

اثر دفروکسامین در بقاء موش‌های مبتلا به پرتونیت القائی

نویسندگان:

محمدصادق صنیع جهرمی*^۱، سیدمحمد حسینی‌پناه^۲، پوران حاجیان^۳

۱- بخش بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران
 ۲- بخش علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
 ۳- بخش بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

فصلنامه دانشگاه علوم پزشکی جهرم، دوره دهم، شماره یک، بهار ۱۳۹۱

چکیده:

مقدمه: اکسیداتیو یکی از عوامل اصلی آسیب سلولی، نارسایی عضو و مرگ در سپسیس است؛ از این رو داروی دفروکسامین - آنتی اکسیدان جمع‌کننده آهن و جمع‌کننده بالقوه رادیکال آزاد به عنوان گزینه‌ای جذاب برای درمان دارویی در سندرم سپتیک مطرح است. در این مطالعه اثر دارو روی بقاء موش‌های سپتیک بررسی شد.

روش کار: در ۲۰ سر موش صحرائی نر به روش بستن سکوم و پانکچر آن (CLP) پرتونیت القاء شد. سپس با انتخاب تصادفی به یک گروه ده تایی از آن‌ها دو دفعه دفروکسامین (دوز نهایی: 40 mg/kg) زیرپوستی و به گروه ده تایی دیگر دارونما (نرمال سالین) داده شد. دو گروه ده تایی دیگر نیز به عنوان گروه کنترل سالم و گروه جراحی بدون پرتونیت در نظر گرفته شدند. همه موش‌ها در شرایط یکسان از نظر سلامتی، محیط زندگی و تغذیه قرار داشتند. زمان فوت موش‌ها ثبت شد.

یافته‌ها: دفروکسامین باعث افزایش بارز زمان بقاء موش‌های مبتلا به پرتونیت القایی در مقایسه با گروه دارونما شد. این تفاوت از لحاظ آماری معنادار بود.

نتیجه‌گیری: درمان با دفروکسامین به طور بارزی بقاء را در موش‌های سپتیک افزایش می‌دهد.

واژگان کلیدی: دفروکسامین، بقاء، موش، پرتونیت

مقدمه:

بیماری‌های عفونی همیشه همراه انسان بوده‌اند به طوری که هیچ مقطعی از تاریخ را نمی‌توان عاری از این بیماری‌ها و واگیردار یافت. این بیماری‌ها، قبل از شناخت عوامل بیماری‌زا و روش‌های پیشرفته تشخیص و درمان اغلب به اپیدمی‌های وسیع و حتی پاندمی تبدیل می‌شدند که تلفات و خسارات جانی و مالی فراوانی را به دولت‌ها تحمیل می‌کردند. امروزه تا حدود زیادی عوامل بیماری‌زای آن‌ها شناخته شده‌اند، راه‌های انتقالشان مشخص و چگونگی درمان اکثر آن‌ها نیز معلوم شده است. امروزه آن عفونت‌های همه‌گیری که زمانی میلیون‌ها انسان را به کام مرگ می‌کشاند، به طور کامل از بین رفته‌اند. اما با این وجود، هنوز هم بیماری‌های عفونی یک چالش بزرگ و پردردسر برای دنیای پزشکی محسوب می‌شوند [۱]. سپسیس

شدید و شوک ناشی از آن از موارد اورژانس پزشکی محسوب می‌شوند که باید هرچه سریع‌تر درمان تهاجمی آن‌ها با کمک آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف بر اساس شایع‌ترین گونه‌های موجود در منطقه آغاز شود [۲]. یکی از موارد پاتولوژیکی که در جریان سپسیس رخ می‌دهد آسیب‌های اکسیداتیو است که طی سال‌های اخیر مورد توجه محققین بوده است. مواد اکسیدان با جابه‌جایی الکترون‌های مدار اتم‌های مواد موجود در بدن میزبان، باعث وخیم‌تر شدن وضعیت وی می‌شوند. یکی از این مواد، آهن موجود در بدن است. O_2^- به نسبت ناپایدار با پروتئینی که قدرت انتقال گروه‌های فلزی از جمله آهن و سولفور را دارد واکنش می‌دهد و منجر به تغییر در عملکرد سلولی می‌شود. از طرفی، داروی دفروکسامین با نام تجاری دسفرال به عنوان یک جمع‌کننده آهن (Iron Chelator) از سطح بدن عمل می‌کند و

* نویسنده مسئول، آدرس: جهرم، خیابان ولی عصر، بیمارستان پیمانیه

تلفن تماس: ۰۹۱۷۷۰۰۲۵۹۹، پست الکترونیک: sadegh_532@yahoo.com

تاریخ اصلاح: ۱۳۹۰/۰۹/۲۳

تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۱۰/۰۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۱۰/۲۰

قرار گرفته و بدون انجام روش CLP، هیچ‌گونه دارویی دریافت نکردند. هدف از در نظر گرفتن این گروه بررسی تأثیر استرس جراحی و انسزیون روی مدت زمان بقاء موش‌ها بود. گروه سوم (گروه دفروکسامین) پس از انجام عمل جراحی و CLP در دو نوبت، بی درنگ بعد از عمل و شش ساعت بعد از آن، مقدار بیست میلی گرم به از هر کیلوگرم وزن بدن داروی دفروکسامین دریافت کردند. گروه چهارم (گروه دارونما) پس از انجام عمل جراحی و CLP در دو نوبت، بی درنگ بعد از عمل و شش ساعت بعد از آن، دارونما (نرمال سالین) دریافت کردند. علت انتخاب نرمال سالین به عنوان دارونما شباهت ترکیب آن با سرم فیزیولوژیک بدن و نیز استفاده از آن در سایر مطالعات مشابه بود. به منظور جلوگیری از هر گونه خطای احتمالی در مطالعه از روش دوسو کور استفاده شد و تا انتهای جمع آوری داده‌ها متصدی آزمایشگاه و مجریان تحقیق از تعلق نمونه‌ها در هر گروه بی‌اطلاع بودند.

در نهایت برای بررسی اثر دفروکسامین بر مدت بقاء موش‌های مبتلا به پرتونیت القایی، میانگین عمر چهار گروه پس از انجام آزمایشات با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه از طریق نرم افزار SPSS مقایسه شد.

یافته‌ها:

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد طول مدت بقاء در موش‌های گروه اول هیچ تفاوتی با عمر موش‌های سالم و طبیعی (عمر طبیعی یک موش سالم ۲۱۶۰۰ ساعت است) نداشته است که مبین عدم وجود شرایط مخدوش کننده مثل بیماری و مشکلات تغذیه‌ای است. موش‌های گروه دوم که فقط تحت انسزیون جراحی قرار گرفته بودند نیز از نظر طول مدت بقاء هیچ تفاوتی با موش‌های سالم و طبیعی نداشتند که نشان می‌دهد ایجاد انسزیون جراحی باعث کاهش عمر موش و اختلال در تحلیل نتایج تحقیق نمی‌شود. مدت بقاء ۴۰ درصد از موش‌های گروه سوم که تحت انسزیون و CLP قرار گرفته و با فواصل زمانی مشخص داروی دفروکسامین دریافت کرده بودند، طبیعی و بقیه بعد از ۷۲-۹۶ ساعت مرده بودند (نمودار ۱). طول مدت بقاء در گروه چهارم که تحت انسزیون و CLP قرار گرفته و با فواصل زمانی منظم دارونما دریافت کرده بودند، ۳۰-۴۲ ساعت بود (نمودار ۲).

در مقایسه میانگین مدت زمان بقاء این چهار گروه از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد که معنادار بودن با مقادیر $F=۳۶/۱۳۸$ و $p=۰/۰۰۱$ نشان دهنده وجود تفاوت بین میانگین‌های مدت زمان بقاء است (جدول ۱). برای بررسی تمایز تفاوت در بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی شفه استفاده شد.

در بیماران تالاسمی هم که تزریقات مکرر خون و در نتیجه سطح آهن سرمی بالایی دارند به منظور کاهش بار آهن اضافی بدن استفاده می‌شود [۳].

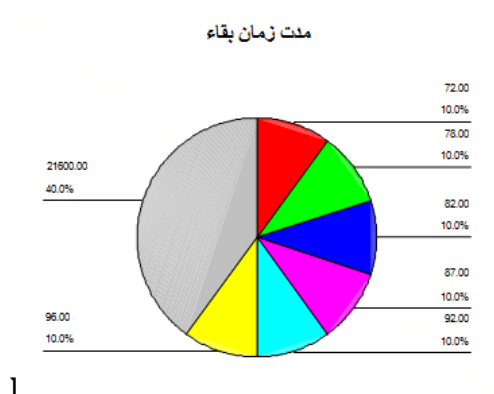
در مطالعه‌ای روی موش‌های صحرایی ابتدا با استفاده از تزریق لیپوپلی ساکارید در راه‌های هوای آن‌ها ایجاد آسیب ریوی کرده و پس از گروه‌بندی آن‌ها، به یک گروه داروی N-استیل سیستئین به همراه دفروکسامین به صورت زیر جلدی با فواصل منظم داده شد. در پایان در این گروه کم‌ترین استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری مشاهده شد و پاسخ‌های التهابی و پاتولوژی آلوئولار ایجادشده به وسیله لیپوپلی ساکارید در حداقل میزان خود بود [۴]. در تحقیقی دیگر با انجام CLP روی موش‌های صحرایی و ایجاد پرتونیت القایی و سپس تجویز دفروکسامین به عنوان یک جمع‌کننده آهن در بدن به این نتیجه رسیدند که در گروه دریافت‌کننده دفروکسامین نسبت به گروه کنترل، متوسط میزان بقاء طولانی‌تر و مدیاتورهای التهابی و اکسیداتیو نیز پایین‌تر است [۵]. طبق بررسی انجام‌شده، تا کنون در کشور ایران مشابه این گونه مطالعات انجام نشده است و از آن‌جا که یکی از مشخصه‌های هر فرضیه علمی قدرت تکرارپذیری آن می‌باشد و با توجه به این که داروی دفروکسامین برای درمان سپسیس هنوز مجوز تجویز در انسان‌ها را ندارد، انجام این مطالعات می‌تواند گامی در راستای تایید یا رد اثرات درمانی دفروکسامین در سپسیس باشد.

روش کار:

این مطالعه به صورت تجربی و با هدف بررسی تأثیر داروی دفروکسامین بر بهبود بقاء در موش‌های مبتلا به پرتونیت القایی انجام شد. برای این کار ۴۰ سر موش صحرایی نر، با حال عمومی خوب و بدون بیماری با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۴۰ گرم در چهار گروه ۱۰ تایی قرار داده شدند. بر اساس جدول معتبر کوهن حداقل نمونه در هر گروه هشت سر می‌باشد. عمل جراحی به روش بستن سکوم و پانکچر آن (CLP) و ایجاد پرتونیت القایی بود. به منظور آرام بخشی و بی‌دردی موش‌ها از تزریق داخل صفاقی کتامین با دوز ۷۵ mg/kg استفاده شد. در ضمن در این تحقیق برای تبعیت از منشور اخلاق تمامی استانداردهای مربوطه از حیث رعایت مسایل اخلاقی در نظر گرفته شد. موش‌های صحرایی به کار برده شده در این تحقیق که در زمستان سال ۱۳۸۸ و در محل آزمایشگاه حیوانات دانشکده علوم پزشکی همدان انجام شد، به چهار گروه ده تایی تقسیم شدند. گروه اول (گروه کنترل) بدون دریافت دارو و بدون انجام جراحی گروه شاهد بودند که در شرایط همسان با تغذیه همانند بودند. گروه دوم (گروه انسزیون) فقط تحت عمل جراحی

بوده است ($p=0/014$) که مشخص می‌کند دفروکسامین به طور کاملاً معناداری موجب افزایش مدت زمان بقاء در موش‌های مبتلا به پربتونیت القائی می‌شود.

تفاوت میانگین گروه دفروکسامین با گروه کنترل $12909/300$ - و گروه دفروکسامین با گروه انسزیون $12909/300$ - بوده و هر دو این تفاوت‌ها معنا دار بوده است ($p=0/001$). تفاوت میانگین گروه دفروکسامین و گروه دارونما برابر با $8655/600$ و معنادار



نمودار ۱- مدت زمان بقاء در گروه ۳ (گروه دفروکسامین)



نمودار ۲- مدت زمان بقاء در گروه ۴ (گروه پلاسبیو)

جدول ۱: مقایسه میانگین مدت زمان بقا موش‌ها در چهار گروه مطالعه

متغیر	میانگین و انحراف معیار				توزیع F	درجه آزادی	ارزش آماری
	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۳	گروه ۴			
زمان بقاء (ساعت)	$21600 \pm 0/00$	$21600 \pm 0/00$	$8690/7 \pm 11110/55$	$35/10 \pm 4/09$	$36/13$	۳	۰/۰۰

در تحقیق سنگلو و همکاران روی موش‌های صحرائی که در آن‌ها به روش CLP شوک سپتیک ایجاد شده بود مشخص شد در گروهی که داروی N- استیل سیستین یا بتا - گلوکان دریافت کرده بودند سطح سیتوکین‌های پیش التهابی مثل TNF- α و IL-6 به طور بازاری پایین‌تر است. همچنین مشخص شد که سطح سوپراکسیددیس‌موتاز و کاتالاز (شاخص‌های آنتی اکسیدان) در بافت کبدی آن‌ها بالاتر است و در مجموع علائم سندرم سپسیس در آن‌ها نسبت به گروه کنترل شدت کم‌تری دارد [۶]. در مطالعه دسوزا و همکاران نیز با کشت دادن ماکروفاژهای موش‌های صحرائی که به روش CLP در آن‌ها سپسیس ایجاد شده بود، مشخص شد سطح گونه‌های راکتیو اسید تیوباربیتریک (TBARS) و پروتئین کربونیل (که در جریان سپسیس افزایش می‌یابند) در گروه دریافت‌کننده N- استیل سیستین و دفروکسامین (علاوه بر حمایت پایه‌ای (Basic Support)) نسبت به گروهی که نرمال سالین + آنتی‌بیوتیک به عنوان حمایت پایه‌ای دریافت کرده بودند پایین‌تر است [۷]. همچنین در مطالعه دیگری ریتر و همکاران با بررسی موش‌هایی که به روش CLP سپتیک شده بودند به گروهی از

بحث:

پربتونیت و سپسیس همراه با آن از جمله معضلات چالش برانگیز دنیای پزشکی محسوب می‌شوند. سندرم سپسیس می‌تواند در کار اکثر اعضای اصلی بدن اختلال ایجاد کند و به اصطلاح سندرم کارکرد بد چندعضوی است. از طرفی دیگر عدم مدیریت صحیح این وضعیت‌های اضطراری باعث شروع آبشار انعقادی و چندین سیکل معیوب در بدن می‌شوند که بیماری - زایی و مرگ و میر بالایی را به دنبال خواهد داشت [۱]. تلاش مستمر متخصصین حول کشف روش‌های مختلف دارویی و غیردارویی در راستای حذف یا کاهش شدت عوارض حاصل از پروسه های سپتیک متمرکز شده است تا بتوان مقداری از شدت مرگ و میر ناشی از آن را کاست [۲].

داروی دفروکسامین به عنوان یک جمع‌کننده آهن در درمان بیماری‌هایی که با تجمع آهن همراه هستند کاربرد دارد. همچنین این دارو قادر است با تشکیل رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل که می‌تواند باعث آسیب سلولی و بافتی شوند مقابله کند.

دریافت‌کننده دفروکسامین به تنهایی و گروه دریافت‌کننده N- استیل سیستئین به تنهایی، سطح واکنش دهنده‌های اکسیداتیو پایین‌تری دارند و بر عکس، سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در آن‌ها بالاتر است [۱۰].

در تحقیق اوزدولگر به گروهی از موش‌های CLP شده داروی N- استیل سیستئین داده شد و پس از بررسی هیستوپاتولوژی ریه موش‌ها مشخص شد سطح میلوپروکسیداز و مالون دی-آلدهاید در گروه دریافت‌کننده N- استیل سیستئین پایین‌تر و تعداد سلول‌های مبتلا به آپوپتوز (مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده) نیز کم‌تر است [۱۱].

یافته‌های اکثر قریب به اتفاق این مطالعات حاکی از تأثیر نسبی دفروکسامین و دیگر آنتی‌اکسیدان‌ها در کاهش آسیب اکسیداتیو در نمونه‌های حیوانی است، هر چند در مواردی این ارتباط به لحاظ آماری معنادار نبوده است.

نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه حاضر در خصوص افزایش طول عمر گروه دفروکسامین نسبت به گروه دارونما هم‌خوان با نتایج مطالعات قبل می‌باشد. البته باید توجه داشت نتایج حاصل از گروه اول و دوم صرفاً برای کنترل عوامل مخدوش‌کننده استخراج‌شده و نقشی در مقایسه اثر دفروکسامین در افزایش عمر موش‌ها ندارد. می‌توان نتیجه‌گیری کرد که داروی دفروکسامین در موش‌های مبتلا به پریتونیت القایی باعث افزایش معنادار مدت زمان بقاء می‌شود.

در پایان با توجه به نتایج تحقیقات قبلی و تحقیق اخیر و همچنین نقش آنتی‌اکسیدان داروی دفروکسامین به عنوان یک جمع‌کننده آهن در بدن پیشنهاد می‌شود به شرط تأیید رسمی از طرف مراجع ذی‌صلاح علمی از آن به عنوان یکی از گزینه‌های درمانی در بیماران با سندرم سپسیس و شوک سپتیک استفاده شود.

تقدیر و تشکر: این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان می‌باشد و نویسندگان از حمایت‌های آن دانشگاه تقدیر و تشکر می‌نمایند.

آنان N- استیل سیستئین، به گروهی دفروکسامین، به گروهی دیگر N- استیل سیستئین به علاوه دفروکسامین و به گروه آخر نرمال سالین به علاوه سفتریاکسون و کلیندامایسین تزریق کردند. با اندازه‌گیری سطح میلوپراکسیداز بافتی (شاخص ارتشاح نوتروفیلی)، سطح تیوباریتوریک اسید واکنش‌دهنده (مارکر استرس اکسیداتیو)، میزان فعالیت کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز (آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان) و میزان تولید سوپراکسید میتوکندریایی در اعضای اصلی بدن دریافتند در گروهی که با دفروکسامین به علاوه N- استیل سیستئین درمان شده بودند به طور بارزی سطح میلوپراکسیداز و تیوباریتوریک اسید پایین‌تر و بالانس آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان خیلی بهتر بود. به علاوه میزان بقاء در این گروه حدود ۴۷ درصد بود، در حالی که در گروه بدون درمان میزان بقاء ۱۰ درصد و در گروه درمان‌شده با آنتی‌بیوتیک ۴۰ درصد بود. بنابراین اثبات شد که داروهای کسیدان در کاهش استرس‌های اکسیداتیو، بهبود وضعیت آنتی-اکسیدان و افزایش میزان بقاء در موش‌های سپتیکی نقش دارند [۸].

موج و همکاران نیز در یک تحقیق به گروهی از موش‌ها که با روش CLP دچار سپسیس شده بودند هیدروکسی اتیل استارچ و به گروه دیگر هیدروکسی اتیل استارچ به علاوه دفروکسامین دادند. با بررسی اعضای مختلف بدن این دو گروه نتیجه گرفته شد که آسیب بافتی با واسطه رادیکال‌های اکسیژن به سرعت پس از سپسیس القایی توسط CLP رخ می‌دهد. بررسی‌های هیستولوژیک و بیوشیمی نیز نشان داد درمان با جمع‌کننده‌های آهن در بدن از جمله دفروکسامین + هیدروکسی اتیل استارچ، آسیب اکسیداتیو سیستمیک را به طور بارزی کاهش می‌دهد. در این مطالعه میزان تأثیر در ریه‌ها و کلیه‌ها مشهودتر بود [۹].

تیکسرا و همکاران در یک مطالعه تجربی دیگر روی حیواناتی که به روش ریختن بلتومایسین در نای به طور القایی دچار آسیب ریوی شده بودند، واکنش‌های التهابی و ضدالتهابی را با اندازه‌گیری سطح شاخص‌هایی همچون LDH شمارش کامل سلولی، شمارش نوتروفیلی، تیوباریتوریک اسید، کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز نتیجه گرفتند که گروه دریافت‌کننده ترکیب دفروکسامین و N- استیل سیستئین نسبت به گروه

References:

1. Medzhitov R, Janeway CA Jr. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science* 2002; 296(5566): 298-300.
2. Bochud PY, Glauser MP, Carlet J, et al. Empirical antibiotic therapy for patients with severe sepsis and

- septic shock. In: Vincent J-L, Carlet J, Opal SM (eds). *The sepsis text*. Boston: Kluwer Press; 2002: 539-58.
3. Fink MP, Abraham E, Vincent JL, et al. *Textbook of critical care*. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2005: 188-94.

4. Ritter C, da Cunha AA, Echer IC, et al. Effects of N-acetylcysteine plus deferoxamine in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in the rat. *Crit Care Med* 2006; 34(2): 569-71.
5. Messaris E, Antonakis PT, Memos N, et al. Deferoxamine administration in septic animals: improved survival and altered apoptotic gene expression. *Int Immunopharmacol* 2004; 4(3):455-9.
6. Senoglu N, Yuzbasioglu MF, Aral M, et al. Protective effects of N-acetylcysteine and beta-glucan pretreatment on oxidative stress in cecal ligation and puncture model of sepsis. *J Invest Surg* 2008; 21(5): 237-43.
7. de Souza LF, Ritter C, Pens Gelain D, et al. Mitochondrial superoxide production is related to the control of cytokine release from peritoneal macrophage after antioxidant treatment in septic rats. *J Surg Res* 2007; 141(2): 252-6.
8. Ritter C, Andrades ME, Reinke A, et al. Treatment with N-acetylcysteine plus deferoxamine protects rats against oxidative stress and improves survival in sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32(2): 589-90.
9. Moch D, Schröppel B, Schoenberg MH, et al. Protective effects of hydroxyethyl starch-deferoxamine in early sepsis. *Shock* 1995; 4(6): 425-32.
10. Teixeira KC, Soares FS, Rocha LG, et al. Attenuation of bleomycin-induced lung injury and oxidative stress by N-acetylcysteine plus deferoxamine. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21(2): 309-16.
11. Ozdulger A, Cinel I, Koxsel O, et al. The protective effect of N-acetylcysteine on apoptotic lung injury in cecal ligation and puncture-induced sepsis model. *Shock* 2003; 19(4): 366-72.

The effect of deferoxamine on survival of rats with induced peritonitis

Sanie MS^{*1}, Hoseinipناه SM², Hajian P³

Received: 12/26/2010

Revised: 12/14/2011

Accepted: 01/10/2012

1. Dept. of Anesthesiology, School of Medicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran
2. Dept. of Anatomy, School of Medicine, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran
3. Dept. of Anesthesiology, School of Medicine, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran

Journal of Jahrom University of Medical Sciences, Vol. 10, No. 1, Spring 2012

Abstract

Introduction:

Oxidative damage is one of the major factors that lead to cell damage, organ dysfunction and mortality in sepsis. Thus, an attractive candidate for pharmacologic treatment of the septic syndrome is deferoxamine (DFX), an antioxidant iron chelator used for the removal of iron and a potential free radical scavenger. In this study, the impact of DFX administration on the survival of septic animals was evaluated.

Material and Methods:

Sepsis was induced in 20 rats, using the Cecal Ligation and Puncture method (CLP) and 10 rats randomly received subcutaneous DFX (total dose: 40mg/kg) twice and the other 10 rats received placebo (normal saline). All the rats had equal health status, environment and nutrition. The time of the death of the rats was recorded.

Results:

Deferoxamine increased the survival period in rats and the difference was statistically significant.

Conclusion:

Treatment with DFX significantly increases the survival of septic rats.

Keywords: Deferoxamine, Survival, Rats, Peritonitis

* Corresponding author, Email: sadegh_532@yahoo.com