sch 2018; 35(463): 1941-8.

1- Department of Microbiology, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Microbiology, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

3- Assistant professor, Department of Bacteriology and Virology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Nafiseh Sadat Naghavi, Email: naghavi@iaufala.ac.ir

اثرات ویتامین B12 بر یادگیری و حافظه‌ی فضایی در مدل بیماری آلزایمر موش‌های صحرایی نر بالغ

نسترن زمانی^۱، احمدعلی معاضدی^۲، آزاده اسکندری^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ویتامین B12 یک ویتامین محلول در آب می‌باشد که اثرات مثبت آن بر شناخت، به تأیید رسیده است. مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی تأثیر ویتامین B12 بر اختلال یادگیری و حافظه‌ی فضایی در مدل بیماری آلزایمر با تخریب الکتریکی هسته‌ی قاعده‌ای مگنوسولولاریس (Nucleus basalis magnocellularis یا NBM) انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه، ۴۹ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد Wistar به هفت گروه کنترل، شاهد تخریب (ورود الکتروود به NBM بدون القای جریان الکتریکی)، تخریب (تخریب الکتریکی دو طرفه‌ی NBM)، حلال (تخریب + سالین ۰/۲ میلی‌لیتر) و تخریب + ویتامین B12 در مقادیر ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم تقسیم شدند. یک هفته بعد، موش‌های صحرایی به مدت ۵ روز با دستگاه ماز Y شکل آموزش دیدند. ۲۵ روز بعد از آموزش، آزمون فراخوانی حافظه برای ارزیابی حافظه‌ی بلند مدت انجام گرفت.

یافته‌ها: تخریب دو طرفه‌ی NBM منجر به کاهش یادگیری فضایی در مقایسه با گروه‌های کنترل و شاهد تخریب گردید ($P < 0/001$). در گروه حلال در مقایسه با گروه تخریب، هیچ تغییری در یادگیری فضایی مشاهده نگردید. همچنین، درمان با ویتامین B12 در گروه‌های تخریب + ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم ویتامین B12 ($P < 0/050$) و تخریب + ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم ویتامین B12 ($P < 0/010$)، موجب افزایش معنی‌دار در یادگیری فضایی گردید. علاوه بر این، بین نتایج روز ۵ آموزش و آزمون فراخوانی حافظه‌ی روز ۳۰ تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: تخریب دو طرفه‌ی NBM موجب اختلال یادگیری فضایی در موش‌های صحرایی می‌گردد، اما ویتامین B12 موجب بهبود یادگیری در این حیوانات گردید.

واژگان کلیدی: ویتامین B12، یادگیری فضایی، هسته‌ی قاعده‌ای مگنوسولولاریس، بیماری آلزایمر

ارجاع: زمانی نسترن، معاضدی احمدعلی، اسکندری آزاده. اثرات ویتامین B12 بر یادگیری و حافظه‌ی فضایی در مدل بیماری آلزایمر موش‌های

صحرایی نر بالغ. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۶۳): ۱۹۵۵-۱۹۴۹

مقدمه

Neurofibrillary tangles یا (NFTs)، کاهش استیل کولین، کاهش نورونی و التهاب می‌باشند (۲). همچنین، نشان داده شده است که استرس اکسیداتیو القا شده به وسیله‌ی یون‌های فلزی نظیر آلومینیوم موجب افزایش تجمع A β و NFTs می‌گردد (۳). استیل‌کولین، نوروترانسمیتری است که توسط نورون‌های کولینرژیک ترشح می‌شود. سیستم کولینرژیک نقش مهمی در یادگیری و حافظه دارد. اهمیت تأثیر نورون‌های کولینرژیک هسته‌ی قاعده‌ای مینرت (Nucleus basalis of Meynert یا NBM) بر حافظه با توجه به این واقعیت که دژنراسیون این نورون‌ها در بیماری آلزایمر صورت

بیماری آلزایمر (Alzheimer's disease یا AD)، شایع‌ترین نوع دمانس است که علائم آن شامل تغییر در خلق و خوی و شخصیت، اختلال حافظه، اختلال در برنامه ریزی و حل مشکلات متداول و اشتباه در مورد مکان و زمان می‌باشد (۱). مطالعات انجام شده، نشان می‌دهند که تغییرات پاتولوژیک در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر شامل رسوب خارج سلولی پپتید آمیلوئید بتا (Beta-amyloid یا AB) به صورت پلاک‌های منتشر، هیپرفسفوریلاسیون پروتئین تاو و تجمع داخل سلولی آن به صورت کلافه‌های نروفیبریلاری

۱- مربی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه پیام‌نور، تهران و دانشجوی دکتری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲- استاد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۳- دانشجوی دکتری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

Email: na_zamani2000@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: نسترن زمانی

روش‌ها

در این مطالعه‌ی تجربی، از موش‌های صحرایی نر بالغ از نژاد Wistar با محدوده‌ی وزنی 20 ± 200 گرم استفاده گردید. موش‌ها در گروه‌های چهارتایی در هر قفس، در خانه‌ی حیوانات با درجه‌ی حرارت کنترل شده (۲۴-۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد) و تحت چرخه‌ی روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند و آب و غذا به مقدار کافی در دسترس داشتند. در انجام این آزمایش‌ها، منشور و موازین اخلاق در پژوهش (کمیته‌ی اخلاق پژوهش وزارت علوم، تحقیقات و فن‌آوری ۱۳۹۰/۵۵/۱۸۰/Q) مبنای کار قرار گرفت. آزمایش‌های رفتاری در دوره‌ی روشنایی و با استفاده از دستگاه ماز Y شکل انجام گرفت. ماده‌ی مورد استفاده ویتامین B12 (Cyanocobalamin CAS Number 68-19-9) بود که از شرکت Sigma تهیه گردید.

گروه‌های مورد مطالعه: موش‌ها به طور تصادفی به هفت گروه ($n = 7$) تقسیم شدند. گروه اول (کنترل) تحت هیچ گونه تزریق یا جراحی قرار نگرفتند. گروه دوم (شاهد تخریب)، تحت جراحی و ورود الکتروود به NBM بدون تخریب این هسته قرار گرفتند. گروه سوم (ضایعه دیده یا مبتلا به بیماری آلزایمر)، که در آنان تحت عمل جراحی استرئوتاکسیک، الکتروود تخریب به صورت دو طرفه وارد NBM شد و با عبور جریان الکتریکی عمل تخریب انجام گردید. گروه چهارم (تخریب + حلال) که تحت عمل جراحی تخریب دو طرفه‌ی NBM قرار گرفتند و بلافاصله بعد از جراحی حلال دارو (سالین) را به میزان ۰/۲ میلی‌لیتر به مدت ۱۰ روز به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت کردند. گروه‌های پنجم، ششم و هفتم (تخریب + مقادیر مختلف ویتامین B12) که تحت عمل جراحی تخریب دو طرفه‌ی NBM قرار گرفتند و بلافاصله بعد از جراحی هر گروه یکی از مقادیر ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم (۱۰) را به صورت تزریق داخل صفاقی به مدت ۱۰ روز، روزی یک بار، دریافت کردند (۱۱). گروه کنترل و سایر گروه‌ها یک هفته بعد از جراحی به مدت ۵ روز متوالی با دستگاه ماز Y شکل آموزش دیدند.

جراحی: موش‌ها جهت تخریب هسته‌ی NBM تحت بیهوشی عمومی با تزریق داخل صفاقی مخلوطی متشکل از ۷۸ میلی‌گرم/کیلوگرم کلروهیدرات کتامین ۱۰ درصد و ۳ میلی‌گرم/کیلوگرم زایلازین ۲ درصد قرار گرفتند (۱۲) و سپس در دستگاه استرئوتاکسی (Stoelting, USA) ثابت شدند. میله‌ی دندانی ۳/۳ میلی‌متر زیر صفر افقی قرار گرفت تا مطابق اطلس، وضعیت مناسب جمجمه حاصل گردد. سپس، موهای پشت سر حیوان از ناحیه‌ی بین چشم‌ها تا گوش‌ها تراشیده و پوست این ناحیه ضد

می‌گیرد و موجب از دست رفتن حافظه در این بیماران می‌گردد، مشاهده شده است (۴).

دستجات نورون‌های کولینرژیک قاعده‌ی مغز جلویی در مغز جوندگان به عنوان هسته‌ی قاعده‌ای مگنوسولولاریس (Nucleus basalis magnocellularis یا NBM) شناخته می‌شوند که معادل هسته‌ی قاعده‌ای مینرت در انسان می‌باشند. مدل‌های حیوانی با تخریب NBM، کاهش در نشانگرهای کولینرژیک شامل سطح استیل‌کولین، آزادسازی و تغییر و تبدیل استیل‌کولین، بازجذب استیل‌کولین، فعالیت استیل‌کولین استراز و تعداد گیرنده‌های کولینرژیک موسکارینی در قشر جلویی را نشان داده اند (۵). از این رو، مدل‌های تخریب هسته‌ی NBM برای مطالعه‌ی نقش سیستم کولینرژیک در هوشیاری و ادراک به کار می‌روند و بر نقص‌های ادراکی ایجاد شده در بیماری آلزایمر دلالت دارند.

مواد مغذی در مسیرهای متابولیکی متفاوتی نقش دارند که اثرات مثبت برخی از آن‌ها شامل ویتامین‌های گروه B بر شناخت، نشان داده شده است. ویتامین B12، ویتامینی محلول در آب می‌باشد که کمبود آن منجر به تجمع هموسیستین (Homocysteine یا Hcy) - یک اسید آمینه‌ی غیر ضروری - می‌گردد (۶).

بررسی‌های انجام شده، نشان می‌دهند که Hcy موجب آسیب DNA و آپوپتوز در سلول‌های عصبی و افزایش تولید $A\beta$ می‌گردد. همچنین، نشان داده شده است که آسیب نورونی القا شده توسط Hcy در نواحی خاصی از مغز نظیر هیپوکامپ که در فرایند یادگیری و حافظه نقش دارند، صورت می‌گیرد (۷). علاوه بر این، ارتباط بین غلظت بالای Hcy و غلظت پایین ویتامین B12 با نقص شناختی و آتروفی قشر مغز و هیپوکامپ نشان داده شده است (۸). سطوح بالای Hcy در گردش خون هیپرهومیوسیستینمی (Hyperhomocysteinemia) یا HHcy نامیده می‌شود. مطالعات انجام شده نشان می‌دهند که HHcy در پیشرفت بیماری‌های نورودژنراتیو نظیر آلزایمر نقش دارد (۹).

با توجه به تأثیر HHcy در پیشرفت بیماری‌های نورودژنراتیو و همچنین، با در نظر گرفتن ارتباط بین غلظت بالای Hcy و غلظت پایین ویتامین B12 با نقص شناختی و آتروفی قشر مغز و هیپوکامپ و اثرات Hcy بر آسیب نورونی نواحی خاصی از مغز مانند هیپوکامپ و نیز با توجه به این که تأثیر تزریق داخل صفاقی ویتامین B12 بلافاصله بعد از القای مدل آلزایمر بر یادگیری فضایی بررسی نشده بود، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر ویتامین B12 بر یادگیری و حافظه‌ی فضایی موش‌های صحرایی نر بالغ پس از القای مدل آلزایمر از طریق تخریب الکتریکی دو طرفه‌ی NBM انجام شد.

یک فاصله‌ی زمانی کوتاه (۵ ثانیه) موش فرصت داشت تا از محل تاریک خارج و وارد بازوی روشن شود؛ در این صورت، ورود موش به بازوی روشن به عنوان انتخاب صحیح محسوب می‌شد. در غیر این صورت، بعد از ۵ ثانیه به پاهای موش شوکی داده می‌شد که در این صورت ورود به بازوی روشن به عنوان انتخاب صحیح و ورود به بازوی تاریک به عنوان انتخاب غلط محسوب می‌گردید. بر اساس جدول تصادفی در هر روز به هر موش ۳۰ بار آموزش داده می‌شد و در پایان هر جلسه، تعداد پاسخ صحیح محاسبه می‌گردید. جلسات آموزش به مدت ۵ روز متوالی ادامه می‌یافت تا موش‌ها به معیار پاسخ صحیح برسند؛ یعنی از ۳۰ بار آموزش در روز حداقل ۲۶ بار انتخاب صحیحی داشته باشند.

آزمون: ۲۵ روز بعد از آموزش، آزمون فراخوانی حافظه برای ارزیابی حافظه‌ی بلند مدت انجام گرفت. در این آزمون، حافظه‌ی هر کدام از حیوانات در روز ۳۰ به صورت یک جلسه در دستگاه ماز Y شکل مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج آن با نتایج روز ۵ آموزش مقایسه گردید (۱۳).

آنالیز آماری: نتایج حاصل از این پژوهش به صورت توصیفی و تحلیلی با استفاده از نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) بررسی گردید. به منظور مقایسه‌ی میانگین تعداد پاسخ صحیح در گروه‌های مختلف و تعیین این که آیا گروه‌ها با یکدیگر اختلاف دارند یا نه، از آزمون Repeated measures ANOVA و آزمون تکمیلی Tukey استفاده گردید. مقایسه‌ی گروه‌های مختلف در ۵ روز متوالی آموزش با آزمون One-way ANOVA، آزمون تکمیلی Tukey و آزمون Independent t انجام شد. در این بررسی، $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

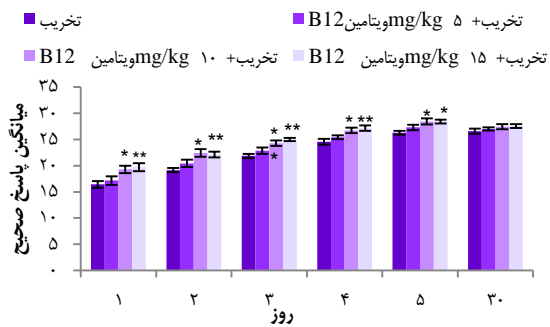
یافته‌ها

در این مطالعه، نتایج حاصل از آزمون Repeated measures ANOVA نشان داد که گروه، زمان و اثر متقابل گروه و زمان، تأثیر معنی‌داری بر یادگیری فضایی دارد ($P < 0/001$). در مقایسه‌ی گروه‌های مختلف در ۵ روز متوالی آموزش با روش One-way ANOVA، نشان داده شد که میزان یادگیری فضایی بین گروه کنترل و شاهد تخریب در هیچ کدام از روزها تفاوت معنی‌داری نداشت. از طرف دیگر، میزان یادگیری فضایی بین گروه‌های کنترل و تخریب در روزهای اول، دوم، سوم، چهارم و پنجم ($P < 0/001$) تفاوت معنی‌داری داشت که بیانگر این مسأله است که تخریب دوطرفه‌ی NBM منجر به کاهش یادگیری فضایی نسبت به گروه کنترل می‌شود. علاوه بر این، بین میانگین پاسخ صحیح روز پنجم آموزش و آزمون فراخوانی حافظه‌ی روز ۳۰، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (شکل ۱).

عفونی شد. با کمک اسکالپل، یک برش طولی در پوست ناحیه‌ی پشت سر حیوان داده شد و بعد از کنار زدن بافت‌های پیوندی محل مورد نظر با نرمال‌سالین تمیز گردید تا درزهای جمجمه نمایان گردد. مختصات مورد استفاده برای NBM طبق اطلس Paxinos و Watson عبارت از $AP = -1/3$ از برگما، $ML = \pm 2/8$ از خط وسط و $DV = -7/6$ از سطح سخت شامه بودند. با استفاده از دستگاه ایجاد کننده‌ی ضایعه (Lesion Making Device, UGO Basile) پس از قرار گرفتن الکتروود در نقطه‌ی مورد نظر با عبور جریان الکتریکی مستقیم با شدت ۰/۵ میلی‌آمپر به مدت ۳ ثانیه (۱۲)، NBM در هر دو نیمکره‌ی مغزی به صورت الکتریکی تخریب گردید. پس از دوره‌ی بهبودی (یک هفته) آموزش در دستگاه ماز Y شکل به مدت ۵ روز آغاز گردید.

دستگاه ماز Y شکل: بررسی روند یادگیری و حافظه در مدل‌های آزمایشگاهی، بر اساس دو روش تنبیه (دریافت شوک یا احساس ناخوشایند) و تشویق (دریافت پاداش مثل آب و غذا) توسط مازهای متنوعی انجام می‌شود. با توجه به تداخل احتمالی برخی داروها در مکانیسم اشتها، به نظر می‌رسد برای بررسی تأثیر داروها بر روند یادگیری، روش تنبیه مناسب‌تر می‌باشد و با توجه به این که هیپوکامپ در حافظه‌ی فضایی نقش عمده‌ای دارد، در این تحقیق از دستگاه ماز Y شکل برای بررسی یادگیری و حافظه‌ی فضایی استفاده گردید (۱۳). این دستگاه به شکل Y است و دارای سه بازوی بسیار مشابه به ابعاد $17/5 \times 60$ سانتی‌متر مربع و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر و از جنس شیشه‌ی شفاف است. کف هر شاخه، میله‌های آب‌کاری کروم-نیکل به فواصل ۱ سانتی‌متر از هم قرار گرفته‌اند که به دو طرف دیواره نصب شده‌اند. احساس ناخوشایند (شوک الکتریکی) توسط دستگاه و از طریق این میله‌ها به حیوان منتقل می‌شود. در انتهای هر بازو، یک منبع نوری (لامپ ۱۲ ولت) نصب گردیده است. سطح بالای دستگاه نیز توسط سرپوش‌های کشویی مسدود شده است تا از خروج حیوان در حین آموزش جلوگیری به عمل آید. در دستگاه کنترلی، مشخصات تحریک نظیر طول تحریک، فرکانس تحریک، فاصله‌ی زمانی بین روشن شدن لامپ و اعمال تحریک، فاصله‌ی زمانی بعد از عمل تحریک و شمارش تعداد دفعات تحریک قابل تنظیم است. دستگاه باید در یک محیط تاریک، آرام و بدون سر و صدا قرار گیرد.

آموزش: در روز اول آموزش، ابتدا حیوان درون ماز قرار می‌گرفت و به مدت ۱۵ دقیقه اجازه داده می‌شد تا آزادانه درون ماز حرکت کند و با شکل ظاهری ماز آشنا شود. سپس، از بازویی که حیوان در آن قرار داشت، آموزش آغاز می‌گردید. انتخاب بازوها بر اساس جدول تصادفی صورت می‌گرفت. با فشار دادن یک دکمه روی دستگاه کنترلی، چراغ یکی از بازوهای ماز روشن می‌شد که در

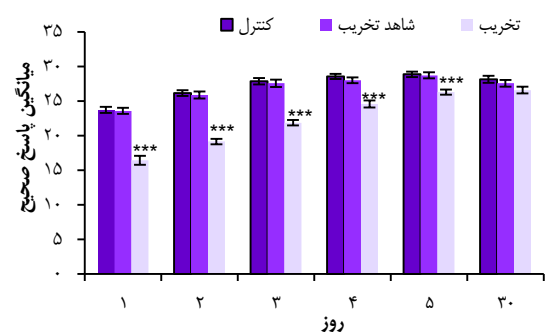


شکل ۳. مقایسه‌ی میانگین پاسخ صحیح بین گروه تخریب با گروه‌های تخریب + ویتامین B12 در مقادیر ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم در روزهای ۱-۵ و روز ۳۰ با روز ۵ آموزش در موش‌های صحرایی نر بالغ (*n = ۷, P < ۰/۰۵۰)

بحث

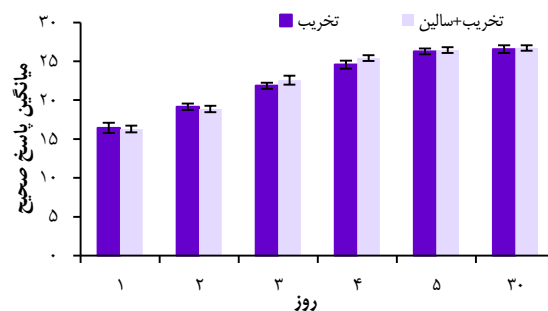
این مطالعه به بررسی تأثیر تزریق داخل صفاقی ویتامین B12، پس از تخریب الکتریکی دو طرفه‌ی NBM و القای مدل آلزایمر، بر فرایند یادگیری و حافظه‌ی فضایی پرداخته است. سیستم کولینرژیک مغز، یک سیستم حیاتی برای پردازش اطلاعات و اعمال شناختی می‌باشد. در مغز پستانداران دستجات سلول‌های کولینرژیک NBM و نواحی سپتوم میانی، انشعابات خود را به هیپوکامپ آمیگدال و قشر می‌فرستند (۱۴). تخریب نورون‌های کولینرژیک NBM در بیماران مبتلا به آلزایمر به عنوان علت اصلی کاهش حافظه در این بیماران شناخته شده است (۱۵). علاوه بر این، نشان داده شده است که فعالیت کولین استیل ترانسفراز (Choline acetyltransferase یا ChAT) با غلظت Aβ در بیماران مبتلا به آلزایمر به طور معنی‌داری رابطه‌ی معکوس دارد (۱۶). در این پژوهش، مقایسه‌ی نتایج بین گروه کنترل و تخریب دو طرفه‌ی NBM نشان داد که تخریب دو طرفه‌ی این هسته، باعث کاهش معنی‌دار در فرایند یادگیری فضایی می‌گردد (شکل ۱). در مطالعات دبیر و همکاران نیز تخریب الکتریکی دو طرفه‌ی NBM، موجب کاهش پاسخ‌های درست در آزمون اکتساب در ماز شعاعی هشت بازویی گردید (۱۷).

همچنین، در مطالعه‌ی هویدا و همکاران نشان داده شد که تزریق ایبوتونیک اسید در NBM موجب کاهش حافظه‌ی فضایی در آزمون ماز آبی موریس می‌گردد (۱۸). مطالعه‌ی حسینی و همکاران نیز نشان می‌دهند که تزریق ایبوتونیک اسید در NBM موجب نقص در آزمون اکتساب و فراخوان در یادگیری احترازی غیر فعال می‌گردد (۱۹) که این نتایج هم‌راستا با نتایج به دست آمده در پژوهش حاضر می‌باشند. از طرف دیگر، مقایسه‌ی نتایج بین گروه کنترل و شاهد تخریب نشان داد که ورود الکتروود به NBM بدون تخریب این هسته، اثری بر یادگیری فضایی ندارد و این نشان می‌دهد که مراحل مختلف



شکل ۱. مقایسه‌ی میانگین پاسخ صحیح بین گروه کنترل با گروه‌های شاهد تخریب و تخریب در روزهای ۱-۵ و روز ۳۰ با روز ۵ آموزش در موش‌های صحرایی نر بالغ (***) (n = ۷, P < ۰/۰۰۱)

همچنین، مقایسه‌ی میزان یادگیری فضایی بین گروه‌های تخریب و تخریب + حلال در هیچ کدام از روزها تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. علاوه بر این، در این گروه‌ها بین میانگین پاسخ صحیح روز ۵ آموزش و آزمون فراخوانی حافظه‌ی روز ۳۰ اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (شکل ۲).



شکل ۲. مقایسه‌ی میانگین پاسخ صحیح بین گروه تخریب با گروه تخریب + حلال در روزهای ۱-۵ و روز ۳۰ با روز ۵ آموزش در موش‌های صحرایی نر بالغ (n = ۷)

همچنین، مقایسه‌ی میزان یادگیری فضایی بین گروه‌های تخریب و تخریب + ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم ویتامین B12 در روزهای ۱-۵، اختلاف معنی‌داری را نشان نداد، اما بین گروه‌های تخریب و تخریب + ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم ویتامین B12 در روزهای اول، سوم، چهارم، پنجم (P < ۰/۰۵۰) و دوم (P < ۰/۰۱۰) اختلاف معنی‌داری وجود داشت. همچنین، بین گروه‌های تخریب و تخریب + ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم ویتامین B12 در روزهای اول، دوم، سوم، چهارم (P < ۰/۰۱۰) و پنجم (P < ۰/۰۵۰) اختلاف معنی‌داری وجود داشت. علاوه بر این، در این گروه‌ها بین میانگین پاسخ صحیح روز ۵ آموزش و آزمون فراخوانی حافظه‌ی روز ۳۰، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (شکل ۳).

می‌یابد (۲۵). این در حالی است که مطالعه‌ی Ellinson و همکاران در افراد بالای ۶۰ سال ارتباطی را بین سطوح سرمی ویتامین B12 و اختلال شناختی نشان نمی‌دهد (۲۶). نتایج حاصل از مطالعه‌ی Ho و همکاران نشان می‌دهد که Hcy موجب افزایش اثرات Aβ در ورود کلسیم به سیتوزول و آپوپتوز نورونی می‌گردد (۲۷).

نشان داده شده است که مکمل‌های رژیم‌ی فولات، ویتامین B12 و B6 سطوح Hcy را کاهش می‌دهند و به طور معکوس کمبود آن‌ها منجر به HHcy می‌گردد. چندین مکانیسم برای توضیح ارتباط بیولوژیکی بین پاتوژن AD و HHcy پیشنهاد شده است که از آن جمله تأثیر HHcy در ایجاد سمیت تحریکی از طریق گیرنده‌های گلوتامات، افزایش استرس اکسیداتیو و تغییر در متیلاسیون DNA از طریق مداخله در بازسازی DNA و ایجاد آپوپتوز می‌باشد. همچنین، نشان داده شده است که HHcy در موش‌های مدل آلزایمر، موجب افزایش تولید آمیلوئید می‌گردد (۲۸). علاوه بر این، فعالیت تاو کینازهایی مثل Cdk5 که منجر به رسوب کلافه‌های نروفیبریلاری می‌گردند نیز از جمله اثرات سوء هموسیستئین می‌باشد (۲۹). نتایج پیش‌گفته، همسو با نتایج مطالعه‌ی حاضر می‌باشند. بنابراین، در مطالعه‌ی حاضر نیز به نظر می‌رسد که بعد از القای مدل آلزایمر به روش تخریب الکتریکی NBM که در آن بخش عمده‌ای از نورون‌های کولینرژیک قاعده‌ی مغز جلویی حذف می‌گردند، ویتامین B12 به احتمال زیاد از طریق کاهش TNF-α، افزایش سطح استیل‌کولین، کاهش سمیت تحریکی، کاهش استرس اکسیداتیو و کاهش آپوپتوز، موجب افزایش یادگیری فضایی می‌گردد.

در این مطالعه، سطح هموسیستئین و استیل‌کولین و همچنین، میزان استرس اکسیداتیو در بافت مغزی بررسی نشده است که پیشنهاد می‌شود مطالعات بیشتری در این زمینه انجام شود.

نتیجه‌گیری نهایی این که ویتامین B12 یک مکمل رژیم‌ی است که از طریق کاهش استرس اکسیداتیو، کاهش تولید آمیلوئید و کلافه‌های نروفیبریلاری و همچنین، کاهش TNF-α موجب محافظت عصبی در بسیاری از مدل‌ها می‌گردد. نتایج حاصل از این بررسی نشان می‌دهند که تزریق داخل صفاقی ویتامین B12 به مدت ۱۰ روز پس از القای مدل آلزایمر به صورت وابسته به مقدار در موش‌های صحرایی نر بالغ موجب بهبود یادگیری فضایی در دستگاه ماز Y شکل می‌گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز به جهت همکاری و مساعدت در انجام این مطالعه اعلام می‌دارند.

بیهوشی، جراحی و ورود الکتروود به NBM بدون ایجاد تخریب، اثری بر یادگیری فضایی در موش‌های صحرایی ندارد. همچنین، مقایسه‌ی نتایج بین دو گروه تخریب و تخریب + سالین نشان داد که سالین (حلال دارو) هیچ‌گونه تأثیری بر یادگیری فضایی ندارد.

در مقایسه‌ی بین گروه تخریب با گروه‌های تخریب + مقادیر مختلف ویتامین B12 با آزمون One-way ANOVA نشان داده شد که ویتامین B12 در مقادیر ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، موجب افزایش معنی‌داری در یادگیری فضایی در مدل بیماری آلزایمر با تخریب NBM می‌گردد. مقادیر ویتامین B12 بر اساس مطالعات انجام شده‌ی پیشین (۱۰) انتخاب شدند. در مطالعه‌ی موسوی و همکاران، نشان داده شد که تیمار ویتامین B12 با مقادیر ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت وابسته به مقدار، موجب کاهش عامل نکروز تومور آلفا (Tumor necrosis factor-alpha یا TNF-α) در موش‌های صحرایی آنسفالیت آلرژیک تجربی (Experimental autoimmune encephalomyelitis یا EAE)، مدلی حیوانی برای بیماری (MS) multiple sclerosis، می‌گردد (۱۰).

همچنین، در برخی مطالعات نشان داده شده است که کمبود ویتامین B12 منجر به تولید بیش از حد TNF-α در موش‌های صحرایی و انسان می‌گردد (۲۱-۲۰). علاوه بر این، در یک بررسی نشان داده شد که در افراد با تولید بیشتر اینترلوکین ۱ (Interleukin-1 یا IL-1) و TNF-α در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی در مقایسه با افراد با کمترین درصد تولید سیتوکاین، خطر ابتلا به آلزایمر بیشتر است (۲۲). در بررسی‌های Hung و همکاران، نشان داده شد که تخریب سپتوم میانی با تزریق ایبوتونیک اسید، موجب کاهش سطح استیل‌کولین و افزایش فعالیت پروتئین کیناز C (Protein kinase C یا PKC) در هیپوکامپ می‌گردد که در این بررسی، مکمل رژیم‌ی فسفاتیدیل کولین + ویتامین B12 موجب غلبه بر این شرایط پاتوفیزیولوژیک گردید (۲۳).

در مطالعه‌ی دیگری Hung و همکاران نشان دادند که در موش‌هایی که فرایند پیری در آن‌ها تسریع شده است (Senescence-accelerated mouse یا SAM)، مکمل رژیم‌ی فسفاتیدیل کولین + ویتامین B12 موجب افزایش فعالیت PKC در هیپوکامپ و افزایش دوکوزاهگزانوئیک اسید (Docosahexaenoic acid یا DHA) در مغز می‌گردد که در این مطالعه، اثرات مفید مکمل رژیم‌ی فسفاتیدیل کولین + ویتامین B12 به فعال شدن سیستم کولینرژیک نسبت داده شد (۲۴). در یک بررسی نشان داده شد که آتروفی مغزی در افراد مسن با اختلال شناختی خفیف که منجر به بیماری آلزایمر می‌گردد، طی درمان با ویتامین B و کاهش Hcy بهبود

References

- Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2011; 7(3): 137-52.
- Nisbet RM, Polanco JC, Ittner LM, Gotz J. Tau aggregation and its interplay with amyloid-beta. *Acta Neuropathol* 2015; 129(2): 207-20.
- Puzzo D, Gulisano W, Arancio O, Palmeri A. The keystone of Alzheimer pathogenesis might be sought in Abeta physiology. *Neuroscience* 2015; 307: 26-36.
- Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr Neuroparmacol* 2016; 14(1): 101-15.
- Rabiei Z, Asgharzadeh S, Bigdeli M. Medicinal herbs effective in the treatment of the alzheimer's disease. *J Babol Univ Med Sci* 2015; 17(3): 51-9. [In Persian].
- Oulhaj A, Jermeren F, Refsum H, Smith AD, de Jager CA. Omega-3 fatty acid status enhances the prevention of cognitive decline by B vitamins in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2016; 50(2): 547-57.
- Thomas P, Fenech M. Buccal Cytome Biomarkers and their association with plasma folate, vitamin B12 and homocysteine in Alzheimer's disease. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2015; 8(2): 57-69.
- Lee YM, Ha JK, Park JM, Lee BD, Moon E, Chung YI, et al. Apolipoprotein E genotype modulates effects of vitamin B12 and homocysteine on grey matter volume in Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics* 2016; 16(1): 3-11.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346(7): 476-83.
- Mousavi M, Karimi A, Goroie M. Effect of protective of vitamin B12 on Lewiss rats with experimental allergic encephalomyelitis a model for multiple sclerosis. *Journal of Animal Physiology and Development* 2018; 4(3): 49-54. [In Persian].
- Karimi A, Goroie M. Effect alcoholic extract of *Kellussia odoratissima* and B12 on markers of inflammation in rats induced experimental auto immune encephalomyelitis. *Journal of Animal Physiology and Development* 2015; 8(2): 43-50. [In Persian].
- Ashkavandi S, Moazedi A A, Semnani S, Eshagh-Harooni H, Mohammadi T, Pourmehdi-Brojeni M. The effect of methylprednisolone on spatial learning and memory in adult male rats using an experimental model of Alzheimer's disease. *Feyz* 2015; 19(2): 102-10. [In Persian].
- Hoveida RI, Moazedi AA, Rasekh A. The Effect of intrahippocampal CA1 area injection of estradiol benzoate on the spatial learning and memory in adult male rats. *Modares J Med Sci Pathol* 2005; 7(2): 115-24. [In Persian].
- Nyakas C, Granic I, Halmy LG, Banerjee P, Luiten PG. The basal forebrain cholinergic system in aging and dementia. Rescuing cholinergic neurons from neurotoxic amyloid-beta42 with memantine. *Behav Brain Res* 2011; 221(2): 594-603.
- Bales KR, Tzavara ET, Wu S, Wade MR, Bymaster FP, Paul SM, et al. Cholinergic dysfunction in a mouse model of Alzheimer disease is reversed by an anti-A beta antibody. *J Clin Invest* 2006; 116(3): 825-32.
- Laursen B, Mork A, Plath N, Kristiansen U, Bastlund JF. Cholinergic degeneration is associated with increased plaque deposition and cognitive impairment in APP^{swe}/PS1^{de9} mice. *Behav Brain Res* 2013; 240: 146-52.
- Dabir N, Moazedi A, Haghparast A, Khajepour L, Akhoond M. Effects of estrogen therapy on cognitive performance deficit induced by nucleus basalis magnocellularis lesion: Animal model of Alzheimer's disease. *J Isfahan Med Sch* 2016; 34(370): 64-73. [In Persian].
- Hoveida R, Alaei H, Oryan S, Ghavipankeh H. Effects of exercise on spatial memory deficits induced by nucleus basalis magnocellularis lesions. *Physiol Pharmacol* 2009; 13(3): 319-27.
- Hosseini N, Alaei H, Reisi P, Radahmadi M. The effect of treadmill running on passive avoidance learning in animal model of Alzheimer disease. *Int J Prev Med* 2013; 4(2): 187-92.
- Peracchi M, Bamonti CF, Pomati M, De Francesch M, Scalabrino G. Human cobalamin deficiency: alterations in serum tumour necrosis factor-alpha and epidermal growth factor. *Eur J Haematol* 2001; 67(2): 123-7.
- Scalabrino G, Carpo M, Bamonti F, Pizzinelli S, D'Avino C, Bresolin N, et al. High tumor necrosis factor-alpha [corrected] levels in cerebrospinal fluid of cobalamin-deficient patients. *Ann Neurol* 2004; 56(6): 886-90.
- Tan ZS, Beiser AS, Vasan RS, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris TB, et al. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: The Framingham Study. *Neurology* 2007; 68(22): 1902-8.
- Hung MC, Shibasaki K, Nishizono S, Sato M, Ikeda I, Masuda Y, et al. Ibotenic acid-induced lesions of the medial septum increase hippocampal membrane associated protein kinase c activity and reduce acetylcholine synthesis: prevention by a phosphatidylcholine/vitamin B12 diet. *J Nutr Biochem* 2000; 11(3): 159-64.
- Hung MC, Shibasaki K, Yoshida R, Sato M, Imaizumi K. Learning behaviour and cerebral protein kinase C, antioxidant status, lipid composition in senescence-accelerated mouse: influence of a phosphatidylcholine-vitamin B12 diet. *Br J Nutr* 2001; 86(2): 163-71.
- Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010; 5(9): e12244.
- Ellinson M, Thomas J, Patterson A. A critical evaluation of the relationship between serum vitamin B, folate and total homocysteine with cognitive impairment in the elderly. *J Hum Nutr Diet* 2004; 17(4): 371-83.
- Ho PI, Collins SC, Dhitavat S, Ortiz D, Ashline D, Rogers E, et al. Homocysteine potentiates beta-amyloid neurotoxicity: role of oxidative stress. *J Neurochem* 2001; 78(2): 249-53.
- Zhuo JM, Pratico D. Acceleration of brain amyloidosis in an Alzheimer's disease mouse model by a folate, vitamin B6 and B12-deficient diet. *Exp Gerontol* 2010; 45(3): 195-201.
- Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B Vitamins, and cognitive impairment. *Annu Rev Nutr* 2016; 36: 211-39.

The Effects of Vitamin B12 on Spatial Learning and Memory in Adult Male Rats Model of Alzheimer's Disease

Nastaran Zamani¹, Ahmad Ali Moazedi², Azadeh Eskandary³

Original Article

Abstract

Background: Vitamin B12 is a water-soluble vitamin shown to have a positive effect on cognition. This study aimed to examine the effect of Vitamin B12 on spatial learning and memory in electrical lesion model of nucleus basalis magnocellularis (NBM) of Alzheimer's disease.

Methods: 49 adult male Wistar rats were divided into seven groups of control, sham (the electrode was entered into the nucleus basalis magnocellularis with no lesion), lesion (which received bilateral electric lesions of nucleus basalis magnocellularis), vehicle (lesion + 0.2 ml saline), and lesion + vitamin B12 (5, 10, and 15 mg/kg intraperitoneally). After one week, the rats were trained to perform the Y-maze task for five days. 25 days after training, a retention test was performed to determine long-term memory.

Findings: Bilateral nucleus basalis magnocellularis lesion reduced spatial learning in comparison with control and sham groups ($P < 0.001$ for both). There was no effect on spatial learning in vehicle group compared with the lesion group. Treatment with vitamin B12 in groups of lesion + 10 mg/kg vitamin B12 ($P < 0.05$), and lesion + 15 mg/kg vitamin B12 ($P < 0.010$) significantly improved spatial learning. Moreover, no significant difference was observed between the results in the 5th day of training, and memory retention of the 30th day.

Conclusion: Our findings indicated that the bilateral nucleus basalis magnocellularis lesion impaired spatial learning in rats, but vitamin B12 improved the learning in them.

Keywords: Vitamin B12, Spatial learning, Nucleus basalis magnocellularis, Alzheimer's disease

Citation: Zamani N, Moazedi AA, Eskandary A. **The Effects of Vitamin B12 on Spatial Learning and Memory in Adult Male Rats Model of Alzheimer's Disease.** J Isfahan Med Sch 2018; 35(463): 1949-55.

1- Lecturer, Department of Biology, School of Science, Payame Noor University, Tehran AND PhD Student, Department of Biology, School of Science, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

2- Professor, Department of Biology, School of Science, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

3- PhD Student, Department of Biology, School of Science, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Corresponding Author: Nastaran Zamani, Email: na_zamani2000@yahoo.com

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@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 Moghisi** 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 Razmj** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; razmj@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. 463, 3rd Week March 2018

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

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.