



مقاله های پژوهشی

- ۶۹۲ بررسی اتیولوژی و توزیع فراوانی گلومرولونفریت کرسنتیک در بیوپسی های کلیه
 آیدا جلال، سید محسن حسینی، زهره زمانی، سمانه خدادادی، میترا مرادی، حمید نصری
- ۷۰۱ Multiple Sclerosis در بیماران مبتلا به Lymphocyte-Activation Gene 3 (LAG-3) با اثر مداخله ای داروی فینگولیمود
 ناهید صداقت، سید حمید زرکش اصفهانی، فرشته آل صاحب فصول، مسعود اعتمادی فر، وجیهه استادی، فریبرز کیاپور، مجتبی اکبری
- ۷۰۷ بررسی عوارض سدیم والپروات در کودکان ۱۵-۲ ساله مبتلا به صرع و میگرن
 امید یقینی، جعفر نصیری، پرینا نصر اصفهانی
- ۷۱۲ بررسی آلودگی باکتریایی و کپکی شیر و فراورده های لبنی تولید شده به روش صنعتی و سنتی عرضه شده در سطح شهر اصفهان در سال ۱۳۹۴
 ضیاء الدین کشاورزپور، مسعود سامی، حمیدرضا فلاحتی، رسول محمدی
- ۷۱۸ بررسی اثر آواستین موضعی در میزان موفقیت عمل Dacryocystorhinostomy
 علی صالحی، علیرضا زندی، اطهر زندی، سید محمد علی ابطحی، سید علی سنبلستان

Original Articles

- Etiology and Frequency Distribution of Crescentic Glomerulonephritis in Renal Biopsy 700
 Aida Jalal, Seyed Mohsen Hosseini, Zohreh Zamani, Samaneh Khodadadi, Mitra Moradi, Hamid Nasri
- Evaluation of Lymphocyte Activation Gene3 (LAG-3) on Regulatory T Cells in Patients with Multiple Sclerosis by Intervention Effect of Fingolimod 706
 Nahid Sedaghat, Sayyed Hamid Zarkesh-Esfahani, Fereshteh Alsahebhosoul, Masoud Etamadifar, Vajihoh Ostadi, Fariborz Kianpour, Mojtaba Akbari
- Study of Sodium Valproate's Side Effects in 2 to 15 -Year-Old Children with Epilepsy or Migraine Disorders ... 711
 Omid Yaghini, Jafar Nasiri, Parisa Nasr-Isfahani
- Bacterial and Mold Contamination of Milk and Dairy Products Distributed By Traditional or Commercial Producers in Isfahan, Iran, In 2013 717
 Ziyaaddin Keshavarzpour, Masoud Sami, Hamidreza Falahati, Rasoul Mohammadi
- The Effect of Topical Avastin in the Success Rate of Dacryocystorhinostomy 723
 Ali Salehi, Alireza Zandi, Athar Zandi, Seyed Mohammad Ali Abtahi, Seyed Ali Sonbolestan



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و چهارم، شماره (۳۸۷)، هفتمه سوم مردادماه ۱۳۹۵

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

امور نشر:

(ویراستاری، صفحه‌آرایی، بازبینی، طراحی، چاپ و پشتیبانی آنلاین)

انتشارات فرزاتگان راداندیش

Email: farapublications@gmail.com

http://farapub.com

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

دفتر مجله: دانشکده پزشکی

مسئول دفتر: گلناز رجبی

مدیر اجرایی: علی مرادی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱

تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://www.journals.mui.ac.ir/jims

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

- Scopus
- Chemical Abstracts
- Islamic World Science Citation Center (ISC)
- Academic Search Complete EBSCO Publishing databases
- WHO/EMRO/Index Medicus

- Google Scholar
- Index Copernicus
- Directory of Open Access Journal (DOAJ)
- Index Academicus
- Scientific Information Database (www.sid.ir)
- www.iranmedex.com

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

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

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

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

راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

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

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

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

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.

- زبان رسمی مجله، فارسی است و مقالات فقط به زبان فارسی همراه با چکیده انگلیسی قابل پذیرش هستند.

- دست‌نوشته‌های به زبان‌های غیر از فارسی و ترجمه شده در این مجله منتشر نمی‌شود.

- مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.

- این مجله مقالات شامل انواع اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را در منتشر می‌نماید.

- فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین نیز توسط این مجله انتشار می‌یابد.

• مقالات قابل انتشار در مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان شامل موارد زیر می‌باشند.

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

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

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

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

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

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

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

-اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

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

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

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

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

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

- ۶۹۲..... بررسی اتیولوژی و توزیع فراوانی گلوومرولونفریت کرسستیک در بیوپسی‌های کلیه.....
آیدا جلال، سید محسن حسینی، زهره زمانی، سمانه خدادادی، میترا مرادی، حمید نصری
- ۷۰۱..... بررسی سلول‌های T تنظیمی بیان کننده‌ی **(LAG-3) Lymphocyte-Activation Gene 3** در بیماران مبتلا به **Multiple Sclerosis** با اثر مداخله‌ای داروی فینگولیمود.....
ناهید صداقت، سیدحمید زرکش اصفهانی، فرشته آل‌صاحب‌فصول، مسعود اعتمادی‌فر، وجیهه استادی، فریبرز کیانپور، مجتبی اکبری
- ۷۰۷..... بررسی عوارض سدیم والپروات در کودکان ۱۵-۲ ساله‌ی مبتلا به صرع و میگرن.....
امید یقینی، جعفر نصیری، پریسا نصر اصفهانی
- ۷۱۲...۱۳۹۴..... بررسی آلودگی باکتریایی و کپکی شیر و فراورده‌های لبنی تولید شده به روش صنعتی و سنتی عرضه شده در سطح شهر اصفهان در سال ۱۳۹۴...۷۱۲
ضیاءالدین کشاورزپور، مسعود سامی، حمیدرضا فلاحتی، رسول محمدی
- ۷۱۸..... بررسی اثر آواستین موضعی در میزان موفقیت عمل **Dacryocystorhinostomy**.....
علی صالحی، علیرضا زندی، اطهر زندی، سید محمد علی ابطحی، سیدعلی سنبلستان

بررسی اتیولوژی و توزیع فراوانی گلومرولونفریت کرسنتیک در بیوپسی‌های کلیه

آیدا جلال^۱، سید محسن حسینی^۲، زهره زمانی^۱، سمانه خدادادی^۳، میترا مرادی^۴، حمید نصری^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: گلومرولونفریت کرسنتیک، وضعیتی پاتولوژیک است که به صورت درگیری وسیع گلومرول‌ها بیش از ۵۰ درصد همراه با کرسنت مشخص می‌شود که به سه دسته‌ی کلی Anti-GBM (Anti-GBM)، ایمون کمپلکس و واسکولیت‌های ANCA associated (Antineutrophil cytoplasmic antibody) تقسیم می‌شود و استاندارد طلایی تشخیص آن بیوپسی کلیه می‌باشد.

روش‌ها: این مطالعه، یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی-مقطعی بود که روی بیوپسی کلیه‌ی بیماران مراجعه کننده به یک مرکز از سال ۱۳۹۰ تا شهریور ۱۳۹۴ انجام شد. از میان ۱۱۰۸ نمونه‌ی بیوپسی، ۸۷ بیمار کرسنتیک وارد مطالعه شدند. بیماران در ۶ گروه کلی نفریت لوپوسی، نفروپاتی (IgA) Immunoglobulin A و هونخ شوئن لاین (Henoch shoen line)، واسکولیت‌های ANCA associated و وگتر، گودپاسچر، کرایوگلوبولینمی و (PSGN) Post streptococcal glomerulonephritis دسته‌بندی شدند.

یافته‌ها: متوسط سن بیماران در این بررسی، به طور کلی در تمام گروه‌ها 36 ± 17 سال (با کمینه‌ی ۳، بیشینه‌ی ۸۱ و متوسط ۳۲ سال) بود. ۵۴ بیمار (۶۲/۱ درصد) مرد بودند. از نظر توزیع فراوانی در میان گروه‌ها ۳۶ بیمار (۴۱/۳ درصد) IgA نفروپاتی و هونخ شوئن لاین، ۳۲ بیمار (۳۶/۷ درصد) نفریت لوپوسی، ۱۴ بیمار (۱۶/۰ درصد) ANCA associated vasculitis، ۲ بیمار گودپاسچر، ۲ بیمار کرایوگلوبولینمی و ۱ بیمار PSGN بودند. در بررسی حاضر، میانگین کراتینین سرم و پروتئین ادرار ۲۴ ساعت در بیماران به ترتیب 1 ± 2 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر (متوسط ۱ میلی‌گرم) و 830 ± 1930 میلی‌گرم روزانه (متوسط ۲۰۰۰ میلی‌گرم روزانه) بود. در این مطالعه، میان سن و تعداد کرسنت رابطه‌ی مثبت وجود داشت ($P < 0/001$). همچنین، میان تعداد کرسنت و کراتینین سرم نیز رابطه‌ی واضح و مثبتی وجود داشت ($P = 0/007$)، اما میان تعداد کرسنت و پروتئین ادرار ۲۴ ساعت، ارتباط معنی‌دار وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: این مطالعه، اهمیت ارتباط کرسنت با کراتینین سرم و سن را نشان داد. بنا بر این، تعداد کرسنت‌ها و نوع آن‌ها می‌تواند در پیش‌آگهی بیماران دخیل باشد. این مطالعه، نشان داد که IgA نفروپاتی، شایع‌ترین علت کرسنتیک گلومرولونفریت در میان گروه‌ها بوده است؛ به طور کلی، کرسنتیک گلومرولونفریت در تمام گروه‌ها به جز لوپوس در آقایان بیشتر بود. مطالعه‌ی حاضر، در یک مرکز انجام شد؛ پیشنهاد می‌شود که این مطالعه به صورت چند مرکزی انجام شود. همچنین، این مطالعه نقش انجام بیوپسی کلیه برای تشخیص زودهنگام کرسنت را نشان می‌دهد؛ چرا که کرسنت، ارتباط مثبتی با میزان کراتینین سرم داشت.

واژگان کلیدی: گلومرولونفریت کرسنتیک، نفروپاتی لوپوس، نفروپاتی Immunoglobulin A، واسکولیت

ارجاع: جلال آیدا، حسینی سید محسن، زمانی زهره، خدادادی سمانه، مرادی میترا، نصری حمید. بررسی اتیولوژی و توزیع فراوانی گلومرولونفریت

کرسنتیک در بیوپسی‌های کلیه. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۷): ۶۹۲-۷۰۰

مقدمه

گلومرول‌ها (بیش از ۵۰ درصد) همراه با کرسنت با یا بدون همراهی هایپرسلولاریتی گلومرولار تافت مشخص می‌شود (۵-۱). گلومرولونفریت کرسنتیک، با تظاهر هیستولوژیک ضایعات نکروزه همراه با پرولیفراسیون اکستراکاپیلاری و گلومرولار تافت مشخص

گلومرولونفریت کرسنتیک (Crescentic glomerulonephritis) یا (CSGN) که حدود ۷/۴ درصد موارد گلومرولونفریت را شامل می‌شود، وضعیتی پاتولوژیک است که به صورت درگیری وسیع

- ۱- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
- ۲- دانشیار، گروه آمار زیستی، و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
- ۳- پژوهشگر، انستیتو پژوهشی نیکان، اصفهان، ایران.
- ۴- استاد، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: hamidnasri@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: حمید نصری

می شود که به تدریج، به سمت اسکارهای غیر قابل برگشت کلیوی پیش می رود (۱۰-۶).

ایتولوژی کرسنتیک گلوومرولونفریت، متفاوت است، اما بدون در نظر گرفتن علت آن، نتیجه‌ی نهایی شامل آسیب غشای پایه‌ی گلوومرول (Glomerular basement membrane یا GBM) و نیز خروج فیبرین و فیبرونکتین در سیستم ادراری است که باعث فعال شدن سلول‌های اپی تلیال پارشیال و تقسیم آن‌ها می شود. این موضوع، باعث شکستگی کپسول بومن و ایجاد تعداد زیادی ماکروفاژ و فیبرین می گردد. این تغییرات، منجر به انسداد توبول‌ها، اسکار گلوومرول و از دست رفتن واحد نفرون مؤثر می شود (۱۲-۱). گلوومرولونفریت کرسنتیک، به صورت سه سندرم بالینی سندرم گلوومرولونفریت به طور سریع پیش‌رونده (Rapidly progressive glomerulonephritis یا RPGN)، اختلال عملکرد کلیه با سیر کند و اپیزودهای به ظاهر برگشت پذیر اختلال عملکرد کلیه، خود را نشان می دهد (۱۹-۱۲).

در حالت اول، ضایعات کرسنتیک اکثر گلوومرول‌ها را درگیر می سازند و کاهش سریع و پیش‌رونده‌ی عملکرد کلیه، منجر به افزایش سطح کراتینین در طی چند روز تا چند هفته می گردد و در آزمایش کامل ادرار، علایمی نظیر هماچوری، پروتئینوری، لکوسیتوری و سیلندر (Red blood cell (RBC) مشاهده می شود. کاهش حجم ادرار، ادم، افزایش فشار خون و هماچوری واضح، از علائم بالینی شایع است (۱۲-۲).

در تمامی مطالعات، مشاهده شده است که استاندارد طلایی تشخیص گلوومرولونفریت هلالی (Crescentic)، بیوپسی کلیه می باشد (۷-۱). از دیدگاه پاتولوژی، بیماری پنج مرحله‌ی مختلف شامل تجمع سلول‌ها در کاپیلاری، شکل‌گیری فیبرین در فضای بومن، تجمع سلول‌ها در فضای بومن و شکل‌گیری کرسنت سلولار، تجمع مواد ماتریکس و جایگزینی آن به جای سلول‌های گلوومرولار داخلی آسیب دیده و جایگزینی دائمی گلوومرول توسط بافت اسکار را طی می کند. هر فرایند بیماری زایی، می تواند باعث التهاب شدید گلوومرولی و شکل‌گیری کرسنت شود (۶-۲).

بر اساس پاتولوژی و ایمونوپاتولوژی، کرسنتیک گلوومرولونفریت سه دسته‌ی ماژور دارد که عبارت از آنتی‌بادی علیه غشای پایه (Anti-GBM antibody)، ایمیون کمپلکس کرسنتیک گلوومرولونفریت و پاسی ایمیون کرسنتیک گلوومرولونفریت می باشند. در بزرگسالان، شایع‌ترین علت گلوومرولونفریت به سرعت پیش‌رونده، گلوومرولونفریت کرسنتیک پاسی ایمیون می باشد، اما در کودکان، فرم ایمیون کمپلکس احتمال بروز بیشتری دارد (۴).

نوع اول یا همان Anti-GBM، حدود ۱۰ درصد از گلوومرولونفریت کرسنتیک را تشکیل می دهد و مثال معمول آن،

گودپاسچر است (۷). به نظر می رسد این بیماری، توزیع دو قله‌ای دارد؛ به صورتی که در دهه‌های ۲ و ۳، بیشتر مردان را و در دهه‌ی ۶ زندگی، بیشتر زنان را درگیر می کند. در این گروه، رسوبات خطی IgG Immunoglobulin G (Non collagenous domain of alfa3 chain of collagen type III) یا (NC1) در غشای پایه‌ی گلوومرول و غشای آلونول‌های روی متصل می شود. آنتی‌بادی‌های ایجاد شده باعث ایجاد فاصله در دیواره‌ی عروق گلوومرول می شود و در نتیجه، عوامل انعقادی و سلول‌های التهابی به فضای بومن وارد و کرسنت تشکیل می شود. در ۳۸-۱۰ درصد بیماران، Cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies یا (P-ANCA) Perinuclear anti neutrophil cytoplasmic antibody یا (C-ANCA) قابل بررسی است و در مطالعه‌ی ایمونوفلورسانس، رسوبات خطی IgG در راستای غشای پایه مشاهده می شود (۲۸-۷).

نوع دوم یا همان نوع ایمیون کمپلکس، حدود ۲۰-۱۵ درصد کرسنتیک گلوومرولونفریت‌ها را تشکیل می دهد و بیماری‌های مختلف ایمیون کمپلکس مانند نفریت لوپوسی، نفریویتی IgA، هَنوخ شوئن لاین (Henoch shoen line)، کرایوگلوبولینمی، گلوومرولونفریت ممبرانو پرولیفراتیو، گلوومرولو اسکلروز، آمیلوئیدوز اولیه یا ثانویه، PSGN و ... ممکن است علت ایجاد این گروه باشد. در این حالت، رسوبات ایمیون کمپلکس در گردش، باعث فعال شدن سلول‌های التهابی و کمپلمان می شود و منجر به آسیب غشای پایه می گردد که این آسیب با برانگیخته شدن پاسخ ایمنی همراه است و در زنجیره‌ی این اتفاقات ایمنی، کرسنت تولید می شود (۱۴-۳). در ایمونوفلورسانس، رسوبات گرانولار ایمونوگلوبولین‌ها و کمپلمان و همچنین، پترن Full house در نفریت لوپوسی و رسوبات مزاتریال IgA در نفریت IgA و هَنوخ شوئن لاین دیده می شوند.

نوع سوم یا همان نوع پاسی ایمیون، شایع‌ترین فرم کرسنتیک گلوومرولونفریت است (حدود ۸۰-۶۰ درصد) و طبق مطالعات صورت گرفته، بیشترین علت آسیب کلیوی حاد که در بین بیوپسی های کلیه گزارش شده است، مربوط به این گروه می باشد. این حالت، با عدم حضور رسوبات ایمنی در گلوومرول مشخص می شود و حدود ۷۵ درصد این بیماران واسکولیت‌های عروق کوچک دارند (۱۸-۱).

به تازگی، نوع سوم یا همان پاسی ایمیون را AAV (ANCA associated vasculitis) نیز نامیده‌اند که به سه دسته‌ی پلی‌آنژیت میکروسکوپی (Microscopic polyangiitis یا MPA)، گرانولوماتوز با پلی‌آنژیت (Granulomatosis with polyangiitis یا GPA) و گرانولوماتوز انوزینوفیلیک با پلی‌آنژیت (EGPA یا Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) تقسیم

تشخیص نفروپاتی لوپوس با شدت مثبت شدن ۲ و بالاتر از C1q و همین طور مثبت شدن چشمگیر سایر آنتی‌بادی‌ها شامل IgG و C3 در مناطق مزانژیوکیپلاری قطعی شد (Full house pattern). تشخیص IgA نفروپاتی با مثبت شدن ۲ و بیش از ۲ ایمونوگلوبولین IgA همراه با مثبت شدن C3 و منفی شدن C1q داده شد. تشخیص گلوامرو لوفنریت‌های ANCA associated vasculitis با نبود رسوب IgA, C1q و IgG بود؛ در حالی که در این نوع گلوامرو لوفنریت، فیبرین می‌توانست مثبت شود. همچنین، C3 نیز به درجات کمی می‌توانست مثبت شود، اما غیر اختصاصی بود (۴۴-۵۵).

در مورد پورپورای هنوخ شوئن لاین، علاوه بر مثبت شدن قابل توجه IgA، مثبت شدن فیبرین نیز مشاهده گردید. کرایوگلوبولینمی، با وجود رسوبات IgG و C3 در مزانژیوم و فضای اندوکیپلاری و مثبت شدن سطح کرایوگلوبولین‌ها در خون محیطی همراه بود.

تشخیص قطعی گودپاسیجر، با رسوب خطی IgG بر روی گلوامرو لوفنریت‌ها بود. تشخیص PSGN با رسوب ایزوله‌ی C3 به صورت Starry sky (آسمان پرستاره) و لزیون‌های مورفولوژیک توسط میکروسکوپ نوری بود (۳۰-۴۴).

در مورد بررسی لزیون‌ها بامیکروسکوپ نوری، نمونه‌هایی که در فرمالین ارسال شده بودند، ابتدا پردازش شده و با پارافین بلوک‌بندی شدند و سپس، با ۴ رنگ استاندارد Hematoxylin-Eosin (H&E)، پاس، جونز و تریکروم رنگ‌آمیزی شدند. لام‌های ایمونوفلورسانس و رنگ‌آمیزی‌های ۴ گانه، با میکروسکوپ نوری همگی در یک آزمایشگاه انجام و توسط یک نفر خوانده شد.

این مطالعه، با بررسی پرونده‌ها و آمارگیری از روی آن‌ها انجام شد. بر روی برگه‌ی جواب پاتولوژی هر بیمار، علاوه بر درج شدن سن و جنس، مقدار پروتئین ۲۴ ساعته و کراتینین سرم نیز یادداشت شد. در هنگام گزارش با میکروسکوپ نوری، ابتدا تعداد گلوامرو لوفنریت‌های سالم و گلوامرو لوفنریت‌هایی که فیبروز کامل داشتند، ثبت گردید (۳۰-۴۴).

بیوپسی، زمانی مورد قبول واقع می‌شد که حداقل ۸ گلوامرو لوفنریت نمونه وجود داشت. سپس، بر اساس یک فرم، درصد آسیب اینتراستیشیال که به صورت فیبروز و آتروفی توبولی بود، یادداشت شد.

به وجود حداقل ۲ ردیف سلول و اشغال شدن حداقل ۴/۱ فضای ادراری در هر گلوامرو لوفنریت، کرسنت گفته می‌شود. از نظر نوع کرسنت، به وضعیتی که با مشاهده از طریق میکروسکوپ نوری، تنها سلول فضای بومن را اشغال کرده باشد، کرسنت سلولار گفته می‌شود. وقتی که در میان سلول‌ها رشته‌های فیبروز که با رنگ‌آمیزی تریکروم ماسون مشخص می‌شود به طور ۵۰/۵۰ وجود داشته باشد، کرسنت

می‌شود؛ شیوع این سه دسته به ترتیب، ۳۰، ۴۱ و ۲۹ درصد گزارش شده است و میزان شیوع کرسنت در آن‌ها به ترتیب در ۷۰ GPA درصد، در ۶۵ MPA درصد و در ۱۳/۸ EGPA درصد می‌باشد (۳۳-۱). آزمایش‌های خونی و سرولوژیک نیز می‌توانند بین انواع گلوامرو لوفنریت‌ها تمایز ایجاد نمایند. به طور مثال، در نوع اول، آنتی‌بادی‌های ضد GBM در گردش، مشخصه‌ی گودپاسیجر طبیعی هستند که در ۳۰ درصد موارد، ANCA نیز مثبت است (۱۹-۱۴). در نوع دوم، برای انواع مختلف بیماری‌های ایمونو کمپلکس، نشانگرهای مختلفی وجود دارد که به طور مثال، می‌توان به C3 پایین در گلوامرو لوفنریت پس از عفونت اشاره کرد. در نوع سوم ANCA، نشانگر ایمونولوژیک AAV است و در ۹۰ درصد موارد دیده شده است. اگر چه ممکن است این نشانگر در ۳۸-۱۰ درصد موارد گودپاسیجر و در ۲۰ درصد موارد نفرت لوپوسی باشد و به ندرت در گلوامرو لوفنریت بعد از عفونت، هنوخ و کرایوگلوبولینمی نیز مشاهده می‌شود (۱۰-۵).

یافته‌های میکروسکوپی در میکروسکوپ نوری در هر سه نوع CSGN مشابه است و در انواع اول و سوم، پرولیفراسیون اکسترا کاپیلاری و در نوع دوم پرولیفراسیون اکسترا و اینترا کاپیلاری مشاهده می‌شد. نکروز فیبرینوئید، ممکن است در نفرت لوپوسی و AAV دیده شود و همچنین، ارتشاح ائوزینوفیلیک در EGPA و گرانولوما در GPA دیده می‌شود (۳۸-۳۰، ۶-۱).

از آن جایی که شیوع علل مختلف بیماری‌ها در شناخت و درمان بیماری نقش مهمی را ایفا می‌کند و در ایران مطالعه‌ای در مورد شایع‌ترین علل کرسنتیک گلوامرو لوفنریت انجام نشده بود، این مطالعه، با هدف بررسی فراوانی عوامل ایجاد کننده‌ی گلوامرو لوفنریت کرسنتیک با استفاده از مشخصات آسیب‌شناسی و آزمایشگاهی بیماران انجام گردید.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی-مقطعی بود که طی مرداد ماه ۱۳۹۰ تا شهریور ماه ۱۳۹۴ انجام شد. نمونه‌های بیوپسی کلیه که هم در فرمالین و هم در سرم فیزیولوژی و روی یخ بود، به آزمایشگاه فرستاده شد. برای هر بیمار، ۲ نمونه یکی برای میکروسکوپ نوری و یکی برای میکروسکوپ ایمونوفلورسانس در نظر گرفته شد.

نمونه‌ی مربوط به ایمونوفلورسانس، بلافاصله در ماده‌ی Tissue tech قرار گرفت و سپس با دستگاه Cryostat برش‌زنی شد و به طور استاندارد، برای IgA, IgG, IgM, C3, C1q و فیبرین رنگ‌آمیزی شد (۴۳-۳۹).

میزان کراتینین سرم، پروتئینوری ادرار ۲۴ ساعته و میانگین سن در زیر گروه‌ها به تفکیک درج شده است.

جدول ۱. فراوانی کرسنتیک گلو مرونفریت به تفکیک جنس

تعداد زنان	تعداد مردان	جمع تعداد (درصد)
۸	۲۸	۳۶ (۴۱/۴)
۲۳	۹	۳۲ (۳۶/۸)
۱	۱۳	۱۴ (۱۶/۱)
۱	۱	۲ (۲/۳)
۰	۲	۲ (۲/۳)
۰	۱	۱ (۱/۱)
۳۳	۵۴	۸۷ (۱۰۰)

IgA: Immunoglobulin A; ANCA associated vasculitis: Antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis; PSGN: Post streptococcal glomerulonephritis

در این مطالعه، میانگین کراتینین سرم و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در بیماران به ترتیب 1 ± 2 میلی گرم بر دسی لیتر (متوسط ۱ میلی گرم بر دسی لیتر) و 1930 ± 830 میلی گرم روزانه (متوسط ۲۰۰۰ میلی گرم روزانه) بود.

در مطالعه‌ی حاضر، فراوانی کرسنت‌های سلولار در تمام گروه‌ها ۶۶ درصد، فیبروسلولار ۲۸ درصد و فیبروزه ۶ درصد بود. همچنین، در میان ۸۷ بیمار، کرسنت غالب در ۵۵ مورد نوع سلولار (۶۳ درصد) و در ۲۱ بیمار (۲۴ درصد) نوع فیبروسلولار بود.

همچنین، متوسط کرسنت‌ها در گروه نفریت لوپوسی ۲، در گروه IgA نفریوپاتی و هونخ شوئن لاین ۱، در گروه واسکولیت‌ها ۶، در گروه گودپاسچر ۷، در گروه کرایوگلوبولینمی ۱ و در گروه PSGN ۱ بود. بررسی آماری در این بیماران نشان داد که ارتباط مثبت میان سن و تعداد کرسنت‌ها وجود دارد ($P < 0/001$, $r = 0/054$). در این مطالعه، میان تعداد کرسنت‌ها با پروتئینوری ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ($P = 0/155$, $r = 0/150$), اما ارتباط مثبت و معنی‌داری میان میزان کرسنت با سطح کراتینین سرم وجود داشت ($r = 0/289$, $P = 0/007$).

فیبروسلولار گفته می‌شود. زمانی که بیشتر کرسنت از رشته‌های فیبروز تشکیل شده و در آن سلول به تعداد خیلی کم بوده یا وجود نداشته باشد، کرسنت فیبروزه گفته می‌شود. همچنین، تعداد کلی کرسنت‌ها و همین‌طور جزئیات آن یعنی تعداد سلولار، فیبروسلولار و فیبروز نیز در جواب پاتولوژی اعلام می‌گردید (۳۰-۴۴).

داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری و رفع نقص، وارد رایانه شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای ارزیابی نتایج پژوهش، از جداول فراوانی و درصد فراوانی برای متغیرهای کیفی و از شاخص‌های آماری شامل مرکزی و پراکندگی برای متغیرهای کمی استفاده شد. برای تعیین ارتباط بین متغیرهای مطالعه نیز از آزمون‌های Independent t، χ^2 ANOVA و ضریب همبستگی Pearson استفاده گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه، از مجموع ۱۱۰۸ بیوپسی کلیه، تعداد ۹۱ بیمار دارای کرسنت بودند که ۴ مورد به علت نداشتن ایمونوفلورسانس مطالعه و تشخیص، از مطالعه خارج شدند و تعداد ۸۷ بیمار تحت بررسی قرار گرفتند. در این بررسی، متوسط سن بیماران دارای کرسنت به طور کلی در تمام گروه‌ها 17 ± 36 سال با متوسط ۳۲ سال بود. در این مطالعه، ۵۴ بیمار (۶۲ درصد) مرد بودند. در جدول ۱، جنس بیماران در هر گروه به تفکیک آمده است.

گفتنی است که در تمام زیر گروه‌ها، ارجحیت با مردان بود، به جز گروه نفریت لوپوسی که $1/8$ درصد مبتلایان را زنان تشکیل می‌دادند. از تعداد ۸۷ بیمار، ۳۶ بیمار (۴۱/۴ درصد) دارای نفریوپاتی IgA و هونخ شوئن لاین بودند (۲ مورد هونخ شوئن لاین و ۳۴ مورد IgA)، ۳۲ بیمار (۳۶/۸ درصد) دارای نفریوپاتی لوپوس بودند، ۱۴ بیمار (۱۶/۰ درصد) ANCA associated vasculitis بودند که خود شامل بیماران دچار گرانولوماتوز و پلی‌آنژیت (وگنر) GPA و همین‌طور ANCA associated vasculitis P بودند. در این مطالعه، با تعداد کمتر ۲ مورد گودپاسچر، ۲ مورد کرایوگلوبولینمی و ۱ مورد گلو مرونفریت پس از عفونت استرپتوککی بودند. در جدول ۲،

جدول ۲. میانگین کراتینین سرم و پروتئینوری و سن به تفکیک گروه‌ها

کراتینین سرم (mg/dl)	پروتئینوری ادرار ۲۴ ساعته (mg/day)	سن (سال)
$1/49 \pm 0/46$	1578 ± 864	36 ± 16
$2/09 \pm 1/34$	2309 ± 748	30 ± 14
$2/90 \pm 2/10$	2045 ± 672	45 ± 20

IgA: Immunoglobulin A; ANCA associated vasculitis: Antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis

بحث

در این مطالعه، میانگین سنی بیماران کرسنتیک 17 ± 36 سال بود. ۶۲ درصد بیماران مرد بودند. میان سن و تعداد کرسنت‌ها ارتباط مثبتی وجود داشت. در تمام گروه‌های کرسنتیک گلوامرو لوفنفریت به جز نفریت ناشی از لوپوس، ارجحیت با مردان بود. به طور خلاصه، در این بررسی، ارتباط مثبت میان کرسنت‌ها و میزان کراتینین سرم وجود داشت. این مطالعه، نتیجه‌ی بررسی ۱۱۰۸ بیوپسی کلیه بود که بیماران استان اصفهان و نیز بیماران ارجاعی از استان چهارمحال و بختیاری انجام داده بودند.

از نظر بررسی اهمیت وجود کرسنت، Chen و همکاران در چین در بیمارستان Jinling بر روی دو گروه مورد و شاهد در بیماران لوپوسی همراه با کرسنت و بیماران لوپوسی بدون کرسنت، مطالعه‌ی انجام دادند و مشاهده نمودند که در بیماران نفریت لوپوسی که با کرسنت همراه بودند، در مقایسه با بیماران لوپوسی بدون کرسنت، پیش‌آگهی بیماری و پاسخ به درمان بدتر بوده است (۵۶).

در این مطالعه، در همه‌ی گروه‌ها، مردان بیشتر مبتلا بودند به جز مبتلایان به نفریت ناشی از لوپوس که ۷۱/۸ درصد آنان زن بودند. این یافته با مطالعه‌ی Choudhury و همکاران بر روی ۳۴ بیمار گلوامرو لوفنفریت کرسنتیک در هند همخوانی دارد (۵۷). همچنین، در مطالعه‌ی Jennette بر روی ۶۳۲ بیمار در کارولینا نیز غالبیت جنس زن در گروه لوپوس گزارش شده است (۴).

همان‌طور که گفته شد، در مطالعه‌ی حاضر، شایع‌ترین علت کرسنتیک گلوامرو لوفنفریت، IGA نفروپاتی با ۴۱/۳ درصد و سپس نفریت لوپوسی با ۳۶/۷ درصد و پس از آن، ANCA associated vasculitis با ۱۶/۰ درصد بوده است. مطالعات نشان می‌دهد که در برخی از مناطق کشورهای غربی و آسیایی، واسکولیت‌ها شایع‌ترین علت کرسنتیک گلوامرو لوفنفریت می‌باشند (۵۷). از میان این مطالعات، می‌توان به مطالعه‌ی Choudhury و همکاران اشاره نمود که در هند، بر روی ۳۴ بیمار کرسنتیک گلوامرو لوفنفریت انجام شده است (۵۷).

در بررسی Ozturk و همکاران در آنکارا (۶۰) بر روی ۴۱ بیمار کرسنتیک گلوامرو لوفنفریت و نیز در مطالعه‌ی Jennette از کشور امریکا (۴)، شایع‌ترین عامل کرسنتیک گلوامرو لوفنفریت، ANCA associated vasculitis بوده است (۴، ۶۰).

بر خلاف تحقیقات پیش‌گفته، در مطالعه‌ی Chen و همکاران که در چین بر روی ۵۲۸ بیمار کرسنتیک گلوامرو لوفنفریت انجام شده است، نفریت لوپوسی شایع‌ترین علت بوده است و پس از آن، پوسی ایمیون و نفروپاتی IGA بیشترین فراوانی را داشته‌اند (۶۱). همچنین، مطالعه‌ی Tang و همکاران در چین نیز با یافته‌ی فوق همخوانی داشته است (۶۲). احتمال می‌رود این ناهمخوانی در آمار، به این دلیل

باشد که در کشور ما، بیماران دچار واسکولیت توسط همکاران روماتولوژیست بررسی و درمان می‌شوند و ممکن است بیوپسی کلیه در بیماران انجام نشده باشد. شایان ذکر است که نفروپاتی IGA، یکی از شایع‌ترین علل گلوامرو لوفنفریت در کشورهای غربی و آسیا می‌باشد که به سمت نارسایی کلیه سیر می‌کند (۹-۲).

در مطالعه‌ی حاضر، میانگین سنی در گروه نفریت لوپوسی 14 ± 30 سال و در گروه IGA نفروپاتی، 16 ± 36 سال و در گروه ANCA associated vasculitis 45 ± 20 سال بود. همچنین، در مطالعه‌ی دیگری بر روی ۱۱۴ بیمار IGA نفروپاتی، میانگین سن بیماران $13/6 \pm 37/7$ سال گزارش شده و مشابه مطالعه‌ی حاضر بوده است (۵۹).

همچنین، در مطالعه‌ی Jennette میانگین سنی لوپوس 17 ± 33 سال و در گروه واسکولیت‌ها 20 ± 56 سال بوده است که به نتایج مطالعه‌ی حاضر مشابهت داشته است (۴). در مطالعه‌ی Fujita و همکاران که روی ۱۰۳۱ نمونه‌ی بیوپسی انجام شده است، میانگین سنی بیماران دچار لوپوس $41/9 \pm 19/3$ سال و میانگین سنی در بیماران ANCA associated vasculitis $11/9 \pm 66/5$ سال بوده است که در هر دو مورد، از میانگین سنی بیماران مطالعه‌ی حاضر بالاتر بوده است (۵۸).

چنانچه گفته شد، در جدول ۲ میانگین کراتینین سرم و پروتئینوری ادرار ۲۴ ساعته در هر گروه آمده است. در مطالعه‌ی دیگری بر روی بیماران IGA نفروپاتی، میانگین کراتینین سرم و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته، به ترتیب $1/6 \pm 1/5$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و 1742 ± 1324 میلی‌گرم روزانه می‌باشد و با یافته‌های پژوهش حاضر همخوانی دارد (۵۹).

در مطالعه‌ی Choudhury و همکاران، از میان ۳۴ بیمار، ۴ بیمار Anti-GBM Ab مثبت و ANCA نیز مثبت بوده‌اند. این مطالعه نشان داده است که ANCA مثبت در بیماران Anti GBM مثبت روی پیش‌آگهی تأثیر دارد و نارسایی کلیه در بیماران Double positive نسبت به بیمارانی که فقط ANCA مثبت است، بیشتر است. در این مطالعه، همچنین از میان ۳۴ بیمار کرسنتیک گلوامرو لوفنفریت، ۱ مورد با گلوامرو لوفنفریت پس از عفونت استرپتوککی مرتبط بود. در مطالعه‌ی حاضر نیز از میان ۸۷ بیمار، ۱ مورد به علت گلوامرو لوفنفریت پس از عفونت استرپتوککی بود (۵۷).

در مطالعه‌ی Oda و همکاران بر روی ۱۰۰ نمونه‌ی بیوپسی بیماران ANCA associated vasculitis، مشاهده گردید که بقای کلیوی در بیمارانی با بیش از ۵۰ درصد گلوامرول طبیعی، نسبت به بیماران دارای بیش از ۵۰ درصد گلوبال گلوامرولار اسکلروز، بهتر بوده است (۶۳).

مطالعه‌ی حاضر، کرسنت غالب سلولار و پس از آن فیبروسلولار بوده است؛ به گونه‌ای که در ۵۵ بیمار (۶۳ درصد) کرسنت غالب نوع سلولار و در ۲۱ بیمار (۲۴ درصد) فیبروسلولار بوده است. این یافته، نشان می‌دهد که بیوپسی کلیه‌ی بیماران در زمان مناسب انجام شده است (۶۳-۵۷).

نتیجه‌گیری نهایی این که در مطالعه‌ی حاضر، در ۸۷ بیمار گلو مرونفریت کرسنتیک، آماری بیان شد که برای اولین بار در کشور ارایه می‌شود. این پیش مطالعه، می‌تواند راه یا انگیزه‌ای برای بررسی یافته‌های بیوپسی کلیه در سایر نقاط کشور یا منطقه باشد. این مطالعه، از سوی دیگر، اهمیت بیوپسی کلیه در تشخیص این بیماری و اهمیت ارتباط تعداد کرسنت با میزان کراتینین سرم را نشان می‌دهد. بنا بر این، تعداد کرسنت‌ها و نوع آن (سلولار، فیبروسلولار یا فیروزه) می‌تواند خود در پیش‌آگهی بیماران دخیل باشد و نیازمند بررسی بیشتری است.

این مطالعه، به صورت مقطعی انجام شد و پیشنهاد می‌شود مطالعات بزرگ‌تر و چند مرکزی آینده‌نگر انجام شود تا پاسخ به درمان و اثر پیش‌آگهی دهنده‌ی کرسنت به خوبی مشخص شود. همچنین پیشنهاد می‌شود که در بیماران دچار نارسایی کلیه با علت نامشخص که هنوز به مراحل نهایی و پیشرفته نرسیده‌اند، بیوپسی کلیه انجام شود؛ چرا که بیوپسی کلیه در تشخیص قطعی و نوع درمان مؤثر است (۶۸-۶۴).

تشکر و قدردانی

این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای آیدا جلال به شماره‌ی ۳۹۴۵۴۸ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. بدین وسیله، نویسندگان از حمایت مرکز تحقیقات آب و الکترولیت و همچنین، استاد گرامی آقای دکتر نعمت‌بخش قدردانی و تشکر به عمل می‌آورند.

در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط مثبتی بین سن و کرسنت و نیز بین کرسنت و کراتینین وجود داشت، اما ارتباطی بین کرسنت و پروتئینوری وجود نداشت. در مطالعه‌ی دیگری بر روی ۱۱۴ بیمار IgA نفروپاتی، ارتباط واضحی بین تعداد کرسنت‌ها و کراتینین سرم وجود داشت، اما ارتباط واضح بین کرسنت و سن و نیز کرسنت و پروتئینوری گزارش نشده است (۵۹).

مطالعه‌ی Chen و همکاران در چین بر روی بیماران دچار لوپوس، نشان داد که رابطه‌ی واضحی بین پروتئینوری و پاسخ به درمان وجود ندارد. هر چند مطالعه‌ی حاضر مقطعی بود، اما چنانچه گفته شد، در سایر مطالعات نیز ارتباطی میان کرسنت و میزان پروتئینوری ادرار ۲۴ ساعته وجود نداشت (۵۶).

در مطالعه‌ی Ozturk و همکاران، میانگین کرسنت در بیمارانی که به درمان پاسخ داده‌اند، نسبت به بیمارانی که به درمان پاسخ نداده‌اند، کمتر بوده است. بنا بر این، پیشنهاد می‌شود که در تمام گزارش‌های پاتولوژی، تعداد کرسنت‌ها و انواع آن به طور دقیق درج شود (۶۰). همچنین، در مطالعه‌ی یاد شده، ارتباط میزان نارسایی کلیه، میزان کراتینین سرم و تعداد کرسنت‌ها با پیشرفت بیماران به سمت End-stage renal disease (ESRD) بررسی و مشاهده شده است که بقای کلیوی در بیماران با کراتینین بالای ۴/۲ و کرسنت بالای ۶۳ درصد ضعیف بوده است؛ بنا بر این، هر چند مطالعه‌ی حاضر به صورت مقطعی انجام شد، اما یافته‌های آن نیز ارتباط وجود کرسنت با میزان کراتینین سرم، پروتئینوری و سن را نشان داد (۶۰).

در مطالعه‌ی Choudhury و همکاران نشان داده شده است که شیوع کرسنت فیبروسلولار و فیروزه‌ی بینایی، پاسخ به درمان را بدتر می‌کند. در این بررسی، شایع‌ترین نوع کرسنت در بیماران کرسنتیک، نوع فیبروسلولار و پس از آن فیروزه بوده است. بر خلاف مطالعه‌ی Choudhury و همکاران، در مطالعه‌ی حاضر کرسنت‌های سلولار بیشترین فراوانی (۶۶ درصد) را داشتند. همچنین، در اغلب بیماران

References

- Mokhtar GA, Jalalah S, Sultana S. Pathological patterns of mesangioproliferative glomerulonephritis seen at a tertiary care center. *J Nephropharmacol* 2014; 3(2): 33-7.
- Nasri H, Ahmadi A, Rafieian-Kopaei M, Bashardoust B, Nasri P, Mubarak M. Association of glomerular C4d deposition with various demographic data in IgA nephropathy patients; a preliminary study. *J Nephropathol* 2015; 4(1): 19-23.
- Hajivandi A, Amiri M. World Kidney Day 2014: Kidney disease and elderly. *J Parathyr Dis* 2014; 2(1): 3-4.
- Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003; 63(3): 1164-77.
- Nasri H, Dehghan Shahreza F. Defensins usage as novel therapeutic and diagnostic approach. *Immunopathol Persa* 2015; 1(1): e05.
- Mubarak M, Nasri H. Significance of segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy: What is the evidence? *J Renal Inj Prev* 2013; 2(4): 113-5.
- Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmun Rev* 2014; 13(7): 723-9.
- Rahimi-Madiseh M, Heidarian E, Rafieian-kopaei M. Biochemical components of Berberis lycium fruit and its effects on lipid profile in diabetic rats. *J HerbMed Pharmacol* 2014; 3(1): 15-9.
- Nasri H. Deposition of complement in the vessels of

- immunoglobulin a nephropathy patients. *Immunopathol Persa* 2015; 1(1): e03.
10. Tamadon MR, Ardalan MR, Nasri H. World Kidney Day 2013; acute renal injury; a global health warning. *J Parathyr Dis* 2013; 1(2): 27-8.
 11. Amiri M, Hosseini SM. Diabetes mellitus type 1; is it a global challenge? *Acta Epidemioendocrinol* 2016; 1(1): e02.
 12. Baradaran A. Antiphospholipid syndrome-associated nephropathy; a nephropathy needs classification. *J Nephropharmacol* 2012; 1(1): 11-2.
 13. Nasri H. Antioxidant therapy for hemodialysis patients. *Ann Res Antioxid* 2016; 1(1): e01.
 14. Glasscock RJ. An update on glomerular disease in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2013; 29(3): 579-91.
 15. Nasri H. World lupus day 2016. *Immunopathol Persa* 2015; 1(1): e06.
 16. Rolla D, Conti N, Ansaldo F, Panaro L, Lusenti T. Post-infectious glomerulonephritis presenting as acute renal failure in a patient with Lyme disease. *J Renal Inj Prev* 2014; 3(1): 17-20.
 17. Mubarak M. Hidden face of lupus nephritis exposed: Isolated tubulointerstitial lupus nephritis. *J Nephropathol* 2013; 2(1): 71-2.
 18. Halfon M, Teta D, Rotman S, Pruijm M, Humbert A. Rapidly progressive glomerulonephritis: a diagnostic and therapeutic emergency. *Rev Med Suisse* 2014; 10(419): 480-6. [In French].
 19. Hayati F, Nasouti MA, Shayanpour S, Ahmadi Halili S, Karimpourian H, Beladi Mousavi Z. Survival of patients with end-stage renal disease in Iran. *Ann Res Dial* 2016; 1(1): e01.
 20. Moghaddaszadeh-Ardebili S. The communication between chemical composition and supportive effects of Thymus vulgaris on immune system. *Ann Res Antioxid* 2016; 1(2): e21.
 21. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* 1988; 11(6): 449-64.
 22. Nasri H, Ahmadi A, Baradaran A, Momeni A, Nasri P, Mardani S, et al. Clinicopathological correlations in lupus nephritis; a single center experience. *J Nephropathol* 2014; 3(3): 115-20.
 23. Nasri P. Mitochondria as a biomarker for cancer therapy. *Front Biomark* 2016; 1(1): e01.
 24. Ardalan MR, Nasri H. Acute kidney injury; the focus of world kidney day in 2013. *J Nephropharmacol* 2013; 2(2): 15-6.
 25. Nasri H. Crescentic IgA nephropathy; a brief communication to the current evidences. *Immunopathol Persa* 2016; 2(1): e07.
 26. Chen S, Tang Z, Zhang Y, Liu Z, Zhang H, Hu W, et al. Significance of histological crescent formation in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Am J Nephrol* 2013; 38(6): 445-52.
 27. Dehghan Shahreza F. Mechanistic impact of renal tubular cell protection by antioxidants. *Ann Res. Antioxid* 2016; 1(1): e06.
 28. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun* 2014; 48-49: 108-12.
 29. Lala MA, Nazar CMJ, Lala HA, Singh JK. Interrelation between blood pressure and diabetes. *J Renal Endocrinol* 2015; 1: e05.
 30. Kronbichler A. Boon and bane of remission induction with rituximab in ANCA-associated vasculitis: lessons learned from the RAVE-ITN follow-up study. *J Renal Inj Prev* 2014; 3(1): 9-10.
 31. Ardalan MR. Erysipelas-associated glomerulonephritis; a diagnostic puzzle. *J Nephropharmacol* 2014; 3(2): 47-8.
 32. Ezeonwu BU, Nwafor I, Nnodim I, Ayodeji A, Ajaegbu O, Maduemem E, et al. Risk factors for chronic kidney disease in children attending pediatric outpatient clinic in federal medical center Asaba. *J Prev Epidemiol* 2016; 1(2): e10.
 33. Asadi-Samani M, Bahmani M. Trends on the treatment of atherosclerosis; new improvements. *Angiol Persica Acta* 2016; 1(1): e01.
 34. Baradaran A. Lipoprotein(a), type 2 diabetes and nephropathy; the mystery continues. *J Nephropathol* 2012; 1(3): 126-9.
 35. Nazar CMJ, Ahmed A, Akhtar MH, Kareem N. The awareness levels, attitude and perception of people about diabetes. *J Renal Endocrinol* 2016; 2(1): e01.
 36. Nouri P, Nasri H. Irisin and kidney disease; new concepts. *J Renal Endocrinol* 2015; 1: e03.
 37. Amiri M. Type 2 diabetes mellitus; an international challenge. *Ann Res Dial* 2016; 1(1): e04.
 38. Rafieian-Kopaei M, Baradaran A. On the occasion of world diabetes day 2105; act today to change tomorrow. *J Renal Endocrinol*. 2015;1:e02.
 39. Seif EI, Ibrahim EA, Elhefnawy NG, Salman MI. Histological patterns of idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome in Egyptian children: A single centre study. *J Nephropathol* 2013; 2(1): 53-60.
 40. Nasri H, Rafieian-Kopaei M, Ahmadi A, Mubarak M. Association of glomerular C4d deposition with morphologic variables of Oxford classification in IgA nephropathy patients; a preliminary study. *Immunopathol Persa* 2016; 2(2): e18.
 41. Nasri H. Hyperuricemia and deterioration of kidney function; a mini-review to the pathophysiological mechanisms. *Acta Persica Pathophysiol* 2016; 1(2): e25.
 42. Baradaran A. Comment on: Association between the proportion of globally sclerotic glomeruli and various morphologic variables and clinical data of IgA nephropathy patients. *J Renal Inj Prev* 2012; 1(1): 9-10.
 43. Nasri P. Predisposing factors of kidney cancers. *Front Cancers* 2016; 1(1): e01.
 44. Beladi-Mousavi SS, Hajibabaei K, Tamadon MR, Rafieian-Kopaei M. Relationship between free radicals and risk of kidney diseases; the role of antioxidants and their reaction mechanisms. *Ann Res Antioxid* 2016; 1(1): e02.
 45. Baradaran A. Renal vascular lesions in IgA nephropathy. *J Renal Inj Prev* 2013; 2(2): 37-8.
 46. Shahnazari B, Foroootan M, Tamadon MR, Doustmohamadian S. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney failure. *Front Biomed*. 2016;1(1):e01.
 47. Baradaran A. R: IgG deposition in IgA nephropathy patients. *J Renal Inj Prev* 2013; 2(2): 39-40.
 48. Nazar CMJ, Bojerenu MM. Diabetes education. *J Renal Endocrinol* 2016; 2(1): e02.
 49. Motamedi P, Dehghani N, Kiani F, Taheri Z,

- Torkamaneh S, Nasri H. New concepts in diabetic kidney disease. *J Nephropharmacol* 2015; 4(2): 47-8.
50. Jafari T. Nutritional assessment in patients on hemodialysis. *J Prev Epidemiol* 2016; 1(1): e08.
51. Dehghan Shahreza F. Vascular protection by herbal antioxidants; recent views and new concepts. *J Prev Epidemiol* 2016; 1(1): e05.
52. Nasri H. Immunopathological predictors in immunoglobulin A nephropathy; an update to current knowledge. *Immunopathol Persa* 2016; 2(2): e13.
53. Galesic K, Ljubanovic D, Horvatic I. Treatment of renal manifestations of ANCA-associated vasculitis. *J Nephrothol* 2013; 2(1): 6-19.
54. Akbari R, Bahadoram M, Ghorbani A, Zarghami A. Campaigning for kidney health; an experience from kidney day in Iran. *Ann Res Dial* 2016; 1(1): e07.
55. Mardani M, Rezapour P, Baba H, Balavar S, Naghdi N. The nutritional status of hemodialysis patients admitted to Khoramabad's Shohadie Ashaier hospital, Korramabad, Iran. *J Prev Epidemiol* 2016; 1(1): e09.
56. Chen S, Tang Z, Zhang H, Hu W, Liu Z. Prediction of renal outcomes in patients with crescentic lupus nephritis. *Am J Med Sci* 2015; 349(4): 298-305.
57. Choudhury TA, Singh RG, Singh S, Singh TB, Rathore SS. Clinicopathologic spectrum of crescentic glomerulonephritis: a hospital-based study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014; 25(3): 689-96.
58. Fujita E, Nagahama K, Shimizu A, Aoki M, Higo S, Yasuda F, et al. Glomerular capillary and endothelial cell injury is associated with the formation of necrotizing and crescentic lesions in crescentic glomerulonephritis. *J Nippon Med Sch* 2015; 82(1): 27-35.
59. Rafieian-Kopaei M, Baradaran A, Nasri H. Significance of extracapillary proliferation in IgA-nephropathy patients with regard to clinical and histopathological variables. *Hippokratia* 2013; 17(3): 258-61.
60. Ozturk R, Yenigun EC, Dede F, Koc E, Turgut D, Piskinpasa SV, et al. Prognostic factors in crescentic glomerulonephritis: a single-center experience. *Iran J Kidney Dis* 2015; 9(1): 31-8.
61. Chen S, Tang Z, Xiang H, Li X, Chen H, Zhang H, et al. Etiology and outcome of crescentic glomerulonephritis from a single center in china: a 10-year review. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(3): 376-83.
62. Tang Z, Wu Y, Wang Q, Zeng C, Yao X, Hu W, et al. Clinical spectrum of diffuse crescentic glomerulonephritis in Chinese patients. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116(11): 1737-40.
63. Oda T, Hotta O, Taguma Y, Kitamura H, Sudo K, Horigome I, et al. Involvement of neutrophil elastase in crescentic glomerulonephritis. *Hum Pathol* 1997; 28(6): 720-8.
64. Dehghan Shahreza F. From oxidative stress to endothelial cell dysfunction. *J Prev Epidemiol* 2016; 1(1): e04.
65. Baradaran A. Concepts towards endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Angiol Persica Acta* 2016; 1(1): e02.
66. Dehghan Shahreza F. Renal tubular cell injury and its protection by antioxidants; new trends. *J Inj Inflamm* 2016; 1(1): e01.
67. Fallahzadeh MH, Fallahzadeh MA. On the occasion of world kidney disease 2016; renal disease in children. *Acta Persica Pathophysiol* 2016; 1(1): e04.
68. Nasri H. Trends toward amelioration of renal inflammation and fibrosis in various kidney diseases. *J Inj Inflamm* 2016; 1(1): e02.

Etiology and Frequency Distribution of Crescentic Glomerulonephritis in Renal Biopsy

Aida Jalal¹, Seyed Mohsen Hosseini², Zohreh Zamani¹, Samaneh Khodadadi³,
Mitra Moradi³, Hamid Nasri⁴

Original Article

Abstract

Background: Crescentic glomerulonephritis results from proliferating cells in Bowman's capsule and formation of crescents. It is classified in three major groups: Anti-Glomerular basement membrane (anti GBM) antibody mediated, Immune-complex mediated, and antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis.

Methods: This is a cross-sectional study of 87 biopsy-proven cases of crescentic glomerulonephritis during 2011-2015 in a single center. They were classified into six groups: Lupus nephritis, Immunoglobulin A (IgA) nephropathy, ANCA-associated glomerulonephritis (containing of cANCA and pANCA vasculitis), Goodpasture syndrome, Cryoglobulinemia, and Poststreptococcal glomerulonephritis (PSGN).

Findings: Of 87 renal biopsy, 62% were males. The mean age in all patients groups was 36 ± 17 years. Frequency distribution of the groups in our study were as follow: IgA nephropathy (41.3%), Lupus nephritis (36.7%), ANCA-associated glomerulonephritis (16%), Goodpasture syndrome (2.2%), Cryoglobulinemia (2.2%), and PSGN (1.1%). Mean and median of serum creatinine and proteinuria were 2 ± 1 mg/dl (Median = 1mg/dl) and 1930 ± 830 mg/day (Median = 2000mg/day). In this study, we found a significant positive correlation between the number of crescents and age ($P < 0.001$), additionally we found a positive association between the proportion of crescents and serum creatinine ($P = 0.007$), however, there were no significant correlation between the proportion of crescents and proteinuria ($P > 0.050$).

Conclusion: This study reveals the importance of relationship between the proportion of crescents and serum creatinine. Therefore the proportion of crescents may influence the prognosis of the disease. This research approved most prevalence reason for crescentic glomerulonephritis was IgA nephropathy. This study shows the role of renal biopsy in early diagnosis of crescentic glomerulonephritis while this study showed the positive correlation between crescents and serum creatinine.

Keywords: Crescents, Glomerulonephritis, Lupus nephritis, IgA nephropathy, Vasculitis

Citation: Jalal A, Hosseini SM, Zamani Z, Khodadadi S, Moradi M, Nasri H. **Etiology and Frequency Distribution of Crescentic Glomerulonephritis in Renal Biopsy (A Single-Center Study)**. J Isfahan Med Sch 2016; 34(387): 692-700.

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

2- Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Researcher, Nickan Research Institute, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Hamid Nasri, Email: hamidnasri@med.mui.ac.ir

بررسی سلول‌های T تنظیمی بیان کننده‌ی 3 Lymphocyte-Activation Gene (LAG-3) در بیماران مبتلا به Multiple Sclerosis با اثر مداخله‌ای داروی فینگولیمود

ناهید صداقت^۱، سیدحمید زرکش اصفهانی^۲، فرشته آل صاحب‌فصول^۳، مسعود اعتمادی‌فر^۴،
وجیهه استادی^۵، فریبرز کیانپور^۶، مجتبی اکبری^۷

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سلول‌های T تنظیمی CD4⁺Foxp3⁺ دارای نقش عمده در تعدیل پاسخ‌های ایمنی و به علاوه، ایجاد تحمل ایمنی در جلوگیری از بروز بیماری‌های خود ایمن می‌باشند. همچون بسیاری از بیماری‌های خود ایمن دیگر، پیشنهاد می‌شود که مولتیپل اسکلروزیس (MS یا Multiple sclerosis) نیز به عنوان یک بیماری سیستم عصبی مرکزی، با نقص عملکردی یا تعدادی از این قبیل سلول‌ها همراه باشد. ژن ۳ فعال‌سازی لنفوسیت (LAG-3 یا Lymphocyte-activation gene 3)، اکنون به عنوان یک نشانگر سطحی سلول‌های T تنظیمی با عملکرد تنظیم منفی سلول‌های اجرایی سیستم ایمنی، شناخته می‌شود. در این مطالعه، به بررسی میزان بیان LAG-3 بر سطح لنفوسیت‌های T تنظیمی این بیماران با به کارگیری اثر مداخله‌ای داروی فینگولیمود، پرداخته شد.

روش‌ها: مقدار ۱۰ میلی‌لیتر خون کامل از ۲۰ فرد مبتلا به MS قبل و بلافاصله پس از یک ماه مصرف داروی فینگولیمود و ۱۲ فرد سالم گرفته شد و سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (PBMC یا Peripheral blood mononuclear cell) از آن‌ها جدا شد. سپس، سلول‌ها با کاربرد آنتی‌بادی‌های کوئزوگه‌ی ضد نشانگرهای سطحی و داخل سلولی و با استفاده از تکنیک فلوسایتومتری، ارزیابی شدند.

یافته‌ها: میزان بیان سلول‌های T تنظیمی CD4⁺Foxp3⁺LAG3⁺ پس از یک ماه مصرف داروی فینگولیمود افزایش یافت ($P = ۰/۰۰۵$).

نتیجه‌گیری: افزایش سلول‌های T تنظیمی بیان کننده‌ی LAG-3 پس از یک ماه مصرف داروی خوراکی فینگولیمود، می‌تواند علاوه بر نقش این قبیل سلول‌ها در بهبود بیماران، جنبه‌های دیگری از اثرات فینگولیمود را نیز نمایان کند.

واژگان کلیدی: مولتیپل اسکلروزیس، سلول T تنظیمی، فینگولیمود، Lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3)، تحمل ایمنی

ارجاع: صداقت ناهید، زرکش اصفهانی سیدحمید، آل صاحب‌فصول فرشته، اعتمادی‌فر مسعود، استادی وجیهه، کیانپور فریبرز، اکبری مجتبی. **بررسی سلول‌های T تنظیمی بیان کننده‌ی 3 Lymphocyte-activation gene (LAG-3) در بیماران مبتلا به Multiple sclerosis با اثر مداخله‌ای داروی فینگولیمود.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۷): ۷۰۶-۷۰۱

مقدمه

بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS یا Multiple sclerosis) یک بیماری خود ایمنی با واسطه‌ی لنفوسیت‌های T است که سیستم اعصاب مرکزی

را درگیر می‌کند (۱). سلول‌های T فعال شده‌ی ضد آنتی‌ژن‌های میلین خودی، ممکن است از مکانیسم‌های کنترل تحمل ایمنی فرار کنند و در افراد مستعد منجر به بیماری شوند (۲). با وجود تلاش محققین برای

۱- دانشجوی کارشناسی‌ارشد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات ام اس و نورو ایمنونولوژی اصفهان، و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۳- استادیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات ام اس و نورو ایمنونولوژی اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استاد، گروه داخلی اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات ام اس و نورو ایمنونولوژی اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- دانشجوی دکتری، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۶- گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۷- دانشجوی دکتری، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

Email: s.h.zarkesh@sheffield.ac.uk

نویسنده‌ی مسؤو: سید حمید زرکش اصفهانی

خروج لنفوسیت‌های فعال از بافت‌های لنفاوی ثانویه، این دارو همچنین می‌تواند فعالیت عملکردی سلول‌های T تنظیمی را افزایش و تبدیل سلول‌های T معمول را به سلول‌های T تنظیمی در موش تحت تأثیر قرار دهد (۱۶).

بدین ترتیب، دیده می‌شود که مطالعات قبلی به بررسی هر کدام از این عوامل به تنهایی پرداخته‌اند و اثر این دارو بر سلول‌های T تنظیمی در بیماران MS کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است. با توجه به مطالب بیان شده، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، مقایسه‌ی فراوانی لنفوسیت‌های T تنظیمی $CD4^+Foxp3^+$ بیان‌کننده‌ی LAG-3 در بیماران MS قبل و بعد از درمان با داروی فینگولیمود بود.

روش‌ها

جمع‌آوری نمونه و جداسازی PBMC: جمعیت مورد مطالعه در این پژوهش مورد-شاهدی، شامل افراد مراجعه‌کننده به کلینیک MS بیمارستان الزهراء (س) دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بودند. پس از تأیید بیماری گروه مورد توسط متخصص مغز و اعصاب، کسب رضایت و تکمیل پرسش‌نامه‌ی مربوط، در مرحله‌ی اول طرح از افراد گروه‌های مورد و شاهد، ۱۰ میلی‌لیتر خون در لوله‌ی حاوی ضد انعقاد هپارین (۰/۲-۰/۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) دریافت گردید. نمونه‌ها بلافاصله به گروه ایمونولوژی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انتقال داده شد. سپس، سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (Peripheral blood mononuclear cells یا PBMC) به روش گردادیان چگالی با فایکول جدا گردید. هیچ یک از بیماران تحت درمان با داروهای مهار یا تعدیل‌کننده‌ی ایمنی، حداقل به مدت ۴ هفته قبل از شروع فینگولیمود نبودند. جهت جدا کردن PBMC، ابتدا خون با محلول Hanks رقیق شد. ۱۰ میلی‌لیتر از این خون رقیق شده، به ۱۰ میلی‌لیتر فایکول اضافه و سپس در دور ۷۰۰ سانتریفیوژ شد. PBMCها که در حد فاصل پلاسما و فایکول قرار گرفتند، با بیبت جدا شدند و پس از آن، PBMC دو بار در محلول نمکی متعادل Hanks شستشو داده شد.

رنگ‌آمیزی سطحی و داخل سلولی و آنالیز فلوسایتومتری: مقدار مشخصی از سلول‌ها به همراه مقداری PBS، درون لوله‌ای ریخته شد و سپس، معرف‌های حاوی شاخص سطحی Anti-CD4-FITC (Exbio) و Anti-LAG3-Prep eFluor710 (eBioscience) به لوله‌ی حاوی PBMC اضافه و در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد و تاریکی به مدت ۳۰ دقیقه انکوبه شد. گروهی از سلول‌ها نیز با ایزوتایپ کنترل IgG1 (Immunoglobulin G1) متصل به فلوروکروم مربوط رنگ‌آمیزی شدند. بعد از رنگ‌آمیزی سطحی، سلول‌ها ابتدا به کمک بافرهای ویژه‌ی جداسازی Foxp3 از شرکت

یافتن عامل‌های سببی بیماری، هنوز بسیاری از جنبه‌های آن ناشناخته باقی مانده است (۳).

گروهی از پژوهشگران بر این باورند که لنفوسیت‌های T تنظیمی در بیماران مبتلا به MS دارای نقص می‌باشند (۴). سلول‌های T تنظیمی $CD4^+$ که به طور اختصاصی عامل رونویسی Foxp3 را بیان می‌کنند، برای حفظ تحمل و هموستاز ایمنی ضروری هستند. این سلول‌ها، می‌توانند فعالیت، تکثیر و عملکرد اجرایی سایر لنفوسیت‌ها را در پاسخ‌های ایمنی مهار کنند. بدین ترتیب، به نظر می‌رسد کنترل تکامل، بقا و عملکرد این دسته از لنفوسیت‌ها برای کنترل مؤثر پاسخ‌های ایمنی سودمند باشد؛ به طوری که دیده شده است، حذف آن‌ها یا جهش‌هایی در ژن Foxp3، منجر به بروز بیماری‌های خود ایمن مختلف می‌گردد (۵-۶). بر همین اساس، این فرضیه که به احتمال زیاد، کاهش تعداد یا عملکرد این زیر گروه از لنفوسیت‌ها در ایجاد بیماری MS دخالت دارد، بسیار تقویت می‌گردد.

ژن ۳ فعال‌سازی لنفوسیت (Lymphocyte-activation gene 3 یا LAG-3)، یک مولکول سطحی وابسته به CD4 است که توسط لنفوسیت‌های T تنظیمی بیان می‌شود و قادر است با میل پیوندی بالاتر از CD4 به MHC II متصل گردد (۷-۸). مطالعات نشان داده است که LAG-3 برای حداکثر عملکرد سلول‌های T تنظیمی مورد نیاز است و موجب کاهش توسعه‌ی سلول‌های T فعال می‌گردد (۹). این در حالی است که آنتی‌بادی‌های ضد LAG-3 می‌توانند فعالیت مهار سلول‌های Treg را سرکوب کنند (۱۰). Zhang و همکاران، طی مطالعه‌ای اعلام کردند که پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (Single nucleotide polymorphisms یا SNP) مربوط به ژن LAG-3 با بروز بیماری MS ارتباط دارد (۱۱). این یافته، بهترین شاهد بر این ادعا است که عملکردهای مرتبط با LAG-3 می‌تواند در ایجاد این بیماری نقش داشته باشد.

فینگولیمود، یک داروی خوراکی و اولین عضو کلاس جدید از تعدیل‌کننده‌ی Sphingosine-1-phosphate receptor 1 ($S1P_1$) است که به تازگی برای درمان MS تأیید شده است (۱۲). کارآزمایی‌های بالینی متعدد بر روی این دارو انجام شد و مشخص گردید که در مقایسه با دارونما و Interferon beta 1 alpha ($IFN\beta_{1\alpha}$) تزریقی، کارایی بیشتری برای بیماران MS دارد (۱۳-۱۴). فینگولیمود فسفریله، به عنوان آنالوگ Sphingosine-1-phosphate ($S1P$) به گیرنده‌های $S1P_1$ اتصال می‌یابد. اتصال فینگولیمود فسفریله به این گیرنده بر سطح لنفوسیت‌ها، منجر به داخل شدن و تجزیه‌ی آن می‌گردد و در نتیجه، خروج وابسته به $S1P$ لنفوسیت‌ها از بافت‌های لنفاوی ثانویه به محیط، متوقف می‌شود (۱۵). در مطالعه‌ی Commodaro و همکاران، مشخص شد که علاوه بر اثر شناخته شده‌ی فینگولیمود در کاهش

بیمارستان الزهرا (س) اصفهان شامل ۱۶ نفر زن و ۴ نفر مرد، مورد مطالعه قرار گرفتند. سلول‌های T تنظیمی $CD4^+Foxp3^+$ بیان کننده‌ی LAG-3 قبل و بعد از مصرف فینگولیمود بررسی شدند و یک نتیجه‌ی قابل انتظار، کاهش معنی‌دار در درصد کل لنفوسیت‌های خون محیطی بیماران مبتلا به MS پس از یک ماه از مصرف فینگولیمود بود ($P = 0/004$). علاوه بر آن، میانگین درصد سلول‌های $CD4^+$ بیان کننده‌ی Foxp3 در بین جمعیت‌های $TCD4^+$ پس از گذشت یک ماه از مصرف فینگولیمود، دارای افزایش معنی‌دار در درصد سلول‌ها ($8/63 \pm 5/35$) در مقایسه با میزان میانگین درصد همین سلول‌ها در حالت پایه (قبل از درمان) ($4/80 \pm 2/33$) بود ($P = 0/015$) (شکل ۱). به همین ترتیب، میانگین درصد لنفوسیت‌های T تنظیمی $CD4^+Foxp3^+$ بیان کننده‌ی LAG-3 نیز پس از درمان ($9/6 \pm 6/0$) دارای افزایش قابل ملاحظه‌ای نسبت به همین جمعیت در بیماران قبل از درمان بود ($4/1 \pm 4/1$) ($P = 0/005$). این در حالی است که هیچ اختلاف معنی‌داری بین میانگین درصد این سلول‌ها با افراد گروه شاهد مشاهده نشد ($P = 0/615$) (شکل ۱).

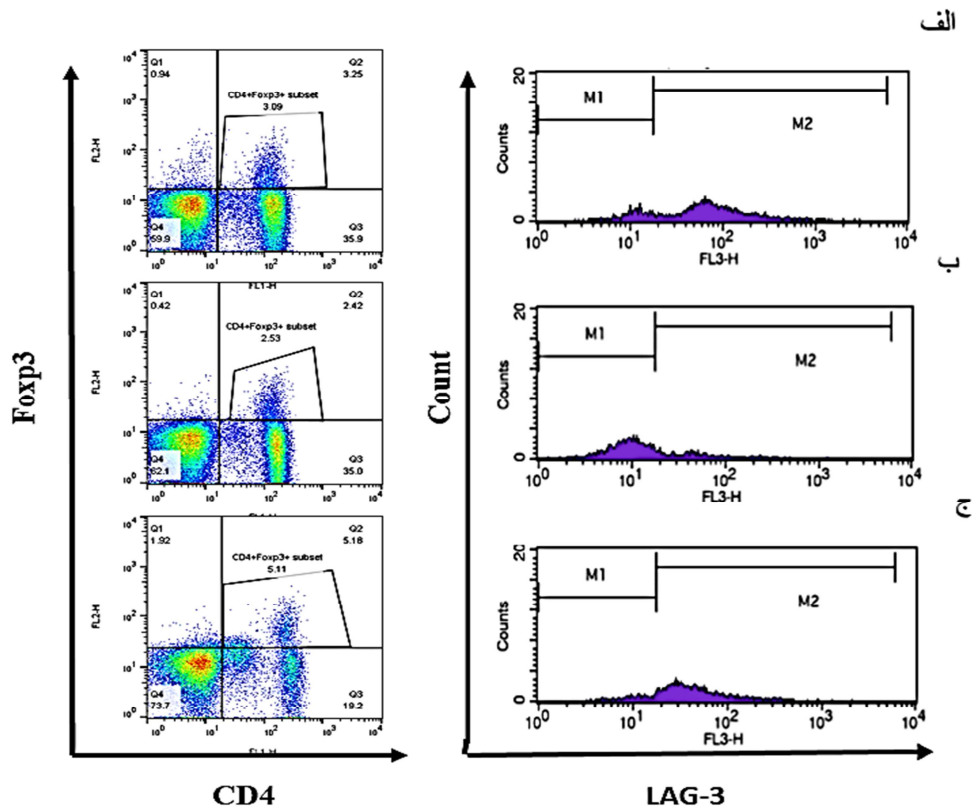
Boilegend (Fixation/Permeabilization Solution) تثبیت و نفوذپذیر شد و در این حالت، آماده‌ی رنگ‌آمیزی داخل سلولی بودند. Anti Foxp3-PE (Biolegend) به لوله‌های حاوی PBMC اضافه شد و پس از ۳۰ دقیقه انکوباسیون در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد، با دستگاه فلوسایتومتری FACSCalibur flow cytometre و از طریق نرم‌افزار cell Quest و نمودار نقطه‌ای درصد سلول‌های Treg ($CD4^+,Foxp3^+$) محاسبه گردید.

یک ماه پس از درمان با فینگولیمود برای هر کدام از بیماران، مراحل پیش‌گفته تکرار شد.

بررسی آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) و با به کارگیری آزمون‌های آماری Paired samples t و Independent samples t انجام گرفت. $P < 0/050$ در همه‌ی سطوح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این پژوهش، ۲۰ فرد مبتلا به MS مراجعه کننده به کلینیک MS



شکل ۱. بررسی لنفوسیت‌های T تنظیمی $CD4^+Foxp3^+LAG-3^+$ در بیماران Multiple sclerosis (MS) با استفاده از روش فلوسایتومتری در الف) شاهد، ب) بیمار MS قبل از درمان با فینگولیمود ج) بیمار MS یک ماه پس از درمان با فینگولیمود. میانگین درصد این زیر گروه از لنفوسیت‌ها، در گروه شاهد تفاوت معنی‌داری با بیماران MS نداشت. در حالی که میانگین درصد این جمعیت سلولی در بین افراد بیمار قبل و بعد از درمان با فینگولیمود تفاوت آشکاری داشت.

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، فراوانی لنفوسیت‌های T تنظیمی $CD4^+Foxp3^+$ در خون محیطی بیماران مبتلا به MS یک ماه پس از مصرف داروی فینگولیمود مورد ارزیابی قرار گرفت و مشخص شد که درصد این جمعیت سلولی، دارای افزایش آشکار در بیماران درمان شده در مقایسه با همان بیماران قبل از مصرف دارو می‌باشد. این افزایش، می‌تواند به دلیل کاهش لنفوسیت‌های T فعال در گردش به دنبال مصرف فینگولیمود و در نتیجه افزایش نسبی زیر گروه‌های دیگر از جمله لنفوسیت‌های T تنظیمی باشد. همچنین، در مطالعه‌ای بر روی رت‌های مبتلا به (EAN) Experimental autoimmune neuritis تحت درمان با داروی فینگولیمود، افزایشی در سلول‌های $Foxp3^+$ در خون مشاهده شد، در حالی که این جمعیت سلولی در گره‌های لنفی کاهش یافتند (۱۶).

بین درصد لنفوسیت‌های T تنظیمی $CD4^+Foxp3^+$ در بیماران مبتلا به MS در مقایسه با افراد سالم، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد و احتمال می‌رود این سلول‌ها در ایفای نقش طبیعی خود به عنوان تنظیم کننده و تعدیل کننده‌ی سیستم ایمنی نقص دارند (۱۷). این سوء عملکرد، می‌تواند در ارتباط با طیف وسیعی از نشانگرها و مولکول‌های سطحی و داخل سلولی و همچنین، انواعی از سیتوکین‌ها باشد که در جریان یک پاسخ ایمنی رضایت‌بخش توسط این سلول‌ها به کار گرفته می‌شود (۱۸).

در مطالعه‌ای دیگر نیز Sato و همکاران ثابت کردند که نسبت سلول‌های $CD4^+CD25^+CD127^{dim}$ پس از گذشت ۲ هفته از مصرف فینگولیمود در مقایسه با حالت پایه (قبل از درمان) افزایش می‌یابد و این افزایش، تا پایان هفته‌ی چهارم پایدار باقی می‌ماند (۱۹). همچنین، در مطالعه‌ی حاضر افزایش معنی‌دار در درصد لنفوسیت‌های $CD4^+Foxp3^+$ بیان کننده‌ی LAG-3 مشاهده شد.

(۲۰). هر چند جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی، مطالعه‌ای را که در آن به تأثیر مستقیم فینگولیمود بر LAG-3 در بیماران MS پیردازد، نتیجه‌ای نداد، اما مطالعه‌ی Ohkura و همکاران، نشان داد که فینگولیمود به طور غالب بیان دیگر مولکول‌ها و سیتوکین‌های مرتبط با عملکردهای سلول‌های T تنظیمی نظیر CTLA4، TGF β ، IL10 و Foxp3 را نیز افزایش می‌دهد (۵).

به طور خلاصه، در این مطالعه جمعیت سلول‌های T تنظیمی $CD4^+Foxp3^+LAG3^+$ در بیماران MS قبل و بعد از یک ماه مصرف فینگولیمود بررسی شد و نشان داد که فراوانی این سلول‌ها پس از درمان در خون محیطی بیماران افزایش می‌یابد. به هر حال، این نکته را باید در نظر داشت که کنترل دارویی عملکرد و تکامل سلول‌های Treg با تأثیر بر Foxp3، LAG-3 یا دیگر مولکول‌های مرتبط با این سلول‌ها، به کنترل بهتر پاسخ‌های ایمنی در تابلوی بالینی منجر خواهد شد. به علاوه، بررسی‌های بیشتر سلول‌های بیان کننده‌ی LAG-3 در مایع مغزی- نخاعی این بیماران، می‌تواند کمکی عملی و کاربردی در جهت درمان بیماری باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد ناهید صداقت به شماره‌ی ۳۹۲۵۶۶ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که پشتیبانی مالی این پژوهش را به عهده گرفتند و کمال همکاری را با این پژوهش داشتند و همچنین، از شرکت داروسازی اسوه که در تأمین بخشی از هزینه‌های این مطالعه ما را یاری رساندند، تشکر و قدردانی می‌گردد. از مدیریت محترم سازمان انتقال خون اصفهان به جهت تأمین نمونه‌های شاهد و به ویژه بیماران عزیز که با اهدای خون به پیشبرد این طرح کمک کردند، سپاسگزاری می‌شود.

References

- Comabella M, Khoury SJ. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Clin Immunol* 2012; 142(1): 2-8.
- Haas J, Hug A, Viehove A, Fritzsche B, Falk CS, Filser A, et al. Reduced suppressive effect of $CD4^+CD25^{high}$ regulatory T cells on the T cell immune response against myelin oligodendrocyte glycoprotein in patients with multiple sclerosis. *Eur J Immunol* 2005; 35(11): 3343-52.
- Etemadifar M, Abtahi SH. Multiple sclerosis in Isfahan, Iran: past, present and future. *Int J Prev Med* 2012; 3(5): 301-2.
- Venken K, Hellings N, Liblau R, Stinissen P. Disturbed regulatory T cell homeostasis in multiple sclerosis. *Trends Mol Med* 2010; 16(2): 58-68.
- Ohkura N, Hamaguchi M, Sakaguchi S. FOXP3+ regulatory T cells: control of FOXP3 expression by pharmacological agents. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32(3): 158-66.
- Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing $CD25^+CD4^+$ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol* 2005; 6(4): 345-52.
- Huang CT, Workman CJ, Flies D, Pan X, Marson AL, Zhou G, et al. Role of LAG-3 in regulatory T cells. *Immunity* 2004; 21(4): 503-13.
- Okamura T, Fujio K, Shibuya M, Sumitomo S, Shoda H, Sakaguchi S, et al. $CD4^+CD25^+LAG3^+$ regulatory T cells controlled by the transcription factor Egr-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(33): 13974-9.
- Workman CJ, Wang Y, El Kasmi KC, Pardoll DM, Murray PJ, Drake CG, et al. LAG-3 regulates plasmacytoid dendritic cell homeostasis. *J Immunol*

- 2009; 182(4): 1885-91.
10. Pentcheva-Hoang T, Corse E, Allison JP. Negative regulators of T-cell activation: potential targets for therapeutic intervention in cancer, autoimmune disease, and persistent infections. *Immunol Rev* 2009; 229(1): 67-87.
 11. Zhang Z, Duvefelt K, Svensson F, Masterman T, Jonasdottir G, Salter H, et al. Two genes encoding immune-regulatory molecules (LAG3 and IL7R) confer susceptibility to multiple sclerosis. *Genes Immun* 2005; 6(2): 145-52.
 12. Portaccio E. Evidence-based assessment of potential use of fingolimod in treatment of relapsing multiple sclerosis. *Core Evid* 2011; 6: 13-21.
 13. Warnke C, Stuve O, Hartung HP, Fogdell-Hahn A, Kieseier BC. Critical appraisal of the role of fingolimod in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 519-27.
 14. Chiba K, Kataoka H, Seki N, Maeda Y, Sugahar K. Fingolimod (FTY720), the Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulator, as a New Therapeutic Drug in Multiple Sclerosis. *Inflamm Regen* 2011; 31(2): 167-74.
 15. Wu T, Zhang L, Xu K, Sun C, Lei T, Peng J, et al. Immunosuppressive drugs on inducing Ag-specific CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) Treg cells during immune response in vivo. *Transpl Immunol* 2012; 27(1): 30-8.
 16. Commodaro AG, Peron JP, Lopes CT, Arslanian C, Belfort R, Jr., Rizzo LV, et al. Evaluation of experimental autoimmune uveitis in mice treated with FTY720. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(5): 2568-74.
 17. Lan RY, Ansari AA, Lian ZX, Gershwin ME. Regulatory T cells: development, function and role in autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2005; 4(6): 351-63.
 18. Kasper LH, Haque A, Haque S. Regulatory mechanisms of the immune system in multiple sclerosis. T regulatory cells: turned on to turn off. *J Neurol* 2007; 254(1): I10-I14.
 19. Sato DK, Nakashima I, Bar-Or A, Misu T, Suzuki C, Nishiyama S, et al. Changes in Th17 and regulatory T cells after fingolimod initiation to treat multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2014; 268(1-2): 95-8.
 20. Camisaschi C, Casati C, Rini F, Perego M, De FA, Triebel F, et al. LAG-3 expression defines a subset of CD4(+)CD25(high)Foxp3(+) regulatory T cells that are expanded at tumor sites. *J Immunol* 2010; 184(11): 6545-51.

Evaluation of Lymphocyte Activation Gene3 (LAG-3) on Regulatory T Cells in Patients with Multiple Sclerosis by Intervention Effect of Fingolimod

Nahid Sedaghat¹, Sayyed Hamid Zarkesh-Esfahani², Fereshteh Alsahebhosoul³, Masoud Etemadifar⁴, Vajiheh Ostadi⁵, Fariborz Kianpour⁶, Mojtaba Akbari⁷

Original Article

Abstract

Background: Regulatory CD4⁺Foxp3⁺ T cells (Tregs) play an important role in the prevention of autoimmune disease. It is also suggested that in multiple sclerosis (MS), a central nervous system disease, an aberrant Treg function may play a role. Lymphocyte activation gene3 (LAG-3) as a surface marker of Treg cells with negative regulation of the immune system can effectively encounter with effector lymphocytes. In this study, we evaluated frequency of CD4⁺Foxp3⁺LAG-3⁺ T cells before and after treatment with Fingolimod.

Methods: Blood samples was obtained from 20 patients with multiple sclerosis before and after 1 months of Fingolimod treatment, and from 12 age-matched healthy control subjects. Then peripheral blood mononuclear cell (PBMCs) were isolated and the frequency of Treg cells expressing LAG-3 were determined by flowcytometry.

Findings: The frequency of CD4⁺Foxp3⁺LAG-3⁺ T cells in the peripheral blood of MS patients was increased when compared to baseline (P = 0.005).

Conclusion: Our findings suggested that Fingolimod not only increases CD4⁺Foxp3⁺ Treg cells, but also is able to enhance expression of LAG-3 on their surface. This is a new finding for the Fingolimod on the immune system.

Keywords: Multiple sclerosis, Regulatory T cell, Lymphocyte activation gene 3 (LAG-3), Fingolimod, Immune tolerance

Citation: Sedaghat N, Zarkesh-Esfahani SH, Alsahebhosoul F, Etemadifar M, Ostadi V, Kianpour F, et al. **Evaluation of Lymphocyte Activation Gene3 (LAG-3) on Regulatory T Cells in Patients with Multiple Sclerosis by Intervention Effect of Fingolimod.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(387): 701-6.

1- MSc Student, Department of Immunology, School of Medicine AND Isfahan MS and Neuroimmunology Research Center AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

3- Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine AND Isfahan MS and Neuroimmunology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Professor, Department of Neurology, School of Medicine AND Isfahan MS and Neuroimmunology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- PhD Student, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

6- Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

7- PhD Student, Department of Epidemiology, School of Health and Nutrition, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Corresponding Author: Sayyed Hamid Zarkesh-Esfahani, Email: s.h.zarkesh@sheffield.ac.uk

بررسی عوارض سدیم والپروات در کودکان ۱۵-۲ ساله‌ی مبتلا به صرع و میگرن

امید یقینی^۱، جعفر نصیری^۱، پریسا نصر اصفهانی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: والپروئیک اسید، یک داروی وسیع‌الطیف در درمان انواع صرع و میگرن می‌باشد، اما عوارض جانبی دارو و اهمیت هر یک از انواع آن، به خصوص در ایران به میزان کمی بررسی شده است. مطالعه‌ی حاضر، با هدف تعیین شیوع انواع عوارض این دارو و عوامل مرتبط با آن در کودکان ۱۵-۲ ساله در شهر اصفهان انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه‌ی آینده‌نگر در سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ بر روی ۲۱۷ کودک ۱۵-۲ ساله‌ی مراجعه کننده به کلینیک ویژه‌ی نورولوژی کودکان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با روش نمونه‌گیری آسان انجام شد. اطلاعات شامل اطلاعات دموگرافیک، علت، دز و مدت استفاده از سدیم والپروات و عوارض دارو و با مراجعه به پزشک جمع‌آوری شد.

یافته‌ها: از ۲۱۷ نفر مورد مطالعه، شایع‌ترین عارضه، افزایش وزن با ۱۱۲ نفر (۵۱/۶ درصد) بود. در بین عوارض بررسی شده، افزایش اشتها (۳۱/۸ درصد)، درد شکم (۱۶/۱ درصد)، سردرد (۶/۰ درصد) و افت تحصیلی (۴/۱ درصد)، بهبود وضعیت خلق (۵/۱ درصد) و استفراغ (۳/۲ درصد) شایع‌تر بود. یک نفر مبتلا به پانکراتیت و دو مورد مرگ نیز مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: عوارض داروی سدیم والپروات به عنوان یک داروی ضد تشنج، اغلب خطرناک نمی‌باشد، اما توجه پزشک به عوارض دارویی به خصوص علائم خطر جهت کودکان می‌تواند باعث جلوگیری از مشکلات خطرناک‌تر شود. در ضمن، افتراق عوارض خفیف و شدید دارو از یکدیگر، می‌تواند سودمند باشد.

واژگان کلیدی: والپروئیک اسید، صرع، میگرن، عوارض جانبی، کودک

ارجاع: یقینی امید، نصیری جعفر، نصر اصفهانی پریسا. بررسی عوارض سدیم والپروات در کودکان ۱۵-۲ ساله‌ی مبتلا به صرع و میگرن. مجله

دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۷): ۷۰۷-۷۱۱

مقدمه

صرع، نوعی اختلال مغزی است که با فعالیت سیگنال الکتریکی نورولوژی غیر معمول شناخته می‌شود و منجر به نشانه‌های بالینی نظیر تغییرات رفتاری، هیجانی، حرکات و حس غیر معمول می‌گردد. ممکن است گاهی مواقع، تشنج‌ها به صورت کامل و یا با اسپاسم موضعی عضلات همراه باشد و بسته به ماهیت و نوع حملات، با از دست دادن هوشیاری توأم گردد. صرع، یک بیماری شایع در بین کودکان و نوجوانان می‌باشد و برآورد می‌شود که حدود ۱۰/۵ میلیون کودک زیر ۱۵ سال (حدود ۰/۸ درصد) دچار صرع فعال می‌باشند که بیشتر از ۸۰ درصد آن‌ها در کشورهای در حال توسعه زندگی می‌کنند (۱-۲).

سدیم والپروات، یک داروی وسیع‌الطیف است که از سال ۱۹۷۰

به صورت فعال به عنوان یکی از داروهای خط اول ضد تشنج مورد استفاده قرار می‌گیرد (۳-۴). فرمولاسیون‌های متعدد این دارو، قابلیت جذب خوبی دارد و به پروتئین‌های پلاسما به میزان بالایی باند می‌شود. نیمه‌عمر آن بین ۱۸-۹ ساعت است و متابولیزه شدن آن در بدن وسیع می‌باشد (۵).

سدیم والپروات همانند سایر داروهای ضد تشنج، دارای عوارض دارویی است که این عوارض شامل عوارض گذرا و غیر خطرناک نظیر افزایش وزن، خواب‌آلودگی گذرا، ریزش مو، لرزش در حین فعالیت و استراحت، ترومبوسیتوپنی برگشت پذیر و افزایش متوسط تا حدود ۳ برابری گاماگلوبولین ترانسفراز و عوارض خطرناکی مانند هپاتو توکسیسیته، انسفالوپاتی، اختلالات انعقادی، پانکراتیت و سرکوب مغز استخوان می‌باشد (۶-۹).

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

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

نویسنده‌ی مسؤول: پریسا نصر اصفهانی

لازم به ذکر است که قبل از شروع دارو، یک ماه، سه ماه و شش ماه پس از شروع دارو، آنزیم‌های کبدی و آزمایش Complete blood count (CBC) انجام شد.

تعداد ۲۱۷ نمونه در نظر گرفته شد و بر اساس عوارض دارو، دز دارو و سن بیماران بررسی لازم صورت گرفت.

برای تحلیل نتایج، از آزمون آماری Mann-Whitney و نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد و $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۲۱۷ کودک مبتلا به صرع و میگرن، ۱۰۵ نفر (۴۸/۴ درصد) پسر و ۱۱۲ نفر (۵۱/۶ درصد) دختر بودند. ۱۶۳ نفر (۷۵/۱ درصد) مبتلا به صرع ژنرالیزه، ۲۱ نفر (۹/۷ درصد) مبتلا به صرع ابسانس، ۱۸ نفر (۸/۳ درصد) مبتلا به صرع پارشیال، ۱۳ نفر (۶/۰ درصد) مبتلا به صرع میوکلونیک و ۲ نفر (۰/۹ درصد) مبتلا به میگرن بودند. کودکان مورد مطالعه، در محدوده‌ی سنی ۱۵-۲ سال (با میانگین سنی $3/106 \pm 7/021$ سال) بودند و دز سدیم والپروات مصرفی در محدوده‌ی روزانه ۲۰-۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (با میانگین دز روزانه $4/669 \pm 20/650$ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بود. متغیرها توزیع طبیعی نداشتند.

فراوانی عوارض سدیم والپروات در بیماران و ارتباط هر عارضه با سن و دز دارو، در بیماران در جدول ۱ آمده است که شایع‌ترین عارضه‌ی افزایش وزن (۵۱/۶ درصد) و پس از آن افزایش اشتها (۳۱/۸ درصد) بود و در بین عوارضی که در جدول ۱ آمده است، افزایش اشتها با سن ارتباط معنی‌داری داشت و نسبت به بیمارانی که تغییر اشتها نداشتند (با میانگین سنی $6/540 \pm 3/052$ سال) میانگین سنی بیشتر بود.

درد شکم نیز با سن ارتباط معنی‌داری داشت و نسبت به بیمارانی که دچار درد شکم نشده بودند (با میانگین سنی $6/879 \pm 3/167$ سال)، میانگین سنی بیشتر بود. استفراغ با دز دارو ارتباط معنی‌داری داشت و نسبت به بیمارانی که دچار استفراغ نشده بودند (با میانگین دز دارو $2/270 \pm 20/330$ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، میانگین دز دارو به طور واضحی بالاتر بود. بهبود وضعیت خلق با سن ارتباط معنی‌داری داشت و در مقایسه با بیمارانی که وضعیت خلق در آنان تغییری نکرده بود (با میانگین سنی $6/969 \pm 3/079$ سال)، میانگین سنی پایین‌تر بود. افت تحصیلی نیز با سن ارتباط معنی‌داری داشت که در قیاس با بیمارانی که افت تحصیلی نداشتند (با میانگین سنی $6/897 \pm 3/078$ سال)، میانگین سن بالاتر بود.

سدیم والپروات با داروهایی نظیر فنوباریتال، فنی‌توئین، کاربامازپین، لاموتریزین، فلبامات، ریفامپین، اتوسوکسیماید و پریمیدون تداخل می‌کند. در کل، والپروات دارویی با ویژگی‌های درمانی مناسب است و در مورد ممنوعیت استفاده از این دارو و یا تعدیل آن به دلیل عوارض جانبی منفی، در هر بیمار باید جداگانه تصمیم‌گیری شود (۵).

از آن جایی که شاید عوارض سدیم والپروات در کودکان بیشتر از بالغین باشد و با توجه به اهمیت شناسایی این عوارض جهت مواجهه با آن‌ها، این مطالعه‌ی آینده‌نگر، با هدف بررسی عوارض مصرف سدیم والپروات در کودکان، با معاینه‌ی نورولوژیک و تکاملی طبیعی انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه‌ی تحلیلی آینده‌نگر بر روی کودکان ۱۵-۲ ساله‌ی مبتلا به صرع و میگرن در سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ انجام شد. نمونه‌گیری به روش آسان از کودکان ۱۵-۲ ساله‌ی مراجعه‌کننده به کلینیک ویژه‌ی نورولوژی کودکان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گردید. به این صورت که پرسشگر در محل کلینیک حضور داشت و در صورت تجویز داروی سدیم والپروات برای بیمار با تشخیص صرع یا میگرن (به تشخیص نورولوژیست اطفال)، وی وارد مطالعه می‌شد. شرح حال کامل بیمار دریافت و معاینه‌ی فیزیکی کامل بر روی او انجام می‌شد.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل کودکان ۱۵-۲ ساله، مبتلا به صرع یا میگرن بود که از داروی خوراکی سدیم والپروات با دز روزانه ۲۰-۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استفاده می‌کردند. معیارهای خروج، شامل ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای دیگر نظیر بیماری‌های مزمن کبدی، کلیوی، متابولیک، دیابت، بیماری نورولوژی پیش‌رونده، بیماری‌های گوارشی و اختلالات انعقادی بود. با توجه به لیستی که از قبل تهیه شده بود، هر یک از عوارض داروی مورد مطالعه که بعد از شروع دارو ایجاد شده بود، یادداشت می‌شد.

اطلاعات زمینه‌ای شامل جنس بیمار، سن، وزن اولیه، علت استفاده از سدیم والپروات، میزان دز دارو بر حسب کیلوگرم در روز، مدت زمان استفاده از سدیم والپروات، افزایش یا کاهش وزن ماهانه قبل و بعد از مصرف دارو و سپس عوارض دارو که از رفرنس‌های مختلف جمع‌آوری شده بود، در هر بیمار بررسی شد. در این قسمت، هر عارضه‌ای که در بیمار مشاهده می‌شد و علل احتمالی دیگری برای آن وجود نداشت، قید می‌شد. در ضمن، در صورت بروز هر گونه علائم بالینی و آزمایشگاهی پرخطر، عدم تحمل دارو و یا بدتر شدن وضعیت تشنج، داروی بیمار قطع و یا تعویض می‌شد.

جدول ۱. فراوانی عوارض سدیم والپروات در کودکان ۱۵-۲ ساله مبتلا به صرع یا میگرن و ارتباط آنها با سن بیمار و دز دارو

متغیر	تعداد (درصد فراوانی)	سن مقدار *P	دز دارو مقدار *P	میانگین سنی بیماران	میانگین دز دارو
افزایش ALT و AST	۳ (۱/۴)	۰/۸۳۵	۰/۷۵۱	-	-
افزایش وزن بیش از ۲ kg در ۶ ماه	۱۱۲ (۵۱/۶)	۰/۱۰۲	۰/۲۱۶	-	-
افزایش اشتها	۶۹ (۳۱/۸)	۰/۰۰۲	۰/۲۳۷	۷/۹۹۳ ± ۳/۲۹۳۸	۲۰/۲۹۰ ± ۲/۴۰۸
بهبود شدن وضعیت تمرکز	۱۳ (۶/۰)	۰/۵۹۹	۰/۴۹۰	-	-
بدتر شدن وضعیت تمرکز	۷ (۳/۲)	۰/۴۶۳	۰/۵۶۵	-	-
بهبود شدن وضعیت خلق	۱۱ (۵/۱)	۰/۰۳۶	۰/۵۰۶	۴/۹۰۹ ± ۲/۰۸۳	۲۰/۰۰۰ ± ۰/۰۰۰
بدتر شدن وضعیت خلق	۲۶ (۱۲/۰)	۰/۱۲۵	۰/۸۰۵	۸/۲۶۹ ± ۳/۱۸۵	۲۰/۰۰۰ ± ۰/۰۰۰
سردرد	۱۳ (۶/۰)	۰/۰۰۱	۰/۳۶۰	۱۰/۲۳۱ ± ۳/۱۶۶	۲۰/۷۷۰ ± ۲/۷۷۴
درد شکم	۳۵ (۱۶/۱)	۰/۰۴۷	۰/۹۱۶	۷/۷۵۷ ± ۲/۶۸۵	۲۱/۷۱۰ ± ۱۰/۱۴۲
استفراغ	۷ (۳/۲)	۰/۱۲۹	۰/۰۰۰۱	۸/۷۱۴ ± ۳/۴۵۰	۳۰/۰۰۰ ± ۲۲/۳۶۱
ناکچوری	۱۷ (۷/۸)	۰/۸۸۴	۰/۴۳۴	۷/۰۰۰ ± ۳/۱۴۷	۲۰/۰۰۰ ± ۰/۰۰۰
لرز دست	۴ (۱/۸)	۰/۰۸۱	۰/۷۱۳	-	-
ریزش مو	۱۴ (۶/۵)	۰/۱۴۵	۰/۴۸۱	-	-

*Mann-Whitney test; AST: Aspartate transaminase; ALT: Alanine transaminase

با افزایش سن ارتباط داشت و بروز استفراغ، در ۳/۲ درصد موارد بود و با افزایش دز دارو ارتباط داشت. همچنین، یک مورد پانکراتیت در بیماری اتفاق افتاد که دز مصرفی وی تا روزانه ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم افزایش داده شد؛ جهت اثبات ارتباط عارضه با د بالای دارو، بررسی تعداد موارد بیشتری از این عارضه در مطالعات آینده لازم است. در مطالعه‌ی Werlin و Fish، با بررسی تمامی بیمارانی که به دنبال مصرف والپروات دچار پانکراتیت شدند، مشاهده شد که درد شکمی ۸۳ درصد و تهوع و استفراغ ۷۴ درصد بوده است و نتیجه‌ی آن، عدم ارتباط وقوع پانکراتیت با سطح سرمی والپروات است و این که پانکراتیت در هر زمانی از شروع دارو، ممکن است اتفاق بیفتد (۱۳). در مطالعه‌ی حاضر، سردرد با افزایش سن مرتبط است که احتمال می‌رود به قدرت بیان سردرد در سنین بالاتر مربوط باشد. در مطالعه‌ی حاضر، بروز ناکچوری ۷/۸ درصد به دست آمد و شب ادراری ناشی از والپروات به ندرت گزارش شد. در مطالعه‌ی Yamak و همکاران بر روی ۷۲ کودک ۱۲-۵ ساله مبتلا به صرع که تحت درمان با والپروات بودند، ۱۷ کودک (۲۴ درصد) دچار شب ادراری شدند که پس از قطع دارو، این عارضه متوقف شد و فقط سن، به عنوان عامل پیش‌بینی کننده‌ی شب ادراری معرفی شد (۱۴). Egger و Brett نیز ۷ مورد شب ادراری را از ۱۰۰ کودکی که تحت درمان با سدیم والپروات بودند، گزارش کردند (۷).

در مطالعه‌ی حاضر، وقوع ریزش مو ۶/۵ درصد بود. گزارش‌های متعددی در مورد اثر والپروات بر رشد مو شامل آلویسی، نازک شدن و تغییر رنگ مو وجود دارد (۱۵). در مطالعات انجام شده، تغییرات

سردرد، با سن ارتباط معنی‌داری داشت که میانگین سنی به طور مشخصی از بیمارانی که دچار سردرد نشده بودند (با میانگین سنی ۲/۹۹۵ ± ۶/۸۱۶ سال)، بالاتر بود. به غیر از عوارضی که بیان شد، سایر عوارض ذکر شده در جدول ۱، ارتباطی با دز دارو و سن بیماران نداشتند. ۲ نفر دچار دید رنگی شدند که با قطع دارو برطرف گردید. ۱ نفر دچار پانکراتیت شد که البته دز سدیم والپروات در این کودک روزانه ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم بود. ۲ نفر از کودکان بیمار نیز فوت شدند.

بحث

در این مطالعه، کودکانی که تحت درمان با سدیم والپروات به عنوان یک داروی ضد صرع یا ضد میگرن بودند، دستخوش عوارض پرخاطر و کم‌خطر این دارو شدند و شناخت این عوارض جهت ادامه‌ی درمان ضروری بود.

در مطالعه‌ی حاضر، افزایش وزن بیش از حد انتظار، در ۵۱/۶ درصد موارد وجود داشت. در مطالعه‌ی دیگری، این عارضه در ۴۰ درصد کودکان مشاهده شد (۱۰). در مطالعه‌ی Wirrel، احتمال بروز افزایش وزن در کودکان مبتلا به صرع با سن بالاتر از ۱۰ سال بیشتر بود (۱۱). در مطالعه‌ی Novak و همکاران بر روی ۵۵ کودک، به رابطه‌ی مستقیم افزایش وزن و شاخص توده‌ی بدنی در ابتدای درمان اشاره شد، اما هیچ ارتباطی با سن، جنس، دز دارو و زمان شروع درمان وجود نداشت (۱۲).

در مطالعه‌ی حاضر، بروز درد شکم در ۱۶/۱ درصد موارد بود و

از طرفی، بهتر بود برای فهم بهتر وضعیت تمرکز و خلق، به جای پرسش مستقیم از والدین، از آزمون‌های اختصاصی استفاده شود.

در پایان، چنین نتیجه‌گیری می‌شود که داروی سدیم والپروات، به عنوان یک داروی ضد تشنج می‌تواند عوارض متعددی داشته باشد که اغلب خطرناک نمی‌باشند و مشکلی در زندگی کودک ایجاد نمی‌کنند، اما توجه پزشک به عوارض دارویی، به ویژه علائم خطر جهت کودکان، می‌تواند باعث جلوگیری از مشکلات خطرناک‌تر شود. در ضمن، دانستن عوارض خفیف و شدید دارو و افتراق آن‌ها از هم، می‌تواند سودمند باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره دکتری حرفه‌ای پریسا نصر اصفهانی به شماره‌ی ۳۹۳۳۵۹ می‌باشد و تمامی هزینه‌های اجرای این طرح، توسط دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأمین شده است. بدین وسیله از سرکار خانم دکتر نگاه توکلی‌فرد (مرکز مشاوره تحقیقات) به خاطر کمک ایشان در تحلیل نتایج آماری تقدیر به عمل می‌آید.

بافت مو ناشی از والپروات، ۱۱-۲ درصد بیان شد، اما مکانیسم آن هنوز مشخص نشده است (۱۷-۱۸).

در مطالعه‌ی حاضر، ۲ نفر با علامت درد شکم و استفراغ، پس از بالا رفتن سطح آنزیم‌های کبدی دچار افت سطح هوشیاری شدند که هر دو همراه والپروات داروی دیگری مصرف می‌کردند، یکی اتوسوکسیماید و دیگری لاموتریزین که هر دو بیمار در نهایت فوت کردند. البته هر دو اختلال تکاملی داشتند که علت آن معلوم نشده بود. در یک مقاله، تمام بیماران آمریکایی در سال‌های ۸۴-۱۹۷۸ که دچار هپاتو توکسیسیته ناشی از والپروات شده بودند، تحت بررسی قرار گرفتند و نتیجه‌ی حاصل، این بود که اختلال کشنده در عملکرد کبد در بیمارانی که تحت مونوتراپی با والپروات بودند و سن بالاتر از ۱۰ سال داشتند، دیده نشد (۱۹).

از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر این بود که با توجه به تعداد ۲۱۷ نفر، شاید نیاز بود تعداد بیشتری کودک وارد مطالعه شوند تا نتایج قابل استنادتر باشند و همچنین، پی‌گیری طولانی مدت در این کودکان، می‌تواند باعث فهم بهتر اثرات دراز مدت والپروات بر روی بیماران شود.

References

- Dugbartey AT, Barimah KB. Traditional beliefs and knowledge base about epilepsy among university students in Ghana. *Ethn Dis* 2013; 23(1): 1-5.
- Forsgren L. Incidence and prevalence. In: Wallace SJ, Farrell K, editors. *Epilepsy in children*. 2nd ed. London, UK: Arnold; 2004. p. 21-5.
- Gerstner T, Buesing D, Longin E, Bendl C, Wenzel D, Scheid B, et al. Valproic acid induced encephalopathy--19 new cases in Germany from 1994 to 2003--a side effect associated to VPA-therapy not only in young children. *Seizure* 2006; 15(6): 443-8.
- Gerstner T, Bauer MO, Longin E, Bell N, Koenig SA. Reversible hepatotoxicity, pancreatitis, coagulation disorder and simultaneous bone marrow suppression with valproate in a 2-year-old girl. *Seizure* 2007; 16(6): 554-6.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and clinical pharmacology*. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012. p. 426.
- Menkes JH, Sankar R. Paroxysmal disorders. In: Menkes JH, Sarnat HB, editors. *Child neurology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 919-1026.
- Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283(6291): 577-81.
- Dinesen H, Gram L, Andersen T, Dam M. Weight gain during treatment with valproate. *Acta Neurol Scand* 1984; 70(2): 65-9.
- Zerjav S, Stowe R. Serious neurological complications of valproate therapy. *Psychopharmacology Newsletter* 2007: 1-5.
- Ghofrani M, Tonekaboni S.H, Aminzadeh V, Javazade M, Mahvelati Shams Abadi F. Sodium valproate and phenobarbitol: weight complications of treatment in epileptic children. *Iran J Child Neurol* 2008; 2(2): 15-8.
- Wirrell EC. Valproic acid-associated weight gain in older children and teens with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2003; 28(2): 126-9.
- Novak GP, Maytal J, Alshansky A, Eviatar L, Sy-Kho R, Siddique Q. Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproate. *J Child Neurol* 1999; 14(8): 490-5.
- Werlin SL, Fish DL. The spectrum of valproic acid-associated pancreatitis. *Pediatrics* 2006; 118(4): 1660-3.
- Yamak WR, Hmameess G, Makke Y, Sabbagh S, Arabi M, Beydoun A, et al. Valproate-induced enuresis: a prospective study. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57(8): 737-41.
- Wiltng I, van Laarhoven JH, de Koning-Verest IF, Egberts AC. Valproic acid-induced hair-texture changes in a white woman. *Epilepsia* 2007; 48(2): 400-1.
- Ramakrishnappa SK, Belhekar MN. Serum drug level-related sodium valproate-induced hair loss. *Indian J Pharmacol* 2013; 45(2): 187-8.
- Covanis A, Gupta AK, Jeavons PM. Sodium valproate: monotherapy and polytherapy. *Epilepsia* 1982; 23(6): 693-720.
- Jeavons PM, Clark JE, Harding GF. Valproate and curly hair. *Lancet* 1977; 1(8007): 359.
- Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology* 1987; 37(3): 379-85.

Study of Sodium Valproate's Side Effects in 2 to 15 -Year-Old Children with Epilepsy or Migraine Disorders

Omid Yaghini¹, Jafar Nasiri¹, Parisa Nasr-Isfahani²

Original Article

Abstract

Background: Valproic acid is a wide spectrum drug in treatment of different types of epilepsy and migraine disorders. However, few studies have been conducted concerning drug-related side effects and their importance, particularly among Iranian children.

Methods: This prospective study was performed on 217 children aged 2 to 15 years old during 2014-15. Simple sampling was used to select children referred to pediatric neurologist in special clinic of medical university of Isfahan, Iran. Required data including demographic data, cause and dose and duration of using sodium valproate and drug-related side effects were collected. One case developed acute pancreatitis and 2 patients passed away.

Findings: Out of 217 subjects, most common complication was weight gain in 112 patients (51.6%). Increasing appetite (31.8%), abdominal pain (16.1%), headache (6.0%) and educational decrease (4.1%) significantly related to increasing age and improving mood state (5.1%) related to decreasing age ($P = 0.036$). Vomiting (3.2%) and thrombocytopenia (1.8%) related to increasing dose of valproate (respectively, $P = 0.0001$, $P = 0.020$). Other complications were not associated with age and drug's dose.

Conclusion: Serious adverse reactions of sodium valproate as an antiepileptic drug is rare but physician should be careful about alarming signs in children to prevent severe complications.

Keywords: Valproic acid, Epilepsy, Migraine, Drug-related side effects, Child

Citation: Yaghini O, Nasiri J, Nasr-Isfahani P. Study of Sodium Valproate's Side Effects in 2 to 15 -Year-Old Children with Epilepsy or Migraine Disorders. J Isfahan Med Sch 2016; 34(387): 707-11.

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

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

Corresponding Author: Parisa Nasr-Isfahani, Email: pnasr0895@gmail.com

بررسی آلودگی باکتریایی و کپکی شیر و فراورده‌های لبنی تولید شده به روش صنعتی و سنتی عرضه شده در سطح شهر اصفهان در سال ۱۳۹۴

ضیاءالدین کشاورزپور^۱، مسعود سامی^۲، حمیدرضا فلاحتی^۳، رسول محمدی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بیماری‌های قابل انتقال از غذا همواره مشکلات و خسارات زیادی را برای مصرف کنندگان به همراه دارند. شیر جزء مهمی از هرم غذایی می‌باشد و می‌تواند بسیاری از نیازهای تغذیه‌ای روزانه‌ی انسان را تأمین کند. محصولات لبنی، می‌توانند به باکتری‌ها و کپک‌ها آلوده شوند و باعث بروز عفونت‌های گوارشی و مسمومیت غذایی شوند. این مطالعه، به منظور بررسی میزان آلودگی شیر و محصولات لبنی و تعیین جنس کپک‌های آلوده کننده‌ی این محصولات با روش‌های مورفولوژیک صورت پذیرفت.

روش‌ها: تعداد ۱۵۵ نمونه شامل ۳۰ نمونه‌ی شیر، ۲۶ نمونه‌ی ماست، ۵۰ نمونه‌ی دوغ و ۴۹ نمونه‌ی پنیر در فصل‌های بهار و تابستان سال ۱۳۹۴ از سطح شهر اصفهان بر اساس الگوی نمونه‌برداری تصادفی ساده جمع‌آوری شد. نمونه‌ها با روش‌های فنوتایپیک و انواع *Candida* با روش *Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism* (PCR-RFLP) شناسایی شدند. نرم‌افزار SPSS در تحلیل داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: ارتباط معنی‌داری بین آلودگی محصولات لبنی سنتی و صنعتی با انواع کلی‌فرم و *Escherichia coli* (E.coli) مشاهده نشد ($P = ۰/۷۹۰$). بیشترین و کمترین درصد فراوانی قارچی، مربوط به جنس *Penicillium* با ۳۳/۵ درصد و *Candida orthopsilosis* با فراوانی ۱/۲ بود. همچنین، بیشترین تنوع کپکی در دوغ و پنیر مشاهده شد. میانگین آلودگی کپک در محصولات سنتی به طور معنی‌داری بیشتر از محصولات صنعتی بود ($P < ۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: کیفیت میکروبی بسیاری از محصولات عرضه شده در سطح شهر اصفهان، مناسب و قابل قبول است، اما مشاهده‌ی آلودگی به *E.coli* و آلودگی بالای محصولات مورد مطالعه به مجموعه‌ی کپک و مخمر، اقدامات لازم و مؤثرتری برای رعایت نکات بهداشتی در طول فرایند تولید و عرضه را می‌طلبد.

واژگان کلیدی: آلودگی باکتریایی و قارچی، محصولات لبنی، صنعتی، سنتی

ارجاع: کشاورزپور ضیاءالدین، سامی مسعود، فلاحتی حمیدرضا، محمدی رسول. بررسی آلودگی باکتریایی و کپکی شیر و فراورده‌های لبنی تولید شده به روش صنعتی و سنتی عرضه شده در سطح شهر اصفهان در سال ۱۳۹۴. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۷): ۷۱۷-۷۱۲

مقدمه

کلی‌فرم‌ها، باسیل‌های گرم منفی، هوازی و بی‌هوازی اختیاری، ساکن رودی بزرگ انسان و حیوانات خونگرم هستند. حضور کلی‌فرم‌های مدفوعی در مواد غذایی، دلالت بر آلودگی آن با مدفوع حیوانی یا انسانی دارد. از انواع مهم این باکتری‌ها، *Escherichia coli* (E.coli) است که در قوانین بهداشت مواد غذایی و استانداردهای مربوط، به عنوان شاخص آلودگی مدفوعی در نظر گرفته می‌شود (۳). بیوتیپ‌های مختلف *E.coli*، بیماری‌های اسهالی نوزادان، اسهال

بروز عفونت‌های گوارشی ناشی از مصرف مواد غذایی آلوده، همواره یکی از مشکلات موجود در سراسر جهان است (۱). شیر، جزء مهمی از هرم غذایی می‌باشد و می‌تواند بسیاری از نیازهای تغذیه‌ای روزانه‌ی انسان را تأمین کند. سایت غذا و کشاورزی ایالات متحده‌ی امریکا، مصرف سرانه‌ی محصولات لبنی را در ایران ۱۵۰-۳۰ کیلوگرم در سال اعلام نموده است (۲).

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- معاونت غذا و دارو، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استادیار، گروه انگل و قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: dr.rasoul_mohammadi@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤو: رسول محمدی

مسافران و کولیت خونریزی دهنده را ایجاد می‌کنند (۴). قارچ‌ها، یک گروه بسیار بزرگ، متنوع و ناهمگون از میکروارگانیسم‌ها هستند که به طور تقریبی در هر اقلیمی یافت می‌شوند (۵). رشد کپک در محصولات لبنی، باعث خسارت اقتصادی از طریق تضعیف بافت، تغییر رنگ، عطر و طعم می‌شود. با این حال، نگرانی جدی‌تر، این است که برخی کپک‌ها مانند *Aspergillus*، *Fusarium* و *Penicillium*، قادر به تولید انواع مایکوتوکسین (Mycotoxin) نظیر آفلاتوکسین (Aflatoxin)، پاتولین (Patulin)، اکراتوکسین (Acratoxin) و سیتترینین (Citrinin) می‌باشند که برخی از این سموم، مانند آفلاتوکسین سرطان‌زا شناخته شده‌اند. علاوه بر این، کپک‌ها قادر به رشد و تولید مایکوتوکسین‌ها در دمای ۲- تا ۱۰ درجه‌ی سانتی‌گراد می‌باشند (۶).

در کشور ما، خرید و فروش شیر و فراورده‌های آن به صورت سنتی شایع است. مصرف محصولات لبنی سنتی، طرفداران خاص خود را دارد که برای این نوع سلیقه، دلایلی از جمله تولید خانوادگی، دلایل فرهنگی و همچنین، درک مزایای سلامت مواد غذایی طبیعی و فراوری نشده وجود دارد (۷). این مطالعه، با هدف بررسی آلودگی محصولات لبنی صنعتی و سنتی عرضه شده در سطح شهر اصفهان به باکتری‌های کلی‌فرم و قارچ‌ها انجام شد. در مطالعه‌ی ذوالفقاری و همکاران در سطح استان قم، ۱۰/۴ درصد از ۹۰۳ نمونه‌ی محصولات تولیدی در این استان، غیر قابل قبول گزارش شدند (۴). همچنین، در مطالعه‌ای مشابه در استان یزد که توسط سالاری و همکاران صورت گرفت، ۷/۱ درصد از ۱۹۸ نمونه‌ی بررسی شده، غیر قابل قبول تشخیص داده شدند (۸).

برای شناسایی *Candida*، مخمرهای جدا شده از محیط کشت SDA به محیط کشت *CHROMagar candida* منتقل گردید و پس از بررسی‌های مورفولوژیک، DNA ژنومی مخمرها با استفاده از فیلتر و گونه‌ها با روش *Flinders technology associates (FTA)* از کشت تازه استخراج و گونه‌ها با روش *Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP)* شناسایی شدند. بدین منظور، ابتدا ناحیه‌ی *ITS1-5S-ITS2* مخمرها با پرایمرهای عمومی *ITS1* و *ITS4* تقویت و پس از برش آنزیمی با *MspI*، گروه *Candida parapsilosis* شناسایی شد. سپس، ژن *Secondary alcohol dehydrogenase (SADH)* تقویت و گونه‌ی *Candida orthopsilosis* به کمک هضم آنزیمی با *NlaIII* افتراق داده شد (۱۳).

یافته‌ها

استاندارد برای کلی‌فرم ۱۰ کلنی در میلی‌لیتر و برای *E.coli* وجود یک کلنی و برای کپک و مخمر ۱۰۰ کلنی در میلی‌لیتر می‌باشد (۱۴). در این مطالعه، محصولاتی مورد بررسی قرار گرفتند که به صورت آماده به مصرف عرضه می‌شدند. از این رو، شیر خام که این شرط را نداشت، از مطالعه حذف گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار *SPSS* نسخه‌ی ۲۲ (*version 22, SPSS Inc., Chicago, IL*) و آزمون‌های χ^2 و *Tow-way ANOVA* انجام شد.

در مطالعه‌ی حاضر، در مجموع ۱۵ نمونه (۹/۷ درصد) از نظر کلی‌فرم، ۱۱ نمونه (۷۷/۱ درصد) از نظر *E.coli* و ۲۰ نمونه (۱۳/۰ درصد) از نظر شمارش کپک و مخمر، بیش از حد مجاز استاندارد بودند (جدول ۱). از کل نمونه‌ها، ۱۱۴ مورد (۷۳/۵ درصد) قابل قبول و ۴۱ مورد (۲۶/۵ درصد) غیر قابل قبول بودند. از ۹۳ نمونه‌ی فراورده‌ی صنعتی (پاستوریزه)، ۷۰ مورد (۷۵/۳ درصد) قابل قبول و ۲۳ مورد (۲۴/۷ درصد) غیر قابل قبول بودند. در مورد ۶۲ فراورده‌ی سنتی، ۴۴ مورد (۷۱/۰ درصد) قابل قبول و ۱۸ مورد (۲۹/۰ درصد) غیر قابل قبول بود. کمینه و بیشینه‌ی سطح پذیرش به ترتیب مربوط به دوغ (۶۲/۰ درصد) و شیر (۸۰/۰ درصد) بود. آزمون χ^2 نشان داد که فراوانی سطح قابل قبول در کل محصولات بین محصولات صنعتی و سنتی تفاوت معنی‌داری نداشت ($P = ۰/۷۹۰$). آلودگی ماست سنتی به کلی‌فرم‌ها بیشتر از ماست صنعتی بود ($P = ۰/۴۰$).

روش‌ها

در این مطالعه‌ی مقطعی-توصیفی، در مجموع ۱۵۵ نمونه شامل ۳۰ نمونه‌ی شیر پاستوریزه، ۲۶ نمونه‌ی ماست، ۵۰ نمونه‌ی دوغ و ۴۹ نمونه‌ی پنیر از مناطق مختلف عرضه در سطح شهر اصفهان جمع‌آوری گردید. نمونه‌برداری شیر و فراورده‌های آن بر اساس الگوی نمونه‌برداری تصادفی ساده و مطابق با استاندارد ملی شماره‌ی ۳۲۶ و روش‌های آماده‌سازی، تهیه‌ی سوسپانسیون اولیه و رقت‌های سریالی برای آزمون میکروبی مطابق با استاندارد ملی شماره‌ی ۹۴۱۵ انجام گرفت (۱۰-۹).

به منظور شناسایی باکتری‌های کلی‌فرم از محیط‌های کشت انتخابی *Crystal violet neutral red bile lactose agar*، *Lauryl sulphate tryptose*، *Lactose brilliant green bile broth* و *Eosin methylen blue broth* و آزمایش‌های افتراقی

جدول ۱. توزیع فراوانی میکروارگانیسم‌های ایزوله شده در مطالعه‌ی حاضر

فراورده	نوع	تعداد	کلی فرم (درصد)	Escherichia coli (درصد)	کپک مخمر (درصد)	Penicillium (درصد)	Aspergillus (درصد)	Geotrichum (درصد)	Cladosporium (درصد)	Acremonium (درصد)	Candida orthopsilosis (درصد)
شیر	صنعتی	۳۰	۱۰/۰	۶/۷	۶/۶	-	-	-	-	-	۳/۳
ماست	صنعتی	۱۳	۰	۷/۷	۲۳/۱	۳۸/۴	۱۱/۵	۱۹/۲	-	-	-
	سنتی	۱۳	۱۵/۴	۰	۲۳/۱	-	-	-	-	-	-
دوغ	صنعتی	۲۵	۱۶/۰	۸/۰	۱۶/۰	۴۰/۰	۱۰/۰	۱۴/۰	۴/۰	۶/۰	-
	سنتی	۲۵	۱۶/۰	۲۴/۰	۲۰/۰	-	-	-	-	-	-
پنیر	صنعتی	۲۵	۴/۰	۰	۰	۴۹/۹	۱۶/۳	-	۱۴/۳	۸/۲	۲/۰
	سنتی	۲۴	۴/۲	۰	۱۲/۵	-	-	-	-	-	-
کل	صنعتی	۹۳	۸/۶	۵/۴	۱۰/۷	۳۳/۵	۱۰/۳	۷/۷	۵/۸	۴/۵	۱/۲
	سنتی	۶۲	۱۱/۳	۹/۷	۱۷/۷	-	-	-	-	-	-
		۱۵۵	۹/۷	۷/۱	۱۲/۹	-	-	-	-	-	-

محصولات سنتی که نمونه‌ها از آنها جمع‌آوری شد از دمای بالای ۸۵ درجه‌ی سانتی‌گراد برای پاستوریزاسیون استفاده می‌کردند. بنا بر این، دمای بالا اجازه‌ی رشد به باکتری‌های آلوده کننده نمی‌دهد و آلودگی مشاهده شده، بیشتر مربوط به آلودگی ثانویه می‌باشد.

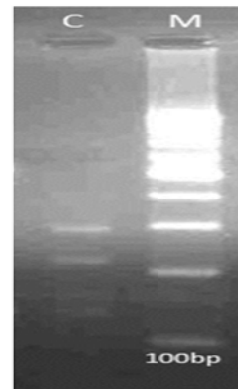
Crump و همکاران، مطالعه‌ای بر روی ۲۱۶ نمونه‌ی شیر انجام دادند و در ۲۸ مورد (۱۳ درصد) از نمونه‌ها باکتری *E.coli* جداسازی گردید (۱۵). *Torkar* و *Vengust*، ۴۰ نمونه‌ی مختلف پنیر را از نظر آلودگی میکروبی و کپک و مخمر مورد ارزیابی قرار دادند که شامل *E.coli*، *Staphylococcus aureus*، کپک‌های *Geotrichum* و *Monilia* بودند (۱۶). فلاحی و مدنی، کپک‌های جنس *Aspergillus*، *Penicillium*، *Cladosporium* و *Acremonium* در محصولات لبنی شناسایی کردند (۱۷).

در مطالعه‌ی ذوالفقاری و همکاران، ۸۹ درصد از نمونه‌ها دارای کیفیت قابل قبول و ۱۱ درصد دارای کیفیت غیر قابل بودند (۴). در مطالعه‌ی سالاری و همکاران، نمونه‌های غیر قابل قبول شامل کلی‌فرم‌ها، استافیلوکوکوس آرتوس و کپک و مخمر بودند (۸). در مطالعه‌ای که توسط *Seker* در ترکیه به منظور شناسایی گونه‌های *Candida* از شیر گاوهای مبتلا به ورم پستان انجام شد، گونه‌های *Candida kaffir*، *Candida rugosa*، *Candida krusei*، *Candida zeylanoides*، *Candida tropicalis*، *Candida albicans*، *Candida guilliermondii*، *Candida parapsilosis*، *Candida famata* و *Candida glabrata* جدا شدند (۱۸)، اما در مطالعه‌ی حاضر، گونه‌ی نادر *Candida orthopsilosis* برای اولین بار از محصولات لبنی در ایران گزارش شد.

نتایج به دست آمده در این مطالعه، نشان می‌دهد که کیفیت میکروبی بسیاری از محصولات عرضه شده در سطح شهر اصفهان مناسب و قابل قبول است، اما مشاهده‌ی آلودگی به *E.coli* و آلودگی بالایی محصولات مورد مطالعه به مجموعه‌ی کپک و مخمر، اقدامات لازم و مؤثرتری برای رعایت نکات بهداشتی در طول فرایند تولید و عرضه را می‌طلبد. از آن جایی که نظارت اداری استاندارد و سازمان غذا و دارو بر روی محصولات صنعتی بیشتر و مؤثرتر اعمال می‌شود و همچنین، روش تولید صحیح و اصولی این محصولات که باعث حفظ کیفیت تغذیه‌ای آنها نسبت به محصولات سنتی می‌گردد، مصرف محصولات لبنی صنعتی، ارجحیت دارد.

محدودیت‌های این مطالعه، شامل عدم بررسی وجود میکروارگانیسم‌هایی مانند *Staphylococcus aureus* و *Salmonella* و همچنین، عدم آزمایش وجود یا عدم وجود نگهدارنده‌های احتمالی در محصولات لبنی می‌باشد که در صورت وجود، باعث بروز تورش در مطالعه می‌شود.

همچنین، دوغ‌های سنتی آلودگی بیشتری نسبت به دوغ صنعتی داشتند، اما در پنیر صنعتی و سنتی، اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. از کل نمونه‌های مورد مطالعه در شهر اصفهان، به ترتیب فراوانی کپک‌های *Penicillium* (۵۲٪، $n = ۳۳/۵۴$ درصد)، *Aspergillus niger* (۱۳٪، $n = ۱۰/۳۲$ درصد)، *Geotrichum* (۱۶٪، $n = ۳۸/۸۰$ درصد)، *Cladosporium* (۹٪، $n = ۵/۸۰$ درصد)، *Acremonium* (۴/۵ درصد)، *Candida orthopsilosis* (۷٪، $n = ۱/۲$ درصد)، جداسازی شدند (شکل ۱). بیشترین تنوع کپکی در دوغ و پنیر مشاهده شد. آزمون Two-way ANOVA نشان داد که نوع تولید (صنعتی و سنتی) بر میزان آلودگی به کپک و مخمر مؤثر بوده است ($P < ۰/۰۰۱$)، اما رابطه‌ی معنی‌داری بین نوع محصول و میزان آلودگی کپکی و مخمیری دیده نشد ($P = ۰/۵۴۰$).



شکل ۱. الکتروفورز محصول

Secondary alcohol dehydrogenase-Polymerase chain reaction (SADH-PCR) مخمر *Candida* پس از

هضم آنزیمی با *NlaIII*

C: *Candida orthopsilosis*. M: نشانگر ۱۰۰ bp

بحث

در این مطالعه، بیشترین آلودگی فراورده‌های لبنی به باکتری‌های کلی‌فرم و *E.coli* مربوط به دوغ سنتی با ۱۶ درصد آلودگی بود. همچنین، بیشترین آلودگی به کپک و مخمر با ۳۳/۰۷ درصد در ماست مشاهده گردید. در بین انواع محصولات لبنی سنتی و صنعتی، دوغ سنتی با ۲۴ درصد آلودگی به *E.coli* و ۲۰ درصد آلودگی کپک و مخمر بیش از حد استاندارد بیشترین حد غیر قابل قبول را داشت (جدول ۱).

در این مطالعه، اختلاف معنی‌داری بین نوع تولید (سنتی و صنعتی) با درصد نمونه‌های قابل قبول مشاهده نشد ($P = ۰/۷۹۰$). علت این امر، می‌تواند استفاده از دمای بالای پاستوریزاسیون در محصولات سنتی باشد و آلودگی‌ها اغلب مربوط به آلودگی ثانویه می‌باشد. در طی این مطالعه، ۷ مورد از ۱۰ مورد تولید کننده‌ی

کشاورزپور به شماره‌ی طرح ۴۲۳۴۹۳ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد ضیاءالدین

References

1. Soltan Dallal MM, Fazelifard P, Tabatabaei Bafroei A, Rashidi S, Zarrin M. Determination the rate of microbial contamination of cream pastry from confectionaries in south of Tehran. *J Microb Biotech* 2010; 2(6): 7-11. [In Persian].
2. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Dairy production and products: milk and milk products [Online]. [cited 2015 Oct 10]; Available from: URL <http://www.fao.org/agriculture/dairy-gateway/milk-and-milk-products/en/#.V7Rgc6JUdLM>
3. Adams MR, Moss MO, McClure P. Food microbiology. 4th ed. London, UK: Royal Society of Chemistry; 2015.
4. Zolfaghari MR, Gaeini R, Kalhor N, Khalilian M, Razavian MH, Soleimani Sasani M. Determination of microbial contamination of the milk and pasteurized dairy products produce in the Qom province. *J Microb World* 2012; 5(1-2): 47-57. [In Persian].
5. Li DW, Yang CS. Fungal contamination as a major contributor to sick building syndrome. *Adv Appl Microbiol* 2004; 55: 31-112.
6. Kivanc M. Fungal contamination of Kashar cheese in Turkey. *Nahrung* 1992; 36(6): 578-83.
7. van Kessel JS, Karns JS, Gorski L, McCluskey BJ, Perdue ML. Prevalence of Salmonellae, Listeria monocytogenes, and fecal coliforms in bulk tank milk on US dairies. *J Dairy Sci* 2004; 87(9): 2822-30.
8. Salari MH, Sharifi MR, Golzari M, Sarabadi AA, Kafilian H. Study of bacterial contamination of milk and milk products in Yazd Province. *J Sch Public Health Inst Public Health Res* 2006; 4(1): 37-43. [In Persian].
9. Institute of Standards and Industrial Research of Iran (ISIRI). Milk and milk products- Guidance on sampling- Specifications. 2. ISIRI No.326, 3rd Revision. Tehran, Iran: ISIRI; 2009. [In Persian].
10. Institute of Standards and Industrial Research of Iran (ISIRI). Microbiology of food and animal feeding stuffs-preparation of test samples, initial suspension and decimal dilutions for microbiological examination- Part 5: specific rules for the preparation of milk and milk products-Specifications. ISIRI No. 8923-5, 1st Revision. Tehran, Iran: ISIRI; 2010. [In Persian].
11. Institute of Standards and Industrial Research of Iran (ISIRI). Milk and milk products-Enumeration of presumptive Escherichia coli- most probable number technique. ISIRI 5234, 1st Revision. Tehran, Iran: ISIRI; 2000. [In Persian].
12. Institute of Standards and Industrial Research of Iran (ISIRI). Milk and milk products- Enumeration of colony-forming units of yeasts and/or moulds-colony-Count technique at 25°C. ISIRI No. 10154. Tehran, Iran: ISIRI; 2008. [In Persian].
13. Mohammadi R, Mirhendi H, Yadegari MH, Shadzi S, Jalalizand N. Identification and Frequency of Candida Species in Patients with Different Forms of Candidiasis in Isfahan, Using PCR-RFLP Method. *J Isfahan Med Sch* 2011; 29(133): 336-43. [In Persian].
14. Institute of Standards and Industrial Research of Iran (ISIRI). Microbiology of milk and milk products-Specifications. ISIRI No. 2406. Tehran, Iran: ISIRI; 2007. [In Persian].
15. Crump JA, Sulka AC, Langer AJ, Schaben C, Crielly AS, Gage R, et al. An outbreak of Escherichia coli O157:H7 infections among visitors to a dairy farm. *N Engl J Med* 2002; 347(8): 555-60.
16. Torkar KG, Vengust A. The presence of yeasts, moulds and aflatoxin M1 in raw milk and cheese in Slovenia. *Food Control* 2008; 19(6): 570-7.
17. Fallahi F, Madani M. Study of contamination of different dairy products distributed in Isfahan to saprophytic fungi. *Biological Journal of Microorganism* 2014; 3(11): 59-70. [In Persian].
18. Seker E. Identification of Candida species isolated from bovine mastitic milk and their in vitro hemolytic activity in Western Turkey. *Mycopathologia* 2010; 169(4): 303-8.

Bacterial and Mold Contamination of Milk and Dairy Products Distributed By Traditional or Commercial Producers in Isfahan, Iran, in 2015

Ziyaaddin Keshavarzpour¹, Masoud Sami¹, Hamidreza Falahati², Rasoul Mohammadi³

Original Article

Abstract

Background: Milk is an important component of the food pyramid and can provide a lot of human daily nutritional needs. Dairy products can be contaminated to various bacteria and fungi. This study aimed to investigate the contamination of traditional and industrial milk and dairy products in Isfahan, Iran, and also identification of molds by using phenotypic methods.

Methods: 155 samples were randomly collected in Isfahan. Specimens were identified by phenotypic tests and data was analyzed using the SPSS software.

Findings: There was no relationship between traditional and commercial contamination of dairy products with coliform and *Escherichia coli* ($P = 0.79$). *Penicillium* spp. and *Candida orthopsilosis* had the most (33.5%) and the least (1.2%) prevalence among isolates, respectively. Majority of molds were isolated from cheese and yogurt. The average contamination of mold in traditional products is significantly higher than commercial products ($P < 0.001$).

Conclusion: Sanitation and apply appropriate standards for dairy products in order to prevent secondary contamination and health standards in traditional units need to be ensuring the safety of dairy products.

Keywords: Bacterial and fungal contamination, Dairy products, Industrial, Traditional

Citation: Keshavarzpour Z, Sami M, Falahati H, Mohammadi R. **Bacterial and Mold Contamination of Milk and Dairy Products Distributed By Traditional or Commercial Producers in Isfahan, Iran, in 2015.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(387): 712-7.

1- MSc Student, Food Security Research Center AND Department of Food Science and Technology, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Food Security Research Center AND Department of Food Science and Technology, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Deputy of Food and Drugs, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Assistant Professor Department of Medical Parasitology and Mycology, School of Medicine AND Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Rasoul Mohammadi, Email: dr.rasoul_mohammadi@yahoo.com

بررسی اثر آواستین موضعی در میزان موفقیت عمل Dacryocystorhinostomy

علی صالحی^۱، علیرضا زندی^۱، اطهر زندی^۲، سید محمد علی ابطحی^۳، سیدعلی سنبلستان^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: در جراحی Dacryocystorhinostomy به عنوان درمان استاندارد انسداد مجرای اشکی، عوامل مختلفی در پیش‌گیری از عود دخیل هستند. با توجه به ذکر خواص ضد فیبروز برای داروی کم‌عارضه‌تر آواستین، پژوهش حاضر، با هدف بررسی تأثیر این ماده در کاهش عود پس از این روش جراحی انجام شد.

روش‌ها: ۶۰ چشم بیماران Dacryocyst که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، به شکل نمونه‌گیری پشت سر هم از بین مراجعان مرکز آموزشی-درمانی فیض انتخاب و به دو گروه ۳۰ نفره‌ی شاهد و مورد تقسیم‌بندی شدند. دو گروه از نظر سن و جنس، همسان‌سازی شدند. در گروه مورد، از ۲۴ ساعت پس از جراحی علاوه بر درمان‌های معمول، از قطره‌ی آواستین هر ۶ ساعت با غلظت ۵ میلی‌گرم در سی‌سی به مدت ۲ هفته استفاده شد. بیماران در فواصل ۲ هفته و ۳ ماه پس از عمل، فراخوان شدند و از نظر علائم شکست عمل مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: از ۳۰ نفر افراد گروه مورد، در پی‌گیری ۲ هفته ۳ ماهه، هیچ‌یک از بیماران دچار عود نشدند. در گروه شاهد، ۱ نفر در پی‌گیری ۲ هفته و ۲ نفر دیگر در پی‌گیری ۳ ماهه دچار عود شدند. در مقایسه‌ی دو گروه، با وجود این تفاوت در نتایج، تفاوت از نظر آماری بارز نبود ($P = 0/327$ Fisher's exact).

نتیجه‌گیری: احتمال می‌رود قطره‌ی آواستین بعد از جراحی Dacryocystorhinostomy، باعث کاهش میزان شکست جراحی شود. برای اثبات این موضوع، انجام مطالعات بزرگ‌تر لازم است.

واژگان کلیدی: آواستین، Dacryocystorhinostomy، عود

ارجاع: صالحی علی، زندی علیرضا، زندی اطهر، ابطحی سید محمد علی، سنبلستان سیدعلی. بررسی اثر آواستین موضعی در میزان موفقیت عمل

Dacryocystorhinostomy. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۷): ۷۱۸-۷۲۳

مقدمه

Dacryocystorhinostomy، به روش اکسترنال و یا به وسیله‌ی آندوسکوپ، روش شناخته‌شده‌ی درمان انسداد مجرای نازولاکریمال می‌باشد (۱). این روش جراحی، به علت تأثیر بالا و عوارض به نسبت کم تبدیل به روش استاندارد درمان در این بیماران با و یا بدون انسداد سابقه‌ی Dacryocystitis می‌باشد (۱-۲). روش اکسترنال، به وسیله‌ی ایجاد یک برش پوستی در نزدیکی کیسه‌ی اشکی و روش آندوسکوپی از طریق حفره‌ی بینی و با کمک آندوسکوپ بینی انجام می‌شود (۳). مهم‌ترین عارضه‌ی روش اکسترنال، شکست عمل جراحی است

(۹/۶ درصد) و سپس عوارض کمتر شایع تشکیل اسکار (۸/۶ درصد)، عفونت زخم (۵/۳ درصد) و تشکیل گرانولوم (۳/۲ درصد) هستند (۴). در مقالات مختلف، میزان موفقیت جراحی به مدت انسداد، سن بیمار، روش جراحی، گذاشتن لوله‌ی سیلیکونی و به کار بردن مواد ضد فیبروز حین جراحی مثل میتومایین سی بستگی دارد (۱۰-۵). هرچه طول مدت انسداد بیشتر و یا بیمار جوان‌تر باشد، میزان موفقیت جراحی کمتر است (۵). در مورد روش جراحی، بعضی مطالعات موفقیت روش اکسترنال را بیش از روش آندوسکوپی دانسته‌اند (۶) و، میزان موفقیت دو روش را یکسان دانسته‌اند (۱). در مورد گذاشتن استنت سیلیکونی،

۱- دانشیار، گروه چشم پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بیماری‌های چشم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۳- استادیار، گروه چشم پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بیماری‌های چشم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دستیار، گروه چشم پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بیماری‌های چشم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: ma_abtahi@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر سید محمد علی ابطحی

روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی آینده‌نگر در سال‌های ۹۳-۱۳۹۲ انجام شد. مطالعه در کمیته‌ی اخلاق بیمارستان فیض مورد تصویب قرار گرفت. معیارهای ورود به مطالعه، شامل بیماران با Dacryocystitis مزمن بالای ۲۰ سال بود که آزمون ریگورژ آن‌ها مثبت بود. بیماران با اطلاع کامل از عوارض نادر درمان با قطره‌ی آواستین و با رضایت کتبی وارد مطالعه شدند. معیار عدم ورود، به کار رفتن تیوب سیلیکونی حین عمل و سابقه‌ی جراحی Dacryocystorhinostomy بود. همچنین، بیماران با التهاب و Dacryocystitis حاد، به دلیل وجود احتمال تفاوت در پیش‌آگهی عود ناشی از التهاب موجود، وارد مطالعه نشدند. جراح، تیوب سیلیکونی را به طور کلی تنها در بیماران عمل مجدد و یا در اعمالی که فلاپ مناسبی در حین عمل قابل برداشت نبود، استفاده می‌نمود.

معیار خروج از مطالعه، عدم مراجعه‌ی بیمار در معاینات پی‌گیری بود. ۶۰ چشم بیماران Dacryocyst که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، به شکل نمونه‌گیری پشت سر هم از بین مراجعان مرکز آموزشی- درمانی فیض انتخاب و با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه ۳۰ نفره‌ی مورد و شاهد تقسیم شدند. دو گروه از نظر سن و جنس تا حد امکان، همسان‌سازی شدند. جراحی در هر دو گروه، به روش اکسترنال Dacryocystorhinostomy و توسط یک جراح انجام شد. در این روش جراحی، تحت بیهوشی عمومی یک برش به طول ۱ سانتی‌متر در محل ۱۱ میلی‌متری کانتوس داخلی ایجاد شد؛ به نحوی که ورید انگولار را قطع نکند و پس از جدا کردن نسوج زیر جلدی، یک پنجره‌ی استخوانی به مساحت ۲/۵-۲ سانتی‌متر مربع با استفاده از دریل ایجاد شد. سپس، با ایجاد یک برش در مخاط و ساک اشکی، دو فلاپ ایجاد شده به هم سوچور (Suture) می‌شدند.

در گروه شاهد از ۲۴ ساعت پس از جراحی پماد تتراسیکلین چشمی بر روی زخم و کپسول سفالکسین ۵۰۰ میلی‌گرم هر ۶ ساعت به مدت یک هفته استفاده شد. در گروه مورد، از ۲۴ ساعت پس از جراحی، علاوه بر درمان‌های ذکر شده از قطره‌ی آواستین یا بواسی زوماب (ساخت شرکت Roche، سوئیس) هر ۶ ساعت با غلظت ۵ میلی‌گرم در سی‌سی به مدت ۲ هفته استفاده شد. بیماران در فواصل زمانی ۲ هفته و ۳ ماه پس از عمل، فراخوان شدند و از نظر علائم عود مورد بررسی قرار گرفتند. موفقیت عمل در هر ویزیت با استفاده از مجرای اشکی تأیید شد. همچنین، بیمارانی که آزمایش ریگورژ آنان همچنان مثبت بود، به عنوان عود انسداد در نظر گرفته می‌شدند.

برای مقایسه‌ی نتایج دو گروه از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۱ (version 21, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده گردید و برای

اثرات ضد و نقیضی ذکر شده است. بعضی گذاشتن آن را در همه‌ی موارد، موجب افزایش موارد عود (۷) و برخی موجب کاهش آن دانسته‌اند (۸).

استفاده از میتومايسين سي به عنوان یک ماده‌ی ضد تکثیر در موارد اولیه و یا در موارد عود در مقالات متعدد به عنوان روشی مؤثر در جلوگیری از عود انسداد ذکر شده است (۹-۱۰). طبق نتایج مقاله‌ی متا آنالیزی که به تازگی در مجله‌ی Orbit چاپ شده است، اثر این ماده در افزایش موفقیت Dacryocystorhinostomy اکسترنال اولیه و مجدد و همچنین، در Dacryocystorhinostomy آندوسکوپی مجدد (و نه اولیه) ثابت شده است (۱۰).

میتومايسين سي، داروی ضد فیبروبلاست قوی با مکانیسم مهار سنتز DNA می‌باشد و در عمل‌های جراحی سطحی چشم، مثل برداشتن ناخنک، فتورفراکتیو کراتکتومی (Photorefractive keratectomy) و فیلترینگ (Filtering) به طور شایع استفاده می‌شود (۱۰-۱۱).

داروی آواستین (بواسی زوماب یا Bevacizumab) یک داروی با مکانیسم اصلی ضد Vascular endothelial growth factor می‌باشد. کاربرد اصلی دسته داروهای مشابه آواستین در چشم‌پزشکی، مهار رشد عروق جدید در چشم در بیماری‌های شبکیه همچون رتینوپاتی دیابتی، انسداد عروقی شبکیه و دژنراسیون وابسته به سن ماکولا از نوع نئوواسکولار است (۱۲).

به تازگی، در مقالات متعدد، خواص ضد فیبروز مشابه با میتومايسين سي برای داروی آواستین ذکر شده است (۱۹-۱۲). برای مثال، در مقاله‌ای، اثر ضد فیبروز مستقیم آواستین بر فیبروبلاست‌های ملتحمه‌ی موش و کاهش مداتورهای مرتبط با فیبروز ثابت شده است (۱۲). همچنین، اثر ضد فیبروز واضح آواستین بر کاهش فیبروز اپیدورال و یورترال در مدل‌های آزمایشگاهی در دو مقاله‌ی جداگانه اثبات شده است (۱۳-۱۴).

در مقالات اخیر، اثر ضد فیبروز آواستین در افزایش موفقیت ترابکولکتومی ذکر شده و در مقاله‌ای دیگر، این اثر با میتومايسين سي در کاهش فشار چشم تفاوت معنی‌داری نداشته است (۱۶-۱۵). همچنین، در مقاله‌ای اثر ضد اپایسته و فیبروز قرنیه برای این ماده، در عمل فتورفراکتیو کراتکتومی نشان داده شده است (۱۷).

در درمان ناخنک نیز این ماده مؤثر است و حتی در موارد عود آن به طور مؤثر و بدون عارضه مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۹-۱۸).

با وجود موارد پیش‌گفته، بررسی خواص ضد تکثیر ذکر شده‌ی آواستین بر اساس جستجوهای انجام شده، مقاله‌ای در مورد اثر این ماده در عمل Dacryocystorhinostomy وجود نداشت. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثر این دارو در عمل پیش‌گفته انجام شد.

جدول ۳. میزان موفقیت دو گروه در مقایسه با هم (بر حسب نسبت افراد)
($P = ۰/۳۲۷$)

موفقیت جراحی External dacryocystorhinostomy		
مقایسه‌ی پی‌گیری	گروه با آواستین	گروه بدون آواستین
۲ هفته	۳۰/۳۰	۲۹/۳۰
۳ ماه	۳۰/۳۰	۲۷/۳۰

بحث

هدف کلی این مطالعه، به کار بردن ماده‌ای کم عارضه جهت پیش‌گیری از عود در عمل Dacryocystorhinostomy بود.

از علل اصلی عود پس از عمل Dacryocystorhinostomy، تشکیل بافت گرانولیشن می‌باشد که منجر به ایجاد فیروز در محل و بسته شدن استیوم Dacryocystorhinostomy می‌شود. از این رو، میتومايسين سی به عنوان یک ماده‌ی ضد فیروز، می‌تواند از فرایند ذکر شده جلوگیری کند (۹).

میتومايسين سی، اگر چه یک ماده‌ی مؤثر ضد فیروز است و در پیش‌گیری از عود انسداد مجرای اشکی اثر آن بارها ثابت شده است، اما با این حال، عوارض ناشی از مصرف این دارو (۱۰)، استفاده از دارویی امن‌تر در کاهش عود بعد از Dacryocystorhinostomy، به عنوان یکی از اولویت‌های پژوهشی مطرح شد.

در چند مطالعه‌ای که بر روی آواستین انجام گرفت، برای این ماده‌ی ضد رشد عروق نیز کاربرد ضد فیروز ذکر شده است. در مقاله‌ای به طور مؤثری از آواستین به تنهایی و یا در ترکیب ۵ فلورو اوراسیل در کاهش فیروز اپیدورال بعد از لامینکتومی در موش استفاده شده است (۱۴). جالب این که این اثر در استفاده از ۵-فلورو اوراسیل به تنهایی دیده نشد، اما در آواستین دیده شد. پژوهشگران، علت این پدیده را افزایش حضور عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF یا Vascular endothelial growth factor) در مراحل اولیه‌ی ترمیم زخم‌های پوستی ذکر می‌کنند. این پدیده، منجر به افزایش نفوذ پذیری عروقی در زخم و تجمع ماتریکس غنی از فیبری ثانویه به آن در زخم ذکر کرده‌اند. همچنین، بلوک کردن عامل رشد اندوتلیال عروقی در زخم منجر به کاهش ضخامت بافت گرانولیشن و کاهش تراکم فیروبلاست در زخم می‌شود. تشکیل این بافت و بسته شدن استیوم Dacryocystorhinostomy، همان پدیده‌ی اصلی دخیل در عود انسداد بعد از این عمل ذکر شده است (۱، ۱۴).

در مقاله‌ی دیگری، اثر پیش‌گیرانه‌ی آواستین در پیش‌گیری از فیروز یورتال در موش اثبات و مشاهده شد که این اثر، قبل از مقایسه‌ی با میتومايسين سی و ۵-فلورو اوراسیل بوده و خفیف‌تر از گروه شاهد بوده است (۱۳).

مقایسه‌ی نتایج داده‌های کمی بین دو گروه، از آزمون Independent t و برای مقایسه‌ی درون گروه، از آزمون Paired t استفاده شد. همچنین، برای ارزیابی داده‌های کیفی از آزمون Fisher's exact و χ^2 استفاده شد. همه‌ی نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شدند. مقادیر $P < ۰/۰۵۰$ معنی‌دار محسوب شدند.

یافته‌ها

از ۳۰ نفر افراد شرکت کننده در گروه مورد ۲۱ نفر (۷۰ درصد) زن و ۹ نفر (۳۰ درصد) مرد بودند. سن این افراد بین ۲۳-۷۶ سال (با میانگین سنی ۴۸/۷ سال بود). از ۳۰ نفر افراد شرکت کننده در گروه شاهد، ۱۷ نفر زن (۵۶/۷ درصد) و ۱۳ نفر (۴۳/۳ درصد) مرد بودند. سن این افراد بین ۲۰-۷۰ سال (با میانگین سنی ۴۹/۲۷ سال) بود. افراد دو گروه از نظر سن و جنس با هم تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P = ۰/۲۸۴$).

خلاصه‌ی اطلاعات سن و جنس به ترتیب در جدول‌های ۱ و ۲ آمده است.

جدول ۱. نسبت جنسی دو گروه. از این نظر بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P = ۰/۲۸۴$).

جنس	با آواستین تعداد (درصد)	بدون آواستین تعداد (درصد)
زن	۲۱ (۷۰/۰)	۱۷ (۵۶/۷)
مرد	۹ (۳۰/۰)	۱۳ (۴۳/۳)
جمع	۳۰ (۱۰۰)	۳۰ (۱۰۰)

جدول ۲. توزیع سنی دو جنس در دو گروه (بر حسب سال). اختلاف دو گروه معنی‌دار نبود ($P > ۰/۰۵۰$).

جنس	با آواستین	بدون آواستین
زن	۴۸/۵۷ \pm ۱۵/۱۲	۴۸/۷۱ \pm ۱۴/۴۳
مرد	۴۹/۰۰ \pm ۱۳/۰۵	۵۰/۰۰ \pm ۱۳/۴۸
کل	۴۸/۷۰ \pm ۱۴/۳۰	۴۹/۲۷ \pm ۱۳/۸۰

از ۳۰ نفر گروه مورد، در پی‌گیری ۲ هفته و ۳ ماهه هیچ یک از بیماران دچار عود نشدند. در گروه شاهد، ۱ نفر در پی‌گیری ۲ هفته و ۲ نفر دیگر در پی‌گیری ۳ ماهه دچار عود شدند. در مقایسه‌ی دو گروه با آزمون آماری، با وجود این تفاوت در نتایج به علت کم بودن حجم نمونه تفاوت بارز نبود ($P = ۰/۲۳۷$) (جدول ۳).

اعمال جراحی، خوشبختانه در هر ۶۰ مورد بدون عارضه‌ی عمده در حین عمل انجام شد. در این گروه، عارضه‌ی خاصی ناشی از استفاده‌ی موضعی آواستین دیده نشد.

مورد عودی دیده نشد و این تعداد، در گروه شاهد ۳ مورد بود، به علت کم بودن حجم نمونه، این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نشد. همچنین، مدت پی گیری ۳ ماهه نیز محدودیت این طرح می باشد. با توجه به این که این طرح، اولین بررسی از این دست بود، بررسی مجدد این طرح با حجم نمونه‌ی بالاتر، مدت پی گیری بیشتر و همچنین، بررسی در Dacryocystorhinostomy آندوسکوپی توصیه می شود.

با توجه به این نکته که طرح مشابهی در مورد استفاده از قطره‌ی آواستین در جراحی Dacryocystorhinostomy موجود نبود، در این مطالعه، دز مورد نیاز از مطالعات استفاده‌ی تایپیکال در چشم استفاده گردید که خوشبختانه با عارضه‌ای همراه نبود (۲۱، ۱۷). نتیجه گیری نهایی این که قطره‌ی آواستین بعد از جراحی Dacryocystorhinostomy احتمال دارد باعث کاهش میزان شکست جراحی شود. برای اثبات این موضوع، نیاز به مطالعات بزرگتر وجود دارد.

تشکر و قدردانی

پژوهشگران، از کمک‌های پرسنل محترم اتاق عمل بیمارستان فیض اصفهان که همکاری صمیمانه‌ای در انجام این طرح داشتند، سپاسگزاری می نمایند. لازم به ذکر است که این طرح با کد ۸۶۴ (مصوب ۱۸/۷/۸۹) در دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به تصویب رسیده است و حمایت‌های مالی و اعتباری طرح از آن دانشگاه تأمین شده است.

در چشم پزشکی نیز کاربرد داروی آواستین به عنوان داروی ضد فیبروز در مقالات متعدد بررسی شده است (۱۹-۱۷).

همچنین، استفاده‌ی اینتراکرمال آواستین، باعث موفقیت بیشتر جراحی ترابکولکتومی در پی گیری ۱ ساله و کاهش نیاز به اقدام مجدد جراحی شده است (۱۵).

در مطالعه‌ی دیگری، مقایسه‌ی اثر آواستین موضعی و میتومايسين سی در ترابکولکتومی حاکی از مؤثر بودن آواستین در پیش گیری از فیبروز در این جراحی بوده است (۱۶). مصرف آواستین، حتی به طور سیستمیک، عوارض انگشت شماری چون افزایش خفیف تا متوسط فشار خون، افزایش ترومبوز اختلال بهبود زخم داشته است و مصرف موضعی آن، عارضه‌ی سیستمیک و یا بر روی سگمان قدامی نداشته است (۲۰).

در مطالعه‌ای، قطره‌ی آواستین برای ۱ سال جهت بهبود نئوواسکولاریزاسیون قرنیه تجویز شده و به خوبی، در بیماران بدون عارضه تحمل شده است.

در مقدمه گفته شد که عواملی چون سن، می توانند بر عود بیماری Dacryocyst بعد از عمل مؤثر باشند.

در این مطالعه، دو گروه شاهد و مورد از نظر سن و جنس تفاوت معنی داری نداشتند. در ضمن، برای هیچ کدام از بیماران، تیوب سیلیکونی قرار داده نشد. همه‌ی بیماران توسط یک جراح به روش اکستنرال تحت جراحی قرار گرفتند. بنا بر این، عوامل مداخله گر پیش گفته، در این مطالعه در نظر گرفته شده است، اما با وجود این که در گروه مورد پس از استفاده از داروی آواستین، هیچ

References

- Gioacchini FM, Alicandri-Ciufelli M, Kaleci S, Re M. The outcomes of endoscopic dacryocystorhinostomy in children: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79(7): 947-52.
- Ali MJ, Psaltis AJ, Wormald PJ. Dacryocystorhinostomy ostium: parameters to evaluate and DCR ostium scoring. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 2491-9.
- Savino G, Battandieri R, Traina S, Corbo G, D'Amico G, Gari M, et al. External vs. endonasal dacryocystorhinostomy: has the current view changed? *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2014; 34(1): 29-35.
- Bukhari AA. Meta-analysis of the effect of posterior mucosal flap anastomosis in primary external dacryocystorhinostomy. *Clin Ophthalmol* 2013; 7: 2281-5.
- Lee J, Yang SW, Lee H, Chang M, Park M, Baek S. Association of rhinostomy shape and surgical outcome after endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253(9): 1601-7.
- Huang J, Malek J, Chin D, Snidvongs K, Wilcsek G, Tumuluri K, et al. Systematic review and meta-analysis on outcomes for endoscopic versus external dacryocystorhinostomy. *Orbit* 2014; 33(2): 81-90.
- Rahman A, Channa S, Niazi JH, Memon MS. Dacryocystorhinostomy without intubation with intraoperative mitomycin-C. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16(7): 476-8.
- Naik SM, Appaji MK, Ravishankara S, Mushannavar AS, Naik SS. Endonasal DCR with Silicon Tube Stents: A Better Management for Acute Lacrimal Abscesses. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 65(Suppl 2): 343-9.
- Kumar V, Ali MJ, Ramachandran C. Effect of mitomycin-C on contraction and migration of human nasal mucosa fibroblasts: implications in dacryocystorhinostomy. *Br J Ophthalmol* 2015; 99(9): 1295-300.
- Xue K, Mellington FE, Norris JH. Meta-analysis of the adjunctive use of mitomycin C in primary and revision, external and endonasal dacryocystorhinostomy. *Orbit* 2014; 33(4): 239-44.
- Mearza AA, Aslanides IM. Uses and complications

- of mitomycin C in ophthalmology. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6(1): 27-32.
12. Cheng G, Xiang H, Yang G, Ma J, Zhao J. Direct Effects of Bevacizumab on Rat Conjunctival Fibroblast. *Cell Biochem Biophys* 2015; 73(1): 45-50.
 13. Uyeturk U, Gucuk A, Firat T, Kemahli E, Kukner A, Ozyalvacli ME. Effect of mitomycin, bevacizumab, and 5-Fluorouracil to inhibit urethral fibrosis in a rabbit model. *J Endourol* 2014; 28(11): 1363-7.
 14. Ozkan U, Osun A, Samancioglu A, Ercan S, Firat U, Kemaloglu S. The effect of bevacizumab and 5-Fluorouracil combination on epidural fibrosis in a rat laminectomy model. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18(1): 95-100.
 15. Vandewalle E, Abegao PL, van Bergen T, Spielberg L, Fieuws S, Moons L, et al. Intracameral bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a 1-year prospective, randomised study. *Br J Ophthalmol* 2014; 98(1): 73-8.
 16. Martin GE, Rivera ZM, Perucho MS, Toledano FN. Comparison study on the efficacy and safety of bevacizumab versus mitomycin C as adjuvants in trabeculectomy. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2015; 90(2): 63-8. [In Spanish].
 17. Lee KS, Ko DA, Kim ES, Kim MJ, Tchah H, Kim JY. Bevacizumab and rapamycin can decrease corneal opacity and apoptotic keratocyte number following photorefractive keratectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(12): 7645-53.
 18. Park YM, Kim CD, Lee JS. Effect of Bevacizumab on Human Tenon's Fibroblasts Cultured from Primary and Recurrent Pterygium. *Korean J Physiol Pharmacol* 2015; 19(4): 357-63.
 19. Nava-Castaneda A, Ulloa-Orozco I, Garnica-Hayashi L, Hernandez-Org, Jimenez-Martinez MC, Garfias Y. Triple subconjunctival bevacizumab injection for early corneal recurrent pterygium: one-year follow-up. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015; 31(2): 106-13.
 20. Makris G, Kantzioura A, Beredima M, Karambola M, Emmanouilides C. Feasibility of rapid infusion of the initial dose of bevacizumab in patients with cancer. *J BUON* 2015; 20(3): 923-7.
 21. Ozdemir O, Altintas O, Altintas L, Ozkan B, Akdag C, Yuksel N. Comparison of the effects of subconjunctival and topical anti-VEGF therapy (bevacizumab) on experimental corneal neovascularization. *Arq Bras Oftalmol* 2014; 77(4): 209-13.

The Effect of Topical Avastin in the Success Rate of Dacryocystorhinostomy

Ali Salehi¹, Alireza Zandi¹, Athar Zandi², Seyed Mohammad Ali Abtahi³, Seyed Ali Sonbolestan⁴

Original Article

Abstract

Background: Many factors are involved in the failure rate of dacryocystorhinostomy (DCR) surgery as the standard treatment of nasolacrimal duct obstruction. There is however, a lot of evidence that bevacizumab (Avastin) with less side effects, has the same anti-fibrosis effects. In this study we evaluated the effect of this drug on the failure rate of DCR.

Methods: 60 candidates for DCR were divided to two groups each one containing 30 patients. These 2 groups were matched by age and sex. We used Avastin eye-drops (5 mg/ml) every 6 hours in one group for 2 weeks in addition to other post-op routine treatments. The patients were evaluated for failure of DCR 2 weeks and 3 months after surgery.

Findings: In the Avastin group no patient showed surgery failure. In the other group, 1 patient in 2 week and 2 patients in 3 months follow-up showed failure. However this difference between 2 groups was not statistically significant and maybe due to small sample size. ($P = 0.327$, Fisher exact test).

Conclusion: Avastin eye drop may lower the failure rate of DCR. This subject needs to be more evaluated in further studies.

Keywords: Avastin, Dacryocystorhinostomy, Recurrence

Citation: Salehi A, Zandi A, Zandi A, Abtahi SMA, Sonbolestan SA. **The Effect of Topical Avastin in the Success Rate of Dacryocystorhinostomy.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(387): 718-23.

1- Associate Professor, Department of Ophthalmology, School of Medicine AND Isfahan Eye Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Resident, Department of Anesthesiology and Critical Care, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Ophthalmology, School of Medicine AND Isfahan Eye Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Resident, Department of Ophthalmology, School of Medicine AND Isfahan Eye Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Seyed Mohammad Ali Abtahi, Email: ma_abtahi@med.mui.ac.ir

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 34, No. 387, 3rd Week August 2016

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

Email: publications@mui.ac.ir

Office:

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

Tel/fax: +98 31 37922291

Email: jims@med.mui.ac.ir

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

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

FaRa Publishing House (Farzanegan Radandish)

Email: farapublications@gmail.com

<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

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

The online version is available in; IUMS website (www.journals.mui.ac.ir/jims), Iran Publications database (www.magiran.com), Scientific Information Database website (www.sid.ir) and in Health Researchers website (www.iranmedex.com).

Copyright: All rights reserved, no part may be reproduced without the prior permission of the publisher.