دارای رتبه علمی-پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

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

هفته‌نامه

سال سی و دوم/شماره ۳۱۴/ هفته سوم بهمن ۱۳۹۳

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

Weekly Vol. 32, No. 314, 3rd Week, February 2015

مقاله‌های پژوهشی

الگوی مرگ و میر بیمارستانی سکته‌ی قلبی و عوامل مؤثر بر آن در ایران: یک مطالعه‌ی ملی ۲۱۷٤
دکتر علی احمدی، دکتر جعفر گلشاهی، دکتر ارسلان خالدی‌فر، دکتر حمید سوری، دکتر یداله محرابی، دکتر کورش اعتماد

اثر عصاره‌ی آبی تخم شوید و آترووااستاتین بر روی گونه‌های Candida در مقایسه با فلوکونازول ۲۱۸٤
ایران نوروزمیرزاآقاخانی، دکتر پروین دهقان، دکتر رسول محمدی، دکتر فریبرز معطر، دکتر بهزاد مهکی

بررسی فراوانی پلی‌مورفیسم ژن TIM-۳ در بیماران مبتلا به آسم و ارتباط آن با سطح ایمونوگلوبین E تام سرمی این بیماران در شهر اصفهان ۲۱۹۳
مریم صدری، دکتر مزدک گنجعلی خانی حاکمی، دکتر رسول صالحی، دکتر رامین قاسمی، صدیقه رستاقی

نیکوتین آمید موضعی در ترکیب با کلسی‌پوتریول برای درمان پسوریازیس خفیف تا متوسط: یک مطالعه‌ی دو سو کور، تصادفی و تطبیقی ۲۲۰۲
دکتر امیر حسین سیادت، دکتر فریبا ایرجی، دکتر مهدی خدادادی، دکتر مریم کلاته‌جری، دکتر محمد علی نیلفروش زاده

گزارش مورد

بررسی تأثیر سوسپانسیون سلولی ملانوسیت در محیط Jokliks در درمان ویتیلیگوی ثابت مقاوم: گزارش ۱۰ مورد ... ۲۲۱۰
دکتر محمد علی نیلفروش زاده، دکتر فریبا جعفری، دکتر الهه هفت برادران، دکتر محمد حسین نصر اصفهانی

Original Articles

The Pattern of In-Hospital Mortality of Myocardial Infarction and Associated Factors in Iran: A National Study 2183
Ali Ahmadi PhD, Jafar Golshahi MD, Arsalan Khaledi-far MD, Hamid Soori PhD, Yadollah Mehrabi PhD, Koroush Etemed MD, PhD

Antifungal Activity of Anethum Graveolens Extract and Atrovastatin against Candida Species Compared to Fluconazole 2192
Iran Noroozmirzaaghakhani, Parvin Dehghan PhD, Rasoul Mohammadi PhD, Fariborz Moattar PhD, Behzad Mahaki PhD

Prevalence of TIM-3 Gene Polymorphisms in Patients with Asthma and its correlation with Serum Levels of Immunoglobulin-E of These Patients in Isfahan, Iran 2201
Maryam Sadri MSc, Mazdak Ganjalikhani-Hakemi PhD, Rasoul Salehi PhD, Ramin Ghasemi MD, Sedigheh Rastaghi MSc

Topical Nicotinamide in Combination with Calcipotriol for the Treatment of Mild to Moderate Psoriasis: A Double-Blinded, Randomized, Comparative Study 2209
Amir Hossein Siadat MD, Fariba Iraji MD, Mehdi Khodadadi MD, Maryam Kalateh-Jary, Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD

Case Series

The Effect of Melanocyte Cell Suspension in Jokliks Medium in the Treatment of Stable Resistant Vitiligo: Report of 10 Cases 2216
Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD, Fariba Jaffary MD, Elaheh Haftbaradaran MD, Mohammad Hossein Nasr-Esfahani PhD

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و دوم، شماره (۳۱۴)، هفته سوم بهمن ۱۳۹۳

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر رضا روزبهانی

ناشر:
انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
نشانی: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
E-mail: publications@mui.ac.ir
دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶
مسؤول دفتر: گلناز رجبی
تلفن: ۶۶۹۴۷۳۷-۰۳۱۱ **دورنگار:** ۷۹۲۲۲۹۱-۰۳۱۱
E-mail: jims@med.mui.ac.ir
وب سایت مجله: http://www.journals.mui.ac.ir/jims

امور نشر:
(ویراستاری، صفحه آرایی، طراحی و چاپ)
شرکت فرزانگان راداندیش
اصفهان، صندوق پستی ۱۷۹۸-۸۱۴۶۵
تلفن و دورنگار: ۶۶۸۶۳۰۲-۰۳۱۱

f.radandish@gmail.com
www.farzaneganco.ir
تیراژ: ۵۰۰ نسخه

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی
۱- دکتر مجتبی ابطحی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دکتر ابراهیم اسفندیاری	استاد، متخصص علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دکتر محمد اسماعیل اکبری	استاد، فوق تخصص جراحی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی	استاد، متخصص داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، آمریکا
۵- دکتر افسون امامی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۶- شاهین امامی	گروه بیوشیمی و غدد داخلی، بیمارستان سن آنتونیو، فرانسه
۷- دکتر علیرضا امامی	دانشیار، متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۸- دکتر بابک امرا	استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۹- دکتر رضا امین	استاد، متخصص اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۱۰- دکتر کن باست	استاد، متخصص بیماری‌های پوستی، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۱۱- دکتر رضا باقریان سرارودی	استادیار، متخصص روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۲- دکتر مجید برکتین	دانشیار، متخصص روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۳- فرزین پور فرزاد	گروه زیست شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند
۱۴- دکتر مسعود پورمقدس	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۵- دکتر احمد چیت‌ساز	دانشیار، متخصص داخلی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۶- دکتر مینا حسن رضایی	متخصص نورو ایمونولوی، دانشکده‌ی داروسازی، آمریکا
۱۷- دکتر سید مرتضی حیدری	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر مجید خزاعی	دانشیار، متخصص فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۳- دکتر منصور شعله‌ور	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۴- دکتر محمدرضا صفوی	استادیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۵- دکتر خسرو عادلی	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۲۶- دکتر سعید عندلیب	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لویس ویل، آمریکا
۲۷- دکتر غلامرضا عسکری	متخصص بیماری‌های پوستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر زیبا فرج‌زادگان	دانشیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر حمید فشارکی	دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۰- دکتر مرجانه فولادی	دکترای پرستاری، دانشگاه فلوریدا، آمریکا
۳۱- دکتر علی قیصری	استاد، فوق تخصص جراحی قلب، کالیفرنیا، امریکا
۳۲- دکتر منصور کارآموز	استاد، متخصص اورولوژی، کالیفرنیا، امریکا
۳۳- دکتر رویا کلیشادی	استاد، متخصص اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، فوق تخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۵- دکتر عزیز گهری	استاد، متخصص بیماری‌های پوستی، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزونی	دانشیار، فوق تخصص آسیب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۷- دکتر سید مهدی مدرس	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۸- دکتر محمد مردانی	دانشیار، متخصص علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۹- دکتر هوشنگ معین	استاد، متخصص جراحی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۰- دکتر اتیه مغیثی	استاد، متخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، امریکا
۴۱- دکتر مجید ملکی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴۲- دکتر محمدرضا نوربخش	دانشیار، متخصص فیزیوتراپی، آمریکا
۴۳- دکتر فریدون نوحی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
۴۴- دکتر علی محمد هنجنی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران

راهنمای نویسندگان مجله دانشکده پزشکی اصفهان

۱- **اهداف و چشم انداز:** مجله دانشکده پزشکی اصفهان به صورت هفته‌نامه و تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می‌گردد.

۲- این مجله مقالات اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را منتشر می‌نماید و همچنین فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین را بر روی وب سایت مجله قرار می‌دهد.

۳- **پذیرش دست‌نوشته:** پذیرش دست نوشته‌ها و پیگیری‌های بعدی در این مجله فقط از طریق وب سایت اختصاصی آن به آدرس http://www.journals.mui.ac.ir/jims و پس از ثبت نام (Registration) در آن ممکن می‌باشد. همراه دست نوشته باید یک نامه تایپ شده (Covering letter) به سردبیر، شامل عنوان و اسامی نویسنده یا نویسندگان و اعلام این که این دست نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است و یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد، ارسال گردد.

۴- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A_4 و فاصله خطوط دو برابر (Double Spaced) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری تهیه شوند. جداول بدون حاشیه خارجی و تصاویر در فرمت GIF و JPEG و در تعداد محدود باشند. ارسال مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.

۵- دست نوشته باید شامل صفحه عنوان، چکیده، مقدمه ، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع باشد.
صفحه عنوان: این صفحه بایدشامل عنوان کامل،عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول باشد. ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی در این صفحه ضروری است.

۶- **چکیده:** تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های سابقه علمی موضوع، روش‌ها، یافته‌ها و بحث باشد. در پایان چکیده مقاله ۵-۳ کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که تنها با استفاده از راهنمای MESH در آدرس (http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html) استخراج گردند.

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

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

۹- **یافته‌ها:** این بخش به صورت متن همراه با جدول‌ها، شکل‌ها و نمودارها ارائه می‌گردد. محتوای جداول نباید به صورت کامل در متن ارائه شوند، بلکه کافی است با ذکر شماره جدول، شکل و یا نمودار به آنها اشاره شود. جدول‌ها، نمودارها و شکل‌ها هر کدام باید در یک صفحه جداگانه و پس از منابع، در پایان دست‌نوشته آورده شوند. در این بخش فقط یافته‌ها ارائه می‌شود و باید از ذکر دلایل و استدلال‌های مرتبط با آن خودداری گردد.

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

۱۱- **تقدیر و تشکر:** تمام افرادی که به نحوی در انجام مطالعه نقش داشته ولی جزء نویسندگان نبوده‌اند باید در این بخش مورد تقدیر قرار گیرند؛ از جمله کسانی که کمک‌های فنی، نوشتاری و مالی داده و همچنین سرپرستان و مدیران بخش‌های محل انجام مطالعه که در امر پشتیبانی‌های عمومی در اجرای تحقیق فعالیت داشته‌اند.

۱۲- **جدول‌ها:** تعداد محدود جدول با توجه به حجم مطالعه و مقاله، همراه با ذکر عنوان آن در بالای جدول مورد قبول خواهد بود. ارسال جداول فقط تحت نرم‌افزار MSWord مورد قبول است. توضیحات اضافی در خصوص محتوای جداول باید به صورت پی‌نوشته و در پایین جدول باشد. جدول‌ها باید در صفحات جداگانه و در پایان دست نوشته (پس از منابع) قرار داده شوند.

۱۳- **شکل‌ها:** تعداد محدود شکل همراه ذکر عنوان آن در زیر شکل یا نمودار و با فرمت GIF و JPEG قابل قبول است. اطلاعات موجود در شکل‌ها یا نمودارها نباید به طور کاملاً مشابه در جدول‌ها و یا متن مقاله ذکر شده باشند.

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

اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

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

(FA): Zini F, Basiri Jahromo Sh. Study of fungal infections in patients with leukemia. Iranian journal of public health 1994; 1(4):89-103.[Persian].

(چنانچه تعداد نویسندگان ۶ نفر یا کم‌تر باشد، ذکر اسامی آن‌ها ضروری است. اگر تعداد آن‌ها ۷ نفر یا بیشتر باشد، پس از ۶ نفر، عبارت "et al." استفاده شود.)

اگر منبع مورد نظر کتاب است:

نام خانوادگی و حرف اول نام کوچک نویسنده (نویسندگان). عنوان کتاب. نوبت چاپ. محل نشر: ناشر؛ سال انتشار. p. شماره صفحات (نام نویسندگان با علامت کاما از هم جدا شود). مثال:

(EN): Romenes GJ. Cunningham’s manual. 15th ed. New York: Oxford Univ Press; 1987.p.43-5.

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

اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

۱۵- **نمونه‌خوانی (Proofreading):** یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده مسؤول ارسال می‌گردد که لازم است در کوتاه‌ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وب‌سایت مجله ارسال نماید.

۱۶- **اختصارات و نشانه‌ها:** تنها از اختصارات و نشانه‌های استاندارد استفاده شود و از ذکر عبارت های مخفف در عنوان و خلاصه مقاله خودداری گردد.

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

۱۸- پس از چاپ، یک نسخه از مجله برای نویسنده مسؤول ارسال خواهد شد.

۱۹- **ملاحظات اخلاقی:** این ملاحظات باید در بخش روش‌ها اشاره گردند. اخذ رضایت‌نامه از کلیه‌ی افراد بالغ شرکت کننده در مطالعه ضروری است و در مورد کودکان و افراد تحت تکفل باید از ولی قانونی آنها اخذ شود. ذکر منبع تأیید کننده‌ی ملاحظات اخلاقی مطالعه لازم است. هنگام استفاده از حیوانات آزمایشگاهی ذکر رعایت و مقررات استاندارد مربوط لازم است.

۲۰- **تداخل منافع (Conflict of Interest):** نویسنده یا نویسندگان باید هر گونه ارتباط مالی مانند دریافت هزینه، حق‌الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه‌ها، سازمان‌ها، نهادها، شرکت‌ها و سایر منابع که انتشار یافته‌های مطالعه می‌تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.

۲۱- **هزینه چاپ:** هیچ گونه هزینه‌ای برای چاپ مقالات در این مجله دریافت نمی‌شود.

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

۲۳- **فرآیند مرور دقیق (Peer Review):** تمام دست‌نوشته‌ها توسط حداقل ۳ نفر از داوران منتخب شورای نویسندگان مجله مورد بررسی دقیق قرار می‌گیرد. نویسنده‌ی مسؤول در کوتاه‌ترین زمان در جریان تصمیم سردبیر 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 مسؤول ارسال می‌شود و مقاله در نوبت چاپ قرار خواهد گرفت.

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

۲۵- مسؤولیت صحت یا سقم مطالب ارائه شده در مقاله بر عهده‌ی نویسنده یا نویسندگان است.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

الگوی مرگ و میر بیمارستانی سکته‌ی قلبی و عوامل مؤثر بر آن در ایران: یک مطالعه‌ی ملی.....**۲۱۷۴**
دکتر علی احمدی، دکتر جعفر گلشاهی، دکتر ارسلان خالدی‌فر، دکتر حمید سوری، دکتر یداله محرابی، دکتر کورش اعتماد

اثر عصاره‌ی آبی تخم شوید و آترووواستاتین بر روی گونه‌های Candida در مقایسه با فلوکونازول.....**۲۱۸۴**
ایران نوروزمیرزاآقاخانی، دکتر پروین دهقان، دکتر رسول محمدی، دکتر فریبرز معطر، دکتر بهزاد مهکی

بررسی فراوانی پلی‌مورفیسم ژن TIM-۳ در بیماران مبتلا به آسم و ارتباط آن با سطح ایمونوگلوبین E تام سرمی این بیماران در شهر اصفهان.....**۲۱۹۳**
مریم صدری، دکتر مزدک گنجعلی خانی حاکمی، دکتر رسول صالحی، دکتر رامین قاسمی، صدیقه رستاقی

نیکوتین آمید موضعی در ترکیب با کلسی‌پوتریول برای درمان پسوریازیس خفیف تا متوسط: یک مطالعه‌ی دو سو کور، تصادفی و تطبیقی.....**۲۲۰۲**
دکتر امیر حسین سیادت، دکتر فریبا ایرجی، دکتر مهدی خدادادی، دکتر مریم کلاته‌جری، دکتر محمد علی نیلفروش زاده

گزارش مورد

بررسی تأثیر سوسپانسیون سلولی ملانوسیت در محیط Jokliks در درمان ویتیلیگوی ثابت مقاوم: گزارش ۱۰ مورد.....**۲۲۱۰**
دکتر محمد علی نیلفروش زاده، دکتر فریبا جعفری، دکتر الهه هفت برادران، دکتر محمد حسین نصر اصفهانی

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۳۱٤/هفته سوم بهمن ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۶/۷
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۹/۲۹

الگوی مرگ و میر بیمارستانی سکته‌ی قلبی و عوامل مؤثر بر آن در ایران: یک مطالعه‌ی ملی

دکتر علی احمدی[۱]، دکتر جعفر گلشاهی[۲]، دکتر ارسلان خالدی‌فر[۳]، دکتر حمید سوری[۴]، دکتر یداله محرابی[۵]، دکتر کورش اعتماد[۶]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: در ایران، تا زمان انجام این پژوهش، مطالعه‌ی جامع و مبتنی بر جمعیت، برای تعیین الگوی اپیدمیولوژیک سکته‌ی قلبی و به ویژه، تعیین میزان و عوامل مؤثر بر مرگ و میر بیماران در بیمارستان انجام نشده بود. این مطالعه با این هدف انجام گرفت.

روش‌ها: این مطالعه‌ی هم‌گروهی آینده‌نگر و مبتنی بر جمعیت، از داده‌های ۲۰۷۵۰ بیمار جدید مبتلا به سکته‌ی قلبی در سال ۱۳۹۱ در ایران استفاده نمود. از Cox Regression و Logistic Regression برای تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار Stata استفاده شد.

یافته‌ها: ۷۲/۴ درصد بیماران مرد و مابقی زن بودند و میانگین و انحراف معیار سن در آنان ۱۳/۴± ۶۱/۲ سال بود. میزان کشندگی مرگ بیمارستانی به علت سکته‌ی قلبی برابر ۱۲/۱ درصد بود. میزان بروز مرگ بیمارستانی در زنان بیشتر از مردان بود. این میزان در کل کشور ۶/۷۴ درصد با حدود اطمینان (CI ۹۵٪) ۷-۶/۴ درصد بود. سن بالاتر از ۸۴ سال، جنسیت زن، بی‌سوادی، عدم دریافت درمان ترومبولیتیک، دیابت نوع دو، درد قفسه‌ی سینه قبل از ورود به بیمارستان و درد مقاوم به درمان، انسداد شاخه‌ی راست قلب، تاکی‌کاردی بطنی، فیبریلاسیون دهلیزی، سکته‌ی قلبی با بالارفتن قطعه‌ی ST، نارسایی قلب و دریافت آنژیوبلاستی مهم‌ترین تعیین کننده‌های مرگ بیماران بودند.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه، به نظر می‌رسد که سکته‌ی قلبی با بالارفتن قطعه‌ی ST و سن بالاتر از ۸۴ سال بیشترین اثر را بر بروز مرگ بیمارستانی بیماران مبتلا به سکته‌ی قلبی دارد. نتایج این مطالعه برای برنامه‌ریزی در پایش و بهبود مراقبت‌ها و درمان بیماران کمک کننده است.

واژگان کلیدی: سکته‌ی قلبی، مرگ بیمارستانی، عامل خطر

ارجاع: احمدی علی، گلشاهی جعفر، خالدی‌فر ارسلان، سوری حمید، محرابی یداله، اعتماد کورش. **الگوی مرگ و میر بیمارستانی سکته‌ی قلبی و عوامل مؤثر بر آن در ایران: یک مطالعه‌ی ملی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۱۴): ۲۱۸۳-۲۱۷۴

۱- استادیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
۲- دانشیار، گروه قلب و عروق، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- استادیار، گروه قلب و عروق، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
۴- استاد، مرکز ارتقای ایمنی و پیشگیری از مصدومیت‌ها، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
۵- استاد، گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۶- استادیار، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر حمید سوری
Email: hsoori@yahoo.com

مقدمه

با توجه به شاخص‌های اپیدمیولوژیک (بروز، شیوع، مرگ و میر، کشندگی، ناتوانی، معلولیت، هزینه و بار بیماری)، بیماری‌های قلبی- عروقی از جمله اولویت‌های مهم در نظام سلامت همه‌ی کشورها و از جمله، ایران است. این بیماری‌ها مسبب ۳۰ درصد مرگ و میر و ۱۰ درصد بار بیماری در جهان هستند (۲-۱). با بررسی اپیدمیولوژیک بروز سکته‌ی قلبی در جمعیت، می‌توان بار بیماری کرونر قلب را برآورد نمود. بار این بیماری‌ها در کشورهای با درآمد کم، متوسط و بالا در حال افزایش است (۵-۳). بیش از یک سوم مرگ‌ها در ایران به علت بیماری‌های قلبی- عروقی است و این بیماری‌ها، یک چالش جدی بهداشت و درمان کشور محسوب می‌شوند (۹-۶).

مطالعات نادر و محدودی به بررسی عوامل مرتبط با مرگ و میر در بیمارستان پرداخته است (۱۰). کاهش مرگ ناشی از سکته‌ی قلبی به طور عمده به کاهش کشندگی بیماری و در حقیقت، به بهبود مراقبت از بیماری و درمان‌های مناسب مربوط می‌شود. مراقبت و درمان سکته‌ی قلبی نقش اساسی در کشندگی بیماری و مرگ بیماران دارد. با وجود کاهش حدود ۲۵ درصدی مرگ و میر ناشی از سکته‌ی قلبی در بیمارستان در فاصله‌ی سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۰، اندازه‌گیری مرگ و عوامل مؤثر بر آن از ضرورت‌های اصلی مدیریت سکته‌ی قلبی است.

الگوی اپیدمیولوژیک سکته‌ی قلبی در جوامع مختلف، متفاوت است (۱۰، ۲). در کشورهای در حال توسعه، گزارش نتایج مطالعه‌ی سکته‌ی قلبی مبتنی بر جمعیت نادر است. در ایران نیز تا زمان انجام این پژوهش، مطالعه‌ی جامع و مبتنی بر جمعیت برای تعیین الگوی اپیدمیولوژیک سکته‌ی قلبی و به ویژه، عوامل مؤثر بر مرگ و میر بیماران انجام نشده بود (۱۱).

به نظر می‌رسد، بسیاری از سکته‌های قلبی و مرگ و میر ناشی از آن‌ها، قابل پیش‌گیری باشد. برای پیش‌گیری از آن‌ها، اولین گام، تعیین و تبیین اپیدمیولوژی بیماری، به منظور برنامه‌ریزی و بهبود فرایند مراقبت و درمان است. این مطالعه، با هدف تعیین الگوی بروز مرگ‌های ناشی از سکته‌ی قلبی در بیمارستان‌های ایران و تعیین عوامل مرتبط با آن انجام شد.

روش‌ها

این بررسی یک مطالعه‌ی هم‌گروهی آینده‌نگر و مبتنی بر جمعیت بود که از اطلاعات ۲۰۷۵۰ بیمار دچار سکته‌ی قلبی در سال ۲۰۱۲ در ایران استفاده نمود. افراد مورد بررسی، از بیمارانی که در نظام ملی ثبت سکته‌های قلبی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ایران در بیمارستان‌های دارای بخش قلب، و در ۳۱ استان کشور، ثبت شده بودند، با استفاده از تاریخ ورود و خروج از بیمارستان انتخاب شدند (۱۲-۱۱). این مطالعه دارای تأییدیه‌ی کمیته‌ی اخلاق در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد.

معیارهای ورود به مطالعه، مبتنی بر تعریف سازمان جهانی بهداشت و فدراسیون جهانی قلب برای تشخیص سکته‌ی قلبی بر اساس سیستم طبقه‌بندی بین‌المللی بیماری‌ها و آسیب‌ها با کدهای ۱۲۱ و ۱۲۲ بود (۱۳). بیمارانی که تشخیص قطعی سکته‌ی قلبی توسط پزشک متخصص قلب را نداشتند، از مطالعه خارج شدند.

از اطلاعات دموگرافیک بیماران بر حسب سن،

جنسیت، تحصیلات و مکان سکونت بیمار، عوامل خطر فردی، بالینی و آزمایشگاهی مشتمل بر تاریخ سکته‌ی قلبی، مدت بستری، دیابت نوع دو، پرفشاری خون، سیگار کشیدن، اختلال چربی خون، نوع تشخیص، درمان و محل سکته و الگوی درد بیماران به عنوان متغیرهای مستقل و پیش‌بین و از مرگ بیماران در بیمارستان، به عنوان متغیر وابسته استفاده گردید. متغیرهای مذکور بر اساس پروتکل و دستورالعمل کشوری و مطابق با استانداردهای سازمان جهانی بهداشت اندازه‌گیری و توسط پزشک متخصص قلب و سرپرستار بخش قلب، در پرونده‌ی الکترونیک بیمار ثبت می‌شود.

از Logistic Regression چندگانه برای مدل سازی و بررسی هم‌زمان اثر متغیرها و کنترل متغیرهای مخدوش کننده استفاده گردید. پیش‌فرض‌ها، برازش (Goodness-of-fit) و اعتبار مدل با استفاده از آزمون Hosmer-Lemeshow ارزیابی شد و مطلوب بود (P = ۰/۴۱۵). برای مدل نهایی، سطح زیر منحنی ROC (Receiver operating characteristic) برابر ۰/۸۴ به دست آمد. میزان بروز مرگ و میر بیمارستانی با COX Regression محاسبه شد. متغیرهای کمی با میانگین و انحراف معیار و متغیرهای گروه‌بندی شده با فراوانی و درصد گزارش شدند. میزان‌ها و نسبت‌های شانس و حدود اطمینان ۹۵ درصد (CI ٪۹۵) برای آن‌ها با استفاده از نرم‌افزار Stata محاسبه و گزارش شد.

یافته‌ها

۱۵۰۳۳ بیمار (۷۲/۴ درصد) مرد و ۵۷۱۷ مورد (۲۷/۶ درصد) زن بودند. میانگین و انحراف معیار سن ابتلا به سکته‌ی قلبی در بیماران، ۱۳/۴ ± ۶۱/۲ سال بود. میانگین سن ابتلا به سکته‌ی قلبی، در مردان کمتر از زنان و از نظر آماری معنی‌دار بود (P = ۰/۰۰۱). میانگین و انحراف معیار سن بیماران در هنگام مرگ، ۱۵/۲ ± ۶۵/۲ سال بود. اکثریت بیماران فوت شده (۴۷/۲ درصد)، در گروه سنی ۳۰ تا ۶۴ سال قرار داشتند.

در طی یک سال مورد بررسی، ۲۵۱۱ بیمار از ۲۰۷۵۰ بیمار مبتلا به سکته‌ی قلبی، دچار مرگ شدند. جنسیت ۶۵/۹ درصد بیماران فوت شده (۱۶۵۶ نفر)، مرد و ۳۴/۱ درصد (۸۵۵ نفر)، زن بود. شیوع مصرف سیگار در بیماران فوت شده، ۳۰/۹ درصد بود. شیوع فشار خون بالا و دیابت نوع دو در بیماران فوت شده، به ترتیب ۳۷/۸ و ۲۴/۳ درصد بود. شیوع کلسترول بالا در بیماران فوت شده، ۱۷/۶ درصد بود. شیوع مصرف سیگار، فشار خون بالا و دیابت نوع دو در بیمارانی که فوت نمودند، بیشتر از بیمارانی بود که بهبودی نسبی داشتند (P = ۰/۰۰۱). بیماران فوت شده، نسبت به بیماران زنده مانده، کمتر درمان‌های ترومبولیتیک گرفته بودند. استفاده از آنژیوبلاستی در بیماران زنده مانده بیشتر از بیمارانی بود که فوت نمودند. میانگین و انحراف معیار مدت بستری در بیماران فوت شده، ۱۴/۴۰ ± ۶/۴۳ و در بیماران بهبود یافته، ۱۴/۶ ± ۶/۵۷ روز بود. اختلاف مدت بستری بیماران در دو گروه، از نظر آماری معنی‌دار نبود.

میزان کشندگی مرگ به علت سکته‌ی قلبی در بیمارستان، ۱۲/۱۰ درصد (۲۵۱۱ مورد مرگ) بود. میزان کشندگی سکته‌ی قلبی در زنان، ۱۴/۹۶ درصد و بیشتر از مردان (۱۱/۰۲ درصد) بود. میزان بروز

مرگ بیمارستانی به علت سکته‌ی قلبی در ایران، ۶/۷۴ درصد (۷-۶/۴ CI: ۹۵٪) بود. میزان بروز مرگ در زنان، ۸/۳۶ درصد (۸/۹۴-۷/۸۱ CI: ۹۵٪) و در مردان ۶/۱۲ با (۶/۴۳-۵/۸۳ CI ۹۵٪) به دست آمد. این میزان، در بیماران زیر ۶۵ سال، ۵/۵۶ (۵/۸۷-۵/۲۴ CI: ۹۵٪) و در بیماران بالای ۶۵ سال، ۸/۳۷ (۸/۸۴-۷/۹۳ CI: ۹۵٪) بود. خطر نسبی مرگ در زنان نسبت به مردان، ۱/۳۶ (۱/۴-۱/۲ CI: ۹۵٪) بود.

در تحلیل تک متغیره، به جز مدت بستری در بیمارستان، جراحی پیوند عروق قلب و کلسترول بالا، بقیه‌ی ویژگی‌ها بین بیماران فوت شده و بیماران بهبود یافته متفاوت و از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۵$).

ویژگی‌های فردی بیماران و عوامل خطر بالینی آن‌ها، بر حسب نوع پیامد بیمارستانی، در جداول شماره‌ی ۱ و ۲ آمده است. در تحلیل تک متغیره، متغیرهای استان محل بستری، سن، جنسیت، تحصیلات، مصرف سیگار، سابقه‌ی فشار خون بالا، دیابت نوع دو، آنژیوپلاستی، درمان ترومبولیتیک، درد قفسه‌ی سینه، نارسایی قلب، انسداد شاخه‌های راست و چپ قلب، تاکی‌کاردی بطنی، فیبریلاسیون دهلیزی، سکته‌ی قلبی با بالا رفتن قطعه‌ی ST و دریافت آنژیوبلاستی به عنوان عامل خطر مرگ، معنی‌دار شده بود.

جدول ۱. ویژگی‌های فردی بیماران بر حسب پیامد سکته‌ی قلبی در بیمارستان

متغیر	کل بیماران		مرگ		بهبودی نسبی		مقدار معنی‌داری*
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
سن (سال)							
۳۰ >	۱۲۹	۰/۶۲	۱۱	۰/۴۴	۱۱۸	۰/۶۵	۰/۰۰۱
۳۰-۶۴	۱۲۳۷۵	۵۹/۶۴	۱۱۸۷	۴۷/۲۷	۱۱۱۸۸	۶۱/۳۴	
۶۵-۸۴	۷۴۷۷	۳۶/۰۳	۱۰۱۶	۴۰/۴۶	۶۴۶۱	۳۵/۴۱	
≥۸۵	۷۶۹	۳/۷۱	۲۹۷	۱۱/۸۳	۴۷۲	۲/۶۰	
تحصیلات							
بی‌سواد	۹۶۱۱	۴۶/۳۲	۱۴۱۴	۵۶/۳۱	۸۱۹۷	۴۴/۹۴	
ابتدایی	۴۹۴۱	۲۳/۸۱	۵۴۰	۲۱/۵۱	۴۴۰۱	۲۴/۱۳	
راهنمایی	۱۹۴۰	۹/۳۵	۱۵۵	۶/۱۷	۱۷۸۵	۹/۷۹	۰/۰۰۱
دبیرستان	۲۹۹۲	۱۴/۴۲	۲۶۰	۱۰/۳۵	۲۷۳۲	۱۴/۹۸	
دانشگاه	۱۲۶۶	۶/۱۰	۱۴۲	۵/۶۶	۱۱۲۴	۶/۱۶	
مصرف سیگار	۵۴۴۳	۲۶/۲۳	۷۷۶	۳۰/۹۰	۴۶۶۷	۲۵/۶۰	۰/۰۰۱
فشارخون بالا	۷۳۷۶	۳۵/۵۵	۹۵۰	۳۷/۸۳	۶۴۲۶	۳۵/۲۳	۰/۰۱۱
دیابت نوع دو	۴۶۱۲	۲۲/۲۳	۶۱۰	۲۴/۲۹	۴۰۰۲	۲۱/۹۴	۰/۰۰۸
کلسترول بالا	۳۷۱۰	۱۷/۸۸	۴۴۲	۱۷/۶۰	۳۲۶۸	۱۷/۹۲	۰/۶۹۹
مدت بستری به روز**	۶/۵(۱۴/۶)		۶/۴۳ (۱۴/۴)		۶/۵۷ (۱۴/۶)		۰/۶۴۷
سن به سال**	۶۱/۲ (۱۳/۴)		۶۵/۲ (۱۵/۲)		۶۰/۶۵ (۱۳)		۰/۰۰۱

*مقدار معنی‌داری برای مقایسه‌ی ویژگی‌های بیمارانی که بعد از سکته‌ی قلبی فوت نمودند و آن‌هایی که بهبودی نسبی داشتند، گزارش شد.

**متغیرهای پیوسته به صورت میانگین (انحراف معیار) گزارش شده است.

جدول ۲. عوامل خطر بالینی بیماران بر حسب پیامد سکته‌ی قلبی در بیمارستان

ویژگی	کل بیماران		مرگ		بهبودی نسبی		مقدار معنی‌داری*
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
درد قفسه‌ی سینه	۲۲۲۹	۱۰/۷۴	۸۷۳	۳۴/۷۷	۱۳۵۶	۷/۴۳	۰/۰۰۱
جراحی پیوند عروق قلب	۵۳۹	۲/۶۰	۷۰	۲/۷۹	۴۶۹	۲/۵۷	۰/۵۲۳
آنژیوپلاستی	۱۴۳۱	۶/۹۰	۷۷	۳/۰۷	۱۳۵۴	۷/۴۲	۰/۰۰۱
عدم درمان ترومبولیتیک	۹۲۲۲	۴۴/۴۴	۱۵۱۳	۶۰/۲۵	۷۷۰۹	۴۲/۲۷	۰/۰۰۱
انسداد بلوک چپ قلب	۳۸۳	۱/۸۵	۷۸	۳/۱۱	۳۰۵	۱/۶۷	۰/۰۰۱
انسداد بلوک راست قلب	۲۸۹	۱/۴۴	۷۴	۲/۹۵	۲۱۵	۱/۱۸	۰/۰۰۱
فیبریلاسیون بطنی	۵۱۱	۲/۵۴۶	۱۴۰	۵/۵۸	۳۷۱	۲/۰۳	۰/۰۰۱
فیبریلاسیون دهلیزی	۶۸۸	۳/۳۲	۱۱۶	۴/۶۲	۵۷۲	۳/۱۴	۰/۰۰۱
تاکی‌کاردی بطنی	۱۱۹۸	۵/۷۷	۲۶۴	۱۰/۵۱	۹۳۴	۵/۱۲	۰/۰۰۱
سکته‌ی قلبی با بالا رفتن قطعه‌ی ST	۱۵۷۲۹	۷۵/۸۰	۲۱۰۳	۸۳/۷۵	۱۳۶۲۶	۷۴/۷۱	۰/۰۰۱
سکته‌ی قلبی بدون بالا رفتن قطعه‌ی ST	۵۰۲۱	۲۴/۲۰	۴۰۸	۱۶/۲۵	۴۶۱۳	۲۵/۲۹	۰/۰۰۱
نارسایی قلبی	۱۶۹۱	۸/۱۵	۳۱۶	۱۲/۵۸	۱۳۷۵	۷/۵۴	۰/۰۰۱
سابقه‌ی خانوادگی بیماری قلبی	۴۲۹۳	۲۰/۶۹	۸۰۸	۳۲/۱۸	۳۴۸۵	۱۹/۱۱	۰/۰۰۱

* مقدار معنی‌داری برای مقایسه‌ی ویژگی‌ها در بیمارانی که بعد از سکته‌ی قلبی فوت نمودند و آن‌هایی که بهبودی نسبی داشتند، گزارش شد.

مصرف سیگار، فشار خون بالا، اختلالات چربی خون، کلسترول بالا، جراحی پیوند عروق قلب و زمان بروز سکته‌ی قلبی بر حسب فصل، در تحلیل چند متغیره معنی‌دار نشد.

در مدل نهایی، عوامل تعیین کننده‌ی مرگ ناشی از سکته‌ی قلبی در بیمارستان، سن بالاتر از ۸۴ سال، جنسیت زن، بی‌سوادی، فقدان دریافت درمان ترومبولیتیک، دیابت نوع دو، درد قفسه‌ی سینه قبل از ورود به بیمارستان و درد مقاوم به درمان، انسداد شاخه‌ی راست قلب، تاکی‌کاردی بطنی، فیبریلاسیون دهلیزی، سکته‌ی قلبی با بالارفتن قطعه‌ی ST و دریافت آنژیوبلاستی بود. نسبت‌های شانس مرگ در بیماران، در مدل نهایی در جدول شماره‌ی ۳ آمده است.

بحث

در این مطالعه، برای اولین بار در ایران، وضعیت اپیدمیولوژیک بروز مرگ ناشی از سکته‌های قلبی و عوامل مرتبط با آن با استفاده از مطالعه‌ی مبتنی بر جمعیت گزارش شد. نتایج مطالعه‌ی ما، فرصت مناسبی را برای مدیریت، تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد و برنامه‌ریزی برای پیش‌گیری و کنترل سکته‌ی قلبی و مرگ ناشی از آن در ایران فراهم می‌نماید.

هر چند، روند بیماری‌های قلبی- عروقی در کشورهای توسعه یافته و با درآمد بالا، سیری نزولی پیدا نموده است، اما بر اساس گزارش‌های مختلف، این روند در کشورهای در حال توسعه و با درآمد متوسط و کم، نظیر ایران، رو به افزایش است (۱۵-۱۳، ۳).

میزان مرگ در بیمارستان در بیماران مورد بررسی، ۶/۷۴ درصد بود. میزان مرگ در ایران، از میزان مرگ در دنیا و کشورهای منطقه‌ی مدیترانه‌ی شرقی کمتر است (۱۱).

جدول ۳. مدل نهایی نسبت‌های شانس عوامل مرتبط با مرگ ناشی از سکته‌ی قلبی در ایران

متغیر	نسبت شانس	فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪		مقدار معنی‌داری
		حد پایین	حد بالا	
سن				
۳۰ >	مرجع	–	–	–
۶۴-۳۰	۰/۹۲	۰/۴۳	۱/۹۷	۰/۸۴۸
۸۴-۶۵	۱/۴۵	۰/۶۷	۳/۱۰	۰/۳۳۵
۸۵ ≤	۷/۰۲	۳/۲۲	۱۵/۲۰	۰/۰۰۱
جنسیت زن*	۱/۲۶	۱/۱۳	۱/۴۰	۰/۰۰۱
تحصیلات				
بی‌سواد	۰/۹۵	۰/۷۶	۱/۱۷	۰/۶۳۹
ابتدایی	۰/۷۸	۰/۶۳	۰/۹۷	۰/۰۳۱
راهنمایی	۰/۶۶	۰/۵۱	۰/۸۵	۰/۰۰۱
دبیرستان	۰/۷۳	۰/۵۸	۰/۹۲	۰/۰۰۸
دانشگاهی	مرجع			–
مصرف سیگار	۱/۲۳	۱/۱۱	۱/۳۶	۰/۰۰۱
دیابت نوع دو	۱/۱۴	۱/۰۲	۱/۲۸	۰/۰۱۴
آنژیوپلاستی	۰/۶۱	۰/۴۸	۰/۷۸	۰/۰۰۱
عدم درمان ترومبولیتیک	۱/۹۶	۱/۷۷	۲/۱۷	۰/۰۰۱
درد ایسکمیک قلب	۶/۸۶	۶/۱۵	۷/۶۶	۰/۰۰۱
انسداد بلوک راست قلب	۲/۱۷	۱/۵۹	۲/۹۶	۰/۰۰۱
انسداد بلوک چپ قلب	۱/۳۷	۱/۰۳	۱/۸۲	۰/۰۳۰
تاکی‌کاردی بطنی	۱/۷۴	۱/۴۷	۲/۰۶	۰/۰۰۱
سکته‌ی قلبی با بالا رفتن قطعه‌ی ST	۱/۵۶	۱/۳۷	۱/۷۷	۰/۰۰۱
فشار خون بالا	۰/۸۲	۰/۷۴	۰/۹۱	۰/۰۰۱
نارسایی قلب	۱/۵۹	۱/۳۶	۱/۸۵	۰/۰۰۱
سابقه‌ی خانوادگی بیماری قلبی	۲/۱۹	۱/۹۷	۲/۴۳	۰/۰۰۱

*مردان به‌عنوان گروه مرجع در نظر گرفته شدند.

به نظر می‌رسد، دلیل عمده‌ی این اختلاف، نحوه‌ی دسترسی و دریافت مراقبت‌های درمانی، وجود عوامل خطر متعدد و متفاوت در سطح کشورهای دنیا و جوان بودن جمعیت در ایران باشد. برای مقایسه‌ی عوامل تعیین کننده‌ی خطر مرگ در بیمارستان با مطالعات دیگر، در جستجوهای انجام شده، مطالعه‌ی مشابهی در کشورهای همسایه‌ی ایران یافت نگردید.

در مطالعه‌ی ما، اختلاف بین رخداد سن سکته‌ی قلبی در مردان و زنان مشاهده گردید که با مطالعات دیگران مطابقت دارد. سن بالاتر از ۸۴ سال نیز به عنوان عامل خطر مرگ تعیین گردید که با سایر مطالعات در کشورهای دیگر نظیر ژاپن و کره مطابقت دارد (۱۸-۱۶، ۴). در ژاپن، میزان بروز کشندگی ناشی از سکته‌ی قلبی در بیمارستان در سال

۱۹۷۹، به میزان ۲۰ درصد بود که در سال ۲۰۰۸، این میزان به ۷/۸ درصد کاهش یافت. مرگ در زنان ژاپنی، ۱۲/۲ درصد و بیشتر از میزان مرگ در مردان (۶/۳ درصد) بود (۴). در ایران، میزان مرگ در زنان، ۸/۳۶ و در مردان ۶/۱۲ درصد بود. در مقایسه‌ی نتایج مطالعه‌ی ما با مطالعه ژاپن، میزان مرگ در ایران در سال ۲۰۱۱، کمتر از میزان مرگ در سال ۲۰۰۸ در ژاپن بود؛ به نظر می‌رسد، با توجه به روند کاهش مرگ‌ها در ژاپن، اینک میزان مرگ‌ها در ژاپن کمتر از ایران باشد.

در کره، ۱۹/۲ درصد بیماران دچار سکته‌ی قلبی دارای دیابت نوع دو، ۶۷/۳ درصد سیگاری و ۶۱/۲ درصد مبتلا به سکته‌ی قلبی با بالارفتن قطعه‌ی ST (ST Segment Elevation Myocardial Infarction یا STEMI) بود (۱۸). در مطالعه‌ی ما، شیوع دیابت ۲۲/۲ درصد و بیشتر از ژاپن بود. در مطالعه‌ی ما، در تحلیل تک متغیره، ارتباط پرفشاری خون با مرگ در بیمارستان معنی‌دار بود اما در تحلیل چندمتغیره، معنی‌دار نشد. در ژاپن، پرفشاری خون با مرگ بیماران ارتباط معنی‌دار داشت.

در نتایج مطالعه‌ی پیشین، سن، جنسیت زن، عدم درمان ترومبولتیک و تاکی‌کاردی بطنی مهم‌ترین تعیین کننده‌های بقا و مرگ بیماران دچار سکته‌ی قلبی بود (۱۹) که با نتایج ما مشابه است. فراوانی فشار خون، دیابت نوع دو و مصرف سیگار، به ترتیب در مطالعه‌ی مذکور ۴۹، ۵۳ و ۳۰ درصد بود که در مدل Regression چندگانه، به عنوان عوامل خطر مرگ، معنی‌دار نشدند. در مطالعه‌ی ما، دیابت به عنوان خطر مرگ معنی‌دار شد. در نتایج مطالعه‌ی مشابه دیگری نیز، ۷۳ درصد بیماران مرد و میانگین سن آن‌ها ۶۱/۸ سال بود (۲۰) که نتایج مطالعه‌ی ما مشابه با آن است. در آن مطالعه، سابقه‌ی جراحی پیوند عروق قلب و دیابت در بیماران به ترتیب ۴/۴ و ۲۵/۳ درصد گزارش گردید (۲۰). این مقادیر در مطالعه‌ی ما به ترتیب ۲/۶ و ۲۲/۲ درصد و به نسبت کمتر بود.

در مطالعه‌ی ما، مرگ در بیمارستان به علت سکته‌ی قلبی ۱۲ درصد و از مطالعه‌ای که این یافته را ۲۳/۳ درصد گزارش نمود، کمتر است (۲۱).

مطالعه‌ای در هند، میانگین سن بیماران را ۵۷/۵ سال گزارش نمود (۲۲) که از میانگین سنی در ایران کمتر است. در هند، ۳۰/۴ درصد بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، ۳۷/۷ درصد مبتلا به پرفشاری خون و ۴۰ درصد سیگاری بودند (۲۲) که این اندازه‌ها در مطالعه‌ی ما به ترتیب، ۲۲/۲، ۳۵/۵ و ۲۶/۲ درصد بود. در هند، به وجود بالا بودن شیوع عوامل خطر، میزان مرگ، ۶/۷ درصد بود که از مطالعه‌ی ما کمتر می‌باشد. در مطالعه‌ی ما، ۸۳ درصد بیماران کمتر از شش روز در بیمارستان بستری بودند. در هند، این رقم ۵۷/۳ درصد بود. ممکن است، دلیل اختلاف درصد مرگ در مطالعه‌ی ما و هند، الگوی متفاوت دسترسی به درمان و نحوه‌ی ارایه‌ی خدمات بهداشتی- درمانی باشد (۲۶-۲۲).

میزان مرگ بیمارستانی ناشی از سکته‌ی قلبی در آمریکا در سیاه پوستان بیشتر از سفید پوستان و در افراد در سن ۷۰ سال بیشتر از سنین دیگر بود. این میزان، از ۱۰ تا ۷۰ درصد گزارش شد (۲۳). ممکن است، اختلاف در میزان‌های بروز، مرگ، عوامل مرتبط با مرگ در بیمارستان و میانگین سنی، ناشی از پیر بودن جمعیت در بعضی از کشورها و از جمله در

آمریکا و ژاپن، و نیز متفاوت بودن امید به زندگی، شیوه‌ی زندگی و تفاوت در توزیع و مواجهه با عوامل خطر بیماری‌های قلبی- عروقی و نحوه‌ی ارایه‌ی خدمات درمانی باشد (۲۶-۲۵).

عدم پی‌گیری بیماران حداقل تا ۲۸ روز و عدم محاسبه‌ی موارد سکته‌ی قلبی منتهی به مرگ در خارج از بیمارستان و منزل و نیز عدم محاسبه‌ی زمان بقای بیماران و استفاده از مدل COX از جمله محدودیت‌ها و نقاط ضعف مطالعه‌ی حاضر است که پیشنهاد می‌شود، در مطالعات بعدی مد نظر باشد. از نقاط قوت این بررسی، می‌توان به مطالعه‌ی مبتنی بر جمعیت و با حجم نمونه‌ی بالا و اندازه‌گیری متغیرها با روش یکسان و استانداردهای سازمان جهانی بهداشت، تشخیص قطعی بیماران توسط پزشک متخصص قلب و اولین گزارش بروز سکته‌ی قلبی در ایران اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه به نظر می‌رسد، سکته‌ی قلبی با بالارفتن قطعه‌ی ST و سن بالاتر از ۸۴ سال، بیشترین اثر را بر بروز مرگ بیمارستانی بیماران مبتلا به سکته‌ی قلبی دارد. نتایج این مطالعه برای برنامه‌ریزی در نظام سلامت، پایش و بهبود مراقبت‌ها و درمان بیماران کمک کننده است.

تشکر و قدردانی

از همکاران محترم در اداره‌ی قلب و عروق وزارت بهداشت درمان و اموزش پزشکی و کلیه‌ی پزشکان متخصص قلب و پرستاران همکار در بیمارستان‌های سراسر کشور سپاسگزاری می‌شود.

References

1. Celermajer DS, Chow CK, Marijon E, Anstey NM, Woo KS. Cardiovascular disease in the developing world: prevalences, patterns, and the potential of early disease detection. J Am Coll Cardiol 2012; 60(14): 1207-16.
2. Gale CP, Fox KA. International comparisons of acute myocardial infarction. Lancet 2014; 383(9925): 1274-6.
3. Havulinna AS, Paakkonen R, Karvonen M, Salomaa V. Geographic patterns of incidence of ischemic stroke and acute myocardial infarction in Finland during 1991-2003. Ann Epidemiol 2008; 18(3): 206-13.
4. Takii T, Yasuda S, Takahashi J, Ito K, Shiba N, Shirato K, et al. Trends in acute myocardial infarction incidence and mortality over 30 years in Japan: report from the MIYAGI-AMI Registry Study. Circ J 2010; 74(1): 93-100.
5. Ishihara M, Sato H. Thirty years trend in acute myocardial infarction during coronary angiography at a tertiary emergency center in Japan. J Cardiol 2012; 59(3): 243-8.
6. Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, Rashidi A, Mohammad K, Asgari F, et al. Trends of diabetes according to body mass index levels in Iran: results of the national Surveys of Risk Factors of Non-Communicable Diseases (1999-2007). Diabet Med 2010; 27(11): 1233-40.
7. Kelishadi R, Ardalan G, Qorbani M, Ataie-Jafari A, Bahreynian M, Taslimi M, et al. Methodology and Early Findings of the Fourth Survey of Childhood and Adolescence Surveillance and Prevention of Adult Non-Communicable Disease in Iran: The CASPIAN-IV Study. Int J Prev Med 2013; 4(12): 1451-60.
8. Koohpayehzadeh J, Etemad K, Abbasi M, Meysamie A, Sheikhbahaei S, Asgari F, et al. Gender-specific changes in physical activity pattern in Iran: national surveillance of risk factors of non-communicable diseases (2007-2011). Int J Public Health 2014; 59(2): 231-41.
9. Shahbazian H. World diabetes day; 2013. J Renal Inj Prev 2013; 2(4): 123-4.
10. Bougouin W, Marijon E, Puymirat E, Defaye P, Celermajer DS, Le Heuzey JY, et al. Incidence of sudden cardiac death after ventricular fibrillation complicating acute myocardial

infarction: a 5-year cause-of-death analysis of the FAST-MI 2005 registry. Eur Heart J 2014; 35(2): 116-22.
11. Samavat T, Hojjatzadeh A. Programs for prevention and control of cardiovascular diseases. 1st ed. Tehran, Iran: Ministry of Health and Medical Education Health; 2012. [In Persian].
12. Cardiovascular Office, Ministry of Health and Medical Education. MI Registry [Online]. [cited 2013 Sep 1]; Available from: URL:http://ehr2.behdasht.gov.ir/miregistry
13. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mahonen M, Ngu BK, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. Int J Epidemiol 2011; 40(1): 139-46.
14. Dalager-Pedersen M, Sogaard M, Schonheyder HC, Nielsen H, Thomsen RW. Risk for myocardial infarction and stroke after community-acquired bacteremia: a 20-year population-based cohort study. Circulation 2014; 129(13): 1387-96.
15. Gaeta R. Management of acute myocardial infarction. Lancet 2014; 383(9915): 410.
16. Abbasi S, De Leon AP, Kassaian S, Karimi A, Sundin O, Soares J, et al. Gender differences in the risk of coronary artery disease in iran. Iran J Public Health 2012; 41(3): 36-47.
17. Duenas M, Ramirez C, Arana R, Failde I. Gender differences and determinants of health related quality of life in coronary patients: a follow-up study. BMC Cardiovasc Disord 2011; 11: 24.
18. Cho JY, Jeong MH, Ahn Y, Jeong HC, Jang SY, Kim SS, et al. Impact of high admission blood pressure without history of hypertension on clinical outcomes of patients with acute myocardial infarction: from Korea Acute Myocardial Infarction Registry. Int J Cardiol 2014; 172(1): e54-e58.
19. Thomas CN, Titus G, Williams D, Simeon D, Pitt-Miller P. Two-year mortality and its determinants following acute myocardial infarction in Trinidad and Tobago. West Indian Med J 2000; 49(2): 112-4.
20. Kuch B, Bolte HD, Hoermann A, Meisinger C, Loewel H. What is the real hospital mortality from acute myocardial infarction? Epidemiological vs clinical view. Eur Heart J 2002; 23(9): 714-20.
21. Luo JG, Yang M, Han L, Chen LW, Chen X, Gao K, et al. Validity of the Global Registry of Acute Coronary Events risk score in prediction of acute myocardial infarction mortality in hospitalised Chinese patients aged 80 and over. Australas J Ageing 2014; 33(4): E1-E5.
22. Xavier D, Pais P, Devereaux PJ, Xie C, Prabhakaran D, Reddy KS, et al. Treatment and outcomes of acute coronary syndromes in India (CREATE): a prospective analysis of registry data. Lancet 2008; 371(9622): 1435-42.
23. Roig E, Castaner A, Simmons B, Patel R, Ford E, Cooper R. In-hospital mortality rates from acute myocardial infarction by race in U.S. hospitals: findings from the National Hospital Discharge Survey. Circulation 1987; 76(2): 280-8.
24. Tamadon MR, Ardalan MR, Nasri H. World Kidney Day 2013; acute renal injury; a global health warning. J Parathyroid Dis 2013; 1(2):27-8.
25. Mowlaie M, Nasri H. Close association of arterial plaques with left ventricular hypertrophy and ejection fraction in hemodialysis patients. J Nephropharmacol 2014; 3(1): 9-12.
26. Nasri H. Elevated serum parathyroid hormone is a heart risk factor in hemodialysis patients. J Parathyroid Dis 2013; 1(1): 13-4.

Journal of Isfahan Medical School

Vol. 32, No. 314, 3rd Week, February 2015

Received: 29.8.2014

Accepted: 20.12.2014

The Pattern of In-Hospital Mortality of Myocardial Infarction and Associated Factors in Iran: A National Study

Ali Ahmadi PhD[1], Jafar Golshahi MD[2], Arsalan Khaledi-far MD[3], Hamid Soori PhD[4], Yadollah Mehrabi PhD[5], Koroush Etemed MD, PhD[6]

Original Article

Abstract

Background: No comprehensive and population-based study has been so far conducted in Iran to determine the epidemiologic pattern of myocardial infarction (MI) and particularly in-hospital mortality rate and the effective factors. This study aimed to determine the epidemiologic pattern and associated risk factors.

Methods: This prospective, population-based cohort study used the data of 20750 patients with MI in Iran in 2012. The in-hospital mortality rate was calculated using Cox regression. Univariate analysis of variances and multiple logistic regression were used to determine the effective factors on the patients' mortality. The odds ratio and 95% confidence interval (CI) were reported using Stata software.

Findings: 15033 patients (72.4%) were men. The mean age of the patients was 61.2 ± 13.4 years. The case fatality rate of in-hospital mortality was 12.1%. The in-hospital mortality rate was higher in women and was 6.74% (95% CI: 6.4-7%) in at-risk patients. Age of over 84 years, being female, educational level, smoking, lack of thrombolytic therapy, diabetes type 2, chest pain prior to arriving in hospital, right bundle branch block, ventricular tachycardia, percutaneous coronary intervention (PCI), lateral MIs, and ST segment elevation (STEMI) were determinants of in-hospital mortality in the patients.

Conclusion: In view of the results obtained in this study, it seems that STEMI, lack of thrombolytic therapy, the age of over 84 years, and ventricular tachycardia have the highest impact on in-hospital mortality of the patients with MI. The results of this study are helpful in planning for monitoring and promoting healthcare and treatment for the patients.

Keywords: Myocardial infarction, In-hospital mortality, Risk factor

Citation: Ahmadi A, Golshahi J, Khaledi-far A, Soori H, Mehrabi Y, Etemed K. **The Pattern of In-Hospital Mortality of Myocardial Infarction and Associated Factors in Iran: A National Study.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(314): 2174-83

1- Assistant Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
2- Associate Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Assistant Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
4- Professor, Safety Promotion and Injury Prevention Research Center, School of Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5- Professor, Department of Biostatistics, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
6- Assistant Professor, Department of Epidemiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Corresponding Author: Hamid Soori PhD, Email: hsoori@yahoo.com

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۳۱٤/هفته سوم بهمن ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۸/۱۷
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۰/۸

اثر عصاره‌ی آبی تخم شوید و آترووا‌ستاتین بر روی گونه‌های Candida در مقایسه با فلوکونازول

ایران نوروزمیرزاآقاخانی[۱]، دکتر پروین دهقان[۲]، دکتر رسول محمدی[۲]، دکتر فریبرز معطر[۳]، دکتر بهزاد مهکی[۴]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کاندیدیازیس یکی از مهم‌ترین و شایع‌ترین عفونت‌های قارچی فرصت طلب در انسان است که به وسیله‌ی برخی گونه‌های Candida، به ویژه albicans، ایجاد می‌شود. در سال‌های اخیر، گزارش‌های متعددی از شکست درمان مبتلایان به اشکال بالینی متفاوت کاندیدیازیس ارایه شده است. با توجه به مطالعات انجام شده، استاتین‌ها علاوه بر کاهش چربی خون، خاصیت ضد قارچی نیز دارند. همچنین، تخم شوید نیز دارای خاصیت ضدقارچی است و چربی خون را هم کاهش می‌دهد. هدف از این تحقیق، مطالعه‌ی تأثیر آترووا‌ستاتین و عصاره‌ی آبی تخم شوید بر ایزوله‌های بالینی شناسایی شده‌ی Candida در مقایسه با فلوکونازول و در نهایت، مقایسه‌ی تأثیر ضد Candida این داروها با یکدیگر بود.

روش‌ها: در این مطالعه، از ۱۰ ایزوله‌ی شناسایی شده از Candida استفاده شد. با استفاده از روش میکرودایلوشن، رقت‌های مختلف از فلوکونازول، آترووا‌ستاتین و عصاره‌ی آبی تخم شوید تهیه شد و حداقل غلظت مهار کنندگی (Minimum inhibitory concentration یا MIC) و حداقل غلظت کشندگی (Minimum fungicidal concentration یا MFC) هر یک از گونه‌ها ثبت و مقایسه گردید.

یافته‌ها: از ۱۰ ایزوله‌ی مورد مطالعه، ۵۰ درصد (Candida albicans کد ۸ و ۱۰، Candida parapsilosis کد ۹، Candida krusei کد ۶ و Candida kefyr کد ۱) نسبت به فلوکونازول حساس، ۳۰ درصد ایزوله‌ها (Candida glabrata کد ۲ و ۷ و Candida albicans کد ۵) وابسته به دوز و ۲۰ درصد ایزوله‌ها (Candida krusei کد ۳ و Candida albicans کد ۴) نسبت به فلوکونازول مقاوم بودند. کمترین میزان MIC داروی آترووا‌ستاتین ۳۲ و بیشترین میزان آن ۱۲۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که آترووا‌ستاتین دارای خاصیت ضد قارچی است که با مطالعات انجام شده در گذشته هم‌خوانی داشت. اما عصاره‌ی آبی تخم شوید روی هیچ کدام از گونه‌ها تأثیری نداشت.

واژگان کلیدی: گونه‌های Candida، فلوکونازول، آترووا‌ستاتین، تخم شوید

ارجاع: نوروزمیرزاآقاخانی ایران، دهقان پروین، محمدی رسول، معطر فریبرز، مهکی بهزاد. **اثر عصاره‌ی آبی تخم شوید و آترووا‌ستاتین بر روی گونه‌های Candida در مقایسه با فلوکونازول.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۱۴): ۲۱۹۲-۲۱۸۴

مقدمه

کاندیدیازیس یکی از مهم‌ترین و شایع‌ترین عفونت‌های قارچی فرصت طلب در انسان است که به وسیله‌ی برخی گونه‌های Candida، به ویژه

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استادیار، گروه قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- استاد، گروه فارماکولوژی ، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴-استادیار، گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر پروین دهقان
Email: dehghan@med.mui.ac.ir

Candida albicans، ایجاد می‌شود. اشکال مختلف بیماری به فرم‌های حاد، تحت حاد و مزمن در نواحی مختلف بدن نظیر پوست، ناخن، مخاط واژن، برونش، ریه و دستگاه گوارش مشاهده می‌شود. این عفونت‌ها اغلب در ارتباط با اختلال سیستم ایمنی و سایر فاکتورهای مستعد کننده، منتشر می‌گردند و اندام‌های داخلی نظیر کلیه، کبد و... را نیز درگیر می‌سازند (۱).

در سال‌های اخیر، گزارش‌های متعددی از شکست در درمان مبتلایان به اشکال بالینی متفاوت کاندیدیازیس ارایه شده است. داروهای ضد قارچی با فرمولاسیون‌های متفاوت جهت درمان وجود دارد که در موارد بسیاری، به دلیل عدم پاسخ مناسب به درمان، بیماری به شکل مزمن در آمده، گاهی عودهای مکرر مشاهده می‌شود. در میان داروهای ضد قارچ، داروی فلوکونازول به دلیل انتشار مناسب در اکثر بافت‌های بدن میزبان، کاربرد وسیع‌تری در درمان اشکال موضعی و منتشر بیماری دارد. در سال‌های اخیر، مطالعات انجام گرفته در مورد حساسیت گونه‌های Candida نسبت به داروهای ضد قارچی، و به خصوص فلوکونازول، مکانیسم‌های مولکولی مختلفی را در جهت بیان دلایل مقاومت دارویی گونه‌های Candida نشان داده است (۲). همچنین، نیاز به مصرف طولانی مدت داروهای ضد قارچی، که خود منجر به بروز عوارض جانبی ناشی از مصرف آن‌ها می‌گردد و شناسایی بعضی از فاکتورهای ژنتیک در ارتباط با مقاومت دارویی نسبت به فلوکونازول، محدودیت‌هایی را در استفاده از این قبیل ترکیبات ضد قارچی به وجود آورده است (۳).

استاتین‌ها داروهای مؤثری هستند که از آن‌ها جهت کاهش سطح کلسترول سرم استفاده می‌شود. استفاده از این داروها در افراد مبتلا به هایپرکلسترولمی بسیار موفقیت‌آمیز بوده و منجر به کاهش بروز بیماری‌های قلبی- عروقی شده است (۴). استاتین‌ها با مهار آنزیم هیدروکسی متیل گلوتاریل کوانزیم آردوکتاز (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase یا HMGCR) از ساخت کلسترول جلوگیری کرده، منجر به کاهش غلظت خونی کلسترول می‌شوند. همچنین، باعث کاهش محصولات میانی سنتز کلسترول نیز می‌شوند. مخمرها هم از همین مسیر آنزیمی استفاده می‌کنند؛ اما محصول نهایی آن‌ها، به جای کلسترول، ارگوسترول است (۶-۵).

استاتین‌ها، همچنین دارای اثرات غیر وابسته به کلسترول مانند کاهش التهاب، اثرات آنتی‌اکسیدانی و تنظیم سیستم ایمنی نیز هستند (۷). از سوی دیگر، شواهد اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که کاربرد استاتین‌ها ممکن است خطر ابتلا به عفونت‌ها و عوارض مربوط به عفونت را کاهش دهد (۸). علاوه بر این، نشان داده شده است که استاتین‌ها اثر مهاری مستقیم بر روی میکروارگانیسم‌های پاتوژن دارند (۹، ۶).

از سوی دیگر، شوید گیاهی یک یا دو ساله است که به طور طبیعی در ایران، مصر و روسیه کشت می‌شود (۱۰). فراورده‌ی دارویی آن به طور عمده از دانه‌ی آن استخراج می‌گردد که حاوی ۴۳ تا ۶۳ درصد d-Carvone می‌باشد و مابقی ترکیبات آن، d-limonene و تانن است (۱۱). گیاه شوید در طب سنتی به عنوان اشتهاآور، ضد نفخ، ضد اسپاسم، آنتی‌اکسیدان، ضد یرقان و کاهش دهنده‌ی کلسترول تام، LDL (Low-density lipoprotein) و تری‌گلیسرید در انسان به کار رفته و همچنین در مطالعات، به عنوان افزایش دهنده‌ی HDL

(High-density lipoprotein) در رت‌های آزمایشگاهی مطرح شده است (۱۲).

مطالعات نشان داده است که عصاره‌ی شوید در درمان زخم‌های معده و مهار ترشحات آن در موش مؤثر بوده، باعث کاهش بروز زخم معده در موش می‌گردد؛ به نظر می‌رسد، این تأثیرات، به دلیل وجود Terpeneها و Flavonoidها در عصاره‌ی این گیاه باشد (۱۳). Carvone موجود در گیاه، دارای تأثیرات ضد باکتریایی و ضد قارچی است (۱۵-۱۴). ترکیبات شیمیایی موجود در اسانس شوید، مانند Carvone و پریل‌آلدئید مانع از تغییر شکل Candida albicans از فرم مخمری به میسلیال می‌شود. با توجه به ارتباط این تغییر با بیماری‌زایی Candida albicans، این ترکیب‌ها عوامل درمانی بالقوه مؤثری در برابر عفونت‌های ناشی از این قارچ هستند (۱۶).

مطالعه‌ی حاضر، با هدف تعیین اثرات ضد قارچی آترووواستاتین و عصاره‌ی آبی تخم شوید بر ایزوله‌های Candida مقاوم و حساس به فلوکونازول طراحی گردید.

روش‌ها

در این مطالعه، از گونه‌های جدا شده از واژینیت حاصل از Candida استفاده شد. گونه‌های جدا شده، پس از کشت در محیط SDA (Sabouraud dextrose agar)، با استفاده از آزمون‌های بیوشیمی مانند جذب قندها (با استفاده از کیت Rapid^{TM} Yeast Plus System)، ایجاد جرم تیوب و تولید کلامیدوکونیدی تعیین گونه شدند.

از نمونه‌های مورد مطالعه، پس از یک پاساژ روی محیط SDA، سوسپانسیون سلولی با غلظت 1×10^{3} سلول در هر میلی‌لیتر در سرم فیزیولوژی استریل، طبق پروتوکل M27-A3 تهیه گردید (۱۷).

به منظور تهیه‌ی محلول‌های دارویی، ۱۰/۲۴ میلی‌گرم از پودر فلوکونازول (Merck, Germani) و ۱۰/۲۴ میلی‌گرم از پودر آترووواستاتین (Merck, Germani)، هر یک در یک میلی‌لیتر محلول دی‌متیل سولفوکساید (Dimethyl sulfoxide یا DMSO) (Merck, Germani) به طور جداگانه حل شد و به مدت ۳۰ دقیقه، در دمای آزمایشگاه قرار گرفت تا استوک‌های دارویی هموژنیزه گردد.

جهت انجام این مطالعه، از عصاره‌ی آبی تخم شوید که با روش Maceration در شرکت داروسازی گل دارو (ایران) تولید شده بود، استفاده گردید.

در این مطالعه از روش رقت سازی سریالی (Broth microdilution) استفاده شد که در یک سری ۱۳ چاهکی برای دو داروی فلوکونازول و آترووواستاتین در رقت‌های ۰/۲۵، ۰/۵، ۱، ۲، ۴، ۸، ۱۶، ۳۲، ۶۴، ۱۲۸و ۲۵۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر) و ۱۲ چاهک برای عصاره‌ی آبی تخم شوید در رقت‌های (۰/۱۷، ۰/۳۴، ۰/۶۸، ۱/۳۶، ۲/۷۲، ۵/۴۵، ۱۰/۹، ۲۱/۸، ۴۳/۶۲ و ۸۷/۲۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) استفاده شد. پلیت‌های تلقیح شده، به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۳۵ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه شد.

نتایج، از نظر کدورت ایجاد شده در چاهک‌ها بررسی گردید. اولین چاهکی که در آن کدورت مشاهده نشد، به عنوان حداقل غلظت مهار کنندگی (Minimum inhibitory concentration یا MIC) در نظر گرفته شد. سپس، میزان ۱۰ میکرولیتر از چاهک MIC و چاهک‌های بعد از آن، به محیط منتقل شد و پس از کشت جارویی و انکوباسیون در دمای

۳۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۴۸-۲۴ ساعت، میزان حداقل غلظت کشندگی (Minimum fungicidal concentration یا MFC) محاسبه شد (۱۷).

ملاک حساسیت یا مقاومت برای برخی از داروها توسط Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) پیشنهاد شده است. برای فلوکونازول MIC ≥ ۸µg/ml به‌عنوان حساس، MIC = ۱۶-۳۲µg/ml به‌عنوان حساس وابسته به دوز و MIC ≤ ۶۴µg/ml به‌عنوان مقاوم شناخته می‌شود. تحلیل‌ها نیز بر همین مبنا انجام شد.

یافته‌ها

بالاترین میزان MIC برای داروهای فلوکونازول و آترووا‌ستاتین در بین ایزوله‌های بالینی Candida (albicans، kefyr، glabrata، krusei و parapsilosis) به ترتیب، ۶۴ و ۱۲۸ وکمترین میزان آن به ترتیب، ۰/۵ و ۱۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود.

همچنین، بالاترین میزان MFC داروهای فلوکونازول و آترووا‌ستاتین به ترتیب، ۶۴ و ۲۵۶ و کمترین میزان آن به ترتیب، ۱ و ۳۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود.

از تعداد ۱۰ ایزوله‌ی مورد مطالعه، ۵۰ درصد موارد (گونه‌های albicans کد ۸ و ۱۰، parapsilosis کد ۹، krusei کد۶ و kefyr کد ۱) نسبت به فلوکونازول حساس، ۳۰ درصد ایزوله‌ها (گونه‌های glabrata کد ۲ و ۷ و albicans کد ۵) وابسته به دوز و ۲۰ درصد موارد (گونه‌های krusei کد ۳ و albicans کد ۴) نسبت به فلوکونازول مقاوم بودند.

MIC داروی آترووا‌ستاتین برای ایزوله های ۱ و ۸ مساوی ۱۶، برای ایزوله‌های ۷ و ۱۰ برابر ۳۲، برای ایزوله‌های ۲، ۳، ۴، ۶ و ۹ معادل ۶۴ و برای ایزوله‌ی ۵ مساوی ۱۲۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. نتایج بررسی فعالیت ضد قارچی داروهای فلوکونازول و آترووا‌ستاتین به طور کامل در جدول ۱ آمده است.

در بررسی عصاره‌ی آبی تخم شوید، تأثیری روی هیچ کدام از گونه‌ها مشاهده نشد.

جدول ۱. بررسی حداقل غلظت مهار کنندگی و حداقل غلظت کشندگی داروهای فلوکونازول و آترووا‌ستاتین بر روی گونه‌های Candida

کد گونه‌ها	نام گونه‌ی Candida	MIC		MFC	
		فلوکونازول	آترووا‌ستاتین	فلوکونازول	آترووا‌ستاتین
۱	kefyr	۰/۵	۱۶	۱	۶۴
۲	glabrata	۱۶	۶۴	۳۲	۱۲۸
۳	krusei	۶۴	۶۴	۶۴	۱۲۸
۴	albicans	۶۴	۶۴	۶۴	۲۵۶
۵	albicans	۳۲	۱۲۸	۳۲	۱۲۸
۶	krusei	۴	۶۴	۸	۱۲۸
۷	glabrata	۳۲	۳۲	۶۴	۱۲۸
۸	albicans	۸	۱۶	۱۶	۶۴
۹	parapsilosis	۴	۶۴	۸	۱۲۸
۱۰	albicans	۰/۵	۳۲	۱	۳۲

واحد رقت‌ها: میکروگرم بر میلی‌لیتر

حداقل غلظت مهار کنندگی (Minimum inhibitory concentration یا MIC)؛ حداقل غلظت کشندگی (Minimum fungicidal concentration یا MFC)

بحث

امروزه قارچ‌های بیماری‌زای فرصت طلب، جزء عفونت‌های تهدید کننده‌ی زندگی در بیماران با نقص سیستم ایمنی می‌باشند. مخمرها و در رأس آن‌ها، گونه‌های Candida، معمول‌ترین قارچ‌هایی هستند که از عفونت‌های انسانی جدا می‌شوند (۱۸). عفونت‌های سیستمیک ناشی از مخمرهای بیماری‌زا در طی چهار دهه‌ی اخیر، به دلیل افزایش بیماری‌های سرکوب کننده‌ی سیستم ایمنی، نظیر بیماری ایدز، انواع بدخیمی‌های خونی و همچنین، مصرف بی‌رویه‌ی آنتی‌بیوتیک‌ها و ...، به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر، به خصوص برای بیماران بستری در بیمارستان، مطرح شده است؛ این مسأله، انتخاب روش‌های درمانی مناسب و مؤثر را ضروری می‌سازد (۱۹).

افزایش عفونت‌های قارچی فرصت طلب باعث ایجاد یک چالش بزرگ برای یافتن درمان‌های ضد قارچی کارآمد و جدید شده است (۲۰). تجویز هم‌زمان دو یا سه ترکیب ضد قارچی ممکن است اثر درمان و گستره‌ی طیف فعالیت آن را بهبود دهد؛ همچنین، مقاومت و سمیت ناشی از داروهای ضد قارچی با استفاده از غلظت‌های پایین‌تر کاهش می‌یابد (۲۱). بر همین اساس، تعداد زیادی از مطالعات، روی تأثیر ضد قارچی فرآورده‌های غیر- ضد قارچی (Non-antifungal) و توسعه‌ی درمان‌های ضد قارچی بر اساس فرآورده‌های غیر- ضد قارچی تمرکز دارد (۲۲).

مطالعات اخیر فعالیت ضد قارچی استاتین‌های مختلف را آشکار کرده است. این فرضیه ارایه شده است که استفاده ی گسترده از استاتین ها منجر به کاهش موارد گزارش زایگومایکوزیس در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس در کشورهای توسعه یافته از سال ۱۹۹۰، با وجود افزایش سریع شیوع دیابت در این کشورها، شده است (۲۳).

در مطالعه‌ی Nyilasi و همکاران، فلوواستاتین به تنهایی فعالیت ضد قارچی خوبی نشان دادو در ترکیب با پرامیسین، فعالیت ضد قارچی آن افزایش یافت (۲۴).

Chamilos و همکاران نیز تأثیر سینرژیستیکی خوبی بین لوواستاتین و وریکونازول علیه زیگومیست‌های مختلف در شرایط آزمایشگاهی مشاهده کردند (۲۵).

در مطالعه‌ای دیگر، اثر سینرژیستیکی سیمواستاتین در ترکیب با فلوکونازول علیه ۱۰ ایزوله از ۱۱ ایزوله‌ی Candida مورد بررسی (گونه‌های albicans، tropicalis و parapsilosis) نشان داده شد (۲۶).

در پژوهش دیگری نیز فعالیت ضد قارچی ترکیبات آمفوتریسین B/استاتین و نیستاتین/استاتین علیه برخی از قارچ‌های پاتوژن فرصت طلب از جمله Candida albicans، Candida glabrata، Aspergillus flavus، Aspergillus fumigatus و Rhizopus oryzae مورد بررسی قرار گرفت که در بیشتر موارد، خاصیت ضد قارچی ترکیبات افزایش داشت (۲۷).

در یک بررسی دیگر، تعاملات افزایشی یا سینرژیستیکی در بسیاری از موارد بین استاتین‌ها و آزول‌ها در غلظت‌های قابل دستیابی در سرم انسان گزارش شد (۲۸).

از سوی دیگر، Nash و همکاران گزارش کردند

کـه هـیچ سینرژیسـم یـا آنتاگونیسـمی در ترکیـب پراواسـتاتین و فلوواسـتاتین بـه طـور جداگانـه بـا فلوکونازول علیه Candida albicans مشـاهده نشـد؛ اما این سینرژیسم، بین فلوکونـازول و اسـتاتین‌هـا در غلظت‌های بیش از حد بالینی گزارش گردید (۲۹).

در مطالعـــه‌ی Macreadie و همکـــاران، سیمواستاتین و آترووا‌ستاتین قادر به مهار رشد همه‌ی گونـــه‌هـــای Candida (بـــه جـــز krusei) و Aspergillus fumigatus بودند. اما در مطالعه‌ی فوق، آترووا‌سـتاتین تـأثیر خـوبی روی Candida krusei داشت. از دو سویه‌ی Candida krusei استفاده شـده، یکی نسبت به فلوکونازول حسـاس و دیگـری مقـاوم بود؛ اما MIC داروی آترووا‌ستاتین در هر دو مورد ۶۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود (۶).

در مطالعـــه‌ی Nyilasi و همکـــاران، MIC آترووا‌سـتاتین بـرای Candida glabrata برابـر ۳۲ میکروگرم بـر میلـی‌لیتـر بـود (۲۸) امـا در مطالعـه‌ی حاضر، از دو سویه‌ی Candida glabrata استفاده شد که هر دو، نسبت به فلوکونازول وابسته به دوز بودنـد و MIC آترووا‌ستاتین برای یکی، ۳۲ و بـرای دیگـری ۶۴ میکروگـرم بـر میلـی‌لیتـر بـود. همچنـین، MIC آترووا‌سـتاتین در Candida albicans در مطالعـه‌ی آن‌ها برابر ۱۲۸ میکروگرم بر میلی‌لیتـر بـود (۲۸)؛ در حـالی کـه در مطالعـه‌ی حاضـر، MIC گونـه‌هـای albicans از ۱۶ تا ۱۲۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر گزارش شد. احتمال مـی‌رود، علـت ایـن اخـتلاف در هـر دو مورد، مقاومت های دارویی ایزوله هـای بـه کـار بـرده شده باشد.

همچنین، در یک مدل موشـی مبـتلا بـه سپسـیس باکتریایی، سیمواستاتین بهبودی قابل توجهی را سـبب شده است. اثرات مشابه با آترووا‌ستاتین و پراواستاتین نیـز مشـاهده شـده اسـت (۳۱-۳۰). اگـر چـه، هـیچ اطلاعاتی از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی کنترل شـده از اسـتاتین‌هـا و سپسـیس وجـود نـدارد، تعـدادی از مطالعات مشاهده‌ای در طول چند سال گذشته در این مـورد منتشـر شـده اسـت؛ از جملـه، یـک بررسـی سیستماتیک از سـال ۲۰۰۷ منجـر بـه حمایـت نقـش استاتین‌ها در پیش‌گیری و درمان سپسـیس شـد (۳۲). همچنـین، Liu و همکـاران مشـاهده کردنـد کـه سیمواسـتاتین تشـکیل بیـوفیلم را در Candida مهـار می‌کند (۳۳).

در مطالعه‌ی حاضر، برای ارزیابی اثر تخم شـوید، از عصاره‌ی آبی استفاده شد کـه هـیچ اثـری بـر روی هیچ کدام از گونه‌ها نداشت؛ اما تأثیر اسانس آن علیـه گونه‌های Candida اثبات شده است (۳۴). Carvone موجود در گیاه دارای فعالیت ضـد میکروبـی و ضـد قارچی است. طبق یک تحقیق در بلغارستان، بـذرهای شوید پس از ۳۵ سال نگهداری، اسانس گیری شـدند و اسـانس آن‌هـا علیـه قـارچ Aspergillus niger، مخمرهـــای Saccharomyces cerevisiae و Candida albicans فعالیـت ضـد قـارچی نشـان داد (۱۴). در مطالعـه‌ی داداش پـور و همکـاران، نمـای حساسیتی میکروارگانیسم‌ها در برابر اسانس شوید بـر اسـاس حسـاس‌تـرین بـه مقـاوم‌تـرین بـه ترتیـب Staphylococcus aureus ،Candida albicans، Escherichia coli و Pseudomonas aeruginosa بود (۳۵). d-Carvone و d-limonene فعالیـــت ضـــد قـــارچی شـــدیدی بـــر ضـــد Aspergillus niger، Saccharomyces cerevisiae و Candida albicans، Penicillium islandicum و Aspergillus flavus

نشان داده است (۳۷-۳۶، ۱۵). طبق مطالعه‌ی Zeng و همکاران، اسانس روغنی تخم شوید، دارای فعالیت ضد Candida در شرایط In-vitro و In-vivo است. در In-vitro، فعالیت ضد قارچی اسانس روغنی علیه ۱۰ سویه‌ی بالینی از مخمر که شامل گونه‌های tropicalis، parapsilosis، albicans و krusei از Candida بود، مورد بررسی قرار گرفت؛ نتایج نشان داد که اسانس روغنی علیه همه‌ی سویه‌ها مؤثر بود (۳۴).

نتیجه‌گیری

یافته‌های ما پیشنهاد می‌کند که استاتین‌ها دارای اثر مهاری روی گونه‌های Candida هستند و می‌توانند به عنوان عوامل ضد قارچی به کار برده شوند. در این مطالعه، فقط اثر داروی آترواستاتین بررسی شد و برای ارزیابی اثر سایر استاتین‌ها روی گونه‌های Candida یا سایر قارچ‌ها و همچنین، بررسی وجود اثرات سینرژیستیکی با فلوکونازول به مطالعات بیشتری نیاز است.

علاوه بر این، عصاره ی آبی تخم شوید هیچ تأثیری روی گونه های Candida نداشت. بنابراین پیشنهاد می شود، برای بررسی تأثیر گیاه شوید علیه گونه های Candida از عصاره ی آبی استفاده نگردد. با توجه به مقالات بررسی شده، تنها اسانس گیاه شوید خاصیت ضد Candida دارد و این گواه این مطلب است که مقدار وزنی بسیار زیادی از گیاه بایستی مصرف شود تا خاصیت ضد قارچی خود را نشان دهد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد ایران نوروزمیرزاآقاخانی به شماره‌ی ۳۹۳۷۵۵ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

References

1. Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA. Clinical mycology. 1st ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2003.
2. White TC, Holleman S, Dy F, Mirels LF, Stevens DA. Resistance mechanisms in clinical isolates of Candida albicans. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46(6): 1704-13.
3. Dassanayake RS, Ellepola AN, Samaranayake YH, Samaranayak LP. Molecular heterogeneity of fluconazole-resistant and -susceptible oral Candida albicans isolates within a single geographic locale. APMIS 2002; 110(4): 315-24.
4. Westermeyer C, Macreadie IG. Simvastatin reduces ergosterol levels, inhibits growth and causes loss of mtDNA in Candida glabrata. FEMS Yeast Res 2007; 7(3): 436-41.
5. Forrest GN, Kopack AM, Perencevich EN. Statins in candidemia: clinical outcomes from a matched cohort study. BMC Infect Dis 2010; 10: 152.
6. Macreadie IG, Johnson G, Schlosser T, Macreadie PI. Growth inhibition of Candida species and Aspergillus fumigatus by statins. FEMS Microbiol Lett 2006; 262(1): 9-13.
7. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2005; 45: 89-118.
8. Tleyjeh IM, Kashour T, Hakim FA, Zimmerman VA, Erwin PJ, Sutton AJ, et al. Statins for the prevention and treatment of infections: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2009; 169(18): 1658-67.
9. del RG, Jimenez-Baranda S, Mira E, Lacalle RA, Lucas P, Gomez-Mouton C, et al. Statins inhibit HIV-1 infection by down-regulating Rho activity. J Exp Med 2004; 200(4): 541-7.
10. Evans WC. Trease and Evans' pharmacognosy. 16th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2009. p. 45, 264, 460, 503.
11. Martindale W, Royal Pharmaceutical Society. The extra pharmacopoeia. 34th ed. London, UK: The Pharmaceutical Press; 2005. p. 300-10.

12. Segen JC. Dictionary of alternative medicine. New York, NY; Appleton and Lange; 1998. p. 113.
13. Hosseinzadeh H, Karimi GR, Ameri M. Effects of Anethum graveolens L. seed extracts on experimental gastric irritation models in mice. BMC Pharmacol 2002; 2: 21.
14. Jirovetz L, Buchbauer G, Stoyanova AS, Georgiev EV, Damianova ST. Composition, quality control, and antimicrobial activity of the essential oil of long-time stored dill (Anethum graveolens L.) seeds from Bulgaria. J Agric Food Chem 2003; 51(13): 3854-7.
15. Delaquis PJ, Stanich K, Girard B, Mazza G. Antimicrobial activity of individual and mixed fractions of dill, cilantro, coriander and eucalyptus essential oils. Int J Food Microbiol 2002; 74(1-2): 101-9.
16. McGeady P, Wansley DL, Logan DA. Carvone and perillaldehyde interfere with the serum-induced formation of filamentous structures in Candida albicans at substantially lower concentrations than those causing significant inhibition of growth. J Nat Prod 2002; 65(7): 953-5.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI document M27-A3. Wayne, PA: CLSI; 2008.
18. Neppelenbroek KH, Campanha NH, Spolidorio DM, Spolidorio LC, Seo RS, Pavarina AC. Molecular fingerprinting methods for the discrimination between C. albicans and C. dubliniensis. Oral Dis 2006; 12(3): 242-53.
19. Zeini F, Mehbod A, Emami M. Comprehensive medical mycology. Tehran, Iran: University of Tehran Press; 2009. [In Persian].
20. Groll AH. Invasive opportunistic mycoses: clinical trials review, 2007-2008. Curr Infect Dis Rep 2008; 10(6): 451-3.
21. Nosanchuk JD. Current status and future of antifungal therapy for systemic mycoses. Recent Pat Antiinfect Drug Discov 2006; 1(1): 75-84.
22. Afeltra J, Verweij PE. Antifungal activity of nonantifungal drugs. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22(7): 397-407.
23. Kontoyiannis DP. Decrease in the number of reported cases of zygomycosis among patients with diabetes mellitus: a hypothesis. Clin Infect Dis 2007; 44(8): 1089-90.
24. Nyilasi I, Kocsube S, Pesti M, Lukacs G, Papp T, Vagvolgyi C. In vitro interactions between primycin and different statins in their effects against some clinically important fungi. J Med Microbiol 2010; 59(Pt 2): 200-5.
25. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Lovastatin has significant activity against zygomycetes and interacts synergistically with voriconazole. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(1): 96-103.
26. Menezes EA, Vasconcelos Junior AA, Silva CL, Plutarco FX, Cunha MC, Cunha FA. In vitro synergism of simvastatin and fluconazole against Candida species. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2012; 54(4): 197-9.
27. Nyilasi I, Kocsubé S, Galgóczy L, Papp T, Pesti M, Vagvlgyi C. Effect of different statins on the antifungal activity of polyene antimycotics. Acta Biol Szeged 2010; 54(1): 33-6.
28. Nyilasi I, Kocsube S, Krizsan K, Galgoczy L, Pesti M, Papp T, et al. In vitro synergistic interactions of the effects of various statins and azoles against some clinically important fungi. FEMS Microbiol Lett 2010; 307(2): 175-84.
29. Nash JD, Burgess DS, Talbert RL. Effect of fluvastatin and pravastatin, HMG-CoA reductase inhibitors, on fluconazole activity against Candida albicans. J Med Microbiol 2002; 51(2): 105-9.
30. Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS, Smith TS, Hackam DG. Statins: panacea for sepsis? Lancet Infect Dis 2006; 6(4): 242-8.
31. Falagas ME, Makris GC, Matthaiou DK, Rafailidis PI. Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical evidence. J Antimicrob Chemother 2008; 61(4): 774-85.
32. Falagas ME, Makris GC, Matthaiou DK, Rafailidis PI. Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical evidence. J Antimicrob Chemother 2008; 61(4): 774-85.
33. Liu G, Vellucci VF, Kyc S, Hostetter MK. Simvastatin inhibits Candida albicans biofilm in vitro. Pediatr Res 2009; 66(6): 600-4.
34. Zeng H, Tian J, Zheng Y, Ban X, Zeng J, Mao Y, et al. In Vitro and In Vivo Activities of Essential Oil from the Seed of Anethum graveolens L. against Candida spp. Evid Based Complement Alternat Med 2011; 2011: 659704.
35. Dadashpour M, Rasouli I, Seffidkon F, Taghizadeh M, Darvish AAS. Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic properties of essential oil of Anethum graveolens L. Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants 2013; 29(1): 63-73. [In Persian].
36. Lopez P, Sanchez C, Batlle R, Nerin C. Solid- and vapor-phase antimicrobial activities of six essential oils: susceptibility of selected foodborne bacterial and fungal strains. J Agric Food Chem 2005; 53(17): 6939-46.
37. Kaur GJ, Arora DS. Bioactive potential of Anethum graveolens, Foeniculum vulgare and Trachyspermum ammi belonging to the family Umbelliferae-Current status. J Med Plants Res 2010; 4(2): 87-94.

Journal of Isfahan Medical School

Vol. 32, No. 314, 3rd Week, February 2015

Received: 8.11.2014

Accepted: 29.12.2014

Antifungal Activity of Anethum Graveolens Extract and Atrovastatin against Candida Species Compared to Fluconazole

Iran Noroozmirzaaghakhani[1], Parvin Dehghan PhD[2], Rasoul Mohammadi PhD[2], Fariborz Moattar PhD[3], Behzad Mahaki PhD[4]

Original Article

Abstract

Background: Candidiasis is one of the most important fungal infections caused by different species of Candida. The most common etiologic agent is Candida albicans. In recent years, there are many reports about the failure treatment of patients with different clinical forms of candidiasis. Statins have been found to have antifungal activity as well as cholesterol-lowering effects. Anethum graveolens has also exhibited antifungal and anti-hyperlipidemic activities. The purpose of the present study was evaluation of antifungal activity of Anethum graveolens and atrovastatin against Candida species in comparison with fluconazole.

Methods: The present study was performed on 10 previously identified Candida isolates. Minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum fungicidal concentration (MFC) results were obtained and compared using microdilution method for fluconazole, atrovastatin and Anethum graveolens extract.

Findings: Of 10 Candida isolates, 5 (50%) were susceptible to fluconazole and 3 (30%) were dose-dependent. Two isolates, including Candida albicans and Candida krusei, were resistant to fluconazole. MIC range for atrovastatin was 32-128 µg/ml.

Conclusion: In this study, our finding showed that atrovastatin has antifungal activity as the same previous reports; but, aqueous extract of Anethum graveolens showed no antifungal activity against the Candida species (Candida albicans, Candida parapsilosis, Candida krusei, Candida glabrata, and Candida kefyr).

Keywords: Candida species, Fluconazole, Atorvastatin, Anethum graveolens

Citation: Noroozmirzaaghakhani I, Dehghan P, Mohammadi R, Moattar F, Mahaki B. **Antifungal Activity of Anethum Graveolens Extract and Atrovastatin against Candida Species Compared to Fluconazole.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(314): 2184-92

1- MSc Student, Department of Mycology and Parasitology AND Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Department of Mycology and Parasitology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Professor, Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Assistant Professor, Department of Biostatistics, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan Iran
Corresponding Author: Parvin Dehghan PhD, Email: dehghan@med.mui.ac.ir

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۳۱٤/هفته سوم بهمن ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۸/۱۷
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۰/۱۳

بررسی فراوانی پلی‌مورفیسم ژن TIM-۳ در بیماران مبتلا به آسم و ارتباط آن با سطح ایمونوگلوبین E تام سرمی این بیماران در شهر اصفهان

مریم صدری[۱]، دکتر مزدک گنجعلی خانی حاکمی[۲]، دکتر رسول صالحی[۳]،
دکتر رامین قاسمی[۴]، صدیقه رستاقی[۵]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: آسم نوعی بیماری التهابی مزمن مجاری هوایی است و یک بیماری چند عاملی محسوب می‌شود که ژن‌های متعددی در ایجاد و تشدید آن شناسایی شده است. از آن جمله، خانواده‌ی ژن TIM (T-cell immunoglobulin mucin) است که بر روی لنفوسیت‌های T بیان می‌شود و جایگاه ژنی آن بر روی کروموزوم شماره‌ی ۵ واقع شده است. یکی از اعضای این خانواده، مولکول TIM-۳ است که در سطح لنفوسیت‌های Th۱ (T-Helper-1) بیان می‌شود. این مولکول در همکاری با Galectin-9 (لیگاند TIM-۳) و سامان‌دهی به پاسخ‌های Th۱، نقش مهمی در توسعه‌ی بیماری‌های آلرژیک دارد. پلی‌مورفیسم‌های تأثیرگذار بر ساختار و عملکرد مولکول TIM-۳ ممکن است در آمادگی دچار شدن به بیماری‌های آلرژیک نقش مهمی را ایفا کنند. در این مطالعه، ارتباط پلی‌مورفیسم ۴۲۵۹G>T با میزان آمادگی دچار شدن به آسم و سطح ایمونوگلبولین E تام سرمی بررسی شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مورد- شاهدی، پلی‌مورفیسم ۴۲۵۹G>T ژن TIM-۳ در ۲۰۹ بیمار مبتلا به آسم و ۲۰۰ نفر گروه شاهد، با استفاده از تکنیک PCR-RFLP (Polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism) مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین، ارتباط این پلی‌مورفیسم با ایمونوگلوبولین E تام نمونه‌ی سرم افراد نیز با استفاده از روش ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) انجام شد. از آزمون χ^2 برای بررسی فراوانی ژنوتیپ افراد و رابطه‌ی آن با میزان ایمونوگلوبولین E تام سرم و بیماری آسم استفاده گردید. $P < ۰/۰۵$ معنی‌دار محسوب شد.

یافته‌ها: فراوانی پلی‌مورفیسم ژن TIM-۳ بین دو گروه مبتلا به آسم و شاهد متفاوت بود و ارتباط معنی‌داری بین این پلی‌مورفیسم و خطر ابتلا به آسم مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: مطالعه‌ی حاضر نشان داد که رابطه‌ی معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم ۴۲۵۹G>T ژن TIM-۳ با بیماری آسم وجود دارد. از این رو، این پلی‌مورفیسم ممکن است بر عملکرد اتصال به لیگاند مولکولی TIM-۳ اثرگذار باشد.

واژگان کلیدی: آسم، پلی‌مورفیسم، ژن T-cell immunoglobulin mucin-۳ (TIM-۳)

ارجاع: صدری مریم، گنجعلی خانی حاکمی مزدک، صالحی رسول، قاسمی رامین، رستاقی صدیقه. **بررسی فراوانی پلی‌مورفیسم ژن TIM-۳ در بیماران مبتلا به آسم و ارتباط آن با سطح ایمونوگلوبین E تام سرمی این بیماران در شهر اصفهان.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۱۴): ۲۲۰۱-۲۱۹۳

۱- کارشناس ارشد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استادیار، مرکز تحقیقات ایمونولوژی سلولی و مولکولی و گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دانشیار، گروه ژنتیک و زیست‌شناسی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- فوق تخصص آسم، آلرژی و ایمنی بالینی، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۵- کارشناس ارشد، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مزدک گنجعلی خانی حاکمی
Email: mghakemi@med.mui.ac.ir

مقدمه

آسم یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن در جهان است که به علت التهاب مجاری تنفسی و برونش ایجاد می‌شود (۱). در حال حاضر، میزان شیوع این بیماری در جهان بر اساس اعلام سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization یا WHO) ۳۰۰ میلیون نفر برآورد گردیده است و در نقاط مختلف، دارای شیوع متفاوتی از ۱۸-۱ درصد می‌باشد؛ این بیماری سالانه ۲۵۰ هزار مرگ در سراسر جهان را باعث می‌شود (۳-۲). کشورهای در حال توسعه نیز با افزایش روند شهری شدن شیوع در حال افزایشی از این بیماری را نشان می‌دهند. پیش‌بینی می‌شود تلفات آسم در دنیا تا سال ۲۰۲۰ به ۱۰ میلیون نفر خواهد رسید که ۹۰ درصد این جمعیت مربوط به کشورهای جهان سوم است (۴).

سهم بیماران مبتلا به آسم در ایران (با حدود ۷۰ میلیون نفر جمعیت) حدود ۳/۵ میلیون نفر تخمین زده می‌شود. نشانه‌های بالینی آسم شامل خس‌خس، تنگی نفس، گرفتگی قفسه‌ی سینه و سرفه می‌باشد. بیماری آسم یک بیماری هتروژن است که در ایجاد و ادامه ی روند آن، عوامل محیطی، ژنتیک، تماس های شغلی و آلرژن‌ها دخالت دارند. مشخصه‌ی ایمونولوژیک این بیماری، افزایش تولید اینترلوکین ۴ و ۵ و ایمونوگلوبولین E و فراخوانی ماست‌سل‌ها (Mast cells)، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها به ناحیه‌ی آلرژیک و افزایش شمار لنفوسیت‌های Th۲ (T-Helper-2) است (۵). لنفوسیت‌های Th بکر، تحت تأثیر عواملی مانند نوع آنتی‌ژن، الگوی سایتوکاینی، فاکتورهای نسخه‌برداری و مسیرهای انتقال پیام به زیرگروه Th۱ و Th۲ و یا دیگر زیرگروه‌ها تمایز پیدا می‌کنند. تعادل میان لنفوسیت‌های Th۲ و Th۱ در پاسخ ایمنی به پاتوژن‌ها، آنتی‌ژن‌های توموری و آلرژن‌ها اهمیت زیادی دارد. برتری جمعیت سلول‌های Th۲ از بیماری‌های خودایمنی برانگیخته شده توسط سلول‌های Th۱ جلوگیری می‌کند و برتری جمعیت سلول‌های Th۱ نیز می‌تواند مانع ایجاد بیماری‌های آلرژیک و آسم شود (۶).

شیوع بالای بیماری آسم و ناتوانی روش‌های پزشکی در مهار کامل این بیماری، سیل گسترده‌ی مطالعات جدید را به سوی ژنتیک آسم سرازیر نموده است. از دیدگاه ژنتیک، آمادگی ابتلا به آسم با چندین جایگاه ژنی از جمله کروموزوم ۵، ۶، ۱۱، ۱۲ و ۱۴ در ارتباط می باشد. از این میان، ارتباط بین کروموزوم ۵ و بیماری آسم در چندین مطالعه در جمعیت های مختلف به طور مکرر مشاهده شده است (۷). از جمله ژن‌هایی که در این ناحیه‌ی کروموزومی واقع شده‌اند و نقش آن‌ها در سال‌های اخیر در بروز بیماری های مختلف مانند بیماری های آلرژیک و خودایمنی مورد توجه قرار گرفته است، خانواده ی ژن TIM (T-cell immunoglobulin mucin) می‌باشد که در سال ۲۰۰۱، با استفاده از مدل موشی کاندیدا آسم و مطالعات ژنتیکی شناسایی گردید (۹-۸).

خانواده‌ی ژن TIM در انسان گلیکوپروتئین های سطحی نوع یک با موتیف‌های ساختاری مشترک و عملکرد متفاوتی را رمزدهی می‌کند که بر روی لنفوسیت‌های T بیان می‌شود و شامل ۳ عضو (TIM-4، TIM-3 و TIM-1) بر روی کروموزوم شماره‌ی ۵ انسان است که این جایگاه نیز شامل ژن‌های مهم در پاسخ‌های ایمنی وابسته به Th۲ و

متشکل از اینترلوکین ۴، ۵ و ۱۳ می‌باشد (۱۰).

TIM-۳ یک عضو از خانواده‌ی ژنی TIM می‌باشد که به عنوان شناسه‌ی لنفوسیت‌های Th۱ شناخته می‌شود و به میزان زیادی در مراحل انتهایی تمایز لنفوسیت‌های Th۱ و نه لنفوسیت‌های Th۲ و T بکر بیان می‌شود (۱۱). لیگاند مولکول TIM-۳، فسفاتیدیل سرین و Galectine-9 است. Galectine-9 مولکول محلولی می‌باشد که به طور گسترده‌ای در سلول‌های ایمنی بیان می‌شود و بیان آن تحت تأثیر اینترفرون گاما تولید شده از سلول‌های Th۱ افزایش می‌یابد (۱۲-۱۰). همکاری TIM-۳ با Galectin-9 باعث برانگیختن آپوپتوز در لنفوسیت‌های Th۱ می‌شود و یک تنظیم کننده‌ی منفی برای پاسخ ایمنی ایجاد شده توسط Th۱ است. بدین ترتیب، این مولکول نقش خود را در کنترل پاسخ‌های ایمنی سلولی ایفا می‌کند (۱۳).

میزان بیان Galectine-9 سلول‌های اپی‌تلیال ریه در مدل موشی آسم افزایش می‌یابد و با افزایش میزان سایتوکاین‌های Th۲ و افزایش شمار سلول‌ها به خصوص ائوزینوفیل‌ها در ریه همراه است. استفاده از آنتی بادی علیه TIM-۳ با کاهش تولید سایتوکاین های Th۲ و رسوخ ائوزینوفیل‌ها، تأیید کننده‌ی نقش این مولکول در بیماری آسم می باشد. پاک سازی کارآمد اجسام آپوپتوتیک از ریه نقش مهمی در ممانعت از توسعه‌ی بیماری های آلرژیک دارد (۱۴). TIM-۳ در اتصال با لیگاند خود (فسفاتیدیل سرین سطح سلول های آپوپتوز شده) در کاهش التهابات بیماری آسم دخیل است. بنابراین، TIM-۳ مولکول تنظیم کننده‌ی مهمی به شمار می‌رود که با تغییر نسبت لنفوسیت‌های Th۱/Th۲، در ایجاد بیماری‌های آلرژیک وابسته به Th۲ دخیل است (۱۵-۷).

پلی مورفیسم های ژن TIM-۳ در پیوند TIM-۳ با لیگاندش مؤثر می باشد و ممکن است با تغییر نسبت لنفوسیت‌های Th۱/Th۲ و انحراف به سمت Th۲ و یا تجمع سلول‌های آپوپتوز شده‌ی در ریه و افزایش التهاب در ایجاد بیماری آسم تأثیرگذار باشد. عوامل ژنتیک نیز در تعیین سطح ایمونوگلبولین E (Immunoglobulin E) تام و اختصاصی سرمی (کلید اصلی زمینه سازی آسم) تأثیرگذار است. شواهدی مبتنی بر ارتباط بین کروموزوم 5q و ایمونوگلبولین E سرمی وجود دارد (۷).

با توجه به مطالب بیان شده، هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط پلی مورفیسم ۴۲۵۹G>T با بیماری آسم در یک جمعیت ایرانی بود.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر به صورت یک بررسی مورد-شاهدی انجام شد. گروه شاهد شامل ۲۰۹ فرد عادی بود که هیچ گونه علایم یا سابقه‌ی خانوادگی آلرژی، آسم، رینیت آلرژیک یا سایر بیماری های آلرژیک را نداشتند. این افراد به صورت داوطلبانه و با آگاهی از مفاد طرح انتخاب شدند و از نظر سن و جنس با گروه بیماران هماهنگ بودند. گروه مورد را ۲۰۰ نفر از بیماران مبتلا به آسم مراجعه کننده به بیمارستان امین اصفهان تشکیل دادند. تشخیص آسم بر اساس معیارهای GINA (Global Initiative for Asthma) توسط پزشک متخصص صورت گرفت. اهداف طرح برای همه ی بیماران گروه شاهد و مورد توضیح داده شد و رضایت‌نامه‌ی کامل از آنان جهت شرکت در طرح و مجوز اخلاقی از کمیته‌ی اخلاق در پژوهش

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان اخذ گردید. همچنین، اطلاعات مربوط به سن بیمار، مدت ابتلا به بیماری، سابقه‌ی خانوادگی، علایم و شکایات از بیماری در پرسش‌نامه‌ی از پیش تنظیم شده ثبت شد.

۵ میلی‌لیتر خون محیطی از گروه‌های مورد و شاهد در فاصله‌ی زمانی آبان ماه تا اسفند ماه سال ۱۳۹۲ به منظور استخراج DNA (Deoxyribonucleic acid) و اندازه‌گیری سطح ایمونوگلبولین E تام گرفته شد که ۱/۵ میلی لیتر آن در لوله‌های استریل حاوی EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) جهت استخراج DNA سلولی و باقی مانده جهت گرفتن سرم برای اندازه گیری میزان سطح ایمونوگلبولین E تام مورد استفاده قرار گرفت. اندازه‌گیری سطح ایمونوگلبولین E تام افراد بیمار و شاهد به روش ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) و با استفاده از کیت (Euroimmun, Germany) انجام شد. DNA ژنومی نمونه‌های خون از سلول‌های لکوسیتی با استفاده از کیت استخراج DNA (Feldan, Canada) طبق پروتکل موجود در کیت، از خون کامل استخراج گردید. کمیت و کیفیت DNA استخراج شده با دو روش الکتروفورز و استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر مورد ارزیابی قرار گرفت و DNA به دست آمده تا زمان انجام مراحل بعدی مطالعه در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی گراد نگهداری شد.

جهت بررسی پلی‌مورفیسم مورد نظر و مشخص شدن ژنوتیپ افراد مورد مطالعه، یک قطعه شامل ۶۴۹ جفت باز در ناحیه ی رمزگذار ژن TIM-۳ با استفاده از آغازگرهای اختصاصی

توالی رفت ´3´5:**GGGAAGGTGATGGGCTTT**

توالی برگشت ´5 :**GGCAGGTTTGGAAGCTGA**´3

که با برنامه‌ی Gene runner طراحی شده بود، تکثیر گردید. سپس، محصولات PCR (Polymerase chain reaction) از نظر وجود پلی‌مورفیسم ۴۲۵۹G>T با روش RFLP-PCR (Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) و با استفاده از آنزیم برشی Pst1 که آلل حاوی پلی مورفیسم را برش می‌دهد، مورد بررسی قرار گرفت.

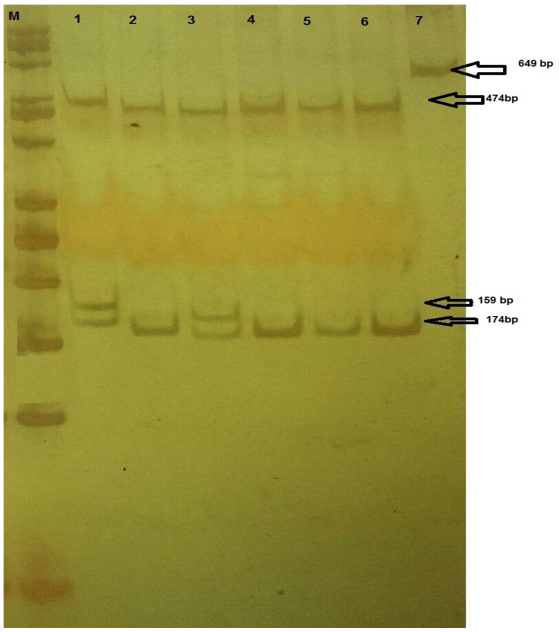
واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز جهت تکثیر در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر، دارای ۲/۵ میکرولیتر بافر ۱۰x، ۰/۹ میکرولیتر کلرید منیزیم ($Mgcl_2$)، ۰/۶ میکرولیتر dNTP (Deoxynucleotide triphosphates)، ۱ میکرولیتر از هر یک از پرایمرها، ۰/۶ میکرولیتر از آنزیم Taq DNA polymerase، ۲ میکرولیتر از DNA ژنومی (۲ نانوگرم) و ۱۷/۴ میکرولیتر آب مقطر استریل و با استفاده از دستگاه ترموسایکلر (Ependorf, Germany) انجام شد. برنامه‌ی زمانی- دمایی بهینه‌ی واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز برای تکثیر ژن TIM-۳ به صورت واسرشت اولیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی گراد به مدت ۵ دقیقه و سپس، ۳۵ چرخه ی تغییرات دمایی به ترتیب زیر تکرار گردید:

- دمای ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه جهت واسرشته‌سازی دو رشته‌ی DNA
- دمای ۵۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه جهت اتصال پرایمرها
- دمای ۷۲ درجه ی سانتی گراد به مدت ۶۰ ثانیه جهت طویل‌سازی

جهت اطمینان از تکثیر موفق ناحیه‌ی مورد نظر و صحت آن، ۵ میکرولیتر از محصول PCR با ۱/۵ میکرولیتر Loading dye مخلوط و بر روی ژل آگارز ۲ درصد الکتروفورز گردید. به منظور انجام روش RFLP نیز ۱۰ میکرولیتر از محصولات PCR توسط یک واحد از آنزیم Pst1 (تهیه شده از شرکت فرمنتاز) و طبق پروتکل همراه آنزیم به مدت ۹۰ دقیقه انکوباسیون گردید و در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی گراد مورد هضم آنزیمی قرار گرفت. در نهایت ۵ میکرولیتر از محصول PCR هضم شده به مدت سه ساعت با ولتاژ ۷۰ بر روی ژل پلی‌اکریل آمید ۸ درصد الکتروفورز گردید و سپس با نیترات نقره رنگ‌آمیزی شد.

در صورت تغییر نوکلئوتید T به G در جایگاه ۴۲۵۹، جایگاه برش برای آنزیم Pst1 ایجاد می شود و توالی مورد نظر برش خورده، منجر به ایجاد سه ژنوتیپ مختلف می‌گردد که شامل ژنوتیپ TT-/- باند ۱۶، ۱۵۹ و ۴۷۴، ژنوتیپ GT-/+ باند ۱۵۹، ۱۷۴ و ۴۷۴ و ژنوتیپ GG+/+ باند ۴۷۴ و ۱۷۵ می باشد (علامت + و - نشانگر حضور و عدم حضور جایگاه برش است). قطعه‌ی ۱۶ به علت اندازه‌ی کوچک از ژل خارج می‌شود (شکل ۱).

به منظور بررسی اختلاف میان توزیع ژنوتیپی در گروه مورد و شاهد، آزمون آماری χ^2 مورد استفاده قرار گرفت. همچنین، OR (Odds ratio) با فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد جهت تخمین ارتباط بین ژنوتیپ های مختلف پلی مورفیسم ۴۲۵۹G>T و سطح ایمونوگلبولین E تام سرم با خطر ابتلا به بیماری محاسبه گردید. در همه ی محاسبات، $P < ۰/۰۵$ به عنوان مشخصه‌ی ارتباط معنی‌دار بین ژنوتیپ‌ها با بیماری آسم در نظر گرفته شد.



شکل ۱. آنالیز RFLP (Restriction fragment length polymorphism) ژن TIM-۳ (T-cell immunoglobulin-3) با استفاده از آنزیم Pst1
ردیف M مارکر ۵۰bp: ردیف ۱و ۳ دارای ژنوتیپ هتروزیگوت (AC: ۱۵۹، ۱۷۵، ۴۷۴) و ردیف ۲، ۴، ۵ و ۶ دارای ژنوتیپ هموزیگوت (AA: ۱۵۹، ۴۷۴)

یافته‌ها

یافته های آزمایشگاهی و داده های مربوط به گروه مورد و شاهد در جدول ۱ نشان داده شده است. هیچ تفاوت معنی‌داری بین سن و جنس گروه‌ها وجود نداشت که و نشانگر همسان‌سازی متغیرهای بین دو گروه می‌باشد. سطح ایمونوگلبولین E و تعداد ائوزینوفیل ها در گروه مورد و شاهد از لحاظ آماری معنی‌دار بود.

فراوانی ژنوتیپ GT در گروه مورد ۳۳ درصد (۶۹ نفر) و در گروه شاهد ۱۹ درصد (۳۷ نفر) به دست آمد. بر اساس یافته‌ها، ژنوتیپ TT در گروه مورد دارای فراوانی ۶۷ درصد (۱۴۰ نفر) و در گروه شاهد دارای فراوانی ۸۱ درصد (۱۶۴ نفر) بود

جدول ۱. مشخصات جمعیت مورد مطالعه

متغیر	شاهد (۲۰۰ نفر)	مورد (۲۰۹ نفر)	مقدار P
سن (سال) (میانگین ± انحراف استاندارد)	۴۱/۹۶ ± ۴۱/۱۱	۴۳/۱۷ ± ۱۴/۸۹	۰/۳۹۹
جنسیت [تعداد (درصد)]			
زن	۱۲۰ (۶۰)	۱۴۰ (۶۷)	۰/۱۴۲
مرد	۸۰ (۴۰)	۶۶ (۳۳)	
ائوزینوفیل (تعداد در میلی‌لیتر) (میانگین ± انحراف استاندارد)	۰/۰۸۵۱ ± ۰/۰۵	۰/۲۳۶۰ ± ۰/۲۶	۰/۰۰۱
وضعیت مصرف سیگار [تعداد (درصد)]			
خیر	۱۹۲ (۹۶/۰)	۲۰۲ (۹۶/۷)	۰/۷۲۶
بلی	۸ (۴/۰)	۷ (۳/۳)	
سطح ایمونوگلبولین E سرمی (U/ml) (میانگین ± انحراف استاندارد)	۰/۷۵ ± ۰/۳۸	۱/۷۴ ± ۰/۶۵	۰/۰۰۱

[OR = ۲/۱۸۵، RR = ۱/۴۱۳۴ (Relative Risk)]. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها حاکی از آن بود که تفاوت معنی‌داری در فراوانی این دو ژنوتیپ بین افراد سالم و بیمار وجود داشت.

سطح ایمونوگلبولین E تام سرمی در ژنوتیپ TT برابر با ۰/۶۰۸ ± ۱/۵۷۹ و در ژنوتیپ GT برابر با ۰/۶۵۲ ± ۲/۰۵۰ واحد بر میلی‌لیتر بود. بر این اساس، هیچ گونه ارتباط آماری معنی‌داری بین سطح ایمونوگلبولین E تام سرمی و ژنوتیپ‌ها مشاهده نشد (P > ۰/۰۵).

بحث

آسم یک بیماری چند عاملی است که هر دو عامل ژنتیک و محیط را در آمادگی ایجاد و بیماری‌زایی آن دخیل می‌دانند (۱۶). یکی از ژن‌های خانواده‌ی ژنی TIM، TIM-۳ می‌باشد که به عنوان پذیرنده‌ی سلولی ویروس هپاتیت A نیز شناخته می شود. TIM-۳ در بالاترین میزان تنها بر سطح سلول های Th۱ وجود دارد و از طریق برانگیختن آپوپتوز در این لنفوسیت‌ها، نقشی اساسی در تنظیم پاسخ‌های وابسته به Th۱ و فعال‌سازی ماکروفاژها ایفا می‌کند و به علت تغییر نسبت لنفوسیت‌های Th۱/Th۲ به سمت لنفوسیت‌های Th۲، باعث آمادگی مبتلا شدن به بیماری‌های وابسته به Th۲ مانند بیماری‌های آلرژیک و آسم می‌شود (۱۷).

بستن مسیر TIM-۳/Galectine-9 سبب افزایش شمار سلول‌های Th۱ در مدل موشی بیماری‌های خودایمنی می‌شود (۱۸). بررسی پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی نقش مهمی در شناخت عوامل ژنتیکی درگیر در بیماری آسم دارد. پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی در نواحی مختلف ژن می‌تواند بر بیان یا عملکرد مولکول تأثیرگذار باشد. مقایسه‌ی توالی ناحیه‌ی رمزگذار TIM-۳ در دو گونه از موش نشان داد که پلی‌مورفیسم‌های ژن TIM-۳ با افزایش حساسیت به آسم ارتباط قوی دارد. اگرچه به طور کامل مشخص نیست کدام واریاسیون در ناحیه‌ی رمزگذار یا غیر

رمزگذار TIM-۳ منجر به افزایش بیان، پایداری یا عملکرد TIM-۳ می‌گردد (۱۹).

در مطالعه‌ی حاضر، پلی‌مورفیسم‌های ژنی ۴۲۵۹G>T دومین موسینی ژن TIM-۳ که باعث جایگزینی اسید آمینه‌ی آرژنین به جای لوسین می‌شود و ارتباط آن با بیماری آسم و سطح ایمونوگلوبولین E تام بررسی گردید.

نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر نشان می دهد که توزیع ژنوتیپی GT در گروه بیمار اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد دارد. همچنین، مقدار OR برابر ۲/۱ حاکی از آمادگی مبتلا شدن به بیماری در افراد دارای آلل G به میزان ۲/۱ برابر بیشتر از افراد فاقد این آلل می باشد. آلل T در ایجاد این بیماری نقش حفاظتی ایفا می‌کند. همچنین با توجه به یافته های مربوط به سطح ایمونوگلوبولین E تام در گروه مورد و شاهد، هیچ ارتباط معنی داری بین ژنوتیپ های افراد و سطح ایمونوگلوبولین E مشاهده نشد که می تواند ناشی از اثر عوامل محیطی و تأثیر کم ژن TIM-۳ در تولید این آنتی‌بادی و یا واکنش‌های متقابل ژن‌های مختلف باشد. برخی از مطالعات اخیر در جمعیت های آسیایی و سفید پوست (۲۰) نیز با نتایج مطالعه ی حاضر همخوانی داشت و نشان دهنده‌ی ارتباط پلی مورفیسم های ژن TIM-۳ با بیماری آسم است.

Chae و همکاران با بررسی چند پلی مورفیسم TIM-۳ در جمعیت کره گزارش کردند که فراوانی آللی و ژنوتیپی پلی‌مورفیسم‌های ۵۷۴G>T- و ۴۲۵۹G>T+ در بیماران مبتلا به آسم و رینیت آلرژیک با افراد سالم متفاوت است و از این رو، ارتباط معنی‌داری میان این پلی‌مورفیسم‌ها و بیماری وجود دارد. آلل ۵۷۴T- تنها در بیماران مبتلا به آسم و رینیت یافت شد؛ در حالی که همه‌ی افراد شاهد سالم دارای آلل G بودند. همچنین آلل T در پلی‌مورفیسم ۴۲۵۹G>T با فراوانی بیشتری بین بیماران مبتلا به رینیت مشاهده شد و در بیماران مبتلا به آسم وجود نداشت (۲۱).

در مطالعه ی Zhang و همکاران در جمعیت کانادا هیچ ارتباط معنی‌داری میان پلی‌مورفیسم‌های ۸۸۲C>T-، ۵۷۴G>T- و ۱۵۱۶G>T- با بیماری آسم مشاهده نشد (۲۲). Graves و همکاران ارتباط احتمالی بین بیماری های آتوپیک در کودکان و سه پلی‌مورفیسم ۸۸۲C>T-، ۴۲۵۹T>G+ و ۲۲۷۱۳A>G را در جمعیت سفید پوست اسپانیایی بررسی کردند. نتایج آنان نشان داد که میان هیچ کدام از این سه پلی مورفیسم با بیماری آسم در کودکان ارتباطی وجود ندارد (۲۰) و این تفاوت‌ها می‌تواند به دلایل گوناگون از جمله تفاوت های نژادی، حجم نمونه و معیارهای ورود و خروج از مطالعه باشد.

با توجه به این که تحقیق حاضر اولین مطالعه در خصوص ارتباط پلی مورفیسم ژن TIM-۳ و بیماری آسم در ایران بود، انجام مطالعات مشابه در سایر جمعیت‌های ایران و در حجم نمونه‌ی بیشتر و همچنین بررسی تأثیر پلی‌مورفیسم یاد شده در بیان ژن TIM-۳ ضروری به نظر می‌رسد. پلی‌مورفیسم ژن TIM-۳ می‌تواند به عنوان مارکر ژنتیکی برای تشخیص افراد دارای زمینه ی آسم در آینده مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاران و تمام استادان گرانقدر گروه

ژنتیک و ایمنی‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که صمیمانه در اجرای این پژوهش یاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد. پژوهش حاضر حاصل پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد می‌باشد و هزینه‌های اجرای آن توسط دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأمین گردید.

References

1. Locksley RM. Asthma and allergic inflammation. Cell 2010; 140(6): 777-83.
2. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. Nat Immunol 2015; (16): 1-45.
3. Basely R. Global burden of asthma | GINA - Global Initiative for Asthma [Online]. [cited 2014 Sep 9]; Available from: URL: www.ginasthma.org/Global-Burden-of-Asthma.
4. Braman SS. The global burden of asthm. Chest 2006; 130(1_suppl): 4S-12S.
5. Holgate ST. Pathogenesis of asthma. Clin Exp Allergy 2008; 38(6): 872-97.
6. Nakajima H, Hirose K. Role of IL-23 and Th17 Cells in Airway Inflammation in Asthma. Immune Netw 2010; 10(1): 1-4.
7. Sonar SS, Hsu YM, Conrad ML, Majeau GR, Kilic A, Garber E, et al. Antagonism of TIM-1 blocks the development of disease in a humanized mouse model of allergic asthma. J Clin Invest 2010; 120(8): 2767-81.
8. Ueno T, Habicht A, Clarkson MR, Albin MJ, Yamaura K, Boenisch O, et al. The emerging role of T cell Ig mucin 1 in alloimmune responses in an experimental mouse transplant model. J Clin Invest 2008; 118(2): 742-51.
9. Li Z, Ju Z, Frieri M. The T-cell immunoglobulin and mucin domain (Tim) gene family in asthma, allergy, and autoimmunity. Allergy Asthma Proc 2013; 34(1): e21-e26.
10. Freeman GJ, Casasnovas JM, Umetsu DT, DeKruyff RH. TIM genes: a family of cell surface phosphatidylserine receptors that regulate innate and adaptive immunity. Immunol Rev 2010; 235(1): 172-89.
11. Kuchroo VK, Meyers JH, Umetsu DT, DeKruyff RH. TIM Family of Genes in Immunity and Tolerance. In: Frederick WA, editor. Advances in Immunology. Volume 91 ed. Academic Press; 2006. p. 227-49.
12. de Souza AJ, Kane LP. Immune regulation by the TIM gene family. Immunol Res 2006; 36(1-3): 147-55.
13. Li X, Zhao YQ, Li CW, Yuan FL. T cell immunoglobulin-3 as a new therapeutic target for rheumatoid arthritis. Expert Opin Ther Targets 2012; 16(12): 1145-9.
14. Vega-Carrascal I, Reeves EP, McElvaney NG. The role of TIM-containing molecules in airway disease and their potential as therapeutic targets. J Inflamm Res 2012; 5: 77-87.
15. Seki M, Oomizu S, Sakata KM, Sakata A, Arikawa T, Watanabe K, et al. Galectin-9 suppresses the generation of Th17, promotes the induction of regulatory T cells, and regulates experimental autoimmune arthritis. Clin Immunol 2008; 127(1): 78-88.
16. Curtiss ML, Gorman JV, Businga TR, Traver G, Singh M, Meyerholz DK, et al. Tim-1 regulates Th2 responses in an airway hypersensitivity model. Eur J Immunol 2012; 42(3): 651-61.
17. Lee J, Phong B, Egloff AM, Kane LP. TIM polymorphisms--genetics and function. Genes Immun 2011; 12(8): 595-604.
18. Sakuishi K, Jayaraman P, Behar SM, Anderson AC, Kuchroo VK. Emerging Tim-3 functions in antimicrobial and tumor immunity. Trends Immunol 2011; 32(8): 345-9.
19. Anderson AC, Anderson DE. TIM-3 in autoimmunity. Curr Opin Immunol 2006; 18(6): 665-9.
20. Graves PE, Siroux V, Guerra S, Klimecki WT, Martinez FD. Association of atopy and eczema with polymorphisms in T-cell immunoglobulin domain and mucin domain-IL-2-inducible T-cell kinase gene cluster in chromosome 5 q 33. J Allergy Clin Immunol 2005; 116(3): 650-6.
21. Chae SC, Park YR, Lee YC, Lee JH, Chung HT. The association of TIM-3 gene polymorphism with atopic disease in Korean population. Hum Immunol 2004; 65(12): 1427-31.
22. Zhang J, Daley D, Akhabir L, Stefanowicz D, Chan-Yeung M, Becker AB, et al. Lack of association of TIM3 polymorphisms and allergic phenotypes. BMC Med Genet 2009; 10: 62.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 08.11.2014
Vol. 32, No. 314, 3rd Week, February 2015
Accepted: 03.01.2015

Prevalence of TIM-3 Gene Polymorphisms in Patients with Asthma and its correlation with Serum Levels of Immunoglobulin-E of These Patients in Isfahan, Iran

Maryam Sadri MSc[1], Mazdak Ganjalikhani-Hakemi PhD[2], Rasoul Salehi PhD[3], Ramin Ghasemi MD[4], Sedigheh Rastaghi MSc[5]

Original Article

Abstract

Background: Asthma is a chronic inflammatory disease of airways and is a multifactorial disease in which, several genes have been identified affecting occurrence and severity of the disease. T-cell immunoglobulin mucin (TIM) gene family that is expressed on T cells and its locus is located on chromosome 5 is one of these genes. A member of the TIM family, TIM-3, is selectively expressed on the surface of differentiated T helper-1 (Th1) cells. Interactions between TIM3 and galectin-9 (TIM3 ligand) regulate Th1 responses and play an important role in the development of allergic disease. Polymorphisms, that affect the structure and function of molecules, may increase the susceptibility to allergic diseases and asthma. In the present study, we assessed the association of the genotype and allele frequencies of the 4259G>T polymorphisms with asthma and the relationships among this polymorphism to IgE levels in patients with asthma.

Methods: In this case-control study, we had 209 patients with asthma in case group and 200 healthy people in control group. The variant of genotypes was determined using polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method. The association of this polymorphism and serum immunoglobulin E was analyzed via enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. To assess the frequency of genotypes and its relationship with serum immunoglobulin E and asthma, chi-square test was used and $P < 0.05$ was considered significant.

Findings: The genotype and allele frequency of 4259G>T polymorphism were significantly different between the patient and controls**.** Significant association was observed between this polymorphism and the risk of asthma.

Conclusion: The results showed that the 4259G>T polymorphism of TIM3 gene may be associated with the susceptibility of asthma and this polymorphism may affect the performance of TIM3 binding to the ligand molecule (Galectine 9).

Keywords: Asthma, Polymorphism, T-cell immunoglobulin mucin-3 (TIM3)

Citation: Sadri M, Ganjalikhani-Hakemi M, Salehi R, Ghasemi R, Rastaghi S. **Prevalence of TIM-3 Gene Polymorphisms in Patients with Asthma and its correlation with Serum Levels of Immunoglobulin-E of These Patients in Isfahan, Iran.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(314): 2193-2201

1- Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Cellular and Molecular Immunology Research Center AND Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Associate Professor, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Sub-Specialist of Asthma, Allergy and Clinical Immunology, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
5- Department of Biostatistics, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Mazdak Ganjalikhani-Hakemi PhD, Email: mghakemi@med.mui.ac.ir

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۳۱٤/هفته سوم بهمن ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۹/۲۰
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۱/۲

نیکوتین آمید موضعی در ترکیب با کلسی‌پوتریول برای درمان پسوریازیس خفیف تا متوسط: یک مطالعه‌ی دو سو کور، تصادفی و تطبیقی

دکتر امیر حسین سیادت[۱]، دکتر فریبا ایرجی[۲]، دکتر مهدی خدادادی[۳]، دکتر مریم کلاته‌جری[۳]، دکتر محمد علی نیلفروش زاده[۴]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: استراتژی‌های کنونی درمان پسوریازیس، رضایت‌بخشی کاملی ایجاد نمی‌کند. با مهار سایتوکین‌های التهابی، نیکوتین آمید می‌تواند تأثیر درمان‌های موضعی کنونی را افزایش دهد. در این مطالعه، اثر بخشی ترکیب کلسی‌پوتریول موضعی و نیکوتین آمید در مقایسه با کلسی‌پوتریول به‌تنهایی، در درمان پسوریازیس مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: بیماران بزرگ‌سال مبتلا به پسوریازیس خفیف تا متوسط به صورت تصادفی انتخاب شدند وترکیب کلسی‌پوتریول ۰/۰۰۵ درصد و نیکوتین آمید ۴ درصد، یا کلسی‌پوتریول ۰/۰۰۵ درصد به‌تنهایی را دو بار در روز به مدت ۱۲ هفته به صورت موضعی دریافت کردند. بیماران در شروع مطالعه و سپس پس از ماه اول و سوم درمان، توسط یک متخصص پوست معاینه شدند و شدت پسوریازیس با استفاده از منطقه‌ی اصلاح شده‌ی پسوریازیس و شاخص شدت پسوریازیس (PASI یا Psoriasis area and severity index) مورد بررسی قرار گرفت. رضایت بیمار نیز در انتهای آزمایش با استفاده از یک مقیاس رتبه‌بندی ۱۰ نقطه‌ای بررسی شد.

یافته‌ها: شصت و پنج بیمار (شامل ۳۵ مرد) با میانگین سنی ۸/۵ ± ۳۶/۵ سال در مطالعه شرکت کردند. در شروع مطالعه، ضایعات هر دو گروه با توجه به شاخص PASI مشابه بود. در پایان آزمایش، نمره‌ی PASI با کلسی‌پوتریول و نیکوتین آمید (۷/۹ ± ۸۳/۶ درصد)، در مقایسه با کلسی‌پوتریول تنها (۹/۷ ± ۷۷/۸ درصد)، بیشتر کاهش یافت (P < ۰/۰۰۱). همچنین، بیماران بهبود یافته در گروه کلسی‌پوتریول و نیکوتین آمید در مقایسه با کلسی‌پوتریول تنها، رضایت بیشتری داشتند (P < ۰/۰۰۱). عوارض جانبی شامل قرمزی و خارش خفیف (۴/۶ درصد) و سوزش متوسط و حساسیت به نور (۳/۰ درصد) بود.

نتیجه‌گیری: نیکوتین آمید در صورتی که همراه با کلسی‌پوتریول در درمان موضعی پسوریازیس به کار برده شود، اثر بخشی آن را افزایش می‌دهد و می‌تواند مکمل خوبی برای درمان فعلی پسوریازیس محسوب گردد.

واژگان کلیدی: کلسی‌پوترین، کلسی‌پوتریول، نیکوتین آمید، پسوریازیس، درمان

ارجاع: سیادت امیر حسین، ایرجی فریبا، خدادادی مهدی، کلاته‌جری مریم، نیلفروش زاده محمد علی. **نیکوتین آمید موضعی در ترکیب با کلسی‌پوتریول برای درمان پسوریازیس خفیف تا متوسط: یک مطالعه‌ی دو سو کور، تصادفی و تطبیقی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۱۴): ۲۲۰۹-۲۲۰۲

* نسخه‌ی انگلیسی این مقاله در مجله‌ی Advanced Biomedical Research سال ۲۰۱۳، دوره‌ی ۲، شماره‌ی ۴ به چاپ رسیده است.

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران و مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک و گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک و گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- دانشیار، مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مهدی خدادادی
Email: khodadadi.md7791@yahoo.com

مقدمه

پسوریازیس یک اختلال پوستی مزمن است که اغلب با پاپول‌های اریتماتوس متقارن و پلاک‌هایی با سطح نقره‌ای مشخص می‌شود. پلاک‌های سوریاتیک، پوست سر، مفصل آرنج، زانوها و پشت را درگیر می‌کند. مطالعات مبتنی بر جمعیت، شیوع پسوریازیس را به میزان ۰/۶ تا ۴/۸ درصد در سراسر جهان نشان می‌دهد (۱). هرچند استراتژی‌های درمانی کنونی به حد کافی برای این بیماری مؤثر نیست، چندین رژیم درمانی، به صورت درمان تک دارویی یا در ترکیب با داروهای دیگر، وجود دارد که برای کنترل پسوریازیس پیشنهاد می‌شود. بیماری‌های خفیف تا متوسط با داروهای موضعی درمان می‌شوند و برای بیماری‌های شدیدتر، افزودن روش‌های درمانی سیستمیک به رژیم‌های موضعی توصیه شده است. رایج‌ترین درمان‌های موضعی تجویز شده برای پسوریازیس، کورتیکواستروئیدها می‌باشند که التهاب و تحریک پذیری پوست را کاهش می‌دهند (۲).

کلسی‌پوتریول یکی از مکمل‌های ویتامین D است که به صورت درمان تک دارویی موضعی یا در ترکیب با سایر داروها در درمان پسوریازیس به کار برده می‌شود؛ با این حال، کاربرد آن به خاطر کارآیی متوسط، محدود شده است (۳-۲). نیکوتین آمید، مشتق ویتامین B هست که با توجه به مطالعات اولیه، تکثیر سلول‌های کراتینوسیت را در پوست انسان کاهش می‌دهد (۴). بنابراین، درمان توأم نیکوتین آمید و کلسی‌پوتریول می‌تواند اثرات درمانی را در مقایسه با درمان تک دارویی افزایش دهد.

در یک مطالعه‌ی مقدماتی توسط Levine و همکاران بر روی بیماران مبتلا به سوریازیس متوسط، تأثیر کلسی‌پوتریول به تنهایی و با دوزهای مختلف نیکوتین آمید مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه نشان داد که رژیم ترکیبی ۰/۰۰۵ درصد کلسی‌پوترین و ۱/۴ درصد نیکوتین آمید در درمان پسوریازیس مؤثر می‌باشد (۵)؛ با این حال، اندازه‌ی کوچک نمونه‌ی مطالعه، نتایج را محدود کرد تا تفاوت‌های آماری قابل توجه را نشان دهد.

هدف مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثرات سودمند افزودن نیکوتین آمید به کلسی‌پوتریول برای بیماران مبتلا به پسوریازیس خفیف تا متوسط بود.

روش‌ها

این کارآزمایی تصادفی، دو سو کور و کنترل شده در بیماران مبتلا به پسوریازیس مراجعه کننده به کلینیک‌های پوستی در سه درمانگاه دانشگاهی [بیمارستان‌های نور و الزهرا (س) و مرکز تحقیقات صدیقه‌ی طاهره (س)] در اصفهان بین ماه‌های فروردین ۱۳۹۰ و خرداد ۱۳۹۱ انجام شد.

بیماران مشمول مطالعه، مردان و زنان سنین ۶۵-۱۸ سال مبتلا به پسوریازیس خفیف تا متوسط بودند که میزان درگیری کمتر از ۱۵ درصد از سطح بدن، پلاک‌های متقارن (ضایعات دو طرفه) یا دو پلاک حداقل ۵ سانتی‌متر جدا از هم در همان سمت بدن با اندازه‌ی پلاک بیش از ۲ × ۲ و کمتر از ۱۵ × ۱۵ سانتی‌متر داشته باشند.

بیمارانی که از هرگونه دارو یا نیاسین و مولتی‌ویتامین به مدت ۲ هفته یا داروهای سیستمیک درمان پسوریازیس یا β-Blocker ۱ ماه قبل از مطالعه استفاده کرده بودند، زنان باردار، افراد دارای سابقه‌ی بیماری‌های کلیوی، خونی، کبدی و بیماری‌های

روانی عمده، و بیمارانی که تنها مبتلا به پسوریازیس پوست سر، ناخن، سطوح فلکسور، پالموپلانتار یا پوسچولر بودند، از مطالعه خارج شدند. با توجه به خطای نوع اول (آلفا) برابر ۰/۰۵، توان مطالعه‌ی مساوی ۸۰ درصد و اختلاف مورد انتظار برابر ۳۰ درصد در میزان پاسخ، حجم نمونه بر میزان ۶۵ بیمار در هر گروه محاسبه شد.

این پژوهش توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورد تأیید قرار گرفت و همه‌ی بیماران قبل از ورود به آزمایش، رضایت‌نامه امضاء کردند. همچنین، این پژوهش در ClinicalTrials.gov (NCT01763424) ثبت شد.

بیمارانی که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، به صورت متوالی وارد مطالعه شدند. در هر فرد، پلاک‌هایی که به شکل دو ضایعه در دو سمت مخالف بودند (راست و چپ)، کد گذاری شدند (کدهای ۱ و ۲).

از نرم‌افزار تخصیص تصادفی (۶) برای انتخاب کدها برای دریافت کلسی‌پوتریول ۰/۰۰۵ درصد و نیکوتین آمید ۴ درصد به صورت ترکیبی یا کلسی‌پوتریول ۰/۰۰۵ درصد به تنهایی استفاده شد؛ کلیه‌ی داروها ساخت داروسازی LEO (Ballerup، دانمارک) بود. لازم به ذکر است که با توجه به داده‌های اولیه در خصوص اثربخشی دوز-پاسخ در پسوریازیس (۵)، دوز ۴ درصد نیکوتین آمید انتخاب شد؛ ایمنی این دوز برای درمان آکنه مورد تأیید بوده است (۸-۷). بیماران درمان را به صورت دو بار در روز (به هنگام صبح و قبل از خواب) و به مدت ۱۲ هفته دریافت کردند؛ کل دوز داروهای مورد استفاده بیش از ۱۰۰ گرم در هفته نبود.

بیماران در شروع مطالعه و پس از ماه‌های اول و سوم درمان، توسط یک متخصص پوست معاینه می‌شدند. در هر معاینه، شدت پسوریازیس با استفاده از شاخص شدت و وسعت ناحیه‌ی مبتلا (PASI یا Psoriasis area and severity index) برای ضایعات هر طرف ارزیابی می‌شد. PASI بیشتر به عنوان یک فاکتور سنجش نتایج رضایت بخش هر گونه اقدام درمانی برای پسوریازیس در نظر گفته می‌شود. با شاخص PASI، شدت پسوریازیس بر اساس شدت چهار منطقه‌ی مبتلا شامل سر (h)، اندام فوقانی (u)، تنه (t) و اندام تحتانی (l) ارزیابی می‌شود. هر منطقه به طور جداگانه با استفاده از سه پارامتر قرمزی (E)، برجستگی سفت (I) و پوسته‌ریزی (D) رتبه‌بندی می‌شد (۹).

در این مطالعه از PASI اصلاح شده استفاده شد؛ چرا که ما ضایعات بدن را مورد بررسی قرار دادیم (۱۰). نمرات از ۰ تا ۶۰ تغییر می‌کردند که نشان دهنده‌ی نسبت منطقه‌ی درگیر و شدت قرمزی، برجستگی و نمرات پوسته‌ریزی بود و از ۰ (طبیعی) تا ۴ (شدید) رتبه‌بندی شد. محل منطقه‌ی مبتلا ثبت شد و با توجه به وسعت ناحیه، از ۰ تا ۵ نمره داده شد؛ در این زمینه، وسعت ناحیه با سطح ۰ درصد، نمره‌ی ۰، با سطح ۱ تا ۲۰ درصد، نمره‌ی ۱ با سطح ۲۱ تا ۴۰ درصد، نمره‌ی ۲، با سطح ۴۱ تا ۶۰ درصد، نمره‌ی ۳، با سطح ۶۱ تا ۸۰، نمره‌ی ۴ و با سطح ۸۱ تا ۱۰۰ درصد، نمره‌ی ۵ دریافت کرد. بنابراین، نمره‌ی PASI اصلاح شده مساوی با سطح منطقه‌ی مبتلا ضرب در مجموع قرمزی و سفتی و پوسته‌ریزی بود. پس از آن، نمره‌ی PASI ضایعات یک طرف با نمره‌ی ضایعات طرف دیگر مقایسه شد. برای ارزیابی

رضایت بیمار از اثر بخشی هر سمت از درمان، یک مقیاس رتبه‌بندی ۱۰ نقطه‌ای در انتهای کارآزمایی مورد استفاده قرار گرفت.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶/۰ (SPSS Inc., Chicago, IL) تحلیل شد. متغیرهای کمی به صورت میانگین ± انحراف معیار (SD) نمره‌ی اصلاح شده‌ی PASI بر اساس درصد تغییرات، ارایه شد. آزمون t مستقل برای مقایسه‌ی متغیرهای کمی و آزمون Paired-t برای مقایسه‌ی متغیرهای کمی قبل و بعد از مداخله در هر گروه به کار برده شد. P < ۰/۰۵ در همه‌ی آنالیزها به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در طول دوره‌ی مطالعه، ۷۷ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که از بین آن‌ها، ۷ بیمار با معیارهای ورود به مطالعه مطابقت نداشتند و ۴ نفر مایل به شرکت در مطالعه نبودند. همچنین، طی دوره‌ی مطالعه، یکی از بیماران به علت عدم رضایت از درمان، از مطالعه خارج شد. بنابراین، در مجموع، ۶۵ بیمار (۳۵ مرد) با میانگین سنی ۸/۵ ± ۳۶/۵ (بازه‌ی ۵۶-۲۲) سال، تا آخر، مطالعه را ادامه دادند.

نمره‌ی PASI هر سمت از موارد، در سه ارزیابی در جدول ۱ ارایه شده است. آنالیز داده‌ها نشان داد که در شروع مطالعه، ضایعات در هر دو سمت از لحاظ نمره مشابه بود (P = ۰/۱۴۸)؛ در حالی که، در ۱ و ۳ ماه پس از درمان، نمرات PASI در ضایعات تحت درمان با کلسی‌پوتریول و نیکوتین آمید، در مقایسه با ضایعات تحت درمان کلسی‌پوتریول به تنهایی، کاهش یافت (P < ۰/۰۰۱). در انتهای مطالعه نیز نمرات PASI در ضایعات تحت درمان توأم کلسی‌پوتریول و نیکوتین آمید (۸/۸ ± ۲۲/۴)، در مقایسه با کلسی‌پوتریول به تنهایی (۷/۶ ± ۲۰/۳) کاهش یافت (P < ۰/۰۰۱). روند تغییرات در نمرات PASI ضایعات هر سمت در شکل ۱ ارایه شده است.

بیماران از نظر میزان بهبودی در ضایعاتی که تحت درمان توأم با کلسی پوتریول و نیکوتین آمید قرار داشتند (۱/۴ ± ۶/۵)، در مقایسه با کلسی‌پوتریول به تنهایی (۱/۶ ± ۵/۵)، میزان رضایت بیشتری داشتند (P < ۰/۰۰۱).

عوارض جانبی شامل قرمزی و خارش خفیف (۴/۶ درصد) و سوزش متوسط و حساسیت به نور بود (۳/۰ درصد). هیچ بیماری، در اثر عوارض جانبی، مطالعه را ترک نکرد.

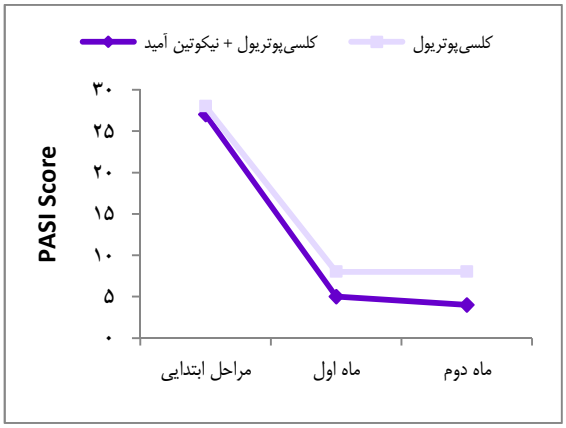
جدول ۱ مقایسه‌ی نمرات شاخص شدت و وسعت ناحیه‌ی مبتلا در پسوریازیس (PASI) در ضایعات A تحت درمان با کلسی‌پوتریول و درمان توأم کلسی‌پوتریول و نیکوتین آمید

	کلسی‌پوتریول	کلسی‌پوتریول و نیکوتین آمید	مقدار P*
نخستین معاینه	۲۸/۲ ± ۱۰/۱	۲۶/۸ ± ۱۰/۰	۰/۱۴۸
دومین معاینه	۳/۱ ± ۸/۱	۳/۰ ± ۵/۵	< ۰/۰۰۱
سومین معاینه	۳/۲ ± ۷/۹	۲/۴ ± ۴/۴	< ۰/۰۰۱
تغییر نمره‌ی PASI	۷/۶ ± ۲۰/۳	۸/۸ ± ۲۲/۴	۰/۰۱۶

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارایه شده است.

* آزمون Paired-t

PASI: Psoriasis area and severity index



شکل ۱. روند تغییرات در نمرات شاخص شدت و وسعت ناحیه‌ی مبتلا در پسوریازیس (Psoriasis area and severity index یا PASI) در دو گروه درمانی

بحث

درمان‌های کنونی پسوریازیس به طور کامل رضیت‌بخش نیست. اغلب، استروئیدهای موضعی در درمان پسوریازیس مورد استفاده قرار می‌گیرند؛ با این حال، به خاطر اثرات ناخواسته‌ی مختلف ناشی از استفاده‌ی طولانی مدت از کورتیکواستروئیدها، مانند عفونت‌ها، وابستگی دارویی و نازک شدن پوست، رژیم‌های دارویی فاقد کورتیکواستروئید برای درمان پسوریازیس مورد توجه قرار گرفته است. داروهای مورد استفاده شامل آنالوگ‌های ویتامین D (مثل کلسی‌پوتریول و تاکلسیتول)، آنالوگ ویتامین A (مثل تازاروتن)، tars و داروهای سرکوب کننده‌ی ایمنی به تنهایی یا در ترکیب با سایر درمان‌ها می‌باشد (۱۱). هشدارهای سازمان‌های دارویی نشان می‌دهد که مهار کننده‌های ایمنی سرکوب کننده کلسی‌نورین می‌توانند سبب بدخیمی در این بیماران شوند؛ در نتیجه، استفاده‌ی طولانی مدت از آن‌ها در کلیه‌ی بیماران مبتلا به پسوریازیس مورد سؤال و هنوز در حال بررسی است و پیشنهاد می‌شود که مصرف آن محدود شود (۱۲). تحقیقات اخیر نشان داده است که استفاده‌ی طولانی مدت از کلسی‌پوتریول برای درمان پسوریازیس بدون خطر است و می‌توان آن را به صورت توأم با کورتیکواستروئیدها یا به تنهایی مورد استفاده قرار داد. مطالعات، کاهش قابل توجه پلاک‌ها در درمان توأم با کلسی‌پوتریول و کورتیکواستروئیدها نظیر بتامتازون را نشان داده است. همچنین، درمان توأم، با مقبولیت خوبی از سوی بیماران همراه است (۱۱، ۱۳-۱۵).

مطالعات اولیه نشان داده است که نیکوتین آمید که مشتق از ویتامین B است، در درمان پسوریازیس مؤثر می‌باشد (۵). با توجه به فقدان اطلاعات، ما اثرات سودمند افزودن نیکوتین آمید به کلسی‌پوتریول را برای بیماران مبتلا به پسوریازیس خفیف تا متوسط در نمونه به‌نسبت بزرگی از بیماران مورد بررسی قرار دادیم. نتایج این مطالعه نشان داد که کلسی‌پوتریول توأم با نیکوتین آمید در کاهش علایم بیماران و همچنین، در میزان رضایت بیماران مبتلا به پسوریازیس بسیار مؤثر است و هیچ گونه عارضه‌ی خاص یا شدیدی به همراه ندارد. در آزمایش دو سو کور دیگری، Levine و همکاران بیماران مبتلا به پسوریازیس را در گروه‌های درمانی کلسی‌پوترین ۰/۰۰۵ درصد، نیکوتین آمید ۱/۴ درصد و کلسی‌پوترین ۰/۰۰۵ درصد به همراه نیکوتین آمید ۰/۰۵، ۰/۱، ۰/۷ و ۱/۴ درصد مورد بررسی قرار دادند. مطالعه‌ی آن‌ها به مدت ۱۲ هفته ادامه یافت و محققان دریافتند که نیمی از بیماران در گروه درمانی توأم نیکوتین آمید و کلسی‌پوترین پاسخ درمانی مناسبی نشان دادند؛ در حالی که، پاسخ درمانی در گروه تحت درمان با دارونما ۱۸/۸، در گروه تحت

درمان با نیکوتین آمید ۲۵ و در گروه تحت درمان با کلسی پوترین ۳۱/۵ درصد بود. محققان به این نتیجه رسیدند که ۰/۰۰۵ درصد از کلسی‌پوترین و ۱/۴ درصد از نیکوتین آمید بهترین غلظت این ترکیب می‌باشد (۵).

پژوهش‌ها، اثر بخشی وابسته به دوز را نیز برای نیکوتین آمید نشان داد. بر این اساس، دوز بالاتری از داروها بی خطر بودن آن در درمان آکنه به اثبات رسیده است (۸-۷)، در این مطالعه انتخاب شد؛ این دوز، در درمان پسوریازیس نیز بسیار مؤثر است، بدون این که با عوارض جانبی خاص یا شدیدی همراه باشد. علاوه بر این، کارآزمایی بالینی دو سو کور Zackheim و همکاران بر روی نیکوتین آمید، ۶- آمینونیکوتین آمید (AN۶، یک آنالوگ نیکوتین آمید) را با استروئیدهای موضعی مختلف مقایسه کرد و بهبود قابل توجهی را با AN۶ در مقایسه با استروئیدها گزارش کرد. محققان، همچنین اثرات جانبی خفیف و برگشت پذیری را به صورت تاکی‌فیلاکسی، سمیت پوستی مخاطی و وزوز گوش گزارش کردند (۱۶). در مجموع، این نتایج نیکوتین آمید را به عنوان یک مکمل مفید برای رژیم‌های درمانی پسوریازیس مطرح می‌کند.

مکانیسم‌های دقیقی که توسط آن‌ها، آنالوگ‌های ویتامین A و D می‌توانند بر پلاک پسوریازیسی اثر بگذارند، هنوز به طور کامل مشخص نمی‌باشد؛ با این حال، احتمال می‌رود، این داروها تکثیر سلول‌های کراتوسیت را با مسیرهای ایمونوهیستوشیمیایی معکوس کنند. پسوریازیس یک بیماری التهابی است که با افزایش بیان سیتوکین‌های سلول‌های T کمک کننده‌ی ۱ و سلول‌های T کمک کننده ۱۷ مشخص می‌شود. علاوه بر این، بیان ژنی مولکول‌های چسبنده، تجمع نوتروفیل‌ها و تولید نیتریک اکسید در پسوریازیس افزایش می‌یابد. ضمن این که، مطرح شده است که هیستامین و پروتئازها در این مسیر پاتوژنز نقش دارند. ترکیبات نیکوتین آمید با مهار رونویسی kappa B هسته‌ای، مانع از بیان سیتوکین‌های التهابی، کموکین‌ها، مولکول‌های چسبنده و واسطه‌های التهابی می‌شوند. علاوه بر این، مهار کننده‌ی فسفو دی‌استراز می‌تواند فعالیت ماست سل‌ها و نوتروفیل را سرکوب کند و بدین ترتیب، نیکوتین آمید سنتز نیتریک اکسید را توسط لنفوسیت ها مهار می‌کند؛ در نتیجه‌ی این مکانیسم‌ها، نیکوتین آمید به عنوان یک داروی ضد التهاب پوستی و درمانی قابل طرح می‌باشد (۳-۱).

برخی محدودیت‌ها برای مطالعه‌ی استفاده از شاخص اصلاح شده‌ی PASI برای ارزیابی پسوریازیس وجود دارد که محدودیت تنوع بین فردی (Interobserver) از آن دسته است. همچنین، ۱۲ هفته از درمان برای نشان دادن اثرات کامل و اثرات جانبی استفاده از نیکوتین آمید به عنوان یک درمان طولانی مدت برای پسوریازیس کافی نمی‌باشد.

نتیجه‌گیری

نیکوتین آمید در صورتی که به صورت موضعی توأم با کلسی‌پوتریول برای درمان پسوریازیس به کار رود، می‌تواند اثر بخشی کلسی‌پوتریول را افزایش دهد و می‌تواند مکمل خوبی برای رژیم‌های درمانی پسوریازیس قلمداد گردد. طراحی کارآزمایی‌های بالینی بیشتر با پی‌گیری طولانی مدت برای تأیید نتایج این مطالعه و همچنین، برای ارزیابی عوارض جانبی احتمالی استفاده‌ی طولانی مدت از نیکوتین آمید مورد نیاز می‌باشد.

References

1. Naldi L. Epidemiology of psoriasis. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2004; 3(2): 121-8.
2. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. J Am Acad Dermatol 2009; 60(4): 643-59.
3. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. Cochrane Database Syst Rev 2009; (2): CD005028.
4. Namazi MR. Nicotinamide: a potential addition to the anti-psoriatic weaponry. FASEB J 2003; 17(11): 1377-9.
5. Levine D, Even-Chen Z, Lipets I, Pritulo OA, Svyatenko TV, Andrashko Y, et al. Pilot, multicenter, double-blind, randomized placebo-controlled bilateral comparative study of a combination of calcipotriene and nicotinamide for the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 2010; 63(5): 775-81.
6. Saghaei M. Random allocation software for parallel group randomized trials. BMC Med Res Methodol 2004; 4: 26.
7. Morganti P, Berardesca E, Guarneri B, Guarneri F, Fabrizi G, Palombo P, et al. Topical clindamycin 1% vs. linoleic acid-rich phosphatidylcholine and nicotinamide 4% in the treatment of acne: a multicentre-randomized trial. Int J Cosmet Sci 2011; 33(5): 467-76.
8. Dos SK, Barbhuiya JN, Jana S, Dey SK. Comparative evaluation of clindamycin phosphate 1% and clindamycin phosphate 1% with nicotinamide gel 4% in the treatment of acne vulgaris. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2003; 69(1): 8-9.
9. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. Dermatologica 1978; 157(4): 238-44.
10. Feldman SR. A quantitative definition of severe psoriasis for use in clinical trials. J Dermatolog Treat 2004; 15(1): 27-9.
11. Bailey EE, Ference EH, Alikhan A, Hession MT, Armstrong AW. Combination treatments for psoriasis: a systematic review and meta-analysis. Arch Dermatol 2012; 148(4): 511-22.
12. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, Cambazard F, Chu AC, Decroix J, et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. Dermatology 2002; 205(4): 389-93.
13. Duweb G, Alhaddar J, Elsherif B, Eljehawi N, Makhlouf H. Calcipotriol-betamethasone ointment versus calcipotriol ointment in the treatment of psoriasis vulgaris. Drugs Exp Clin Res 2005; 31(5-6): 175-9.
14. Kragballe K, Hoffmann V, Ortonne JP, Tan J, Nordin P, Segaert S. Efficacy and safety of calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: a randomized controlled trial. Br J Dermatol 2009; 161(1): 159-66.
15. Luger TA, Cambazard F, Larsen FG, Bourcier M, Gupta G, Clonier F, et al. A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis. Dermatology 2008; 217(4): 321-8.
16. Zackheim HS. Topical 6-aminonicotinamide plus oral niacinamide therapy for psoriasis. Arch Dermatol 1978; 114(11): 1632-8.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 11.12.2014
Vol. 32, No. 314, 3rd Week, February 2015
Accepted: 22.01.2015

Topical Nicotinamide in Combination with Calcipotriol for the Treatment of Mild to Moderate Psoriasis: A Double-Blinded, Randomized, Comparative Study

Amir Hossein Siadat MD[1], Fariba Iraji MD[2], Mehdi Khodadadi MD[3], Maryam Kalateh-Jary[3], Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD[4]

Original Article

Abstract

Background: Current treatment strategies of psoriasis are not completely satisfactorily. By inhibiting inflammatory cytokines, nicotinamide may enhance the effects of current topical treatments. We investigated whether the combination of topical calcipotriol and nicotinamide is more effective than calcipotriol alone in treatment of psoriasis.

Methods: Adult patients with mild to moderate psoriasis were randomized to receive topical calcipotriol 0.005% and nicotinamide 4% in combination or calcipotriol 0.005% alone, twice daily for 12 weeks. Patients were visited by a dermatologist at baseline and then, after the first and third months of therapy; and psoriasis severity was evaluated using the modified psoriasis area and severity index (PASI). Also, patient's satisfaction was evaluated at the end of the trial using a 10-point rating scale.

Findings: Sixty five patients (35 men) with the mean age of 36.5 ± 8.5 years completed the trial. Lesions on both sides were similar regarding baseline PASI score. At the end of the trial, PASI score was more reduced with calcipotriol + nicotinamide (83.6 ± 7.9 percent) compared to calcipotriol alone (77.8 ± 9.7 percent) ($P < 0.001$). Patients were also more satisfied with the improvement of lesions with calcipotriol + nicotinamide compared to calcipotriol alone ($P < 0.001$). Side effects included mild erythema and pruritus (4.6%) and moderate burning and sensitivity to light (3.0%).

Conclusion: Nicotinamide can enhance the efficacy of calcipotriol when used in combination for topical psoriasis treatment, and it may be a good adjuvant to the current treatment regimens of psoriasis.

Keywords: Calcipotriene, Calcipotriol, Nicotinamide, Psoriasis, Therapy

Citation: Siadat AH, Iraji F, Khodadadi M, Kalateh-Jary M, Nilforoushzadeh MA. **Topical Nicotinamide in Combination with Calcipotriol for the Treatment of Mild to Moderate Psoriasis: A Double-Blinded, Randomized, Comparative Study.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(314): 2202-9

*The English version of this article has been previously published in The Advanced Biomedical Research Journal: 2013; 2(4)

1- Associate Professor, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran AND Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center AND Department of Dermatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center AND Department of Dermatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Associate Professor, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Corresponding Author: Mehdi Khodadadi MD, Email: khodadadi.md7791@yahoo.com

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۳۱٤/هفته سوم بهمن ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۸/۲۵
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۱/۹

بررسی تأثیر سوسپانسیون سلولی ملانوسیت در محیط Jokliks در درمان ویتیلیگوی ثابت مقاوم: گزارش ۱۰ مورد

دکتر محمد علی نیلفروش زاده[۱]، دکتر فریبا جعفری[۲]، دکتر الهه هفت برادران[۳]، دکتر محمد حسین نصر اصفهانی[۴]

گزارش مورد

چکیده

مقدمه: ویتیلیگو یک اختلال دپیگمانته‌ی اکتسابی ایدیوپاتیک است که به دلیل کاهش فعالیت ملانوسیت‌های اپی‌درم ایجاد می‌شود. روش‌های درمانی ویتیلیگو شامل درمان‌های دارویی و جراحی است. انتقال ملانوسیت‌های کشت داده نشده، یک روش جراحی مؤثر و جدید در درمان ویتیلیگوی ثابت است. در این مطالعه، تأثیر سوسپانسیون سلولی ملانوسیت در محیط Jokliks در درمان ویتیلیگوی ثابت مقاوم بررسی گردید.

روش‌ها: ۱۰ بیمار دچار ویتیلیگوی ثابت مقاوم به درمان استاندارد، تحت درمان انتقال سوسپانسیون سلولی ملانوسیت در محیط Jokliks قرار گرفتند. این افراد، ۳ هفته، ۳ ماه و ۶ ماه پس از عمل ارزیابی شدند و پیگمانتاسیون مجدد نمره‌دهی شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، ۱۰ بیمار و در مجموع، ۱۶ ضایعه تحت بررسی قرار گرفتند. میزان متوسط پیگمانتاسیون مجدد در بیماران، در هفته سوم ۱۴ درصد، در ماه سوم ۳۷ درصد و در پایان ماه ششم ۴۲ درصد بود که از نظر درجه‌بندی، معادل پیگمانتاسیون مجدد ضعیف (کمتر از ۵۰ درصد) در نظر گرفته می‌شود.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه‌ی مقدماتی نشان می‌دهد که استفاده از سوسپانسیون سلولی در محیط Jokliks، به ویژه در بیماران با تیپ پوستی روشن، به تنهایی و بدون درمان کمکی (مثل نور درمانی) در بیماران مبتلا به ویتیلیگوی ثابت با پاسخ درمانی کمتر از ۵۰ درصد همراه می‌باشد.

واژگان کلیدی: ویتیلیگو، سوسپانسیون سلولی ملانوسیت، ثابت

ارجاع: نیلفروش زاده محمد علی، جعفری فریبا، هفت برادران الهه، نصر اصفهانی محمد حسین. **بررسی تأثیر سوسپانسیون سلولی ملانوسیت در محیط Jokliks در درمان ویتیلیگوی ثابت مقاوم: گزارش ۱۰ مورد.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۱۴): ۲۲۱۶-۲۲۱۰

مقدمه

ویتیلیگو یک بیماری اکتسابی و ایدیوپاتیک است که به صورت ماکول و پاچ‌های دپیگمانته با حدود مشخص تظاهر می‌کند. محل‌های شایع درگیر شامل صورت، دست، پا و مفاصل هستند. اگر چه هر محل، حتی مخاط، هم می‌تواند درگیر شود (۱). با توجه به شیوع به نسبت بالای آن در جامعه (۱ درصد)، تلاش‌های زیادی در زمینه‌ی توضیح پاتوژنز این

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲- دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان و مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- جنین‌شناس، پژوهشکده‌ی رویان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر الهه هفت برادران
Email: elahe_md2003@yahoo.com

بیماری انجام شده است (۳-۲) و به نظر می‌رسد که علت ویتیلیگو، چند فاکتوری باشد؛ معمول‌ترین علل مطرح برای این بیماری، اتوایمیون، عصبی، خود تخریبی، بیوشیمیایی و ژنتیک هستند (۴). ویتیلیگو تأثیر واضحی بر زیبایی فرد می‌گذارد و می‌تواند با ایجاد افسردگی، کاهش اعتماد به نفس، اختلال در شغل‌یابی و حتی طرد اجتماعی، استرس شدیدی در فرد ایجاد کند (۵).

درمان علت ویتیلیگو در دسترس نیست و درمان‌های معمول امروزی، به طور مستقیم بر جلوگیری از پیشرفت بیماری و ایجاد رپیگمانتاسیون استوار است. تا کنون، تلاش‌های زیادی برای دستیابی به یک روش درمانی بی‌خطر و با دوام طولانی انجام گرفته است. استفاده از روش معمول Psoralen همراه با اشعه ماورای بنفش A (PUVA یا Photochemotherapy with ultraviolet A) و استروئیدهای موضعی از جمله درمان‌های معمول این بیماری است که این درمان‌های استاندارد، موفقیت محدودی داشته است؛ در یک مطالعه، ۶۰ درصد از بیماران در حدود ۲۵ درصد رپیگمانتاسیون داشته‌اند (۶). از این رو، استفاده از روش جراحی پیوند ملانوسیت‌های کشت داده شده و یا تکثیر یافته، به عنوان یک تکنیک جدید، مورد توجه پژوهشگران و پزشکان درماتولوژیست دنیا قرار گرفته است.

پیوند ملانوسیت شامل هر عملی است که در آن، ملانوسیت‌های اتولوگ از نواحی غیر درگیر بدن به ناحیه‌ی التصاق اپی‌درم و درم (Dermoepidermal junction) از نواحی درگیر بدن پیوند زده می‌شود. در چنین شرایطی و با این روش، ملانوسیت پیوند شده دوباره تکثیر می‌شود و تولید ملانین می‌کند که باعث Repigmentation در ناحیه‌ی تحت درمان می‌گردد (۷). جراحی خط اول درمان در بیماری ویتیلیگو نیست (۷)؛ این روش، در موارد ویتیلیگوی پایدار که در درمان دارویی در آن با شکست مواجه شده است و یا مناطق شناخته شده‌ای که با پاسخ ضعیف همراهند (نظیر لب‌ها، نواحی ژنیتال، پلک و اندام تحتانی)، اندیکاسیون دارد (۶).

Olsson و Juhlin به روش سوسپانسیون سلول اپی‌درمال و به همراه محیط کشت حاوی پنی‌سیلین، استرپتومایسین و فاکتور رشد فیبروبلاست، حدود ۱۰۰ درصد پیگمانتاسیون مجدد در سه بیمار با ویتیلیگوی Segmental و ۷۸/۷ درصد در ۲۰ بیمار مبتلا به ویتیلیگوی منتشر مشاهده کردند (۸). Mulekar روش سوسپانسیون سلولی این دو نفر را ساده‌تر کرد و محیط بدون ماده‌ی اضافه و با انکوباتور معمولی به جای انکوباتور دی‌اکسید کربن را به کار گرفت؛ با به کار گیری این تکنیک، ۸۴، ۷۳ و ۵۶ درصد پیگمانتسیون مجدد عالی از به ترتیب ۵۰ مورد ویتیلیگوی Segmental، ۱۷ مورد Focal و ۱۴۲ مورد منتشر به دست آورد (۱۰-۹).

در بررسی انجام شده در آمریکای شمالی در ۲۸ بیمار، پیگمانتاسیون مجدد عالی در ۱۷، خوب در ۳۱، متوسط در ۱۰ و ضعیف در ۴۱ درصد از بیماران مشاهده شد. در این روش، اثربخشی کمتری از مطالعات Olsson و Juhlin و نیز Mulekar مشاهده شد. نیاز به تکنیک حرفه‌ای و انجام این روش برای اولین بار در آمریکای شمالی و همچنین، اختلال در درمان‌های دارویی قبلی در بیماران می‌تواند دلایل پاسخ کمتر باشد (۱۱). در مطالعه‌ای که توسط Mohanty و همکاران در کشور هند انجام شد، از

روش سوسپانسیون سلولی کشت داده نشده‌ی حاصل از لایه‌ی خارجی فولیکول مو بر روی ۱۴ بیمار استفاده شد. میزان کلی پیگمانتاسیون مجدد در این مطالعه برابر با ۳۶/۷ ± ۶۵/۷ درصد گزارش شد؛ همچنین، در بیمارانی که بیش از یک سال بیماری آن‌ها ثابت مانده بود، پیگمانتاسیون مجدد بیشتر بود (۱۲).

با توجه به اثر بخشی گزارش شده برای این روش درمانی، به ویژه در ویتیلیگوی مقاوم به سایر روش‌های معمول درمان، و سهولت انجام آن با استفاده از تجهیزات مناسب آزمایشگاهی، این مطالعه‌ی مقدماتی طراحی گردید تا با همکاری پژوهشکده‌ی رویان، اثر بخشی روش تهیه‌ی سوسپانسیون در بیماران مراجعه کننده به مرکز تحقیقات پوست و سالک اصفهان مورد بررسی قرار گیرد.

روش‌ها

این مطالعه‌ی موردی در ۱۰ بیمار مبتلا به ویتیلیگوی مقاوم Focal یا Segmental که حداقل ۱۲ هفته درمان دارویی (کورتیکوستروئید و یا PUVA) در آن‌ها با پاسخ همراه نبود و به مرکز تحقیقات پوست و سالک اصفهان مراجعه کرده بودند، انجام گرفت. بیماران در بازه‌ی سنی ۶۰-۱۱ سال، در صورت عدم استفاده از هیچ روش درمانی از ۶ ماه قبل از ورود به مطالعه، عدم حاملگی و شیردهی، Patch دپیگمانته‌ی با سطح بیشتر از ۵ سانتی‌متر مربع، سابقه‌ی درمان دارویی حداقل به مدت ۳ ماه، عدم وجود ویتیلیگوی فعال، عدم وجود عفونت در محل دریافت کننده‌ی پیوند، عدم وجود سابقه‌ی کلوئید و عدم حضور پدیده‌ی کوبنر در گذشته وارد مطالعه شدند. به کلیه‌ی بیماران توضیح کامل در مورد روش و فواید طرح داده شد و پس از اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی، تحت درمان با روش زیر قرار گرفتند.

برداشت از ناحیه‌ی دهنده: ابتدا منطقه‌ی پیگمانته با اندازه‌ی ۵ × ۳ سانتی‌متر در ناحیه‌ی گلوتئال (۱/۵ تا ۱/۱۰ منطقه‌ی گیرنده) انتخاب و مشخص گردید و پس از استریل کردن، با استفاده از لیدوکایین بی‌حس شد. سپس، بیوپسی سطحی Shave biopsy (نازک‌ترین حالت ممکن) با کمک چاقوی پیوند پوست Goulian-Weck انجام شد و نمونه در یک لوله‌ی ۱۵ میلی‌لیتری دارای محیط Jokliks به آزمایشگاه رویان منتقل شد. سپس، محل دهنده توسط گاز وازلین به مدت ۴۸ ساعت پوشیده شد.

آماده سازی سلول: ابتدا، نمونه داخل یک هود لامینار کلاس II در شرایط استریل با ۸-۴ میلی لیتر تریپسین ۰/۲۰ درصد وزن به حجم و ۰/۰۸ درصد EDTA (Ethylenedinitrilotetraacetic acid) در محلول سالین بافر شده با فسفات، شستشو داده شد؛ پس از شستشوی مجدد، در محیط کشت ۲۰ درصد Joklik، اپی درم نمونه به سمت بالا قرار گرفت و نمونه، به اندازه‌های ۴ سانتی‌متر مربع قطعه قطعه و در ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و CO_2 ۵ درصد برای ۵۰ دقیقه قرار داده شد. پس از خنثی سازی با محلول Trypsin-Inhibitor، اپی‌درم از درم جدا شد.

سپس، قطعات اپی‌درمی به قطعات کوچک تکه تکه شد. قطعات کوچک اپی‌درم به لوله‌ی آزمایش متنقل و ۲ میلی‌لیتر از محیط کشت تازه به آن‌ها اضافه شد و سپس، به مدت ۳۰ ثانیه Vortex گردید. پتری دیش دو بار با محلول S-MEM (Spinner Modified Minimum Essential Medium)

شسته شد و این محلول به لوله آزمایش منتقل و به مدت ۷ دقیقه با سرعت g ۱۹۰ سانتریفوژ گردید.

سلول‌ها (Pellet) دو بار با ۵ میلی‌لیتر محیط کشت فاقد سرم برای ۵ دقیقه و سرعت g ۱۸۰ به منظور اطمینان از شستشوی کامل تریپسین و مهار کننده‌های تریپسین سانتریفوژ شد و سلول‌های نهایی در حجم کوچکی از محیط کشت (۰/۴-۰/۳ میلی‌لیتر بسته به تعداد سلول‌های دهنده و اندازه‌ی محل گیرنده) مخلوط گردید.

پیوند سلولی به محل گیرنده و مراقبت پس از عمل: محل گیرنده با الکل استریل شد و حاشیه‌های محل گیرنده با یک نشانگر جراحی استریل مشخص و سپس، توسط لیدوکائین ۲ درصد بی‌حس گردید. ابرید اپی‌درم تا محل التصاق اپی‌درم-درم (Dermoepidermal junction) با استفاده از دستگاه Dermabrasion (سرعت بالا) با سر مخروطی نقره در دو جهت انجام شد تا این که خون‌ریزی نقطه‌ای یکنواخت مشاهده شد.

سپس، محل درم ابرید شده، جهت اطمینان از خون‌ریزی منظم، تا چند دقیقه توسط گاز خیس شده با سالین پوشانده شد؛ سوسپانسیون سلولی بر روی محل گیرنده ریخته و سلول‌ها در محل، با استفاده از پانسمان مناسب پوشانده شد. به بیمار توصیه شد تا از انجام فعالیت فیزیکی شدید و یا پوشیدن لباس‌های تنگ در ۲ هفته پس از عمل اجتناب کند.

پانسمان ۱۰-۸ روز بعد برداشته شد. به بیمار توصیه شد که ۱ هفته پس از برداشت بانداژ، برای چند دقیقه، ۲ بار در هفته در معرض نور خورشید قرار بگیرد. میزان پیگمانتاسیون مجدد با بررسی عکس‌های بیماران قبل و ۳ هفته و ۳ و ۶ ماه پس از عمل، توسط پزشک ناآگاه از روش درمانی ارزیابی گردید و به فرم زیر نمره‌دهی شد:

پیگمانتاسیون مجدد ضعیف: < ۵۰ درصد، پیگمانتاسیون مجدد متوسط: ۷۴-۵۰ درصد، پیگمانتاسیون مجدد خوب: ۹۰-۷۵ درصد و پیگمانتاسیون مجدد عالی: ۱۰۰-۹۰ درصد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۰ بیمار (شامل ۶ مرد و ۴ زن) و مجموع ۱۶ ضایعه تحت بررسی قرار گرفتند. میانگین سن بیماران ۲۸/۹ سال بود. از نظر محل توزیع ضایعات دپیگمانته، ۴ ضایعه (۴۰ درصد) در سطح اکستانسور دست، ۳ ضایعه (۳۰ درصد) در پا و ۱ ضایعه (۱۰ درصد) در هر یک از نقاط مچ دست، آرنج و ساعد وجود داشت.

میزان متوسط پیگمانتاسیون مجدد در بیماران، در پایان هفته‌ی سوم ۱۴، ماه سوم ۳۷ و ماه ششم ۴۲ درصد بود که از نظر درجه‌بندی، معادل پیگمانتاسیون مجدد ضعیف در نظر گرفته شد.

تا ۲ هفته پس از عمل بیماران، اریتم وجود داشت. هیچکدام از بیماران، عارضه‌ی دیگری از قبیل ادم، عفونت یا ترشح نداشتند.

بحث

تکنیک انتقال سلول‌های کشت داده نشده، توسط Olsson و Juhlin به عنوان عمل یک روزه با نسبت دهنده:گیرنده‌ی ۱:۱۰ شناخته شده است (۸). van Geel و همکاران، سپس هیالورونیک اسید را جهت افزایش ویسکوزیته ی سوسپانسیون به کار بردند (۱۳). Mulekar و همکاران این عمل را با

حذف فاکتور رشد فیبروبلاست و هود لامینار و جایگزینی انکوباتور دی‌اکسید کربن معمولی ساده‌تر کردند (۱۴).

با استفاده از این روش، پیگمانتاسیون مجدد حدود ۷۰ درصد در نواحی تحت درمان در ۷۷ درصد از ضایعات پس از ۱۲ ماه مشاهده شده است (۱۵-۱۴). در مطالعات دیگر، پیگمانتاسیون مجدد عالی (۱۰۰-۹۰ درصد) به ترتیب در ۵۶ و ۸۴ درصد بیماران دچار ویتیلیگوی منتشر و Segmental رخ داده است (۱۰-۹). Huggins و همکاران نیز در یک مطالعه با سوسپانسیون ملانوسیت- کراتینوسیت، ۲۸ بیمار را تحت ۳۶ جراحی سلولی قرار دادند و از این بیماران، ۲۳ بیمار پی گیری ۶-۳ ماه را به اتمام رساندند. پیگمانتاسیون مجدد عالی در ۱۷، خوب در ۳۱، متوسط در ۱۰ و ضعیف در ۴۱ درصد بیماران مشاهده شد. در مطالعه آنان، پیگمانتاسیون مجدد از حدود ۴-۳ هفته پس از عمل در بیماران با تیپ پوستی تیره‌تر شروع شد و تا ۶ ماه ادامه داشت؛ در حالی که، در افراد با پوست روشن تر، پس از ۸-۱۲ هفته شروع و تا یک سال ادامه داشت. آنان، لزوم فتوتراپی یا تماس با نور خورشید جهت تحریک پیگمانتاسیون مجدد در پوست افراد با تیپ پوستی روشن را مورد تأکید قرار دادند (۱۱).

از آن جایی که بیماران در مطالعه‌ی ما، همگی تیپ پوستی روشن (II و III) داشتند، نتایج تا حدودی شبیه به مطالعه‌ی Huggins و همکاران بوده است و احتمال می‌رود، عدم انجام PUVAتراپی منجر به پیگمانتاسیون مجدد ضعیف‌تر شده باشد. اگرچه تکنیک کشت سلولی، به دلیل نیاز به تجهیزات آزمایشگاهی پیشرفته، محیط کشت مخصوص و پرسنل آموزش دیده، در مراکز تحقیقاتی و دانشگاهی قابل انجام است ولی به دلایل فوق و نیز وجود عوارض جانبی بالقوه و هزینه‌ی بالا، این تکنیک نسبت به روش سوسپانسیون سلولی کشت داده نشده با مقبولیت کمتری مواجه شده است. در همین راستا، کاربرد روش سوسپانسیون سلولی ملانوسیت- کراتینوسیت مؤلفین با روش اختراعی (با Patent شماره‌ی ۸۱۶۸۷) دارای ویژگی‌های سهولت بیشتر، سرعت انجام کار، استفاده از مواد مؤثر و ساده و صرفه‌جویی در هزینه و نیز با بهبودی مناسب، پیشنهاد می‌شود.

References

1. Czajkowski R. Comparison of melanocytes transplantation methods for the treatment of vitiligo. Dermatol Surg 2004; 30(11): 1400-5.
2. Strivastava G. Introduction: vitiligo update. Asian clin Dermatol 1994; 1(1): 1-40.
3. Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, Wintroub BU, editors. Cutaneous medicine and surgery. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1996. p. 1210-7.
4. Mulekar SV. Melanocyte-keratinocyte cell transplantation for stable vitiligo. Int J Dermatol 2003; 42(2): 132-6.
5. Pandya V, Parmar KS, Shah BJ, Bilimoria FE. A study of autologous melanocyte transfer in treatment of stable vitiligo. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2005; 71(6): 393-7.
6. Tsukamoto K, Osada A, Kitamura R, Ohkouchi M, Shimada S, Takayama O. Approaches to repigmentation of vitiligo skin: new treatment with ultrasonic abrasion, seed-grafting and psoralen plus ultraviolet A therapy. Pigment Cell Res 2002; 15(5): 331-4.
7. Leachman SA. Surgical therapies, part III: melanocyte transplants. Dermatologic Therapy 2001; 14(1): 20-8.
8. Olsson MJ, Juhlin L. Leucoderma treated by

transplantation of a basal cell layer enriched suspension. Br J Dermatol 1998; 138(4): 644-8.
9. Mulekar SV. Long-term follow-up study of segmental and focal vitiligo treated by autologous, noncultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. Arch Dermatol 2004; 140(10): 1211-5.
10. Mulekar SV. Long-term follow-up study of 142 patients with vitiligo vulgaris treated by autologous, non-cultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. Int J Dermatol 2005; 44(10): 841-5.
11. Huggins RH, Henderson MD, Mulekar SV, Ozog DM, Kerr HA, Jabobsen G, et al. Melanocyte-keratinocyte transplantation procedure in the treatment of vitiligo: the experience of an academic medical center in the United States. J Am Acad Dermatol 2012; 66(5): 785-93.
12. Mohanty S, Kumar A, Dhawan J, Sreenivas V, Gupta S. Noncultured extracted hair follicle outer root sheath cell suspension for transplantation in vitiligo. Br J Dermatol 2011; 164(6): 1241-6.
13. van Geel N, Ongenae K, De MM, Naeyaert JM. Modified technique of autologous noncultured epidermal cell transplantation for repigmenting vitiligo: a pilot study. Dermatol Surg 2001; 27(10): 873-6.
14. Mulekar SV, Al IA, Al EA. Treatment of vitiligo on difficult-to-treat sites using autologous noncultured cellular grafting. Dermatol Surg 2009; 35(1): 66-71.
15. van Geel N, Ongenae K, De MM, Haeghen YV, Vervaet C, Naeyaert JM. Double-blind placebo-controlled study of autologous transplanted epidermal cell suspensions for repigmenting vitiligo. Arch Dermatol 2004; 140(10): 1203-8.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 16.11.2014
Vol. 32, No. 314, 3rd Week, February 2015
Accepted: 29.01.2015

The Effect of Melanocyte Cell Suspension in Jokliks Medium in the Treatment of Stable Resistant Vitiligo: Report of 10 Cases

Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD[1], Fariba Jaffary MD[2], Elaheh Haftbaradaran MD[3], Mohammad Hossein Nasr-Esfahani PhD[4]

Case Series

Abstract

Background: Vitiligo is a cosmetically disfiguring acquired depigmenting disorder caused by the loss of functional melanocytes in the epidermis. Various approaches used for the treatment of vitiligo can be classified as medical and surgical therapies. Non-cultured autologous melanocyte transplantation is a new and effective surgical treatment for stable vitiligo. This study aimed to evaluate the effect of the melanocyte cell suspension in Jokliks medium in the treatment of stable resistant vitiligo.

Methods: Ten patients with stable vitiligo, resistant to standard treatment, underwent the treatment via melanocyte cell suspension in Jokliks medium. The repigmentation was assessed during 3 weeks, and 3 and 6 months.

Findings: The mean repigmentation of 10 patients with 16 lesions was 14% in 3 weeks, 37% in 3 month and 42% in 6 month that was poor repigmentation (less than 50%).

Conclusion: Results of this pilot study showed less than 50% repigmentation using melanocyte cell suspension in Jokliks medium, especially in light skin type patients, without using adjunct treatments like phototherapy.

Keywords: Vitiligo, Melanocyte cell suspension, Resistant

Citation: Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Haftbaradaran E, Nasr-Esfahani MH. **The Effect of Melanocyte Cell Suspension in Jokliks Medium in the Treatment of Stable Resistant Vitiligo: Report of 10 Cases.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(314): 2210-6

1- Associate Professor, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- Associate Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan AND Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- General Practitioner, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Embryologist, Rooyan Institute, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Elaheh Haftbaradaran MD, Email: elahe_md2003@yahoo.com

errors author should verify references against the original documents. The Reference should provide the following information as stated in the presented models as follows:

a. **Article**: Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. Brain Res. 2002;935(1-2):40-6.
b. **Chapter in a book**: Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
c. **Book**: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

14. **Proof Reading:** A computer prints out is sent to the corresponding author for proof reading before publication in order to avoid any mistakes. Corrections should be marked clearly and sent immediately to the Journal office.
15. **Abbreviations and symbols**: Use only standard abbreviations. **Avoid using them in the title and abstract**. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.
16. The **corresponding author:** Will be supplied with 1 free issue.
17. **Ethical guidelines**: Ethical considerations must be addressed in the Materials and Methods. Please state that **informed consent** was obtained from all human adult participants and from the parents or legal guardians of minors. Include the name of the appropriate institutional review board that approved the project.Indicate in the text that the maintenance and care of experimental animals complies with National Institutes of Health guidelines for the humane use of laboratory animals, or those of your Institute or agency.
18. **Conflicts of interest:** Authors must acknowledge and declare any sources of funding and potential conflicting interest, such as receiving funds or fees by, or holding stocks and shares in, an organization that may profit or lose through publication of your paper. Declaring a competing interest will not lead to automatic rejection of the paper, but we would like to be made aware of it.
19. **Page charges:** There are no charges for publication in this Journal.
20. **Copyright:** The entire contents of the Journal of Isfahan Medical School are protected under international copyrights. This Journal is for your personal noncommercial use. You may not modify copy, distribute, transmit, display, or publish any materials contained on the Journal without the prior written permission of it or the appropriate copyright owner.
21. **Peer review process:** All manuscripts are considered to be confidential. They are peer-reviewed by at least 3 anonymous reviewers selected by the Editorial Board. The corresponding author is notified as soon as possible of the editor decision to accept, reject, or require modifications. If the manuscript is completely acceptable according to the criteria set forth in these instructions, it is scheduled for the next available issue.
22. Journal has entire right for accept or reject any of received manuscripts.
23. The editors, editorial board, sponsoring organization, and publisher do not accept responsibility for the statements expressed by authors in their contributions.
24. **Communicating with the Editorial Office:** We encourage you to communicate with the JIMS Editorial Office and to check on the status of a manuscript via journal site: (http://journals.mui.ac.ir/jims) only. For more in formations you can contact with JIMS office via E-mail address (jims@med.mui.ac.ir).

INSTRUCTION TO AUTHORS

1. **Aims and Scope:** The Journal of Isfahan Medical School is the official scientific **weekly** publication of the Faculty of Medicine in Isfahan Medical Sciences University.
   This Journal accepts Original Papers, Review Articles, Case Reports, Short Communications,Educational Medical Video Clips and Letters to the Editor on all aspects of medicine.
2. Manuscript **Submission is acceptable only via Journal URL: http://journals.mui.ac.ir/jims**
   Manuscript must be accompanied by a covering letter to the Editor-in-Chief, including title and author(s) name and undertaking that it has not been published or submitted elsewhere. In case the manuscript was earlier submitted to some other Journal and was rejected, the authors must provide full information for proper analysis. Manuscript should be typed in double space of the A-4 size paper with clear margins on both sides. The text should be submitted in Microsoft Word format only. Tables as well as illustrations should be typed and drawn on a separate pages. Do not submit tables as photographs.
   The figures should be sent in a format of JPEG or GIF which will produce high quality images in the online edition of the journal. Authors must declare that it is being exclusively contributed to the Journal of Isfahan Medical School.
3. The manuscript should include: **Title page**, the **Abstract** (in both Farsi and English), **Introduction**, **Materials & Methods**, **Results**, **Discussion**, **Acknowledgement and References**.
4. **The title page:** The complete title of the manuscript, the name of all the authors with their highest qualifications, the department or institution to which they are attached, address for correspondence with telephone numbers, e-mail, and Fax number.
5. The **Abstract:** All original articles must accompany a structured abstract up to 250 words. It should be structured as **Background**, **Methods**, **Results** and **Conclusion** followed by 3 **to** 5 **Keywords**. Keywords will assist indexers in cross indexing the article as they are published with abstract. Use terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list of index medicus (http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Authors need to be careful that the abstract reflects the content of the article accurately.
6. **Introduction:** This should summarize the purpose and the rationale for the study. It should neither review the subject extensively nor should it have data or conclusions of the study.
7. **Materials & Methods:** This should include exact method or observation or experiment. If an apparatus is used, its manufacturer's name and address should be given in parenthesis. If the method is established, give reference but if the method is new, give enough information so that another author is able to perform it. If a drug is used, its generic name, dose and route of administration must be given. For patients, age, sex with mean age ± standard deviation must be given. Statistical method must be mentioned and specify any general computer program used.
8. **Results:** It must be presented in the form of text, tables and illustrations. The contents of the tables should not be all repeated in the text. Instead, a reference to the table number may be given. Long articles may need sub-headings within some sections (especially the Results and Discussion parts) to clarify their contents.
9. **Discussion:** This should emphasize the present findings and the variations or similarities with other work done in the field by other workers. The detailed data should not be repeated in the discussion again. Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them. It must be mentioned whether the hypothesis mentioned in the article is true, false or no conclusions can be derived.
10. **Acknowledgement:** All contributors who do not meet the criteria for authorship should be covered in the acknowledgement section. It should include persons who provided technical help, writing assistance and departmental head who only provided general support. Financial and material support should also be acknowledged.
11. **Tables:** In limited numbers should be submitted with the **captions placed above**. Do not submit tables as photograph. Place explanatory matters in footnotes, not in the heading.
12. **Figures:** Should be in limited numbers, with high quality art work and mounted on separate pages. The captions **should be placed below**. The same data should not be presented in tables, figures and text, simultaneously.
13. **References**: Should be as **Vancouver style**. All manuscripts should be accompanied by relevant references. The author should ensure reference to locally published studies by doing proper literature search. It may not be possible for the editor and reviewers to check the accuracy of all reference citations. To minimize such

Editorial Board (In alphabetical order)

1. **Mojtaba Abtahi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada
3. **Mohammad Esmaeil Akbari** MD, Professor of Thoracic Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
6. **Saeid Andalib Jortani** MD, Professor of Pathology, Leuis Weil University, USA
7. **Gholam Reza Askari** MD, PhD of Nutrition, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
8. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Assistant Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
9. **Majid Barekatain** MD, Associate Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
10. **Ken Bassett** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
11. **Ahmad Chitsaz** MD, Associate Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
12. **Afsoon Emami** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
13. **Ali Reza Emami** MD, Associate Professor of Infectious Diseases, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
14. **Shahin Emami** Biochemistry and Endocrinology, Saint Antoine Hospital, France
15. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
16. **Faramarz Esmaeil beigi** MD, Professor of Internal Medicine, School of Medicine, USA
17. **Ziba Farajzadegan** MD, Associate Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
18. **Hamid Fesharaki** Associate Professor of Ophtalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
19. **Marjane Foladi** PhD of Nursing, University of Flourida, USA
20. **Aziz Gahari** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
21. **Ali Gheisari** MD, Professor of Cardiovascular Surgery, California, USA
22. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
23. **Ali Mohammad Hanjani** MD, Professor of Cardiology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
24. **Mina Hasanrezaei** MD, NeuroImmunology, School of Pharmacy, USA
25. **Saied Morteza Heidari** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
26. **Mansour karamooz** MD, Professor of Urology, California, USA
27. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
28. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics & Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
29. **Majid Khazaei** MD, PhD, Associate Professor of Medical Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
30. **Parvin Mahzooni** MD, Associate Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
31. **Majid Maleki** MD, Professor of Cardiology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
32. **Mohammad Mardani** MD, Associate Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
33. **Atiye Moghisi** MD, Professor of Endocrinology, Endocrine and Metabolism Research Center, USA
34. **Mehdi Modares** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
35. **Hoshang Moein** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
36. **Fereydoun Nouhi** MD, Professor of Cardiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
37. **Mohammadreza Nourbakhsh** Associate Professor of Physiotherapy, USA
38. **Farzin Pourfarzad** Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands
39. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
40. **Hassan Razmju** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
41. **Mohammad Reza Safavi** MD, Assistant Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
42. **Reza Rouzbahani** MD, MPH, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
43. **Mansour Sholevar** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
44. **Masoud Soheilian.** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 32, No. 314, 3rd week, February 2015

Isfahan University of Medical Sciences

Responsible**: Mansour Sholehvar MD** Emerita Editor-in-Chief**: Roya Kelishadi MD**

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

Associate Editor: **Reza Rouzbahani MD, MPH**

Published by:
Isfahan University of Medical Sciences
E-mail: publications@mui.ac.ir

Office:
P.O. Box 81744-176, Isfahan, I.R. IRAN
Telefax: +98 311 7922291
E-mail: jims@med.mui.ac.ir
Website: http://www.journals.mui.ac.ir/jims
Office Secretary: Golnaz Rajabi

Copy edit, Layout edit, Design and Print:
Farzanegan Radandish Co.
P.O. Box 81465-1798, Isfahan, I.R. IRAN
Telefax: +98 311 6686302
E-mail: esfahanfarzanegan@yahoo.com
f.radandish@gmail.com
www.farzaneganco.ir
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.