دارای رتبه علمی-پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

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

هفته‌نامه

سال سی و دوم/شماره ۲۷۸/ هفته سوم اردیبهشت ۱۳۹۳

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

Weekly Vol. 32, No. 278, 3rd Week, May 2014

مقاله‌های پژوهشی

بررسی اختلال عملکرد جنسی و ارتباط آن با سطح پرولاکتین سرم، کفایت دیالیز و برخی از آزمایش‌های بیماران تحت همودیالیز.....۲۹۸
دکتر علی مؤمنی، دکتر فرامرز محمدعلی بیگی، دکتر زهرا دهقانی، دکتر سلیمان خیری

شناسایی آنزیم‌های کارباپنماز در ایزوله‌های بالینی خانواده‌ی انتروباکتریاسیه با روش فنوتیپی Modified Hodge test ۳۰۸
دکتر محمدرضا ناصح،دکتر جمشید پورصمیمی، دکتر سیما هاشمی‌پور، دکتر نازنین زنگنه

بررسی میزان شیوع کراتیت هرپسی در بیماران مراجعه کننده به مرکز چشم‌پزشکی فیض با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR).....۳۲۱
دکتر مسعود مختاری، کیوان وسطی، تهمینه نریمانی، نفیسه‌السادات حسینی، دکتر شراره مقیم

تأثیر ریکاوری از طریق شناوری در آب سرد روی شاخص‌های آسیب عضلانی و سلول‌های خونی سیستم ایمنی ۳۳۰
مهناز منشوری، زینب رضایی، دکتر فهیمه اسفرجانی، دکتر سید محمد مرندی

مقاله مروری

ایمنی و اثربخشی داروی Ciclesonide در مقایسه با داروهای Budesonide، Fluticasone و Beclomethasone برای درمان بیماری آسم پایدار در ایران؛ مرور جامع مطالعات.....۳۴۲
زهرا زالی، دکتر علی اکبری ساری، دکتر بهاره یزدی‌زاده، دکتر علیرضا حسینی، دکتر سید احمد طباطبایی

Original Articles

Correlation Evaluation of Sexuality Disorders with Serum Prolactin, Adequacy of Dialysis, and Some Laboratory Findings in Hemodialysis Patients.....307
Ali Momeni MD, Faramarz Mohammad Alibeigi MD, Zahra Dehghani MD, Soleiman Kheiri PhD

Identification of Carbapenemase Enzymes in Clinical Isolates of Enterobacteriaceae Using Modified Hodge Test.....320
Reza Kamali Kakhki MSc, Fereshteh Shahcheraghi PhD, Mohamad Mehdi Aslani PhD, Mohammad Yousef Alikhani PhD

Prevalence of Herpetic Keratitis in Patients Referred to Feiz Ophthalmology Centre, Isfahan, Iran, Using Polymerase Chain Reaction Method.....329
Masoud Mokhtari MD, Keyvan Vosta, Tahmineh Narimani MSc, Nafiseh Hosseini MSc, Sharareh Moghim PhD

The Effect of Cold Water Immersion Recovery on Muscular Damage Indices and Blood Cells of the Immune System.....341
Mahnaz Manshuri MSc, Zeinab Rezaee MSc, Fahimeh Esfarjani PhD, Sayed Mohammad Marandi PhD

Review Article

The Effectiveness and Safety of Ciclesonide versus Fluticasone, Budesonide, and Beclomethasone in Treatment of Persistent Asthma: A Comprehensive Review of Literature.....358
Zahra Zali MSc, Ali Akbari-Sari PhD, Bahareh Yazdizadeh MD, Alireza Hosseini MD, Seyed Ahmad Tabatabaei MD

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و دوم، شماره (۲۷۸)، هفته سوم اردیبهشت ۱۳۹۳

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر رضا روزبهانی

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

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

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

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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

راهنمای نویسندگان مجله دانشکده پزشکی اصفهان

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

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

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

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

اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

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

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

اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

۲۳- **فرآیند مرور دقیق (Peer Review):** تمام دست‌نوشته‌ها توسط حداقل ۳ نفر از داوران منتخب شورای نویسندگان مجله مورد بررسی دقیق قرار می‌گیرد. نویسنده‌ی مسؤول در کوتاه‌ترین زمان در جریان تصمیم سردبیر در مورد رد، قبول یا اصلاحات مورد نظر داوران و هیأت تحریریه قرار خواهد گرفت. در صورت پذیرش مقاله برای چاپ، نامه پذیرش به همراه ایمیل برای نویسنده‌ی مسؤول ارسال می‌شود و مقاله در نوبت چاپ قرار خواهد گرفت.

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

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

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

بررسی اختلال عملکرد جنسی و ارتباط آن با سطح پرولاکتین سرم، کفایت دیالیز و برخی از آزمایش‌های بیماران تحت همودیالیز...۲۹۸
دکتر علی مؤمنی، دکتر فرامرز محمدعلی بیگی، دکتر زهرا دهقانی، دکتر سلیمان خیری

شناسایی آنزیم‌های کاربا‌پنماز در ایزوله‌های بالینی خانواده‌ی انتروباکتریاسیه با روش فنوتیپی Modified Hodge test.....۳۰۸
رضا کمالی کاخکی، دکتر فرشته شاهچراغی، دکتر محمد مهدی اصلانی، دکتر محمد یوسف علیخانی

بررسی میزان شیوع کراتیت هرپسی در بیماران مراجعه کننده به مرکز چشم‌پزشکی فیض با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR).....۳۲۱
دکتر مسعود مختاری، کیوان وسطی، تهمینه نریمانی، نفیسه‌السادات حسینی، دکتر شراره مقیم

تأثیر ریکاوری از طریق شناوری در آب سرد روی شاخص‌های آسیب عضلانی و سلول‌های خونی سیستم ایمنی.....۳۳۰
مهناز منشوری، زینب رضایی، دکتر فهیمه اسفرجانی، دکتر سید محمد مرندی

مقاله مروری

ایمنی و اثربخشی داروی Ciclesonide در مقایسه با داروهای Fluticasone، Budesonide و Beclomethasone برای درمان بیماری آسم پایدار در ایران؛ مرور جامع مطالعات.....۳۴۲
زهرا زالی، دکتر علی اکبری ساری، دکتر بهاره یزدی‌زاده، دکتر علیرضا حسینی، دکتر سید احمد طباطبایی

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۲۷۸/هفته سوم اردیبهشت ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۰/۱۷
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱/۱۵

بررسی اختلال عملکرد جنسی و ارتباط آن با سطح پرولاکتین سرم، کفایت دیالیز و برخی از آزمایش‌های بیماران تحت همودیالیز

دکتر علی مؤمنی[۱]، دکتر فرامرز محمدعلی بیگی[۲]، دکتر زهرا دهقانی[۳]، دکتر سلیمان خیری[۴]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اختلالات جنسی و باروری در مردان و زنان مبتلا به نارسایی کلیه شایع است و ممکن است عدم تعادل هورمونی، اختلال عروقی و نورولوژیک، داروهای مصرفی و همچنین مشکلات سایکولوژیک در ایجاد آن مؤثر باشد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی شیوع انواع اختلالات جنسی در مردان تحت همودیالیز و ارتباط این اختلالات با بعضی عوامل دموگرافیک و آزمایش‌های بیماران بود.

روش‌ها: این مطالعه در ۶۰ بیمار تحت همودیالیز مرد در سه مرکز دیالیز بیمارستان‌های استان چهار محال و بختیاری انجام شد. در این مطالعه، متغیرهای دموگرافیک شامل سن، فشار خون قبل و بعد از دیالیز و عوامل سرمی مانند هموگلوبولین، هماتوکریت، سطح پاراتورمون (PTH یا Parathyroid hormone)، میزان کاهش اوره‌ی سرم پس از دیالیز (URR یا Urea reduction ratio)، آهن سرم (Fe)، فریتین، ظرفیت اتصال آهن به ترانسفرین (TIBC یا Total iron binding capacity)، میزان اشباع ترانسفرین (TSAT یا Transferrin saturation)، فسفر (P)، کلسیم (Ca)، پتاسیم (K)، آلبومین (alb)، پرولاکتین (Prolactin) و شاخص کفایت دیالیز (Clearance multiplied by time/volume یا Kt/V) مشخص شد و وضعیت عملکرد جنسی بیماران بر اساس پرسش‌نامه‌ی IIEF-۱۵ (International index of erectile function-۱۵) بررسی شد. همبستگی متغیرها بر اساس آزمون ضریب همبستگی Spearman انجام گرفت.

یافته‌ها: سن بیماران در دامنه‌ی ۸۵-۲۸ سال با میانگین ۱۴/۴ ± ۵۸/۹ سال بود. عملکرد پنج‌گانه‌ی جنسی شامل رضایتمندی از رابطه‌ی جنسی، عملکرد نعوذی، عملکرد ارگاسمیک، میل جنسی و رضایتمندی کلی در اغلب بیماران مختل بود و با سن بیماران ارتباط معکوس داشت. همچنین سطح هورمون پاراتورمون سرم ارتباط معکوس با عملکرد نعوذی (P = ۰/۰۴۲) و رضایتمندی از رابطه‌ی جنسی (P = ۰/۰۳۱) داشت. فشار خون سیستولیک بیماران با عملکرد ارگاسمیک (P = ۰/۰۳۷) و رضایتمندی از رابطه‌ی جنسی (P = ۰/۰۱۵) ارتباط معکوس داشت و BUN (Blood urea nitrogen) سرم پس از دیالیز با عملکرد ارگاسمیک (P = ۰/۰۳۴) و رضایتمندی از رابطه‌ی جنسی (P = ۰/۰۴۲) رابطه‌ی معکوس داشت.

نتیجه‌گیری: ممکن است درمان هیپرپاراتیروئیدی ثانویه، کنترل دقیق فشار خون و افزایش کفایت دیالیز که منجر به کاهش BUN پس از دیالیز می‌شود، در بهبود عملکرد بیماران تحت همودیالیز مؤثر باشد.

واژگان کلیدی: عملکرد جنسی، همودیالیز، پرولاکتین

ارجاع: مؤمنی علی، محمدعلی بیگی فرامرز، دهقانی زهرا، خیری سلیمان. **بررسی اختلال عملکرد جنسی و ارتباط آن با سطح پرولاکتین سرم، کفایت دیالیز و برخی از آزمایش‌های بیماران تحت همودیالیز.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۷۸): ۳۰۷-۲۹۸

۱- دانشیار، گروه نفرولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و گروه داخلی، بیمارستان هاجر شهرکرد، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
۲- دانشیار، گروه ارولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و گروه جراحی، بیمارستان آیت اله کاشانی، شهرکرد، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
۳- پزشک عمومی، بیمارستان هاجر شهرکرد، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
۴- دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر علی مؤمنی
Email: ali.momeny@yahoo.com

مقدمه

انواعی از اختلالات جنسی و باروری در مردان و زنان مبتلا به نارسایی کلیه دیده می‌شود که شامل اختلالات نعوظی در مردان، کاهش میل جنسی و عدم تخمک‌گذاری و نازایی در زنان می‌باشد. علل این اختلالات می‌تواند ارگانیک یا سایکولوژیک باشد. در مردان مبتلا به نارسایی کلیه، اختلال نعوظی، کاهش میل جنسی، الیگواسپرمی، آزواسپرمی و ژنیکوماستی شایع است و در زنان مبتلا به نارسایی کلیه، عدم تخمک‌گذاری (سیکل‌های قاعدگی بدون تخمک‌گذاری) و دیگر اختلالات سیکل قاعدگی و ناباروری دیده می‌شود (۲-۱).

پاتوژنز اختلال عملکرد جنسی در بیماران اورمیک شامل عدم تعادل هورمونی، اختلال عروقی و نورولوژیک، داروهای مصرفی و همچنین مشکلات سایکولوژیک می‌باشد. شدت اختلال جنسی از فردی به فرد دیگر متفاوت است و به شدت نارسایی کلیه نیز بستگی دارد. در بیماران اورمیک که درمان نمی‌شوند، اغلب لذت جنسی کاهش می‌یابد و در بیماران دیالیزی اغلب اختلال جنسی شدیدتر از مرحله‌ی قبل از دیالیز است. شیوع این اختلالات در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه، حدود ۱۹ و در بیماران تحت دیالیز تا ۷۰ درصد گزارش شده است (۳).

عملکرد جنسی طبیعی احتیاج به سالم بودن محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- گناد دارد که منجر به ترشح مقدار کافی هورمون‌های جنسی می‌شود. در افراد اورمیک، این تعادل هورمونی به هم می‌خورد (۴). سطح تستوسترون سرم در مردان اورمیک اغلب پایین است که باعث اختلال اسپرماتوژنز در این بیماران می‌شود (۵).

پایین بودن سطح تستوسترون می‌تواند باعث افزایش سطح LH (Luteinizing hormone) شود (۶). افزایش پرولاکتین سرم در مردان و زنان اورمیک شایع است که می‌تواند منجر به گالاکتوره و اختلال عملکرد تخمدان (آمنوره) در زنان و ژنیکوماستی و کاهش میل جنسی در مردان شود (۷). در کمتر از ۱۰ درصد خانم‌های اورمیک در سنین باروری قاعدگی منظم است و در ۴۰ درصد بیماران، آمنوره وجود دارد. سطح استرادیول سرم در زنان اورمیک هیچ گاه به سطح آن در زنان سالم نمی‌رسد.

افزایش PTH (Parathyroid hormone) ممکن است در اختلال عملکرد جنسی در افراد اورمیک نقش داشته باشد. پاراتورمون جذب Ca توسط سلول‌ها را افزایش می‌دهد و باعث افزایش محتوای Ca ناحیه‌ی هیپوتالاموس هیپوفیز و بیضه می‌شود که منجر به اختلال ترشحی در این مکان‌ها می‌گردد. به علاوه، هایپر پاراتیروئیدی ثانویه که در بیماران اورمیک ممکن است ایجاد شود، می‌تواند باعث افزایش پرولاکتین سرم شود و منجر به اختلال جنسی گردد (۸).

کمبود اریتروپویتین (Erythropoietin) هم ممکن است باعث اختلال عملکرد جنسی در این بیماران شود (۹) و منجر به کاهش میل جنسی گردد. تجویز اریتروپویتین در این بیماران باعث تصحیح آنمی می‌شود و سطح پرولاکتین سرم را کاهش می‌دهد و این تغییرات، باعث احساس بهبودی بیماران و کاهش اختلال جنسی می‌شود (۱۰).

علت بسیاری از بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته‌ی کلیه، پرفشاری خون (Hypertension) و دیابت است که می‌تواند باعث تغییرات عروقی شود.

این تغییرات ابتدا در عروق کوچک و سپس در عروق بزرگ ایجاد می‌شود و باعث اختلال در نعوظ و ناتوانی جنسی در مردان می‌شود. کلسیفیکاسیون متاستاتیک در جدار عروق ناشی از عدم تعادل کلسیم و فسفات هم می‌تواند منجر به گرفتاری عروقی گردد. آترواسکلروز زودرس در این بیماران ممکن است باعث اختلال در فاز ارگاسم شود (۱۱).

اختلال نورولوژیک در بیماران اورمیک شامل نوروپاتی محیطی ناشی از دژنرسانس اکسونی فیبرهای عصبی می‌باشد که باعث کاهش حس می‌شود و منجر به اختلال نعوظ می‌گردد. اختلال در سیستم عصبی اتونوم لگن که در بیماران اورمیک دیده می‌شود (نوروپاتی اتونوم)، می‌تواند باعث اختلال در فاز برانگیختگی شود. آنمی و اختلال الکترولیتی در بیماران ممکن است باعث ضعف و بی‌حالی، اختلال نوروماسکولار و ناتوانی جنسی گردد.

داروهایی که به طور شایع در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه مصرف می‌شود، می‌تواند باعث ناتوانی جنسی، اختلال در انزال، کاهش میل جنسی و نامنظم شدن قاعدگی گردد. علاوه بر اختلالات ارگانیک، اختلالات روانی- اجتماعی در این بیماران می‌تواند باعث کاهش عملکرد جنسی شود (۱۲).

انکار بیماری، احساس گناه، خشم و تحریک پذیری و ترس از بستری شدن‌های مکرر، تغییر در موقعیت اجتماعی و شخصی، وابستگی به دستگاه دیالیز و داروها ممکن است در این بیماران دیده شود. در این میان، واکنش‌های روحی همسر بیمار دیالیزی مهم است. گاهی فعالیت جنسی همسر یک مرد دیالیزی، با بیمار به طور کامل قطع می‌شود و وی نقش یک مادر را برای همسرش ایفا می‌کند (۱۳).

هایپرپرولاکتینمی در بیماران اورمیک شایع است و در ۷۵-۲۵ درصد آنان گزارش شده است و به نظر می‌رسد در ناتوانی جنسی، هیپوگنادیسم و کاهش میل جنسی مؤثر باشد. هایپرپرولاکتینمی باعث اختلال پاسخ گناد به گنادوتروپین می‌شود و ترشح هورمون‌های جنسی را کاهش می‌دهد (۱۴).

ناتوانی جنسی ممکن است اولین تظاهر نوروپاتی اتونومیک دیابت قندی باشد، ولی بیماران اورمیک بدون دیابت هم می‌توانند با این شکایت مراجعه کنند. بیماری کلیوی مرحله‌ی نهایی اورمی، باعث تسریع در آرتریواسکلروز عروق می‌شود و انسداد عروق بزرگ لگنی و شاخه‌های آن می‌تواند باعث ناتوانی جنسی شود. کمبود سنتز اریتروپویتئین و کم خونی ناشی از آن منجر، به کاهش اکسیژن رسانی به اجسام غاری تنه‌ی آلت تناسلی و در نتیجه کاهش سنتز اکسید نیتریک می‌شود. از این رو، عوامل منقبض کننده‌ی مشتق از اندوتلیوم عروقی افزایش می‌یابند که باعث افزایش تون عضله‌ی صاف عروقی و مهار نعوظ می‌شود (۱۵).

در نهایت این که متابولیت‌های ادراری مهار کننده‌ی سنتز اکسید نیتریک در غلظت‌های بالا در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه دیده شده‌اند که در ایجاد ناتوانی جنسی دخیلند. ذکر این نکته ضروری است که بیماران اورمیک از خستگی مزمن، اضطراب و کاهش اعتماد به نفس رنج می‌برند و تعجب‌آور نیست که این عوامل باعث فقدان علاقه‌ی جنسی شود (۱۶).

به دلیل تعداد کم مطالعات مشابه و ضرورت بررسی شیوع و عوامل مرتبط با اختلال عملکرد جنسی در بیماران دیالیزی که ممکن است در درمان

این بیماران مؤثر باشد، این مطالعه بر روی مردان متأهل تحت همودیالیز انجام گرفت.

روش‌ها

این مطالعه در ۶۰ بیمار تحت همودیالیز مرد در مراکز دیالیز بیمارستان هاجر شهرکرد، بروجن و لردگان انجام شد. شاخص‌های ورود شامل سن بالاتر از ۲۵ سال، گذشت حداقل سه ماه از شروع دیالیز، متأهل بودن و شاخص‌های خروج شامل عدم تمایل به ورود به طرح، مصرف داروهای افزایش دهنده‌ی میل جنسی، کامل نبودن متغیرهای مورد نیاز در پرونده‌ی بیماران بود.

در این مطالعه، متغیرهای دموگرافیک شامل سن، قد، فشار خون قبل و بعد از دیالیز و عوامل سرمی مانند هموگلوبولین، هماتوکریت، سطح پاراتورمون (PTH)، میزان کاهش اوره‌ی سرم پس از دیالیز (URR یا Urea reduction ratio)، آهن سرم (Fe)، فریتین، ظرفیت اتصال آهن به ترانسفرین (TIBC یا Total iron binding capacity)، میزان اشباع ترانسفرین (TSAT یا Transferrin saturation)، فسفر (P)، کلسیم (Ca)، پتاسیم (K)، آلبومین (alb)، پرولاکتین (Prolactin)، شاخص کفایت دیالیز (Kt/V یا Clearance multiplied by time/volume) و شاخص‌های عملکرد جنسی بیماران بود.

در تمام بیماران مورد مطالعه پرولاکتین سرم در یک آزمایشگاه واحد انجام شد و سایر آزمایش‌ها از پرونده‌ی دیالیز بیماران استخراج و ثبت شد.

وضعیت عملکرد جنسی بیماران با پرسش‌نامه‌ی International index of erectile function-۱۵ (IIEF-۱۵) بررسی شد (۱۷). این پرسش‌نامه‌ی قابل اعتماد و چند وجهی شامل ۱۵ سؤال است که جنبه‌های مختلف عملکرد جنسی را با سؤالات با امتیاز صفر تا پنج می‌سنجد. هر چه امتیاز پایین‌تر باشد، اختلال عملکرد جنسی شدیدتر می‌باشد.

اطلاعات در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) و با استفاده از آمار توصیفی و آزمون ضریب همبستگی Spearman تجزیه و تحلیل شد.

این مطالعه حاصل از طرح شماره‌ی ۹۵۵، مصوب معاونت پژوهشی و کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد می‌باشد.

یافته‌ها

سن بیماران در دامنه‌ی ۸۵-۲۸ سال با میانگین ۱۴/۴ ± ۵۸/۹ سال بود. مشخصات دموگرافیک و نتایج آزمایش‌های بیماران در جدول ۱ آمده است.

تمامی بیماران، تحت درمان نگهدارنده با ویتامین ب کمپلکس، اسید فولیک و ویتامین ث، کربنات کلسیم با یا بدون کلسی‌تریول، اریتروپویتین تزریقی قرار داشتند.

۱۱ نفر (۱۸/۳ درصد) از بیماران داروی قلبی و ۳۹ نفر (۶۵/۰ درصد) داروی ضد فشار خون و تنها یک نفر نیز داروی روان‌پزشکی مصرف می‌کردند.

چنان که در جدول ۲ آمده است، عملکرد پنج‌گانه‌ی جنسی شامل رضایتمندی از رابطه‌ی جنسی، عملکرد نعوذی، عملکرد ارگاسمیک، میل جنسی و رضایتمندی کلی در بیماران مختل بود.

همبستگی عوامل همودیالیزی و عملکرد جنسی بر اساس آزمون ضریب همبستگی Spearman انجام گرفت (جدول ۳). بر اساس این آزمون، سن بیماران

با کلیه‌ی عوامل عملکرد جنسی ارتباط معکوسی (منفی) نشان داد.

بر اساس نتایج به دست آمده، سطح هورمون پاراتورمون سرم ارتباط معکوس با عملکرد نعوذی (P = ۰/۰۴۲) و رضایتمندی کلی از رابطه‌ی جنسی (P =۰/۰۳۱) داشت.

فشار خون سیستولیک بیماران با عملکرد ارگاسمیک (P = ۰/۰۳۷) و رضایتمندی کلی از رابطه‌ی جنسی (P = ۰/۰۱۵) ارتباط مستقیم داشت و BUN (Blood urea nitrogen) سرم با عملکرد ارگاسمیک (P = ۰/۰۳۴) و رضایتمندی از رابطه‌ی جنسی (P = ۰/۰۴۲) رابطه‌ی معکوس داشت.

عملکرد جنسی بیماران با سطح پرولاکتین سرم، هموگلوبین و هماتوکریت، آهن، فریتین، ترانسفرین، اشباع ترانسفرین، پتاسیم، آلبومین، فسفر، کلسیم، Kt/V و مدت دیالیز ارتباطی نداشت (P > ۰/۰۵۰).

جدول ۱. شاخص‌های دموگرافیک و نتایج آزمایش‌های بیماران همودیالیزی شرکت کننده در مطالعه

مشخصات	کمترین	بیشترین	میانگین ± انحراف معیار
وزن (kg)	۵۰	۱۰۲	۶۷/۵ ± ۱۲/۲
قد (cm)	۱۵۰	۱۸۵	۱۶۸/۹ ± ۹/۰
فشار خون سیستولیک قبل از دیالیز (mmHg)	۱۰۰	۱۹۰	۱۳۷/۲ ± ۲۴/۰
فشار خون سیستولیک بعد از دیالیز (mmHg)	۹۰	۱۸۰	۱۲۷/۳ ± ۲۱/۵
فشار خون دیاستولیک قبل از دیالیز (mmHg)	۵۰	۱۱۰	۷۶/۳ ± ۱۳/۸
فشار خون ذیاستولیک بعد از دیالیز (mmHg)	۵۰	۱۰۰	۷۵/۳ ± ۱۲/۱
هموگلوبولین (mg/dl)	۶	۱۴	۱۰/۴ ± ۲/۰
هماتوکریت	۲۱	۴۸	۳۳/۸ ± ۶/۳
اوره‌ی قبل از دیالیز (mg/dl)	۳۵	۱۱۵	۱۴۳/۴ ± ۱۰۵/۷
اوره بعد از دیالیز (mg/dl)	۶	۹۲	۳۳/۷ ± ۲۴/۶
هورمون پاراتیروئید (pg/ml)	۱۷	۱۳۴۷	۴۳۴/۶ ± ۳۷۶/۰
نسبت اوره‌ی کسر شده در طی دیالیز	۲۸	۸۹	۶۴/۹ ± ۱۰/۸
آهن (µg/dl)	۳۰	۲۲۱۵	۷۷۷/۲ ± ۷۰۷/۳
ظرفیت آهن اتصالی به ترانسفرین (µg/dl)	۱۵	۳۱۵۹	۱۰۹۴/۳ ± ۸۷۹/۸
فریتین (µg/dl)	۲۰	۱۰۹۱	۵۷۱/۴ ± ۴۸۸/۵
اشباع ترانسفرین	۸	۱۸۲	۴۲/۶ ± ۳۲/۰
فسفر (mg/dl)	۲	۲۵	۵/۶ ± ۳/۰
آلبومین (g/l)	۴	۸	۴/۵ ± ۰/۷
پتاسیم (meq/l)	۴	۷	۵/۰۳ ± ۰/۷
کلسیم (mg/dl)	۷	۱۱	۸/۹۵ ± ۰/۶
پرولاکتین (ng/ml)	۳	۴۶۸	۱۸۸ ± ۱/۱
نسبت کفایت دیالیز (Kt/V)	۰/۶۹	۱/۵	۱۰۲/۷ ± ۷۳/۲
طول مدت دیالیز (سال)	۱	۱۵	۳/۲ ± ۰/۲

جدول ۲. مشخصات آماری عملکرد پنج‌گانه‌ی جنسی در بیماران مورد مطالعه

عامل	کمترین	بیشترین	میانگین ± انحراف معیار
عملکرد نعوظی	۰	۲۸	۱۰/۴۰ ± ۹/۷۰
عملکرد ارگاسمیک	۰	۱۰	۳/۵۰ ± ۳/۲۵
تمایل جنسی	۱	۱۰	۴/۲۲ ± ۲/۴۰
رضایتمندی از رابطه‌ی جنسی	۰	۱۴	۴/۵۰ ± ۴/۰۷
رضایتمندی کلی	۰	۱۰	۴/۳۱ ± ۲/۹۰
جمع‌بندی کلی	۰	۷۱	۲۵/۸۳ ± ۲۲/۶۲

جدول ۳. نتایج ضریب همبستگی **Spearman** ومیزان معنی‌داری برخی از شاخص‌های همودیالیز و عملکرد جنسی در بیماران دیالیزی

شاخص عملکرد جنسی	عملکرد نعوظی		عملکرد ارگاسمیک		تمایل جنسی		رضایتمندی از رابطه‌ی جنسی		رضایتمندی کلی		جمع‌بندی کلی	
شاخص آماری	C.C	مقدار P	C.C	مقدار P	C.C	مقدار P	C.C	مقدار P	C.C	مقدار P	C.C	مقدار P
سن	-۰/۴۸۹	< ۰/۰۰۱	-۰/۴۱۵	۰/۰۰۱	-۰/۴۴۰	< ۰/۰۰۱	-۰/۳۹۶	۰/۰۰۲	-۰/۳۶۲	۰/۰۰۵	-۰/۴۹۶	< ۰/۰۰۱
Pre-SBP	۰/۱۷۳	۰/۱۸۷	۰/۲۷۰	۰/۰۳۷	۰/۱۵۱	۰/۲۵۱	۰/۱۹۱	۰/۱۴۴	۰/۳۱۵	۰/۰۱۵	۰/۲۲۰	۰/۰۹۴
Pre-DBP	۰/۰۸۷	۰/۵۰۷	۰/۱۴۳	۰/۲۷۶	۰/۰۹۹	۰/۴۵۱	۰/۱۰۳	۰/۴۳۵	۰/۰۸۰	۰/۵۴۶	۰/۱۰۸	۰/۴۱۵
Prolactin	۰/۱۵۳	۰/۲۴۵	۰/۰۶۸	۰/۶۰۵	۰/۰۰۸	۰/۹۵۴	۰/۰۷۸	۰/۵۵۱	۰/۰۲۳	۰/۸۶۴	۰/۰۵۶	۰/۶۷۶
Hb	-۰/۱۵۸	۰/۲۲۷	-۰/۰۹۲	۰/۴۸۴	-۰/۲۰۳	۰/۱۱۹	-۰/۱۰۸	۰/۴۱۲	-۰/۱۸۳	۰/۱۶۶	-۰/۱۶۵	۰/۲۱۳
Ferritin	۰/۱۶۴	۰/۲۱۰	۰/۲۰۸	۰/۱۱۲	۰/۱۱۴	۰/۳۸۶	۰/۱۵۱	۰/۲۴۸	۰/۲۱۳	۰/۱۰۵	۰/۱۸۵	۰/۱۶۱
Ca	۰/۰۴۶	۰/۷۳۰	۰/۰۴۳	۰/۷۴۷	۰/۰۸۵	۰/۵۱۷	۰/۰۲۹	۰/۸۲۶	۰/۰۰۸	۰/۹۴۹	۰/۰۷۷	۰/۵۶۳
P	۰/۰۱۱	۰/۹۳۴	-۰/۰۷۴	۰/۵۷۲	۰/۰۰۷	۰/۹۵۸	-۰/۰۸۵	۰/۵۱۸	-۰/۰۴۰	۰/۷۶۴	-۰/۰۲۶	۰/۸۴۳
PTH	۰/۲۷۲	۰/۰۴۲	۰/۱۴۶	۰/۰۶۸	۰/۱۷۴	۰/۱۹۹	۰/۲۴۰	۰/۰۷۵	۰/۲۸۸	۰/۰۳۱	۰/۲۶۷	۰/۰۴۷
Alb	۰/۰۱۷	۰/۹۰۲	۰/۰۸۱	۰/۵۵۳	۰/۰۵۷	۰/۶۷۸	۰/۰۲۱	۰/۸۷۵	-۰/۱۵۰	۰/۷۱۲	-۰/۰۵۸	۰/۶۷۰
Pre-BUN	-۰/۱۴۳	۰/۲۶۷	-۰/۱۶۹	۰/۱۹۶	-۰/۱۳۴	۰/۳۰۷	-۰/۰۶۷	۰/۲۰۳	-۰/۱۲۰	۰/۳۶۶	-۰/۱۹۶	۰/۱۳۷
Post-BUN	-۰/۲۴۴	۰/۰۶۰	-۰/۲۷۴	۰/۰۳۴	-۰/۱۷۷	۰/۱۷۷	-۰/۲۶۳	۰/۰۴۲	-۰/۱۵۶	۰/۲۳۷	۰/۲۷۵	۰/۰۳۵
URR	۰/۲۳۷	۰/۰۶۸	۰/۲۴۸	۰/۰۵۶	۰/۱۸۲	۰/۱۶۴	۰/۲۴۱	۰/۰۶۴	۰/۱۴۳	۰/۲۷۹	۰/۲۴۶	۰/۰۶۱
Kt/V	۰/۲۳۶	۰/۱۷۲	۰/۳۰۹	۰/۰۷۱	۰/۱۶۴	۰/۳۴۶	۰/۲۳۴	۰/۱۷۶	۰/۱۳۵	۰/۴۳۸	۰/۲۶۵	۰/۱۲۳
Duration	۰/۰۰۱	۰/۹۹۴	< ۰/۰۰۱	۱/۰۰۰	۰/۰۹۵	۰/۴۷۱	-۰/۰۳۳	۰/۸۰۱	-۰/۱۰۸	۰/۴۱۴	۰/۰۰۳	۰/۹۸۱

C.C: Correlation coefficient (ضریب همبستگی); Pre-SBP: Systolic blood pressure; Pre-DBP: Pre dialysis blood pressure
Hb: Hemoglobin; Alb: Albumin; Pre-BUN: Pre dialysis blood urea nitrogen; Post-BUN: Post dialysis blood urea nitrogen
URR: Urea reduction ratio; Kt/V: Clearance multiplied by time/volume; PTH: Parathyroid hormone

بحث

در این مطالعه که بر روی ۶۰ نفر از بیماران واجد شرایط تحت همودیالیز استان چهارمحال و بختیاری انجام شد، مشخص گردید که جنبه‌های مختلف عملکرد جنسی در این بیماران مختل می‌باشد و با افزایش سن، این اختلال بیشتر می‌شود. عملکرد جنسی در بیماران مورد مطالعه ارتباط معکوس با میزان فشار خون سیستولیک، سطح پاراتورمون و

BUN سرم داشت. در کشور، مطالعات محدودی در این مورد انجام شده است. در مطالعه‌ای که در جهرم توسط مکارم و همکاران انجام شد، شیوع اختلالات جنسی در بین بیماران همودیالیزی بررسی شد. در این مطالعه، مشخص شد که اختلالات نعوظ (Erectile dysfunction) در بین بیماران همودیالیزی شیوع بالایی دارد و با افزایش سن هم افزایش می‌یابد (۱۸).

در مطالعه‌ی ملک مکان و همکاران بر روی ۷۳ بیمار تحت همودیالیز، اپیدمیولوژی اختلالات نعوظی در بیماران همودیالیزی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین درجات مختلف اختلالات نعوظی و سن وجود داشت؛ به طوری که اختلال عملکرد جنسی به طور معنی‌داری در بیماران بالاتر از پنجاه سال بیشتر بود (۱۹).

البته با افزایش سن در جمعیت عادی و در افراد سالم نیز شیوع اختلال نعوذ افزایش یافت. چنان که Johannes و همکاران در مطالعه‌ی خود به این نتیجه رسیدند که با افزایش سن، اختلال نعوذ بیشتر می‌شود و در بیماران مبتلا به دیابت و پرفشاری خون شیوع بیشتری دارد (۲۰).

در مطالعه‌ی حاضر میزان PTH سرم با عملکرد نعوظی و رضایتمندی کلی از رابطه‌ی جنسی، رابطه‌ی معکوس داشت. افزایش PTH سرم ممکن است با افزایش رسوب کلسیم در بافت‌های بیضه و اختلال عملکرد عروقی در کورپوس کاورنوس باعث اختلال عملکرد جنسی شود (۲۱).

Sahovic و همکاران با بررسی ارتباط بین هورمون‌های جنسی و پاراتورومون در بیماران همودیالیز، نشان دادند که طبیعی کردن سطح PTH افزایش یافته، می‌تواند باعث طبیعی شدن سطح هورمون‌های جنسی و بهبود کیفیت زندگی بیماران تحت همودیالیز شود (۲۲).

همچنین، در مطالعه‌ی Chou و همکاران در تایوان، عملکرد جنسی در بیماران مرد تحت همودیالیز بعد از پاراتیروئیدکتومی بررسی شد. این مطالعه، به این نتیجه دست یافت که پس از پاراتیروئیدکتومی علایم هایپرپاراتیروئیدیسم و سطوح پرولاکتین، کلسیم، فسفر و PTH کاهش پیدا کرد و عملکرد جنسی بیماران بهبود یافت (۱۷). در مطالعه‌ی حاضر ارتباطی بین میزان PTH و تمایل جنسی و فعالیت ارگاسمیک وجود نداشت؛ چون اختلال فعالیت ارگاسمیک در اختلالات روحی مانند افسردگی و اختلال تمایل جنسی با اختلالات هورمونی دیده می‌شود (۲۳).

فشار خون سیستولیک با تمایل جنسی، فعالیت ارگاسمیک و رضایتمندی از رابطه‌ی جنسی رابطه داشت. اختلال عملکرد جنسی در بیماران مبتلا به پرفشاری خون، شایع‌تر از جمعیت طبیعی است که ممکن است مربوط به پرفشاری خون یا مصرف داروهای ضد فشار خون باشد (۲۴)؛ البته در بعضی از مطالعات دیده شده است که بعضی از این داروها از جمله مهار کننده‌های رسپتور آنژیوتانسین ممکن است در کاهش یا بهبود اختلال عملکرد جنسی نقش داشته باشند (۲۵).

سطوح BUN پس از دیالیز با فعالیت ارگاسمیک و رضایتمندی از رابطه‌ی جنسی، رابطه‌ی معکوس داشت. افزایش BUN و اورمی با مکانیسم‌های مختلفی می‌تواند موجب اختلال عملکرد جنسی شود. Palmer در مقاله‌ای مروری به بررسی علل

اختلالات جنسی در بیماران اورمیک پرداخته است که از آن جمله می‌توان به کاهش ترشح تستوسترون، اختلال در محور هیپوتالاموس هیپوفیز، عوامل روحی-روانی، کمبود روی سرم، آنمی، هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه و مصرف داروها اشاره نمود. BUN پس از دیالیز بالاتر، نشان دهنده‌ی دیالیز ناکافی است، بنابر این دور از انتظار نیست که در بیماران با BUN بالاتر پس از دیالیز بعضی از جنبه‌های عملکرد جنسی (عملکرد ارگاسمیک و رضایتمندی از رابطه‌ی جنسی) اختلال داشته باشد (۲۶).

Anantharaman و Schmidt نیز بر عوامل روحی-روانی، اختلال محور هیپوتالاموس هیپوفیز و هیپوگنادیسم به عنوان مهم‌ترین عوامل اختلال عملکرد جنسی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی تأکید نموده‌اند (۲۷).

از جمله‌ی محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر، عدم همکاری بیماران زن دیالیزی و منحصر بودن افراد مورد مطالعه به جنس مذکر بود. همچنین، به دلیل کم بودن تعداد نمونه‌های بیمارستان هاجر، نمونه‌گیری از مراکز دیالیز شهرستان‌های دیگر نیز انجام شد.

References

1. Toorians AW, Janssen E, Laan E, Gooren LJ, Giltay EJ, Oe PL, et al. Chronic renal failure and sexual functioning: clinical status versus objectively assessed sexual response. Nephrol Dial Transplant 1997; 12(12): 2654-63.
2. Arslan D, Aslan G, Sifil A, Cavdar C, Celebi I, Gamsari T, et al. Sexual dysfunction in male patients on hemodialysis: assessment with the International Index of Erectile Function (IIEF). Int J Impot Res 2002; 14(6): 539-42.
3. Diemont WL, Vruggink PA, Meuleman EJ, Doesburg WH, Lemmens WA, Berden JH. Sexual dysfunction after renal replacement therapy. Am J Kidney Dis 2000; 35(5): 845-51.
4. Handelsman DJ. Hypothalamic-pituitary gonadal dysfunction in renal failure, dialysis and renal transplantation. Endocr Rev 1985; 6(2): 151-82.
5. Rosas SE, Wasserstein A, Kobrin S, Feldman HI. Preliminary observations of sildenafil treatment for erectile dysfunction in dialysis patients. Am J Kidney Dis 2001; 37(1): 134-7.
6. Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P, Arver S, Lindholm B, Barany P, et al. Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. J Am Soc Nephrol 2009; 20(3): 613-20.
7. Handelsman DJ, Dong Q. Hypothalamo-pituitary gonadal axis in chronic renal failure. Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 22(1): 145-61.
8. Blumberg A, Wildbolz A, Descoeudres C, Hennes U, Dambacher MA, Fischer JA, et al. Influence of 1,25 dihydroxycholecalciferol on sexual dysfunction and related endocrine parameters in patiens on maintenance hemodialysis. Clin Nephrol 1980; 13(5): 208-14.
9. Allaf ME, Hoke A, Burnett AL. Erythropoietin promotes the recovery of erectile function following cavernous nerve injury. J Urol 2005; 174(5): 2060-4.
10. Lawrence IG, Price DE, Howlett TA, Harris KP, Feehally J, Walls J. Correcting impotence in the male dialysis patient: experience with testosterone replacement and vacuum tumescence therapy. Am J Kidney Dis 1998; 31(2): 313-9.
11. Rodger RS, Fletcher K, Dewar JH, Genner D, McHugh M, Wilkinson R, et al. Prevalence and pathogenesis of impotence in one hundred uremic men. Uremia Invest 1984; 8(2): 89-96.
12. Glass CA, Fielding DM, Evans C, Ashcroft JB. Factors related to sexual functioning in male patients undergoing hemodialysis and with kidney transplants. Arch Sex Behav 1987; 16(3): 189-207.
13. Stewart M. Narrative literature review: sexual dysfunction in the patient on hemodialysis. Nephrol Nurs J 2006; 33(6): 631-41.
14. Hou SH, Grossman S, Molitch ME. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 1985; 6(4): 245-9.
15. Newton SE. Sexual dysfunction in men on chronic hemodialysis: a rehabilitation nursing concern. Rehabil Nurs 1999; 24(1): 24-9.
16. Burnett AL. The role of nitric oxide in erectile

dysfunction: implications for medical therapy. J Clin Hypertens (Greenwich) 2006; 8(12 Suppl 4): 53-62.
17. Chou FF, Lee CH, Shu K, Yu TJ, Hsu KT, Sheen-Chen SM. Improvement of sexual function in male patients after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. J Am Coll Surg 2001; 193(5): 486-92.
18. Makarem AR, Karami MY, Zekavat OR. Erectile dysfunction among hemodialysis patients. Int Urol Nephrol 2011; 43(1): 117-23.
19. Malekmakan L, Shakeri S, Haghpanah S, Pakfetrat M, Sarvestani AS, Malekmakan A. Epidemiology of erectile dysfunction in hemodialysis patients using IIEF questionnaire. Saudi J Kidney Dis Transpl 2011; 22(2): 232-6.
20. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Urol 2000; 163(2): 460-3.
21. Kerr DN. Hypercalcemia and metastatic calcification. Cardiovasc Res 1997; 36(3): 293-7.
22. Sahovic V, Sahovic S, Grosa E, Avdic E, Helac-Cvijetic D, Kukavica N. Correlation between parathormone and sexual hormones in patients on haemodialysis. Med Arh 2012; 66(3): 177-80.
23. Fabre LF, Clayton AH, Smith LC, Goldstein IM, Derogatis LR. Association of major depression with sexual dysfunction in men. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2013; 25(4): 308-18.
24. Dusing R. Sexual dysfunction in male patients with hypertension: influence of antihypertensive drugs. Drugs 2005; 65(6): 773-86.
25. Ferrario CM, Levy P. Sexual dysfunction in patients with hypertension: implications for therapy. J Clin Hypertens (Greenwich) 2002; 4(6): 424-32.
26. Palmer BF. Sexual dysfunction in uremia. J Am Soc Nephrol 1999; 10(6): 1381-8.
27. Anantharaman P, Schmidt RJ. Sexual function in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 2007; 14(2): 119-25.

Journal of Isfahan Medical School Received: 07.01.2014

Vol. 32, No. 278, 3rd Week, May 2014 Accepted: 04.04.2014

Correlation Evaluation of Sexuality Disorders with Serum Prolactin, Adequacy of Dialysis, and Some Laboratory Findings in Hemodialysis Patients

Ali Momeni MD[1], Faramarz Mohammad Alibeigi MD[2], Zahra Dehghani MD[3], Soleiman Kheiri PhD[4]

Original Article

Abstract

Background: Sexuality disorders and infertility are common in hemodialysis patients and may be due to hormonal disorders, uremic milieu, drugs effect and psychological problems. The aim of this study was the evaluation of association between sexuality disorders and some demographic and laboratory indices in hemodialysis patients.

Methods: In a cross-sectional study, 60 male hemodialysis patients in Chahar Mahal va Bakhtiari Province, southwest of Iran, were studied. Demographic criteria including age, blood pressure, and laboratory findings such as before and after dialysis serum blood urea nitrogen (BUN), parathyroid hormone (PTH), Ca, P, K, prolactin, Fe, total iron binding capacity (TIBC), and ferritin levels and dialysis efficacy index (Clearance multiplied by time/volume or Kt/V) were obtained for all participants. Sexually function was evaluated using International index of erectile function-15 (IIEF-15) check-list.

Findings: Mean age of the patients was 58.9 ± 19.9 years. The patients had significant disorders in all aspects of sexually functions including erectile function, orgasmic function, sexual desire, intercourse satisfaction and overall satisfaction ($P < 0.05$ for all). Sexually function decreased significantly with increasing age. Serum PTH level was inversely correlated with erectile function and overall sexual satisfaction. Post dialysis BUN was associated with orgasmic dysfunction and intercourse satisfaction problem. In addition, pre-dialysis systolic blood pressure was inversely correlated with orgasmic function and overall intercourse satisfaction.

Conclusion: Our findings showed that in hemodialysis patients, control of hyperparathyroidism and blood pressure, and increasing of dialysis efficacy may lead to improvement of sexually function in hemodialysis patients.

Keywords: Sexually function, Hemodialysis, Prolactin

Citation: Momeni A, Mohammad Alibeigi F, Dehghani Z, Kheiri S. **Correlation Evaluation of Sexuality Disorders with Serum Prolactin, Adequacy of Dialysis, and Some Laboratory Findings in Hemodialysis Patients.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(278): 298-307

1- Associate Professor, Department of Nephrology, School of Medicine AND Department of Internal Medicine, Hajar Hospital, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
2- Associate Professor, Department of Urology, School of Medicine AND Department of Surgery, Kashani Hospital, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
3- General Practitioner, Hajar Hospital, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
4- Associate Professor, Department of Biostaticstics, School of Health, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
Corresponding Author: Ali Momeni MD, Email: ali.momeny@yahoo.com

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۲۷۸/هفته سوم اردیبهشت ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۰/۲۹
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱/۱۸

شناسایی آنزیم‌های کارباپنماز در ایزوله‌های بالینی خانواده‌ی انتروباکتریاسیه با روش فنوتیپی Modified Hodge test

رضا کمالی کاخکی[۱]، دکتر فرشته شاهچراغی[۲]، دکتر محمد مهدی اصلانی[۲]، دکتر محمد یوسف علیخانی[۳]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کرباپنم‌ها از آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام محسوب می‌شوند که می‌توانند نقش مهمی در درمان عفونت‌هایی با مقاومت چندگانه و شدید ایفا کنند. تولید آنزیم‌های کرباپنماز مهم‌ترین مکانیسم مقاومت نسبت به کرباپنم‌ها محسوب می‌شود؛ چرا که این آنزیم‌ها بر روی عناصر ژنتیکی متحرک نظیر پلاسمیدها قرار گرفته‌اند که می‌توانند به سرعت در بین باکتری‌های گرم منفی توزیع گردند.

روش‌ها: از مهرماه ۱۳۹۱ تا خرداد ۱۳۹۲ تعداد ۵۰۰ سویه‌ی انتروباکتریاسیه از نمونه‌های مختلف بیماران جداسازی گردید. ایزوله‌ها با استفاده از روش‌های بیوشیمیایی شناسایی و با PCR (Polymerase chain reaction) تأیید شدند. حساسیت آنتی بیوتیکی ایزوله‌ها با استفاده از روش دیسک دیفیوژن آگار برای ۱۴ آنتی بیوتیک مختلف تعیین شد. در سویه‌هایی که با روش دیسک دیفیوژن آگار نسبت به آنتی بیوتیک‌های کارباپنم غیر حساس بودند، تولید کرباپنماز با روش Modified Hodge test مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: اشریشیاکلی، گونه های کلبسیلا و پروتئوس به ترتیب بیشترین ایزوله از نمونه‌های بالینی بودند. مقاومت نسبت به سفوتاکسیم (۶۴/۲ درصد)، آزترئونام (۵۹/۳ درصد) و کوتریموکسازول (۵۸/۶ درصد) بالا بود. از ۴۰ سویه‌ی غیر حساس نسبت به کرباپنم‌ها، (۷۲/۵ درصد) ۲۹ سویه با روش MHT (Modified Hodge test) از نظر وجود آنزیم کرباپنماز مثبت شدند.

نتیجه‌گیری: گسترش ایزوله‌های مقاوم به کرباپنم نگرانی فزاینده‌ای را در سال‌های اخیر ایجاد کرده است؛ چرا که این آنتی بیوتیک‌ها به عنوان آخرین خط دارویی برای درمان عفونت‌های ناشی از باسیل‌های گرم منفی از جمله اعضای خانواده‌ی انتروباکتریاسیه استفاده می‌شوند. MHT می‌تواند به عنوان یک روش ساده برای شناسایی تولید کاربابنمازها در باکتری‌های گرم منفی استفاده شود.

واژگان کلیدی: انتروباکتریاسیه، مقاومت آنتی بیوتیکی، Modified Hodge test، کاربابنماز

ارجاع: کمالی کاخکی رضا، شاهچراغی فرشته، اصلانی محمد مهدی، علیخانی محمد یوسف. **شناسایی آنزیم‌های کاربابنماز در ایزوله‌های بالینی خانواده‌ی انتروباکتریاسیه با روش فنوتیپی Modified Hodge test.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۷۸): ۳۲۰-۳۰۸

مقدمه

اعضای خانواده‌ی انتروباکتریاسیه، باسیل‌های گرم منفی می‌باشند که به طور طبیعی جزء فلور طبیعی روده و یکی از پاتوژن‌های شایع انسانی محسوب می‌شوند و باعث ایجاد عفونت‌های خطرناکی نظیر سپتی سمی، پنومونی، پری سیستیت، پیلونفریت، سپتی تونیت، مننژیت و عفونت‌های مرتبط با وسایل پزشکی می‌شوند. در بین این خانواده، اشریشیاکلی

۱- کارشناس ارشد، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۲- استاد، بخش میکروب‌شناسی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
۳- دانشیار، مرکز تحقیقات بروسلوز و گروه میکروب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر محمد یوسف علیخانی
Email: alikhani@umsha.ac.ir

(Ecoli) شایع‌ترین عامل عفونت‌های ادراری و گونه‌های کلبسیلا و انتروباکتر جزء مهم‌ترین عوامل ایجاد کننده‌ی پنومونی محسوب می‌شوند. اعضای این خانواده به راحتی می‌توانند از طریق دست، غذا و آب آلوده در بین انسان‌ها انتقال یابند و تمایل زیادی به کسب عناصر ژنتیکی متحرک نظیر پلاسمیدها و ترانسپوزون‌ها از طریق مکانیسم‌های انتقال افقی ژن دارند (۴-۱).

افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی ممکن است در ارگانیسم هایی ایجاد شده باشد که دوز غیر کشنده‌ای از آنتی بیوتیک‌ها را تحمل کرده‌اند و تحت شرایط فشار انتخابی، سازگاری پیدا کرده‌اند و یا در اثر گسترش عناصر ژنتیکی متحرک نسبت به آنتی بیوتیک‌ها مقاوم شده‌اند. به نظر می‌رسد که محتمل‌ترین فرضیه این است که هر دو مکانیسم برای پایداری و مقاومت جمعیت باکتری‌ها مسؤول هستند (۶-۵).

آنتی بیوتیک‌های کرباپنم زیر مجموعه‌ای از آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام محسوب می‌شوند که می‌توانند نقش مهمی در درمان عفونت‌هایی با مقاومت چندگانه و شدید ایفا کنند. همچنین وسیع‌الطیف بودن این آنتی بیوتیک‌ها باعث شده است تا در درمان عفونت‌های تهدید کننده‌ی حیات نظیر سپسیس، به طور رایج استفاده شوند (۱۰-۷). با توجه به استفاده‌ی نامناسب و بیش از حد این داروها، افزایش مقاومت باکتری‌ها نسبت به کرباپنم‌ها مشاهده می‌شود (۱۲-۱۱).

تولید کرباپنماز مهم‌ترین مکانیسم مقاومت نسبت به کرباپنم‌ها محسوب می‌شود؛ چرا که ژن کد کننده‌ی این آنزیم‌ها بر روی عناصر ژنتیکی متحرک نظیر پلاسمیدها قرار گرفته است که می‌تواند به سرعت در بین باکتری‌های گرم منفی توزیع گردد (۱۵-۱۳).

شناسایی آنزیم‌های کرباپنماز با استفاده از روش‌های معمول آزمایشگاهی نظیر دیسک دیفیوژن آگار مشکل می‌باشد، اما می‌توان این آنزیم‌ها را به روش فنوتیپی نیز شناسایی نمود. از روش‌های فنوتیپی، MHT (Modified Hodge test) به نسبت آسان و قابل اعتماد است و امکان انجام آن در هر آزمایشگاهی وجود دارد (۱۶).

از آن جایی که شیوع باکتری‌ها و فراوانی مقاومت آنتی بیوتیکی آن‌ها با توجه به سیاست‌های مراکز درمانی و کنترل عفونت در مناطق مختلف می‌تواند متفاوت باشد؛ بنابراین مطالعه‌ی حاضر طراحی شد تا علاوه بر تعیین میزان مقاومت ایزوله‌های بالینی خانواده‌ی انتروباکتریاسیه نسبت به کرباپنم‌ها، فراوانی سویه‌های تولید کننده‌ی آنزیم های کرباپنماز را با استفاده از روش فنوتیپی MHT مورد بررسی قرار گیرد.

روش‌ها

جمع‌آوری نمونه

در این مطالعه در فاصله‌ی زمانی ۹ ماه از مهر ماه ۱۳۹۱ تا خرداد ماه ۱۳۹۲، ۵۰۰ سویه‌ی انتروباکتریاسیه از نمونه‌های مختلف بیماران در ۳ بیمارستان آموزشی بعثت، فرشچیان و شهید بهشتی شهر همدان جداسازی گردید. تمامی نمونه‌های انتقالی از بیمارستان‌ها ابتدا بر روی محیط Blood agar و MacConkey agar کشت داده شدند و سویه‌ها به صورت کامل خالص گردید. سپس با استفاده از آزمایش‌های افتراقی نظیر TSI (Triple sugar iron)، KIA (Kliger's iron agar)، SIM (Sulfur indole motility)، سیمون سیترات، MR-VP (Methyl red- voges-proskauer)،

باکتری‌های ایزوله شده تعیین هویت شدند (۱۷). کلونی‌های مربوط به اعضای خانواده‌ی انتروباکتریاسیه در محیط TSA (Tryptic soy agar) حاوی ۱۵ درصد گلیسرول کشت و در دمای ۷۰°C- ذخیره شدند تا در مراحل بعدی، وارد مطالعه شوند.

تأیید سویه‌های ایزوله شده با روش PCR

پس از استخراج DNA با روش جوشاندن (Boiling) سویه‌هایی که به عنوان اعضای خانواده‌ی انتروباکتریاسیه شناسایی شده بودند، با استفاده از تکنیک PCR (Polymerase chain reaction) و پرایمرهای اختصاصی برای تکثیر ژن rpoB مورد بررسی قرار گرفتند و تأیید شدند (۱۸). ژن rpoB به عنوان هدف برای شناسایی اعضای خانواده‌ی انتروباکتریاسیه از طریق تکنیک PCR مستقیم بر روی نمونه‌های سپسیس محسوب می‌گردد؛ به طوری که اختصاصیت و حساسیت این تکنیک ۱۰۰ درصد گزارش شده است (۱۸). پرایمرها به صورت لیوفیلیزه از شرکت BIONEER با واسطه‌ی شرکت تکاپو زیست تهیه گردید و طبق دستورالعمل شرکت سازنده، با آب مقطر استریل رقیق گردید که غلظت ۱۰۰ Pmol به دست آمد (محلول استوک). از محلول استوک، غلظت ۱۰ Pmol محلول کار تهیه گردید و جهت انجام PCR از آن استفاده شد. در این مطالعه، از ۱۰ µl مستر میکس ۲X Taq premix (تهیه شده از شرکت آریا توس)، ۱ µl از هر کدام از پرایمرها، ۷ µl آب دوبار تقطیر و ۱ µl از DNA مورد نظر تهیه و با حجم نهایی ۲۰ µl فرایند PCR انجام شد.

تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی

از ۵۰۰ نمونه‌ی جمع‌آوری شده از بیمارستان‌ها، تعداد ۳۰۷ ایزوله به طور کامل آنتی بیوگرام شدند و تعداد ۱۹۳ ایزوله‌ی دیگر تنها از نظر مقاومت نسبت به کرباپنم‌ها (ایمی پنم، مروپنم و ارتاپنم) مورد بررسی قرار گرفتند. ابتدا از باکتری‌های خالص شده، کشت ۲۴ ساعته بر روی محیط BHI agar (Brain heart infusion agar) انجام گرفت. چند کلونی از کشت تازه را به سرم فیزیولوژی استریل اضافه نمودیم تا کدورتی معادل ۰/۵ مک فارلند تهیه شود. سپس از سوسپانسیون تهیه شده برای انجام آزمایش آنتی بیوگرام استفاده شد.

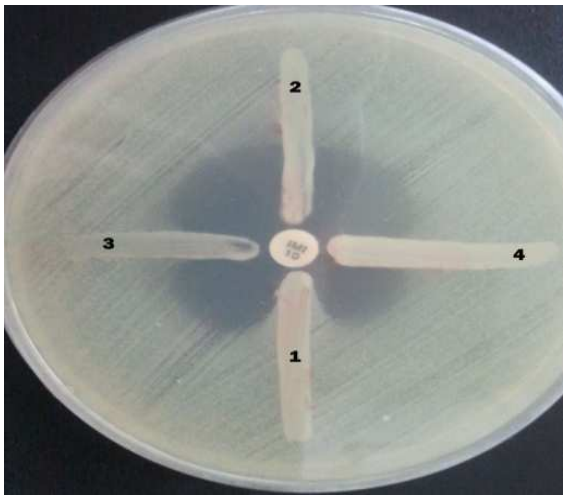
آزمایش حساسیت آنتی بیوتیکی نسبت به کلاس‌های مختلف آنتی بیوتیکی از جمله ایمی پنم (۱۰ µg)، مروپنم (۱۰ µg)، ارتاپنم (۱۰ µg)، سفتازیدیم (۳۰ µg)، سفوتاکسیم (۳۰ µg)، سفپیم (۳۰ µg)، آزترونام (۳۰ µg)، سیپروفلوکساسین (۵ µg)، لووفلوکساسین (۵ µg)، امیکاسین (۳۰ µg)، کانامایسین (۳۰ µg)، داکسی سیکلین (۳۰ µg)، تایجی سیکلین (۱۵ µg) و تریمتوپریم سولفامتوکسازول (۲۵ µg) تهیه شده از شرکت MAST انگلستان، با استفاده از روش دیسک دیفیوژن آگار انجام شد.

نتایج آنتی بیوگرام بعد از ۱۸ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷°C بررسی شد. سپس با توجه به قطر هاله‌ی ممانعت از رشد و اندازه‌گیری آن به وسیله‌ی خط‌کش و با استفاده از جدول استاندارد CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) مقاومت یا حساسیت باکتری‌ها نسبت به آنتی بیوتیک‌های مورد نظر مشخص گردید (۱۹). در این تحقیق از اشریشیاکلی ATCC ۲۵۹۲۲ به عنوان ارگانیسم کنترل در انجام آزمایش استفاده شد.

تولید کارباپنماز با روش فنوتیپی MHT

در ابتدا رقت ۰/۵ مک فارلند از ۲۵۹۲۲ Ecoli ATCC را در ۵ ml از براث یا سالین تهیه نمودیم. سوسپانسیون تهیه شده به میزان ۱:۱۰ رقیق شد و سپس به صورت یکنواخت بر روی محیط Mueller Hinton agar، کشت گردید. یک دیسک کارباپنم در مرکز پلیت قرار گرفت. سپس ارگانیسم مورد آزمایش به صورت یک خط مستقیم از لبه‌ی دیسک تا کناره‌های پلیت کشیده شد. سپس پلیت به مدت ۲۴-۱۶ ساعت در دمای ۳۷ °C انکوبه شد (۲۱-۲۰).

ایزوله‌ی MHT مثبت، بعد از ۲۴ ساعت، یک بریدگی برگ شبدری شکل از Ecoli ۲۵۹۲۲ را در امتداد ارگانیسم مورد آزمایش در ناحیه‌ی مهار رشد دیسک ایجاد می‌کند. آزمایش MHT منفی، هیچ گونه رشدی از Ecoli ۲۵۹۲۲ در امتداد ارگانیسم مورد آزمایش در ناحیه‌ی مهار رشد ایجاد نمی‌کند (شکل ۱).



شکل ۱. آزمایش MHT (Modified Hodge test) با استفاده از دیسک ایمی پنم. ۱) MHT مثبت قوی، ۲) MHT منفی، ۳ و ۴) MHT مثبت ضعیف

یافته‌ها

جمع‌آوری نمونه

در این بررسی، باکتری‌ها از نمونه‌های مختلفی نظیر آسیت، خون، زخم بستر، کاتتر، CSF (Cerebrospinal fluid)، چرک، خلط، مدفوع، ادرار و ... ایزوله شدند که نتایج کامل فراوانی ایزوله‌های انتروباکتریاسیه از نمونه‌های جمع‌آوری شده در جدول ۱ آمده است.

تأیید سویه‌ها با PCR

پس از استخراج DNA، به منظور تأیید ایزوله‌ها، از ژن rpoB و تکنیک PCR استفاده شد. پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه، باندهایی با اندازه‌ی ۵۱۲ bp ایجاد می‌کنند (شکل ۲).

آنتی بیوگرام

مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک‌های سفوتاکسیم (۶۴/۲ درصد)، آزترئونام (۵۹/۳ درصد) و کوتریموکسازول (۵۸/۶ درصد) بالا بود. بیشترین حساسیت مربوط به آنتی بیوتیک‌های مروپنم (۹۸/۷ درصد)، تایجی سایکلین (۹۵/۱ درصد)، ایمی پنم (۹۴/۸ درصد) و ارتاپنم (۹۰/۶ درصد) بود. نتایج کامل آنتی بیوگرام در جداول ۲ و ۳ آمده است.

روش فنوتیپی MHT

از ۵۰۰ ایزوله‌ی جمع‌آوری شده، ۴۰ سویه‌ی مقاوم و نیمه حساس نسبت به هر یک از کرباپنم‌ها (ایمی پنم، مروپنم و ارتاپنم) به دست آمد. این ۴۰ سویه، به روش فنوتیپی MHT و برای ۳ دیسک آنتی بیوتیکی ایمی پنم، مروپنم و ارتاپنم، از نظر وجود آنزیم‌های کرباپنماز مورد بررسی قرار گرفتند؛ به طوری که ۲۹ سویه (۷۲/۵ درصد) از نظر وجود آنزیم کرباپنماز مثبت شدند. ایزوله‌های تولید کننده‌ی کرباپنماز شامل

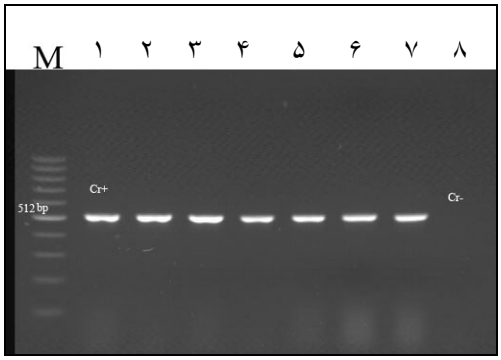
جدول ۱. فراوانی ایزوله‌های انتروباکتریاسیه در نمونه‌های جمع‌آوری شده

	اشریشیا	کلبسیلا	پروتئوس	انتروباکتر	سیتروباکتر	شیگلا	سالمونلا	مجموع
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
آسیت	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)
خون	۱۵ (۷۵/۰)	۲ (۱۰/۰)	۱ (۵/۰)	۲ (۱۰/۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲۰ (۱۰۰)
زخم بستر	۱ (۵۰/۰)	۱ (۵۰/۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۱۰۰)
کاتتر	۰ (۰)	۲ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۱۰۰)
CSF	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)
مایعات	۲ (۶۶/۷)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۳۳/۳)	۰ (۰)	۰ (۰)	۳ (۱۰۰)
چرک	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)
مدفوع	۲ (۴۰/۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۲۰/۰)	۲ (۴۰/۰)	۰ (۰)	۵ (۱۰۰)
خلط	۰ (۰)	۱ (۳۳/۳)	۰ (۰)	۲ (۶۶/۷)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۳ (۱۰۰)
تراشه	۱۵ (۲۷/۳)	۳۱ (۵۶/۴)	۶ (۱۰/۹)	۱ (۱/۸)	۱ (۱/۸)	۰ (۰)	۱ (۱/۸)	۵۵ (۱۰۰)
کشت گلو	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)
ادرار	۱۶۱ (۷۹/۳)	۲۶ (۱۲/۸)	۱۲ (۵/۹)	۰ (۰)	۱ (۰/۵)	۱ (۰/۵)	۲ (۱/۰)	۲۰۳ (۱۰۰)
زخم	۶ (۶۰/۰)	۱ (۱۰/۰)	۲ (۲۰/۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۱۰)	۰ (۰)	۱۰ (۱۰۰)
مجموع	۲۰۵ (۶۶/۸)	۶۵ (۲۱/۲)	۲۱ (۶/۸)	۵ (۱/۶)	۴ (۱/۳)	۴ (۱/۳)	۳ (۱/۰)	۳۰۷ (۱۰۰)

CSF: Cerebrospinal fluid

۱۴ اشریشیاکلی (۴۸/۳ درصد)، ۶ پروتئوس میرابیلیس (۲۰/۷ درصد)، ۳ کلبسیلا پنومونیه (۱۰/۳ درصد)، ۲ سالمونلا تایفی (۶/۹ درصد)، ۱ اشریشیا فرگوسونی (۳/۴ درصد)، ۱ پروتئوس وولگاریس (۳/۴ درصد)، ۱ سیتروباکتر فرندلی (۳/۴ درصد) و ۱ انتروباکتر آئروژنز (۳/۴ درصد) بودند. نتایج کامل MHT در جدول ۴ آمده است.

در این مطالعه، ۴۴/۸ درصد از ایزوله‌های MHT مثبت (۱۳ مورد) از نمونه‌ی ادرار جدا شدند. نمونه‌های تراشه با ۲۷/۶ درصد (۸ مورد) بعد از ادرار، بیشترین نمونه‌ی حاوی ایزوله‌های تولید کننده‌ی کرباپنماز بودند. باکتری‌های ایزوله شده از نمونه‌های زخم، خون و ترشحات ریه به ترتیب ۱۳/۸ درصد (۴ مورد)، ۱۰/۳ درصد (۳ مورد) و ۳/۴ درصد (۱ مورد) از این سویه‌ها را شامل می‌شد.



شکل ۲. PCR (Polymerase chain reaction) ژن M.rpoB نشانگر bp ۱۰۰، ردیف ۱) شاهد مثبت ۲۵ Ecoli ATCC۹۲۲، ردیف ۲) اشریشیاکلی، ردیف ۵-۳) کلبسیلا پنومونیه، ردیف ۷-۶) سالمونلا تایفی و ردیف ۸) شاهد منفی

جدول ۲. حساسیت و مقاومت ۳۰۷ ایزوله‌ی بالینی انتروباکتریاسیه

آنتی بیوتیک‌ها	مقاوم تعداد (درصد)	نیمه حساس تعداد (درصد)	حساس تعداد (درصد)
آزترئونام	۱۸۲ (۵۹/۳)	۹ (۲/۹)	۱۱۶ (۳۷/۸)
آمیکاسین	۸۷ (۲۸/۳)	۱۴ (۴/۶)	۲۰۶ (۶۷/۱)
سفتازیدیم	۱۷۵ (۵۷/۰)	۱۰ (۳/۳)	۱۲۲ (۳۹/۷)
سفوتاکسیم	۱۹۷ (۶۴/۲)	۱ (۰/۳)	۱۰۹ (۳۵/۵)
سیپروفلوکساسین	۱۵۸ (۵۱/۵)	۸ (۲/۶)	۱۴۱ (۴۵/۹)
سفپیروم	۱۱۴ (۳۷/۱)	۳۴ (۱۱/۱)	۱۵۹ (۵۱/۸)
داکسی سیکلین	۱۵۵ (۵۰/۵)	۱۶ (۵/۲)	۱۳۶ (۴۴/۳)
کانامایسین	۱۴۹ (۴۸/۵)	۱۱ (۳/۶)	۱۴۷ (۴۷/۹)
کوتریموکسازول	۱۸۰ (۵۸/۶)	۰ (۰)	۱۲۷ (۴۱/۴)
لووفلوکساسین	۱۴۱ (۴۵/۹)	۸ (۲/۶)	۱۵۸ (۵۱/۵)
تایجی سایکلین	۰ (۰)	۱۵ (۴/۹)	۲۹۲ (۹۵/۱)

جدول ۳. حساسیت و مقاومت ۵۰۰ ایزوله‌ی بالینی انتروباکتریاسیه نسبت به آنتی بیوتیک‌های کارباپنم

آنتی بیوتیک‌ها	مقاوم تعداد (درصد)	نیمه حساس تعداد (درصد)	حساس تعداد (درصد)
ایمی پنم	۴ (۰/۸)	۱۲ (۲/۴)	۴۸۴ (۹۶/۸)
مروپنم	۴ (۰/۸)	۰ (۰)	۴۹۶ (۹۹/۲)
ارتاپنم	۱۲ (۲/۴)	۱۷ (۳/۴)	۴۷۱ (۹۴/۲)

از ۵۰۰ باکتری ایزوله شده از بیمارستان‌های آموزشی شهر همدان، بیشترین نمونه‌های MHT مثبت به ترتیب از بیمارستان‌های فرشچیان (۴۸/۳ درصد)، بعثت (۳۴/۵ درصد) و بهشتی (۱۷/۲ درصد) به دست آمد.

بحث

مقاومت آنتی بیوتیکی از درمان مؤثر بیماران عفونی به خصوص بیماران بستری در بیمارستان‌ها جلوگیری می‌کند. شیوع و اهمیت انتروباکتریاسیه به عنوان پاتوژن‌هایی در بیماران بستری شده، تمایل برای انتقال ارگانیسم‌های مقاوم از یک بیمار به بیمار دیگر و انتقال عوامل مقاومت (نظیر پلاسمید و ترانسپوزون) در بین ایزوله‌های مختلف باعث شده است تا نظارت و بازبینی مداوم و معمول حساسیت آنتی بیوتیکی در باکتری‌های پاتوژن، نسبت به همه‌ی کلاس‌های آنتی بیوتیکی ضروری و مهم قلمداد شود (۲۲).

در این مطالعه سعی شد فراوانی ایزوله‌های انتروباکتریاسیه از نمونه‌های مختلف بالینی، تعیین و حساسیت آن‌ها نسبت به کلاس‌های مهم آنتی بیوتیکی به خصوص کرباپنم‌ها و شیوع آنزیم‌های کرباپنماز به صورت فنوتیپی مورد بررسی قرار

گیرد. در این مطالعه، بیشترین ارگانیسم جدا شده از نمونه‌های بالینی مربوط به اشریشیاکلی با ۲۰۵ مورد (۶۶/۸ درصد) بود؛ به طوری که بیشترین موارد جدا شده از کشت‌های ادراری (۱۶۱ مورد)، نمونه‌های خون (۱۵ مورد) و تراشه (۱۵ مورد) بوده است.

در مطالعات صورت گرفته در نقاط مختلف جهان نیز اشریشیاکلی به عنوان شایع ترین عامل عفونت های

جدول ۴. حساسیت و مقاومت ایزوله‌های MHT (Modified Hodge test) مثبت نسبت به آنتی بیوتیک‌های کارباپنم

شماره	ایزوله	شماره‌ی ایزوله	نمونه	بیمارستان	آزمایش MHT با استفاده از		
					ایمی پنم	مروپنم	ارتاپنم
۱	اشریشیاکلی	۲۶	خون	بهشتی	−	+	−
۲	اشریشیافرگوسونی	۲۷	ادرار	بهشتی	+	+	−
۳	اشریشیاکلی	۶۱	ادرار	بهشتی	+	−	−
۴	پروتئوس میرابیلیس	۸۶	ادرار	بهشتی	+	+	+
۵	اشریشیاکلی	۹۴	ادرار	بهشتی	+	+	−
۶	سالمونلا تایفی	۱۱۵	ادرار	بعثت	+	+	−
۷	سالمونلا تایفی	۱۱۹	ادرار	بعثت	+	−	+
۸	پروتئوس میرابیلیس	۱۴۱	زخم	بعثت	+	+	+
۹	اشریشیاکلی	۱۴۵	ادرار	بعثت	+	+	−
۱۰	اشریشیاکلی	۱۵۲	خون	بعثت	+	+	−
۱۱	پروتئوس وولگاریس	۱۵۵	ادرار	بعثت	+	+	+
۱۲	اشریشیاکلی	۱۶۳	تراشه	بعثت	−	+	−
۱۳	اشریشیاکلی	۱۶۹	زخم	بعثت	+	+	−
۱۴	انتروباکتر آئروژنز	۱۹۸	زخم	بعثت	+	−	+
۱۵	پروتئوس میرابیلیس	۲۲۸	تراشه	فرشچیان	+	+	+
۱۶	پروتئوس میرابیلیس	۲۳۲	تراشه	فرشچیان	+	+	+
۱۷	پروتئوس میرابیلیس	۲۴۱	تراشه	فرشچیان	+	+	+
۱۸	پروتئوس میرابیلیس	۲۴۴	زخم	فرشچیان	+	+	+
۱۹	اشریشیاکلی	۲۷۱	تراشه	فرشچیان	+	+	−
۲۰	اشریشیاکلی	۲۷۸	تراشه	فرشچیان	+	−	−
۲۱	سیتروباکتر فرندلی	۲۸۰	ترشحات ریه	فرشچیان	+	+	−
۲۲	اشریشیاکلی	۲۸۳	ادرار	بعثت	+	+	−
۲۳	اشریشیاکلی	۲۸۴	تراشه	فرشچیان	+	+	−
۲۴	کلبسیلا پنومونیه	۴۱۲	ادرار	فرشچیان	+	+	+
۲۵	کلبسیلا پنومونیه	۵۰۰	ادرار	فرشچیان	+	+	+
۲۶	کلبسیلا پنومونیه	۵۰۱	خون	فرشچیان	+	+	+
۲۷	اشریشیاکلی	۵۰۲	ادرار	فرشچیان	+	+	+
۲۸	اشریشیاکلی	۶۰۳	ادرار	فرشچیان	+	+	−
۲۹	اشریشیاکلی	۶۸۰	تراشه	فرشچیان	+	−	+

بیمارستانی و عامل اصلی عفونت‌های اداری معرفی شده است (۲۳). بعد از اشریشیاکلی، دومین ارگانیسم شایع جدا شده از نمونه‌ها، مربوط به کلبسیلا (۲۱/۲ درصد) می‌باشد. در مطالعات صورت گرفته در جهان، کلبسیلا پنومونیه به عنوان یکی از عوامل اصلی عفونت‌های تنفسی در کودکان مطرح است که می‌تواند عفونت‌های شدیدی را ایجاد کند (۲۴). در این مطالعه نیز بیشترین موارد جمع‌آوری شده از کلبسیلا مربوط به نمونه‌های تراشه (۳۱ مورد) و کشت ادرار (۲۶ مورد) بود که به عنوان دومین عامل ایجاد کننده‌ی عفونت‌های اداری در این مطالعه محسوب می‌شود. سومین ارگانیسم شایع جدا شده از نمونه‌های مختلف (۶/۸ درصد) مربوط به گونه‌های پروتئوس می‌باشد که بیشترین سهم را در عفونت‌های اداری (۱۲ مورد) و کشت تراشه (۶ مورد) دارد. عفونت‌های ناشی از گونه‌های پروتئوس، به عنوان سومین عامل عفونت‌های اداری (به ترتیب بعد از اشریشیاکلی و کلبسیلا) و سومین عامل عفونت‌های ناشی از کشت تراشه محسوب می‌شود.

در بین اعضای خانواده‌ی انتروباکتریاسیه، سه ارگانیسم اشریشیاکلی، کلبسیلا و پروتئوس به ترتیب بیشترین نقش را در عفونت‌ها دارند. دیگر اعضای خانواده‌ی انتروباکتریاسیه، از جمله گونه‌های انتروباکتر با ۱/۶ درصد (۵ مورد)، گونه‌های سیتروباکتر با ۱/۳ درصد (۴ مورد)، گونه‌های شیگلا با ۱/۳ درصد (۴ مورد) و گونه‌های سالمونلا با ۱ درصد (۳ مورد) کمترین نقش را در ایجاد عفونت‌ها در شهر همدان داشته‌اند. در مطالعه‌ای در فرانسه که بر روی عفونت‌های بیمارستانی و غیر بیمارستانی (عفونت‌های اکتسابی از جامعه) صورت گرفت، نتایج نشان داد مسؤول ۴۱ درصد از عفونت‌های کسب شده از جامعه و ۴۳ درصد از عفونت‌های بیمارستانی، باسیل‌های گرم منفی می‌باشند؛ به طوری که از این تعداد، در بین اعضای خانواده‌ی انتروباکتریاسیه، ۷۲ درصد از عفونت‌های کسب شده از جامعه و ۵۲ درصد از عفونت‌های بیمارستانی مربوط به اشریشیاکلی، ۱۳ درصد از عفونت‌های کسب شده از جامعه و ۱۹ درصد از عفونت‌های بیمارستانی مربوط به گونه‌های انتروباکتر، ۷ درصد از عفونت‌های کسب شده از جامعه و ۱۰ درصد از عفونت‌های بیمارستانی مربوط به گونه‌های کلبسیلا و ۴ درصد از عفونت‌های کسب شده از جامعه و ۶ درصد از عفونت‌های بیمارستانی مرتبط با گونه‌های پروتئوس می‌باشد (۲۵).

نتایج آنتی بیوگرام ایزوله‌های جمع‌آوری شده نشان می‌دهد که مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک‌های سفوتاکسیم (۶۴/۲ درصد)، آزترئونام (۵۹/۳ درصد)، کوتریموکسازول (۵۸/۶ درصد) و سفتازیدیم (۵۷ درصد) بالا می‌باشد. متأسفانه امروزه شیوع بالای بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف در بین باسیل‌های گرم منفی، باعث شده است تا ارگانیسم‌های بسیاری نسبت به سفالوسپورین‌ها مقاوم شوند (۲۶). در بین سفالوسپورین‌های مورد مطالعه، سفپیروم کمترین مقاومت (۳۷/۱ درصد) را نشان می‌دهد. از آن جایی که سفپیروم جزء سفالوسپورین‌های نسل چهارم تلقی می‌شود، استفاده‌ی کمتری در درمان بالینی بیماران عفونی نسبت به سفالوسپورین‌های نسل سوم دارد و به همین دلیل، در این آنتی بیوتیک در مقایسه با سفالوسپورین‌های دیگر، مقاومت کمتری مشاهده می‌شود.

در بین آنتی بیوتیک‌های خانواده‌ی

آمینوگلیکوزیدها، آمیکاسین کمترین مقاومت (۲۸/۳ درصد) را نسبت به دیگر آنتی بیوتیک‌های آمینو گلیکوزیدی از جمله کانامایسین نشان می‌دهد و گزینه‌ی مناسبی برای تجویز این دارو در بین داروهای آمینو گلیکوزیدی می‌باشد. در این بررسی، ارگانیسم‌های جدا شده، مقاومت بالایی را نسبت به داروهای کینولونی (سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین) نشان می‌دهند؛ به طوری که بیشترین موارد مقاومت این داروها مربوط به عفونت‌های ادراری با ۴۳/۳ درصد نسبت به سیپروفلوکساسین و ۴۲/۹ درصد نسبت به لووفلوکساسین می‌باشد. ممکن است استفاده‌ی بیش از حد این داروها در درمان عفونت‌های ادراری باعث بروز این گونه مقاومت‌ها شده باشد. مطالعات گذشته نشان می‌دهد که اعضای خانواده‌ی انتروباکتریاسیه‌ی جدا شده از عفونت‌های ادراری و خون، تمایل زیادی به ایجاد مقاومت نسبت به کینولون‌ها دارند (۲۷).

در مطالعه‌ی حاضر، یکی از آنتی بیوتیک‌های مؤثر نسبت به ایزوله‌های مورد آزمایش، مربوط به تایجی سایکلین می‌باشد که فعالیت بالایی علیه خانواده‌ی انتروباکتریاسیه دارد؛ با این وجود، این دارو تأثیر زیادی علیه گونه‌های پروتئوس، مورگانلا و پرووویدنسیا ندارد (۲۸). در مطالعه‌ی Teo و همکاران در سنگاپور، نتایج نشان می‌دهد ۱۰۰ درصد سویه‌ها نسبت به تایجی سایکلین حساس‌اند (۲۹). به نظر می‌رسد با توجه به این که آنتی بیوتیک تایجی سایکلین فعالیت زیادی علیه باکتری‌های گرم مثبت دارد، استفاده از این دارو برای درمان عفونت‌های ناشی از باسیل‌های گرم منفی پایین است و حساسیت بسیار بالایی (۹۵/۱ درصد) نسبت به این دارو در بین اعضای خانواده‌ی انتروباکتریاسیه در شهر همدان مشاهده شده است.

نتایج به دست آمده نشان می‌دهد در شهر همدان، مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله‌ها نسبت به آنتی بیوتیک‌های کرباپنم از جمله ایمی پنم (۹۶/۸ درصد)، مروپنم (۹۹/۲ درصد) و ارتاپنم (۹۴/۲ درصد) بسیار پایین می‌باشد. با توجه به این که بتالاکتامازهای هیدرولیز کننده‌ی کرباپنم‌ها نادر هستند، در حال حاضر نگرانی زیادی را ایجاد نکرده است؛ اما مقاومت ناچیز باکتری‌ها نسبت به این دسته از آنتی بیوتیک‌ها می‌تواند حائز اهمیت باشد؛ چرا که در بیشتر مناطق دنیا حتی در ایران، بروز بتالاکتامازهای غیر فعال کننده‌ی کرباپنم‌ها (کرباپنماز) در بعضی از باکتری‌های پاتوژن به ویژه اعضای خانواده‌ی انتروباکتریاسیه تجربه شده است (۳۲-۳۰).

MBLها (Metallo-beta-Lactamases) و KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemases) شایع‌ترین آنزیم‌های کرباپنماز می‌باشند که شیوع بالایی در سراسر جهان دارند (۳۳). بنابراین شناسایی آزمایشگاهی این آنزیم‌ها می‌تواند نقش بسیار مهمی در درمان بیماران داشته باشد. روش MHT روش بسیار ساده و آسانی است که انجام آن در هر آزمایشگاهی امکان پذیر است. از مزیت‌های این روش می‌توان به فرایند انجام کاری ساده، امکان آزمایش چندین سویه بر روی یک پلیت و امکان شناسایی هر دو آنزیم MBL و KPC اشاره نمود (۳۴).

در مطالعه‌ی انجام شده، از ۴۰ ایزوله‌ای که نسبت به کرباپنم‌ها مقاوم یا نیمه حساس بودند، ۲۹ ایزوله (۷۲/۵ درصد) با استفاده از روش MHT نسبت به آنتی بیوتیک‌های ایمی پنم، مروپنم و ارتاپنم مثبت

شدند که احتمال وجود ژن‌های کرباپنماز در این ایزوله‌ها وجود دارد. با این وجود، این روش قادر نیست آنزیم‌های KPC و MBLها را افتراق دهد. البته دیسک آنتی بیوتیکی ارتاپنم دارای بالاترین حساسیت برای یافتن آنزیم KPC می‌باشد؛ چرا که سویه‌های حاوی آنزیم KPC دارای بیشترین فعالیت (مقاومت) نسبت به دیسک آنتی بیوتیکی ارتاپنم می‌باشند (۳۵). در این مطالعه، ۱۴ ایزوله نسبت به دیسک آنتی بیوتیکی ارتاپنم مقاوم گزارش شد که احتمال وجود آنزیم KPC در این سویه‌ها وجود دارد. با این وجود، اختصاصیت ارتاپنم هنوز مشخص نشده است؛ چرا که انتروباکتریاسیه‌های تولید کننده‌ی ESBL (Extended-spectrum beta-lactamas) و موتاسیون‌های پورینی نیز ممکن است باعث ایجاد مقاومت نسبت به ارتاپنم شود (۳۶).

در مطالعه‌ای که در سال‌های اخیر در اروپا صورت گرفت، تنها ۲ مورد از ۱۷۱ ایزوله‌ی مقاوم به ارتاپنم، آنزیم کرباپنماز را تولید کردند که البته هیچ کدام از آن‌ها KPC نبودند (۳۷). نتایج MHT در مطالعه‌ی حاضر، نشان می‌دهد که ۱۱ ایزوله نسبت به هر ۳ دیسک آنتی بیوتیکی ایمی پنم، مروپنم و ارتاپنم مثبت می‌باشد و احتمال وجود ژن‌های کرباپنماز در این ۱۱ ایزوله بالا است.

نتیجه‌گیری کلی این که MHT روشی ساده و آسان برای شناسایی تولید آنزیم‌های کاربابنماز در اعضای خانواده‌ی انتروباکتریاسیه می‌باشد که در آزمایشگاه‌ها می‌تواند به صورت معمول انجام گیرد. همچنین پیشنهاد می‌شود که تمامی سویه‌های ایزوله شده که با روش دیسک دیفیوژن نسبت به آنتی بیوتیک‌های کاربابنم مقاوم و یا نیمه حساس هستند، باید از نظر تولید کاربابنمازها با روش فنوتیپی Modified Hodge test مورد ارزیابی قرار گیرند تا بتوان از شکست درمان و ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی ناشی از استفاده‌ی غیر ضروری کاربابنم‌ها جلوگیری نمود.

تشکر و قدردانی

این مقاله قسمتی از پایان‌نامه‌ی دانشجویی کارشناسی ارشد با شماره‌ی ۹۱۱۰۰۵۳۶۳۴ می‌باشد. از معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی همدان به خاطر تأمین هزینه‌های مالی اجرای مطالعه و از کارکنان بیمارستان‌ها، بخش میکروب‌شناسی انستیتو پاستور ایران و بخش میکروب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی همدان بابت همکاری در انجام این پژوهش سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Partridge SR. Analysis of antibiotic resistance regions in Gram-negative bacteria. FEMS Microbiol Rev 2011; 35(5): 820-55.
2. Stokes HW, Gillings MR. Gene flow, mobile genetic elements and the recruitment of antibiotic resistance genes into Gram-negative pathogens. FEMS Microbiol Rev 2011; 35(5): 790-819.
3. Toleman MA, Walsh TR. Combinatorial events of insertion sequences and ICE in Gram-negative bacteria. FEMS Microbiol Rev 2011; 35(5): 912-35.
4. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae. Am J Med 2006; 119(6 Suppl 1): S20-S28.
5. Ferreira da SM, Vaz-Moreira I, Gonzalez-Pajuelo M, Nunes OC, Manaia CM. Antimicrobial resistance patterns in

Enterobacteriaceae isolated from an urban wastewater treatment plant. FEMS Microbiol Ecol 2007; 60(1): 166-76.
6. Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clin Infect Dis 2005; 41(6): 848-54.
7. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria. Lancet Infect Dis 2009; 9(4): 228-36.
8. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis 2011; 17(10): 1791-8.
9. Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR, Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. Clin Infect Dis 2008; 46(4): 567-70.
10. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18(4): 657-86.
11. Kollef M. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: getting it right the first time. Drugs 2003; 63(20): 2157-68.
12. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Inappropriate use of carbapenems in Thailand: a need for better education on de-escalation therapy. Clin Infect Dis 2008; 47(6): 858-9.
13. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev 2005; 18(2): 306-25.
14. Zhao WH, Hu ZQ. Epidemiology and genetics of VIM-type metallo-beta-lactamases in Gram-negative bacilli. Future Microbiol 2011; 6(3): 317-33.
15. Xia Y, Liang Z, Su X, Xiong Y. Characterization of carbapenemase genes in Enterobacteriaceae species exhibiting decreased susceptibility to carbapenems in a university hospital in Chongqing, China. Ann Lab Med 2012; 32(4): 270-5.
16. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. Am J Med 2006; 119(6 Suppl 1): S3-10.
17. Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G. Textbook of diagnostic microbiology. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2010. p. 427-61.
18. Fazzeli H, Arabestani MR, Esfahani BN, Khorvash F, Pourshafie MR, Moghim S, et al. Development of PCR-based method for detection of Enterobacteriaceae in septicemia. J Res Med Sci 2012; 17(7): 671-5.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI M100-S23 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-thirdinformational supplement. Wayne, PA: CLSI; 2013.
20. Girlich D, Poirel L, Nordmann P. Value of the modified Hodge test for detection of emerging carbapenemases in Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol 2012; 50(2): 477-9.
21. Amjad A, Mirza I, Abbasi S, Farwa U, Malik N, Zia F. Modified Hodge test: A simple and effective test for detection of carbapenemase production. Iran J Microbiol 2011; 3(4): 189-93.
22. Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sahm DF. Trends in antimicrobial susceptibilities among Enterobacteriaceae isolated from hospitalized patients in the United States from 1998 to 2001. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47(5): 1672-80.
23. Farajnia S, Alikhani MY, Ghotaslou R, Naghili B, Nakhlband A. Causative agents and antimicrobial susceptibilities of urinary tract infections in the northwest of Iran. Int J Infect Dis 2009; 13(2): 140-4.
24. Praveen S, Prema A, Routray A. Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of bacterial agents causing respiratory tract infection in children. Journal of Pharmacy Research 2013; 6(6): 596.
25. Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. J Antimicrob Chemother 2009; 63(4): 785-94.
26. Cornaglia G, Akova M, Amicosante G, Canton R, Cauda R, Docquier JD, et al. Metallo-beta-lactamases as emerging resistance determinants in Gram-negative pathogens: open issues. Int J Antimicrob Agents 2007; 29(4): 380-8.
27. Livermore DM, James D, Reacher M, Graham C, Nichols T, Stephens P, et al. Trends in fluoroquinolone (ciprofloxacin) resistance in enterobacteriaceae from bacteremias, England and Wales, 1990-1999. Emerg Infect Dis 2002; 8(5): 473-8.
28. Brink AJ, Bizos D, Boffard KD, Feldman C, Grolman DC, Pretorius J, et al. Guideline: appropriate use of tigecycline. S Afr Med J 2010; 100(6 Pt 2): 388-94.
29. Teo J, Ngan G, Balm M, Jureen R, Krishnan P, Lin R. Molecular characterization of NDM-1 producing Enterobacteriaceae isolates in Singapore hospitals. Western Pac Surveill Response J 2012; 3(1): 19-24.
30. Shahcheraghi F, Nobari S, Rahmati GF, Nasiri S, Owlia P, Nikbin VS, et al. First report of New Delhi metallo-beta-lactamase-1-producing

Klebsiella pneumoniae in Iran. Microb Drug Resist 2013; 19(1): 30-6.
31. Dortet L, Cuzon G, Nordmann P. Dissemination of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in France, 2012. J Antimicrob Chemother 2014; 69(3): 623-7.
32. Glupczynski Y, Huang TD, Bouchahrouf W, Rezende de CR, Bauraing C, Gerard M, et al. Rapid emergence and spread of OXA-48-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates in Belgian hospitals. Int J Antimicrob Agents 2012; 39(2): 168-72.
33. Monteiro J, Henriques APC, Santos AF, Matos DGC, Perano G, Asensi MD, et al. Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae outbreak: Emergence of KPC-2-producing strains in Brazil[Abstr C2-1929]. Proceedings of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 2007 Sep 17-20; Chicago, IL, USA.
34. Seah C, Low DE, Patel SN, Melano RG. Comparative evaluation of a chromogenic agar medium, the modified Hodge test, and a battery of meropenem-inhibitor discs for detection of carbapenemase activity in Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol 2011; 49(5): 1965-9.
35. Anderson KF, Lonsway DR, Rasheed JK, Biddle J, Jensen B, McDougal LK, et al. Evaluation of methods to identify the Klebsiella pneumoniae carbapenemase in Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol 2007; 45(8): 2723-5.
36. McGettigan SE, Andreacchio K, Edelstein PH. Specificity of ertapenem susceptibility screening for detection of Klebsiella pneumoniae carbapenemases. J Clin Microbiol 2009; 47(3): 785-6.
37. Woodford N, Dallow JW, Hill RL, Palepou MF, Pike R, Ward ME, et al. Ertapenem resistance among Klebsiella and Enterobacter submitted in the UK to a reference laboratory. Int J Antimicrob Agents 2007; 29(4): 456-9.

Journal of Isfahan Medical School Received: 19.01.2014

Vol. 32, No. 278, 3rd Week, May 2014 Accepted: 07.04.2014

Identification of Carbapenemase Enzymes in Clinical Isolates of Enterobacteriaceae Using Modified Hodge Test

Reza Kamali Kakhki MSc[1], Fereshteh Shahcheraghi PhD[2], Mohamad Mehdi Aslani PhD[2], Mohammad Yousef Alikhani PhD[3]

Original Article

Abstract

Background: Carbapenem antibiotics are a subtype of beta-lactam antibiotics, which can play an important role in the treatment of severe infections and multi-drug resistant bacteria. The most important mechanism of resistance to carbapenems is carbapenemase production. Since these enzymes are located on mobile genetic elements such as plasmids, they can rapidly spread among gram-negative bacteria.

Methods: A total of 500 Enterobacteriaceae clinical isolates were collected in Hamadan city, Iran, during October 2012 to June 2013. The isolates detected by biochemical tests and confirmed by polymerase chain reaction (PCR) method. Antimicrobial susceptibility patterns were determined using the agar diffusion method for 14 antibiotics. Modified Hodge test (MHT) was used for carbapenemase production in the resistant isolates to carbapenem antibiotics.

Findings: Among the family members of Enterobacteriaceae, *Escherichia coli* (66.8%), *Klebsiella* spp. (21.2%) and *Proteus* spp. (6.8%) showed the highest role in infections, respectively. These organisms showed the highest resistance to cefotaxime (64.2%), aztreonam (59.3%) and cotrimoxazole (58.6%). Out of 40 isolates which were intermediate or non-susceptible for carbapenems, 29 (72.5%) were positive for carbapenemase production by Modified Hodge test.

Conclusion: Over the past decade, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae have emerged and spread throughout the world. Widespread emergence of carbapenem-resistant isolates has been increasing concerned in recent years; because the Carbapenem antibiotics are often used as the last line of treatment for severe infections caused by resistant Gram-negative bacilli including Enterobacteriaceae family. Modified Hodge test can be used as a simple method for the identification of carbapenemase-producing strains in gram-negative strains.

Keywords: Enterobacteriaceae, Antibiotic resistance, Modified Hodge test, Carbapenemase

Citation: Kamali Kakhki R, Shahcheraghi F, Aslani MM, Alikhani MY. **Identification of Carbapenemase Enzymes in Clinical Isolates of Enterobacteriaceae Using Modified Hodge Test.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(278): 308-20

1- Department of Microbiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
2- Professor, Department of Microbiology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
3- Associate Professor, Brucellosis Research Center AND Department of Microbiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
Corresponding Author: Mohammad Yousef Alikhani PhD, Email: alikhani@umsha.ac.ir

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۲۷۸/هفته سوم اردیبهشت ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۱/۵
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱/۲۰

بررسی میزان شیوع کراتیت هرپسی در بیماران مراجعه کننده به مرکز چشم‌پزشکی فیض با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR)

دکتر مسعود مختاری[۱]، کیوان وسطی[۲]، تهمینه نریمانی[۳]، نفیسه‌السادات حسینی[۳]، دکتر شراره مقیم[۴]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ویروس هرپس سیمپلکس (HSV یا Herpes simplex virus) یکی از شایع‌ترین عوامل نابینایی یک طرفه در دنیا می‌باشد. تشخیص این بیماری متکی به علایم بالینی است. در این مطالعه با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR یا Polymerase chain reaction)،شیوع بیماری در بیماران مراجعه کننده به مرکز چشم‌پزشکی فیض بررسی گردید.

روش‌ها: این مطالعه‌ی توصیفی در سال ۱۳۹۱ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گردید و نمونه‌ای به حجم ۳۰۷ نفر از بیمارانی با تظاهرات عمومی کراتیت انتخاب شد. روش PCR به منظور تشخیص DNA HSV-۱ انجام پذیرفت. سپس با استفاده از نرم‌افزار SPSS، میزان شیوع برآورد گردید.

یافته‌ها: از ۳۰۷ نمونه‌ی چشمی، ۱۸۲ زن (۵۹/۳ درصد) و ۱۲۵ مرد (۴۰/۷ درصد) با میانگین سنی ۷/۴۱ ± ۲۷/۳۰ سال بودند.تعداد ۲۰ نفر از بیماران با میانگین سنی ۳/۳۱ ± ۲۷/۵۵ سال از نظر وجود DNA کراتیت هرپسی مثبت تشخیص داده شدند.

نتیجه‌گیری: شیوع کراتیت هرپسی در این نمونه، ۶/۵۱ درصد محاسبه گردید. میزان ابتلا به این بیماری در جمعیت زنان و مردان تفاوت معنی‌داری نداشت.

واژگان کلیدی: شیوع، کراتیت هرپسی، واکنش زنجیره‌ای پلیمراز

ارجاع: مختاری مسعود، وسطی کیوان، نریمانی تهمینه، حسینی نفیسه‌السادات، مقیم شراره. **بررسی میزان شیوع کراتیت هرپسی در بیماران مراجعه کننده به مرکز چشم‌پزشکی فیض با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR).** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۷۸): ۳۲۹-۳۲۱

مقدمه

ویروس هرپس سیمپلکس نوع یک (HSV-۱ یا Herpes simplex virus-۱) از خانواده‌ی هرپس ویریده در جنس سیمپلکس ویروس دارای ژنوم DNA دو رشته‌ای است (۳-۱). این ویروس، عامل ایجاد طیف وسیعی از بیماری‌های انسانی شامل عفونت‌های سیستمیک در نوزادان و افراد دارای نقص ایمنی، عفونت‌های موضعی غشاهای مخاطی، پوست، قرنیه، ارگان‌های تناسلی و همچنین شایع‌ترین علت آنسفالیت تک گیر در دنیا است (۴، ۲-۱).

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای به شماره‌ی ۳۹۰۵۹۰ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- پزشک عمومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- کارشناس ارشد، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- دانشیار، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر شراره مقیم
Email: moghim@med.mui.ac.ir

بیماری چشمی ناشی از ویروس سیمپلکس شایع‌ترین علت کوری ناشی از عفونت در سطح جهان و از جمله ایالات متحده‌ی امریکا می‌باشد (۵، ۲). این بیماری به وسیله‌ی عفونت با HSV نوع ۱ و گاهی نوع ۲ ایجاد می‌شود. از علایم و عوارض این بیماری می‌توان به کراتیت، ایریدیت، کاهش بینایی ثانویه به اسکار قرنیه، زخم قرنیه‌ی سوراخ شده، عفونت ثانویه با باکتری و قارچ‌ها و گلوکوم ثانویه و کوری اشاره کرد (۶-۲).

تظاهرات چشمی عفونت با HSV متنوع و شامل موارد زیر است: کراتیت که به دو صورت عمده‌ی درگیری لایه‌ی سطحی قرنیه یا کراتیت اپی‌تلیال و درگیری لایه‌ی عمقی قرنیه یا کراتیت استرومال بروز می‌کند. کراتیت اپی‌تلیال شایع‌ترین تظاهر چشمی بیماری است که ۶۳ درصد موارد را شامل می‌شود و با یک زخم دندریتی مشخص می‌گردد. مورد دوم، کمتر شایع است و ۶ درصد موارد عفونت اولیه و ۱۷ درصد موارد عود را شامل می‌شود. بیماری استرومال زمانی ظاهر می‌گردد که آنتی ژن ویروس به استروما راه یابد و ایجاد واکنش ایمنولوژیک کند و تظاهر آن به شکل ضایعه‌ی دیسکی ادماتو باشد و در موارد شدید، می‌تواند منجر به کراتیت استرومال نکروز دهنده شود. سایر بیماری‌ها شامل ایریتس یا یوئیت، بلفاریت، کونژنکتیویت، رتینیت و راش‌های پوستی وزیکولار اطراف کره‌ی چشم می‌باشند (۶-۴).

به منظور جلوگیری از عود متعدد بیماری شناخت وجود عوامل خطر بروز دهنده و تشدید کننده‌ی این بیماری و درمان پیشگیری و حذف عوامل خطر، از اهمیت به سزایی برخوردار است (۷، ۵). وجود بیماری‌های سیستمیک مثل دیابت، افزایش فشار خون، نقص سیستم ایمنی، تروماهای موضعی، استرس‌های روحی- روانی، تب و در معرض نور خورشید بودن از عوامل خطر بروز دهنده‌ی بیماری محسوب می‌شوند (۷، ۵). عفونت اولیه با ویروس هرپس سیمپلکس در افراد بدون مواجهه‌ی قبلی ایجاد می‌شود. در ۹۰ درصد موارد، بیماری حالت تحت بالینی دارد و در دوران کودکی و بالغین ظاهر می‌شود و به طور معمول، چشم را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. عود عفونت چشمی به دنبال فعال شدن ویروس پنهان شده در گانگلیون تری ژمینال است و ۹۵ درصد موارد را شامل می‌شود. با وجود این که عفونت‌های ویروس هرپس در تمام نقاط جهان گستردگی دارند، اما در کشورهای در حال توسعه به دلیل سطح پایین بهداست، دارای شیوع بسیار بالایی هستند (۷، ۱).

تشخیص کراتیت چشمی متکی به علایم بالینی است. روش‌های تشخیص متکی به علایم بالینی در موارد غیر معمول عفونت‌های چشمی HSV مانند کونژنکتیویت فولیکولی با سایر عوامل ایجاد کننده‌ی این بیماری نظیر آدنو ویروس‌ها مشکل‌ساز می‌باشد و اغلب، رسیدن به تشخیص صحیح تنها با تکیه بر تظاهرات بالینی بسیار سخت است. در طول دو دهه‌ی گذشته، آزمایش‌های تشخیصی زیادی جهت ویروس هرپس سیمپلکس گزارش شده است. جداسازی HSV-۱ از طریق کشت ویروس، یک روش قابل اعتماد و اختصاصی است و به عنوان روش استاندارد طلایی در تشخیص آزمایشگاهی کراتیت هرپسی محسوب می‌گردد (۳-۲).

با توجه به زمان‌بر بودن کشت سلولی و مشکلات نگهداری سلول‌ها در آزمایشگاه‌ها، این روش به طور

معمول انجام نمی‌گیرد. از سایر روش‌های به کارگیری شده، می‌توان به روش ایمنوفلورسانس جهت تشخیص آنتی ژن ویروس با و بر واکنش زنجیره‌ی پلیمراز (PCR یا Polymerase chain reaction) برای تشخیص DNA ویروس اشاره کرد (۹-۸، ۲).

تشخیص اختصاصی و سریع بیماری به خصوص در فرم آتیپیک آن به ویژه در افرادی که در معرض خطر بیشتری هستند، به منظور استفاده‌ی مناسب از داروهای ضد ویروسی و پیشگیری از عوارض ناشی از درمان نامناسب ضروری به نظر می‌رسد. بنابراین، طراحی روشی سریع، حساس، دقیق و مقرون به صرفه برای تشخیص عفونت و نیز به عنوان آزمون مناسب برای غربالگری در جامعه‌ی در معرض خطر یعنی نوزادان، سالمندان و افراد دارای سیستم ایمنی ضعیف شده، به منظور سامان‌دهی درمان مورد نیاز است. امروزه استفاده از روش‌های نوین تشخیصی مانند PCR شانس شناسایی عامل اتیولوژیک بیماری را افزایش داده است. به همین منظور، در این مطالعه دقت تشخیصی معیارهای بالینی به کمک یک روش حساس، اختصاصی و سریع سنجیده شد تا لزوم روش تشخیصی آزمایشگاهی در مقایسه با معیارهای بالینی مشخص گردد.

روش‌ها

این مطالعه از نوع مطالعات مقطعی (Cross sectional) بود که در سال ۱۳۹۱ در گروه میکروبیولوژی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گرفت.گروه هدف، تمام بیمارانی بودندکه در اورژانس چشم بیمارستان فیض پذیرش شدند و تمام بیمارانی که علایم عمومی کراتیت را نشان دادند، معیارهای ورود را داشتند؛ در حالی که اگر هر کدام از این افراد به خاطر بیماری و شکایت خود دارو مصرف نموده بودند، یا تشخیص مسجل دیگری برایشان وجود داشت، از مطالعه خارج می‌شدند. نمونه‌گیری به روش آسان انجام شد.

روش نمونه‌گیری در این پژوهش به صورت تصادفی هدفمند بود. حجم نمونه ۳۰۷ نفر در نظر گرفته شد. به منظور جمع‌آوری اطلاعات از یک «راهنمای تکمیل» استفاده شد. این فرم توسط پزشک کامل شد و بیماران جامعه‌ی هدف که معیارهای ورود را داشتند و فاقد معیارهای خروج بودند، (بر اساس معیارهای موجود در راهنمای تکمیل) به دو گروه مشکوک از نظر بالینی به کراتیت هرپسی (مثبت از جهت ابتلا) تقسیم شدند (۶-۳). سپس نمونه‌گیری از هر دو گروه انجام گردید (۱۰-۹).

نمونه‌ها در ۳ میلی‌لیتر PBS (Phosphate buffered saline) قرار گرفتند و به آزمایشگاه ویروس‌شناسی ارسال شدند. در آزمایشگاه به کمک کیت استخراج، DNA از نمونه‌ها استخراج گردید. سپس PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی HSV-۱، بر روی نمونه‌ها در حضور شاهد مثبت (DNA ویروس HSV-۱) انجام شد. پس از آن، در ژل آگارز الکتروفورز گردید و پس از رنگ‌آمیزی و باندهای DNA HSV-۱ از نظر وجود HSV-۱ در حضور نشانگر وزن مولکولی و شاهدهای PCR بررسی گردید. به این ترتیب، بیماران حایز معیارهای ورود از لحاظ وجود DNA ویروس به دو گروه مثبت و منفی تقسیم شدند و با نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) میزان شیوع بررسی شد (۱۰).

یافته‌ها

نمونه‌های چشمی از میان مراجعه کنندگانی جمع‌آوری شد که ۱۸۲ نفر (۵۹/۳ درصد) آنان زن و ۱۲۵ نفر (۴۰/۷ درصد) آنان مرد بودند. میانگین سنی آنان ۷/۴۱ ± ۲۷/۳۰ سال بود. از بین ۳۰۷ نمونه با استفاده از PCR تعداد ۲۰ نمونه (۶/۵۱ درصد) از جهت وجود DNA کراتیت هرپسی مثبت تشخیص داده شدند که ۱۱ نفر (۵۵ درصد) از آنان زن و ۹ نفر (۴۵ درصد) از آنان مرد بودند که میانگین سنی آنان ۳/۳۱ ± ۲۷/۵۵ سال بود. میانگین سنی زنان از جهت وجود کراتیت هرپسی ۳/۷۸ ± ۲۷/۹۱ سال و میانگین سنی مردان این گروه ۲/۸۰ ± ۲۷/۱۱ سال بود (جدول ۱).

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک گروه نمونه

	جنسیت	تعداد (درصد)	میانگین سنی
نمونه‌ی آزمایش N = ۳۰۷	زنان	۱۸۲ (۵۹/۳)	۸/۴۳ ± ۲۶/۳۷
میانگین سنی ۷/۴۱ ± ۲۷/۳۰ سال	مردان	۱۲۵ (۴۰/۷)	۵/۳۷ ± ۲۸/۶۵
نمونه با PCR^+ N = ۲۰	زنان	۱۱ (۵۵/۰)	۳/۷۸ ± ۲۷/۹۱
میانگین سنی ۳/۳۱ ± ۲۷/۵۵ سال	مردان	۹ (۴۵/۰)	۲/۸۰ ± ۲۷/۱۱

PCR: Polymerase chain reaction

با توجه به جدول ۱ ملاحظه می‌گردد که میزان شیوع در زنان بیشتر از مردان می‌باشد؛ اما این تفاوت معنی‌دار نبود (P = ۰/۸۱۵).

در جدول ۲ موارد احتمالی و قطعی به کراتیت هرپسی مورد بررسی قرار گرفته است. ملاحظه می‌شود که به طور کلی، ۲۰ نفر (۶/۵۱ درصد) از افراد نمونه دارای PCR مثبت و ۲۸۷ نفر (۹۳/۴۸ درصد) دارای PCR منفی بودند.

در مجموع ۹۵ نفر (۳۰/۹۴ درصد) از گروه نمونه مشکوک به کراتیت هرپسی تشخیص داده شدند و ۲۰ نفر (۲۱/۰۵ درصد) از این تعداد، دارای PCR^+ بودند و ۱۰۰ درصد نمونه‌های سالم همگی نتایج PCR منفی داشتند و ۷۵ نفر (۷۸/۹۴ درصد) از افرادی که در تشخیص بالینی مشکوک به کراتیت هرپسی بودند، جواب منفی داشتند.

جدول ۲. توصیف موارد مشکوک

موردهای مشکوک	+	–	مجموع
+	۲۰	۰	۲۰
–	۷۵	۲۱۲	۲۸۷
مجموع	۹۵	۲۱۲	۳۰۷

بحث

HSV یکی از دلایل مراجعه‌ی بیماران به کلینیک‌های چشم‌پزشکی می‌باشد. اگر این بیماری به طور صحیح شناسایی و کنترل نشود، می‌تواند در نهایت، منجر به نابینایی مبتلایان شود. در این تحقیق، تشخیص کلینیکی صحیح ۲۱/۰۵ درصد از بیماران مشکوک را شامل می‌شد.

کراتیت هرپس سیمپلکس شایع‌ترین علت زخم قرنیه و شایع‌ترین علت قرنیه‌ای کوری در ایالات متحده‌ی آمریکا می‌باشد. به طور معمول عفونت چشمی هرپس سیمپلکس در میزبانی که از نظر ایمنی سالم می‌باشد، خودبه‌خود محدود می‌شود، اما در بیمار دچار ضعف ایمنی (نظیر بیماران تحت درمان با استروئیدهای موضعی)، ممکن است مزمن و

آسیب‌رسان باشد.

در گذشته بیماری استروما و اندوتلیوم را یک واکنش ایمونولوژیک خالص می‌دانستند. امروزه شواهدی دال بر این امر وجود دارد که عفونت فعال ویروسی می‌تواند در استروما، اندوتلیوم و نیز سایر بافت‌های سگمان قدامی مانند عنبیه و اندوتلیوم ترابکولر به‌وجود آید. استروئیدهای موضعی ممکن است واکنش‌های التهابی مضر را کنترل نمایید؛ اما از طرف دیگر، موجب تسهیل تکثیر ویروس می‌شوند. HSV می‌تواند موجب کدورت‌های ساب‌اپی‌تلیال شبح مانند (Ghost-like) در زیر ضایعات اپی‌تلیال گردد. ضایعات ساب‌اپی‌تلیال بیشتر از یک سال باقی نمی‌مانند. شایع‌ترین شکل ادم، بارزترین نشانه است. این بیماری به طور کامل ریشه‌کن نمی‌شود و بر اساس مطالعات، اگر فردی یک بار دچار تبخال چشمی شود، به احتمال ۵۰ درصد، دوباره به آن مبتلا خواهد شد و این عود مجدد، ممکن است هفته ها یا حتی سال‌ها پس از ابتلای اولیه بروز کند که نیاز به درمان خواهد داشت. از این رو، توصیه می‌شود بیمارانی که سابقه‌یهرپس چشمی دارند، سالانه توسط چشم‌پزشک معاینه شوند یا در صورت مشاهده‌ی هر گونه علایم تبخال چشمی، سریع به چشم‌پزشک مراجعه کنند (۱۱).

به طور کلی، تبخال یکی از شایع‌ترین عفونت‌های دنیا است که ۶۰ درصد افراد جامعه را در بر می‌گیرد. با این که این بیماری را می‌توان با مراجعه‌ی به موقع به پزشک درمان کرد، اما در بسیاری از کشورهای جهان (حتی کشورهای پیشرفته)، کراتیت هرپسی شایع‌ترین علت کوری قرنیه‌ای به شمار می‌رود. در ایران نیز عفونت‌های هرپسی چشم شایع است؛ اما متأسفانه آمار دقیقی از این بیماری در دست نیست.

این بررسی به تعیین میزان شیوع کراتیت هرپسی در بیماران مراجعه کننده به مرکز چشم‌پزشکی فیض پرداخت. بر اساس نتایج به دست آمده استنباط شد که میانگین سنی بیماران مبتلا به HSV برابر با ۳/۳۱ ± ۲۷/۵۵ سال بود. از میان مراجعه کنندگان، ۹۵ مورد تشخیص احتمالی و یا قطعی بیماری کراتیت هرپسی دریافت نمودند و قابل توجه است که این ۲۰ مورد از لحاظ کلینیکی مستعد بیماری تشخیص داده شدند. به این معنا که صد در صد افرادی که به صورت کلینیکی از حیث وجود HSV منفی تشخیص داده شدند، سالم و دارای PCR منفی بودند.

به عبارتی، میزان شیوع این بیماری درگروه نمونه برابر با ۶/۱۵ درصد و از این تعداد ۵۵ درصد زن و ۴۵ درصد مرد بودند و تفاوت معنی‌داری بین ابتلا به این بیماری به تفکیک جنسیت مشاهده نشد. در پژوهشی که تمیزی‌فروهمکارانبه بررسی شیوع کنژنکتیویت‌های چشمی ناشی از ویروس‌های آدنوویروس و هرپس سیمپلکس با استفاده از روش جداسازی در کشت سلول و تکنیک ایمنوفلورسنت مستقیم پرداختند و نتیجه گرفتند که از تعداد ۲۰۰ نمونه‌ی مورد مطالعه از ۹۵ نمونه (۴۷/۵ درصد) آدنو ویروس و از تعداد ۴ نمونه (۲ درصد) هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۱ جدا گردید و از هیچ کدام از نمونه‌ها، هرپس سیمپلکس نوع ۲ جدا نشد (۱۲).

یکی از دلایل تفاوت در نتایج حاصل از تحقیقات، روش‌های آزمایشگاهی مختلفی است که برای تشخیص کراتیت هرپسی استفاده شده‌اند و هر کدام حساسیت و ویژگی متفاوتی را دارند. در مطالعه‌ای در کشور هند، سه روش رنگ‌آمیزی گیمسا،

ایمنوفلورسانس و PCR برای تشخیص کراتیت ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۱ با یکدیگر مقایسه شد. حساسیت PCR، ایمنوفلورسانس و گیمسا به ترتیب ۱۰۰، ۸۵ و ۵۷/۱ درصد و ویژگی آن‌ها به ترتیب ۶۷/۹، ۸۵/۳ و ۸۵/۹ درصد بود. در این مطالعه پژوهشگران به این نتیجه رسیدند که ترکیب یکی از دو روش همراه با PCR، می‌تواند به عنوان یک انتخاب بسیار مناسب جهت تشخیص کراتیت هرپسی به کار رود (۹).

با توجه به این که معیارهای بالینی در تشخیص کراتیت هرپسی کاربرد زیادی دارند، در مطالعه‌ی حاضر از هر دوی این روش‌ها برای بررسی فراوانی استفاده گردید و با یکدیگر مقایسه شد.

در مطالعه‌ای دیگر درکشورمصر،از سه روش در تشخیص هرپس سیمپلکس در ضایعات قرنیه استفاده شد. نتایج نشان دادکه روش ایمنوفلورسانس نسبت به روش PCR حساسیت و ارزش اخباری منفی بهتری داشت (۸۰/۰ و ۸۱/۸ درصد در برابر ۷۰/۰ و ۷۶/۹ درصد). در حالی که روش PCR ویژگی و ارزش اخباری مثبت بالایی داشت (۷۱/۴ و ۶۳/۶ درصد) و پیشنهاد گردید که ترکیبی از کشت سلولی، ایمنوفلورسانس و PCR بهترین ابزار برای تشخیص قطعی موارد مشکوک بالینی کراتیت هرپسی می‌باشد (۸). کشت سلولی روش استاندارد برای تشخیص هرپس به شمار می‌آید، اما با توجه به مشکلات کشت سلولی، جداسازی ویروس از نمونه و هزینه‌بر بودن نگهداری کشت سلولی، این روش به صورت رایج انجام نمی‌گیرد.

در مطالعه‌ای در کشور برزیل برروی مدل حیوانی مشاهده شد که در تشخیص هرپس چشمی، ایمنوفلورسانس غیر مستقیم یک روش سریع، مفید و با حساسیت و ویژگی بالا می‌باشد (۱۳). همچنین درکشورانگلیس در مطالعه‌ای که بر روی قرنیه‌ی ۱۱۰ بیمار انجام شد، مشاهده گردید که DNA و آنتی‌ژن ویروس هرپس سیمپلکس به فراوانی در قرنیه‌ی اکثر بیماران وجود دارد. حساسیت روش PCR و IHC (Immunohistochemistry) ۸۲ و ۷۴ درصد و ویژگی آن‌ها نیز به ترتیب ۷۸ و ۸۵ درصد بود. همچنین یک همبستگی خوب بین دو روش فوق به دست آمد؛ به گونه ای که پژوهشگران دریافتند ترکیبی از این دو روش در تشخیص HSV در قرنیه بسیار موثر بوده و ویژگی را تا حد ۹۷٪ افزایش می‌دهد (۱۴).

در بررسی دیگری که توسط خدادوست و همکارانجهت مقایسه‌ی روش PCR با روش‌های آزمایشگاهی رایج برای تشخیص کراتیت هرپسی بیماران انجام پذیرفت، مشاهده شد که DNA ویروس در ۸۸ درصد نمونه‌های اشک بیماران مشکوک مشاهده شد و حدود ۱۰۰ درصد نمونه‌های سالم همگی نتایج PCR منفی داشتند و در ۱۲ درصد نمونه‌های کراتیتی ویروس HSV-۱ در کشت سلول به روش ELISA جدا شده بود. مقدار توافق به روش کاپا بین تشخیص تیم چشم پزشکی و نتایج PCR نیز در سطح بالایی قرار داشت (۰/۸۶) (۱۵).

به عقیده‌ی پژوهشگران روش PCR یک روش حساس، سریع و قدرتمند است و می‌تواند به عنوان یک روش مکمل جهت تشخیص عفونت کراتیت هرپسی مورد استفاده قرار گیرد (۷). با توجه به افزایش روز افزون عفونت‌های هرپسی تناسلی و چشمی و این که این ویروس در افرادی که در

معرض خطر بیشتری هستند (مانند نوزادان و افراد دارای نقص سیستم ایمنی) به طور معمول بیماری کشنده ایجاد می‌کند، تشخیص صحیح و درمان مناسب می‌تواند سبب کاهش میزان مرگ و میر ناشی از آن گردد (۷، ۲-۱).

میانگین سنی ابتلا به بیماری کراتیت هرپسی ۳/۳۱ ± ۲۷/۵۵ سال بود و میزان شیوع این بیماری در کل گروه نمونه ۶/۱۵ درصد و در گروه مشکوک از نظر کلینیکی ۲۱/۰۵ درصد بود. میزان ابتلا به این بیماری در جمعیت زنان و مردان تفاوت معنی‌داری نداشت.

از محدودیت‌های این پژوهش می‌توان از خطای پزشکی نام برد که این خطا می‌تواند ناشی از عدم بینش بیماران نسبت به علایم بیماری و ناتوانی در افتراق علایم مشابه نظیر احساس وجود جسم خارجی و درد باشد و چون تشخیص پزشک منوط به خود گزارشی بیمار بود، بروز این خطا قابل پیش‌بینی است.

از دیگر محدودیت‌های پژوهش حاضر، این بود که تنها به بررسی شیوع کراتیت هرپسی پرداخت و میزان بروز این بیماری را در مرکز چشم‌پزشکی فیض برای مدت زمانی مشخص برآورد نمود. در بر نگرفتن تمام بازه‌های سنی نیز از محدودیت‌های این مطالعه است که باعث می‌شود مقادیر به دست آمده با مقادیر واقعی اختلاف احتمالی داشته باشند

تشکر و قدردانی

از کلیه‌ی کارکنان محترم مرکز چشم‌پزشکی فیض که در انجام نمونه‌گیری همکاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Pasha beyg K, Soleymanjahi H, Mohammadzadeh YS, Rustayi MH. Establishment of ELISA for detecting IgG antibody against herpes simplex virus types: a comparison with the virus neutralization test. Modares J Med Sci Pathol 2008; 11(3): 57-63. [In Persian].
2. Subhan S, Jose RJ, Duggirala A, Hari R, Krishna P, Reddy S, et al. Diagnosis of herpes simplex virus-1 keratitis: comparison of Giemsa stain, immunofluorescence assay and polymerase chain reaction. Curr Eye Res 2004; 29(2-3): 209-13.
3. Athmanathan S, Reddy SB, Nutheti R, Rao GN. Comparison of an immortalized human corneal epithelial cell line with Vero cells in the isolation of Herpes simplex virus-1 for the laboratory diagnosis of Herpes simplex keratitis. BMC Ophthalmol 2002; 2: 3.
4. Kamimura A, Takata MI, Fernandes AC, Neves JP, Viegas MT, Murata VY, et al. Molecular detection of herpes simplex virus by polymerase chain reaction in patients with typical and atypical herpetic keratitis. Arq Bras Oftalmol 2008; 71(6): 827-30.
5. Sharifi N, Samadi A. Check protests weakness of ocular herpes simplex plugged in patients referred to the hospital eye clinic of Imam Khomeini (RA) Branch. Urmia Med J 2007; 18(1): 396-401. [In Persian].
6. Koizumi N, Nishida K, Adachi W, Tei M, Honma Y, Dota A, et al. Detection of herpes simplex virus DNA in atypical epithelial keratitis using polymerase chain reaction. Br J Ophthalmol 1999; 83(8): 957-60.
7. Kaye S, Choudhary A. Herpes simplex keratitis. Prog Retin Eye Res 2006; 25(4): 355-80.
8. El-Aal AM, El SM, Mohammed E, Ahmed M, Fathy M. Evaluation of herpes simplex detection in corneal scrapings by three molecular methods. Curr Microbiol 2006; 52(5): 379-82.
9. Farhatullah S, Kaza S, Athmanathan S, Garg P, Reddy SB, Sharma S. Diagnosis of herpes simplex virus-1 keratitis using Giemsa stain, immunofluorescence assay, and polymerase chain reaction assay on corneal scrapings. Br J Ophthalmol 2004; 88(1): 142–4.
10. Remeijer L, Duan R, van Dun JM, Wefers Bettink MA, Osterhaus AD, Verjans GM. Prevalence and clinical consequences of herpes simplex virus type 1 DNA in human cornea tissues. J Infect Dis 2009; 200(1): 11-9.

11. Tullo AB, Richmond SG, Easly DL. Presentation and Incidence of Par Trachoma in Adult. J Hyg (Comb) 1981: 87:63-70.
12. Tamizifar H, Moeeni H, Azizolahi B, Fazeli H. Determine the prevalence of ocular conjunctivitis caused by adenovirus and herpes simplex virus isolation in cell culture technique using direct Immunofluorescence. J Isfahan Med Sch 2004; 22(75): 13-7. [In Persian].
13. Pereira SR, Camara FP, Guimaraes MA, Vieira NL, Segenreich D, da Costa Guimaraes AC, et al. An immunofluorescence test for diagnosis of ophthalmic herpes in a mouse corneal model. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2007; 49(2): 87-92.
14. Kayea SB, Bakera K, Bonshekb R, Maserukab H, Grinfeldc E, et al. Human herpesviruses in the cornea. Br J Ophthalmol 2000;84(6): 559–61.
15. Khodadoost MA, Sabahi F, Behroz MJ, Roustai MH, Saderi H, Amini-Bavil-Olyaee S, et al. Study of a polymerase chain reaction-based method for detection of herpes simplex virus type 1 DNA among Iranian patients with ocular herpetic keratitis infection. Jpn J Ophthalmol 2004; 48(4): 328-32.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 25.01.2014
Vol. 32, No. 278, 3rd Week, May 2014
Accepted: 09.04.2014

Prevalence of Herpetic Keratitis in Patients Referred to Feiz Ophthalmology Centre, Isfahan, Iran, Using Polymerase Chain Reaction Method

Masoud Mokhtari MD[1], Keyvan Vosta[2], Tahmineh Narimani MSc[3], Nafiseh Hosseini MSc[3], Sharareh Moghim PhD[4]

Original Article

Abstract

Background: Herpes simplex virus 1 (HSV-1) is a major cause of unilateral blindness worldwide. Diagnosis of disease is based on clinical examination. In this study, the prevalence of the virus in patients attending Feiz Ophthalmology Centre, Isfahan, Iran, was determined using polymerase chain reaction (PCR) method.

Methods: This descriptive study was done during 2012-2013. 307 samples were taken from patients with clinical keratoconjunctivitis. DNA of HSV-1 was detected using PCR method. The data were evaluated using SPSS software.

Findings: From 307 clinical samples, 182 (59.3%) were of women and 125 (40.7%) of men. 20 patients with the mean age of 27.55 ± 3.31 were positive for HSV-1.

Conclusion: The prevalence of herpetic keratitis was 6.51%. The frequency is not related to sex.

Keywords: Prevalence, Herpes Keratitis, Polymerase chain reaction (PCR)

Citation: Mokhtari M, Vosta K, Narimani T, Hosseini N, Moghim Sh. **Prevalence of Herpetic Keratitis in Patients Referred to Feiz Ophthalmology Center, Isfahan, Iran, Using Polymerase Chain Reaction Method.** J Isfahan Med Sch2014; 32(278): 321-9

* This paper is derived from a medical doctorate thesis No. 390590 in Isfahan University of Medical Sciences.

1- General Practitioner, 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
3- Department of Microbiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Associate Professor, Department of Microbiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Sharareh Moghim PhD, Email: moghim@med.mui.ac.ir

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۲۷۸/هفته سوم اردیبهشت ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۱/۱۱
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱/۲۰

تأثیر ریکاوری از طریق شناوری در آب سرد روی شاخص‌های آسیب عضلانی و سلول‌های خونی سیستم ایمنی

مهناز منشوری[۱]، زینب رضایی[۲]، دکتر فهیمه اسفرجانی[۳]، دکتر سید محمد مرندی[۴]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: انجام فعالیت بدون ریکاوری مناسب، سبب آسیب‌های ساختاری در عضلات می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر ریکاوری از طریق شناوری در آب سرد و ریکاوری غیر فعال پس از فعالیت بی‌هوازی روی شاخص‌های آسیب عضلانی و تعداد سلول‌های خونی بود.

روش‌ها: ۱۰ نفر از شناگران زن فعال دانشگاه صنعتی اصفهان با میانگین سن ۲/۲ ± ۱۹/۸سال، در دو روز جداگانه و به فاصله‌ی ۱ هفته، در محل اجرای آزمون حضور یافتند. آزمودنی‌ها در هر روز شنای ۱۰۰ متر کرال سینه را اجرا و پس از آن در یکی از روش‌های ریکاوری ۱۵ دقیقه‌ای شامل نشستن در کنار استخر و شناوری در آب سرد ^{o}C ۲۳ شرکت کردند و در ادامه‌ی هر دو روش ریکاوری، آزمودنی‌ها به مدت ۴۵ دقیقه در کنار استخر نشستند. شاخص‌های آسیب عضلانی شامل CK (Creatine kinase) و LDH (Lactate dehydrogenase) و تعداد سلول‌های سفید ۱ ساعت قبل از فعالیت و ۲۴ ساعت پس از فعالیت ارزیابی شد.

یافته‌ها: شناوری در آب سرد سبب کاهش معنی‌دار CK نسبت به گروه شاهد و عدم تغییر معنی‌دار لکوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها پس از گذشت ۱ ساعت از انجام فعالیت شد. در هر دو گروه، ۱ ساعت بعد از شنای ۱۰۰ متر، LDH نسبت به مقادیر استراحتی، افزایش معنی‌داری نشان داد. همه‌ی متغیرها به جز CK، ۲۴ ساعت پس از فعالیت به سطح پایه برگشتند.

نتیجه‌گیری: شناوری در آب سرد پس از فعالیت‌های بی‌هوازی، می‌تواند سبب کاهش تعداد گلبول‌های سفید و آسیب شود و روند ریکاوری را تسریع بخشد.

واژگان کلیدی: شناوری در آب سرد، کراتین کیناز، لکوسیتوز، فعالیت بی‌هوازی

ارجاع: منشوری مهناز، رضایی زینب، اسفرجانی فهیمه، مرندی سید محمد. **تأثیر ریکاوری از طریق شناوری در آب سرد روی شاخص‌های آسیب عضلانی و سلول‌های خونی سیستم ایمنی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۷۸): ۳۴۱-۳۳۰

مقدمه

انجام یک مسابقه یا رقابت شدید، موقعیت‌های نورولوژیکی، فیزیولوژیکی، تغذیه‌ای و روانی ورزشکار را به چالش می‌کشد. بعد از انجام فعالیت شدید آسیب‌های ساختاری در عضلات که یک عامل محدود کننده‌ی قوی برای عملکرد عضله است، حتی برای ورزشکارانی که صدمه ندیده‌اند، به چشم می‌خورد (۱). احساس درد عضلانی به دنبال ورزش در دو فاز صورت می‌گیرد: ۱) بلافاصله پس از ورزش که ناشی از ادم در بافت و یا تجمع مواد

۱- عضو هیأت علمی، مرکز تربیت بدنی، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان
۳- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان،
۴- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان ایران
نویسنده‌ی مسؤول: زینب رضایی
Email: Z.rezaee2009@yahoo.com

متابولیکی است و ۲) احساس درد با تأخیر که با پاسخ‌های التهابی و آسیب عضلانی همراه است. بر اساس مطالعات، حداقل ۵ روز زمان لازم است تا درد ناشی از آسیب در عضلات نازک از بین برود و حتی برای بازسازی جنبه‌های عملکردی عضلات، زمان بیشتری احتیاج است (۲). آسیب عضلانی ناشی از ورزش (Exercise-induced muscle damage یا EIMD)، از طریق کاهش قدرت عضلانی ایزومتریک، تغییر در دامنه‌ی حرکت مفصل، تغییر در قطر عضله و تراوش پروتئین‌های عضله به داخل خون مشخص می‌شود. مکانیسم‌های آسیب عضلانی ناشی از ورزش و درد عضلانی، با تخلیه‌ی گلیکوژن عضله و تخریب سارکومرها همراه است (۳).

کراتین کیناز (CK یا Creatine kinase) و لاکتات دهیدروژناز (LDH یا Lactate dehydrogenase)، دو علامت فیزیولوژیکی از آسیب عضلانی هستند. انتشار این دو آنزیم از محیط درون عضلانی به خون نشان دهنده آسیب ساختاری فیبرهای عضلانی است. ارزیابی این دو آنزیم اطلاعاتی را در مورد متابولیسم عضله فراهم می‌کند و می‌تواند به پزشکان و مربیان جهت مشخص کردن سطوح فعالیت و نوع سازگاری متابولیکی به تمرین کمک کند (۴).

هنگامی که عضله‌ی اسکلتی به واسطه‌ی پارگی و یا استفاده‌ی بیش از حد دچار آسیب می‌گردد، آنزیم CK از سلول‌های عضلانی خارج می‌شود و طی یک ساعت سطح آن در خون بالا می‌رود. بالا رفتن این آنزیم با مقدار آسیب عضله‌ی اسکلتی متناسب است (۳). در واقع، تنش ایجاد شده در فیبرهای عضلانی فعال در طی انقباض سبب انتشار آنزیم‌ها به خون می‌شود. هر چند در افراد تمرین کرده نسبت به افراد عادی پس از انجام فعالیت، میزان انتشار آنزیم‌ها به داخل خون کاهش می‌یابد. با این حال، بسیاری از تحقیقات نشان داده‌اند که حتی در افراد تمرین کرده نیز پس از انجام فعالیت‌های شدید، آنزیم‌های نشان دهنده‌ی آسیب از عضله به خون در سطح بالایی منتشر می‌شوند (۵). به طور کلی، بعد از گذشت ۲۴ ساعت از تمرین شدید، عضلات آسیب دیده، دردناک و متورم می‌گردند. علاوه بر این، افزایش جریان خون به عضلات، سبب تورم بافت‌های عضله می‌گردد. اعصاب عضلانی، این پیام‌های غیر معمول را دریافت و پیام‌های درد را به مغز ارسال می‌کنند (۷-۶).

افزایش غلظت CK و LDH در خون این فرضیه را ایجاد می‌کند که رادیکال‌های آزاد که در طی فعالیت تولید می‌شوند، نفوذ پذیری غشای سلولی را تغییر می‌دهند. در نتیجه، افزایش این آنزیم‌ها در خون نشان دهنده‌ی ایجاد استرس اکسیداتیو می‌باشد. در تحقیقی روی حیوانات گزارش شده که افزایش غلظت آنزیم‌های معرف آسیب عضلانی، همانند هپاتیت سبب ایجاد بیماری کبد و تخریب سلول‌های کبدی می‌شود و سیستم ایمنی را تضعیف می‌کند (۸، ۵).

از دیگر تغییرات مهمی که پس از تمرین‌های شدید اتفاق می‌افتد، افزایش تعداد سلول‌های سفید (لکوسیتوز) می‌باشد که پس از پایان بعضی از فعالیت‌های خاص ممکن است باز هم در سطح بالایی باقی بماند. لکوسیتوز اغلب به دلیل افزایش در تعداد نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌ها و مونوسیت‌ها به وجود می‌آید. هر چند، اکثر تحقیقات در این زمینه روی تمرین‌های طولانی مدت متمرکز شده است، با این حال Hammouda و همکاران نشان دادند که پس از ۳۰ ثانیه آزمون وینگیت در فوتبالیست‌ها، میزان

گلبول‌های سفید به طور معنی‌داری افزایش یافت (۸). به طور کلی، مطالعات در زمینه‌ی سیستم ایمنی ورزشکاران نشان می‌دهد که فعالیت متوسط و به طور منظم سبب بهبود پاسخ‌های ایمنی می‌شود، اما با افزایش شدت فعالیت، پاسخ‌های التهابی و لکوسیتوز ایجاد می‌شود. بروز آسیب عضلانی به دنبال فعالیت شدید، سبب تضعیف سیستم ایمنی و به اصطلاح ایجاد «پنجره‌ی باز» در دوره‌ی بعد از تمرین می‌شود و در این حالت، ابتلا به عفونت و بیماری از جمله عفونت مجاری تنفسی فوقانی (URTI یا Upper respiratory tract infection)، افزایش می‌یابد. بنابراین به حداقل رساندن آسیب عضلانی، می‌تواند در کاهش التهاب و تقویت سیستم ایمنی و بهبود اجراهای بعدی مؤثر باشد (۱۰-۹).

یک موضوع خیلی مهم که ورزشکاران حرفه‌ای با آن مواجه هستند، محدود بودن زمان بین فعالیت‌ها برای ریکاوری فیزیولوژیکی و برگشت عضله به حالت قبل از فعالیت می‌باشد. در بسیاری از رشته‌های ورزشی مانند راگبی، فوتبال، بسکتبال و شنا، ورزشکاران مجبورند رقابت‌های متعددی در روزهای متوالی و یا حتی در یک روز انجام دهند. این مسأله به همراه بالا بودن حجم فعالیت‌های شدید، سبب ایجاد فشار زیادی روی سیستم عضلانی- اسکلتی و در نتیجه، بروز علایم بیش تمرینی، افزایش خستگی و افت عملکرد می‌شود. در حقیقت، افزایش غلظت پلاسمایی CK، LDH و افزایش لکوسیت‌ها، پس از فعالیت سبب کاهش اجراهای بعدی می‌شود (۲).

در این زمینه نیز، تحقیقاتی که روی تأثیر فعالیت‌های بی‌هوازی در ایجاد EIMD متمرکز شده‌اند، گزارش کرده‌اند که یک جلسه تمرین شدید نیز سبب افزایش غلظت آنزیم‌های نشان دهنده‌ی آسیب عضلانی در خون و بروز استرس اکسیداتیو می‌شود (۸). در میان روش‌های مختلف ریکاوری، روش‌های شناوری در آب در دماهای مختلف (سرد، گرم/ سرد متناوب و گرم)، محبوبیت بالایی در بین ورزشکاران دارند. هر چند اطلاعات در این زمینه متناقض است؛ اما به طور کلی، روش شناوری در آب سرد به نحو گسترده‌ای برای تحریک انقباض عروقی پس از بروز آسیب‌های عضلانی اسکلتی حاد و پیشرفت ریکاوری فیزیولوژیکی و روانی و کاهش EIMD کاربرد دارد (۱۱).

به گزارش بعضی از محققان، شناوری در آب سرد و آب‌های گرم/ سرد متناوب، سبب افزایش سرعت پاک‌سازی کراتین کیناز از خون می‌شود و انقباض عروق ناشی از شناوری در آب سرد سبب کاهش احساس درد در عضلات و التهاب می‌گردد. همچنین این روش، نکروز سلولی، مهاجرت نوتروفیل‌ها، متابولیسم سلولی و سرعت هدایت پیام عصبی را کاهش می‌دهد که به طور ثانویه سبب کاهش آسیب می‌گردد (۱).

با این حال، Rowsell و همکاران، در تحقیقی روی فوتبالیست‌ها گزارش کردند که پس از انجام ۴ مسابقه‌ی فوتبال طی ۴ روز، شناوری در آب سرد سبب کاهش خستگی و درد عضلانی می‌شود، اما هیچ تأثیر مثبتی روی عملکرد، آسیب و التهاب عضلانی ندارد (۱۲).

از آن جا که شناگران با توجه به رطوبت و دمای محیطی که در آن فعالیت می‌کنند و همچنین لزوم انجام رقابت‌های پی در پی، بیشتر از سایرین در معرض بروز بیماری و آسیب هستند. این تحقیق، با

فرض تأثیرات مثبت روش‌های مناسب ریکاوری در بهبود نشانه‌های آسیب عضلانی، پاسخ‌های ایمنی و ارتقای روند ریکاوری در جهت پیشرفت در عملکرد و حفظ سلامت انجام شد که در این میان، نظر به کمبود تحقیقات در زمینه‌ی تأثیر فعالیت‌های بی‌هوازی روی این متغیرها و همچنین، محبوبیت بالای روش‌های جدید شناوری در آب سرد در بین ورزشکاران، روش آزمون به این شرح انتخاب شد.

روش‌ها

شرکت کننده‌ها و طراحی تمرین

تعداد ۱۰ شناگر زن فعال از دانشگاه صنعتی اصفهان، با میانگین سن ۲/۲ ± ۱۹/۸سال، قد ۵/۳ ± ۱۶۶/۵ سانتی‌متر، وزن ۶/۹ ± ۵۹/۲ کیلوگرم و در صد چربی ۲/۳ ± ۲۳/۲ و سابقه‌ی حداقل دو سال شنای حرفه‌ای که در طی ۶ هفته قبل از آزمون هیچ گونه آسیب عضلانی یا اسکلتی نداشتند، به صورت در دسترس و هدفمند انتخاب شدند. آزمودنی‌ها ضمن آگاهی از شرایط آزمون و تکمیل فرم رضایت‌نامه، طی دو جلسه‌ی جداگانه به فاصله‌ی ۱ هفته در دو نوع روش ریکاوری تحت بررسی (شناوری در آب سرد و یا نشستن در خشکی) شرکت کردند. در هر دو روز آزمون، شرکت کننده‌ها بعد از خون‌گیری برای ارزیابی CK، LDH و تعداد گلبول‌های سفید، شنای ۱۰۰ متر کرال سینه را با حداکثر سرعت انجام دادند و رکورد آن‌ها ثبت شد. سپس، به منظور مقایسه‌ی روش‌های ریکاوری، آزمودنی‌ها در یک جلسه پس از انجام شنای ۱۰۰ متر به مدت ۱ ساعت در دمای استخر (۲۹ ^{o}C) نشستند (گروه کنترل) و در جلسه‌ی بعد، پس از انجام شنای ۱۰۰ متر، در روش دیگر ریکاوری که شامل ۱۵دقیقه شناوری در آب سرد ۲۳ ^{o}C و ۴۵ دقیقه نشستن در کنار استخر بود (در مجموع ۱ ساعت)، شرکت کردند. بعد از گذشت ۱ ساعت، دوباره متغیرهای تحت بررسی اندازه‌گیری شدند (جدول ۱).

با توجه به این که شرایط تغذیه‌ای سبب تغییر قند خون و هورمون‌های استرسی مانند کورتیزول می‌گردد (۱). بنابراین کنترل تغذیه در تفسیر نتایج چنین تحقیقاتی بسیار مؤثر است. در مطالعه‌ی حاضر همانند تحقیق Wigernaes و همکاران، آزمودنی‌ها به مدت ۱۲ ساعت ناشتا بودند و در طی آزمون فقط مجاز به مصرف آب بودند (۱۳).

ارزیابی EIMD

معیار اندازه‌گیری EIMD، شامل غلظت CK و LDH در خون بود (۳). نمونه‌های خونی با استفاده از روش‌های استاندارد خون‌گیری از ورید بازو و در زمان‌های قبل از فعالیت، ۱ ساعت و ۲۴ ساعت پس از فعالیت (هر بار ml ۱۲) جمع‌آوری شد.

جدول ۱. روش اجرا و اندازه‌گیری متغیرهای تحقیق

پیش آزمون	فعالیت	روش‌های ریکاوری		پس آزمون (۱ ساعت و ۲۴ ساعت پس از فعالیت)
شمارش لکوسیت‌ها و اندازه‌گیری کراتین کیناز ـ لاکتات دهیدروژناز	شنای ۱۰۰ متر کرال سینه	جلسه‌ی اول: ۱ ساعت نشستن کنار استخر	جلسه‌ی دوم: ۱۵ دقیقه شناوری در آب سرد و ۴۵ دقیقه نشستن کنار استخر	شمارش لکوسیت‌ها و اندازه‌گیری کراتین کیناز ـ لاکتات دهیدروژناز

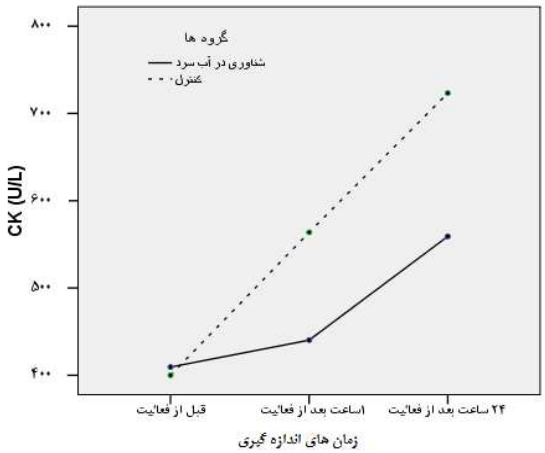
شمارش لکوسیت‌ها از خون سانتریفوژ شده و با استفاده از یک شمارنده‌ی سلول خودکار انجام شد.

روش‌های آماری

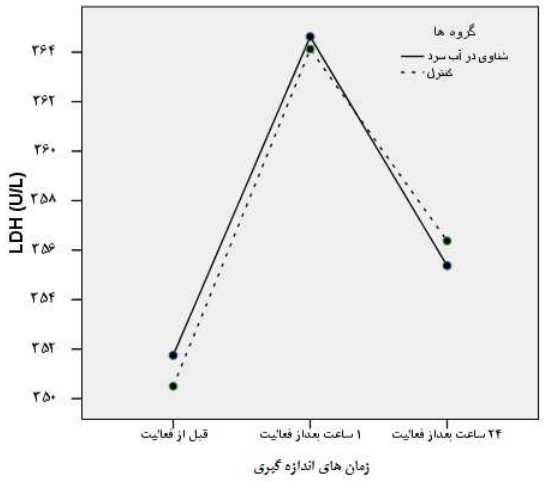
برای تجزیه و تحلیل اطلاعات، از آمار توصیفی، آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر و آزمون تعقیبی (Fisher's Least Significant Difference) LSD استفاده شد.

یافته‌ها

یافته‌های پژوهش حاکی از آن است که شناوری در آب سرد نسبت به نشستن در خشکی (شاهد)، سبب جلوگیری از افزایش معنی‌دار در میانگین کراتین کیناز آزاد شده در خون پدر زمان‌های ارزیابی پس از فعالیت شد در حالی که این مقادیر پس از نشستن در خشکی به طور معناداری افزایش یافت (شکل ۱)؛ به طوری که میزان تغییر در کراتین کیناز در گروه شناوری در آب سرد، ۱۵ دقیقه بعد از فعالیت ۰/۰۷ و ۱ ساعت پس از فعالیت ۳/۰ درصد افزایش داشت؛ در حالی که این مقادیر در گروه شاهد به ترتیب ۰/۴ درصد و ۰/۸ درصد افزایش داشت. در هر دو گروه، ۱ ساعت بعد از شنای ۱۰۰ متر، در سطوح لاکتات دهیدروژناز نسبت به مقادیر استراحتی، افزایش معنی‌داری مشاهده شد (شکل ۲). تعداد لکوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها پس از گذشت ۱ ساعت از انجام فعالیت در گروه شاهد به طور معنی‌داری افزایش یافت و در شرایط شناوری در آب سرد، هیچ تغییر معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۲). به جز CK، همه‌ی متغیرهای اندازه‌گیری شده ۲۴ ساعت پس از فعالیت به سطوح استراحتی برگشتند و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد.



شکل ۱. تغییرات کراتین کیناز خون در زمان‌های اندازه‌گیری در دو گروه



شکل ۲. تغییرات لاکتات دهیدروژناز خون در زمان‌های اندازه‌گیری در دو گروه

بحث

بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، انجام شنای ۱۰۰ متر کرال سینه سبب افزایش معنی‌دار در سطح کراتین کیناز و لاکتات دهیدروژناز خون نسبت به زمان استراحت می‌شود. بنابراین، انجام این فعالیت سبب بروز علایم EIMD می‌گردد که از این لحاظ، با نتایج تحقیق Fu و همکاران که غلظت این آنزیم‌ها را پس از شنای ۱۰۰ متر در نوجوانان ۱۴-۱۲ سال گزارش کردند، همخوانی دارد (۱۴).

جدول ۲. تغییرات زیر گروه‌های سلول‌های سفید خون در دو روش ریکاوری در زمان‌های اندازه‌گیری

متغیر گروه	زمان‌های اندازه‌گیری	لکوسیت‌ها ($10^9 L^{-1}$)	نوتروفیل‌ها ($10^9 L^{-1}$)	مونوسیت‌ها ($10^9 L^{-1}$)	لنفوسیت‌ها ($10^9 L^{-1}$)	ائوزینوفیل‌ها ($10^9 L^{-1}$)
شناوری	قبل از فعالیت	۷/۰۰ ± ۰/۸۰	۲/۴۰ ± ۱/۶۰	۰/۳۰ ± ۲/۱۰	۳/۳۰ ± ۲/۰۰	۰/۲۴ ± ۱/۳۰
درآب سرد	بعد از ۱ ساعت	۸/۱۰ ± ۱/۳۰	۳/۲۰ ± ۰/۹۰	۰/۳۰ ± ۱/۶۰	۴/۱۰ ± ۰/۸۰	۰/۲۹ ± ۰/۹۰
	بعد از ۲۴ ساعت	۷/۴۰ ± ۱/۰۰	۲/۷۰ ± ۱/۴۰	۰/۴۰ ± ۰/۹۰	۳/۷۰ ± ۱/۲۰	۰/۲۵ ± ۱/۵۰
نشستن در	قبل از فعالیت	۶/۸۰ ± ۱/۹۰	۲/۸۰ ± ۱/۲۰	۰/۴۰ ± ۰/۷۰	۳/۵۰ ± ۱/۴۰	۰/۲۰ ±۰/۷۰
خشکی	بعد از ۱ ساعت	*۹/۱۰ ± ۰/۹۰	*۴/۷۰ ± ۰/۷۰	* ۰/۵۰ ± ۱/۴۰	۴/۸۰ ± ۱/۶۰	۰/۲۸ ± ۱/۱۰
	بعد از ۲۴ ساعت	۷/۰۰ ± ۱/۲۰	۲/۷۰ ± ۱/۶۰	۰/۴۰ ± ۱/۷۰	۳/۵۰ ± ۱/۸۰	۰/۲۳ ± ۱/۶۰

* اختلاف معنی‌دار با قبل از فعالیت

Jakeman و همکاران، گزارش کردند که افزایش موقتی در این دو آنزیم پس از انجام فعالیت، نشان دهنده‌ی آسیب در گروه‌های عضلانی بزرگ می‌باشد و نشان می‌دهد که فعالیت انجام شده برای ایجاد آسیب عضلانی به اندازه‌ی کافی شدید بوده است (۳).

احتمال می‌رود افزایش فعالیت آنزیم‌های درون سلولی پس از ورزش، حاصل فرایندهای تخریبی باشد که از طریق فقدان هموستاز درون سلولی به ویژه به دلیل افزایش غلظت یون کلسیم و فعال‌سازی واکنش‌های پروتئولتیک صورت می‌گیرد. همچنین، این مسأله می‌تواند به دلیل انتقال پروتئین از فضای درون سلولی به خون باشد که بر اساس تحقیقات، سرعت انتقال این مواد از سرعت برداشت آن‌ها خیلی بیشتر است. مازاد مواد وارد عروق لنف می‌شود و در خون تجمع می‌یابد (۱۵).

در واقع، فیبرهای عضلانی که به طور متابولیکی وامانده شده‌اند، به دنبال افزایش یون‌های کلسیم درون سلولی که باعث افزایش فعال‌سازی کانال‌های پتاسیم می‌شود، کاهشی را در مقاومت غشایی نشان می‌دهد و این امر، منجر به افزایش خروج آنزیم‌ها از عضله به خون می‌گردد (۴).

در این تحقیق، اگر چه در اندازه‌گیری‌های پس از فعالیت نسبت به قبل از فعالیت، در هر دو گروه افزایش چشمگیری در سطوح کراتین کیناز اتفاق افتاد، اما این تغییرات بین دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت. در واقع، ۱۵ دقیقه شناوری در آب سرد ۲۳ ^oC پس از شنای ۱۰۰ متر، سبب افزایش کمتری در سطوح کراتین کیناز خون نسبت به گروه شاهد شد و این اختلاف بین دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۵$).

Ascensao و همکاران، در بررسی تأثیر ۱۰ دقیقه شناوری در آب سرد ۱۰ ^oC و در زمان‌های ۲۴ ساعت و ۴۸ ساعت پس از یک مسابقه‌ی فوتبال گزارش کردند که این روش سبب کاهش سریع‌تر کراتین کیناز و آسیب عضلانی می‌گردد (۱). Pournot و همکاران نیز در بررسی ۱۵ دقیقه شناوری در آب در دماهای مختلف، (شناوری در آب سرد، آب گرم/سرد متناوب و آب گرم) پس از ۲۰ دقیقه انجام پرش به شکل اینتروال در ۲۶ ورزشکار حرفه‌ای، نتایج مشابهی را گزارش کردند؛ اما در تحقیق آن‌ها شناوری در آب سرد، ۲۴ ساعت پس از فعالیت، از افزایش معنی‌دار CK جلوگیری نموده بود (۱۶). به

علاوه، Banfi و همکاران، نتایج مشابهی را روی بازیکنان راگبی گزارش کردند و به پیشنهاد آن‌ها، شناوری در آب سرد سبب بهبود روند ریکاوری می‌شود (۱۷).

در تحقیق حاضر، عدم تأثیر معنی‌دار شناوری در آب سرد در کاهش کراتین کیناز، می‌تواند به دلیل کم بودن تعداد آزمودنی‌ها باشد. در مقابل، Bailey و همکاران، پس از ۸ هفته تمرین استقامتی در دوندگان نشان دادند که ۱۰ دقیقه شناوری در آب سرد ^{o}C ۱۰، پس از گذشت ۹۰ دقیقه سبب کاهش نشانه‌های آسیب عضلانی (درد و انتشار آنزیم‌ها به خون) نمی‌شود (۱۱). همچنین Isabell و همکاران، گزارش کردند که شناوری در آب سرد نسبت به گروه شاهد، سبب معکوس شدن مکانیسم‌های ترمیم و بازسازی عضله می‌شود و در نتیجه، سبب افزایش احساس درد عضلانی در ورزشکاران می‌گردد. با این حال پیشنهاد کردند که به تحقیقات بیشتری برای بررسی مکانیسم‌های مؤثر نیاز است (۱۸).

مکانیسم‌های مسؤول کاهش آزادسازی کراتین کیناز به دنبال شناوری در آب سرد پس از ورزش، نامعلوم است. پیشنهاد شده است که شناوری در آب سرد ممکن است انتشار پروتئین از عضله به سیستم لنف یا میزان آسیب پس از ورزش را کاهش دهد. این روش ریکاوری همچنین سبب کاهش نفوذ پذیری عروق و تضعیف پاسخ‌های التهابی می‌شود. در حقیقت، یکی از مشخصه‌های اصلی آسیب و التهاب در عضله به دنبال ورزش، افزایش نفوذ پذیری دیواره‌ی عروق می‌باشد. وقتی که کراتین کیناز به سیستم لنف منتشر شود، احتمال دارد کاهش نفوذ پذیری عروق به دنبال شناوری در آب سرد، سرعت و میزان انتشار کراتین کیناز از عضله را کاهش دهد. با این حال، آنالیزهای بیشتری برای بافت‌شناسی و تحلیل شاخص‌هایی که سبب آسیب می‌شوند، ضروری است (۱).

به گزارش تحقیقات، تغییرات CK با احساس درد رابطه دارد که می‌تواند از طریق شناوری در آب سرد کاهش یابد. شناوری در آب سرد هم باعث کاهش رهایش CK و هم افزایش پاک‌سازی آن می‌شود (۱۶). شناوری در آب سرد، ضمن کاهش فعالیت انتقال دهنده‌های عصبی، کاهش فعالیت پایانه‌های عصبی آزاد، افزایش آستانه‌ی درد و در نتیجه کاهش درد، باعث کاهش گرفتگی در عضلات می‌شود. هر چه تأثیر سرما در بافت عمیق‌تر باشد، گرفتگی عضلات کمتر می‌شود و توانایی عضله برای تکرار انقباض‌های قوی افزایش می‌یابد (۲۰-۱۹).

همچنین بر اساس یافته‌ها، در هر دو گروه، ۱ ساعت پس از فعالیت میزان لاکتات دهیدروژناز به طور معنی‌داری افزایش یافت و در اندازه‌گیری بعدی (۲۴ ساعت پس از فعالیت)، به سطوح استراحتی بازگشت. Hammouda و همکاران، نشان دادند که ۳۰ دقیقه پس از تست وینگیت در فوتبالیست‌ها، غلظت LDH به طور معناداری افزایش یافت (۸). Pournot و همکاران، عدم تغییر معنی‌دار نسبت به سطوح استراحتی را در میزان لاکتات دهیدروژناز، ۱ ساعت و ۲۴ ساعت پس از فعالیت گزارش کردند (۱۶).

در تحقیق حاضر، دلیل معنی‌دار بودن افزایش در سطوح این آنزیم ۱ ساعت پس از فعالیت، می‌تواند مربوط به نوع فعالیت انجام شده و به کارگیری عضلات باشد. به گزارش تحقیقات، پاسخ لاکتات دهیدروژناز به فعالیت، ناشی از اندازه‌ی سلول‌هایی

است که تحت تأثیر فعالیت خسته کننده قرار گرفته‌اند. در تحقیق Pournot و همکاران، بیشتر از عضلات پا استفاده شده است؛ اما در تحقیق حاضر، به طور تقریبی تمام عضلات بدن درگیر هستند. بنابراین، افزایش بیشتر در سطوح LDH منطقی به نظر می‌رسد. همچنین به گزارش آن‌ها، ۱ ساعت پس از دوی ۴۰۰ متر نیز افزایش معنی‌دار در غلظت لاکتات دهیدروژناز را گزارش کردند (۱۶).

Potteiger و همکاران، در تحقیقی روی پرتاب توپ در بازیکنان بیس بال گزارش کردند که اوج میزان کراتین کیناز پس از ۲۴ ساعت بود و سپس، رو به کاهش گذاشته و پس از ۷۲ ساعت به سطح پایه رسیده بود. در ارتباط با LDH نیز اوج میزان آن ۶ ساعت پس از فعالیت گزارش شده بود (۵). همچنین به گزارش آن‌ها در فعالیت‌هایی که حجم بیشتری از عضلات درگیر هستند، امکان دارد افزایش در سطوح LDH با شدت بیشتر و در زمان کمتری صورت گیرد.

از دیگر نتایج تحقیق، افزایش معنی‌دار در تعداد لکوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها در گروه شاهد پس از گذشت ۱ ساعت از انجام شنای ۱۰۰ متر بود، اما شناوری در آب سرد از افزایش معنی‌دار آن‌ها نسبت به زمان استراحت جلوگیری کرد و در هر دو گروه ۲۴ ساعت پس از فعالیت، تعداد این سلول‌ها به مقادیر استراحتی رسید. Hammouda و همکاران، نیز در تحقیق خود افزایش معنی‌دار گلبول‌های سفید خون را ۹۰ دقیقه پس از انجام آزمایش وینگیت گزارش کردند (۸). Malm و همکاران، بعد از گذشت ۶ ساعت از انجام آزمون بروس در مردان تمرین نکرده، گزارش کردند که در مقایسه با زمان استراحت، تعداد کلی لکوسیت‌ها افزایش یافت. فعالیت بدنی و تمرین بدنی شدید، به دلیل تغییر در بعضی هورمون‌ها (کورتیزول و کاتکولامین‌ها) و سایتوکاین‌ها در خون و در عضله تغییرات معنی‌داری را در سطوح پارامترهای ایمنی به وجود می‌آورد. همچنین، آزاد شدن پروتئین‌های عضله به داخل خون در اثر EIMD، سبب افزایش حضور لکوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها می‌شود (۲۱).

Pournot و همکاران، گزارش کردند که نسبت به سایر دماهای شناوری در آب به منظور ریکاوری و همچنین در مقایسه با گروه شاهد، ۱۵ دقیقه شناوری در آب سرد از افزایش معنی‌دار لکوسیت‌ها جلوگیری می‌کند (۱۶).

Wigernaes و همکاران نیز در مطالعه‌ی خود نشان دادند که تعداد کلی لکوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها، پس از ورزش به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد. در این مطالعه نیز انجام ریکاوری فعال سبب کاهش معنی‌دار لکوسیت‌ها نسبت به ریکاوری غیر فعال و برگشت تعداد این سلول‌ها به میزان استراحتی پس از گذشت ۱ ساعت شد (۱۳). در مطالعه‌ی حاضر، هیچ یک از روش‌های ریکاوری مورد بررسی سبب کاهش تعداد سلول‌های ایمنی به سطحی پایین‌تر از سطح اولیه نشد. بنابراین، از این لحاظ خطری آزمودنی‌های تحقیق را تهدید نمی‌کند، در حالی که در تحقیق Wigernaes و همکاران (۱۳) پس از ریکاوری فعال تعداد نوتروفیل‌ها و لکوسیت‌ها پس از ۲۴ ساعت به ۱۹ درصد کمتر از سطح استراحت رسید.

به طور کلی، گزارش شده است که تعداد نوتروفیل‌ها پس از فعالیت افزایش می‌یابد که بر اساس مطالعات، این فراخوانی ناشی از آسیب

ساختاری در عضلات می‌باشد (۱۵، ۱۱). همچنین، از آن جا که مونوسیت‌ها همانند سایتوکین‌ها، تنظیم کننده‌ی سیستم ایمنی هستند، از این رو افزایش آن‌ها در حین و پس از ورزش نشان دهنده‌ی به هم خوردن تعادل سیستم ایمنی و نیاز این سیستم به تنظیم مجدد می‌باشد (۲۲). به علاوه پیرکی و همکاران، عدم افزایش معنی‌دار در سطوح ائوزینوفیل‌ها را پس از آزمون بروس گزارش کردند. به گزارش آن‌ها، این سلول‌ها نقشی در جریان التهاب و تخریب بافتی ناشی از ورزش به عهده ندارند؛ به همین دلیل افزایشی در میزان آن‌ها مشاهده نمی‌شود، که همین امر، مؤید اختصاصی بودن فراخوانی سلول‌های ایمنی و اجتناب از افزایش سلول‌های دفاعی غیر ضروری می‌باشد (۲۳).

بر اساس مطالعات، لنفوسیتوز (افزایش تعداد لنفوسیت‌ها) علاوه بر این که تحت تأثیر شدت، مدت و نوع ورزش قرار می‌گیرد، با توجه به آمادگی افراد نیز میزان آن متغیر است؛ به گونه‌ای که در افراد تمرین کرده، تغییر پذیری آن کمتر است. از آن جا که افراد شرکت کننده در این مطالعه حرفه‌ای بودند، به نظر می‌رسد همین مسأله دلیل عدم تغییر معنی‌دار در سطوح لنفوسیت‌ها پس از فعالیت نسبت به مقادیر استراحتی باشد. به این ترتیب، به دنبال افزایش تعداد زیر مجموعه‌های لکوسیت‌ها، تعداد کلی لکوسیت‌ها نیز پس از فعالیت افزایش می‌یابد (۱۳).

در تحقیق حاضر، از دلایل عدم افزایش معنی‌دار در سطوح مونوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و لکوسیت‌ها پس از شناوری در آب سرد نسبت به گروه شاهد، می‌تواند ناشی از این باشد که فشار هیدرواستاتیک ناشی از آب، سبب جابه‌جایی مایعات از محیط به مرکز و در نتیجه تغییرات فیزیولوژیک مختلف از جمله افزایش خون مرکزی، کاهش حجم مایعات خارج سلولی و همچنین کاهش مقاومت محیطی می‌شود. در نتیجه‌ی افزایش حرکت مایعات در داخل بدن و از اندام‌ها به مرکز، حجم خونی که به سمت قلب و عروق مرکزی می‌رود، افزایش می‌یابد. بنابراین، تحویل مواد مغذی و انتقال سوبستراهای عضله افزایش می‌یابد و تسریع روند پاک‌سازی جریان خون از مواد زاید حاصل از متابولیسم و کاهش آسیب و تورم ایجاد می‌گردد و این مسأله، سبب جلوگیری از افزایش زیاد سلول‌های ایمنی خون می‌شود (۲۵-۲۴).

از آن جا که هنگام شناوری در آب گرم و آب‌های گرم/سرد متناوب، فواید ناشی از شناوری در آب سرد مشاهده نشده است؛ به نظر می‌رسد این فواید بیشتر در نتیجه‌ی اختلاف در دمای آب باشد، نه ناشی از فشار آب؛ اما مکانیسم اصلی آن مشخص نیست (۱). به نظر می‌رسد فشار ناشی از شناوری در آب سرد، سبب افزایش فشردگی عضلانی و عروقی می‌شود و به این ترتیب، در کاهش التهاب و تورم و تعدیل پاسخ‌های ایمنی مؤثر است (۱۶). به علاوه، در اثر شناوری در آب سرد، کاهش میزان و سرعت متابولیسم و در نتیجه کاهش نیاز سلول‌ها به اکسیژن برای انجام اعمال سوخت و سازی، باعث می‌شود که میزان مرگ سلولی ناشی از کمبود اکسیژن، که خود نتیجه‌ی انقباضات عروقی مکرر است، کاهش یابد (۲۶).

به این ترتیب، با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد، ۱۵ دقیقه شناوری در آب سرد ۲۳ ^{o}C پس از فعالیت‌های سرعتی، به دلیل کاهش دمای بدن

و انقباض عروقی سبب کاهش نفوذ پذیری عروق خونی، مویرگی و لنفی و در نتیجه کاهش انتقال **شاخص**های آسیب عضله از بافت به خون می‌شود. این کاهش سرعت انتشار، می‌تواند با کاهش التهاب و درد، تسهیل تولید نیرو (وجود التهاب در عضله سبب کاهش تولید و بازسازی نیرو می‌شود)، بهبود پاسخ‌های سیستم ایمنی و در نهایت با پیشرفت در روند ریکاوری و عملکرد همراه باشد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از راهنمایی‌های استادان گرانقدر و همچنین همکاری اعضای تیم شنای دانشگاه صنعتی اصفهان در به انجام رسیدن این تحقیق، سپاس‌گزاری می‌نماییم.

References

1. Ascensao A, Leite M, Rebelo AN, Magalhaes S, Magalhaes J. Effects of cold water immersion on the recovery of physical performance and muscle damage following a one-off soccer match. J Sports Sci 2011; 29(3): 217-25.
2. Van Wyk DV, Lambert MI. Recovery strategies implemented by sport support staff of elite rugby players in South Africa. South African Journal of Physiotherapy 2009; 65(1):1-6.
3. Jakeman JR, Macrae R, Eston R. A single 10-min bout of cold-water immersion therapy after strenuous plyometric exercise has no beneficial effect on recovery from the symptoms of exercise-induced muscle damage. Ergonomics 2009; 52(4): 456-60.
4. Brancaccio P, Maffulli N, Buonauro R, Limongelli FM. Serum enzyme monitoring in sports medicine. Clin Sports Med 2008; 27(1): 1-18, vii.
5. Potteiger JA, Blessing DL, Wilson GD. Effects of varying recovery periods on muscle enzymes, soreness, and performance in baseball pitchers. J Athl Train 1992; 27(1): 27-31.
6. Toubekis AG, Smilios I, Bogdanis GC, Mavridis G, Tokmakidis SP. Effect of different intensities of active recovery on sprint swimming performance. Appl Physiol Nutr Metab 2006; 31(6): 709-16.
7. Wittmers LE, Savage M: Cold water immersion. In Pandolf KB, Burr RE, editors. Medical aspects of harsh environments. Washington, DC: Office of The Surgeon General, Borden Institute/TMM Publications; 2001.
8. Hammouda O, Chtourou H, Chaouachi A, Chahed H, Ferchichi S, Kallel C, et al. Effect of short-term maximal exercise on biochemical markers of muscle damage, total antioxidant status, and homocysteine levels in football players. Asian J Sports Med 2012; 3(4): 239-46.
9. Koch AJ. Immune response to exercise. Brazilian Journal of Biomotricity 2010; 4(2): 92-103.
10. Nieman DC, Henson DA, Dumke CL, Lind RH, Shooter LR, Gross SJ. Relationship between salivary IgA secretion and upper respiratory tract infection following a 160-km race. J Sports Med Phys Fitness 2006; 46(1): 158-62.
11. Bailey DM, Erith SJ, Griffin PJ, Dowson A, Brewer DS, Gant N, et al. Influence of cold-water immersion on indices of muscle damage following prolonged intermittent shuttle running. J Sports Sci 2007; 25(11): 1163-70.
12. Rowsell GJ, Coutts AJ, Reaburn P, Hill-Haas S. Effects of cold-water immersion on physical performance between successive matches in high-performance junior male soccer players. J Sports Sci 2009; 27(6): 565-73.
13. Wigernaes I, Hostmark AT, Kierulf P, Stromme SB. Active recovery reduces the decrease in circulating white blood cells after exercise. Int J Sports Med 2000; 21(8): 608-12.
14. Fu FH, You CY, Kong ZW. Acute changes in selected serum enzyme and metabolite concentrations in 12- to 14-yr.-old athletes after an all-out 100-m swimming sprint. Percept Mot Skills 2002; 95(3 Pt 2): 1171-8.
15. Poprzecki S, Staszkiewicz A, Hubner-Wozniak E. Effect of eccentric and concentric exercise on plasma creatine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH) activity in healthy adults. Biolo Sport 2004; 21(2): 193-202.
16. Pournot H, Bieuzen F, Duffield R, Lepretre PM, Cozzolino C, Hausswirth C. Short term effects of various water immersions on recovery from exhaustive intermittent exercise. Eur J Appl Physiol 2011; 111(7): 1287-95.
17. Banfi G, Melegati G, Valentini P. Effects of cold-water immersion of legs after training session on

serum creatine kinase concentrations in rugby players. Br J Sports Med 2007; 41(5): 339.
18. Isabell WK, Durrant E, Myrer W, Anderson S. The effects of ice massage, ice massage with exercise, and exercise on the prevention and treatment of delayed onset muscle soreness. J Athl Train 1992; 27(3): 208-17.
19. Greenwood JD, Moses GE, Bernardino FM, Gaesser GA, Weltman A. Intensity of exercise recovery, blood lactate disappearance, and subsequent swimming performance. J Sports Sci 2008; 26(1): 29-34.
20. Calder A. Recovery training. In: Reaburn P, Jenkins D, editors. Training for speed and endurance. Sydney, Australia: Allen and Unwin; 1996.
21. Malm C, Lenkei R, Sjodin B. Effects of eccentric exercise on the immune system in men. J Appl Physiol (1985) 1999; 86(2): 461-8.
22. Field CJ, Gougeon R, Marliss EB. Circulating mononuclear cell numbers and function during intense exercise and recovery. J Appl Physiol (1985) 1991; 71(3): 1089-97.
23. Piraki P, Ebrahimi Kh, Karimi F. Effect of Active and Passive Recovery on Athletes White Blood Cell Count. Qom Univ Med Sci J 2008; 2(2): 15-20. [In Persian].
24. Toubekis AG, Douda HT, Tokmakidis SP. Influence of different rest intervals during active or passive recovery on repeated sprint swimming performance. Eur J Appl Physiol 2005; 93(5-6): 694-700.
25. The effect of water immersion, active recovery and passive recovery on repeated bouts of explosive exercise and blood plasma fraction [Thesis]. Auckland, New Zealand: Auckland University of Technology; 2005.
26. Bleakley CM, Davison GW. What is the biochemical and physiological rationale for using cold-water immersion in sports recovery? A systematic review. Br J Sports Med 2010; 44(3): 179-87.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 31.01.2014
Vol. 32, No. 278, 3rd Week, May 2014
Accepted: 09.04.2014

The Effect of Cold Water Immersion Recovery on Muscular Damage Indices and Blood Cells of the Immune System

Mahnaz Manshuri MSc[1], Zeinab Rezaee MSc[2], Fahimeh Esfarjani PhD[3], Sayed Mohammad Marandi PhD[4]

Original Article

Abstract

Background: Physical activity without appropriate recovery causes structural damage to the muscles. The aim of this study was to investigate the effect of cold water immersion and passive recovery after anaerobic performance on muscle damage indices and blood cell count.

Methods: The participants were ten trained female swimmers from Isfahan University of Technology with the mean age of 17.8 ± 2.2 years. First, they did the 100 meters front crawl in two separate days with 1-week distance. Then, they participated in one of the two methods of recovery intervention including 15 minute sitting beside the pool (passive or PAS) or cold water immersion (CWI) in 23ºC. Afterwards, both methods were followed by 45 minutes sitting beside the pool. Leukocyte profile and venous blood markers of muscle damage including creatine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH) were also measured pre-exercise and 1 and 24 hours post-exercise. Repeated measure and LSD were used for data analysis.

Findings: One hour after CWI, the mean level of CK significantly decreased and it was not any change in leukocytes, neutrophils and monocytes compared to PAS. One hour after CWI, LDH significantly increased comparing pre-exercise. All of these factors except CK, recovered to base measures after 24 hours.

Conclusion: It seems that after anaerobic performance, CWI can reduce damage and leukocytes count and improve recovery conditions.

Keywords: Cold water immersion, Creatine kinase, Leukocytosis, Anaerobic performance

Citation: Manshuri M, Rezaee Z, Esfarjani F, Marandi SM. **The Effect of Cold Water Immersion Recovery on Muscular Damage Indices and Blood Cells of the Immune System.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(278): 330-41

1- Faculty Member, Physical Education Center, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran
2- PhD Student, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran
3- Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran
4- Associate Professor, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Zeinab Rezaee MSc, Email: z.rezaee2009@yahoo.com

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۲۷۸/هفته سوم اردیبهشت ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۰/۱۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱/۷

ایمنی و اثربخشی داروی Ciclesonide در مقایسه با داروهای Fluticasone، Budesonide و Beclomethasone برای درمان بیماری آسم پایدار در ایران؛ مرور جامع مطالعات

زهرا زالی[۱]، دکتر علی اکبری ساری[۲]، دکتر بهاره یزدی‌زاده[۳]، دکتر علیرضا حسینی[۴]، دکتر سید احمد طباطبایی[۵]

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: Ciclesonide یک کورتیکو استروئید غیر هالوژنه است که برای درمان آسم پایدار استفاده می‌شود. این مطالعه با هدف مقایسه‌ی ایمنی و اثربخشی این دارو در مقایسه با داروهای رایج مورد استفاده در ایران شامل Fluticasone، Budesonide و Beclometasone برای درمان آسم پایدار انجام شد.

روش‌ها: مهم‌ترین بانک‌های اطلاعاتی الکترونیکی پزشکی شامل Scopus، Web of science، CINHAL Cochrane، Library و Pubmed در نوامبر ۲۰۱۲ برای یافتن مطالعات RCT (Randomized controlled trial) و مروری منظم با کلید واژه‌های «CIC or Ciclesonide or Alvesco or Pregnenedion» و «Persistent asthma or Asthma» (Title) جستجو شد. در مواردی که نیاز به متاآنالیز بود، از نرم‌افزار Review manager استفاده شد.

یافته‌ها: در ابتدا ۵۶۷ مطالعه وارد گردید که در نهایت بعد از حذف موارد تکراری، ۱۸ RCT و ۵ مطالعه‌ی مروری انتخاب شد. کیفیت زندگی در نسبت دوز ۱:۱ بهبودی بیشتری در گروه Ciclesonide نسبت به Fluticasone دارد و عارضه‌ی جانبی کاندیازیس دهانی نیز در گروه Ciclesonide کمتر از گروه Fluticasone بود و Ciclesonide در دوز بالا، اثر کمتری بر سرکوب آدرنال داشت. Peak expiratory flow صبح در نسبت دوز ۱:۱ در داروی Ciclesonide بیشتر از Budesonide بود؛ اما از نظر بالینی اهمیتی نداشت. در متغیرهای حمله‌ی آسمی، رتبه‌ی کنترل آسم و روزهای بدون علامت، تفاوتی مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: تفاوت Ciclesonide با Fluticasone در بهبود کیفیت زندگی و کاهش قارچ دهانی می‌باشد. Peak expiratory flow صبح در نسبت دوز ۱:۱ در داروی Ciclesonide بیشتر از Budesonide می‌باشد که از نظر بالینی اهمیتی ندارد. شواهد کافی در مورد مقایسه‌ی این دارو با Beclomethasone وجود ندارد.

واژگان کلیدی: ایمنی، اثربخشی، Ciclesonide، آسم، مرورسیستماتیک

ارجاع: زالی زهرا، اکبری ساری علی، یزدی‌زاده بهاره، حسینی علیرضا، طباطبایی سید احمد. **ایمنی و اثربخشی داروی Ciclesonide در مقایسه با داروهای Fluticasone، Budesonide و Beclomethasone برای درمان بیماری آسم پایدار در ایران؛ مرور جامع مطالعات.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۷۸): ۳۵۸-۳۴۲

۱- کارشناس ارشد، گروه ارزیابی فناوری سلامت، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲- دانشیار، گروه مدیریت و اقتصاد سلامت، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳- استادیار، مرکز تحقیقات بهره‌برداری از دانش سلامت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴- دانشیار، سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران
۵- دانشیار، گروه کودکان، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر بهاره یزدی‌زاده
Email: byazdizadeh@tums.ac.ir

مقدمه

آسم در سال‌های اخیر به عنوان یک اختلال مزمن و التهابی راه‌های هوایی تعریف می‌شود که سلول و بافت‌های سلولی زیادی را در مسیر هوایی درگیر می‌کند. این التهاب مزمن، مربوط به بیش پاسخی راه‌های هوایی می‌باشد که منجر به بروز خس خس سینه، تنگی نفس و سرفه به ویژه در شب و اوایل صبح می‌شود. این علایم، گسترده اما متغیر می‌باشد و انسداد ریه اغلب به طور خود به خود یا به کمک دارو قابل برگشت می‌باشد. تعداد مبتلایان به بیماری آسم در کل جهان ۳۰۰ میلیون نفر است که این رقم در سال ۲۰۲۵ به ۴۰۰ میلیون بیمار مبتلا به آسم خواهد رسید (۱).

شیوع آسم در کشورهای در حال توسعه (آفریقا، آمریکای مرکزی و جنوبی، آسیا و نواحی اقیانوس آرام) به دلیل شهرنشینی و پیروی از فرهنگ مغرب زمین رو به افزایش می‌باشد (۳-۲). «میانگین شیوع آسم در ایران ۱۳/۱۴ درصد در افراد زیر ۱۸ سال و ۷/۴۸ درصد در کلیه‌ی سنین می‌باشد که به نظر می‌رسد که شیوع علایم آسم در کشور بالاتر از میانگین‌های جهانی است» (۴). سازمان جهانی بهداشت تخمین می‌زند که حدود ۱۵ میلیون سال‌های زندگی تطبیق شده با ناتوانی (DALY یا Disability adjusted life year) ناشی از بیماری آسم می‌باشد و عامل ۱ درصد از DALY از دست رفته می‌باشد که نشان دهنده‌ی شیوع و شدت آسم است. تعداد DALY از دست رفته‌ی ناشی از آسم مشابه دیابت، سیروز کبد و اسکیزوفرنیا است (۱).

طبقه‌ای از درمان‌ها برای مدیریت آسم به کار می‌رود از جمله کنترل کننده‌ها یا پیشگیری کننده‌های آسم (Controller Medications) که سر دسته‌ی این داروها گروه استروئیدها می‌باشد و داروهای سریع‌الاثر شامل بتا آگونیست‌های سریع‌الاثر، آنتی کلی‌نرژیک‌های استنشاقی، استروئیدهای سیستمیک و تئوفیلین‌های کوتاه اثر از آن جمله‌اند (۵). کورتیکو استروئیدهای استنشاقی یک عامل ضد التهابی اثربخشی برای درمان آسم در کودکان و بالغین می‌باشند (۶). در گایدلاین‌های بین‌المللی به عنوان اولین خط درمان آسم پایدار معرفی می‌شوند که به تنهایی یا در ترکیب با بتا آگونیست‌های طولانی اثر مصرف می‌شوند (۷). عدم تبعیت از درمان، بزرگ‌ترین مشکل درمانی با این داروها می‌باشد که به علت زیاد بودن دوز روزانه‌ی آن‌ها عوارض سیستماتیک و منطقه‌ای را به همراه دارد (۸) و این منجر به توسعه‌ی فرمولاسیون‌هایی با هدف کاهش مصرف روزانه و کنترل بیماری می‌شود (۹).

داروی Ciclesonide (CIC) یک کورتیکو استروئید استنشاقی است که به صورت محلول با Hydrofluoroalkan۱۳۴a می‌باشد و به صورت افشانه‌ی استنشاقی با دوز مشخص و اندازه‌گیری شده (Metered-dose inhaler) مصرف می‌شود (۱۰). این دارو در سال ۲۰۰۵ برای درمان آسم پایدار خفیف تا شدید در بزرگسالان و سال ۲۰۰۶ برای درمان آسم در نوجوانان در اروپا مورد تأیید قرار گرفت (۱۱). CIC فعالیت ریه از جمله FEV_1 (Forced expiratory volume in 1 second) و PEF (Peak expiratory flow) را در انواع آسم ملایم تا متوسط و متوسط تا شدید بهبود می‌بخشد (۱۲). هدف این مطالعه ارزیابی ایمنی و اثربخشی داروی

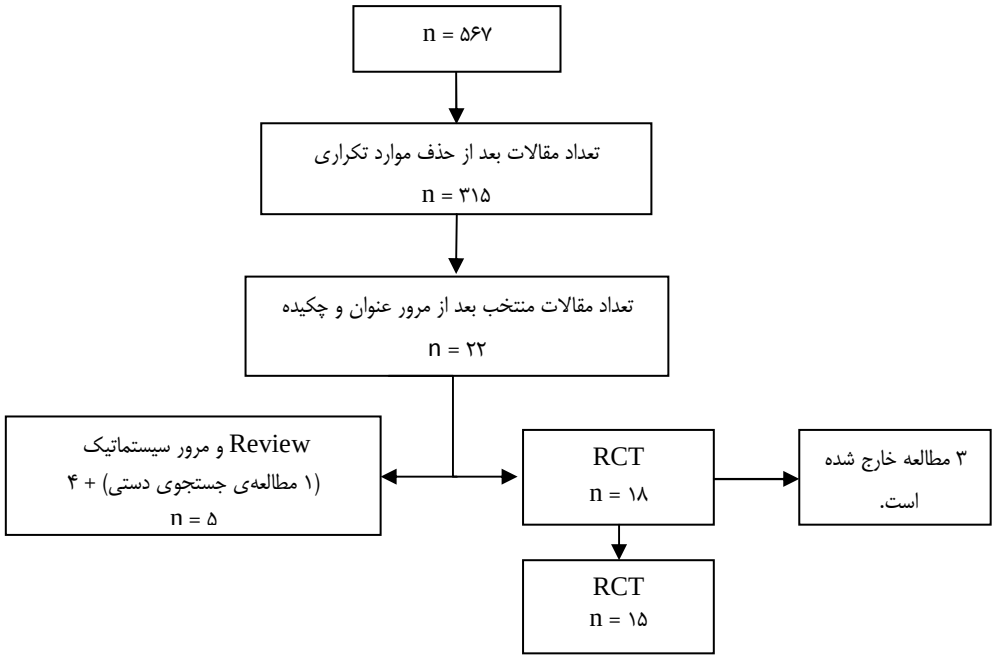
CIC در مقایسه با Fluticasone، Budesonide و Beclomethasone می‌باشد. نسبت‌های دوز ۱:۱ در این مقاله به معنای این است که از هر کدام از داروها با نسبت مساوی به بیماران داده می‌شود. اما نسبت دوز ۱:۲ به این معنی است که اگر CIC داده می‌شود، داروی مورد مقایسه‌ی آن دو بار در روز یا با نسبت دو برابر داده شود.

روش‌ها

مهم‌ترین بانک‌های اطلاعاتی الکترونیکی پزشکی شامل Web of science ،CINHAL ،Scopus Cochrane Library و Pubmed در نوامبر ۲۰۱۲ برای یافتن مطالعات RCT و مروری منظم با کلید واژه‌های « CIC or Ciclesonide or Alvesco or Pregnenedion» و «Persistent asthma or Asthma» (Title) جستجو شده است. در این راستا، www.crd.york.ac نیز برای یافتن مطالعات مرتبط بررسی و سپس رفرنس مقالات مرتبط به منظور یافتن مطالعات بیشتر جستجو شد. در شکل ۱ استراتژی جستجو نشان داده شده است.

معیارهای ورود و خروج

در جمعیت بیماران با آسم پایدار، داروی Ciclesonide با داروهای Fluticasone، Beclomethasone و Budesonide در مطالعات مرور سیستماتیک، RCT (Randomized controlled trial) یا مطالعات Crossover مقایسه شدند و مطالعاتی که پیامدهای اثربخشی و ایمنی را بررسی کرده بودند، وارد گردیدند. بیماران با COPD (Chronic obstructive pulmonary disease) و تشخیص‌های افتراقی آسم، دوره‌ی درمان کمتر از ۴ هفته، RCTهایی که بدون گروه مقایسه بودند، از معیارهای خروج در مطالعه‌ی حاضر بود.



شکل ۱. استراتژی جستجو

RCT: Randomized controlled trial

یافته‌ها

ارزیابی کیفیت مقالات: با استفاده از چک لیست، کیفیت مطالعات توسط دو نفر به طور مستقل بررسی شد. به منظور ارزیابی کیفیت مطالعه‌ی مروری منظم از چک لیست استاندارد CASP (Critical appraisal skills programme) و برای مطالعات RCT از معیارهای Jadad استفاده شد.

از ۵ مرور سیستماتیک ۳ مطالعه از کیفیت بالایی برخوردار بودند و ۲ مطالعه فقط نتایج در دسترس بود و امکان ارزیابی دقیق کیفیت آن‌ها وجود نداشت و نتایج آن‌ها با مقالات دارای کیفیت خوب مقایسه شد. مطالعات RCT نیز بر اساس معیار Jadad از ۰ تا ۵ به این ترتیب رتبه داده شدند: ۵ = High quality، ۴ = Good quality، ۳ = Fair quality، ۲ = Poor quality و ۱. اکثر مطالعات از کیفیت به نسبت خوبی برخوردار بودند. از بین مطالعات RCT فقط چکیده دو مطالعه در دسترس بود که نتایج آن‌ها گزارش شد (۱۴-۱۳). ۲ مطالعه نیز تنها عنوان در دسترس بود (۱۶-۱۵). در جدول‌های ۱ و ۲ ویژگی مقالات و کیفیت آن‌ها بیان شده است.

خلاصه‌ای از ویژگی‌های مقالات

همه‌ی مطالعات مروری مربوط به بیماران مبتلا به آسم به ویژه در کودکان یا بالغین بودند. یکی از این مطالعات با روش‌شناسی مرور گایدلاین‌ها و مطالعات ایمنی به بررسی اثر مصرف کورتیکو استروئیدها در ارتباط با سرکوب غدد فوق کلیوی و ضررهای بالینی ناشی از آن انجام شده بود و در نهایت، نتایج ۱۱ گزارش شامل ۶ مرور سیستماتیک و ۵ مطالعه‌ی RCT در آن تفسیر شده بود (۱۷). مرور سیستماتیک دیگری مربوط به گروه Cochrane library بود که ایمنی و اثربخشی Ciclesonide را با دیگر کورتیکواستروئیدها مقایسه می‌کرد و تعداد ۲۲ مطالعه‌ی RCT در آن بررسی شده بود (۱۸).

مطالعه‌ی دیگری نیز توسط Jonas و همکاران در مورد تمامی داروهای آسم انجام شد که از نتایج مربوط به CIC این مطالعه استفاده شده است (۱۹). تنها ۱ مرور به بررسی Ciclesonide با Budesonide پرداخته بود که طی تماس با نویسنده‌ی مقاله دریافت شد. این مطالعه‌ی مروری Ciclesonide را با Fluticasone مقایسه کرده بود (۲۰).

از ۱۵ مطالعه‌ی RCT، ۲ مطالعه در مقایسه با Beclomethasone (۲۲-۲۱)، ۳ مطالعه در مقایسه با Budesonide (۲۵-۲۳) و ۱۰ مطالعه در مقایسه با Fluticasone (۳۰-۲۶، ۱۶-۱۳، ۷) بودند. از بین این مطالعات، ۷ مطالعه‌ی RCT در مرور سیستماتیک Manning و همکاران (۲۷-۲۳، ۲۱) و ۱۱ مطالعه‌ی RCT نیز در مطالعه‌ی مروری Jonas و همکاران بررسی شده بودند (۳۰-۲۱، ۷). از ۲ مطالعه فقط عنوان در دسترس بود (۱۶-۱۵).

متن کامل ۲ مطالعه نیز به دلیل این که در کنفرانس‌ها ارایه شده بودند، در دسترس نبود و از چکیده‌ی آن‌ها استفاده شده بود (۱۴-۱۳).

در جدول ۳ مطالعات خروجی و دلیل خروج آن‌ها آمده است.

نتایج مطالعه در دو بخش ارزیابی ایمنی و اثربخشی بیان شده است.

۱- ایمنی

۱-۱ کاندیدیازیس دهان

بیشترین عارضه‌ی کورتیکو استروئیدها مربوط به کاندیدیازیس ناشی از مصرف دارو می‌باشد. مطالعه‌ی

Jonas و همکاران با متاآنالیز ۵ مطالعه‌ی RCT نشان داد که Ciclesonide کاندیدیازیس کمتری را ایجاد می‌کند (۰/۶۴، ۰/۱۷ CI ۹۵ درصد، ۰/۳۳ = OR یا Odd ratio). در شکل ۲، Frost plot این متاآنالیز آمده است (۱۹).

در نسبت دوز ۱:۱ و ۱:۲ اختلافی بین Ciclesonide با Budesonide در مطالعه‌ی مروری Manning و همکاران دیده نشده است (۱۸).

جدول ۱. ویژگی و ارزیابی کیفیت RCT

ردیف	رفرنس	نوع مطالعه	گروه مقایسه و دوز آن	نوع آسم	گروه سنی (سال)	دوره‌ی مطالعه	تعداد جمعیت	رتبه‌ی ارزیابی کیفیت	دوز معدل
۱	(۷)	RCT	(۸۰) VS FP HFA-CIC HFA-MDI MDI (۲۰۰)	ملایم تا متوسط	۱۲-۷۵	۲۴ هفته	۴۸۰	Good	بله Low
۲	(۲۱)	RCT	CIC VS BUD	متوسط تا شدید	۱۶-۷۵	۸ هفته	۳۱۹	Poor	.....
۳	(۲۲)	RCT	(۶۴۰) VS BDP HFA-CIC HFA-MDI MDI (۶۴۰)	متوسط تا شدید	≥ ۱۸	۱۲ ماه	۱۵۶۸	High	بله High
۴	(۲۳)	RCT	(۳۲۰) VS BUD CIC HFA-MDI DPI (۴۰۰)	ملایم تا شدید	۱۲-۷۵	۱۲ هفته	۳۹۹	Good	خیر Medium vs. Low
۵	(۲۴)	RCT	(۳۲۰) VS BUD CIC HFA-MDI DPI (۸۰۰)	شدید	۱۲-۱۷	۱۲ هفته	۴۰۳	Good	بله Medium
۶	(۲۵)	RCT	(۱۶۰) VS BUD CIC-MDI DPI (۴۰۰)	متوسط تا شدید	۶-۱۱	۱۲هفته	۶۲۱	Fair	بله Low
۷	(۲۶)	RCT	(۸۰) VS CIC HFA CIC HFA-MDI VS FP HFA- (۱۷۶) MDI (۱۶۰) MDI	ملایم تا متوسط	≥ ۱۲	۱۲ هفته	۸۰۸	Good	بله Low
۸	(۲۷)	RCT	(۳۲۰) VS FP -MDI CIC HFA DPI (۴۰۰)	متوسط	۱۲-۷۵	۱۲ هفته	۴۷۴	Good	بله Medium
۹	(۲۸)	RCT	(۶۴۰) VS FP BUD CIC HFA-MDI MDI (۶۶۰)	متوسط تا شدید	۱۲-۷۵	۶ ماه	۵۲۸	Fair	بله High
۱۰	(۲۹)	RCT	(۱۶۰) VS FP HFA CIC HFA-MDI MDI (۵۰۰)	گزارش نشده است	۱۷-۷۵	۱۲هفته	۱۱۱	Good	نه Low vs. medium
۱۱	(۳۰)	RCT	(۸۰) VS CIC HFA CIC HFA-MDI VS FP HFA- (۱۷۶) MDI (۱۶۰) MDI	ملایم تا شدید	۶-۱۱	۱۲هفته	۷۴۴	Good	بله Low

RCT: Randomized controlled trial; CIC: Ciclesonide; BUD: Budesonide; DPI: Dry powder inhaler
MDI: Metered dose inhaler; HFA: Albuterol sulfate inhalation aerosol; FP: Fluticasone propionate
BDP: Beclomethasone dipropionate

جدول ۲. ویژگی و ارزیابی کیفیت مرور سیستماتیک

ردیف	نام نویسنده و سال	نوع مطالعه	معیار ورود و خروج	کیفیت	انجام متاآنالیز
۱	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (۱۷)	Review	Health technology assessments, systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials, guidelines outcomes: Adrenal suppression, growth suppression, acute adrenal crisis, long term clinical outcomes(clinical meaningfulness),serious adverse events, adrenal insufficiency, any adverse event, withdrawals due to adverse events	قابل قبول	خیر
۲	Manning و همکاران (۱۸)	Systematic review	RCT یا مطالعات Crossover که داروی Ciclesonide را با Beclomethasone، Budesonide و Fluticasone مقایسه کرده باشد. معیار خروج: بیماران مبتلا به COPD و تشخیص‌های افتراقی آسم، دوره‌ی درمان کمتر از ۴ هفته، کارآزمایی بالینی‌هایی که بدون گروه مقایسه باشند.	قابل قبول	بله
۳	Jonas و همکاران (۱۹)	Systematic review	For efficacy and effectiveness, randomized controlled trials of at least 6 weeks duration (n = 40) and good -quality systematic reviews • For adverse events/safety, randomized controlled trials of at least 6 weeks (N = 40) and observational studies of at least 6 months duration (N = 100)	قابل قبول	بله
۴	Kokot و همکاران (۲۰)	Systematic review	Inclusion :Randomized clinical trials, with or without blinding ,Studies published in Polish, English, French or German, Studies published as full texts or conference abstracts Exclusion: <12 years of age Treatment lasting = 4 weeks Inpatient treatment Less than 10 patients Non-randomized trials	فقط نتایج منتشر شده است.	بله CIC VS FP

RCT: Randomized controlled trial; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CIC: Ciclesonide
BUD: Budesonide; FP: Fluticasone propionate

جدول ۳. مطالعات خروجی و دلیل خروج

دلیل خروج مطالعات	رفرنس مطالعات خروجی
ناکافی بودن دوره‌ی درمان (کمتر از ۴ هفته)	Agertoft و Pedersen (۳۱)
نامناسب بودن نوع مداخله	Derom و همکاران (۳۲)
ناکافی بودن دوره‌ی درمان	Quon و همکاران (۳۳)

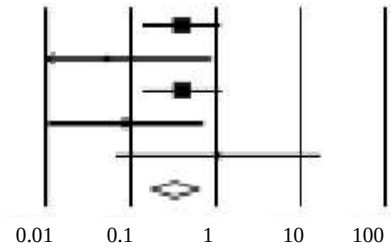
در نسبت دوز ۱:۱ و ۱:۲ اختلافی بین CIC با BUD (Budesonide) در مطالعه‌ی مروری Manning و همکاران مشاهده نشده است (۱۸).

در مطالعه‌ی مروری Kokot و همکاران به منظور مقایسه‌ی Ciclesonide با Fluticasone و Budesonide فقط نتایج گزارش شده بود و چون

کیفیت این دو مطالعه به طور دقیق مشخص نشد، نتایج آن در مقایسه با مطالعات با کیفیت، به این صورت بود که در نسبت دوز ۱:۱ Ciclesonide، کاندیدیازیس کمتری را نسبت به Fluticasone ایجاد می‌کرد (۰/۵۶، ۰/۱۷) ۰/۳۱ = RR (۲۰). در همین نسبت دوز اختلاف معنی‌داری بین Ciclesonide با Budesonide وجود نداشت (۵/۵۶، ۰/۰۵) ۰/۵۱ = RR و در نسبت دوز ۱:۲ نیز اختلاف معنی‌داری دیده نشده است (۴/۱۵، ۰/۴۳) ۱/۳۳ = RR (۲۰). در مقایسه با Beclomethasone این پیامد در مطالعات بررسی نشده است. با مراجعه به اصل مقالات، درصد این عارضه در هر دو داروی Ciclesonide و Fluticasone محاسبه شد و در جدول ۴ ارایه گردید. از مطالعه‌ی Dusser و همکاران نیز فقط چکیده در دسترس بود و از اطلاعات موجود در چکیده استفاده شد (۱۳).

FP VS. CIC odds ratio for oral candidacies .THRUSH					
Study name	Statistic for each study				
	OR	Lower limit	Upper limit	Z value	P value
Bateman 2008	0.400	0.141	1.138	-1.717	0.086
Boulet 2007	0.052	0.003	0.898	-2.034	0.042
Dahl2010	0.404	0.140	1.166	-1.676	0.094
Lipworth2005	0.087	0.010	0.720	-2.264	0.024
Pedersone 2009	1.048	0.065	16.851	0.033	0.974
	0.325	0.166	0.639	-3.260	0.001

Odds ratio and 95% CI



Result for heterogeneity among studies			
Q- value	d.f	p. value	I.squared
4.082539064	4	0.394950636	2.021758103

شکل ۲. نتایج متاآنالیز کاندیدیازیس دهانی (۱۹)

جدول ۴. درصد عارضه‌ی کاندیدیازیس دهانی در مقایسه بین Ciclesonide با Fluticasone

نام مطالعه	کاندیدیازیس FP (درصد)	کاندیدیازیس CIC (درصد)
Dahl و همکاران (۷)	۵/۰۰	۲/۱۰
Dusser و همکاران (۱۳)	۷/۸۰	۳/۱۰
Boulet و همکاران (۲۸)	۴/۷۰	۰/۷۸
Bateman و همکاران (۲۹)	۴/۸۰	۲/۰۰
Pedersen و همکاران (۳۴)	۰/۴۰	۰/۳۹
Lipworth و همکاران (۳۵)	۲۴/۰۰	۲/۴۰
مجموع	۷/۷۸	۱/۸۰

CIC: Ciclesonide; FP: Fluticasone propionate

۲-۱ سرکوب محور HPA (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal)

استفاده‌ی طولانی مدت و دوزهای بالای کورتیکو استروئیدها می‌تواند باعث ایجاد عارضه‌ی جانبی سیستمیک مثل سرکوب آدرنال شود (۳۶). این عارضه در نتیجه‌ی کمبود سطح کورتیزول در اثر سرکوب محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال ایجاد می‌شود که از طریق اندازه‌گیری سطح کورتیزول سرم و ادرار قابل شناسایی است (۳۷).

در مطالعه‌ی مروری منظم که توسط عاملین دارو و تکنولوژی در کانادا (Canadian agency for drugs and technologies in health یا CADTH) درباره‌ی سرکوب غدد فوق کلیوی و ضررهای بالینی ناشی از مصرف کورتیکو استروئید با روش‌شناسی مرور گایدلاین‌ها و مطالعات ایمنی انجام شد (۱۷)، نتایج نشان داد مطالعه‌ای که این پیامد را با گروه Beclomeyhasone و Budesonide مقایسه کرده باشد، مشاهده نشده است. سه مطالعه کاهش سطح کورتیزول را بین دو داروی Ciclesonide با Fluticasone مقایسه کرده‌اند که دو مطالعه جزء خروجی‌های مطالعه‌ی حاضر می‌باشد (۳۲-۳۱).

مطالعه‌ی دیگر مرور سیستماتیک Dyer و همکاران می‌باشد که دو مطالعه را بررسی کرده است (۳۸). در یکی از این مطالعات، فقط چکیده‌ی آن منتشر شده بود و هیچ اختلاف معنی‌داری در کاهش سطح کورتیزول Ciclesonide نسبت به زمان پایه مشاهده نشد، اما Fluticasone کاهش معنی‌داری را در این خصوص نشان داد. در این مطالعه این دو دارو به طور مستقیم با هم مقایسه نشدند. مطالعه‌ی دوم در مقایسه‌ی بین Ciclesonide ۸۰۰ µg/day و Fluticasone ۱۰۰۰ µg/day به طور معنی‌داری این کاهش در Fluticasone بیشتر از Ciclesonide بوده است (۲/۰-۱/۱: CI ۹۵ درصد).

در مطالعه‌ی مروری Manning و همکاران نیز یک مطالعه برای مقایسه‌ی Ciclesonide با Budesonide در نسبت دوز ۱:۱ برای تغییرات سطح کورتیزول ادرار گزارش شده بود که اختلافی مشاهده نشده بود (۱۸). شواهد مستقیمی در مقایسه با Beclomethasone دیده نشده است.

۳-۱ تأثیر روی رشد

در مقایسه‌ی Ciclesonide با Beclomethasone و Fluticasone هیچ مطالعه‌ای این پیامد را بررسی

نکرده است.

در مقایسه‌ی Ciclesonide با Budesonide تنها یک مطالعه نشان داد که افزایش قد در گروه Ciclesonide بیشتر از Budesonide است و اختلاف بین گروه‌ها برابر با ۰/۴۸۱ سانتی‌متر می‌باشد (P = ۰/۰۰۲۵) (۲۵).

۲- اثربخشی

۲-۱ کاهش حمله‌ی آسمی که نیاز به مصرف کورتیکو استروئید دارد

حمله‌ی آسمی یعنی بدتر شدن علایم آسم و کاهش عملکرد ریه که نیازمند مصرف استروئیدهای خوراکی می‌باشد (۲۸). ۴ RCT در مطالعه‌ی مروری Jonase و همکاران وارد متاآنالیز شد (۱۹) و نتایج متاآنالیز نشان داد که تفاوتی در این پیامد بین Ciclesonide و Fluticasone وجود ندارد (R = ۰/۹۶ (۰/۵۰، ۱/۸۷)).

در شکل ۳ نتایج این متاآنالیز آمده است.

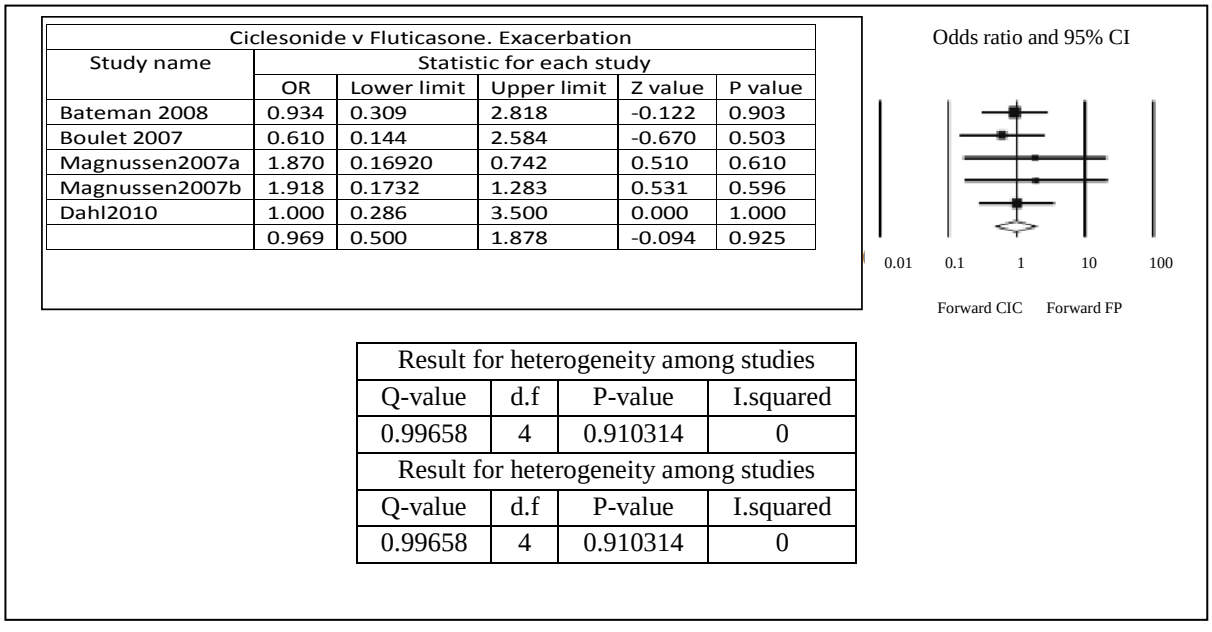
در مطالعه‌ی Manning و همکاران در مقایسه‌ی بین Budesonide با داروی Ciclesonide نیز تفاوتی بین این داروها مشاهده نشده بود (۰/۱۲ ،۷۳/۵۶) RR = ۳/۰۲ (۱۸).

در ۲ مطالعه‌ی RCT اختلاف معنی‌داری بین Ciclesonide با Budesonide و Fluticasone در حمله‌ی آسمی (بدون تعیین تعریف آن) گزارش نشده بود (۲۹، ۲۴). مطالعه‌ای که این پیامد را در گروه Beclomethasone مقایسه کرده باشد، دیده نشده است.

۲-۲ فعالیت ریه

تغییرات FEV_1 از زمان پایه

طالعه‌ی مروری Manning و همکاران با متاآنالیز ۴ مطالعه نشان داد که اختلافی بین دو داروی Ciclesonide و Budesonide در میانگین تغییرات FEV_1 از زمان پایه در نسبت دوز ۱:۱ وجود ندارد (۰/۱۱، ۰/۰۶-) R = ۰/۰۳. همچنین نتایج متاآنالیز ۵ مطالعه در نسبت دوز ۱:۲ نیز اختلافی را نشان نداد (۰/۰۰، ۰/۰۵-) R = -۰/۰۲.



شکل ۳. متاآنالیز حمله‌ی آسمی (۱۹)

تنها یک مطالعه این پیامد را با گروه Beclomethasone مقایسه کرده است. این مطالعه توسط Adachi و همکاران انجام شد و در نسبت دوز ۱:۱ و ۱:۲ اختلاف معنی‌داری بین این دو دارو مشاهده نشده بود (۲۲).

در مقایسه‌ی بین Ciclesonide با Fluticasone در نسبت دوز ۱:۱، نتیجه‌ی ۵ مطالعه نشان داد که اختلافی در این پیامد بین این دو دارو وجود نداشت (۰/۰۱، ۰/۰۴-) R = ۰/۰۲-. یک مطالعه‌ی دیگر در این مطالعه دیده شد که آن مطالعه نیز ارتباط معنی‌داری را گزارش نمی‌کرد (۰/۰۲۷ ± ۰/۰۵۳).

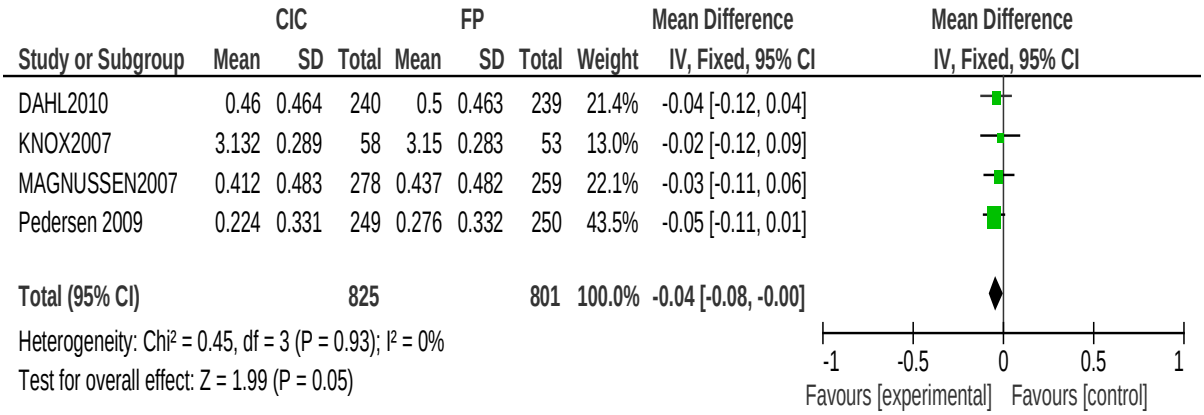
در این مطالعه ۴ مطالعه‌ی RCT در نسبت دوز ۱:۲ در مقایسه‌ی بین Ciclesonide با Fluticasone دیده شد که با کمک نرم‌افزار Review manager متاآنالیز گردید. نتایج متاآنالیز در شکل ۴ آمده است و نشان می‌دهد که اختلاف معنی‌داری بین این دو دارو در تغییرات FEV_1 از زمان پایه از نظر بالینی وجود ندارد.

تغییرات Morning PEF از زمان پایه

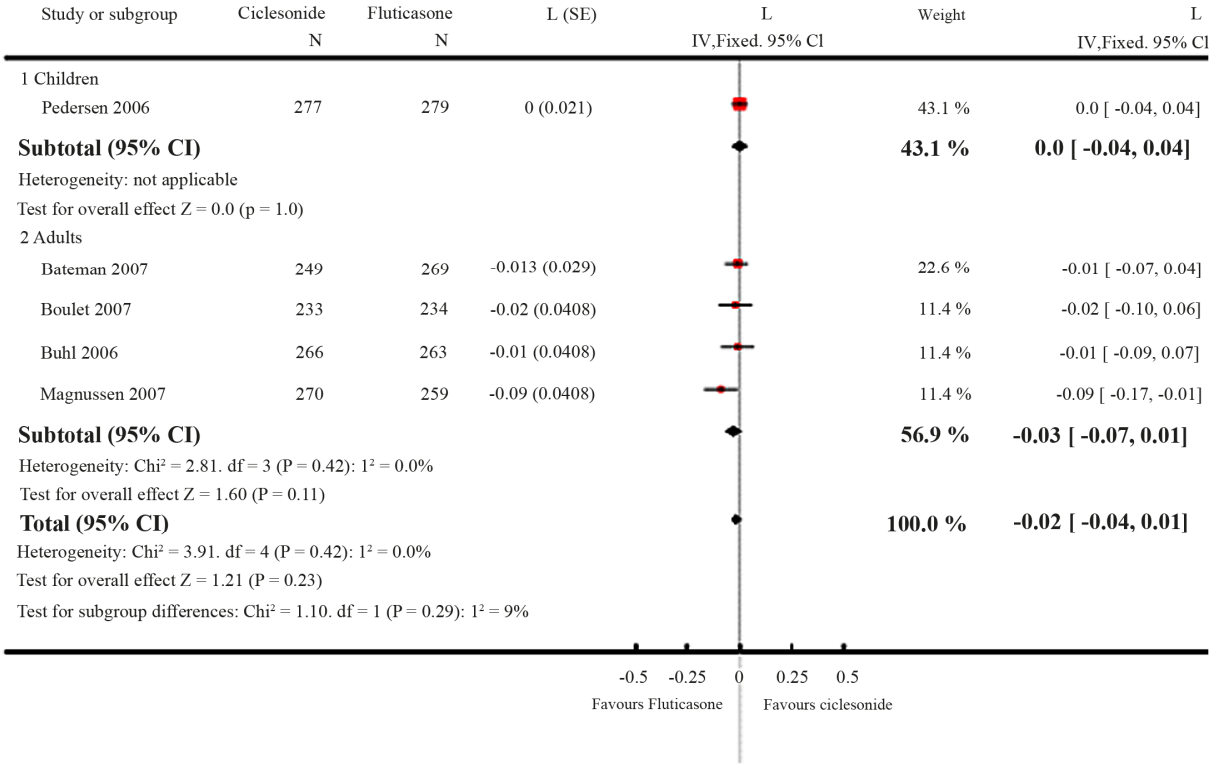
نتایج متاآنالیز ۴ RCT در مطالعه‌ی مروری Manning و همکاران در مقایسه‌ی Ciclesonide با Budesonide در نسبت دوز ۱:۱ نشان داد که میانگین تغییرات PEF صبح از زمان پایه در Ciclesonide بیشتر از Budesonide می‌باشد، اما این مقدار از نظر بالینی دارای اهمیت نمی‌باشد (۱۰/۶۱، ۰/۱۲) L/min ۵/۳۷ (۱۸). ۱ مطالعه‌ی RCT دیگر این پیامد را اندازه‌گیری نمود و نتایج آن نشان داد که تفاوتی بین این دو دارو وجود ندارد (۰/۲۳- = CI) (۲۳).

در نسبت دوز ۱:۲ تفاوت معنی‌داری در نتایج متا آنالیز ۴ مطالعه مشاهده نشده است (۵/۱۹، ۵/۰۵-) R = ۰/۰۷. مطالعه‌ی RCT جدیدی در این نسبت دوز در جستجوهای مطالعه‌ی حاضر مشاهده نشده است.

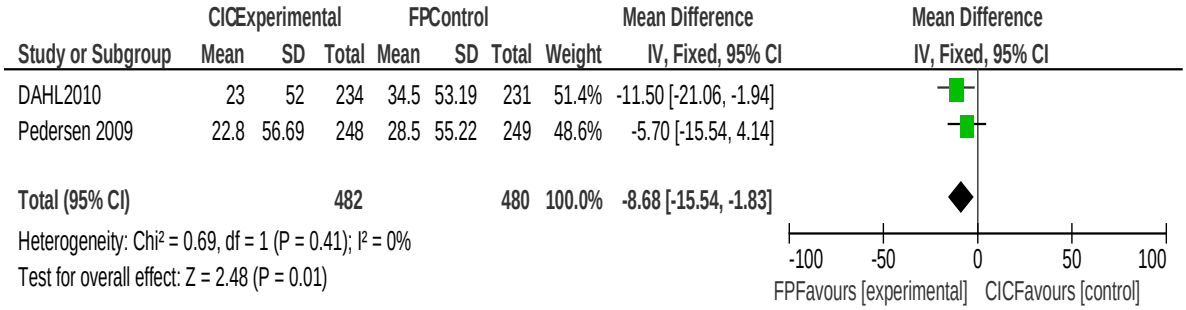
در مقایسه‌ی بین Ciclesonide با Fluticasone، میانگین تغییرات Morning PEF در ۴ مطالعه‌ی گزارش شده است. در شکل ۵ نتایج متاآنالیز Manning و همکاران نشان داده شده است و اختلافی بین این دو دارو در نسبت دوز ۱:۱ وجود ندارد (۵/۵۳، ۴/۷۱-) R = ۰/۴۱ و و در نسبت دوز ۱:۲ در ۲ مطالعه‌ی مروری Manning و همکاران (۱۸) و Kokot و همکاران مطالعه‌ای گزارش نشده است (۲۰، ۱۸).



شکل ۴. تغییرات FEV_1 (**Forced expiratory volume in 1 second**) از زمان پایه در نسبت دوز ۱:۲



شکل ۵. نتایج متاآنالیز Morning Peak expiratory flow (PEF) و مقایسه‌ی Ciclesonide با Fluticasone در نسبت دوز ۱:۱ (۱۸)



شکل ۶. میانگین تغییرات Morning Peak expiratory flow (PEF)در مقایسه‌ی بین Ciclesonide با Fluticasone در نسبت دوز ۱:۲

۲ مطالعه در نسبت دوز ۱:۲ در مطالعه‌ی حاضر یافت شده است که با انجام متاآنالیز این ۲ مطالعه، مشاهده شد که Fluticasone مقدار PEF صبح را بیشتر می‌کند؛ اما این مقدار از نظر بالینی اهمیتی ندارد و در واقع، این پیامد در این دو دارو معادل هم می‌باشد. شکل ۶ نتایج متاآنالیز این پیامد را نشان می‌دهد.

مطالعه‌ی مروری Kokot و همکاران نیز اختلافی بین Ciclesonide با Fluticasone و Budesonide گزارش نکرده است (۲۰).

۳-۲ کیفیت زندگی مرتبط با سلامتی

در مقایسه‌ی بین Ciclesonide با Budesonide در نسبت دوز ۱:۲، دو مطالعه‌ی RCT این پیامد را گزارش کردند (۲۵-۲۴) که هر دو در مطالعه‌ی مروری Manning و همکاران متاآنالیز شده بودند و

نتایج نشان داد که اختلافی بین این دو وجود ندارد (۰/۰۹، ۰/۰۹-) R = ۰/۰۰. در مطالعه‌ی مروری Kokot و همکاران نیز در نسبت دوز ۱:۱ اختلافی مشاهده نشده بود (۲۰).

مقایسه‌ی CIC با FP نتایج متاآنالیز ۲ مطالعه در نسبت دوز ۱:۱ نشان داد که Ciclesonide کیفیت زندگی را بهبود می‌بخشد (۱۸). شکل ۷ این نتیجه را نشان می‌دهد.

در مطالعه‌ی Kokot و همکاران نیز خلاصه‌ی نتایج سه مطالعه در نسبت دوز ۱:۱ نشان داد که کیفیت زندگی در گروه Ciclesonide بالاتر است (۰/۰۱۹، ۰/۰۴۰) R = ۰/۱۲؛ اما در دوز ۱:۲ اختلافی دیده نشده است (۲۰).

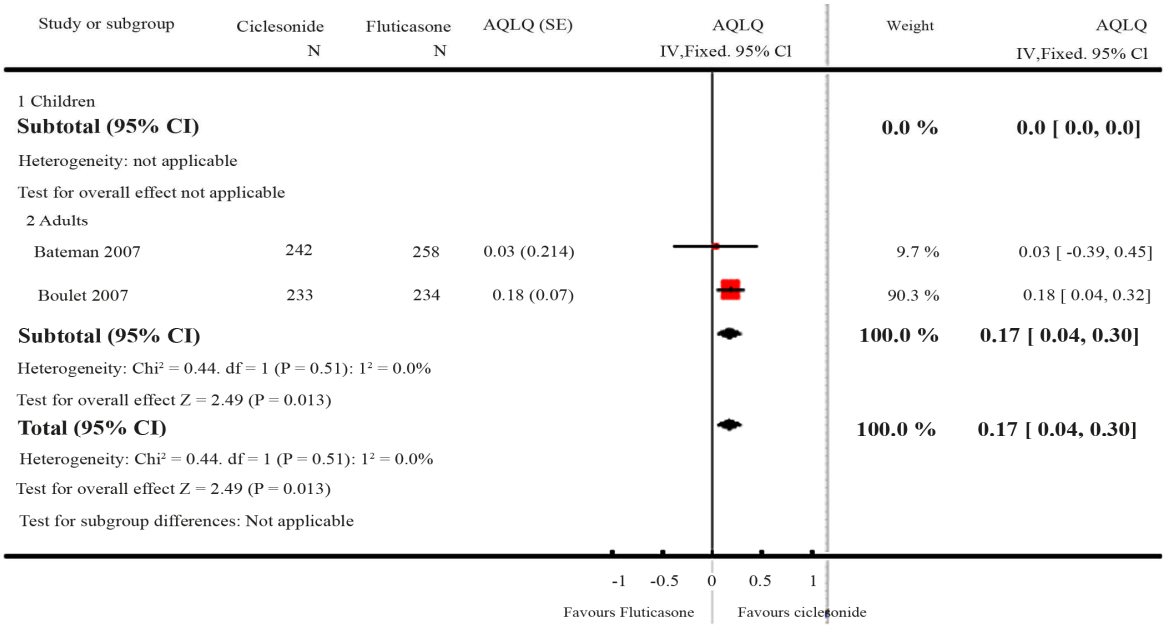
۲-۴ روزهای عدم مصرف Rescue medicine و رتبه‌ی علایم آسم

این پیامد در همه‌ی مطالعات به جز یک مطالعه‌ی مروری (۱۷) و یک مطالعه‌ی RCT گزارش شده است (۲۲) و تفاوتی بین Ciclesonide با Budesonide و Fluticasone از نظر آماری مشاهده نشده است.

۲-۵ روزهای بدون علامت (Symptoms free day یا SFD)

در مطالعه‌ی مروری Manning و همکاران در مقایسه‌ی Ciclesonide با Fluticasone در نسبت دوز ۱:۱ اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (۱۸). در مطالعه‌ی Kokot و همکاران نیز در نسبت دوز ۱:۱ نتایج ۴ مطالعه و در نسبت دوز ۱:۲ نتایج ۲ مطالعه اختلاف معنی‌داری در این پیامد بین این دو دارو گزارش نکرده بود (۲۰).

۴ مقاله از RCTهای مورد بررسی، از مطالعات ورودی به این مطالعه بود (۲۹-۲۶). مقایسه‌ی بین Ciclesonide با Budesonide در نسبت دوز ۱:۲ در مطالعه‌ی Kokot و همکاران با مرور ۲ مطالعه دیگر، حاکی از عدم وجود اختلاف معنی‌داری در این پیامد بود (۲۰).



شکل ۷. نتیجه‌ی متاآنالیز کیفیت زندگی و مقایسه‌ی بین Ciclesonide با Fluticasone در نسبت دوز ۱:۱ (۱۸)

بحث

بیشترین عارضه‌ی کورتیکو استروئیدها مربوط به کاندیدیازیس ناشی از مصرف دارو می‌باشد. مقایسه‌ی بین Ciclesonide با Fluticasone نشان می‌دهد که Ciclesonide نسبت به Fluticasone کاندیدیازیس دهان کمتری ایجاد می‌کند (۱/۸ درصد در مقابل ۷/۷۸ درصد). در مقایسه‌ی بین Ciclesonide با Budesonide تفاوتی دیده نشد و در مطالعات این پیامد در گروه Beclomethasone مقایسه نشده بود. Ciclesonide به ویژه برای افرادی که از کاندیدیازیس دهانی رنج می‌برند، می‌تواند مفید باشد. شستشوی دهان بعد از مصرف دارو می‌تواند این عارضه را کاهش دهد.

استفاده‌ی طولانی مدت و افزایش دوز در موارد شدید آسم می‌تواند باعث ایجاد عارضه‌ی جانبی سیستمیک مثل سرکوب HPA شود (۳۱). Ciclesonide در دوزهای بالا، اثر کمتری روی سرکوب HPA نسبت به Fluticasone دارد؛ اما شواهد کافی در این زمینه در دسترس نبود. در مقایسه با Beclomethasone، شواهد مستقیمی وجود نداشت. تنها یک مطالعه برای مقایسه‌ی Ciclesonide با Budesonide در نسبت دوز ۱:۱ برای تغییرات سطح کورتیزول ادرار گزارش شده بود که اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

در مقایسه‌ی Ciclesonide با Beclomethasone و Fluticasone، هیچ کدام از مطالعات پیامد اثر دارو بر روی رشد را بررسی نکردند. مقایسه‌ی Ciclesonide با Budesonide نشان داد که افزایش قد در گروه Ciclesonide بیشتر از Budesonide است و اختلاف بین گروه‌ها برابر با ۰/۴۸۱ سانتی‌متر بود.

کاهش تراکم معدنی استخوان در مطالعات گزارش نشده بود و عارضه‌ی گلوکوما و کاتاراکت نیز در یک مطالعه در مقایسه با Beclomethasone بررسی شده بود که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها وجود نداشت.

Ciclesonide در مقایسه با Budesonide و Beclomethasone در ایجاد عوارض مشابه بود. Beclomethasone معادل Budesonide بود و تفاوتی بین این دو دارو از نظر عملکرد فعالیت ریه (PEF و FEV_1)، کیفیت زندگی مرتبط با سلامتی، رتبه‌ی علایم آسم، تغییر در مصرف B_2 آگونیست وجود نداشت (۳۹).

در مقایسه‌ی Ciclesonide با Fluticasone نتایج متاآنالیز دو مطالعه نشان داد که Ciclesonide کیفیت زندگی را بهبود می‌بخشد. دیگر پیامدهای اثربخشی بین داروها مشابه بود. در مطالعه‌ی مروری Jonase و همکاران (۱۹) نتایج متاآنالیز نشان داد که تفاوتی در حمله‌ی آسمی که نیازمند مصرف کورتیکو استروئید است، بین Ciclesonide و Fluticasone وجود ندارد (۱/۸۷، ۰/۵۰) OR = ۰/۹۶. بین Ciclesonide با Budesonide نیز اختلافی در این پیامد دیده نشده است. مطالعه‌ای که این پیامد را با Beclomethasone مقایسه کرده باشد، مشاهده نشد.

در نسبت دوز ۱:۲ میانگین تغییرات PEF صبح از زمان پایه در گروه Budesonide بیشتر از Ciclesonide بود که از لحاظ بالینی دارای اهمیت نبود. در نسبت دوز ۱:۱ نیز تفاوتی دیده نشد. در مقایسه با Fluticasone نیز در نسبت دوز ۱:۱ تفاوتی وجود نداشت. همچنین در نسبت دوز ۱:۲ میانگین تغییرات در گروه Fluticasone بیشتر بود، اما از لحاظ بالینی اهمیتی نداشت.

روزهای عدم مصرف Rescue Medicine و رتبه‌ی علایم آسم در همه‌ی مطالعات به جز ۱ مطالعه‌ی مروری (۱۷) و ۱ مطالعه‌ی RCT گزارش شده بود (۲۲) و تفاوتی بین CIC با BUD و FP از نظر آماری مشاهده نشد. روزهای بدون علامت در مقایسه‌ی CIC با FP در نسبت دوز ۱:۱ و ۱:۲ اختلافی نداشت و مقایسه‌ی بین CIC با BUD در مرور ۲ مطالعه نشان می‌دهد که اختلاف معنی‌داری در این پیامد وجود ندارد (۲۰).

ایمنی و اثربخشی داروی Ciclesonide مشابه Budesonide و Beclomethasone می‌باشد. البته شواهد کافی در مورد مقایسه‌ی این دارو با Beclometasone وجود ندارد و نتایج باید با احتیاط بیان شوند. تفاوت Ciclesonide با Fluticasone در بهبود کیفیت زندگی و کاهش کاندیدیازیس دهانی و عدم تأثیر نامطلوب روی سطح کورتیزول سرم می‌باشد. باید مطالعاتی انجام شوند که عارضه‌های بلند مدت را نیز بین این داروها ارزیابی کنند.

تشکر و قدردانی

این مطالعه در قالب طرح تحقیقاتی شماره‌ی ۹۱۲۸۰/م/۲۴۱ در مؤسسه‌ی ملی تحقیقات سلامت و با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فن‌آوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی انجام گرفت. از کلیه‌ی افرادی که در جمع‌آوری و تدوین اطلاعات کمک کردند، به ویژه سرکار خانم سیده زهره موسوی‌نژاد (دانشجوی رشته‌ی HTA) که در قسمت جستجو و ارزیابی کیفیت مطالعات همکاری داشتند، تقدیر و تشکر می‌گردد.

References

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy 2004; 59(5): 469-78.
2. Asher MI. Recent perspectives on global epidemiology of asthma in childhood. Allergol Immunopathol (Madr) 2010; 38(2): 83-7.
3. Braman SS. The global burden of asthma. Chest 2006; 130(1 Suppl): 4S-12S.
4. Heidarnia MA, Entezari A, Moein M, Mehrabi Y, Pourpak Z. Prevalence of asthma symptom in Iran: a meta-analysis. Pajouhesh Dar Pezeshki 2007, 31(3): 217-25. [In Persian].
5. Fazlollahi M, Moein M. National guidelines for asthma. Tehran, Iran: Ministry of Health and Medical Education, Deputy of Health, Center for Non-Communicable Diseases Control, National Committee of Asthema; 2009. [In Persian].
6. Adams NP, Jones PW. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews. Respir Med 2006; 100(8): 1297-306.
7. Dahl R, Engelstatter R, Trebas-Pietras E, Kuna P. A 24-week comparison of low-dose ciclesonide and fluticasone propionate in mild to moderate asthma. Respir Med 2010; 104(8): 1121-30.
8. Buston KM, Wood SF. Non-compliance amongst adolescents with asthma: listening to what they tell us about self-management. Fam Pract 2000; 17(2): 134-8.
9. Lasserson TJ, Cates CJ, Jones AB, Steele EH, White J. Fluticasone versus HFA-beclomethasone dipropionate for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2005; (4): CD005309.
10. Newman S, Salmon A, Nave R, Drollmann A. High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma. Respir Med 2006; 100(3): 375-84.
11. Vogelmeier CF, Hering T, Lewin T, Sander P, Bethke TD. Efficacy and safety of ciclesonide in the treatment of 24,037 asthmatic patients in routine medical care. Respir Med 2011; 105(2): 186-94.

12. Berger WE. Ciclesonide: a novel inhaled corticosteroid for the treatment of persistent asthma–a pharmacologic and clinical profile. Therapy 2005; 2(2): 167-78.
13. Dusser D, McGoldrick H, Pieters WR, Luengo M, Hellwig M, Engelstatter R. Comparable efficacy of ciclesonide and fluticasone propionate and lower incidence of oropharyngeal candidiasis with ciclesonide in patients with well controlled moderate to severe persistent asthma. European Respiratory Journal 2007, 30(Suppl 51): 351s.
14. Stoica IG, Archip M, Babu M. Ciclesonide once daily (80 mg/d, 160 mg/d) versus fluticasone propionate twice daily (250 mg/d) in the treatment of patients with persistent asthma. Proceedings of the European Respiratory Society Annual Congress; 2010 Sep 18-22; Barcelona, Spain.
15. Bladgen M, Rozen D, Vereecken G, Gruss C, Lawo J, Engelstaetter R. Comparison of ciclesonide 160 mu g once daily with fluticasone propionate 250 mu g twice daily in maintenance therapy of patients with stable asthma. Allergy 2007; 62(Supplement s83): 144.
16. Tamm M, Dusser D, Fernandez J, Hellwig M, Engelstaetter R. Efficacy and tolerability of ciclesonide compared with fluticasone propionate in patients with well-controlled moderate to severe persistent asthma. Allergy 2007; 62(Supplement s83): 144.
17. Adrenal suppression and clinical harms by inhaled corticosteroids: a review of safety and guidelines. Ottawa, Ontario: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011.
18. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2008; (2): CD007031.
19. Jonas DE, Wines RCM, DelMonte M, Amick HR, Wilkins TM, Einerson BD, et al. 2011.
20. Kokot M, Wojciechowski P, Stozek A, Rogoz A, Rys P, Plisko R, et al. A comparison of clinical efficacy and safety of ciclesonide with fluticasone in 1:1 and 1:2 dose ratios in the treatment of bronchial asthma (systematic review and meta-analisys). Value in Health 2010; 13(7): A319-A20.
21. Kokot M, Wojciechowski P, Stozek A, Rogoz A, Rys P, Plisko R, et al. A comparison of clinical efficacy and safety of ciclesonide with budesonide in 1:1 and 1:2 dose ratios in the treatment of bronchial asthma (systematic review and meta-analisys). Value in Health 2010; 13(7): A319-A20.
22. Adachi M, Ishihara K, Inoue H, Kudo K, Takahashi K, Morita Y, et al. Efficacy and safety of inhaled ciclesonide compared with chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate in adults with moderate to severe persistent asthma. Respirology 2007; 12(4): 573-80.
23. Chylack LT, Jr., Gross GN, Pedinoff A. A randomized, controlled trial to investigate the effect of ciclesonide and beclomethasone dipropionate on eye lens opacity. J Asthma 2008; 45(10): 893-902.
24. Ukena D, Biberger C, Steinijans V, von B, V, Malek R, Weber HH, et al. Ciclesonide is more effective than budesonide in the treatment of persistent asthma. Pulm Pharmacol Ther 2007; 20(5): 562-70.
25. Vermeulen JH, Gyurkovits K, Rauer H, Engelstatter R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. Respir Med 2007; 101(10): 2182-91.
26. von BA, Engelstatter R, Minic P, Sreckovic M, Garcia Garcia ML, Latos T, et al. Comparison of the efficacy and safety of ciclesonide 160 microg once daily vs. budesonide 400 microg once daily in children with asthma. Pediatr Allergy Immunol 2007; 18(5): 391-400.
27. Magnussen H, Hofman J, Staneta P, Lawo JP, Hellwig M, Engelstatter R. Similar efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in patients with persistent asthma. J Asthma 2007; 44(7): 555-63.
28. Boulet LP, Bateman ED, Voves R, Muller T, Wolf S, Engelstatter R. A randomized study comparing ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate persistent asthma. Respir Med 2007; 101(8): 1677-86.
29. Bateman ED, Linnhof AE, Homik L, Freudensprung U, Smau L, Engelstatter R. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma. Pulm Pharmacol Ther 2008; 21(2): 264-75.
30. Knox A, Langan J, Martinot JB, Gruss C, Hafner D. Comparison of a step-down dose of once-daily ciclesonide with a continued dose of twice-daily fluticasone propionate in maintaining control of asthma. Curr Med Res Opin 2007; 23(10): 2387-94.
31. Agertoft L, Pedersen S. Lower-leg growth rates in children with asthma during treatment with ciclesonide and fluticasone propionate. Pediatr Allergy Immunol 2010; 21(1 Pt 2): e199-e205.
32. Derom E, Louis R, Tiesler C, Engelstaetter R, Joos GF. Comparison of systemic and clinical effects of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in moderate to severe asthma. Proceedings of the American Thoracic Society

International Conference; 2008 May 16-21; Toronto, ON, Canada.
33. Quon BS, Fitzgerald JM, Lemiere C, Shahidi N, Ducharme FM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2010; (12): CD007524.
34. Pedersen S, Engelstatter R, Weber HJ, Hirsch S, Barkai L, Emeryk A, et al. Efficacy and safety of ciclesonide once daily and fluticasone propionate twice daily in children with asthma. Pulm Pharmacol Ther 2009; 22(3): 214-20.
35. Lipworth BJ, Kaliner MA, LaForce CF, Baker JW, Kaiser HB, Amin D, et al. Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adults with mild-to-moderate persistent asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 94(4): 465-72.
36. Molimard M, Girodet PO, Pollet C, Fourrier-Reglat A, Daveluy A, Haramburu F, et al. Inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: prevalence and clinical presentation. Drug Saf 2008; 31(9): 769-74.
37. Goldbloom E, Ahmet A. Adrenal suppression: An under-recognized complication of a common therapy. Paediatr Child Health 2010; 15(7): 411-2.
38. Dyer MJ, Halpin DM, Stein K. Inhaled ciclesonide versus inhaled budesonide or inhaled beclomethasone or inhaled fluticasone for chronic asthma in adults: a systematic review. BMC Fam Pract 2006; 7: 34.
39. Adams N, Bestall JM, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus budesonide for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2002; (1): CD003530.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 03.01.2014
Vol. 32, No. 278, 3rd Week, May 2014
Accepted: 27.03.2014

The Effectiveness and Safety of Ciclesonide versus Fluticasone, Budesonide, and Beclomethasone in Treatment of Persistent Asthma: A Comprehensive Review of Literature

Zahra Zali MSc[1], Ali Akbari-Sari PhD[2], Bahareh Yazdizadeh MD[3], Alireza Hosseini MD[4], Seyed Ahmad Tabatabaei MD[5]

Review Article

Abstract

Background: Ciclesonide is a lung-activated inhaled corticosteroid that provides effective control of persistent asthma. This study aimed to evaluate the safety and effectiveness of this drug compared to commonly used drugs including fluticasone, budesonide or beclomethasone.

Methods: The major medical electronic databases including Scopus, Web of Science, CINHAL, Cochrane Library and PubMed were searched in November 2012.

Findings: 567 articles were found. After exclusion of duplicates and irrelevant articles, 11 randomized controlled trials (RCTs) and 5 systematic reviews were included. No significant difference was found between ciclesonide (CIC) with fluticasone propionate (FP), budesonide (BUD) and beclomethasone dipropionate (BDP) in lung function [forced expiratory volume in 1 second (FEV1) and am and pm peak expiratory flow (PEF)], asthma symptoms score, using rescue medicine and asthma exacerbation requiring use of systemic steroids. In addition, no significant difference was found in adverse events such as pharyngitis, rhinitis, upper respiratory infection, and withdrawal from the study due to adverse events or lack of efficacy. The quality of life score favored ciclesonide versus fluticasone. Candidiasis was less frequent with ciclesonide versus fluticasone. Change in the morning PEF between ciclesonide and beclomethasone dipropionate/budesonide was not clinically significant.

Conclusion: Ciclesonide and budesonide and beclomethasone gave similar results in safety and effectiveness. Ciclesonide improved the quality of life and reduced the oral candidacies compared to fluticasone. There was limited evidence when comparing ciclesonide with beclometasone.

Keywords: Safety, Effectiveness, Ciclesonide, Asthma, Systematic review

Citation: Zali Z, Akbari Sari A, Yazdizadeh B, Hosseini A, Tabatabaei SA. **The Effectiveness and Safety of Ciclesonide versus Fluticasone, Budesonide, and Beclomethasone in Treatment of Persistent Asthma: A Comprehensive Review of Literature.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(278): 342-58

1- Department of Health Technology Assessment, School of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- Assistant Professor, Department of Health Management and Economics, School of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- Assistant Professor, Knowledge Utilization Research Center, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran
4- Associate Professor, Food and Drug Administration, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran
5- Associate Professor, Department of Pediatrics, Mofid Children Hospital, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Corresponding Author: Bahareh Yazdizadeh, Email: byazdizadeh@tums.ac.ir

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

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

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

INSTRUCTION TO AUTHORS

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

Editorial Board (In alphabetical order)

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

JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 32, No. 278, 3rd week, May 2014

Isfahan University of Medical Sciences

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

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

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

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

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

Copy edit, Layout edit, Design and Print:
Farzanegan Radandish Co.
P.O. Box 81465-1798, Isfahan, I.R. IRAN
Telefax: +98 311 6686302
E-mail: esfahanfarzanegan@yahoo.com
f.radandish@gmail.com
www.farzaneganco.ir
Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

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

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

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