

## صاحب امتیاز و ناشر

مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران

مدیرمسئول	سر دبیر	معاون سردبیر	بنیان گذار
دکتر علیرضا فیروز	دکتر منصور نصیری کاشانی	دکتر زهرا بیگم موسوی	دکتر یحیی دولتی
<b>هیأت تحریریه</b>			
دکتر حامد حسینی استادیار اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران	دکتر ایرج شریفی استاد ممتاز انگل‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ایران	دکتر تورلو لوتی استاد پوست، دانشگاه فلورانس، فلورانس، ایتالیا	دکتر آذین آیت‌اللهی دانشیار پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
دکتر زهرا حلاجی استاد پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران	دکتر رابرت ای. شوارتز استاد پوست، دانشگاه نیوجرسی، نیووارک، آمریکا	دکتر حسین مرتضوی استاد پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران	دکتر امیر هوشنگ احسانی استاد پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
دکتر علیرضا خاتمی دانشیار پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران	پروفسور شیدا شمس استاد پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران	دکتر وحید مشایخی قیونلو استاد پوست، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران	دکتر سامان احمدنصراللهی دانشیار فارماسیوتیکس، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
دکتر علی خامسی پور استاد ایمنی‌شناسی و میکروپزشاسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران	دکتر سیمین شمسی میمندی استاد پوست، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ایران	دکتر زهرا بیگم موسوی دانشیار پوست، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، ایران	دکتر حمیدرضا احمدی آشتیانی دانشیار داروسازی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
دکتر مریم دانش پژه استاد پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران	دکتر حسین طباطبایی متخصص پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران	دکتر داریوش مهرگان استاد پوست، دانشگاه ایالتی وین، دیترویت، آمریکا	دکتر سید ابراهیم اسکندری استادیار انگل‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
دکتر سیدمسعود داوودی دانشیار پوست، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، ...	دکتر مهسا فتاحی استادیار قارچ‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران	دکتر منصور نصیری کاشانی استاد پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران	دکتر فریا ابرجی استاد پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران
دکتر یحیی دولتی استاد پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران	دکتر محمود فرشچیان استاد پوست، دانشگاه علوم پزشکی همدان، ایران	دکتر محمدعلی نیلفروشن‌زاده استاد پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران	دکتر اشرف محمد بداوی متخصص پوست، مرکز زیبایی و لیزر ECC، میلتن، اونتاریو، کانادا
دکتر ترنس جی. رایان استاد پوست، دانشکده گرین، دانشگاه آکسفورد، انگلیس	دکتر علیرضا فیروز استاد پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران	دکتر کیوان نوری استاد پوست، دانشگاه میامی، میامی، آمریکا	دکتر مارتین بلک استاد پوست، بیمارستان سنت‌جانز، لندن، انگلیس
دکتر نوفال ربوبی متخصص پوست، کوازولو-ناتال، آفریقای جنوبی	دکتر لویس جی. م. کاسترو استاد پوست، دانشگاه سائوپائولو، سائوپائولو، برزیل	دکتر یانا هرتزوگوا استاد پوست، دانشگاه چارلز، پراگ، جمهوری چک	دکتر کامران بلیغی استاد پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
دکتر حمیدرضا رضوانی INSERM، دانشگاه ساگان بوردو، بوردو، فرانسه	دکتر کامبیز کامیاب دانشیار درماتوپاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران	دکتر فرهاد هنجی استاد پوست، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران	دکتر محمودرضا جعفری استاد فارماکوسیتیکس، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران
دکتر امید زرگری متخصص پوست، پارس کلینیک، رشت، ایران	دکتر مارتین کتیر متخصص پوست، پوست و زیبایی مونتالیزا، دالاس، آمریکا	دکتر رضا یعقوبی استاد پوست، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، ایران	دکتر زهره حاج‌حیدری استاد پوست، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ایران

## هیأت اجرایی

دکتر علیرضا فیروز، دکتر منصور نصیری کاشانی، دکتر زهرا بیگم موسوی، دکتر سید ابراهیم اسکندری، دکتر مهسا فتاحی  
مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
ویراستار فارسی: علی رضایی براساس رسم‌الخط فرهنگستان  
ویراستار انگلیسی: رضا ناظمیان

نشانی دفتر مجله: تهران، خیابان طالقانی غربی، شماره ۴۱۵، مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، کدپستی: ۱۴۱۶۶۱۳۶۷۵  
صندوق پستی: ۶۳۸۳-۱۴۱۵۵ | تلفن: ۸۸۹۷۸۱۹۰ | دورنگار: ۸۸۹۶۳۸۰۴ | پست الکترونیک: jdc@tums.ac.ir | وبسایت: http://jdc.tums.ac.ir

حروف‌چینی: سپیدبرگ | لیتوگرافی و چاپ: ۱۲۸ | صحافی: غزل | شمارگان: ۱۰۰۰ نسخه | قیمت: ۱۰۰۰۰ ریال

استفاده از مطالب این نشریه با ذکر منبع پلامانع است.

این نشریه در پایگاه‌های داده‌ای: DOAJ, Magiran, Iran Medex, EMR medex, JMEMR, Ulrich's Periodicals Directory, Index Copernicus, EBSCO, ProQuest, SID و Islamic World Science Citation Center (ISC) ایندکس می‌شود.

این نشریه براساس نامه مورخ ۱۳۹۱/۸/۲۰ مشاور محترم معاون پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران در تأمین منابع الکترونیک و ارتقاء نشریات دانشگاه به عضویت در Committee of Publication Ethics (COPE) درآمده است.

این نشریه براساس مجوز شماره ۱۲۴/۱۹۲۵ مورخ ۸۸/۴/۱۴ وزارت فرهنگ و ارشاد اسلامی و شماره ۲۸۲ مورخ ۸۸/۶/۸ کمیسیون نشریات علوم پزشکی منتشر می‌شود و در تاریخ ۱۳۸۹/۲/۱ از سوی این کمیسیون واجد رتبه علمی - پژوهشی شناخته شد.

## فهرست

یادداشت سردبیر /

۱ ..... دکتر منصور نصیری کاشانی

مقایسه اثربخشی محلول‌های موضعی والپروئیک اسید ۸/۳٪ و ماینوکسیدیل ۵٪ در درمان ریزش موی آندروژنتیک /

دکتر آذین آیت‌اللهی، دکتر ترانه یزدان‌پرست، دکتر سامان احمدنصراللهی، دکتر مهسا فتاحی، دکتر مهدیه امام‌بخش،

۳ ..... دکتر علیرضا فیروز

درمان کاندیدا آلبیکنس مقاوم در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی با لیزر کم‌توان /

۱۴ ..... دکتر سیده‌صبا شریف‌زاده، دکتر انسیه لطفعلی، دکتر نارگل نوین، دکتر شایان نوروزی، دکتر فریناز عزیزی

بررسی دموگرافیک بیماران ارجاع‌شده از پزشکی قانونی به بیمارستان پوست رازی در مهر - اسفند سال ۱۳۹۷ /

۲۱ ..... دکتر پدram نورمحمدپور، دکتر امیر هوشنگ احسانی، دکتر ایفا اعتصامی، دکتر امین رحمانی

تأثیر عصاره آلوئه‌ورا و نانوذرات سنتز شده سبز در کاهش التهاب در پسوریازیس: یک مطالعه *in vitro* /

۲۹ ..... دکتر هوشنگ نعمتی، دکتر مظفر خزاعی، مه‌ری ناظری، مریم بزرگی

ارزش تشخیصی ایمونوفلورسانس مستقیم بر روی نمونه‌های بیوپسی مخاط و پوست قرارداد شده در فرمالین ۱۰٪ در مقایسه

با نمونه‌های قرارداد شده در نرمال سالین به‌عنوان روش استاندارد طلایی در تشخیص گروهی از بیماری‌های تاولی خودایمن /

دکتر الهه نظری، دکتر کامبیز کامیاب حصاری، دکتر سحر منتظری، دکتر نازنین منصورزاده، دکتر ویدا فیضی، دکتر حسین مرتضوی،

۴۰ ..... دکتر علیرضا قنادان، دکتر نفیسه اسماعیلی

عوارض پوستی درمان کووید - ۱۹ /

۵۳ ..... دکتر حمیده هریرچی‌قدیم

لیزر pulsed dye در درمان ضایعات portwine stains: یک مقاله مروری /

۶۳ ..... دکتر پدram نورمحمدپور

اونیکومایکوزیس در بیماران با پسوریازیس ناخن /

۷۵ ..... دکتر انسیه لطفعلی، دکتر عادل شیرانی، دکتر سینا مولوی‌زاده، دکتر سعادت شجاعی

## راهنمای نویسندگان

۱. **اهداف و رسالت:** فصلنامه پوست و زیبایی، نشریه‌ای علمی - تخصصی وابسته به مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام دانشگاه علوم پزشکی تهران است. این فصلنامه تازه‌ترین یافته‌ها در زمینه بیماری‌های پوست را به زبان فارسی در اختیار متخصصان، دستیاران پوست، دانش‌آموختگان و دانشجویان سایر رشته‌های تخصصی بالینی و علوم پایه مرتبط قرار می‌دهد. افزون بر این با توجه به روند روبه‌رشد اعمال زیبایی، این نشریه مطالبی را نیز در هر شماره به این عنوان اختصاص خواهد داد تا منبع معتبری برای همکاران ارجمند جهت انجام مداخلات براساس اصول علمی و رویکرد مبتنی بر شواهد فراهم آید.
۲. این مجله مقالات پژوهشی اصیل (Original)، مروری (Review)، گزارش موردی (Case Report) و نامه به سردبیر (Letter to Editor) مرتبط با اهداف مجله را منتشر می‌کند.
۳. از نویسندگان محترم تقاضا می‌شود فایل مقاله خود را به صورت فایل Microsoft Word 2003 از طریق سامانه ارسال و داوری آن لاین مقالات از طریق آدرس <http://manuscriptonline.com/login.asp?journalID=67> به مجله ارسال نمایند. لازم به ذکر است تنها راه ارسال مقالات از طریق سیستم الکترونیکی مجله، موجود در سایت می‌باشد.
۴. پیش‌نویس مقاله پژوهشی باید دارای صفحه عنوان، چکیده، مقدمه، روش اجرا، یافته‌ها، بحث، تشکر و قدردانی و منابع باشد.
۵. **صفحه عنوان:** باید شامل عنوان کامل مقاله، نام و نام خانوادگی، رتبه و درجه علمی، رشته تحصیلی، گروه آموزشی، دانشکده، دانشگاه، شهر و کشور برای هر یک از نویسندگان و شماره تلفن، نمابر، نشانی و آدرس پست الکترونیک نویسنده مسئول که مقصد مکاتبات و تماس خواهد بود، باشد.
۶. **چکیده:** مقاله پژوهشی باید دارای ساختار و شامل بخش‌های عنوان، زمینه و هدف، روش کار، یافته‌ها و نتیجه‌گیری باشد که حداکثر در ۲۵۰ کلمه تهیه و در پایان آن تعداد ۳ تا ۵ کلیدواژه درج شود. بهتر است برای انتخاب کلیدواژه‌ها از واژه‌های Mesh فهرست‌شده در Index Medicus استفاده شود: (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>) MBrowser.html. (نویسندگان باید برای تهیه چکیده دقت لازم را به عمل آورند به گونه‌ای که چکیده دقیقاً بیانگر محتوای اصلی مقاله باشد).
۷. **مقدمه:** باید دلیل و هدف مطالعه را به طور خلاصه بیان کند. این بخش نباید مطلب را به طور وسیع توضیح دهد یا شامل یافته‌ها و نتیجه‌گیری باشد.
۸. **روش اجرا:** باید کاملاً شفاف نوشته شود طوری که سایر محققان بتوانند آن پژوهش را دقیقاً تکرار کنند. در مورد پرسش‌نامه‌های استاندارد، ذکر مرجع و مشخصات ضروری است. لازم است روش‌های آماری مورداستفاده در توصیف و تحلیل داده‌ها به دقت شرح داده شوند و مشخصات نرم‌افزارهای مورداستفاده شامل اسم کامل نرم‌افزار، نام شرکت سازنده، محل ساخت و نسخه استفاده شده ذکر شود.

۱۵. مقالات گزارش مورد: چکیده شامل عناوین مقدمه، گزارش مورد، نتیجه‌گیری و متن شامل مقدمه، گزارش مورد و بحث است. نامه به سردبیر شامل چکیده و متن بدون ساختار و حداکثر ۵ منبع می‌باشد. خلاصه انگلیسی شامل Background and Aim، Methods، Results و Conclusion است. تمام پیش‌نویس‌های مقالات باید به همراه منابع باشد.

۱۶. منابع به زبان انگلیسی درج گردند. از آن‌جا که ممکن است امکان بررسی درستی تمامی منابع برای سردبیر وجود نداشته باشد، برای به حداقل رساندن خطاها، نویسنده باید همه منابع را با اسناد اصلی مطابقت دهد. بعد از نام سه نویسنده اول هر مقاله از et al استفاده شود. منابع باید شامل اطلاعات زیر با الگوی ارائه‌شده به شرح ذیل باشند:

Movaffagh J, Jaafari Mr, Amouzgar MH.,  
Isolation and in vitro cultivation of human skin  
keratinocytes and preparation of epidermal sheet.  
Iran J Dermatol 2006; 9: 2-16 (Persian).

۱۸. فصلی از کتاب:

Mckibbon A. Diagnosis and screening. In:  
Maibach HI, Bashir SJ, Mckibbon A, editors.  
Evidenced-based dermatology, 1st ed. Hamilton;  
BC Decker Inc.; 2002: 31-40.

۱۹. کتاب:

Greenberg M, Glick M, Ship J. Burket's oral  
medicine. 11<sup>th</sup> ed. Ontario; BC Decker Inc, 2008.

۲۰. الکترونیک:

Havens G, Furuya S, Tan KM. The Future of  
Continuing Medical Education (CME)  
technology. The permanente Journal (Serial on  
line) 2001; 5(1) (18 Screens).  
Available from:

۹. یافته‌ها: باید در قالب متن، جدول و نمودار ارائه شود. محتوای جداول نباید مجدداً در متن تکرار شود و به‌جای آن باید به شماره جدول ارجاع داده شود. تعداد جداول، نمودارها و تصاویر متناسب با حجم مقاله باشد. جداول باید در صفحات جداگانه تایپ و به ترتیب استفاده در متن شماره‌گذاری شوند. در پیش‌نویس مقالات طولانی ممکن است نیاز به زیرعنوان باشد (به‌ویژه در بخش‌های یافته‌ها و بحث).

۱۰. بحث: باید شامل مقایسه نتایج به‌دست‌آمده با نتایج مطالعات مشابه باشد. جزئیات یافته‌ها نباید مجدداً در بحث تکرار شود. در این زمینه باید بر جنبه‌های جدید و مهم مطالعه و نتایج به‌دست‌آمده از آن‌ها تأکید شود.

۱۱. تشکر و قدردانی: از تمامی افرادی که جزو نویسندگان نیستند و در زمینه علمی یا نوشتاری کمک کرده‌اند، هم‌چنین از سازمان‌های تأمین‌کننده منابع مالی و امکانات موردنیاز، قدردانی به‌عمل آید.

۱۲. جداول: باید در صفحات جداگانه تایپ و به‌ترتیب استفاده در متن شماره‌گذاری شوند. جداول بایستی دارای عنوان در قسمت بالا باشند و در صورت نیاز به توضیح، این مورد در ذیل جداول به‌صورت زیرنویس قید شود.

۱۳. تصاویر: تصاویر ارسالی باید از وضوح کافی جهت چاپ برخوردار باشند، در صفحات جداگانه تهیه شود و شماره و عنوان در زیر آن‌ها قید گردد.

۱۴. مقالات مروری: چکیده و متن بدون ساختارند. تعداد کلمات چکیده زیر ۲۵۰ باشد.

استفاده انسانی از حیوانات آزمایشگاهی مطابق است.

۲۶. **Conflicts of Interest:** نویسنده باید هرگونه

منابع مالی و تعارض منافع مانند دریافت وجوه، هزینه یا داشتن سهام در یک سازمان را که ممکن است با انتشار مقاله دچار سود یا ضرر شود، اعلام کند. وجود competing interest به خودی خود موجب رد پیش نویس مقاله نمی شود ولی آگاهی از آن برای ما لازم است.

۲۷. هزینه‌ای بابت تعداد صفحات چاپ شده در مجله دریافت نخواهد شد.

۲۸. کلیه مقالات چاپ شده در فصلنامه پوست و زیبایی دارای حق چاپ بین المللی می باشند. این مجله فقط به منظور استفاده شخصی غیر تجاری بوده و امکان تکثیر، پخش و چاپ مقالات این مجله بدون اجازه کتبی از سردبیر مجله وجود ندارد.

۲۹. در صورت مناسب تشخیص داده شدن پس از بررسی اولیه، کلیه مقالات برای انجام مرور همتایان (Peer-review) توسط حداقل دو داور انتخاب شده به وسیله شورای سردبیری، مورد مرور قرار می گیرند. نویسنده مسئول در اسرع وقت از تصمیم سردبیر نسبت به پذیرفته شدن، رد شدن یا نیاز به تغییرات احتمالی مطلع می شود. در صورتی که پیش نویس مقاله با توجه به ضوابط مندرج در این دستورالعمل قابل قبول شناخته شود، در نوبت چاپ شماره آینده مجله قرار خواهد گرفت.

<http://www.KaiserPermanente/org/medicin/permjournal/winter01/HScme.Html>  
Website: Health Canada. Drug product database.  
Available from: URL: <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/drugs-dpd>. Accessed April 9, 2005.

۲۱. پایان نامه

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey. PhD [dissertation]. Mount Pleasant: Central Michigan University; 2002.

۲۲. **Proof Reading:** به منظور جلوگیری از هرگونه اشتباه، یک نسخه از پیش نویس پیش از انتشار به نویسنده مسئول ارسال می شود. اصلاحات باید به وضوح مشخص شده و بلافاصله به دفتر مجله ارسال شود.

۲۳. **اختصارها و نمادها:** تنها از اختصارهای استاندارد استفاده شود. از به کار بردن آن‌ها در صفحه عنوان و چکیده خودداری شود. عبارت کاملی که واژه اختصاری نمایانگر آن است، باید یک بار قبل از واژه اختصاری در متن آمده باشد مگر این که واژه اختصاری یک واحد اندازه گیری باشد.

۲۴. دو نسخه از مجله چاپ شده، رایگان در اختیار نویسنده مسئول قرار خواهد گرفت.

۲۵. **معیارهای اخلاقی:** چاپ هرگونه نوشته‌ای در مجله منوط به رعایت معیارهای اخلاقی است. ملاحظات اخلاقی باید در قسمت روش کار آورده شود: الف) لطفاً اشاره شود که رضایت آگاهانه از همه افراد بالغ و از والدین یا قیم قانونی افراد صغیر شرکت کننده در مطالعه گرفته شده است. نام نهادی که با انجام مطالعه موافقت کرده است، ذکر شود.

ب) در متن به این نکته اشاره شود که نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی با دستورالعمل مؤسسات ملی بهداشت، مؤسسه یا سازمان شما برای

## چک لیست نهایی مقالات ارسالی

نویسندگان باید اطمینان حاصل کنند که قبل از ارسال پیش نویس مقاله برای انتشار، موارد ذیل را رعایت کرده‌اند:

۱. صفحه عنوان باید شامل عنوان کامل مقاله، نام و نام خانوادگی، رتبه و درجه علمی، رشته تحصیلی، گروه آموزشی، دانشکده، دانشگاه، شهر و کشور برای هر یک از نویسندگان و شماره تلفن و نمابر، نشانی و آدرس پست الکترونیک نویسنده مسئول باشد.
۲. چکیده دارای ساختار بندی با حداکثر ۲۵۰ کلمه.
۳. منابع با ساختاری که در راهنمای نویسندگان ذکر شده است.
۴. جدول‌ها باید در انتهای پیش نویس مقاله قرار گیرند.
۵. از درج عناوین جدول‌ها، شماره‌های آن‌ها و عناوین تصاویر اطمینان حاصل کنید. محتوای متن نباید مجدداً در جدول‌ها تکرار شود.
۶. تصاویر و عناوین آن‌ها.
۷. نامه قبول مسئولیت با امضای همه نویسندگان.
۸. افشای منبع درباره بودجه و تعارض منافع در صورت وجود، علاوه بر تصویب مطالعه مربوطه از کمیته اخلاق.
۹. Covering Letter

فصلنامه پوست و زیبایی

مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران

آدرس: تهران، خیابان طالقانی، شماره ۴۱۵. کدپستی: ۱۳۶۷۵-۱۴۱۶۶

تلفن: ۸۸۹۷۸۱۹۰

نمابر: ۸۸۹۶۳۸۰۴

پست الکترونیک: [jdc@tums.ac.ir](mailto:jdc@tums.ac.ir)

سایت فصلنامه: [www.jdc.tums.ac.ir](http://www.jdc.tums.ac.ir)

## یادداشت سردبیر

### همکاران ارجمند و اساتید گرامی

در واپسین روزهای بهار ۱۴۰۱ که گرمای هوا افزایش یافته و دما خبر از تابستانی داغ را می‌دهد، شماره بهار فصلنامه پوست و زیبایی را تقدیم همکاران و خوانندگان می‌کنیم. از مشارکتی که همکاران در پربارتر کردن مجله معمول می‌دارند، صمیمانه سپاس گزاریم. امیدواریم که با این سطح مشارکت، شاهد اعتلای کیفی شماره به شماره مجله باشیم.

ذکر یک نکته را در این مجال ضروری می‌دانم که بعضاً همکاران در فاصله زمانی که مجله بسته شده، درخواست پذیرش مقاله را دارند که عملاً به لحاظ فنی چنین امکانی وجود ندارد. سیر زمان‌بندی شده داوری مقالات و ارجاع به نویسنده جهت اصلاح ایجاب می‌کند که همکاران یک فصل زودتر مقالات خود را ارسال دارند.

طی دو سال گذشته به موازات همه‌گیری جهانی کرونا، شاهد افزایش قابل توجه عفونت قارچی درماتوفیت بودیم که نشان‌دهنده الگوی مختلف مصرف نادرست دارو از قبیل تشخیص نادرست، مصرف دوز نامناسب، نادرست یا غیرضروری دارو بوده است که موجب افزایش قارچ‌های مقاوم و گسترش مقاومت به داروهای ضدقارچی رایج شده است.

با توجه به شروع فصل گرما و آماده‌سازی بستر مناسب برای سرایت بیماری، لازم است اقداماتی مناسب جهت کنترل بیماری طراحی شود. در این راستا آزمایشگاه قارچ‌شناسی مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، آماده ارائه خدمات تشخیصی قارچ‌شناسی از قبیل اسمیر مستقیم، کشت، PCR و برای اولین بار، تعیین الگوی حساسیت به داروهای ضدقارچی رایج می‌باشد؛ امید است که بتوانیم گامی مؤثر در ارتقا و بهبود سلامت جامعه برداریم.

در ماهی که گذشت شاهد جنب‌وجوش همکاران برای شرکت در انتخابات هیأت‌مدیره انجمن متخصصین بودیم. فرصت را مغتنم شمرده از تمام همکارانی که خود را در معرض این انتخابات چه به‌عنوان انتخاب‌شونده و چه به‌عنوان انتخاب‌کننده قرار دادند، سپاس‌گزاری می‌نمایم. این مشارکت در جای خود بیانگر اهمیت والای همکاران به اعتلای رشته درماتولوژی در کشور است. امیدواریم منتخبین به نمایندگی از همه درماتولوژیست‌های کشور، بانی اتفاقات خوبی برای این رشته باشند.

کنگره مشترک مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام و بیمارستان رازی در تاریخ ۸-۶ مهرماه سال جاری در محل هتل المپیک برگزار می‌گردد. امید است این کنگره نیز بتواند در اعتلای دانش درماتولوژی و عملکرد روزانه همکاران مفید فایده باشد. از همه همکاران دعوت می‌کنیم در کنگره خود شرکت کنند.

در اینجا لازم است از اعضای محترم هیأت تحریریه و همکاران اجرایی سخت کوش، کمال قدردانی را داشته باشم که بی شک بدون حضور با انگیزه آن‌ها، پیشرفتی میسر نبود. هم‌چنین از نویسندگان وزین این شماره نیز که سخاوتمندانه، آثار ارزشمند خود را در اختیار مجله قرار دادند و زمینه‌ساز و حامی انتشار این مجله هستند، کمال قدردانی را دارم. در پایان، تابستانی سرشار از خاطرات شیرین را برای همه دوستان و خوانندگان مجله آرزومندم.

**دکتر منصور نصیری کاشانی**

**سردبیر**



## مقایسه اثربخشی محلول‌های موضعی والپروئیک اسید ۸/۳٪ و ماینوکسیدیل ۵٪ در درمان ریزش موی آندروژنتیک

**زمینه و هدف:** ریزش موی یکی از درگیری‌ها و مشکلات رایج بین بیماری‌های مرتبط با پوست و مو است. ریزش موی ممکن است منجر به اضطراب، افسردگی، کاهش عزت‌نفس و نارضایتی از ظاهر گردد.

**روش اجرا:** بیماران با ریزش موی آندروژنتیک، در صورت داشتن شرایط، وارد مطالعه شدند. سپس این افراد به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. از شرکت‌کنندگان در تحقیق خواسته شد طبق پروتکل درمانی (روزی دو بار) به طور تصادفی محلول والپروئیک اسید ۸/۳٪ یا محلول ماینوکسیدیل ۵٪ را روی موضع دچار ریزش استعمال نمایند. بررسی موها در شروع مطالعه و ۲ ماه بعد از درمان با استفاده از دستگاه FotoFinder\_trichoscale صورت گرفت.

**یافته‌ها:** ۲ ماه بعد از درمان در گروه والپروئیک اسید در مقایسه با قبل از درمان، شاخص anagen hair count ( $P=0/02$ )، شاخص general hair count ( $P=0/03$ ) و شاخص terminal hair count ( $P=0/012$ ) تغییر معنی‌دار نشان دادند، در حالی که شاخص vellus hair count ( $P=0/097$ ) و telogen hair count ( $P=0/059$ ) تغییر معنی‌داری نشان نداد. این تغییرات در گروه ماینوکسیدیل بیشتر بود.

**نتیجه‌گیری:** محلول والپروئیک اسید ۸/۳ درصد می‌تواند در افزایش تعداد مو و کاهش درصد موهای تلوزن اثرات مثبتی نشان دهد. به علت مکانیسم تأخیری والپروئیک اسید، طول مدت درمان با این ترکیب می‌بایست بیشتر از ماینوکسیدیل به عنوان کنترل مثبت در نظر گرفته شود.

**کلیدواژه‌ها:** والپروئیک اسید، ریزش موی آندروژنتیک، محلول موضعی، الگوی ریزش موی مردانه

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۱/۱۹ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۰۲/۲۷

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۴۰۱، دوره ۱۳ (۱): ۱۳-۳

آذین آیت‌اللهی<sup>۱</sup>

ترانه یزدان‌پرست<sup>۱</sup>

سامان احمدنصراللهی<sup>۱</sup>

مهسا فتاحی<sup>۱</sup>

مهدیه امام‌بخش<sup>۲</sup>

علیرضا فیروز<sup>۱</sup>

۱. مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جدام، دانشگاه علوم پزشکی

تهران، تهران، ایران

۲. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

ترانه یزدان‌پرست

تهران، خیابان طالقانی، شماره ۴۱۵

پست الکترونیک:

drtaraneh@yahoo.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

### مقدمه

ریزش موی ممکن است موقت یا دائم باشد. تشخیص ریزش موی با تست‌های فیزیکی و کلینیکال و آزمایشگاهی و گاهی نمونه‌برداری از کف سر، صورت می‌گیرد. برخی بیماری‌های عفونی، مشکلات تغذیه‌ای، بیماری‌های خودایمنی، عوامل ژنتیکی مستعدکننده یا عوامل محیطی می‌تواند منجر به این اختلال در انسان گردد.<sup>۴</sup> ریزش موی انواع مختلفی دارد؛ مانند آلوپسی آندروژنتیک، تلوزن افلوویوم و آلوپسی آره‌آتا که در این

ریزش موی آندروژنتیک یکی از شایع‌ترین انواع ریزش موها است که در ۵۰ درصد مردان ۱۸ تا ۴۹ سال رخ می‌دهد. ریزش موی یکی از درگیری‌ها و مشکلات شایع در میان بیماری‌های پوست و مو است. ریزش موی با الگوی مردانه اغلب به عنوان یک وضعیت پزشکی نسبتاً جزئی تلقی می‌شود؛ اما ممکن است نتایجی مانند افسردگی، اضطراب، کاهش اعتمادبه‌نفس و عدم رضایت از ظاهر را در پی داشته باشد.<sup>۱-۳</sup>

اسید در درمان ریزش مو اشاره شده است. هدف ما در این مطالعه مقایسه اثربخشی محلول والپروئیک اسید ۸/۳ درصد و محلول ماینوکسیدیل ۵ درصد در درمان بیماران آندروژنتیک آلوپسی می‌باشد.

### روش اجرا

این مطالعه در آزمایشگاه ارزیابی بالینی فرآورده‌های دارویی، آرایشی و بهداشتی (Dermalab) مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جدام، دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفت. طول مدت انجام پژوهش ده ماه بود که به مدت چهار ماه بیمارگیری انجام شد و زمان مداخله دریافت دارو توسط بیماران شش ماه به طول انجامید. نوع مطالعه کار آزمایی بالینی تصادفی شده، فاز ۳، دو بازویی، موازی و یک‌سوکور بود که در دو گروه ۱۵ نفری انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل جنسیت مرد، سن ۴۹-۱۸ سال، وضعیت ریزش مو براساس شاخص نوروود (Norwood scale) در جایگاه II، III و IV، شرایط فیزیکی و روانی سالم و امضای آگاهانه رضایت‌نامه بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل حساسیت به والپروئیک اسید یا ماینوکسیدیل، استفاده از عوامل تحریک‌کننده رشد مو در ۳ ماه اخیر، استفاده از مهارکننده‌های آنزیم ۵ آلفا - ردوکتاز در سال گذشته، استفاده از ایزوترتینوئین در یک سال گذشته، شیمی‌درمانی در یک سال گذشته، مصرف مکمل‌های غذایی و داروهای گیاهی رشد مو در سه ماه گذشته، مصرف استروئید سیستمیک برای بیش از ۱۴ روز در ۲ ماه گذشته، سابقه هر نوع عفونت یا التهاب مزمن در کف سر، سرطان درمان‌نشده به‌جز basal cell carcinoma و squamous cell carcinoma در ناحیه‌ای غیر از کف سر، هرگونه جراحی روی پوست سر، موهای فرسوده، فشارخون کنترل‌نشده و سابقه افت فشارخون بود.

میان آلوپسی آندروژنتیک شیوع بیشتری دارد که وراثت و ژنتیک نقش اصلی در ایجاد این نوع ریزش مو دارد. هم‌چنین علل متفاوتی از قبیل کمبود مواد مغذی (زینک، ویتامین B12 و ویتامین D)، مصرف برخی از داروها مثل رتینوئیدها، ضدانفقاها (وارفارین)، داروهای قلبی (متوپرولول و پروپرانولول) و داروهای اعصاب (لیتیوم کربنات و سدیم والپروات) می‌توانند سبب ریزش مو شوند.<sup>۵۶</sup>

در حال حاضر رایج‌ترین درمان‌های دارویی مانند قرص خوراکی فیناستراید ۱ میلی‌گرمی و محلول ۲ یا ۵ درصدی ماینوکسیدیل، درمان‌های اصلی شناخته‌شده برای این نوع ریزش مو هستند. روش‌های دیگری هم مثل کاشت مو مورداستفاده قرار می‌گیرند. عوارض شناخته‌شده شامل کاهش میل جنسی و اختلالات نعوظ در مردان و واکنش‌های پوستی مانند قرمزی و تحریک پوست سر و خارش است.<sup>۷</sup> از عوارض ماینوکسیدیل می‌توان به تحریک و قرمزی سطح پوست اسکالپ، خارش و پوسته‌ریزی و به‌ندرت سرگیجه و تورم اندام‌ها، افزایش ضربان قلب، خستگی و هایپرتریکوز اشاره کرد. هم‌چنین استفاده طولانی‌مدت از این محلول جهت پاسخ به درمان از معایب این دارو است.<sup>۸</sup>

در نتیجه با توجه به عوارض این داروها مطالعاتی بر روی محلول موضعی والپروئیک اسید انجام شده است. این دارو جزو داروهای ضدتشنج است. این محلول از طریق مهار آنزیم گلیکوژن سنتتاز ۳ بتا و فعال کردن هم‌زمان مسیر wnt/بتاکاتنین که با سیکل رشد مو در ارتباط است، باعث افزایش فاز رشد مو (آنژن) می‌شود. محلول موضعی والپروئیک اسید هم‌چنین با مهار فعالیت هیستون دی‌استیلاز ۱۹ و ۲۰ و مسیرهای مختلف از جمله سلول‌های کنترل‌شده سیگنال و پروتئین کیناز c و بتاکاتنین، باعث رشد مو و تحریک فاز آنژن مو می‌شود.<sup>۹-۱۱</sup>

در چند مطالعه به اثربخشی محلول والپروئیک

خطی ساده استفاده شده است. هم‌چنین برای داده‌های ازدست‌رفته (missing data) از روش last observation carried forward استفاده کرده‌ایم و برای جایگذاری داده‌های ازدست‌رفته برای دو متغیر سطح رضایت بیمار و پزشک از روش multiple imputation و استفاده از دو پکیج mice و sjmisc استفاده شده است. برای رسم نمودار از پکیج ggplot2 استفاده شده است. تمام محاسبات آماری توسط نرم‌افزار R نسخه ۳.۶.۲ انجام شده است. در این مطالعه سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

### یافته‌ها

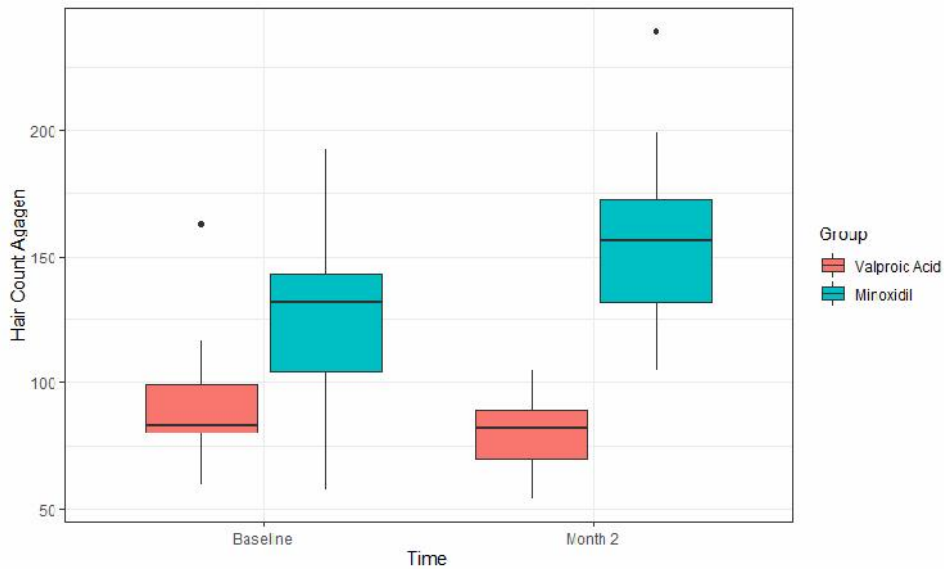
در این کار آزمایشی بالینی تعداد ۱۵ بیمار به گروه والپروئیک اسید و تعداد ۱۵ بیمار به گروه ماینوکسیدیل به‌صورت تصادفی اختصاص داده‌شد. تفاوت معنی‌داری بین سن بیماران در دو گروه مشاهده نشد ( $P=0/5$ ).

در بررسی روند دو درمان طی زمان براساس متغیر anagen hair count در زمان baseline و ۲ ماه بعد از درمان (شکل ۱) در زمان baseline اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود داشت ( $P=0/003$ ،  $91/9 \pm 25/4$  در برابر  $128/0 \pm 35/9$ ) به‌طوری‌که میزان این شاخص در گروه ماینوکسیدیل به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه دیگر بالاتر بود. به همین دلیل برای بررسی وجود اختلاف معنی‌دار بین دو گروه در زمان دوم (ماه دوم) باید این مقایسه براساس مقدار شاخص در زمان اول تعدیل می‌شد. پس از تعدیل، بین دو گروه درمانی اختلاف معنی‌داری از لحاظ شاخص anagen hair count در زمان دوم وجود داشت، به‌طوری‌که در زمان دوم مقدار شاخص در گروه ماینوکسیدیل به‌طور میانگین  $57/1$  واحد بالاتر بود ( $P<0/001$ ).

پارامترهای اندازه‌گیری‌شده شامل تعداد مو، میانگین ضخامت مو، درصد موهای فاز آنژن و تلوژن، تعداد موهای ولوس و ترمینال بود. جهت ساخت محلول موضعی والپروئیک اسید  $8/3$  درصد، ابتدا مقدار  $8/3$  گرم از پودر والپروئیک اسید را در اتانول  $96$  درصد حل نموده و سپس به آن آب مقطر اضافه کرده تا محلول آب و الکل  $50\%$  باشد (Ethanol 50%: up to 100g Valporoic acid: 8.3g).

با بیمارانی که ریزش مو آندروژنتیک دارند، مصاحبه گردید. در صورت داشتن شرایط ورود به مطالعه پس از دادن اطلاعات کامل درخصوص نوع مطالعه و کسب رضایت‌نامه کتبی، این بیماران وارد مطالعه شدند. سپس این افراد به‌صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. از شرکت‌کنندگان در تحقیق درخواست می‌شود طبق پروتکل درمانی (روزی دو بار) به‌طور تصادفی محلول والپروئیک اسید یا محلول ماینوکسیدیل را روی موضع دچار ریزش استعمال نمایند و بررسی پیش از آغاز درمان و ۲ ماه پس از درمان صورت گرفت. موارد موردبررسی شامل تعداد فولیکول‌های مو در ناحیه مشخص‌شده، تعداد موهای ولوس، تعداد موهای ترمینال، میانگین ضخامت موها، درصد موهای فاز آنژن و تلوژن و هم‌چنین واکنش پوستی ناحیه موردنظر و رضایت بیمار راجع به تغییرات ایجادشده پس از درمان بودند. بررسی موها در شروع مطالعه و در ۲ ماه بعد از درمان با استفاده از دستگاه FotoFinder\_trichoscale صورت گرفت. این پژوهش با شناسه اخلاق IR.TUMS.MEDICINE.REC.1398.021 مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران قرار گرفت.

برای مقایسه دو نمونه کمی از آزمون تی مستقل و برای مقایسه دو نمونه رتبه‌ای، از آزمون من-ویتنی استفاده شد. برای بررسی اختلاف دو درمان در زمان دوم و تعدیل براساس زمان اول از مدل رگرسیون

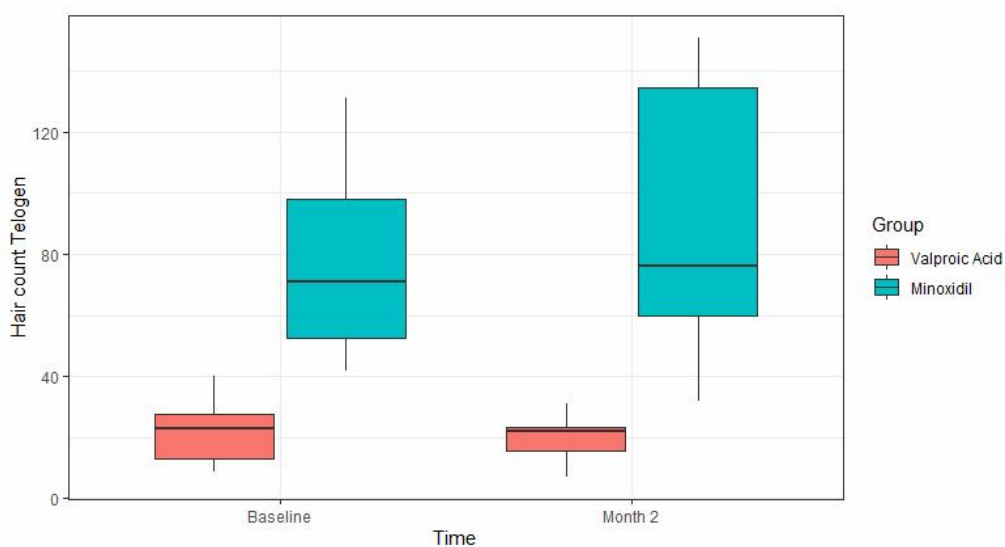


شکل ۱: نمودار جعبه‌ای شاخص hair count anagen در دو گروه والپروئیک اسید و محلول ماینوکسیدیل قبل و ۲ ماه پس از درمان.

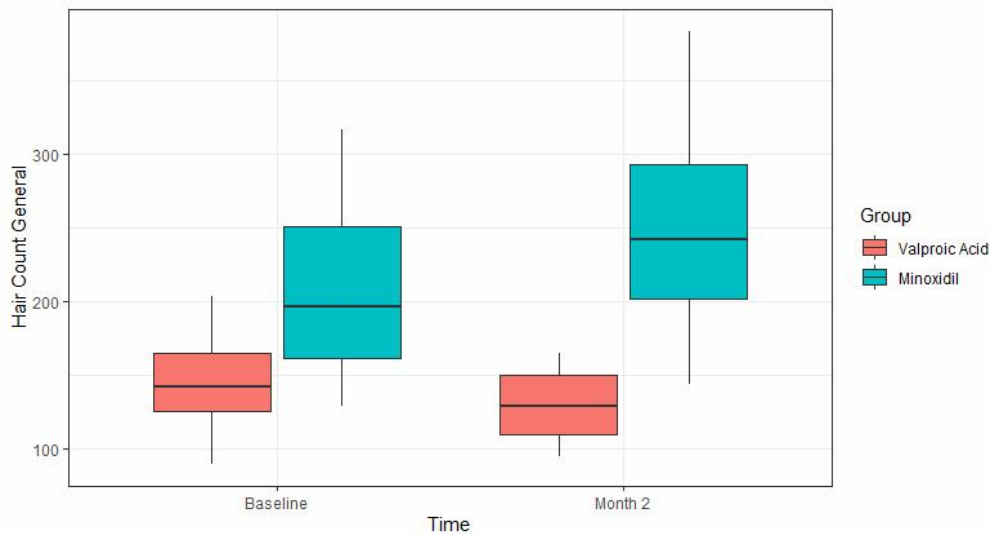
وجود داشت به طوری که میزان شاخص telogen hair count در گروه ماینوکسیدیل به طور متوسط  $75/05$  واحد بالاتر از گروه والپروئیک اسید بود ( $P=0/003$ ).

بررسی وجود اختلاف معنی‌دار بین دو گروه درمانی طی زمان از لحاظ شاخص general hair count نشان داد که در زمان baseline بین دو گروه اختلاف معنی‌دار وجود داشت ( $P=0/001$ ) در برابر  $205 \pm 58/1$  در برابر  $141 \pm 32/7$ ).

در بررسی وجود اختلاف معنی‌دار بین دو گروه درمانی طی زمان از لحاظ شاخص telogen hair count مشاهده شد که در زمان baseline بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود داشت ( $P<0/001$ ) در برابر  $23/3 \pm 10/7$  در برابر  $76/3 \pm 31/2$  به طوری که در زمان baseline شاخص telogen hair count در گروه ماینوکسیدیل به صورت معنی‌داری بالاتر از گروه والپروئیک اسید بود (شکل ۲). در زمان دوم (ماه دوم) بین دو گروه درمانی اختلاف معنی‌دار



شکل ۲: نمودار جعبه‌ای شاخص hair count telogen در دو گروه والپروئیک اسید و محلول ماینوکسیدیل قبل و ۲ ماه پس از درمان.



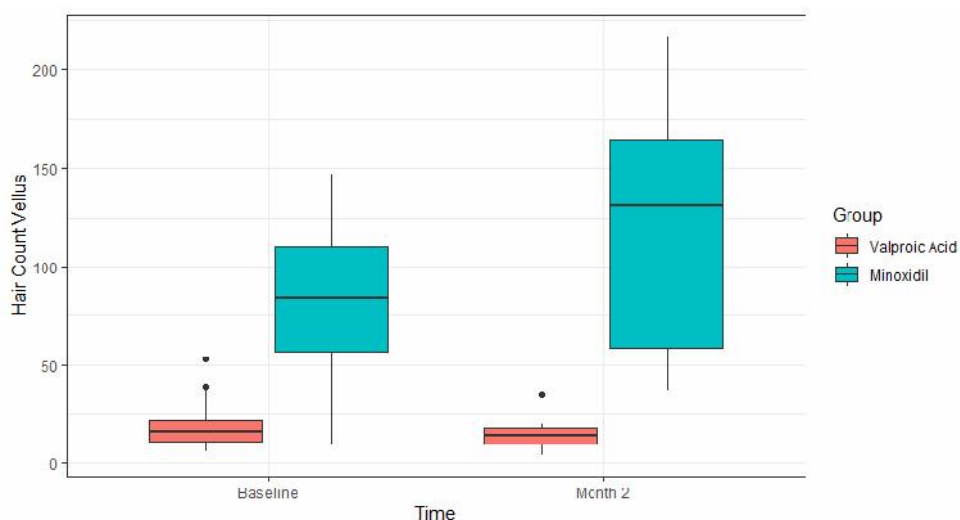
شکل ۳: نمودار جعبه‌ای شاخه hair count general در دو گروه والپروئیک اسید و محلول ماینوکسیدیل قبل و ۲ ماه پس از درمان.

به‌طوری‌که در زمان baseline شاخص count در گروه ماینوکسیدیل به‌صورت معنی‌داری بالاتر از گروه والپروئیک اسید بود (شکل ۳). در ماه دوم بین دو گروه درمانی اختلاف معنی‌دار وجود داشت به‌طوری‌که میزان شاخص 1 general hair count در گروه ماینوکسیدیل به‌طور متوسط ۸۵/۴۳ واحد بالاتر از گروه والپروئیک اسید بود ( $P < 0.001$ ).

در بررسی شاخص terminal hair count نشان داده

به‌طوری‌که در زمان baseline شاخص general hair count در گروه ماینوکسیدیل به‌صورت معنی‌داری بالاتر از گروه والپروئیک اسید بود (شکل ۳). در ماه دوم بین دو گروه درمانی اختلاف معنی‌دار وجود داشت به‌طوری‌که میزان شاخص 1 general hair count در گروه ماینوکسیدیل به‌طور متوسط ۸۵/۴۳ واحد بالاتر از گروه والپروئیک اسید بود ( $P < 0.001$ ).

در بررسی شاخص vellus hair count مشاهده شد که در زمان baseline بین دو گروه درمانی اختلاف معنی‌داری وجود داشت



شکل ۴: نمودار جعبه‌ای شاخص hair count vellus در دو گروه والپروئیک اسید و محلول ماینوکسیدیل قبل و ۲ ماه پس از درمان.

طی ۲ ماه مشاهده شد ( $P=0/003$ ). در بررسی تغییر شاخص telogen hair count در گروه والپروئیک اسید طی زمان baseline تا ۲ ماه بعد از درمان، تغییر معنی‌داری مشاهده نشد ( $P=0/059$ ). به‌طور مشابه در شاخص telogen hair count در گروه ماینوکسیدیل نیز تغییر معنی‌داری طی زمان مشاهده نشد ( $P=0/196$ ). شاخص general hair count در گروه والپروئیک اسید طی زمان baseline تا ۲ ماه بعد از درمان تغییر معنی‌دار نشان داد ( $P=0/03$ ). به‌طور مشابه در گروه ماینوکسیدیل نیز تغییر معنی‌دار مشاهده شد ( $P=0/013$ ). در vellus hair count در گروه والپروئیک اسید طی زمان baseline تا ۲ ماه بعد از درمان تغییر معنی‌داری مشاهده نشد ( $P=0/097$ )؛ اما در گروه ماینوکسیدیل تغییر معنی‌داری مشاهده شد ( $P=0/03$ ). شاخص terminal hair count طی زمان baseline تا ۲ ماه بعد از درمان در گروه والپروئیک اسید تغییر معنی‌دار نشان داد ( $P=0/012$ )؛ ولی در گروه ماینوکسیدیل تغییر معنی‌داری مشاهده نشد ( $P=0/668$ ).

### بحث

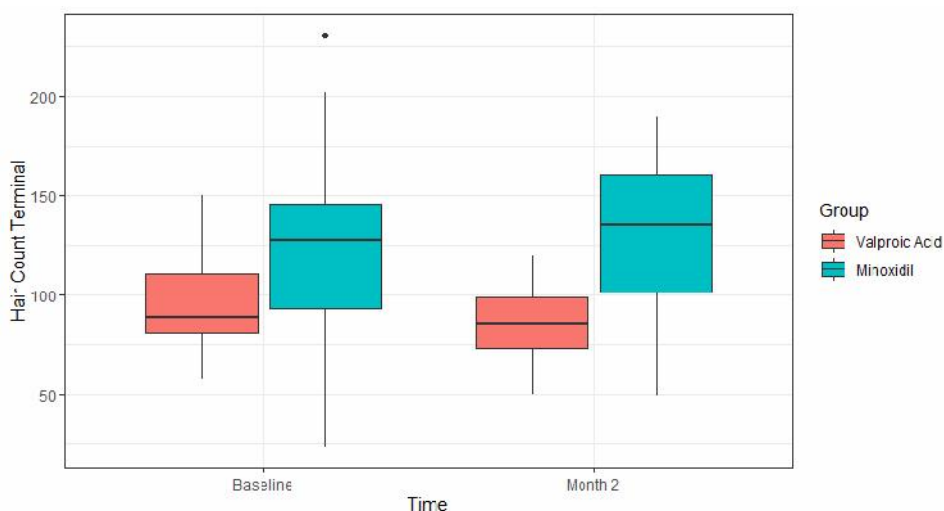
ریزش موی یکی از درگیری‌ها و مشکلات رایج در بین بیماری‌های مرتبط با پوست و مو است به‌طوری

شد که در زمان baseline بین دو گروه اختلاف معنی‌داری دار وجود داشت ( $P=0/039$ )،  $95/2 \pm 25/2$  در برابر  $124 \pm 53/1$  به‌طوری‌که در زمان baseline شاخص terminal hair count در گروه ماینوکسیدیل به‌صورت معنی‌داری بالاتر از گروه والپروئیک اسید بود (شکل ۵). در ماه دوم بین دو گروه درمانی اختلاف معنی‌دار وجود داشت به‌طوری‌که میزان شاخص terminal hair count در گروه ماینوکسیدیل به‌طور متوسط  $33/35$  واحد بالاتر از گروه والپروئیک اسید بود ( $P=0/006$ ).

ارزیابی پزشکان از دو درمان با استفاده از عکس، تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد ( $P=0/76$ ). بررسی میزان رضایت بیماران از دو درمان اختلاف معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد ( $P=0/015$ ).

در مورد متغیر شاخص Norwood توزیع فراوانی این متغیر در دو گروه در جدول ۱ گزارش شده است. تفاوت معنی‌داری بین شاخص Norwood در دو گروه مشاهده نشد ( $P=0/9$ ).

در بررسی تغییر شاخص anagen hair count در گروه والپروئیک اسید طی زمان baseline تا ۲ ماه بعد از درمان، تغییر معنی‌دار مشاهده شد ( $P=0/02$ ). به‌طور مشابه تغییر معنی‌داری در گروه ماینوکسیدیل



شکل ۵: نمودار جعبه‌ای شاخص hair count terminal در دو گروه والپروئیک اسید و محلول ماینوکسیدیل قبل و ۲ ماه پس از درمان.

فیناستراید مانند کاهش میل جنسی و اختلالات نعوظ در مردان و واکنش‌های پوستی مانند قرمزی و تحریک پوست سر و خارش می‌باشد. از عوارض محلول ماینوکسیدیل می‌توان به موارد تحریک و قرمزی سطح پوست اسکالپ و خارش و پوسته‌ریزی و به‌ندرت سرگیجه و تورم دست و پا و افزایش ضربان قلب و خستگی و هم‌چنین هایپرتریکیوز اشاره کرد و استفاده طولانی‌مدت از این محلول جهت پاسخ به درمان از معایب این دارو به‌شمار می‌رود. در نتیجه با توجه به عوارض این داروها مطالعاتی بر روی محلول موضعی والپروئیک اسید انجام شده است. این دارو جزو داروهای ضد تشنج است که از طریق مهار آنزیم گلیکوژن سنتاز ۳ بتا و هم‌زمان فعال کردن مسیر بتا کاتینین/wnt که با سیکل رشد مو در ارتباط می‌باشد، باعث فاز رشد مو (آنژن) می‌شود.

محلول موضعی والپروئیک اسید هم‌چنین با مهار فعالیت هیستون دی استیلاز ۱۹ و ۲۰ و مسیرهای مختلف از جمله سلول‌های کنترل‌شده سیگنال و پروتئین کیناز c و بتا کاتینین باعث رشد مو و تحریک فاز آنژن مو می‌شود<sup>۹-۱۱</sup>. محلول موضعی والپروئیک اسید به‌طور چشم‌گیری باعث تحریک روند رشد مو و هم‌چنین القای مارکرهای اپیدرمی مانند فیلاگرین، لوریکرین و آلکالین فسفاتاز پاپیلای پوست می‌شود، در حالی که ماینوکسیدیل که در درمان آلپسی به‌کار می‌رود در فعال کردن این مسیر نقشی ندارد.

خط اول درمان ریزش مو آن‌دروژنتیک خفیف تا متوسط محلول موضعی ماینوکسیدیل می‌باشد. مکانیسم آن هنوز به‌طور دقیق مشخص نیست و فرضیه‌های متعددی در این زمینه وجود دارد که یکی از مهم‌ترین آن‌ها، اثر گشادکنندگی عروق است که ۱۰-۱۵ دقیقه بعد از استفاده موضعی ماینوکسیدیل باعث افزایش جریان خون پوستی می‌شود. فرضیه بعدی رگ‌زایی در درمال پاپیلا هست که اتصال ماینوکسیدیل به گیرنده (A1, A2) آدنوزین باعث

جدول ۱: توزیع فراوانی متغیر شاخص Norwood در دو گروه.

گروه	شاخص Norwood	تعداد (%)	P
والپروئیک اسید	خفیف	۸ (۵۳/۳٪)	۰/۹۰۷
	متوسط	۵ (۳۳/۳٪)	
	شدید	۲ (۱۳/۳٪)	
ماینوکسیدیل	خفیف	۹ (۶۰٪)	۰/۹۰۷
	متوسط	۳ (۲۰٪)	
	شدید	۳ (۲۰٪)	

که ۸۰ درصد از افراد با نژاد قفقازی نوعی از ریزش موی آن‌دروژنتیک را تا قبل از ۷۰ سالگی تجربه می‌کنند<sup>۱۲</sup>. ریزش مو با الگوی مردانه اغلب به‌عنوان یک وضعیت پزشکی نسبتاً جزئی تلقی می‌شود؛ اما ممکن است نتایجی مثل اضطراب، افسردگی، کاهش عزت نفس و نارضایتی از ظاهر را در پی داشته باشد. نتایج مطالعات چندملیتی نشان می‌دهد که ۹۶ درصد مردان ۲۵-۴۹ ساله در آمریکا، فرانسه، آلمان، اسپانیا، ژاپن و کره نگران ریزش موی خود می‌باشند و ۷۵ درصد آن‌ها به‌شدت نگران این قضیه بوده‌اند<sup>۱-۳</sup>.

درواقع درمان‌های موجود در درمان ریزش موی آن‌دروژنتیک هم به‌صورت خوراکی و هم به‌صورت موضعی می‌باشد که از جمله درمان‌های خوراکی می‌توان به قرص فیناستراید ۱ میلی‌گرمی اشاره کرد و هم‌چنین دوتاستراید که بسیار قوی‌تر از فیناستراید می‌باشد و تأثیر قابل‌توجهی در رشد مو داشته است.

از درمان‌های موضعی موجود می‌توان به ماینوکسیدیل اشاره کرد که در کنار فیناستراید از درمان‌های اثبات‌شده مؤثر است. از داروهای موضعی دیگر می‌توان به آنالوگ‌های پروستاگلاندین، فلوریدیل و کتوکونازول اشاره کرد که در واقع درمان‌های تأییدشده مؤثر نمی‌باشند. از محلول‌های با ترکیبات گیاهی مؤثر در درمان می‌توان به رزماری و عصاره گیاه نخل اره‌ای نیز اشاره کرد.

عوارض شناخته‌شده درمان‌های مدیکال مخصوصاً

آلوپسی آندروژنیک متوسط به مدت ۲۴ هفته تحت درمان با محلول والپروئیک اسید ۸/۳ درصد قرار گرفتند و ۱۲ نفر در گروه پلاسبو تحت بررسی بودند و تحت آنالیز فتوتریکوگرام قرار گرفتند که میانگین تغییرات کل تعداد مو در گروه محلول موضعی والپروئیک اسید به طور معناداری بیشتر از گروه پلاسبو بود و هر دو گروه عوارض خفیف و محدودشونده‌ای داشتند. محلول والپروئیک اسید میزان کل موهای بیماران را افزایش داد و نشان داده شد، این محلول یک گزینه درمانی مناسب برای آلوپسی آندروژنیک می‌باشد.<sup>۱۱</sup>

درواقع مطالعات انگشت‌شماری در این رابطه موجود است و تا به حال هیچ مطالعه‌ای محلول والپروئیک اسید را با سایر داروهای مؤثر در درمان ریزش مو مقایسه نکرده است. مطالعه ما اولین مطالعه‌ای است که اثربخشی محلول والپروئیک اسید را با محلول ماینوکسیدیل که از درمان‌های اثبات‌شده در ریزش مو می‌باشد، مقایسه کرده است.

نتایج حاضر نشان داد بین دو محلول ماینوکسیدیل و والپروئیک اسید اختلاف معناداری از جهت شاخص‌های رشد مو وجود نداشته است و نتایج حاصل بعد از ۲ ماه مصرف یکسان بوده است. با توجه به اینکه شاخص‌های رشد مو در base line در بیماران مصرف‌کننده ماینوکسیدیل بیشتر بوده است، محتمل است که تأثیر والپروئیک اسید بهتر بوده باشد. جینگ جو و همکارانش نیز نشان دادند که محلول والپروئیک اسید میزان کل موهای بیماران را افزایش داده است.<sup>۱۱</sup>

در مطالعه ما میزان رضایت پزشک از دو گروه درمانی تفاوت قابل توجهی نداشت و هم‌چنین در میزان رضایت بیماران نیز در دو گروه درمانی تفاوت قابل توجهی وجود نداشت، در نتیجه میزان رضایت بیمار و پزشک از دو گروه درمانی یکسان بود، در حالی که در مطالعه‌ای که توسط جینگ جو و همکارانش انجام شد میزان رضایت بیماران از محلول والپروئیک اسید قابل توجه بوده است.<sup>۱۱</sup>

تحریک رگ‌زایی می‌شود. هم‌چنین ماینوکسیدیل باعث طولانی‌تر شدن فاز آنژن شده و فاز تلوژن را کوتاه می‌کند. محلول و فوم ماینوکسیدیل ۲ و ۵ درصد موجود است که برای ریزش موی آندروژنتیک آقایان از ۵ درصد آن برای خانم‌ها از دو درصد استفاده می‌شود. مقدار مصرف به صورت ۱ سی‌سی دو بار در روز به مدت ۴ تا ۶ ماه که ماکسیمم اثر آن بعد از یک سال است. شایع‌ترین عوارض آن پرمویی صورت و دست‌ها، خارش کف سر، که منجر به پوسته‌پوسته‌شدن کف سر می‌شود و التهاب و قرمزی است.<sup>۱۳-۱۵</sup>

هافمن و همکاران در سال ۲۰۰۵ به بررسی اثرات محلول ماینوکسیدیل ۵ درصد در ریزش موی آندروژنتیک در ۱۰ زن و ۲۱ مرد پرداختند و بعد از ۶ ماه استفاده از محلول، آنالیز توسط دستگاه فوتوفایندر انجام شد و افزایش ضخامت مو و افزایش تعداد موهای ترمینال از نظر آماری معنادار شده بود.<sup>۱۶</sup> لوریزو و همکاران در سال ۲۰۰۶ به ارزیابی کارایی فیناستراید خوراکی در زنانی که قرص ضدبارداری حاوی دروسپیرنون و اتینیل استرادیول مصرف می‌کردند و هم‌چنین ریزش موی با الگوی زنانه داشتند، پرداختند و بعد از ۱۲ ماه توسط دستگاه فوتوفایندر به بررسی ضخامت موها پرداختند، افزایش ضخامت موها بعد از یک سال معنادار شده بود.<sup>۱۷</sup>

نیوز و گارزا در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۴ نشان دادند که مهار آنزیم پروستاگلندین دی دو سنتاز ممکن است جلوی ریزش مو مردانه را بگیرد.<sup>۱۸</sup> روسی و همکارانش در سال ۲۰۱۸ به این نتیجه رسیدند که محلول موضعی ستیریزین یک درصد با افزایش تراکم موها و تبدیل موهای ولوس به ترمینال باعث بهبودی آلوپسی آندروژنتیک می‌شود.<sup>۱۹</sup>

در سال ۲۰۱۴ نشان داده شد که محلول والپروئیک اسید با مهار گلیکوژن سنتتاز ۳ بتا و فعال کردن مسیر wnt/b-catenin با روند رشد مو و القای فاز آنژن مو در ارتباط است. ۱۵ نفر از مردان با



جنسیت بر روی شاخص‌های بیومتریکی مو تأثیرگذار است، پیشنهاد می‌شود همین روش کار بر روی جنس مؤنث نیز صورت گیرد.

نتیجه می‌گیریم محلول والپروئیک اسید ۸/۳ درصد می‌تواند در افزایش تعداد مو و کاهش درصد موهای تلوزن اثرات مثبتی نشان دهد. به‌علت مکانیسم تأخیری والپروئیک اسید، طول مدت درمان با این ترکیب می‌بایست بیشتر از ماینوکسیدیل به‌عنوان کنترل مثبت در نظر گرفته شود.

درخصوص محدودیت‌های مطالعه، لازم به ذکر است با توجه به شرایط تحریم که امکان تهیه محلول والپروئیک اسید نبود؛ نیز در شرایط پاندمی کرونا، امکان فالوآپ بیماران بیش از ۲ ماه وجود نداشت و درواقع ۲ ماه زمان کمی است که بتوان اثربخشی محلول والپروئیک اسید را بررسی کرد و حداقل زمان لازم جهت دستیابی به نتیجه مطلوب ۶ ماه می‌باشد.

درخصوص پژوهش‌های آتی پیشنهاد می‌شود با توجه به اثرات تأخیری والپروئیک اسید دوز دارو یا طول مدت مصرف دارو افزایش یابد. با توجه به اینکه تحقیق حاضر بر روی جنس مذکر صورت گرفته و

## References

1. Hasanzadeh H, Nasrollahi SA, Halavati N, et al. Efficacy and safety of 5% minoxidil topical foam in male pattern hair loss treatment and patient satisfaction. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2016; 25: 41-4.
2. Tang PH, Chia HP, Cheong LL, et al. A community study of male androgenetic alopecia in Bishan, Singapore. *Singapore Med J* 2000; 4: 202-5.
3. França K, Rodrigues TS, Ledon J, et al. Comprehensive overview and treatment update on hair loss. 2013; 3:1-8.
4. Katzer T, Leite Junior A, Beck R, et al. Physiopathology and current treatments of androgenetic alopecia: going beyond androgens and anti-androgens. *Dermatol Ther* 2019; 32: e13059.
5. Hlail AT. Various types of Alopecia and the options of the treatment. *KCMJ* 2020; 16.
6. Alessandrini A, Bruni F, Piraccini BM, et al. Common causes of hair loss—clinical manifestations, trichoscopy and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2021; 35: 629-40.
7. Motofei IG, Rowland DL, Sarbu MI, et al. Finasteride and androgenic alopecia; from therapeutic options to medical implications. *J Dermatol Treat* 2020; 31:415-21.
8. Suchonwanit P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders: a review. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 2777.
9. Shin HS, Won CH, Lee SH, et al. Efficacy of 5% minoxidil versus combined 5% minoxidil and 0.01% tretinoin for male pattern hair loss. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 285-90.
10. Lee SH, Yoon J, Shin SH, et al. Valproic acid induces hair regeneration in murine model and activates alkaline phosphatase activity in human dermal papilla cells. *PLoS One*. 2012; 7: e34152.
11. Jo SJ, Choi SJ, Yoon SY, et al. Valproic acid promotes human hair growth in in vitro culture model. *J Dermatol Sci* 2013; 72: 16-24.
12. Alsantali A, Shapiro J. Androgens and hair loss. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 246-53.
13. Li M, Marubayashi A, Nakaya Y, et al. Minoxidil-induced hair growth is mediated by adenosine in cultured dermal papilla cells: possible involvement of sulfonyleurea receptor 2B as a target of minoxidil. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1594-600.

14. Patel B, Velasco MA, Gutierrez FT, et al. Addressing androgenetic Alopecia-A complex disorder-with a multilateral treatment strategy. *MOJ Bioequiv Availab* 2017; 3: 11-8.
15. Rathnayake D, Sinclair R. Male androgenetic alopecia. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1295-304.
16. Hoffmann R, Van Neste D. Recent findings with computerized methods for scalp hair growth measurements. *J Investig Dermatol Symp* 2005; 10:285-88.
17. Iorizzo M, Vincenzi C, Voudouris S, et al. Finasteride treatment of female pattern hair loss. *Arch Dermatol* 2006; 142: 298-302.
18. Nieves A, Garza LA. Does prostaglandin D2 hold the cure to male pattern baldness?. *Exp Dermatol* 2014; 23: 224-7.
19. Rossi A, Campo D, Fortuna MC, et al. A preliminary study on topical cetirizine in the therapeutic management of androgenetic alopecia. *J Dermatol Treat* 2018; 29: 149-51.

# Comparison of the efficacy of valproic acid 8.3% and minoxidil 5% topical solutions in the treatment of androgenetic alopecia

Azin Ayatollahi, MD<sup>1</sup>  
Taraneh Yazdanparast, PhD<sup>1</sup>  
Saman Ahmadnasrollahi, PhD<sup>1</sup>  
Mahsa Fattahi, PhD<sup>1</sup>  
Mahdieh Emambakhsh, MD<sup>2</sup>  
Alireza Firooz, MD<sup>1</sup>

1. Center for Research & Training in Skin Diseases & Leprosy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: Apr 08, 2022  
Accepted: Apr 28, 2022  
Pages: 3-13

**Corresponding Author:**  
Taraneh Yazdanparast, PhD

No. 415, Taleqani Ave., Tehran, Iran  
Email: drtaraneh@yahoo.com

**Conflict of interest:** None to declare

**Background and Aim:** Hair loss is one of the most common problems among the skin and hair related diseases. Hair loss can lead to anxiety, depression, low self-esteem and dissatisfaction with appearance.

**Methods:** Patients with androgenetic alopecia who met the eligibility criteria entered the study. Participants were asked to randomly apply a solution of valproic acid 8.3% or a solution of minoxidil 5% on the affected areas according to the treatment protocol (twice a day). Before and 2 months after treatment, the participants were evaluated. The studied indices included the number of hair follicles in the specified area, the number of velus hairs, the number of terminal hairs, the average hair thickness, and the percentage of hairs in the anagen and telogen phases, as well as the skin reactions in the area. Hairs were examined at the beginning of the study and at 2 months after treatment using Foto Finder-trichoscale device.

**Results:** Two months after treatment compared to baseline in the valproic group, anagen hair count index ( $P=0.02$ ), general hair count index ( $P=0.03$ ), and terminal hair count index ( $P=0.012$ ) showed significant changes. While telogen hair count ( $P=0.059$ ) and vellus hair count ( $P=0.097$ ) did not show significant changes. These changes were more significant in minoxidil group.

**Conclusion:** 8.3% valproic acid solution showed positive effects in increasing the number of hairs and decreasing the percentage of telogen hairs. Due to the delayed mechanism of valproic acid, the duration of treatment with this compound should be considered longer than minoxidil as a positive control.

**Keywords:** valproic acid, androgenetic alopecia, topical solution, male pattern hair loss



## درمان کاندیدا آلبیکنس مقاوم در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی با لیزر کم توان

**زمینه و هدف:** لیکن پلان دهانی یک بیماری ایمنوپاتولوژی پوستی مخاطی مزمن است که به طور شایع مخاط دهان را درگیر می‌کند. از طرفی کاندیدا آلبیکنس شایع‌ترین پاتوژن مرتبط با کاندیدیازیس دهانی است. هدف این مطالعه تعیین اثر طول موج لیزر کم‌توان ۸۱۰ نانومتر به‌عنوان کمکی در درمان کاندیدا آلبیکنس مقاوم به نیستاتین در بیماران لیکن پلان دهان است.

**روش اجرا:** در این مطالعه ۵ ایزوله ک. آلبیکنس مقاوم به نیستاتین و یک گونه ک. آلبیکنس استاندارد آزمایش شدند. تست حساسیت دارویی براساس CLSI- M27-A3 انجام شد و نشان داد که این ایزوله‌ها به نیستاتین مقاوم بودند. سوسپانسیون قارچی با رقت ۰/۵ مک‌فارلند در مواجهه با لیزر دایود با طول موج ۸۱۰ نانومتر و انرژی دانسیته  $20/38 \text{ J/cm}^2$  با زمان ۲۰ ثانیه قرار گرفت. برای هر گروه نتایج حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC) ثبت گردید.

**یافته‌ها:** طول موج لیزر باعث کاهش معنی‌دار کلونی ک. آلبیکنس مقاوم به نیستاتین شد ( $P < 0/001$ ). میزان MIC بعد از مواجهه با لیزر کاهش معناداری پیدا نکرد.

**نتیجه‌گیری:** تابش لیزر باعث کاهش تعداد کلونی‌های ک. آلبیکنس مقاوم به نیستاتین می‌شود؛ اما این تأثیر لزوماً در میزان MIC تغییری ایجاد نمی‌کند. دندان‌پزشکان دقت کنند در موارد مواجهه با گونه‌های مقاوم به درمان کاندیدا، لیزر دایود کم‌توان با طول موج ۸۱۰ نانومتر می‌تواند در کاهش کلونی‌ها و پاسخ‌دهی بهتر به درمان استاندارد نقش داشته باشد.

**کلیدواژه‌ها:** لیکن پلان دهانی، کاندیدا آلبیکنس، مقاومت دارویی، لیزر

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۱/۲۸ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۰۲/۱۰

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۴۰۱، دوره ۱۳ (۱): ۲۰-۱۴

سیده‌صبا شریف‌زاده<sup>۱</sup>  
انسبیه لطفعلی<sup>۲</sup>  
نارگل نوین<sup>۳</sup>  
شایان نوری<sup>۴</sup>  
فریناز عزیزی<sup>۴</sup>

۱. گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشکده دندان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲. گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. کمیته پژوهشی دانشجویان، دانشکده دندان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، تهران، ایران
۴. کمیته پژوهشی دانشجویان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

انسبیه لطفعلی

تهران، خیابان ولنجک، بلوار دانشجو، خیابان کودک‌یار، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
پست الکترونیک:

ensiehlotfali@yahoo.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

## مقدمه

و به دنبال آن زبان و لثه از جمله نواحی شایع درگیری می‌باشند<sup>۱</sup>. اشکال متعددی از لیکن پلان در حفره دهان گزارش شده که می‌توان به انواع پاپولار، رتیکولار، اریتماتوز، اولسراتیو، پلاک و بلوز اشاره کرد. نوع اولسراتیو لیکن پلان دهانی همراه با علائمی چون درد و سوزش و شامل نواحی از اریتم و زخم است که با استریاهای سفید احاطه شده است و گزارشاتی مبنی بر احتمال بدخیمی این نوع لیکن پلان وجود دارد که

لیکن پلان یک بیماری التهابی مزمن پوستی مخاطی می‌باشد که مخاط دهان را نیز به طور شایع درگیر می‌کند. اتیوپاتوزن بیماری به طور کامل شناخته شده نیست؛ اما فاکتورهای متعدد ایمنولوژیک، ژنتیک و استرس در ایجاد آن دخیل هستند<sup>۱</sup>.

لیکن پلان شایع‌تر در خانم‌ها و در بازه سنی ۷۰-۳۰ سال مشاهده می‌شود. در حفره دهان، ضایعات معمولاً به صورت دوطرفه ایجاد می‌شوند و مخاط باکال

## روش اجرا

این تحقیق در شرایط آزمایشگاهی بر روی ۵ ایزوله ک.آلبیکنس مقاوم به نیستاتین که از دهان بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی نوع اولسراتیو جدا شده بود و در مخزن آزمایشگاه قارچ‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی نگهداری می‌شد، انجام شد. ضایعات دهانی از لحاظ هیستوپاتولوژی تأیید شده بودند و فاقد دیسپلازی اپی‌تلیالی بودند. بیماران از محلول استروئید موضعی فلوسینولون استونید ۱٪/۰/۱ دو تا سه بار در روز به مدت ۳ الی ۶ ماه درمان استفاده کرده بودند و تأثیری در بهبود علائم نداشتند.

در این مطالعه از لیزر دایود (THOR, GaAlAs ساخت کشور انگلستان) کم‌توان با طول موج ۸۱۰ نانومتر (nm) (توان ۲۰۰ میلی‌وات)، پروب منفرد و قطر پروب ۱ سانتی‌متر استفاده شد. انرژی دانسیته ۲۰/۳۸ ژول بر سانتی‌متر مربع ( $ED=P.t/A$ ) در نظر گرفته شد. نوع تابش لیزر به صورت پیوسته بود.

در این تحقیق به‌عنوان کنترل از گونه ک.آلبیکنس استاندارد (ATCC (10221) استفاده شد. ابتدا گونه‌های ک.آلبیکنس (بالینی و استاندارد) بازبایی و بر روی محیط کشت سابوردکستروز آگار (مرک، آلمان) کشت داده شدند، سپس از کلونی خالص یک سوسپانسیون با رقت ۵٪/۰/۵ مک‌فارلند معادل  $10^8 \times 1/5$  تهیه شد و به میزان ۱۰۰ میکرولیتر به میکروپلیت اضافه شد. ۱۰۰ میکرولیتر سرم فیزیولوژی به چاهک‌های گروه‌های تابشی و کنترل افزوده شد تا حجم چاهک ۲۰۰ میکرولیتر شود، سپس میکروپلیت‌ها تحت تابش پرتو لیزر قرار گرفتند.

پس از تابش پرتو لیزر، سوسپانسیون‌ها کشت داده شدند و ۴۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد درون انکوباتور قرار گرفتند و سپس تعداد کلونی شمارش شد. در این تحقیق، یک‌بار سوسپانسیون قارچی در مواجهه با لیزر و یک‌بار در مواجهه با

درمان و کنترل دقیق بیماری را ایجاب می‌نماید.<sup>۳</sup> خط اول درمان در کنترل ضایعات لیکن پلان دهانی استفاده از کورتیکواستروئیدهای موضعی می‌باشد که براساس شدت بیماری و پاسخ‌دهی به درمان می‌تواند با کورتون سیستمیک نیز همراه شود.<sup>۴</sup>

حضور نواحی آروزیو و اولسراتیو و هم‌چنین استفاده مکرر از کورتون‌های موضعی جهت درمان و کنترل ضایعات، شرایطی را جهت بیماری‌زایی پاتوژن‌های فرصت‌طلب نیز ایجاد می‌کنند که روند درمانی لیکن پلان را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهند.<sup>۵</sup>

شایع‌ترین پاتوژن فرصت‌طلب در حفره دهان ک.آلبیکنس می‌باشد. به‌دنبال شکل‌گیری گونه‌های مقاوم کاندیدا چه به‌صورت اولیه و چه به‌دنبال درمان‌های مکرر، پاسخ‌دهی به درمان‌های روتین ضدقارچی کاهش یافته و به‌دلیل نقش کاندیدا در ایجاد عفونت در لیکن پلان، شناسایی گونه قارچی مربوطه و بررسی پاسخ‌دهی آن به درمان می‌تواند در روند درمانی ضایعات تأثیر بسزایی داشته باشد. اخیراً نقش لیزر در ازبین‌بردن گونه‌های قارچی کاندیدا و هم‌چنین در تسریع بهبودی لیکن پلان مشخص شده است و لیزرهای متعدد با طول موج‌های مختلفی در این زمینه بررسی شده‌اند.<sup>۶</sup>

با توجه به اینکه ضایعاتی که به‌وسیله کاندیدایزیس سطحی ایجاد می‌شوند در دسترس لیزر هستند، می‌توان از درمان لیزر جهت کاهش و ازبین‌بردن گونه‌های قارچی مقاوم به درمان که در بیماری لیکن پلان عفونت‌زایی می‌کنند، استفاده کرد. این امر موجب کاهش نیاز به استفاده از داروهای ضدقارچی و کاهش عوارض داروهای مربوطه در روند درمان می‌شود؛ درواقع هدف از این مطالعه بررسی تأثیر ضدقارچی لیزر کم‌توان دایود ۸۱۰ نانومتر بر گونه‌های کاندیدای آلبیکنس مقاوم به درمان جداشده از دهان بیماران مبتلا به لیکن پلان نوع اولسراتیو است که به درمان‌های روتین پاسخ ندادند.

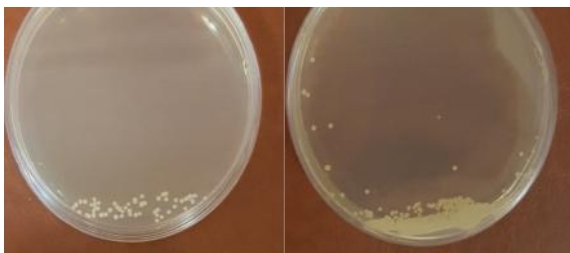


شکل ۱: زخم‌ها و اروژن‌های متعدد در مخاط باکال.



شکل ۲: زخم‌های دوطرفه.

و کاهش تعداد کلنی نسبت به گروه مواجهه با نیستاتین نیز دیده شد ( $P < 0/001$ ) (شکل ۳). در گونه‌های مقاوم لیزر خورده با ۸۱۰ نانومتر، تعداد کلونی‌ها به‌طور معنی‌داری کاهش و تقریباً به نصف رسیده بود ( $P < 0/001$ ) و کاهش تعداد کلنی نسبت به گروه مواجهه با نیستاتین نیز دیده شد ( $P < 0/001$ ) (جدول ۱). گروه کنترل مثبت پلیت حاوی ک.آلبیکنس استاندارد بدون مواجهه با لیزر و نیستاتین بود و گروه کنترل منفی فقط شامل محیط کشت بود (جدول ۱). نتایج تست‌های حساسیت دارویی هیچ



شکل ۳: کلونی‌ها قبل از مواجهه با لیزر (سمت راست) و بعد از مواجهه با لیزر کم‌توان (سمت چپ).

نیستاتین قرار گرفت تا نتایج شمارش کلونی قابل مقایسه باشد. بعد از شمارش کلونی‌ها، تست حساسیت دارویی در برابر نیستاتین انجام شد.

سوسپانسیون مخمری گونه‌های ک.آلبیکنس (از کلونی‌های لیزر خورده در مرحله قبل) براساس پروتکل استاندارد Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI- M27-A3) تهیه شد<sup>۷</sup>. از این سوسپانسیون مقدار ثابت ۱۰۰ میکرولیتر درون چاهک‌های میکروپلیت ریخته شد. سپس نیستاتین با رقت سریالی به چاهک‌ها اضافه شد، به‌گونه‌ای که رقت در اولین چاهک ۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر و در چاهک‌های بعدی به‌ترتیب ۴، ۲، ۱، ۰/۵، ۰/۲۵، ۰/۱۲، ۰/۰۶، ۰/۰۳ و ۰/۰۱۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. سپس میکروپلیت‌ها به‌مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور قرار گرفتند و برای هر گروه نتایج حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC) ثبت گردید.

گروه کنترل مثبت پلیت حاوی ک.آلبیکنس استاندارد بدون مواجهه با لیزر و گروه کنترل منفی فقط شامل محیط کشت بود. جهت آنالیز آماری برای مقایسه با گروه‌های کنترل از گزینه One-Sample T Test و برای محاسبه میانگین از نسخه ۲۷ نرم‌افزار SPSS استفاده شد.

## یافته‌ها

تحقیق با ۶ ایزوله ک.آلبیکنس (۵ گونه مقاوم بالینی و یک گونه حساس استاندارد) و با ۳ تکرار انجام شد. نمونه‌ها از سطوح زخمی و حاوی اروژن ضایعات دهانی لیکن پلان جدا شده بودند. ضایعات دهانی به‌صورت دوطرفه در مخاط باکال سمت چپ و راست بیماران دیده می‌شد (شکل ۱ و ۲).

بررسی‌های تعداد کلنی در گونه استاندارد، نشان‌دهنده کاهش کلنی پس از مواجهه با لیزر و نیستاتین در زمان ۲۰ ثانیه بود (شکل ۳). در گونه‌های مقاوم لیزر خورده با ۸۱۰ نانومتر، تعداد کلونی‌ها به‌طور معنی‌داری کاهش و تقریباً نصف شده بود ( $P < 0/001$ )

در مطالعه Souza و همکاران، بررسی اثر فتوداینامیک تراپی ( $ED=15.8J/cm^2, 26.3, 39.5$ ) و تابش لیزر کم‌توان (طول موج ۶۶۰ نانومتر) نشان داده شد کاهش میزان کاندیدا به وسیله فتوداینامیک تراپی و تابش لیزر کم‌توان به تنهایی به یک میزان بوده است.<sup>۹</sup>

Maver-Biscanin و همکاران در مطالعه‌ای با بررسی با دو تابش متفاوت ۸۳۰ و ۶۸۵ نانومتر در بیماران مبتلا به دنچراستوماتیت کاهش تعداد کلونی و التهاب کام را مشاهده کرد.<sup>۱۰</sup>

در مطالعه سیدموسوی و همکارانش از لیزر دایود کم‌توان با دو طول موج ۶۸۵ نانومتر با توان ۵۰ میلی‌وات و ۸۳۰ نانومتر با توان ۴۰۰ میلی‌وات بدون حساس‌گر نوری و با انرژی دانسیته‌های مختلفی بر ۴ گونه ک.آلبیکنس جدا شده از ناحیه واژینال استفاده شد. در این مطالعه انرژی دانسیته ۱۰ ژول بر سانتی‌متر مربع و بیشتر، اثر مہاری معنی‌داری بر رشد گونه‌های ک.آلبیکنس داشته و تفاوتی بین دو طول موج و توان‌های مورد استفاده مشاهده نشد. هم‌چنین MIC گروه‌های ک.آلبیکنس مورد استفاده نیز قبل و پس از تابش تفاوتی نداشته است. در این مطالعه نیز مشابه با مطالعه حاضر از حساس‌گر نوری استفاده نشد؛ اما به نظر می‌رسد که لیزر کم‌توان در کروموفورهای اندوژن سلول قارچی تجمع می‌یابد و از طریق این مکانیسم از پاتوژنیسیته سلول قارچی جلوگیری می‌کند.<sup>۱۱</sup>

حساس‌گرهای نوری متنوع با غلظت‌های مختلف به هنگام تابش لیزر به سلول‌های قارچی کاندیدا بررسی شدند. در مطالعه دلیری و همکاران درمان فتوداینامیک تراپی با استفاده از لیزر دایود در طول موج‌های ۴۶۰ و ۶۶۰ نانومتر در زمان‌های ۳۰ و ۶۰ ثانیه و مواد حساس به نور کورکومین ۱۰/۲٪ نشان داد که لیزر ۴۶۰ نانومتر در ترکیب با کورکومین حداکثر توانایی ضدقارچی را در برابر ک.آلبیکنس دارد.<sup>۱۲</sup>

در مطالعه نجفی و همکاران با تابش لیزر ۹۴۰

جدول ۱: تعداد گونه‌های کاندیدا و میانگین CFU/mL بعد از مواجهه با لیزر کم‌توان و نیستاتین.

گونه کاندیدا البیکنس	۸۱۰ نانومتر	نیستاتین	P
۱	$0.6 \times 10^4$	$1.5 \times 10^4$	$<0.001$
۲	$0.7 \times 10^4$	$1.4 \times 10^4$	$<0.001$
۳	$0.6 \times 10^4$	$1.5 \times 10^4$	$<0.001$
۴	$0.5 \times 10^4$	$1.3 \times 10^4$	$<0.001$
۵	$0.7 \times 10^4$	$1.5 \times 10^4$	$<0.001$
ATCC (10221)	$0.2 \times 10^4$	$0.3 \times 10^4$	$<0.001$

تغییری در میزان MIC نشان نداد و MIC گونه‌های کاندیدای لیزر خورده، هم‌چنان مقاومت به نیستاتین را نشان داد.

## بحث

در این مطالعه آزمایشگاهی به بررسی تأثیر لیزر کم‌توان دایود در کاهش میزان کلونی سلول‌های ک.آلبیکنس مقاوم به نیستاتین که از دهان بیماران مبتلا به لیکن‌پلان نوع اولسراتیو جدا شده بود، پرداختیم. در مطالعه حاضر از طول موج ۸۱۰ نانومتر، انرژی دانسیته ۲۰/۳۸ ژول بر سانتی‌متر مربع و توان ۲۰۰ میلی‌وات بدون حساس‌گر نوری استفاده شد. در این مطالعه تفاوتی در میزان MIC سلول‌های ک.آلبیکنس پس از ۲۰ ثانیه تابش مشاهده نشد؛ اما تعداد کلونی‌ها به‌طور معنی‌داری کاهش پیدا کرده بود ( $P < 0.001$ ). مطالعات متعددی به بررسی تأثیر لیزرهای کم‌توان با طول موج، انرژی دانسیته و توان‌های متنوع با / بدون حساس‌گر نوری بر سلول‌های کاندیدا پرداخته‌اند که نتایج براساس هر کدام از پارامترها متفاوت بوده است. در مطالعه Maver-Biscanin و همکاران دو تابش لیزر با طول موج‌های ۶۸۵ نانومتر با توان ۳۰ میلی‌وات و طول موج ۸۳۰ نانومتر با توان ۶۰ میلی‌وات به‌صورت In vivo باعث کاهش دنچراستوماتیت در بیماران شدند.<sup>۱۰</sup>

و همکاران که از لیزر کم‌توان دایود ۶۶۰ نانومتر در مقایسه با کورتون موضعی جهت بررسی بهبودی لیکن پلان دهانی استفاده شده بود، لیزر کم‌توان برتری آماری معنی‌داری در میزان بهبودی نسبت به استروئید موضعی نشان داد.<sup>۱۸</sup>

بنابراین فاکتورهایی همانند طول موج استفاده شده در لیزرهای کم‌توان، زمان و تعداد جلسات، نوع تابش و حتی نوع ضایعه ایجادشده در دهان ناشی از لیکن پلان همگی از فاکتورهایی هستند که میزان اثربخشی لیزر را در مقایسه با کورتیکواستروئیدها تعیین می‌کنند.<sup>۱۴</sup>

این‌گونه به‌نظر می‌رسد که می‌توان از لیزرهای کم‌توان هم در بهبود ضایعات اولسراتیولیک پلان با توجه به مکانیسم ضدالتهایی و تسریع در پرولیفراسیون سلولی استفاده کرد و هم‌زمان نیز تأثیر ضدقارچی آن منجر به کاهش تعداد کلونی‌های کاندیدای موجود در ضایعات ایجادشده و پاسخ‌دهی بهتر آن به درمان می‌شود.

نتیجه می‌گیریم بنابراین استفاده از لیزر کم‌توان هم در کاهش سلول‌های قارچی و هم در بهبودی لیکن پلان می‌تواند تأثیر بسزایی در میزان بهبودی کلی ضایعات ایجاد شده داشته باشد و با توجه به اینکه ضایعات قارچی سطحی ایجادشده، در لیکن پلان سطحی و در دسترس تابش لیزر می‌باشند، کاهش تعداد کلونی‌های کاندیدای ایجادشده، موجب کاهش دفعات استفاده از درمان‌های ضدقارچی و هم‌چنین کاهش نیاز به افزایش دوز یا استفاده از داروهای ضدقارچی قوی‌تر با عوارض بیشتر می‌شود.

نانومتر با زمان‌های ۳۰ و ۶۰ ثانیه، برخلاف مطالعه حاضر، تعداد کلونی ک.آلبیکنس افزایش پیدا کرده بود. اثر لیزر کم‌توان بر ک.آلبیکنس به متغیرهایی مانند طول موج، توان، انرژی دانسیته، مدت کاربرد لیزر (پالسی یا ممتد، تماسی یا غیرتماسی)، آلودگی با میکروارگانیسم‌های دیگر و زمان تابش بستگی دارد. به‌نظر می‌رسد در مطالعه نجفی و همکاران به‌دلیل بالابودن توان تابش و افزایش میزان ATP در کاندیدها، سلول قارچی تخریب کمتر تخریب شده است.<sup>۱۳</sup>

تأثیر لیزر کم‌توان در فرایند تسریع بهبودی ضایعات دهانی ایجادشده در لیکن پلان دهانی در مقالات متعددی بررسی شده است؛ اما نتایج آن در مقایسه با خط اول درمان که کورتیکواستروئیدتراپی می‌باشد، هم‌چنان متناقض است.<sup>۱۴</sup>

در یک کارآزمایی بالینی توسط Elshenawy و همکاران، بیمارانی که تحت درمان با کورتیکواستروئید موضعی بودند، بهبودی قابل توجهی را در مقایسه با بیمارانی که تحت درمان با لیزر کم‌توان دایود با طول موج ۹۷۰ نانومتر بودند، نشان دادند.<sup>۱۵</sup>

در مطالعه othman و همکارانش نیز که از لیزر کم‌توان دایود ۹۷۰ نانومتر در مقابل کورتون موضعی در درمان لیکن پلان دهانی استفاده شده بود، نتایج مشابهی گزارش شد.<sup>۱۶</sup>

در مقابل jajarm و همکاران به این نتیجه رسیدند که بیماران تحت درمان با لیزر کم‌توان دایود ۶۳۰ نانومتر، پس از فالوآپ، بهبود قابل مقایسه‌ای در نتایج بالینی در مقایسه با کورتیکواستروئیدها نشان دادند.<sup>۱۷</sup> هم‌چنین در یک مطالعه اخیر که توسط دینبورگ

## References

1. Bennardo F, Liborio F, Barone S, et al. Efficacy of platelet-rich fibrin compared with triamcinolone acetonide as injective therapy in the treatment of symptomatic oral lichen planus: A pilot study. *Clin Oral Invest* 2021; 25: 3747-55.
2. Santonocito S, Polizzi A, De Pasquale R, et al. Analysis of the efficacy of two treatment protocols for patients with symptomatic oral lichen planus: A randomized clinical trial. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18: 56.



3. Tsushima F, Sakurai J, Uesugi A, et al. Malignant transformation of oral lichen planus: A retrospective study of 565 Japanese patients. *BMC Oral Health* 2021; 21: 1-9.
4. Ahuja US, Puri N, More CB, et al. Comparative evaluation of effectiveness of autologous platelet rich plasma and intralesional corticosteroids in the management of erosive oral Lichen planus-a clinical study. *J Oral Biol Craniofac Res* 2020; 10: 714-18.
5. Molkenhain F, Hertel M, Neumann K, et al. Factors influencing the presence of *Candida dubliniensis* and other non-*albicans* species in patients with oral lichen planus: A retrospective observational study. *Clin Oral Investig* 2021; 1-10.
6. Seyed MS, Ataei FL, Rezaei S, et al. Survey of Low Level Laser therapy of diode 685 nm and 830 nm on *Candida albicans* in vitro. *Laser Med* 2006; 4: 8-11.
7. Wayne P. CLSI, Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast. Approved standard: CLSI document M 60-2017.
8. Maver-Biscanin M, Mravak-Stipetic M, Jerolimov V, et al. Fungicidal effect of diode laser irradiation in patients with denture stomatitis. *Lasers Surg Med* 2004; 35: 259-62.
9. Souza RC, Junqueira JC, Rossoni RD, et al. Comparison of the photodynamic fungicidal efficacy of methylene blue, toluidine blue, malachite green and low-power laser irradiation alone against *Candida albicans*. *Lasers Med Sci* 2010; 25: 385-9.
10. Maver-Biscanin M, Mravak-Stipetic M, Jerolimov V. Effect of low-level laser therapy on *Candida albicans* growth in patients with denture stomatitis. *Photomed Laser Ther* 2005; 23: 328-32.
11. Seyedmousavi S, Hashemi SJ, Rezaie S, et al. Effects of low-level laser irradiation on the pathogenicity of *Candida albicans*: In vitro and in vivo study. *Photomed Laser Surg* 2014; 32: 322-9.
12. Daliri F, Azizi A, Goudarzi M, et al. In vitro comparison of the effect of photodynamic therapy with curcumin and methylene blue on *Candida albicans* colonies. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2019; 26: 193-8.
13. Najafi S, Sheykhbahaei N, Gholizadeh N. The effect of low level laser on number of *Candida albicans* colonies in-vitro: a new finding. *BMC oral health* 2019; 19: 1-6.
14. Akram Z, Abduljabbar T, Vohra F, et al. Efficacy of low-level laser therapy compared to steroid therapy in the treatment of oral lichen planus: A systematic review. *J Oral Pathol Med* 2018; 47: 7-11.
15. El Shenawy H, Eldin A. A comparative evaluation of low-level laser and topical steroid therapies for the treatment of erosive-atrophic lichen planus. *OA Maced J Med Sci*. 2015; 3: 462-6.
16. Othman NA, Shaker OG, Elshenawy HM, et al. The effect of diode laser and topical steroid on serum level of TNF-alpha in oral lichen planus patients. *J Clin Exp Dent* 2016; 8: e566.
17. Jajarm HH, Falaki F, Mahdavi O. A comparative pilot study of low intensity laser versus topical corticosteroids in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus. *Photomed Laser Surg* 2011; 29: 421-5.
18. Dillenburg CS, Martins MAT, Munerato MC, et al. Efficacy of laser phototherapy in comparison to topical clobetasol for the treatment of oral lichen planus: A randomized controlled trial. *J Biomed Opt* 2014; 19: 068002.

---

---

# Treatment of resistant *Candida albicans* in oral lichen planus patients with low power laser

Seyedesaba Sharifzadeh, DDS<sup>1</sup>  
Ensieh Lotfali, PhD<sup>2</sup>  
Nargol Novin, DDS<sup>3</sup>  
Shayan Norouzi, MD<sup>4</sup>  
Farinaz Azizi, MD<sup>4</sup>

1. Department of Oral and Maxillofacial Medicine, School of Dentistry, Islamic Azad University, Tehran Medical Branch, Tehran, Iran
2. Department of Medical Parasitology and Mycology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Student Research Committee, School of Dentistry, Islamic Azad University, Tehran Medical Branch, Tehran, Iran
4. Student Research Committee, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: Mar 17, 2022  
Accepted: Mar 30, 2022  
Pages: 14-20

**Corresponding Author:**  
Ensieh Lotfali, PhD

Koodakyar St., Daneshjoo Blvd., Velenjak Ave, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
Email: ensiehlotfali@yahoo.com

**Conflict of interest:** None to declare

**Background and Aim:** Oral lichen planus is a chronic muco-cutaneous immunopathological disorder that commonly affects the oral mucosa. *Candida albicans* is the most common pathogen associated with oral candidiasis. The aim of this study was to determine the effect of 810 nm low power laser wavelength as an adjuvant in the treatment of nystatin-resistant *C.albicans* in patients with oral lichen planus.

**Methods:** In this experimental study, 5 nystatin-resistant *C.albicans* were isolated from the oral cavity of patients with ulcerative lichen planus. Drug susceptibility testing was performed based on CLSI-M27-A3 and showed that these isolates were resistant to nystatin. The fungal suspension with a dilution of 0.5 McFarland was exposed to a diode laser with a wavelength of 810 nm and a density energy of 20.38 j / cm<sup>2</sup> with a time of 20 seconds. Then the results of minimum inhibitory concentration (MIC) were recorded for each group.

**Results:** 810 nm laser caused a significant reduction in nystatin-resistant *C.albicans* colonies ( $P<0.001$ ). The MIC did not decrease significantly after the exposure.

**Conclusion:** Laser irradiation reduces the number of nystatin-resistant *C.albicans* colonies. But this effect does not necessarily change the MIC. Dentists should be aware that in cases of resistant *Candida* strains, a low-power diode laser with a wavelength of 810 nm can play a role in reducing colonies and responding better to standard treatment.

**Keywords:** oral lichen planus, *candida albicans*, drug resistant, laser



## بررسی دموگرافیک بیماران ارجاع شده از پزشکی قانونی به بیمارستان پوست رازی در مهر - اسفند سال ۱۳۹۷

پدرام نورمحمدپور  
امیر هوشنگ احسانی  
ایفا اعتصامی  
امین رحمانی

گروه پوست، بیمارستان رازی، دانشگاه علوم  
پزشکی تهران، تهران، ایران

**زمینه و هدف:** صدمات پوستی با علل مختلف، احتمال منتهی شدن به شکایت قضایی دارند. قبل از اظهار نظر کمیسیون تخصصی پزشکی قانونی، شاکیان به مراجع تخصصی مانند بیمارستان رازی ارجاع داده می‌شوند. بررسی حاضر به مطالعه دموگرافیک شکایات بیماران در بدو ارجاع و تشخیص اولیه در یک دوره ۶ ماهه پرداخته است.

**روش اجرا:** در این مطالعه گذشته‌نگر، بیماران ارجاعی از پزشکی قانونی در شش ماهه دوم سال ۱۳۹۷ برای ویزیت اولیه، مورد بررسی قرار گرفتند. شکایت بیمار در بدو مراجعه و تشخیص بالینی مطرح شده، در معاینه اولیه ثبت گردید.

**یافته‌ها:** در کل تعداد ۲۲۰ بیمار شامل ۱۷۶ زن (۸۰٪) و ۴۴ مرد (۲۰٪) با میانگین سنی ۳۴/۸ سال بررسی شدند. ۴۲ شکایت مختلف از جمله کنده شدن تروماتیک موها با ۹۱ مورد (۴۱/۴٪) - شایع‌ترین مورد - و بعد از آن صدمات ناشی از لیزر موی زائد با ۳۲ مورد (۱۴/۶٪) و تزریق فیلر با ۱۶ مورد (۷/۳٪) مستند گردید. اسکار ناشی از تروما، واکنش به مواد شیمیایی در حین کار یا برخورد تصادفی، صدمات نادر ناشی از اقدامات درمانی و حتی در مواردی شکایت به خاطر پدیکولوز (آلودگی محل اقامت) یا زوستر (شکایت از وضعیت نگهداری در مرکز درمانی) و غیره به صورت موردی دیده شد.

**نتیجه‌گیری:** کنده شدن تروماتیک موها (عمدتاً در اثر نزاع) شایع‌ترین شکایت بود. آگاهی از موارد دیگر می‌تواند به گسترش افق دید پزشکان در خصوص طیف وسیع شکایات قابل طرح و اصلاح روند برخی اقدامات درمانی منجر گردد.

**کلیدواژه‌ها:** دموگرافیک، پوست، شکایات پزشکی، پزشکی قانونی

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۱/۰۹ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۰۱/۲۰

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۴۰۱، دوره ۱۳ (۱): ۲۸-۲۱

نویسنده مسئول:  
پدرام نورمحمدپور

تهران، خیابان حافظ، میدان وحدت اسلامی،  
بیمارستان رازی  
پست الکترونیک:  
normohamad@razi.tums.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

### مقدمه

در این بین موارد مرتبط با اقدامات درمانی نیز بدون شک وجود دارند و ممکن است تحت عنوان قصور پزشکی مطرح گردند. قصور پزشکی یکی از جنبه‌های نگران‌کننده ارائه خدمت در حرفه پزشکی است. چنانچه پزشک در هریک از مراحل معاینه، تشخیص، درمان و احیاناً اعمال جراحی صحیح، پیگیری، مشاوره و راهنمایی‌های لازم مطابق موازین ثابت شده و صحیح علمی / فنی پزشکی عمل نکرده

صدمات پوستی به علل مختلفی می‌توانند رخ داده و منجر به اقدام قانونی از سوی بیمار یا فرد ذی‌نفع / صدمه‌دیده گردد. بسیاری از این موارد لزوماً به اقدامات درمانی طبی مربوط نبوده و ممکن است ناشی از تروما، نزاع، انجام نادرست اقدامات زیبایی غیرپزشکی (مانند سالن‌های زیبایی و آرایشگاه‌ها) و حتی سهل‌انگاری خود فرد هنگام تماس با مواد شیمیایی در زمان کار یا به صورت تصادفی و بسیاری موارد دیگر باشند.

بیمارستان رازی به عنوان یک مرکز درمانی سطح سوم (ریفرال)، یکی از مراکز ارجاع عمده بیماران از پزشکی قانونی برای اظهار نظر تخصصی در مورد انواع صدمات پوستی شامل درمان های پوست و زیبایی، قصور احتمالی رخ داده و همچنین انواع صدمات پوستی دیگر ناشی از موارد مختلف است. تقریباً تمام منابع موجود در خصوص عوارض اقدامات زیبایی، بر روی بررسی آمار شکایت از پزشکان در پزشکی قانونی متمرکز بوده اند و از این بابت، بررسی حاضر از بابت دربرگرفتن انواع صدمات پوستی درمانی و غیردرمانی ارجاعی، به نوعی جدید محسوب می شود.

در این مطالعه به بررسی آماری پرونده های ارجاعی از پزشکی قانونی به این مرکز در یک فاصله ۶ ماهه پرداخته شده است.

## روش اجرا

مطالعه حاضر دربرگیرنده تمام بیماران ارجاعی از پزشکی قانونی برای بررسی و اظهار نظر تخصصی در نیمه دوم سال ۹۷ را دربرمی گیرد. پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق در پژوهش بیمارستان، تمام پرونده های ارجاعی از پزشکی قانونی از بایگانی تحویل گرفته شد و پس از اخذ رضایت شفاهی از بیماران با تماس تلفنی، با رعایت ملاحظات محرمانگی اطلاعات شخصی بیماران، شامل حذف تمام مشخصات هویتی، اطلاعات دموگرافیک پرونده ها شامل سن، جنسیت، شکایت اولیه بیمار در هنگام مراجعه برای اقدام درمانی مشتکی عنه، تشخیص و نوع درمان انجام شده و همچنین صدمه وارده، در فرم های اختصاصی وارد شده و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

## یافته ها

در کل تعداد ۲۲۰ پرونده در بازه زمانی این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. از این تعداد ۱۷۶ مورد (۸۰٪) مربوط به زنان و ۴۴ مورد (۲۰٪) مربوط به مردان بوده است. میانگین سنی بیماران مراجعه کننده ۳۴/۸ سال

باشد و به علت شکست در انجام اقدام مطابق استانداردهای حرفه ای مرسوم، صدمه ای به بیمار وارد شود که قابل اجتناب بوده باشد، آن گاه می توان از وقوع قصور پزشکی سخن گفت<sup>۱</sup>؛ بنابراین بنا به تعریف، قصور پزشکی متعاقب اثبات ترک فعلی که باید انجام می شده، انجام فعلی که نباید انجام می شده یا عدم رعایت نظامات اداری، به نحوی که قابل پیشگیری بوده باشد و در نهایت منجر به ایراد صدمه به بیمار شده باشد، رخ می دهد.

بنا به برخی مطالعات، تخصص درماتولوژی از جمله رشته های کم ریسک از بابت شکایت منتهی به اقدام قانونی شناخته شده است<sup>۲</sup>. البته زمانی که اقدامات زیبایی نیز به مجموعه درماتولوژی اضافه شوند این ریسک قطعاً افزایش می یابد. برای نمونه در یک مطالعه جدید که پرونده های قصور پزشکی در شهر تهران در سال ۱۳۹۴ را بررسی کرده است، تقریباً ۹/۳٪ پرونده ها به تزریق فیلر، ۷/۷٪ به زیبایی پوست، ۷٪ لیزر موهای زائد و ۵/۱٪ به تزریق توکسین بوتولینوم مربوط بوده است<sup>۳</sup>.

مطالعات دیگری نیز همین موضوع را منتها با درصد پایین تر تأیید کرده اند. برای مثال در یک بررسی که موارد شکایات پزشکی رشته تخصصی درماتولوژی در فاصله سال های ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۹ را بررسی کرده است، اولاً میزان پرونده های مربوط به شکایات پوست و زیبایی از سال ۸۱ تا ۸۹ رو به افزایش بوده است و ثانیاً، بیشتر شکایات مربوط به سه پروسیجر لیزر، کاشت مو و انواع تزریقات فیلر/توکسین بوتولینوم و مزوتراپی بوده است<sup>۱</sup>.

در یک مطالعه دیگر در تهران از همین محققین، پرونده های مربوط به پوست و زیبایی در حد ۱/۱۶٪ بوده است که آمار آن ها در سال های مختلف متفاوت بوده است<sup>۴</sup>. در این مطالعه هم سه اقدام تزریق (فیلر / توکسین بوتولینوم) و لیزر (موی زائد و تاتو) اکثریت پرونده ها را دربرگرفته اند.

مورد شکایت از عوارض الکتروکوتر (به صورت ایجاد PIH و اسکار اتروفیک) برای برداشت خالکوبی نیز دیده می شود. هم چنین یک مورد صدمه و عفونت ثانوی به علت استفاده از زالو برای درمان (با توجه نامشخص) در میان شکایات بیماران وجود داشت که در معاینه بالینی نیز تأیید شد.

با این حال هنگام بررسی جدول تشخیص ها نیز محرز می گردد که مهم ترین تشخیص مطرح شده برای بیماران ارجاعی در درجه اول، هم چنان آلوپسی ترکشال (کنده شدن مو به دنبال نزاع) با ۸۵ مورد تأیید شده (۳۸/۶٪) بوده است. تشخیص دوم نیز همانند جدول ۱ عوارض مرتبط با لیزر موهای زائد بوده است که در

(SD=۱۰/۷) بوده است. بیماران ارجاع شده با ۴۲ شکایت مختلف مراجعه کرده اند که در میان آنها صدمات به موها با ۹۱ مورد (۴۱/۴٪) شایع ترین مورد بوده و بعد از آن، صدمات ناشی از لیزر با ۳۲ مورد (۱۴/۶٪) و تزریق فیلر با ۱۶ مورد (۷/۳٪) در رتبه های بعد قرار می گیرند (جدول ۱).

هم چنین در جدول ۲، تشخیص بالینی مطرح شده بعد از معاینه بیمار توسط دو نفر از اعضای هیئت علمی در درمانگاه پوست آورده شده است. در میان شکایات متفرقه بیماران در هنگام ارجاع از پزشکی قانونی، موارد جالب توجهی مانند یک مورد آتروفی ناشی از تزریق استروئید موضعی (احتمالاً تریامسینولون) و دو

جدول ۱: توزیع شکایات بیماران ارجاع شده پزشکی قانونی به بیمارستان رازی (بر حسب شکایت بیمار).

ردیف	نوع شکایت بیماران	فراوانی درصد	ردیف	نوع شکایت بیماران	فراوانی درصد		
۱	صدمه به دنبال میکرونییدینگ	۱	۰/۵	۲۲	بررسی وضعیت بهبودی زخم اندام تحتانی	۱	۰/۵
۲	صدمه فزیک ابرو	۱	۰/۵	۲۳	بررسی وضعیت خالکوبی	۱	۰/۵
۳	صدمه به دنبال خالکوبی	۴	۱/۸	۲۴	بررسی وضعیت پوست بعد از تصادف	۱	۰/۵
۴	صدمه پس از تزریق توکسین بوتولینوم	۵	۲/۳	۲۵	تماس با پودر شیمیایی در محل کار	۱	۰/۵
۵	صدمه به دنبال فرایند جوان سازی پوست	۲	۰/۹	۲۶	تورم صورت در محل کار	۱	۰/۵
۶	صدمه بعد از تزریق استروئید داخل ضایعه	۱	۰/۵	۲۷	ضایعه مادرزادی (خال)	۱	۰/۵
۷	صدمه بعد از تزریق ماده اسکروزان	۲	۰/۹	۲۸	صدمه مکانیکی به موها (نزاع)	۹۱	۴۱/۴
۸	صدمه به دنبال تزریق فیلر	۱۶	۷/۳	۲۹	صدمه موی صورت	۲	۰/۹
۹	صدمه ناشی از رنگ کردن مو	۱	۰/۵	۳۰	زگیل تناسلی	۲	۰/۹
۱۰	صدمه به دنبال زالودرمانی	۱	۰/۵	۳۱	ضایعات تاوولی حاد	۲	۰/۹
۱۱	صدمه به دنبال کاشت مو	۲	۰/۹	۳۲	سوختگی	۵	۲/۳
۱۲	صدمه به دنبال کاشت ناخن	۵	۲/۳	۳۳	ضایعات اندام تحتانی در محل کار	۱	۰/۵
۱۳	صدمه به دنبال انجام کوتر (برای خالکوبی)	۲	۰/۹	۳۴	ضایعات شغلی پوست صورت	۱	۰/۵
۱۴	صدمه متعاقب لیزر موی زائد	۳۲	۱۴/۵	۳۵	ضایعات شغلی پوست گردن	۲	۰/۹
۱۵	صدمه متعاقب لیفت جراحی صورت	۱	۰/۵	۳۶	ضایعات شغلی پوست سر و موها	۱	۰/۵
۱۶	صدمه به دنبال مزوتراپی	۱	۰/۵	۳۷	ضایعات شغلی پوستی تنه	۱	۰/۵
۱۷	صدمه ناشی از مواد شیمیایی	۱	۰/۵	۳۸	ضایعات شغلی پوستی ژنرالیزه	۱	۰/۵
۱۸	صدمه موی سر بعد از دکره	۵	۲/۳	۳۹	عدم کسب نتیجه از کاشت مو	۱۱	۵
۱۹	صدمه موی سر بعد از کراتینه	۲	۰/۹	۴۰	عدم کسب نتیجه از لیزر موهای زائد	۲	۰/۹
۲۰	صدمه به دنبال مزوتراپی صورت	۱	۰/۵	۴۱	عوارض پوستی جراحی	۱	۰/۵
۲۱	صدمات متعدد ناشی از تصادف قدیمی	۱	۰/۵	۴۲	صدمه به موهای ابرو	۴	۱/۸
		مجموع				۲۲۰	۱۰۰

جدول ۲: توزیع تشخیص‌های مطرح شده در معاینه بیماران معرفی شده پزشکی قانونی به بیمارستان رازی.

ردیف	تشخیص‌های مطرح شده	فراوانی درصد	ردیف	تشخیص‌های مطرح شده	فراوانی درصد
۱	درماتیت تماسی	۵	۲۵	اسکار سیکاتریسیل ابرو (تروما)	۲
۲	خال مادرزادی Nevus Depigmentosus	۱	۲۶	اکیموز پلک (تروما)	۱
۳	PIH	۱۰	۲۷	اکیموز و هماتوم پلک (تروما)	۱
۴	آسیب ناشی از استفاده اسید برای تاتو	۱	۲۸	اگزما / سلولیت ثانویه	۱
۵	اکیموز و هماتوم به دنبال بادکش	۱	۲۹	آلوسی سیکاتریسیل (تروما)	۱
۶	آسیب ناشی از تزریق توکسین بوتولینوم	۲	۳۰	آلوسی ترکشنال	۸۵
۷	اسکار / صدمه ناشی از خالکوبی	۳	۳۱	صدمه شیمیایی به موها منجر به آلوسی	۱
۸	صدمه / سوختگی حرارتی	۳	۳۲	پتوز (به دنبال تزریق توکسین بوتولینوم)	۳
۹	صدمه مرتبط با تزریق فیلر	۷	۳۳	پدیکولوز	۱
۱۰	تریکوشزی به دنبال دکره مو	۱	۳۴	سوریازیس	۱
۱۱	اسکار ناشی از صدمه فیزیکی	۱	۳۵	تاول (صدمه شیمیایی / حرارتی)	۱
۱۲	اسکار ناشی از کاشت مو	۱	۳۶	تأیید وجود تاتو	۱
۱۳	صدمه به دنبال انجام لیزر موی زائد	۱۰	۳۷	تروما / بریدگی / سوختگی (نزاع)	۱
۱۴	صدمه متعاقب مزوتراپی	۱	۳۸	زونا	۲
۱۵	صدمه متعاقب تماس با مواد شیمیایی مختلف	۷	۳۹	واسکولیت عروق کوچک	۱
۱۶	اسکار آتروفیک	۱۵	۴۰	سوختگی	۲
۱۷	اسکار ابرو به دنبال بخیه	۱	۴۱	سوختگی در اثر رادیوتراپی	۱
۱۸	اسکار پوست سر پس از بخیه	۱	۴۲	سوختگی به دنبال لیزر	۱۱
۱۹	اسکار متعدد بینی پیشانی و ابرو	۱	۴۳	عدم تأیید	۱۲
۲۰	اسکار به دنبال جراحی پوست	۱	۴۴	عدم تشخیص قطعی	۱
۲۱	اسکار ناشی از سوختگی حرارتی	۱	۴۵	نتیجه نامناسب کاشت مو	۹
۲۲	عفونت ناخن	۵	۴۶	نیاز به بررسی بیشتر	۲
۲۳	فولیکولیت	۱	۴۷	واکنش گرانولوماتوز (در محل تاتو)	۱
۲۴	ندولاریتی لب (به دنبال تزریق فیلر)	۱			
		مجموع	۲۲۰		۱۰۰

مجموع ۲۱ مورد (۹/۵٪) مورد تأیید قرار گرفت.

موارد خاص دیگری که در جدول ۲ دیده می‌شوند یک مورد سوختگی ناشی از اشعه به دنبال رادیوتراپی (برای ضایعه بدخیم داخل مغزی)، دو مورد زوستر و یک مورد سوریازیس، پدیکولوز و واسکولیت عروق کوچک احتمالی هستند که به دنبال شکایت بیمار از محل نگهداری وی (کمپ، بیمارستان و ...) و تصور بیمار مبنی بر دخالت شرایط نگهداری وی در بروز این ضایعات، جهت بررسی ارجاع شده‌اند.

## بحث

با در نظر گرفتن مطالعات قبل، برخی همگونی‌ها بین نتایج بررسی حاضر و مطالعات قبلی قابل توجه هستند. برای نمونه در میان مراجعین در مطالعه حاضر، زنان بسیار بیشتر از مردان (۸۰٪) هستند که با مطالعات قبلی مطابقت دارد<sup>۱۴</sup>. در مطالعات قبلی سه گروه شکایت مربوط به لیزر (عمدتاً موی زائد)، کاشت مو و تزریق فیلر، شایع‌ترین پرونده‌های پزشکی قانونی، بیشترین تعداد پرونده‌ها را به خود اختصاص داده‌اند.

مطالعه مروری که به بررسی عوارض مزوتراپی پرداخته است، عوارض مختلفی از عفونت تا واکنش به مواد تزریق شده، عفونت میکروبی به خصوص مایکوباکتریال حاصل از آلودگی احتمالی محلول تزریقی یا عدم رعایت ملزومات بهداشتی در هنگام تزریق و نیز موارد خاص مانند ایجاد ضایعات پیگمانته در فردی که سابقه ماستوسیتوز داشته، واکنش گرانولوماتوز در محل تزریقات، ایجاد پانیکولیت، واسکولیت عروق کوچک و هم‌چنین آلپوسی سیکاتریسیل و غیرسیکاتریسیل به صورت موردی گزارش و جمع‌آوری شده است.<sup>۸</sup>

از سوی دیگر اما، برای برخی شکایات بیماران که بدان سبب ارجاع شده بودند، مورد مشابهی در مطالعات قابل دسترسی یافت نشد. برای مثال دو نفر برای تأیید تشخیص ژنیتال وارت (شکایت خانوادگی)، یک نفر برای تأیید تشخیص پدیکولوز، یک مورد برای تعیین تکلیف یک ضایعه مادرزادی (خال Depigmentosus) و هم‌چنین تعداد زیادی برای تأیید ارتباط ضایعات جلدی (عمدتاً درماتیت) با عوامل شغلی و احتمالاً ادعای خسارت ارجاع شده بودند.

یک مورد دیگر که شایسته توجه و بررسی است، تعداد بیمارانی است که با شکایت از نتیجه نامناسب کاشت مو ارجاع شده بودند. عمده شکایت این بیماران، عدم رشد مناسب موهای کاشته شده بوده است. البته در یک مورد، علت ارجاع اسکار محل برداشت گرفت بود. مطالعات دیگر نیز تأیید می‌کنند که از مهم‌ترین علل نارضایتی بیماران بعد از کاشت مو، عدم رشد مناسب و اسکار محل برداشت گرفت هستند.<sup>۹</sup> در یک مطالعه در ایران نیز عدم رضایت از نتیجه کاشت مو بعد از عوارض لیزر، دومین علت شایع شکایات پزشکی قانونی بوده است.<sup>۱۰</sup>

تعدادی از بیماران نیز به واسطه صدمات وارد شده در هنگام دریافت خدمات غیردرمانی مراجعه کرده بودند. برای نمونه در مجموع ۱۳ نفر از مراجعین به‌خاطر اقداماتی مانند دکله کردن، کراتینه کردن موها، کاشت

نتایج بررسی حاضر نیز تا حد قابل توجهی با این مطالعات هم‌خوانی دارد، به‌جز در مورد شایع‌ترین علت ارجاع از طرف پزشکی قانونی یعنی کنده شدن موها در اثر صدمه مکانیکی (کشش یا فشار) که بیشترین حجم بیماران ارجاعی در مطالعه حاضر را دربرگرفته است. البته این امر احتمالاً به این دلیل در مطالعات قبلی منعکس نشده که عمدتاً با وجود مربوط بودن شکایات بیماران به حوزه تخصصی درماتولوژی، به دلیل اینکه عامل مسبب، خطای پزشکی نبوده است جهت بررسی به کمیسیون تخصصی درماتولوژی ارجاع نشدند.

لیزر موهای زائد در کل شایع‌ترین پروسیجر منجر به شکایت در مجموعه لیزرها بوده است.<sup>۵،۶</sup> صدمات متعاقب لیزرها شامل انواع سوختگی‌ها در مرحله حاد (۴۷٪) و تغییرات پیگمانتاسیون (۲۳/۵٪) در این مطالعات بوده‌اند. در مطالعه حاضر بخش قابل توجهی از شکایات بدوی بیماران و هم‌چنین موارد تأیید شده بعد از ویزیت پوست، به عوارض لیزر به‌ویژه لیزر موهای زائد مربوط می‌شوند که باز هم، با توجه به اینکه لیزر موهای زائد یکی از شایع‌ترین پروسیجرهای زیبایی انجام‌شده در دنیا است<sup>۷</sup>، امر قابل انتظاری است.

در مطالعه حاضر از میان ۳۲ موردی که با عوارض لیزر موی زائد ارجاع شده بودند، ۸ مورد دچار تیرگی و ۲ مورد دچار هیپوپپیگمانتاسیون در چند نقطه شدند (مجموعاً ۱۰ مورد) و تعداد ۱۱ مورد در زمان علائم حاد شامل قرمزی و کراست و ادم مراجعه کرده بودند. با توجه به اینکه مشخص نیست از این تعداد در آینده چه مقدار ممکن است به هیپوپپیگمانتاسیون یا با احتمال خیلی کمتر هیپوپپیگمانتاسیون ختم شوند، عوارض لیزر در بررسی حاضر با مطالعات قبلی که شیوع پیگمانتاسیون را به ترتیب ۱۲/۵٪ و ۲۴/۴٪ برآورد کرده بودند<sup>۱۱،۱۲</sup> قابل قیاس نیست.

در بررسی حاضر دو مورد ارجاع بابت صدمه مزوتراپی وجود داشت که در معاینه بعدی مشخصاً پیگمانتاسیون محل تزریق مشهود بود (PIH). یک

در بررسی حاضر کلاً ۵ بیمار با عوارض ناشی از تزریق توکسین بوتولینوم ارجاع شدند که از آن میان ۳ مورد به صورت پتوز (افتادگی پلک)، یک مورد ایجاد آسیمتری ناشی از تزریق و یک مورد کبودی و درد مزمن محل تزریق داشتند. یک مطالعه مروری جدید، پتوز را به عنوان یکی از شایع ترین عوارض تزریق توکسین بوتولینوم بر شمرده است و در مراحل بعد، شیوع عوارضی مانند آسیمتری، سردرد مزمن، کپیر، ادم صورت و حتی احساس خستگی مزمن و ضعف ژنرالیزه با شیوع ناچیز دیده شده اند.<sup>۱۴</sup>

چند مورد دیگر مطرح شده در جدول ۲ شامل درماتیت تماسی، عمدتاً ناشی از تماس با شوینده های قوی، محلول های حاوی کروم و نیکل در صنایع آب کاری، مواد اسیدی به کاررفته در باطری سازی که منجر به شکایت از محل کار شده اند، همچنین استفاده از اسید برای برداشتن خالکوبی منجر به اسکار و نیز انواع صدمات و اسکارها به دنبال تروماهای مختلف فیزیکی بوده اند که وضعیت آن ها تقریباً مشخص بوده و احتمالاً نیاز به توضیح بیشتر ندارند.

نتیجه می گیریم به جز تعداد بالای موارد کنده شدن تروماتیک موها (عمدتاً در اثر نزاع) که در مرتبه اول قرار گرفت، سایر نتایج صرف نظر از موارد خاص، تقریباً با مطالعات قبلی پزشکی قانونی هم خوانی دارند. البته آگاهی از این موارد خاص می تواند به گسترش افق دید متخصصین پوست در خصوص طیف وسیع شکایات قابل طرح کمک شایانی نماید و بعضاً به اصلاح روند برخی اقدامات درمانی منجر گردد. برای مثال اطلاع از اینکه ممکن است بیماری به دلیل ابتلا به زوستر، از یک مرکز درمانی شکایت کند، حتی اگر این شکایت بعداً در کمیسیون تخصصی مرتبط وارد دانسته نشود، یا اینکه ابتلا به ژنیتال وارت در یکی از زوجین ممکن است منجر به یک شکایت و اقدام قانونی گردد، می تواند برای همکاران متخصص و سایر پزشکان آموزنده باشد.

ناخن و رنگ کردن موها صدمات مو و ناخن را تجربه کرده اند. جست و جوی محققین در منابع علمی برای یافتن منبع آماری معتبر همسو / ناهمسو با این آمار به نتیجه خاصی ختم نشد؛ اما با توجه به اینکه درصدی از این صدمات منجر به شکایت می شوند، می توان تخمین زد میزان بروز این حوادث بسیار بالاتر است و این خود لزوم نظارت بر آموزش و اقدامات انجام شده در این مراکز برای متقاضیان را بیشتر می کند.

در مورد عوارض مرتبط با تزریق فیلرها نیز از میان تعداد اولیه مراجعه کنندگان با شکایت صدمه متعاقب تزریق فیلر (۱۶ مورد)، تعداد ۹ مورد عمدتاً به عدم تقارن، ایجاد برجستگی خفیف یا اصلاح ناکافی ایراد داشتند و در معاینه، عارضه طبی مشاهده نشد. بیشترین عارضه یافت شده در مطالعه حاضر، باقیماندن فیلرهای پلی آکریلامید (پاژ) بود که در گذشته دور تزریق شده و بعد از چندین سال عارضه دار شده اند (۲ مورد)، ایجاد بایوفیلیم و واکنش مزمن به فیلر (۴ مورد) که به صورت توده و برجستگی بعد از ۴ هفته یا بیشتر از تزریق بود، یک مورد اسکار ناشی از حادثه عروقی بعد از تزریق فیلر و یک مورد ندولاریتی لب (نوع فیلر نامشخص) بوده اند. در منابع دیگر نیز ایجاد توده و برآمدگی های بعد از تزریق از شایع ترین عوارض تزریق فیلر هستند که می توانند التهابی، غیرالتهابی یا عفونی باشند.<sup>۱۱</sup> مواردی که ظرف چندروز تا دو هفته ایجاد می شوند، عمدتاً مربوط به تکنیک هستند و موارد دیررس تر معمولاً ناشی از خود فرآورده یا واکنش بدن نسبت به آن هستند و می توانند ظرف هفته ها تا سال ها بعد دیده شوند (بایوفیلیم، حرکت فیلر، واکنش فیبروتیک، گرانولوم و ...).<sup>۱۲</sup>

در یک بررسی مروری، تقریباً ۵۰٪ عوارض مرتبط با تزریق فیلر ناشی از مواردی بوده است که تزریق توسط افراد غیرپزشک انجام شده است.<sup>۶</sup> ویتامین E به ویژه یکی از مواردی است که توسط افراد غیرپزشک به عنوان فیلر استفاده می شود.<sup>۱۳</sup>



## References

1. Moin A, Ostad Ali Makhmalbaf M, Davati A. Study of medical malpractice complaints in the field of dermatology and cosmetic, in the coroner's office of forensic medicine, province of Tehran, during 2002 to 2010. *Dermatology and Cosmetic* 1390;2: 17-29.
2. Shah VV, Kapp MB, Wolverton SE. Medical malpractice in dermatology-part i: Reducing the risks of a lawsuit. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17:593-600.
3. Kazemi S. Describing the medical malpractice and socio-demographic characteristics of physicians and patients involved in medical malpractice complaint in Tehran. *Salamat Ijtimai (Community Health)* 2020; 7: 412-29.
4. Shadabi Z, Moin A, Davati A. Skin and cosmetic complaint files in Tehran Medical Council: 2014-2019. *Dermatology and Cosmetic* 2021;11: 268-81.
5. Svider PF, Carron MA, Zuliani GF, et al. Lasers and losers in the eyes of the law: liability for head and neck procedures. *JAMA Facial Plast Surg* 2014; 16: 277-83.
6. Hibler BP, Eliades PJ, Kagha KC, et al. litigation arising from minimally invasive cosmetic procedures: a review of the literature. *Dermatol Surg* 2021; 47: 1606-13.
7. Zachary C, Kelly M. Lasers and Other Energy-Based Therapies. In: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L Edtors. *Textbook of Dermatology* 4th Edition, Elsevier 2018: 2381.
8. Plachouri KM, Georgiou S. Mesotherapy: Safety profile and management of complications. *J Cosmet Dermatol* 2019;18: 1601-05.
9. Garg AK, Garg S. Complications of hair transplant procedures-causes and management. *Indian J Plast Surg* 2021;54: 477-82.
10. Nilforoushzadeh MA, Rahmanian M, Mardani F, et al. The causes of complaints related to skin and cosmetics in general offices of legal medicine in Isfahan province, Iran, during 2002-2013. *J Isfahan Med Sch* 2015; 33: 1011-18.
11. Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, et al. Treatment of soft tissue filler complications: Expert consensus recommendations. *Aesthetic Plast Surg* 2018;42: 498-510.
12. Fitzgerald R, Bertucci V, Sykes JM, et al. Adverse reactions to injectable fillers. *Facial Plast Surg* 2016; 32: 532-55.
13. Ehsani AH, Ansari MS, Ghanadan A, et al. Serious complication as a result of lip augmentation with vitamin E. *J Cosmet Dermatol* 2019; 18: 1632-34.
14. Kassir M, Gupta M, Galadari H, et al. Complications of botulinum toxin and fillers: A narrative review. *J Cosmet Dermatol* 2020; 19: 570-73.

---

---

# Demographic study of patients referred from Tehran Province Forensic Medicine Department to Razi Hospital in September 2018-March 2019

Pedram Noormohammadpour, MD  
Amirhooshang Ehsani, MD  
Ifa Etesami, MD  
Amin Rahmani, MD

Department of Dermatology, Razi Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: Mar 29, 2022  
Accepted: Apr 09, 2022  
Pages: 21-28

**Corresponding Author:**

Pedram Noormohammadpour, MD

Vahdat-e-Eslami Sq., Hafez Ave, Razi Hospital, Tehran, Iran  
Email: normohamad@razi.tums.ac.ir

**Conflict of interest:** None to declare

**Background and Aim:** Skin injuries with various causes may lead to legal action. Complaints are referred to specialized authorities such as Razi Hospital, before specialized forensic medicine commission comment. The present study surveyed demography of patients' complaints and initial diagnosis at the time of referral over a period of 6 months.

**Methods:** In this retrospective study, patients referred for initial visit, from Forensic Medicine Office in the September 2018-March 2019, were examined. The patients' complaints at the time of referral and the clinical diagnosis made at the initial examination were recorded.

**Results:** A total of 220 patients including 176 women (80%) and 44 men (20%) with a mean age of 34.8 years were included. 42 different complaints were documented, including traumatic hair loss with 91 cases (41.4%) - the most common - followed by complications of laser hair removal with 32 cases (14.6%) and filler injections with 16 cases (7.3%). Scarring from trauma, reaction to chemicals during work or accidental contact, rare injuries from various treatments, and even cases of pediculosis (contamination of the accommodation) or zoster (complaint about care in the treatment center), etc. were observed.

**Conclusion:** Traumatic hair loss (mainly due to fight) was the most common complaint. Knowing other cases may expand physicians' awareness regarding the wide range of complaints that can be raised and improve the process of some treatment measures.

**Keywords:** demographic, skin, medical complaints, forensic medicine



## تأثیر عصاره آلوئه‌ورا و نانوذرات سنتز شده سبز در کاهش التهاب در پسوریازیس: یک مطالعه *in vitro*

هوشنگ نعمتی  
مظفر خزاعی  
مهری ناظری  
مریم بزرگی

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری،  
پژوهشکده فناوری سلامت، دانشگاه علوم  
پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

نویسنده مسئول:  
هوشنگ نعمتی

کرمانشاه، بلوار پرستار، دانشکده پزشکی  
پست الکترونیک:

hnemati@kums.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

**زمینه و هدف:** پسوریازیس یک بیماری التهابی پوستی مزمن، تحت تأثیر فاکتورهای ژنتیکی و مبتنی بر ایمنی است که با التهاب پوست همراه است. ژل آلوئه‌ورا به‌طور سنتی برای درمان بیماری‌های پوستی از جمله پسوریازیس استفاده می‌شود.

**روش اجرا:** در این مطالعه عصاره اتانولی ژل آلوئه‌ورا برای فعالیت ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی در سلول‌های A431 مشتق شده از پوست مورد ارزیابی قرار گرفت. در ابتدا پس از تهیه عصاره و در مرحله بعد سنتز سبز نانوذرات طلا با استفاده از عصاره، تأثیر آن‌ها را در بیان ژن‌های التهابی و همچنین خاصیت آنتی‌اکسیدانی بررسی شد.

**یافته‌ها:** استفاده از غلظت‌های مختلف عصاره آلوئه‌ورا سبب افزایش نسبی در سطوح بیان EGFR و Nrf2 و کاهش بیان ژن‌های التهابی NF- $\kappa$ B، TNF- $\alpha$  و IL-6 در سلول‌های A431 پوست شد؛ اما تأثیر نانوذرات سنتز شده در مقایسه با عصاره آلوئه‌ورا در تغییر بیان ژن‌های سیگنالینگ و التهابی بیشتر بود.

**نتیجه‌گیری:** عصاره و نانوذرات سنتز شده خاصیت آنتی‌اکسیدانی داشتند و همچنین سبب کاهش بیان ژن‌های التهابی در سلول‌ها شدند؛ البته تأثیر نانوذرات نسبت به عصاره در کاهش ژن‌های التهابی خیلی بیشتر بود.

**کلیدواژه‌ها:** پسوریازیس، آلوئه‌ورا، نانوذرات، بیان ژن

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۱۲/۱۳ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۰۱/۲۵

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۴۰۱، دوره ۱۳ (۱): ۲۹-۳۹

### مقدمه

موضعی استفاده می‌کنند<sup>۳</sup>. درمان‌های موضعی باید ضایعات پوستی کوچک را پاک و از عود پلاک‌های پسوریازیس جلوگیری کنند و عوارض جانبی نداشته باشند یا فقط حداقل عوارض جانبی داشته باشند. مؤثرترین ترکیبات موضعی کورتیکواستروئیدها و دیترانول مولکول کوچک مشتق از آنتراسن هستند. با این حال، استفاده طولانی‌مدت از کورتیکواستروئیدهای موضعی ممکن است منجر به شکنندگی پوست شود؛ بنابراین نیاز زیادی به ترکیبات موضعی ایمن و مؤثر جدید وجود دارد. در این مطالعه تأثیر عصاره آلوئه‌ورا در کاهش التهابات پوستی از طریق تغییر در

پسوریازیس یک بیماری التهابی پوستی مزمن، تحت تأثیر فاکتورهای ژنتیکی و مبتنی بر ایمنی است که حدود ۱ تا ۳ درصد از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. به‌عنوان یک اختلال خودایمنی، هیچ آزمایش تشخیصی برای شناسایی پسوریازیس در دسترس نیست<sup>۱،۲</sup>.

پسوریازیس یک بیماری پوستی التهابی مزمن است که مفاصل را نیز درگیر می‌کند و با سایر بیماری‌های همراه مانند چاقی و بیماری‌های عروقی همراه است. ۶۵ تا ۸۰ درصد از تمام بیماران پسوریازیس به شکل خفیف پسوریازیس مبتلا هستند و از محصولات

است. آلوئه‌ورا از سال ۱۷۵۰ قبل از میلاد به صورت درمانی مورد استفاده قرار گرفته است و خواص مختلف زیادی به ژل داخلی و بی‌رنگ برگ نسبت داده شده است از این رو، امروزه ژل آلوئه‌ورا یک عنصر آشنا در طیف وسیعی از محصولات موجود بهداشتی و آرایشی از جمله محصولات ضدآفتاب و لوسیون‌های پوست خشک است.

ژل آلوئه‌ورا معمولاً به عنوان یک درمان کمکی در طب گیاهی برای اختلالات مختلف مانند دیابت، سرطان و هم‌چنین برای بهبود عملکرد دستگاه گوارش، التیام زخم‌ها و اثرات ضد میکروبی و ضد التهابی استفاده می‌شود و پرکاربردترین نشانه برای بیماری پوستی و کمک به بهبود زخم در سوختگی‌ها و برش‌ها است.<sup>۴</sup> سنتز نانوذرات کروی طلا به روش سنتز سبز با استفاده عصاره گیاهی به عنوان احیا کننده مسیر جدیدی در سنتز نانوذرات ایجاد کرده است که عوارض کمتری نسبت به روش شیمیایی دارد؛ بنابراین ما یک مطالعه تحقیقاتی را برای ارزیابی فعالیت ضد التهابی عصاره اتانولی ژل آلوئه‌ورا و هم‌چنین نانوذرات کروی طلا سنتز شده به روش سبز طراحی کرده‌ایم.

### روش اجرا

عصاره الکلی (اتانولی) از برگ‌های تازه آلوئه‌ورا تهیه شد. احراز هویت گیاه در گروه علوم گیاهی دانشکده کشاورزی دانشگاه رازی کرمانشاه انجام شد. سپس، مواد گیاهی تازه با آب مقطر استریل شسته شد، نمونه گیاه با اتانول ۵۰ درصد به نسبت ۱:۱۰ (۱۰۰ گرم در ۱ لیتر حلال) مخلوط شد و به مدت ۷۲ ساعت در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد تکان داده شد.

پس از تکان دادن، مخلوط گیاه اتانول با کاغذ صافی واتمن شماره ۱ (سیگما آلد ریچ) فیلتر، با یک اواپراتور چرخشی (Stroglass، ایتالیا) در خلأ در دمای ثابت ۵۰ درجه سانتی‌گراد تغلیظ و سپس در یک لیوفیلایزر (Vacuum Gauge, USA) لیوفیلایز شد. عصاره در

سیگنالینگ مولکولی فاکتورهای التهابی و هم‌چنین خاصیت آنتی‌اکسیدانی عصاره گیاه آلوئه‌ورا را در سلول‌های A431 مشتق شده از پوست بررسی کنیم.

NF-kB یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های بیان ژن پیش‌التهابی است. سنتز سیتوکین‌هایی مانند فاکتور نکروز تومور a-(TNF)، اینترلوکین 1b-(IL)، IL-6 و IL-8 توسط NF-kB انجام می‌شود. در پسروریاژیس، تمایز و تکثیر کراتینوسیتی می‌تواند توسط بسیاری از فاکتورهای رونویسی سیتوکین و واسطه‌های التهابی آزاد شده از سلول‌های التهابی مزمن که این ضایعات را همراهی می‌کنند، تعدیل و تنظیم شود. از آنجایی که NF-kB بیان ژن سیتوکین را تنظیم می‌کند، این احتمال وجود دارد که NF-kB یکی از عوامل کلیدی در پاتوژنز بیماری باشد<sup>۵</sup>. درمان‌های موجود با عوارض جانبی خفیف تا شدید از تحریک پوست گرفته تا سمیت کبدی و سمیت کلیوی همراه است.

رِسپِتور فَاکْتور رشُد اپیدرمی (EGFR; ErbB-1; HER1) یک پروتئین غشایی است که به عنوان رسپتور جهت اعضای خانواده فاکتور رشد اپیدرمی یکی از گیرنده‌های خانواده ErbB از اعضای زیرگروه خانواده تیروزین کینازها می‌باشد. در بسیاری از انواع سرطان، جهش‌هایی که بر بیان یا فعالیت EGFR تأثیر می‌گذارد، می‌توانند موجب سرطان شوند. سیگنالینگ EGFR در بیماری‌های التهابی مانند پسروریاژیس، اگزما و آترواسکلروز دخیل می‌باشد. نشان داده شده است که EGFR نقش مهمی در تمایز فیبروبلاست به میوفیبروبلاست با واسطه TGF-beta1 دارد، پایداری میوفیبروبلاست در بافت‌ها می‌تواند به فیبروز بافتی پیش‌رونده منجر شود و باعث آسیب‌رساندن به بافت یا عملکرد ارگان‌ها شود (مثلاً پوست‌های هیپرتروفی، سیروز کبدی، فیبروز کبدی و بیماری مزمن کلیه)<sup>۶-۸</sup>.

آلوئه‌ورا گیاهی چندساله از خانواده *Liliaceae*

میکروگرم در میلی لیتر عصاره آلوئه‌ورا جایگزین شد. سپس پلیت‌ها در انکوباتور مرطوب‌شده در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به ترتیب به مدت ۲۴، ۳۶ و ۴۸ ساعت انکوبه شدند. در ادامه، محیط کشت در هر چاهک دور ریخته شد و با ۱۰۰ میکرولیتر MTT (۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) در PBS (سیگما آلدریج - آمریکا) جایگزین شد و به مدت ۳-۴ ساعت انکوبه شد.

محلول MTT برداشته شد و (سیگما آلدریج، آمریکا) DMSO برای حل کردن بلورهای فورمازان اضافه شد و به مدت ۱۰ ثانیه به آرامی حرکت دورانی داده شد و سپس میزان جذب با استفاده از الیزا ریدر Bio-Rad (Biorad, USA) در طول موج ۵۷۰ نانومتر ثبت شد. درصد زنده ماندن سلول‌ها از طریق فرمول زیر محاسبه شد:

$$\text{درصد زنده مانی} = \text{AT/AC} \times 100$$

که در آن AT میزان جذب در سلول‌های تیمار شده و AC میزان جذب در سلول‌های کنترل است

#### سنجش تکه‌تکه‌شدن DNA

به‌طور خلاصه، سلول‌های A431 تیمار شده با آلوئه‌ورا ( $5 \times 10^5$ ) و نانوذرات سنتز شده طلا توسط بافری حاوی ۵ میلی‌مولار EDTA، ۰/۵ درصد تریتون X-100 و ۱۰ میلی‌مولار تریس لیز شدند. سلول‌ها پس از ۳۰ دقیقه انکوباسیون روی یخ در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد (۱۸ دقیقه، ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه) سانتریفیوژ شدند. پس از حذف مایع رویی، حجم مساوی فنل - کلروفرم و محلول ایزوآمیل‌الکل (۱:۲۴:۲۵) اضافه شد و DNA از مایع رویی جدا شد. در نهایت، الکتروفورز ژل آگارز برای جداسازی DNA در تمامی گروه‌ها انجام شد.

#### واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (Real-time PCR)

ابتدا طبق دستورالعمل سازنده، RNA کل از سلول‌های A431 با استفاده از کیت استخراج RNX-plus (سیناژن، تهران، ایران) استخراج شد. خلوص و کیفیت RNA جدا شده توسط نانودراپ

ظروف تیره محکم بسته‌شده در فریزر در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. نانوذرات طلا با استفاده از عصاره ژل سنتز شدند که به‌عنوان یک عامل کاهش‌دهنده و تثبیت‌کننده عمل می‌کرد. نانوذرات طلا با استفاده از ۱ میلی‌مولار هیدروژن تتراکلروآورات (HAuCl<sub>4</sub>) سنتز شدند. به ۵ میلی‌لیتر نمک فلزی مناسب، ۲۰ میلی‌لیتر عصاره ژل آلوئه‌ورا اضافه شد. واکنش در دمای  $32 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد در pH ۶/۹ و تحت استیرر ثابت با دور ۲۴۰ در دقیقه انجام شد. احیای  $Au^{3+}$  به  $Au^0$  با تغییر رنگ از زرد روشن به قرمز و قرمز پررنگ مشاهده شد. اندازه متوسط ذرات (قطر هیدرودینامیکی) و توزیع اندازه ذرات و پتانسیل zeta توسط دستگاه Zeta sizer (Malvern Instruments Ltd-USA) اندازه‌گیری شد.

#### کشت سلولی

اثر عصاره آلوئه‌ورا بر روی سلول‌های پوست A431 انسانی به‌دست‌آمده از مرکز انستیتو پاستور ایران بررسی شد. سلول‌ها در DMEM (Dubecos Modified Eagle Medium) حاوی ۱۰٪ FBS (جیپکو، آلمان)، پنی‌سیلین - استرپتومایسین (۱۰۰ واحد در میلی‌لیتر) کشت و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در یک اتمسفر مرطوب با ۵٪ CO<sub>2</sub> انکوبه شدند.

#### سنجش بقای سلولی

زنده ماندن سلولی و فعالیت ضد تکثیر عصاره آلوئه‌ورا بر روی سلول‌های A431 و با استفاده از MTT (۳ - ۴،۵ - دی‌متیل‌تيازول ۲ - ایل) - ۲،۵ - دی‌فنیل تترازیلیوم برومید) شرکت سیگما آلدریج (آمریکا) ارزیابی شد.

به‌طور خلاصه، سلول‌ها با تراکم  $1 \times 10^4$  سلول در چاهک در پلیت ۹۶ چاهک در سه تکرار کشت شدند. پس از ۲۴ ساعت، محیط کشت رویی دور ریخته شد و ۱۰۰ میکرولیتر از محیط کشت DMEM (جیپکو، آلمان) حاوی غلظت ۵، ۵۰۰، ۱۰۰، ۲۰۰۰ و ۴۰۰۰

متانول اضافه شد. سپس مخلوط‌ها تکان داده شده و به مدت ۳۰ دقیقه در محیط تاریک نگهداری می‌شوند. با استفاده از اسپکتروفوتومتر (شیماتزو، ژاپن)، میزان جذب هر نمونه در برابر متانول (به صورت خالی) در طول موج ۵۱۵ نانومتر ثبت شد. جذب محلول DPPH به عنوان شاهد ثبت شد. فعالیت آنتی‌اکسیدانی با فرمول زیر محاسبه شد:

$$\text{فعالیت آنتی‌اکسیدانی } (\%) = \frac{Ac-As}{Ac} \times 100$$

Ac میزان جذب کنترل و As میزان جذب مخلوط واکنش است.

### تجزیه و تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل با استفاده از نسخه ۲۱ نرم‌افزار SPSS و با استفاده از آزمون تی مستقل و من - ویتنی انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد میانگین (SEM) گزارش شدند. سطح معنی‌داری  $p > 0.05$  تعیین و تمام آزمایشات سه بار تکرار شد.

### یافته‌ها

#### تست MTT

زنده ماندن سلول‌های پوست با استفاده از غلظت‌های مختلف عصاره آلوئه‌ورا در ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت انکوباسیون ارزیابی شد. نتایج نشان داد که عصاره تهیه شده رشد سلول‌های کراتینوسیت را وابسته به دوز و زمان با مقادیر IC50 حدود ۲۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر پس از ۷۲ ساعت انکوباسیون مهار می‌کند (شکل ۱). بیشترین (۹۵/۵٪) و کمترین (۱۵/۸٪) زنده ماندن سلول‌های A431 پس از تیمار با عصاره در دوزهای ۵۰ و ۴۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به ترتیب مشاهده شد.

#### بررسی قطعه‌قطعه شدن DNA

قطعه‌قطعه شدن DNA برای تعیین اینکه آیا عمل عصاره و نانوذرات با آپوپتوز مرتبط است یا خیر، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. تخمین درصد قطعه‌قطعه شدن DNA (شکل ۲) نشان داد که پس از

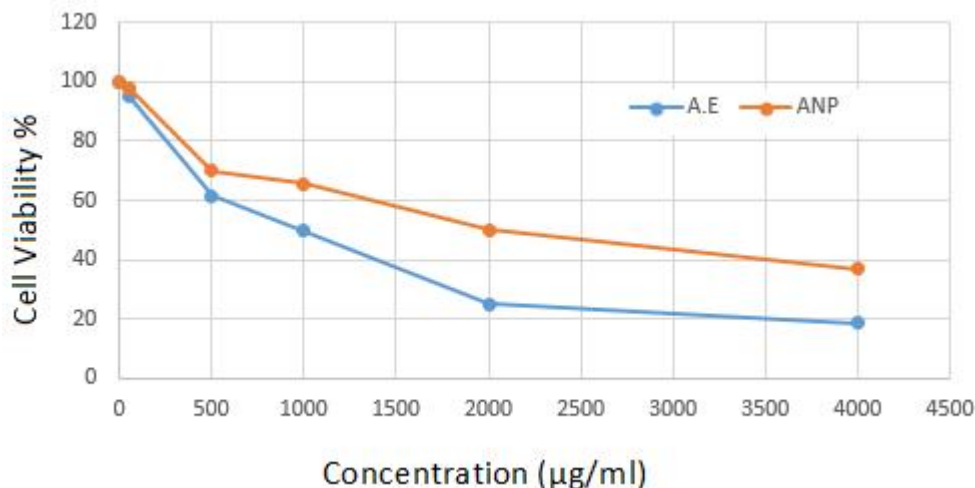
(ترموفیشر امریکا)، به عنوان نسبت ۲۸۰:۲۶۰:۲-۱/۸ و با استفاده از ژل آگارز استاندارد ۱٪ اندازه‌گیری شد. سپس، بر اساس کتابچه راهنمای سازنده، کیت سنتز Complementary DNA (cDNA) فرمنتاز (یکتاتجهیز، ایران) برای سنتز DNA مکمل (cDNA) استفاده شد و سپس سیستم Real-Time PCR (روش، آلمان) برای بررسی بیان ژن با استفاده از SYBR Green PCR Master Mix (یکتاتجهیز، ایران) بر اساس پروتکل سازنده استفاده شد. جدول ۱ توالی پرایمرهای مورد استفاده در Real Time PCR (Rt-PCR) را نشان می‌دهد و GAPDH یک ژن مرجع داخلی در نظر گرفته شد. در نهایت، تغییرات بیان ژن بین سلول‌های کنترل و تیمار شده با استفاده از روش  $(\Delta\Delta Ct)$  محاسبه شد.<sup>۱۰</sup>

#### سنجش آنتی‌اکسیدانی DPPH

اثر آنتی‌اکسیدانی عصاره از طریق اندازه‌گیری فعالیت DPPH بررسی شد. ابتدا ۳ میلی‌گرم از نمونه لیوفیلیزه در اتانول ۸۰ درصد (۱ میلی‌لیتر) ورتکس، فراصوت و با دور ۱۰۰۰۰ g سانتریفیوژ و پس از آن مایع رویی جمع‌آوری شد. سپس ۲۵ میکرولیتر عصاره در غلظت‌های ۵۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر به ۰/۵ میلی‌لیتر 0.01 DPPH میلی‌مولار در

جدول ۱: توالی پرایمرهای مورد استفاده در RT-qPCR.

Gene	Primer sequences (5' to 3')
EGFR	F: 5 - AACACCCTGGTCTGGAAGTACG-3
	R: 5 - TCGTTGGACAGCCTTCAAGACC-3
Nrf2	F: 5 - CACATCCAGTCAGAAACCAGTGG-3
	R: 5 - GGAATGTCTGCGCCAAAAGCTG-3
NF- B	F: 5 - CCCACGAGCTTGTAGGAAAGG-3
	R: 5 - CTGGATGCGCTGACTGATAG-3
TNF-	F: 5 - GATGGACTCACCAGGTGAG-3
	R: 5 - CTCATGGTGTCTTTCCAGG-3
IL-6	F: 5 - CCAGAACAGATTTGAGAG-3
	R: 5 - CTACATTTGCCGAAGAGC-3
GAPDH	F: 5 - ACACCCACTCCTCCACCTTTG-3
	R: 5 - CCACCACCCTGTTGCTGTAG-3



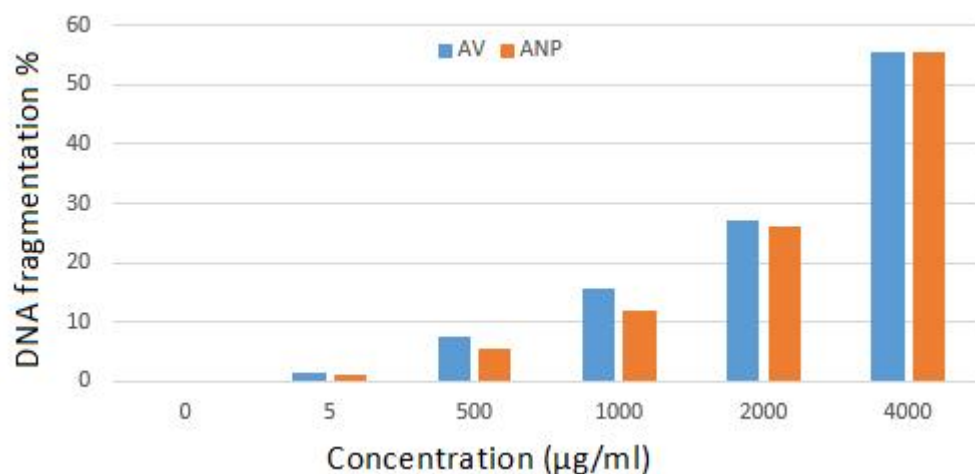
شکل ۱: اثر عصاره آلوئه‌ورا (AE) و نانوذره آلوئه‌ورا (ANP) بر زنده‌ماندن سلول‌های A431. زنده‌ماندن سلولی گروه کنترل ۱۰۰ درصد محاسبه شد. داده‌ها به‌عنوان میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده است (n=8).

Real-time PCR اندازه‌گیری شد. این آزمایش‌ها نشان‌دهنده افزایش نسبی در سطوح بیان EGFR و Nrf2 و کاهش بیان NF- $\kappa$ B، TNF- $\alpha$  و IL-6 در سلول‌های A431 تیمار شده با عصاره نسبت به گروه کنترل بود (شکل ۳، A و B). در مرحله بعد تأثیر نانوذرات را در بیان ژن‌ها بررسی کردیم. چنان‌که در شکل ۳، C و D نشان داده شده است، نانوذرات سنتز شده باعث تغییر بیان ژن‌ها شده‌اند که این تغییرات تا حدودی با تغییرات بیان ژن‌ها ناشی از عصاره متفاوت بود.

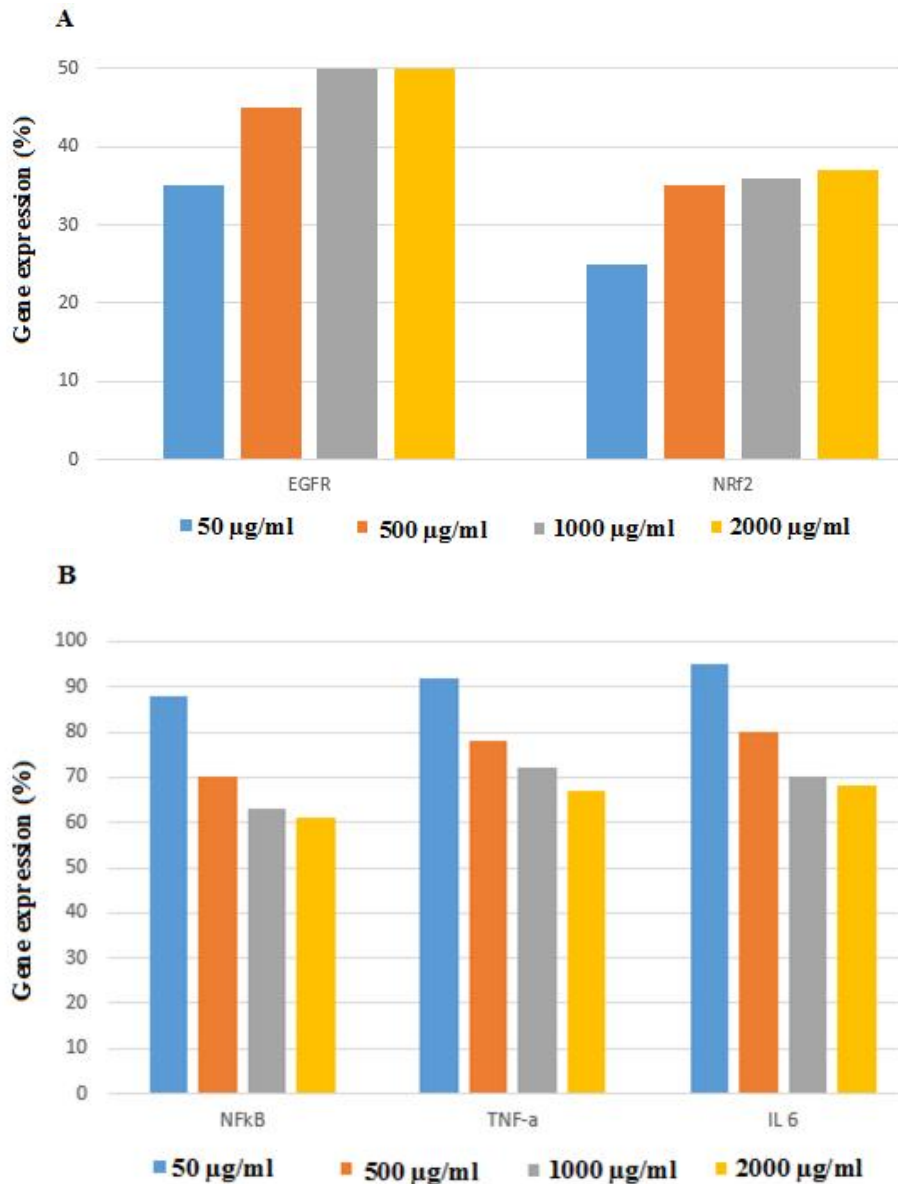
تیمار با عصاره و نانوذرات سنتز شده در غلظت‌های ۵۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰، ۲۰۰۰ و ۴۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به مدت ۷۲ ساعت، قطعه‌قطعه شدن DNA برای سلول‌های پوست حدود ۱/۳۵، ۷/۳۳، ۱۵/۵، ۲۷ و ۵۵/۷ درصد و ۱/۰۵، ۵/۵، ۱۲، ۲۶ و ۵۵/۵ درصد در مورد عصاره و نانوذرات به ترتیب افزایش یافت.

### بررسی بیان ژن

تأثیر عصاره بر بیان mRNA ژن‌های مرتبط با سیگنال‌دهی EGFR، Nrf2، NF- $\kappa$ B و هم‌چنین ژن‌های مربوط به التهاب TNF- $\alpha$  و IL-6 توسط



شکل ۲: تأثیر غلظت‌های مختلف عصاره (AV) و نانوذرات (ANP) بر روی DNA.



شکل ۳: تأثیر غلظت‌های مختلف عصاره (AV) بر روی میزان بیان ژن‌های EGFR, Nrf2, NfκB, TNF-α و IL-6.

آنتی‌اکسیدانی در ترکیب، عصاره فعالیت مهارکنندگی برای DPPH نشان می‌دهد.

### بحث

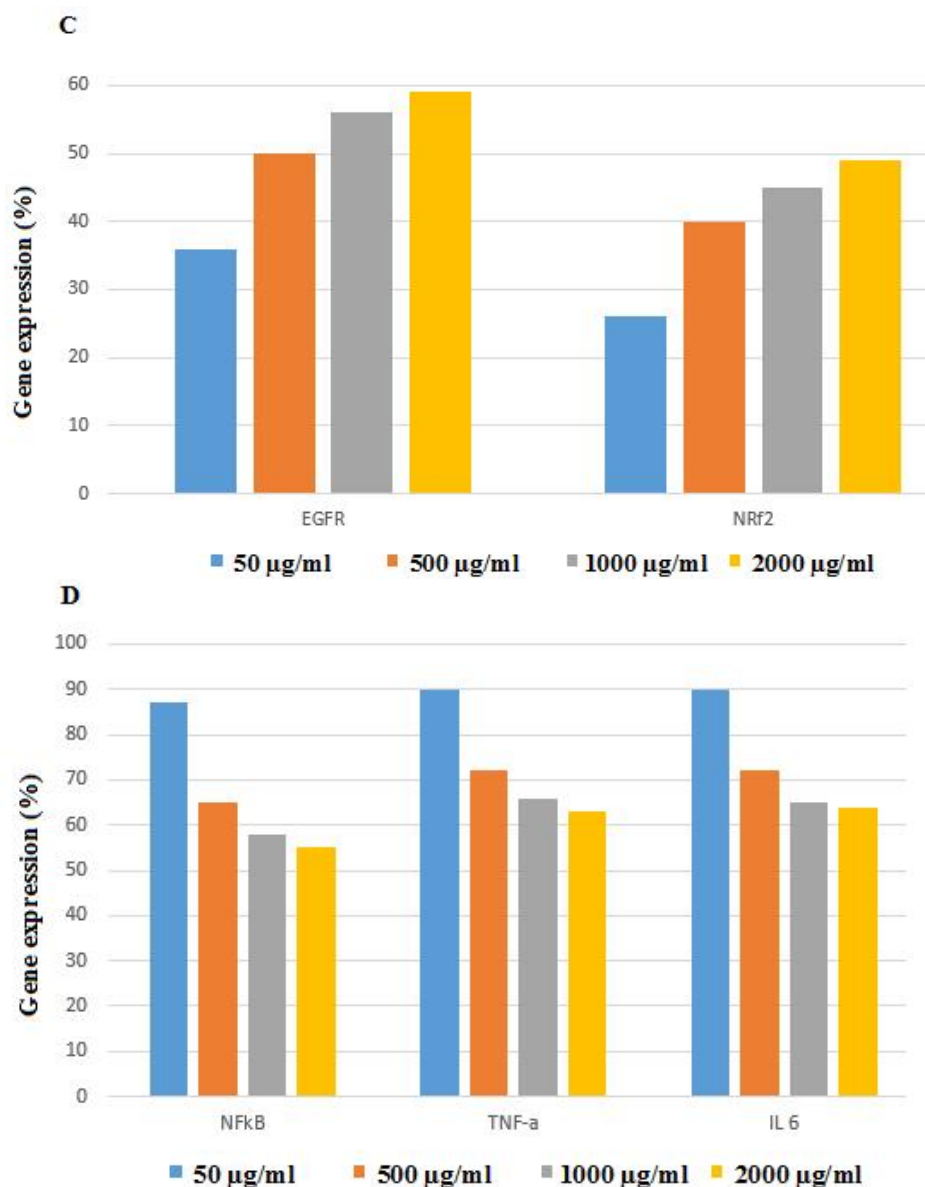
پسروریازیس یک بیماری خودایمنی مزمن است که ۲ تا ۳ درصد از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد و نیاز به درمان مؤثر دارد. مشخصه آن افزایش انتشار اپیدرم است که می‌تواند تا ۱۰ برابر سریع‌تر از حد طبیعی در پسروریازیس با گشادشدن مویرگ‌های

### سنجش آنتی‌اکسیدانی DPPH

فعالیت آنتی‌اکسیدانی کل عصاره آلوئه‌ورا با استفاده از روش DPPH بررسی شد و نتایج نشان دادند که عصاره آلوئه‌ورا، خاصیت کاهش رادیکال‌های آزاد با ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی قابل توجهی دارد.

فعالیت آنتی‌اکسیدانی عصاره با افزایش غلظت شدت یافت، به طوری که حدود ۷۰ درصد اثر آنتی‌اکسیدانی در غلظت ۱۰۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر نشان داده شد. احتمالاً به دلیل وجود ترکیبات





شکل ۳: تأثیر غلظت‌های مختلف عصاره (AV) بر روی میزان بیان ژن‌های EGFR, Nrf2, Nfkb, TNF-a و IL-6.

تولید می‌کنند، به‌طور گسترده در شدت پسوریازیس دخیل هستند<sup>۱۳-۱۵</sup>. به‌خوبی شناخته شده است که مسیرهای سیگنال‌دهی Nrf2 و NF-kB به تنظیم پاسخ سلولی به التهاب و استرس اکسیداتیو و حفظ هموستاز فیزیولوژیکی ردوکس سلولی کمک می‌کنند<sup>۱۶</sup>. سایتوکاین‌های پیش‌التهابی واسطه‌های مهم التهاب سیستمیک و موضعی هستند و سطوح بالای IL-1, IL-6 و TNF در ضایعات پوستی پسوریازیس و بافت سینوویال بیماران مبتلا به آرتریت پسوریازیس

پوستی تکثیر شود. هنگامی که سلول‌های زیرین به سطح پوست می‌رسند و می‌میرند، حجم خالص آن‌ها پلاک‌های قرمز پوشیده‌شده با پوسته‌های سفید ایجاد می‌کند که باعث خارش و پوسته‌پوسته‌شدن پوست، تورم، درد و ضایعات پوستی بدتر می‌شود<sup>۱۱،۱۲</sup>.

عوامل متعددی در ایجاد پسوریازیس دخیل هستند؛ سلول‌های T (به‌ویژه Th1 و Th17) به‌شدت در ضایعات پسوریازیس وجود دارند. علاوه‌بر این، TNF و iNOS که سلول‌های دندریتیک التهابی را

مشاهده شده است<sup>۱۷</sup>.

آلوئه‌ورا یک گیاه شاداب چندساله متعلق به خانواده Aloeaceae (زیرخانواده Asphodelaceae) است. از ۴۰۰ گونه آلوئه، A.vera بیشتر پذیرفته شده است و برای اهداف مختلف پزشکی و زیبایی استفاده می‌شود<sup>۱۸،۱۹</sup>.

غربالگری فیتوشیمیایی عصاره برگ آلوئه‌ورا وجود آلکالوئیدها، کربوهیدرات‌ها، گلیکوزیدها، ساپونین‌ها، تری‌ترین‌ها، استروئیدها، رزین‌ها، فنل‌ها، تانن‌ها، فلاونوئیدها، پروتئین‌ها، اسیدهای آمینه، صمغ‌ها، موسیلاژها، چربی‌ها و روغن‌ها را نشان داد. آلوئه‌ورا می‌تواند منجر به یکپارچگی پوست، حفظ رطوبت، کاهش اریتم و کمک به پیشگیری از زخم‌های پوستی شود<sup>۲۰-۲۲</sup>.

در این مطالعه ما تأثیر عصاره گیاه آلوئه‌ورا را بر روی سلول‌های A431 مشتق شده از پوست بررسی کردیم. در ابتدا تجزیه و تحلیل MTT نشان داد که این عصاره از رشد سلول‌های A431 به روشی وابسته به زمان و دوز با مقدار IC50 2500 میکروگرم بر میلی‌لیتر پس از ۷۲ ساعت جلوگیری می‌کند. از طرفی آسیب به DNA سلول‌ها در اثر غلظت‌های بالای عصاره (حدود ۴۰۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) ایجاد می‌شود.

اخیراً گیاهان طبیعی به‌عنوان منابع مواد فعال بیولوژیکی از جمله آنتی‌اکسیدان‌ها بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. مطالعات متعددی بر روی برخی از گیاهان، سبزیجات و میوه‌ها انجام شده است؛ زیرا منابع غنی از آنتی‌اکسیدان‌ها مانند ویتامین A، ویتامین C، ویتامین E، کاروتنوئیدها، ترکیبات پلی‌فنولی و فلاونوئیدها هستند<sup>۲۳</sup> که از آسیب رادیکال‌های آزاد جلوگیری می‌کند و خطر بیماری‌های مزمن را کاهش می‌دهد؛ بنابراین مصرف آنتی‌اکسیدان‌های غذایی از این منابع در پیشگیری از بیماری‌های قلبی - عروقی مفید است<sup>۲۴</sup>.

جست‌وجو برای آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی جدیدتر، به‌ویژه با منشأ گیاهی از آن زمان افزایش یافته است.

در این مطالعه، عصاره آلوئه‌ورا افزایش وابسته به دوز را در مهار رادیکال‌های آزاد DPPH نشان داد و حداکثر فعالیت آنتی‌اکسیدانی در دوز ۵۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر یافت شد<sup>۲۵</sup>. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۱ اثر آنتی‌اکسیدانی آلوئه‌ورا بررسی شد و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را حدود ۴۷۱ گزارش کردند که در مطالعه ما با توجه به اینکه غلظت‌های متعدد بررسی شد و به روش DPPH حدود ۵۰۰ نشان داده شد.

در مطالعه‌ای دیگر عصاره آبی آلوئه‌ورا را بررسی کردند و میزان فعالیت آنتی‌اکسیدانی را حدود ۳۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر نشان دادند<sup>۲۶</sup> که با توجه به روش استخراج ممکن است متفاوت باشند.

بیماری‌های خودایمن گاهی با تکثیر بیش از حد سلول‌ها، گسترش عروقی، فعال شدن فیبروبلاست‌ها، اینفیلتراسیون سلول‌های ایمنی و تغییر سطح بعضی از سیتوکین‌ها مشخص می‌شوند. تکثیر بیش از حد سلول‌ها می‌تواند به علت عدم بالانس بین فاکتورهای رشد مسئول تکثیر سلول‌ها و فعالیت رسپتورهای آن‌ها در سلول‌های درگیر باشد. مهم‌ترین فاکتورها در این مسیر، تکثیر بیش از حد سلول‌ها و بی‌نظمی در سیکل بلوغ آن‌ها و افزایش آنژیوژنز است<sup>۲۶،۲۷</sup>. بیان ژن‌های مرتبط با رشد و تکثیر سلول‌ها و هم‌چنین ژن‌های مرتبط با التهاب، تحت تأثیر فاکتورهای مختلفی قرار می‌گیرند.

در این مطالعه اثر عصاره گیاهی آلوئه‌ورا و همچنین نانوذره سنتز سبز شده با عصاره آلوئه‌ورا بر روی میزان بیان ژن‌های مرتبط با رشد و تکثیر سلول‌ها و هم‌چنین فاکتورهای التهابی بررسی شد و در نهایت مشخص شد که عصاره آلوئه‌ورا سبب افزایش بیان ژن‌های مرتبط با رشد سلول‌ها مانند EGFR و از طرفی سبب کاهش بیان ژن‌های مرتبط با التهاب مانند NF- $\kappa$ B، TNF- $\alpha$  و IL-6 در سلول‌های پوست شدند، تأثیر نانوذرات بیشتر از عصاره بود احتمالاً به دلیل نفوذ بهتر و بیشتر نانوذرات سنتز شده به درون سلول‌ها و هم‌چنین پایداری بیشتر نانوذرات در محیط بیرون و

میزان تأثیر کاهش یافت. با توجه به شرایط سلول‌ها و ویژگی عصاره و نانوذرات در ورود به سلول‌ها میزان بیان ژن‌ها متغیر بود.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از کمال تشکر و قدردانی خود را از مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، پژوهشکده فناوری بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه اعلام می‌دارند.

درون سلول‌ها می‌باشد. عصاره و نانوذرات سنتز شده، خاصیت آنتی‌اکسیدانی داشتند و هم‌چنین سبب کاهش بیان ژن‌های التهابی در سلول‌ها شدند؛ البته تأثیر نانوذرات نسبت به عصاره خیلی بیشتر بود هرچند که این تأثیر در غلظت‌های ۵۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰، ۲۰۰۰ و ۴۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر بررسی شدند؛ اما با افزایش غلظت تا حدود ۱۰۰۰ میکروگرم، بیان ژن‌های التهابی کاهش چشمگیر داشتند ولی در غلظت‌های بالاتر

### References

1. Vogler BK, Ernst E. Aloe vera: A systematic review of its clinical effectiveness. *Br J Gen Pract* 1999; 49: 823-28.
2. Greaves MW, Weinstein GD. Treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 1995; 332: 581-8.
3. Melnikova, I. Psoriasis market. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 767-68.
4. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene* 1999; 18: 6853-66.
5. Kawashima K, Doi H, Ito Y, et al. Evaluation of cell death and proliferation in psoriatic epidermis. *J Dermatol Sci* 2004; 35: 207-14.
6. Vecchione L, Jacobs B, Normanno N, et al. EGFR-targeted therapy. *Exp Cell Res* 2011; 317: 2765-71.
7. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008;358: 1160-74.
8. Fiske WH, Threadgill D, Coffey RJ. ERBBs in the gastrointestinal tract: recent progress and new perspectives. *Exp Cell Res* 2009; 315: 583-601.
9. Trivedi PC. Herbal medicine: Traditional practices. Aavishkar Publishers, Distributors 2006.
10. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2-ct method. *Methods* 2001; 25: 402-08.
11. Baliwag J, Barnes DH, Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine* 2015; 73: 342-50.
12. MacDonald A, Burden A. Psoriasis: Advances in pathophysiology and management. *Postgrad Med J* 2007; 83, 690-97.
13. Al Robaee AA. Molecular genetics of Psoriasis (principles, technology, gene location, genetic polymorphism and gene expression). *Int J Health Sci* 2010; 4: 103.
14. Harden JL, Krueger JG, Bowcock, A. M. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2015; 64: 66-73.
15. Woo YR, Cho DH, Park HJ. Molecular mechanisms and management of a cutaneous inflammatory disorder: psoriasis. *Int J Mol Sci* 2017;18: 2684.
16. Saha S, Buttari B, Panieri E, et al. An overview of Nrf2 signaling pathway and its role in inflammation. *Molecules* 2020; 25: 5474.
17. Van Kuijk AW, Tak PP. Synovitis in psoriatic arthritis: immunohistochemistry, comparisons with rheumatoid arthritis, and effects of therapy. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13: 353-59.

18. U. Egli, "Illustrated Handbook of Succulent plants: Monocotyledons," Springer, 2001. Edition Number 1. 56715-25.
19. Grindlay D, Reynolds T. The Aloe vera phenomenon: A review of the properties and modern uses of the leaf parenchyma gel. *J Ethno Pharmacol* 1986; 16: 117-51.
20. Christaki EV, Florou-Paneri PC. Aloe vera: A plant for many uses. *J Food Agric Environ* 2010; 8: 245-49.
21. Dat AD, Poon F, Pham KB, et al. Aloe vera for treating acute and chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: 008762.
22. Ghaffarzagdegan R, Alizadeh SA, Ghaffarzagdegan R, et al. Effect of aloe vera gel, compared to 1% silver sulfadiazine cream on second-degree burn wound healing. *J Complement Med Res* 2013; 3: 418-28.
23. Martínez-Ortiz J, Fung T, Baylin A, et al. Dietary patterns and risk of nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rican adults. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 770-77.
24. Cao Y, Huynh Q, Kapoor N, et al. Associations between dietary patterns and cardiometabolic risk factors-A longitudinal analysis among high-risk individuals for diabetes in Kerala, India. *Nutrients* 2022; 14: 662.
25. Kammoun M, Miladi S, Ben Ali Y, et al. In vitro study of the PLA2 inhibition and antioxidant activities of Aloe vera leaf skin extracts. *Lipids Health Dis* 2011; 11:10: 30.
26. Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2001; 37: 4: S9-15.
27. Huang SM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: Biology, rationale and preliminary clinical results. *Invest New Drug* 1999; 17: 259-69.

---

---

# The effect of aloe vera extract and synthesized green nanoparticles on reducing inflammation in psoriasis: an in vitro study

Houshang Nemati, PhD  
Mozafar Khazaei, PhD  
Mehri Nazeri, MSc  
Maryam Bozorgi, MSc

Fertility and Infertility Research Center,  
Health Technology Institute, Kermanshah  
University of Medical Sciences,  
Kermanshah, Iran

Received: Mar 04, 2022  
Accepted: Apr 14, 2022  
Pages: 29-39

**Background and Aim:** Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, influenced by genetic and immune-based factors that is associated with skin inflammation. Aloe vera gel is traditionally used to treat skin diseases including psoriasis.

**Methods:** In this study, ethanolic extract of aloe vera gel was evaluated for its anti-inflammatory and antioxidant activity in skin-derived A431 cells. First, after preparing the extract and then the green synthesis of gold nanoparticles using the extract, their effect on the expression of inflammatory genes as well as their antioxidant properties were investigated.

**Results:** The use of different concentrations of aloe vera extract caused a relative increase in EGFR and Nrf2 expression levels and decreased expression of NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  and IL-6 inflammatory genes in A431 skin cells. But the effect of synthesized nanoparticles was greater than aloe vera extract in altering the expression of signaling and inflammatory genes.

**Conclusion:** The synthesized extracts and nanoparticles had antioxidant properties and also reduced the expression of inflammatory genes in cells. However, the effect of nanoparticles was much greater than that of extracts in reducing inflammatory genes.

**Keywords:** psoriasis, aloe vera, nanoparticles, gene expression

**Corresponding Author:**  
Houshang Nemati, PhD

Nurse Blvd., School of Medicine,  
Kermanshah, Iran  
Email: hnemati@kums.ac.ir

**Conflict of interest:** None to declare



# ارزش تشخیصی ایمنوفلورسانس مستقیم بر روی نمونه‌های بیوپسی مخاط و پوست قراردادده‌شده در فرمالین ۱۰٪ در مقایسه با نمونه‌های قراردادده‌شده در نرمال سالین به‌عنوان روش استاندارد طلایی در تشخیص گروهی از بیماری‌های تاولی خودایمن

**زمینه و هدف:** ایمنوفلورسانس مستقیم (DIF) به‌عنوان روش استاندارد طلایی در تشخیص بیماری‌های تاولی خودایمن مطرح است. محیط مورد قبول برای حفظ نمونه‌های بیوپسی پوست و مخاط، قبل از معاینه دیف نرمال سالین، نیتروژن مایع و محلول میشل است. گاهی پزشکان، نمونه بیوپسی گرفته‌شده برای دیف را در فرمالین ده درصد قرار می‌دهند و گاهی نیز به‌صورت هم‌زمان درخواست دیف می‌کنند و فقط یک نمونه مواجهه‌یافته با فرمالین و فرورفته در پارافین در دسترس است. در این مطالعه معین کردن ارزش تشخیصی دیف روی نمونه‌های بیوپسی پوست و مخاط مواجهه‌یافته با فرمالین ۱۰٪ در مقایسه با نمونه‌های مشابه مواجهه‌یافته با نرمال سالین مورد بررسی قرار گرفت.

**روش اجرا:** در ۷۴ بیمار (۳۸ بیمار تاولی و ۳۶ بیمار درماتیت مزمن) که گروه دوم نقش کنترل سالم را داشتند، دو بیوپسی پنج از کنار ضایعه از پوست یا مخاط انجام شد که یکی در فرمالین ۱۰٪ گذاشته شد و در پارافین ثابت شد و یکی در نرمال سالین گذاشته شد و DIF روی دو نمونه انجام شد.

**یافته‌ها:** حساسیت و ویژگی DIF با IgG، به‌ترتیب ۳۱ و ۱۰۰٪ در پمفیگوس، ۱۵ و ۹۳٪ در بی‌پی و با C3، ۳۹ و ۱۰۰٪ در پمفیگوس و ۷ و ۹۱٪ در بولوس پمفیگوئید بود.

**نتیجه‌گیری:** DIF در نمونه‌های مواجهه‌یافته با فرمالین نسبت به نرمال سالین در تشخیص پمفیگوس و بی‌پی کمتر حساس و تقریباً یکسان است؛ به‌ویژه در بیماران پمفیگوس وقتی فقط یک نمونه مواجهه‌یافته با فرمالین در دسترس است، سودمند است.

**کلیدواژه‌ها:** بیوپسی، ایمنوفلورسانس، بیماری‌های تاول‌زای خودایمن

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۱۲/۱۳ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۰۱/۲۵

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۴۰۱، دوره ۱۳ (۱): ۵۲-۴۰

الهه نظری

کامیاب حصارى

سحر منتظری

نازنین منصورزاده

ویدا فیضی

حسین مرتضوی

علیرضا قنادان

نفیسه اسماعیلی

گروه پاتولوژی، بیمارستان رازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

کامیاب حصارى

تهران، خیابان حافظ، میدان وحدت اسلامی،

بیمارستان رازی

پست الکترونیک:

drkamyabhesari@yahoo.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

## مقدمه

ساب‌اپیدرمال، بیماری‌های تاولی اتوایمون پوست به دو گروه پمفیگوس و پمفیگوئید تقسیم می‌شوند؛ پمفیگوس با تاول‌های سست اینتراپیدرمال و آروزیبون‌های پوست و مخاط و اتوآنتی‌بادی، علیه اتصالات چسبنده بین دو کراتینوسیت؛ یعنی دسموزوم‌ها مشخص می‌شود و خود بر پنج گونه است: پمفیگوس

بیماری‌های تاولی خودایمن پوست، گروهی از اختلالات خودایمن هستند که با تولید اتوآنتی‌بادی علیه پروتئین‌های ساختاری اپیدرم یا درمواپیدرمال جانکشن، از نظر پاتوژنز و ایجاد بلیستر و آروزیبون در پوست یا غشاهای مخاطی از نظر بالینی مشخص می‌شوند. براساس سطح تاول (اینتراپیدرمال یا

با ارجحیت ائوزینوفیل هاست<sup>۸</sup>.

در این میان ایمنوفلورسانس مستقیم به دلیل ویژگی و حساسیت بالا، روش استاندارد طلایی محسوب می‌شود<sup>۹ و ۱۰</sup>. حساسیت روش ایمنوفلورسانس مستقیم از نود تا صد درصد در مورد بیماران پمفیگوس ذکر شده است<sup>۱۰ و ۱۱</sup>.

در ایمنوفلورسانس مستقیم نمونه‌های بیوپسی پوست یا مخاط پری‌لژینال با سه آنتی‌بادی IgG، IgA و C3 نشان‌دار شده با رنگ فلورسانس مجاور می‌شوند و در صورت اتصال به آنتی‌بادی‌های متصل در بافت، زیرمیکروسکوپ فلورسانس با تابش نور فرابنفش به صورت نور مرئی متبلور می‌شوند<sup>۱۱</sup>.

الگوی حاصله در مورد پمفیگوس ولگاریس و فولیاسه، شبکه‌ای از IgG، C3، IgA و گاهی IgM در اپی‌درم است. در بولوس پمفیگوئید رسوب خطی ممتد در ناحیه غشای پایه از IgG، C3 یا ترکیب این دو دیده می‌شود<sup>۸</sup>. حساسیت ایمنوفلورسانس مستقیم در پمفیگوس ولگاریس در ضایعات اولیه، کمتر و در حدود ۹۵٪ و در موارد با بیماری فعال ۱۰۰٪ است. در هنگام رمسیون، منفی شدن آن نشانه پروگنوستیک خوبی است. گرچه تصور می‌شود مثبت کاذب ندارد؛ ولی در درماتیت اسپونژیوتیک، پسوریازیس، ایمپتیگوس بولوس و حاشیه اولسرهاى مختلف، به دلیل حضور پلازما ممکن است مثبت شود که با حضور غیراختصاصی منوراکتانت‌هایی مثل IgA، IgM، فیبرینوژن و آلبومین افتراق داده می‌شوند.

در بولوس پمفیگوئید رسوب خطی در ایمنوفلورسانس مستقیم با C3 در ۱۰۰٪ موارد و با IgG در ۶۵-۹۵ درصد موارد دیده می‌شود<sup>۱۲</sup>.

محیط معمول برای انتقال نمونه‌های بیوپسی پوست به آزمایشگاه جهت انجام ایمنوفلورسانس، سرم نرمال سالین می‌باشد و محیط معمول جهت انتقال نمونه‌های بیوپسی جهت انجام هیستوپاتولوژی معمول، فرمالین ده درصد می‌باشد. گاهی به طور اتفاقی نمونه

سطحی یا فولیاسه، پمفیگوس عمقی یا ولگر، پمفیگوس IgA، پمفیگوس اریتماتو و پمفیگوس پارائتوپلاستیک. پمفیگوئید با ضایعات کهیری، تاول‌های سفت، اروزین‌های پوست و مخاط و اتوانتی‌بادی علیه پروتئین‌های ساختاری درموپیدرمال جانکشن مشخص می‌شود و شامل بولوس پمفیگوئید، سیکاتریسیل پمفیگوئید، هرپس جستی‌شنالینس، درماتیت هرپتیفرمیس، لینه‌آر IgA و اپیدرمولیزیس بولوزای اکتسابی می‌باشند.

چون معیارهای بالینی و خصوصیات هیستوپاتولوژیک برای اثبات تشخیص کافی نیستند، بررسی میکروسکوپی به روش ایمنوفلورسانس مستقیم روی نمونه بیوپسی پوست یا تست‌های سرولوژیک برای تشخیص دقیق لازم است. پس تشخیص دقیق بیماری‌های ایمنوبولوس، نیازمند بررسی یافته‌های بالینی، هیستوپاتولوژیک و ایمنوفلورسانس است. تشخیص بین بیماری‌های تاولی مختلف پوست به دلیل تفاوت در روش‌های درمانی و پیش‌آگهی، اهمیت بسیاری دارد<sup>۱-۳</sup>.

گرچه بیماری‌های ایمنوبولوس ناشایع‌اند، اثر دراماتیکی روی بیمار و بستگانش و نیز از نظر اقتصادی برای خانواده بیمار و سیستم‌های بهداشتی دارند<sup>۴</sup>.

برای تشخیص پمفیگوس ولگاریس، فولیاسه و بولوس پمفیگوئید یافته‌های بالینی و هیستوپاتولوژیک به‌تنهایی کافی نیست و نیازمند اثبات وجود آنتی‌بادی علیه سطح سلول کراتینوسیت در پمفیگوس و جانکشن درموپیدرمال در مورد بولوس پمفیگوئید است. به این منظور از یکی از روش‌های ایمنوفلورسانس مستقیم روی بیوپسی پوست و مخاط، ایمنوفلورسانس غیرمستقیم روی خون و سایر مایعات بدن یا الایزا، ایمنوبلات و ایمنوسپیتیت استفاده می‌گردد<sup>۵-۷</sup>.

یافته‌های هیستوپاتولوژیک در پمفیگوس شکاف سوپرابازال، آکانتولیز و ارتشاحات ائوزینوفیلی و در بولوس پمفیگوئید تاول ساب‌اپیدرمال و ارتشاح درمال

برای مطالعه وارد مطالعه می‌شوند. تشخیص افتراقی‌های ذکر شده در برگه درخواست حداقل شامل یکی از موارد پمفیگوس و لگاریس، پمفیگوس فولیاسه، بولوس پمفیگوئید، درماتیت هرپتی فرم یا درماتیت باشند.

### روش محاسبه حجم نمونه و حجم نمونه

حجم نمونه در این مطالعه از فرمول زیر با اطمینان ۹۵٪ و خطای ۵٪، ۷۴ نفر محاسبه شد؛ یعنی اگر ارزش تشخیصی تست برابر با ۹۵٪ باشد، با احتساب اطمینان ۹۵٪ و دقت ۵٪، به ۷۴ نفر نیاز داریم.

$$N = \frac{(z - \frac{\alpha}{2})^2 \times p(1-p)}{d^2}$$

### مکان انجام مطالعه

این مطالعه در بیمارستان رازی (واحد اتاق عمل سرپایی و بخش پاتولوژی) انجام می‌شود.

### روش جمع‌آوری داده‌ها و روش اجرای طرح

محیط استاندارد طلایی قراردادی و انتقال نمونه بیوپسی پوست یا مخاط برای انجام روش ایمنوفلورسانس مستقیم سرم فیزیولوژی (نرمال سالین ۰/۹ درصد می‌باشد) که در این مطالعه، به‌عنوان روش استاندارد طلایی محسوب می‌شود.

در این مطالعه نمونه برداشته شده از پوست پری‌لژیونال که به‌طور معمول در ظرف پلاستیکی درب‌دار حاوی نرمال سالین قرار داده می‌شود و نیز نمونه دوم از پوست یا مخاط لژیونال جهت بررسی هیستوپاتولوژیک معمول هماتوکسیلین - ائوزین برداشته می‌شود (تا این مرحله جزء پروسه لازم و معمول تشخیص بیماری‌های ایمنوبولوس است؛ لذا هزینه یا عملیات اضافه به بیمار تحمیل نمی‌گردد)، سپس در صورت کسب رضایت آگاهانه از بیمار، نمونه دیگری توسط فرد انجام‌دهنده بیوپسی از ناحیه پری لژیونال و ترجیحاً محلی که با اسکار کمتری همراه است گرفته شده و نمونه دوم در ظرف حاوی فرمالین ده درصد (روش تحت بررسی) قرار داده می‌شود؛ سپس هر دو نمونه در مدت کمتر از یک ساعت به

پری‌لژیونال در فرمالین ده درصد قرار داده می‌شود. گاهی نیز به‌صورت رتروگرید انجام ایمنوفلورسانس توسط پزشک درخواست می‌شود که فقط یک نمونه قرار گرفته در فرمالین و سپس بلاک شده در پارافین در دسترس است.

هدف از این مطالعه تعیین ارزش تشخیصی انجام ایمنوفلورسانس مستقیم روی بیوپسی پوست آغشته به فرمالین ده درصد روی پوست پری لژیونال در مقایسه با ایمنوفلورسانس مستقیم روی نمونه آغشته به نرمال سالین روی پوست پری لژیونال به‌عنوان روش استاندارد طلایی است.

### روش اجرا

#### جمعیت هدف

بیماران مبتلا به بیماری‌های ایمنوبولوس پمفیگوس، بولوس پمفیگوئید و درماتیت هرپتیفرمیس.

#### جمعیت تحت مطالعه

بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان رازی که به‌عنوان موارد جدید درمان نشده و به‌منظور تشخیص بیماری‌شان تحت بیوپسی پوست یا مخاط جهت انجام روش ایمنوفلورسانس مستقیم در محیط حاوی نرمال سالین (روش استاندارد طلایی) قرار می‌گیرند.

#### معیارهای ورود و خروج

در این مطالعه کلیه بیمارانی که در بازه زمانی اول اردیبهشت لغایت آخر آبان ۹۷ در بخش زنان، مردان و اتاق عمل سرپایی پوست به‌عنوان موارد جدید و به‌منظور تشخیص بیماری‌شان تحت بیوپسی پوست یا مخاط، جهت انجام روش ایمنوفلورسانس مستقیم در محیط حاوی نرمال سالین (روش استاندارد طلایی) قرار می‌گیرند و در برگه درخواست بیوپسی‌شان توسط درماتولوژیست‌های مختلف بیمارستان رازی، حداقل یکی از موارد ذیل به‌عنوان تشخیص افتراقی مطرح شده است و نیز پس از اخذ رضایت آگاهانه رضایت به شرکت در این طرح داده‌اند تا زمان تکمیل تعداد لازم



به روش نرمال‌سالین (روش استاندارد طلائی) که در حالت روتین توسط آنتی‌آنتی‌بادی IgG، IgA و C3 انجام می‌گردد، شواهدی به نفع تشخیص درماتیت هرپتیفورمیس گزارش شود، ایمونوفلورسانس مستقیم روی نمونه‌های بیوپسی قرار داده‌شده در فرمالین ده درصد با استفاده از IgA هم تکرار می‌شود. یافته‌های مثبت در ایمونوفلورسانس مستقیم به‌صورت خطی ممتد در درمواپیدرمال جانکشن، شبکه‌ای در اپیدرم و گزارش سایر یافته‌های مورفولوژیک که حین انجام طرح به آن‌ها برمی‌خوریم می‌باشد.

گزارش روش گلداستاندارد و نیز گزارش هیستوپاتولوژی معمول هماتوکسیلین - ائوزین توسط چهار نفر از اساتید پاتولوژیست بخش پاتولوژی بیمارستان رازی که دو نفر از آن‌ها جز همکاران طرح هستند، انجام می‌شود؛ اما هیچ‌کدام از اینکه کدام مریض و کدام بیوپسی وارد طرح خواهد شد، مطلع نیستند. سپس قسمت فرم دوم شامل اطلاعات دموگرافیک، مدت ایجاد ضایعات و تشخیص هیستوپاتولوژیک به همراه شماره تماس بیمار توسط دستیار ثبت می‌شود. این فرم حاوی کد پذیرش است که توسط مسئول پذیرش روی برگه‌ها قید شده است. سپس در پایان ماه هر دو فرم توسط همکار سوم طرح جمع‌آوری و نمونه‌های مخدوش یا ناکافی برای رنگ‌آمیزی یا فاقد اطلاعات لازم برای کسب متغیرها از مطالعه خارج و سپس با استفاده از نسخه ۱۹ نرم‌افزار SPSS آنالیز می‌شوند. بعد از تکمیل اطلاعات، داده‌ها جهت کنترل سالم از بیمارانی که تشخیص هیستوپاتولوژیک درماتیت و ایمونوفلورسانس مستقیم منفی با استفاده از محیط نرمال‌سالین دارند، استفاده می‌شود.

### روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

از آمارهای توصیفی، میانگین و انحراف‌معیار برای داده‌های کمی و فراوانی نسبی برای سنجش حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت استفاده می‌شود.

آزمایشگاه آسیب‌شناسی تحویل و آنجا بعد از کددهی توسط مسئول پذیرش بخش، توسط تکنسین آزمایشگاه آسیب‌شناسی که جزء همکاران طرح می‌باشد، ظرف مدت حداکثر یک ساعت نمونه‌ها به روش زیر آماده می‌شوند.

ابتدا چسب فروزن یا کرایو روی آن‌ها ریخته می‌شود و پس از قالب‌گیری در دستگاه کرایوکات به برش‌های پنج میکرونی تقسیم می‌شوند، سپس نمونه‌ها روی دیش رنگ‌آمیزی قرار داده می‌شوند، کمی آب روی آن‌ها ریخته می‌شود، سپس آنتی‌بادی‌های C3 با غلظت یک‌سی‌ام و IgG و IgA هرکدام با غلظت یک‌چهلیم از شرکت داکو جهت رنگ‌آمیزی استفاده و در ظرف به مدت چهل و پنج دقیقه گذاشته شده و سپس با محلول پی‌بی‌اس ۶/۹ مولار به مدت پنج دقیقه شسته و سپس در محیط خشک‌شده، نهایتاً با استفاده از محلول گلیسرول در پی بی اس (که به نسبت یک‌نهم رقیق‌شده) مونته می‌شوند؛ یعنی یک قطره از آن روی لام گذاشته می‌شود و لامل روی آن قرار می‌گیرد و همان روز توسط میکروسکوپ فلورسانس بخش آسیب‌شناسی توسط یکی از دو پاتولوژیست همکار طرح و کور نسبت به گزارش روش استاندارد طلائی و جواب گزارش هیستوپاتولوژی معمول هماتوکسیلین - ائوزین، گزارش می‌شوند.

نحوه کورسازی به این صورت است که تمامی نمونه‌ها هنگام پذیرش به‌صورت رندوم توسط کامپیوتر بخش پاتولوژی دارای کد، پذیرش می‌شوند و کد پذیرش توسط مسئول پذیرش روی ظرف نمونه و فرم‌های درخواست قید می‌شود، در نتیجه هنگام تحویل به بخش اجرا و پزشک پاتولوژیست همراه با سایر نمونه‌های بخش پاتولوژی آن روز می‌باشند. نحوه گزارش نمونه‌ها به‌صورت خفیف (یک پلاس یا ساجستیو)، متوسط (دو پلاس یا قابل انطباق) و شدید (سه پلاس یا سازگار) و به تفکیک دو آنتی‌بادی C3 و IgG است. در صورتی که در گزارش هیستوپاتولوژی یا ایمونوفلورسانس مستقیم

## یافته‌ها

در این مطالعه ۷۴ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند که ۳۲ بیمار (۴۳/۲٪) زن و ۴۲ بیمار (۵۶/۸٪) مرد بودند. از نظر متغیر جنس نیز اکثریت بیماران گروه پمفیگوس (۶۵/۵٪) و گروه بولوس پمفیگوئید (۲۱/۹٪) زن بودند.

در مجموع کل بیماران، بیشتر بیماران در گروه سنی ۴۰-۴۹ سال قرار داشتند. از نظر متغیر سن به تفکیک تشخیص اکثریت بیماران پمفیگوس در گروه ۴۰-۴۹ سال (۲۷/۶٪) قرار داشتند. در گروه بولوس پمفیگوئید نیز اکثریت بیماران در گروه ۸۰-۸۹ بودند.

پمفیگوس ولگاریس ۲۹ بیمار (۳۹/۲٪)، پمفیگوس فولیاسه ۹ بیمار (۱۲/۲٪)، بولوس پمفیگوئید ۱۳ بیمار (۱۷/۶٪) و درماتیت مزمن ۲۳ بیمار (۳۱/۱٪) بیمار داشتند. در بین ۵۱ بیمار با تشخیص ایمنوبولوس‌های مختلف از نظر متغیر نوع بیماری، اکثر بیماران (۳۸) بیمار (۷۵٪) تشخیص پمفیگوس داشتند و ۱۳ بیمار (۲۵٪) تشخیص بولوس پمفیگوئید. به علاوه در بیماران پمفیگوس، ۲۹ بیمار پمفیگوس ولگر و ۹ بیمار پمفیگوس فولیاسه داشتند؛ یعنی در بین موارد جدید ایمنوبولوس در یک بازه زمانی شش ماهه از نظر نوع تشخیص ارجحیت نسبی با گروه پمفیگوس‌ها و نوع ولگر بود.

### جدول ۱: فراوانی نتایج محل بیوپسی.

درصد	تعداد	
۱۴/۹	۱۱	اندام فوقانی
۱۳/۵	۱۰	اندام تحتانی
۵۵/۴	۴۱	تنه
۲/۷	۲	اسکالپ
۴/۱	۳	صورت

### جدول ۲: فراوانی مدت زمان بیماری.

درصد	تعداد	
۴۱/۹	۳۱	کمتر از ۶ ماه
۲۴/۳	۱۸	۶-۱۲ ماه
۱۶/۲	۱۲	۱۲-۱۸ ماه
۱/۴	۱	۱۸-۲۴ ماه
۵/۴	۴	۲۴-۳۰ ماه
۱۰/۸	۸	بیشتر از ۳۶ ماه

در روش استاندارد طلایی در ۲۳ مورد، IgG منفی بود که هر ۲۳ مورد تشخیص chronic dermatitis داشتند. شدت رنگ‌پذیری در موارد مثبت، شدید (۳+) و متوسط (۲+) بود.

در ۴۴ مورد IgG با روش مورد آزمون مثبت بود که فراوانی آن به شرح جدول ۴ است. در مورد شدت رنگ‌پذیری با آنتی‌بادی IgG در روش مورد آزمون کاهش داشت و خفیف (۱+) و متوسط (۲+) بود (جدول ۴).

### جدول ۳: فراوانی روش استاندارد طلایی با آنتی‌بادی IgG در افراد مورد مطالعه به تفکیک نوع بیماری.

پمفیگوس ولگاریس	پمفیگوس فولیاسه	بولوس پمفیگوئید	درماتیت مزمن	
۰	۰	۲۳/۱	۰	IgG خطی ممتد (++)
۰	۰	۵۳/۸	۰	IgG خطی ممتد (+++)
۰	۱۰۰	۰	۰	IgG شبکه‌ای ممتد (+++)
۰	۰	۰	۲۰/۶	IgG شبکه‌ای ممتد (++)
۱۰۰	۰	۲۳/۱	۰	IgG negative

مثبت بود که حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی آن به ترتیب ۳۸/۱۵٪، ۴۴/۹۳٪، ۳۳/۳۳٪ و ۸۲/۸۳٪ بود.

در ۵۰ مورد از کل بیماران C3 در روش استاندارد طلایی مثبت بود. شدت رنگ‌پذیری با C3 در این روش متوسط (۲+) و شدید (۳+) بود.

در ۴۵ مورد C3 به روش مورد آزمون نیز مثبت بود که فراوانی آن به شرح جدول ۶ بود. در مورد شدت رنگ‌پذیری با روش مورد آزمون با آنتی‌بادی C3 کاهش داشت و خفیف (۱+) و متوسط (۲+) بود.

در ۱۵ مورد از ۳۸ مورد پمفیگوس C3 به روش مورد آزمون مثبت (شبکه‌ای کانونی) بود (از این ۱۷ مورد ۱۲ بیمار پمفیگوس ولگر و ۳ بیمار پمفیگوس فولیاسه داشتند) که این در هیچ موردی از موارد درماتیت مزمن مثبت نبود. حساسیت و ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب در مورد کل بیماران پمفیگوس ۳۹/۴۷٪، ۱۰۰٪، ۱۰۰٪ و ۶۱/۴٪ بود. با احتساب فقط بیماران پمفیگوس ولگر به همان ترتیب ۳۷/۴۱٪، ۱۰۰٪، ۱۰۰٪ و ۶۷/۹۲٪ و در صورت در نظر گرفتن فقط بیماران پمفیگوس فولیاسه ۳۳/۳۳٪، ۱۰۰٪، ۱۰۰٪ و ۷۱/۸۵٪ بود.

جدول ۵: فراوانی روش استاندارد طلایی با آنتی‌بادی C3 در افراد مورد مطالعه به تفکیک نوع بیماری.

درماتیت مزمن	بولوس پمفیگوئید	پمفیگوس فولیاسه	پمفیگوس ولگاریس	C3
.	۴۶/۲	.	.	خطی ممتد (++)
.	۵۳/۸	.	.	خطی ممتد (+++)
.	.	۱۰۰	۷۹/۳۱	C3 شبکه‌ای ممتد (+++)
.	.	.	۱۷/۲	C3 شبکه‌ای ممتد (++)
۹۵/۷	.	.	۳/۴	C3 negative

جدول ۴: فراوانی روش مورد آزمون با آنتی‌بادی IgG در افراد مورد مطالعه به تفکیک نوع بیماری.

پمفیگوس ولگاریس	پمفیگوس فولیاسه	بولوس پمفیگوئید	درماتیت مزمن	IgG
.	.	۷/۷	۸/۷	خطی ممتد (+)
.	.	۷/۷	۸/۷	خطی ممتد (++)
۲۰/۷	۲۲/۲	۳۸/۵	۲۱/۷	خطی کانونی (+)
۱۰/۳	۲۲/۲	.	.	خطی کانونی (++)
۱۰/۳	۱۱/۱	.	.	IgG شبکه‌ای کانونی (+)
۱۰/۳	۲۲/۲	.	.	IgG شبکه‌ای کانونی (++)
۱۰/۳	.	.	.	IgG فوکال (+) شبکه‌ای کانونی (+)
۳۷/۸	۲۲/۲	۴۶/۲	۶۰/۹	IgG negative

در ۱۲ مورد از ۳۸ مورد پمفیگوس، IgG به روش مورد آزمون مثبت (شبکه‌ای کانونی) بود (از این ۱۲ مورد ۹ بیمار پمفیگوس ولگر و ۳ بیمار پمفیگوس فولیاسه داشتند) که این مورد در هیچ کدام از موارد درماتیت مزمن مثبت نبود. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب در مورد کل بیماران پمفیگوس ۳۱/۵٪، ۱۰۰٪، ۱۰۰٪ و ۵۸/۵٪ بود. با احتساب فقط بیماران پمفیگوس ولگر به همان ترتیب ۳۳/۳٪، ۱۰۰٪، ۱۰۰٪ و ۶۴/۲۸٪ و در صورت در نظر گرفتن فقط بیماران پمفیگوس فولیاسه، ۳۳/۳۳٪، ۱۰۰٪، ۱۰۰٪ و ۷۱/۸۵٪ بود. در ۲ بیمار از ۱۳ بیمار بولوس پمفیگوئید IgG به روش مورد آزمون مثبت بود (شامل الگوی خطی ممتد در درمواییدرمال جانکشن) که در چهار مورد از موارد درماتیت مزمن نیز

به هر حال موارد جدیدی که رضایت به انجام بیوپسی نداشتند وارد طرح نشدند، ولی نتایج آن با این مطالعه هماهنگ است.

در مطالعه دیگر که توسط پرفسور شمس و همکاران در همین مرکز و طی یک بررسی نوزده ساله روی ۱۲۰۹ مورد پمفیگوس انجام شده، ارجحیت پمفیگوس ولگر نسبت به پمفیگوس فولیاسه مشاهده شده است. ۹۱/۹٪ بیماران پمفیگوس ولگاریس و هفت درصد بیماران پمفیگوس فولیاسه داشتند.<sup>۱۴</sup> نتایج مطالعه ما با این مطالعه نیز از نظر ارجحیت بیماری پمفیگوس در بین بیماران ایمنوبولوس هماهنگ است.

در مطالعه دیگر در بیمارستان رازی که شامل ۱۴۰۲ بیمار و مورد جدید از بیماری‌های تاولی خودایمن بود، پمفیگوس ولگاریس با درصد فراوانی ۸۱/۲٪ بولوس پمفیگوئید با درصد فراوانی ۱۱/۶٪ و پمفیگوس فولیاسه با درصد فراوانی ۴/۴٪ ذکر شده‌اند که دقیقاً از نظر درصد فراوانی به تفکیک نوع بیماری با مطالعه ما مشابه است.<sup>۱۵</sup>

در مطالعه موتاسیم که یک مطالعه مروری است بولوس پمفیگوئید شایع‌ترین ایمنوبولوس در جوامع غربی و شیوع پمفیگوس ولگاریس در مدیترانه و یهودیان اشکنازی بیشتر است.<sup>۱۶</sup> مطالعه ما نیز شیوع بیشتر پمفیگوس ولگاریس را نشان داد.

در مطالعه ما اکثر بیماران پمفیگوس (شامل پمفیگوس ولگر و پمفیگوس فولیاسه) در گروه سنی ۴۰-۴۹ قرار داشتند که تقریباً نزدیک به سن متوسط شروع بیماری پمفیگوس در سه مطالعه فوق است که از ۴۲/۱۲ سال<sup>۱۴</sup> تا ۴۲/۲ سال<sup>۱۵</sup> ذکر شده است و یافته‌های آن‌ها را تأیید می‌کند، گرچه هیچ‌کدام از این دو مطالعه اول صرفاً در موارد جدید پمفیگوس نبوده‌اند. در مطالعه مروری موتاسیم و همکاران شیوع پمفیگوس ولگاریس و فولیاسه در یک دهه بیشتر و در ۶۰-۵۰ سال ذکر شده است<sup>۱۶</sup> که با مطالعه ما متفاوت است. این مسأله می‌تواند ناشی از تفاوت‌های نژادی باشد.

جدول ۶: فراوانی روش مورد آزمون با آنتی‌بادی C3 در افراد مورد مطالعه به تفکیک نوع بیماری.

پمفیگوس ولگاریس	پمفیگوس فولیاسه	بولوس پمفیگوئید	درماتیت مزمن
C3 خفی ممتد (+)	۰	۰	۸/۷
C3 خفی ممتد (++)	۰	۰	۸/۷
C3 کانونی (+)	۲۲/۲	۳۸/۵	۲۱/۷
C3 کانونی (++)	۱۰/۳	۰	۰
C3 شبکه‌ای کانونی (+)	۱۰/۳	۱۱/۱	۰
C3 شبکه‌ای کانونی (++)	۱۰/۳	۲۲/۲	۰
C3 خفی فوکال (+)، شبکه‌ای کانونی (+)	۱۰/۳	۰	۰
C3 negative	۳۷/۸	۲۲/۲	۴۶/۲
			۶۰/۹

## بحث

در مطالعه حاضر، در بین موارد جدید ایمنوبولوس در یک بازه زمانی شش ماهه از نظر نوع تشخیص، ارجحیت نسبی با گروه پمفیگوس‌ها و نوع ولگر بود.

در مطالعه پرفسور شمس که در همین مرکز (بیمارستان رازی) به‌عنوان بزرگترین مرکز ثبت، درمان و تحقیقات بیماری‌های ایمنوبولوس در ایران و طی یک بررسی ده ساله روی شیوع پمفیگوس انجام شده، با بررسی ۱۴۰۲ مورد، ۸۱٪ بیماران تشخیص پمفیگوس ولگر، ۱۱/۶٪ تشخیص بولوس پمفیگوئید و ۴/۴٪ تشخیص پمفیگوس فولیاسه داشتند.<sup>۱۳</sup>

با وجود اینکه مطالعه ما در یک مقطع شش ماهه و با تعداد بیمار کمتر انجام شد و با در نظر گرفتن اینکه

ارجحیت زنان (۶۴/۸٪ در مقابل ۳۵/۲٪) مشاهده شده است.<sup>۱۸</sup> مطالعه ما در گروه پمفیگوس‌ها ارجحیت جنسی متفاوت با چهار مطالعه فوق<sup>۱۷</sup> و<sup>۱۳</sup> و<sup>۱۴</sup> ارجحیت جنسی مشابه در مورد بولوس پمفیگوئیدها با مطالعه ما<sup>۱۸</sup> داشت. این مسأله می‌تواند ناشی از تعداد کمتر بیماران در مطالعه ما یا این مسأله باشد که با توجه به اینکه در گروه پمفیگوس زنان از نظر سنی جوان‌تر هستند، به دلیل cosmetic concern ناشی از عواقب بیوپسی کمتر در طرح شرکت کرده‌اند. در مطالعه موتاسیم و همکاران ارجحیت سنی نه برای پمفیگوس و لگاریس و نه برای پمفیگوس فولیاسه قید نشده است. در مورد متغیر سن در بیماران بولوس پمفیگوئید نیز اشاره‌ای نداشته است.<sup>۱۶</sup>

در صورت انجام روش ایمنوفلورسانس مستقیم بر روی نمونه‌های آغشته به نرمال سالین یعنی روش استاندارد طلائی، در مورد بیماران پمفیگوس و لگاریس و فولیاسه رسوب آنتی‌بادی اینتراپیدرمال و اینترسلولار یا همان شبکه‌ای با استفاده از رنگ‌آمیزی با آنتی‌بادی IgG مشاهده می‌شود.<sup>۱۸</sup> و<sup>۱۲</sup> و<sup>۱۳</sup> رسوب IgG در ۹۵٪ موارد اولیه و ۱۰۰٪ بیماران با بیماری فعال دیده می‌شود.<sup>۱۸</sup> این الگو در پمفیگوس و لگاریس و پمفیگوس فولیاسه با استفاده از IgG در ۱۰۰٪ موارد بیماری فعال و در ۹۷٪ موارد early cases و افراد با ضایعات کم مثبت خواهد شد. رسوب C3 لزوماً در ایمنوفلورسانس مستقیم بیماران پمفیگوس دیده نمی‌شود که این مسأله احتمالاً ناشی از ارجحیت آنتی‌بادی IgG ۴ در پمفیگوس است که کمپلمان را فیکس نمی‌کند.<sup>۱۵</sup>

در مطالعه موتاسیم تنها از الگوی اینتراسلولار شبکه‌ای با آنتی‌بادی IgG نام برده شده است.<sup>۱۶</sup> در مطالعه دکتر اسماعیلی و همکاران رسوب اینتراسلولار IgG و IgM در ۱۴۰ مورد از بیماران پمفیگوس و لگاریس تازه ثبت شده به‌عنوان موارد جدید نشان داده است؛ اما راجع به درصد آن در این مطالعه اشاره‌ای نشده است.<sup>۱۷</sup>

در مطالعه دکتر اسماعیلی و همکاران که روی ۱۴۰ مورد جدید پمفیگوس و لگاریس انجام شده است، سن بیماران زن در هنگام شروع بیماری ۴۲/۷±۴۱/۳ و سن بیماران مرد در هنگام شروع بیماری ۱۷/۷±۳۹/۷ قید شده است.<sup>۱۷</sup> و از آنجایی که در مطالعه ما سن بیماران در هنگام شروع بیماری به تفکیک جنس بررسی نشده است، می‌توان گفت که تقریباً مشابه با مطالعه ما می‌باشد.

در مورد متغیر سن در بیماران بولوس پمفیگوئید در مطالعه ما گروه ۸۹-۸۰ سال در اکثریت بود و از مطالعه دکتر اسماعیلی و همکاران در همین مرکز که شامل ۱۲۲ مورد می‌باشد، حدود دو دهه بیشتر است. در این مطالعه در مورد بیماران بولوس پمفیگوئید سن شروع ۶۵/۱۸± قید شده است.<sup>۱۸</sup> و هم‌چنین نسبت به مطالعه دکتر دانش‌پژوه و همکاران باز در همین مرکز که ۵۹/۴ سال ذکر شده نیز بیشتر است.<sup>۱۵</sup> که به‌نظر می‌رسد این تفاوت احتمالاً ناشی از تعداد موارد پایین بولوس پمفیگوئید در مطالعه ما باشد که نتوانسته به‌خوبی نشان‌گر جامعه بزرگتر بیماران بولوس پمفیگوئید از نظر سنی باشد. در مطالعه مروری موتاسیم بدون قید سن مشخص شیوع بولوس پمفیگوئید در بیماران مسن بیشتر است.<sup>۱۶</sup> و با مطالعه ما از لحاظ سن مشابه است.

در مطالعه پرفسور شمس در مورد ارجحیت جنسی در بیماران پمفیگوس ۱/۴۴:۱ با ارجحیت زنان<sup>۱۳</sup> و در مطالعه پرفسور شمس و همکاران نیز ارجحیت زنان ۱/۵:۱ گزارش شده است.<sup>۱۴</sup> در مطالعه دکتر دانش‌پژوه و همکاران ارجحیت زنان با نسبت ۱:۳۹ در پمفیگوس و لگاریس، ۱:۳۴ در بولوس پمفیگوئید و ۱:۳۶ در پمفیگوس فولیاسه مشاهده شد.<sup>۱۵</sup>

در مطالعه دکتر اسماعیلی و همکاران، ارجحیت سنی در ۱۴۰ مورد جدید پمفیگوس و لگاریس ۱:۵۹ در زنان گزارش شده است.<sup>۱۷</sup> در مطالعه دکتر اسماعیلی و همکاران در بیماران بولوس پمفیگوئید

در این پنج منبع راجع به رسوب C3 صحبتی نشده است که مطالعه ما از لحاظ رسوب IgG با این پنج منبع مشابه ولی از نظر رسوب C3 متفاوت بوده است. شاید به این دلیل که در این مطالعات و منابع به دلیل حساسیت بیشتر IgG تنها از آن استفاده شده است، از لحاظ رسوب IgG و الگوی آن مطالعه ما با این منابع مشابه ولی از لحاظ نوع آنتی‌بادی متفاوت بوده است.

در مطالعه بوچ و همکاران در ۵۸ بیمار پمفیگوس ولگاریس الگوی شبکه‌ای (Intercellular Spaces (ICS) در ۵۱ بیمار و در هفت بیمار توام با رسوب C3 بود. اما در مورد روش مورد آزمون (نمونه‌های آغشته به فرمالین) در بیماران پمفیگوس با استفاده از آنتی‌بادی IgG و C3، الگوی شبکه‌ای فوکال و خطی فوکال دیده شد.

در بیماران درماتیت مزمن که به عنوان کنترل سالم وارد مطالعه شدند، در همه بیماران نتایج منفی با استفاده از آنتی‌بادی IgG در روش مورد آزمون مشاهده شد و نهایتاً، حساسیت و ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب در مورد کل بیماران پمفیگوس ۳۴/۲۱٪، ۱۰۰٪، و ۹۱/۴۷٪ بود.

مطالعات ایمونوفلورسانس مستقیم با استفاده از مדיاهای مختلف انجام شده است. در مورد مدیای فرمالین که هدف این مطالعه قرار دارد تعداد مطالعات محدود و ضدونقیض است. به علاوه در اکثر موارد در قسمت روش اجرا جزئیات قید نشده است. در مطالعه مروری پاتل گرچه به تفضیل راجع به الگوی ایمونوفلورسانس مستقیم بحث نشده؛ ولی در یک مورد به همراهی یافته‌های DIF نرمال سالین با فرمالین اشاره شده است.<sup>۱۹</sup>

در مطالعه مرآ و همکاران که اثر مدیای فرمالین ده درصد را با نیتروژن مایع در شش بیمار پمفیگوس ولگاریس، شش بیمار بولوس پمفیگوئید و شش بیمار لوپوس در مقایسه با شش بیمار با تشخیص‌های غیر مرتبط را بررسی کرده است، راجع به تکنیک انجام آن و مدت زمانی که نمونه‌ها در فرمالین بودند در

مقاله چیزی ذکر نشده است؛ فقط گفته شده که نمونه‌ها بعد از بیرون آوردن از فرمالین ۴۰ دقیقه تریپسینیزه شده‌اند. در پمفیگوس‌ها الگوی مشابه با نیتروژن مایع با استفاده از فرمالین ذکر شده است، البته با استفاده از رنگ‌آمیزی IgG. در مورد C3، IgA، و IgM و فیبرینوژن نتایج منفی شده است.

در بولوس پمفیگوئید فلورسانس مشابه با نیتروژن مایع با IgG و C3 به دست آمد و تنها یک بیمار برای IgG و فیبرینوژن مثبت شد، در لوپوس هم الگو مشابه با نیتروژن مایع بود و IgG و IgM بیش از بقیه ثبت شده است.<sup>۲۰</sup> از نظر الگو به نظر می‌رسد نتایج این مطالعه در بیماران پمفیگوس شبیه بیماران ما باشد، گرچه قید نشده است ولی می‌توان این چنین استنباط کرد. چون الگوی مشابه با انجام روش روی نمونه نیتروژن مایع مشاهده شده است و به صورت شبکه‌ای و اینترسلولار دراپیدرم بوده است. البته در مورد نوع آنتی‌بادی با مطالعه ما متفاوت بوده و تنها نتایج IgG مثبت شده است که می‌توان تصور کرد که این مسأله ناشی از تعداد اندک بیماران در این مطالعه باشد یا با توجه به اینکه مطالعه فوق مربوط به سی سال پیش است، ناشی از بهبود کیفیت کیت‌های تشخیصی C3 نسبت به گذشته باشد.

در مورد بیماران بولوس پمفیگوئید باز مطالعه راجع به الگو صحبتی نکرده است؛ ولی چون مشابهت به موارد ایمونوفلورسانس مستقیم در مدیای نیتروژن مایع داشته است، پس از این لحاظ با مطالعه ما متفاوت است. چون نتایج مثبت در مورد بیماران بولوس پمفیگوئید در مطالعه ما کم بوده است. از لحاظ نوع آنتی‌بادی نیز بیماران بولوس پمفیگوئید هم برای C3 هم IgG مثبت شده‌اند که در مطالعه ما متفاوت و نتایج با C3 اندکی بهتر بود. این مسأله در مورد بیماران پمفیگوس ولگاریس هم در مطالعه ما دیده شد و با توجه به اینکه در روش ایمونوفلورسانس نیز همه موارد پمفیگوس رسوب C3 مثبت داشتند، حداقل در

در مورد حساسیت و ویژگی صحبتی نشده است؛ ولی از همراهی با فروزن تازه طی زمان گفته شده می‌توان تخمین زد حساسیت بالای متفاوت و ویژگی بالای تقریباً مشابه با مطالعه ما داشته است.

در مطالعه ما یک الگوی جدید به صورت خطی در درموایدرمال جانکشن ولی فوکال (غیرپیوسته) مشاهده شد که این الگو در بیماران گروه پمفیگوس و درماتیت مزمن نیز دیده شد (مجموعاً در ۲۷ بیمار (۴۸/۳۶٪) از کل بیماران دیده شد). در مورد الگوی شبکه‌ای اینترایدرمال فوکال در این مطالعه و فقط در مورد بیماران پمفیگوس (شامل ولگر و فولیاسه) مشاهده شد و در بیماران کنترل و در گروه دیگر بیماران یعنی بولوس پمفیگوئید دیده نشد، می‌توان گفت که نوع تغییر یافته الگوی قابل انتظار در مورد ایمنوفلورسانس مستقیم در مدیای حاوی فرمالین است و فوکال شدن آن ناشی از تأثیر فرمالین می‌تواند باشد و از آنجایی که فقط در بیماران پمفیگوس دیده می‌شود، پس به نظر می‌رسد طبق این مطالعه، روش فرمالین در خصوص تشخیص بیماری پمفیگوس از بولوس پمفیگوئید، بتواند کمک‌کننده باشد؛ ولی به اندازه کافی حساس نیست لذا در کنار تست‌های تشخیصی دیگر می‌تواند برای تشخیص پمفیگوس به کار رود.

در مطالعه ما در مورد بیماران پمفیگوس ویژگی و ارزش اخباری مثبت با استفاده از IgG و C3 یکسان بود؛ ولی حساسیت و ارزش اخباری منفی با C3 کمی بیشتر بود که شاید به دلیل مقاومت بیشتر C3 به دلیل ساختار مولکولی متفاوت نسبت به IgG باشد و نیز شاید به دلیل تعداد کم مواردی که مثبت شده‌اند ناشی از کمی تعداد نمونه باشد. این مسأله هم‌چنین همان‌طور که قبلاً گفته شد، می‌تواند ناشی از تفاوت در تیتراژ آنتی‌بادی‌های در هنگام مطالعه (تأثیر درمان، تفاوت‌های نژادی یا تفاوت در کیت تشخیصی استفاده شده) باشد.

نتیجه در مورد شدت رنگ‌پذیری به وضوح در

مورد بیماران پمفیگوس می‌توان گفت با توجه به اینکه در این مطالعه قید نشده است که بیماران شامل موارد جدید یا تحت درمان بوده‌اند یا خیر، شاید ناشی از تفاوت در کیت تشخیصی استفاده شده و بهبود حساسیت روش‌های تشخیصی رسوب C3 با گذشت زمان یا ناشی از تیتراژ متفاوت آنتی‌بادی‌ها در اثر درمان باشد.

هم‌چنین از نظر حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی، گرچه اعداد ارائه نشده؛ ولی با توجه به اینکه در هفده بیمار از هجده بیمار تشخیص به درستی انجام گرفته و موارد مثبت کاذب آن در گروه کنترل کم بوده است؛ لذا می‌توان تخمین زد که نسبت به مطالعه ما حساس تر بوده است؛ ولی از لحاظ ویژگی تقریباً دو مطالعه یکسانند. هم‌چنین درجه بندی مشابهی از نظر شدت رنگ صورت گرفته و شدت رنگ‌پذیری در نمونه‌های مدیای فرمالین کمتر بوده است که این مسأله مشابه با مطالعه ما می‌باشد.<sup>۲۰</sup>

در یک مطالعه دیگر روی مدیای فرمالین مدت زمانی که اگر نمونه‌ها در فرمالین ده درصد قرار بگیرند ایمنورکتیویتی‌شان را حفظ می‌کنند، مورد بررسی قرار گرفته است. این مطالعه شامل دوازده بیمار بولوس پمفیگوئید، شش بیمار پمفیگوس ولگاریس و شش بیمار درماتیت هرپتیفرمیس بوده و به علاوه نمونه‌ها بعد از درآوردن از فرمالین در محلول میشل هم قرار داده شدند و با نمونه‌های فروزن تازه مقایسه شدند. گرچه در مطالعه آربسمن رنگ‌پذیری با هر دو آنتی‌بادی یکسان و بعد از ده دقیقه از غوطه‌وری در فرمالین غیراختصاصی شد، در پمفیگوس ولگاریس و درماتیت هرپتی فرم بعد از ده دقیقه با هر دو آنتی‌بادی و در بولوس پمفیگوئید تا نیم‌ساعت با C3 و تا دو ساعت با IgG الگوی مشابه فروزن تازه مشاهده شد.<sup>۲۱</sup>

از لحاظ الگوی مورد مشاهده و کاهش شدت رنگ‌پذیری در مورد پمفیگوس‌ها مشابه با مطالعه ما، شبکه‌ای در اپیدرم و در بولوس پمفیگوئیدها خطی در درموایدرمال جانکشن با IgG / بدون C3 بوده است.

در مورد ارزش تشخیصی ایمونوفلورسانس مستقیم روی نمونه‌های بیوپسی پوست و مخاط قرار داده شده در فرمالین ده درصد در بیماران پمفیگوس ولگاریس، حساسیت و ارزش اخباری منفی هم با آنتی‌بادی C3 هم با آنتی‌بادی IgG کمتر از انجام این روش روی نمونه‌های بیوپسی پوست و مخاط قرار داده شده در نرمال سالین است؛ ولی در مورد ارزش اخباری مثبت و ویژگی با روش استاندارد طلائی برابری می‌کند و می‌تواند در مواردی که نمونه تازه به هر دلیل در دسترس نیست در تشخیص بیماری پمفیگوس کمک‌کننده باشد.

در مورد ارزش تشخیصی ایمونوفلورسانس مستقیم روی نمونه‌های بیوپسی پوست و مخاط قرار داده شده در فرمالین ده درصد در بیماران بولوس پمفیگوئید حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی هم با آنتی‌بادی C3 هم با آنتی‌بادی IgG کمتر از انجام این روش روی نمونه‌های بیوپسی پوست و مخاط قرار داده شده در نرمال سالین است.

پس در بیماران بولوس پمفیگوئید انجام روش ایمونوفلورسانس مستقیم روی نمونه‌های بیوپسی پوست و مخاط آغشته به فرمالین با مثبت واقعی کم و مثبت کاذب زیاد همراه است (در مورد IgG نتایج اندکی بهتر از C3 است)؛ لذا در مقایسه با استاندارد طلائی و به تفکیک هر دو آنتی‌بادی حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی کمتری دارد و نمی‌تواند به‌عنوان جایگزین خوبی برای روش استاندارد طلائی باشد.

مقایسه با روش استاندارد طلائی کاهش یافته بود و هیچ‌کدام از موارد مثبت، چه با آنتی‌بادی IgG چه با آنتی‌بادی C3 و چه در مورد بیماران پمفیگوس و در مورد بیماران بولوس پمفیگوئید رنگ‌پذیری شدید (۳+) مشاهده نشد و همه موارد مثبت خفیف (۱+) یا متوسط (۲+) بودند. این مسأله می‌تواند ناشی از آزار بافتی فرمالین و شسته‌شدن آنتی‌بادی‌ها طی فراوری و نیز ناشی از اثر زمان باشد. از آنجایی که در این مطالعه تمامی نمونه‌های هفته بعد از تماس با فرمالین رنگ‌آمیزی می‌شدند، شاید استفاده از نمونه‌های تازه‌تر با ایمنوراکتیوتی بیشتر و رنگ‌پذیری بیشتر توأم باشد.

با توجه به اینکه مشاهده رسوب خطی IgG در درموپیدرمال جانکشن به نفع بیماری‌های ایمنوبولوس اینتراپیدرمال مثل پمفیگوس پارائوپلاستیک یا اریتماتو و یا بیماری‌های ایمنوبولوس ساب‌پیدرمال است<sup>۱۲ و ۱۳</sup>؛ لذا DIF روی نمونه‌های فرمالین حداقل در افتراق بیماری‌های ایمنوبولوس با الگوی خطی در درموپیدرمال جانکشن از موارد سالم موفق نیست که مؤید حساسیت پایین مشاهده شده آن، هم با استفاده از IgG و هم C3 است و به‌علاوه از آنجایی که الگوی فوق در بیماران درماتیت مزمن دیده می‌شود؛ لذا به‌اندازه کافی نه با IgG نه C3 ویژه هم نیست.

نتیجه می‌گیریم ایمونوفلورسانس مستقیم در صورت انجام‌شدن روی نمونه بیوپسی پوست یا مخاط قرار داده شده در فرمالین ده درصد نسبت به نمونه قرار داده شده در نرمال سالین با شدت رنگ‌پذیری کمتر توأمند (خفیف تا متوسط در روش فرمالین در مقابل متوسط تا شدید در روش نرمال سالین).

## References

1. Arundhathi S, Rangunatha S, Mahadeva KC. A cross-sectional study of clinical, histopathological and direct immunofluorescence spectrum of vesiculobullous disorders. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 2788.
2. Russo I, Saponeri A, Peserico A, et al. The use of biochip immunofluorescence microscopy for the diagnosis of Pemphigus vulgaris. *Acta Histochem* 2014;11: 713-16.
3. Baum S, Sakka N, Artsi O, et al. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases *Autoimmun Rev* 2014 ;13: 482-89.



4. Messenger AG, De Berker DA, Sinclair RD. Rook's Textbook of Dermatology. Blackwell Publishing Ltd 2010; 20.
5. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology E-book. Elsevier Health Sciences; 2012.
6. Weisshaar E, Fleischer Jr AB, Bernhard JD, et al. Pruritus and dysesthesia. Dermatology E-Book 2012;109.
7. Mohan KH, Pai S, Rao R, et al. Techniques of immunofluorescence and their significance. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008;74: 415-19.
8. Weedon D, Strutton G, Rubin AI, et al. The vesiculobullous reaction pattern; 3rd ed. Weedn Skin Pathol 2010; 3: 124-68.
9. Lebe B, GülNıflıo lu G, Seyrek S, et al. Evaluation of clinical and histopathologic/direct immunofluorescence diagnosis in autoimmune vesiculobullous dermatitis: Utility of direct immunofluorescence. Turk Patoloji Derg 2012; 28: 11-6.
10. Arbache ST, Nogueira TG, Delgado L, et al. Immunofluorescence testing in the diagnosis of autoimmune blistering diseases: Overview of 10-year experience. An Bras Dermatol 2014;89: 885-89.
11. Aoki V, Sousa Jr JX, Fukumori LM, et al. Direct and indirect immunofluorescence. An Bras Dermatol 2010;85: 490-500.
12. Wu H. Non-infectious vesiculobullous and vesiculopustular diseases. Lever's Histopathology of the Skin 2009: 235.
13. Chams-Davatchi C. Prevalence and treatment of pemphigus in Iran. Dermatol Clin 2011; 29: 681-83.
14. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, et al. Pemphigus: Analysis of 1209 cases. Int J Dermatol 2005; 44: 470-76.
15. Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Payandemehr P, et al. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Iran: A 10 year review. Int J Dermatol 2012; 51: 35-41.
16. Mutasim DF, Bilic M, Hawayek LH, et al. Immunobullous diseases. J AM Acad Dermatol 2005; 52: 1029-43.
17. Esmaili N, Chams-Davatchi C, Valikhani M, et al. Pemphigus vulgaris in Iran: A clinical study of 140 cases. Int J Dermatol 2007;46: 1166-170.
18. Esmaili N, Hallaji Z, Soori T, et al. Bullous pemphigoid in Iranian patients: A descriptive study on 122 cases. Acta Med Iran 2012: 335-38.
19. Patel AN, Simpson RC, Cohen SN. In a patient with an immunobullous disorder, is transportation of the skin biopsy in normal saline adequate for direct immunofluorescence analysis? A critically appraised topic. Br J Dermatol 2013; 169: 6-10.
20. Mera SL, Young EW, Bradfield JW. Direct immunofluorescence of skin using formalin-fixed paraffin-embedded sections. J Clin Pathol 1980;33: 365-69.
21. Arbesman J, Grover R, Helm TN, et al. Can direct immunofluorescence testing still be accurate if performed on biopsy specimens after brief inadvertent immersion in formalin? J AM Acad Dermatol 2011; 65: 106-11.

---

---

# Diagnostic value of direct immunofluorescence of mucosal and skin biopsy specimens on formalin-fixed paraffin-embedded biopsy specimens compared to specimens placed in normal saline as the gold standard method in the diagnosis of a group of autoimmune blistering diseases

Elahe Nazari, MD  
Kambiz Kamyab Hesari, MD  
Sahar Montazeri, MD  
Nazanin Mansourzadeh, MD  
Vida Feizi, MD  
Hossein Mortazavi, MD  
Alireza Ghanadan, MD  
Nafiseh Esmaeli, MD

Department of Pathology, Razi Hospital,  
Tehran University of Medical Sciences,  
Tehran, Iran

Received: May 18, 2022  
Accepted: Jun 09, 2022  
Pages: 40-52

**Corresponding Author:**  
Kambiz Kamyab Hesari, MD

Vahdat-e-Eslami Sq., Hafez Ave, Razi  
Hospital, Tehran, Iran  
Email: drkamyabhesari@yahoo.com

**Conflict of interest:** None to declare

**Background and Aim:** Direct immunofluorescence (DIF) is represented as a gold standard method in diagnosis of autoimmune blistering dermatoses. Normal saline, liquid nitrogen and michel' solution are a widely accepted media for preserving biopsy samples of skin or mucosa before DIF examination. Occasionally clinicians put the biopsy specimen taken for DIF in formalin 10%, occasionally clinicians ordered DIF retrogradely and only a paraffin-embedded biopsy specimen exposed to formalin 10% is available. To determine the diagnostic value of DIF when it was performed on biopsy samples of skin or mucosa exposed to formalin 10% in comparison to the same biopsy samples exposed to normal saline.

**Methods:** In 74 patients (38 immunobullous and 23 chronic dermatitis), which the latter served as the normal controls, 2 perilesional punch biopsy of skin or mucosa were done, one put in formalin 10% and fixed in paraffin and one put in normal saline, and DIF was done on both samples.

**Results:** DIF sensitivity and specificity was with IgG 31.5% and 100% in pemphigus and 15.36% and 93.44% in BP, with C3 39.47% and 100% in pemphigus and 7.69% and 91.80% in BP, respectively.

**Conclusion:** DIF on specimens exposed to formalin 10% in comparison to specimens exposed to normal saline is less sensitive but approximately as specific as it is in the diagnosis of pemphigus and BP patients and especially can be useful in pemphigus patients when only a formalin exposed samples is available.

**Keywords:** biopsy, immunofluorescence, autoimmune blistering dermatoses

## عوارض پوستی درمان کووید - ۱۹

حمیده هریزچی قدیم

گروه پوست، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

پاندمی کووید - ۱۹ از آغاز سال ۲۰۲۰ منجر به مرگ و میر فراوان در سراسر جهان شده است. با توجه به عدم مواجهه قبلی با چنین موردی، بالتبع داروی اختصاصی نیز برای درمان وجود نداشت. تنها دانسته بشر، لزوم محافظت شدید با استفاده از ماسک، دستکش، پوشش‌های خاص و ضد عفونی کردن مرتب دست‌ها و سطوح بود از این رو، درمان‌های دارویی و غیردارویی متعدد مورد آزمون قرار گرفتند.

سازمان بهداشت جهانی از هفته‌های آغازین پاندمی، پروتکل‌های درمانی خاصی منتشر نمود که با گذشت زمان تغییراتی داشته است؛ اما با توجه به ثابت بودن برخی علائم و ازسویی متغیر بودن برخی دیگر، در بیماران مختلف و در کشورهای گوناگون درمان‌ها نیز تفاوت‌هایی داشته‌اند. برخی از این داروها از دیرباز در درمان بیماری‌های ویروسی یا غیرویروسی دیگر استفاده می‌شدند؛ نظیر تامیفلو (که در درمان آنفولانزا استفاده شده است)، ریباویرین (داروی مؤثر در درمان هپاتیت C)، ایمونوگلوبولین (که در درمان بیماری‌های گوناگون نظیر سندرم استیونس جانسون کاربرد دارد)، هیدوکسی کلروکین (از داروهای پر کاربرد در درمان لوپوس و سایر بیماری‌های روماتیسمی)، آزیترومایسین (که در درمان عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی و سینوزیت به کار می‌رود) و همین‌طور مصرف ادویه‌جاتی نظیر زنجبیل و زردچوبه، ویتامین‌هایی مثل ویتامین C و D و نیز ترکیبات روی پیشنهاد شده است.

با گذشت زمان، عوارض چه به صورت عوارض دارویی و چه عوارض ناشی از مصرف وسایل محافظتی بیشتر نمایان شد. این عوارض شامل طیف وسیعی از علائم نظیر بثورات پوستی خفیف و حتی بروز سندرم استیونس جانسون و آنژیوادم بوده‌اند. تشدید و عود انواع درماتیت‌ها نیز با استفاده از وسایل محافظتی و مواد ضد عفونی کننده دیده شده است. بدیهی است که آگاهی از انواع عوارض شایع احتمالی درمان، منجر به تشخیص و مدیریت زودرس و پیشگیری از مرگ و میر و هزینه‌های گزاف خواهد بود.

این مقاله در نظر دارد برخی از عوارض پوستی مهم داروهای شایع و درمان‌های غیردارویی مورد استفاده و نیز عوارض پوستی وسایل پیش‌گیری از کووید - ۱۹ را بررسی کند.

نویسنده مسئول:

حمیده هریزچی قدیم

تبریز، خیابان آزادی، بیمارستان سینا  
پست الکترونیک:

drherizchi@gmail.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

کلیدواژه‌ها: کووید - ۱۹، درمان، واکنش پوستی

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۱/۱۸ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۰۲/۰۳

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۴۰۱، دوره ۱۳ (۱): ۶۲-۵۳

## مقدمه

با تجویز انواع دارو برای درمان بیماری و استفاده از وسایل محافظتی، انواع بثورات و تغییرات پوستی نیز به عنوان واکنش‌های دارویی در این بیماران مشاهده شد<sup>۱</sup> که در بسیاری از موارد، تشخیص ضایعات پوستی اولیه و ویروس از عوارض دارویی غیرممکن است. برخی از

از دسامبر ۲۰۱۹ ویروس کووید - ۱۹ در سراسر جهان گسترش یافته است. با اینکه بیشتر تظاهرات بالینی ویروس، مربوط به تأثیر آن بر سیستم تنفسی به‌ویژه ریه‌هاست، اما پزشکان به تدریج متوجه علائم دیگری از جمله درگیری پوست نیز شدند. ازسوی دیگر

تشدید پسوریازیس عارضه شایع داروست که در مورد تمام انواع پسوریازیس از جمله پسوریازیس پوسچولر، پسوریازیس پلاکی، پسوریازیس برعکس (inverse) صادق بوده و حتی اریترودرمی نیز دیده شده است.

پررنگی پوست عارضه شایع دیگری است که البته معمولاً مدت‌ها پس از درمان بروز می‌کند. پررنگی مخاطات و نیز ناخن‌ها گزارش شده‌اند. مواردی از Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) نیز با مصرف هیدروکسی کلروکین دیده شده است.<sup>۷</sup>

از سوی دیگر هیدروکسی کلروکین از سال‌ها قبل در درمان لوپوس استفاده شده که به‌نظر می‌رسد موجب فروکش بیماری، کاهش چربی خون بیماران، کاهش خطر ترومبوز عروقی و تأخیر آسیب کلیه‌ها می‌شود. اریتم مولی‌فرم با تجویز دارو هم در بیماران دچار لوپوس<sup>۸</sup> و هم در بیماران دچار کووید دیده شده است. البته موارد تشدید بیماری به‌صورت اریتم مولتی‌فرم ماژور و حتی سندرم استیونس جانسون نیز گزارش شده است.

نکرولیزسمی اپیدرم از عوارض نادر تجویز دارو در این بیماران بوده است. البته با توجه به اینکه مجموعه‌ای از علل عفونی و دارویی در پاتوژنز ایجاد اریتم مولتی‌فرم دخیل شناخته شده، اینکه آیا تنها خود دارو، در بیماران کووید موجب بروز اریتم مولتی‌فرم شده مورد بحث است.<sup>۹</sup> باید دانست که پررنگی پوست ناشی از هیدروکسی کلروکین بیشتر به‌صورت تغییر رنگ آبی خاکستری است که معمولاً پس از قطع دارو بهبود می‌یابد؛ اما گاه تا ماه‌ها و سال‌ها پس از قطع دارو ادامه می‌یابد.<sup>۱۰</sup>

واسکولیت عروق کوچک و بزرگ به‌صورت زخم‌ها و تاول‌های کوچک و پورپورا به‌ویژه اطراف مچ پاها نیز در زمینه مصرف دارو گزارش شده که به‌ویژه در بیماران دچار کووید باید مدنظر قرار گیرد.<sup>۱۱</sup> در بررسی‌های انجام‌شده در مراکز جهانی، مواردی از Acute Generalized Eruptive Pustulosis (AGEP)

داروها را می‌توان به‌صورت سرپایی یا در بخش تحت‌نظر تجویز کرد نظیر آزیتروماکسیلین و آتازانوویر. البته در ایران نظیر سایر کشورها، رم‌دیسپویر، هیروکسی کلروکین، لوپاناویر و اومیفنوویر نیز تجویز شده است.<sup>۱</sup>

پاندمی کووید - ۱۹، بیماری روز جهان و به‌لحاظ گسترش و عوارض جسمی، اقتصادی و روانی بسیار مهم است. به‌دلیل درگیری شدید ریه در ابتلا به این ویروس، ابتدا بیشتر درمان‌های پیشنهادی متوجه درمان بیماری ریوی با داروهای ویژه بود؛ اما به‌تدریج داروهای دیگری که در درمان بیماری‌های گوناگونی کاربرد داشتند نیز به این لیست اضافه گردید و به همین علت تنوع عوارض نیز بیشتر شد. از جمله این عوارض، بروز انواع ضایعات پوستی با تجویز داروهاست.<sup>۳،۴</sup>

در این مقاله، مروری داریم بر عوارض پوستی داروها یا مکمل‌هایی که به‌طور شایع در ایران در درمان کووید استفاده شده‌اند. همین‌طور خلاصه‌ای از عوارض وسایل کمک‌درمانی و پیشگیری نیز ذکر می‌گردد.

## داروهای آنتی‌مالاریا (Antimalarias)

### هیدروکسی کلروکین

هیدروکسی کلروکین در درمان بسیاری از بیماری‌های التهابی و اتوایمون به‌کار می‌رود و مصرف آن در درمان کووید - ۱۹، به‌طور اضطراری توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) تأیید شد. اگرچه مکانیسم اثر دقیق دارو در درمان کووید مشخص نشده؛ ولی به‌نظر می‌رسد بیشترین اثر مربوط به تغییر pH غشای سلولی و مهار گلیکوزیلاسیون پروتئین‌های ویروس باشد.<sup>۵</sup> به‌طوری‌که درنهایت از تکثیر ویروس جلوگیری می‌کند.<sup>۶</sup>

مهم‌ترین عارضه هیدروکسی کلروکین، رتینوپاتی است اما عوارض پوستی در ۱۱٪ بیماران دیده می‌شود که گاه با علائم پوستی خود بیماری اشتباه می‌شود. بیشترین ضایعات پوستی بثورات خارش‌دار، ماکولوپاپولر است و معمولاً ۲ هفته پس از شروع درمان، ابتدا از تنه شروع می‌شود و سپس به اندام‌ها گسترش می‌یابد.

تاکنون عارضه مهم پوستی به جز بثورات غیراختصاصی و مواردی از زخم‌های عمیق دوطرفه پا<sup>۱۷</sup> در زمینه مصرف دارو گزارش نشده است<sup>۱۸</sup> و<sup>۱۹</sup>.

#### دگزامتازون (Dexamethasone)

کورتیکواستروئیدها به دلیل خواص ضدالتهابی خود، در درمان دیسترس تنفسی حاد ناشی از کووید به کار می‌روند. عوارض پوستی شایع شامل خارش، سوزش، فولیکولیت، بثورات شبیه آکنه، آتروفی پوستی، ادم، کهیر، پرمویی و استریاست<sup>۱۲</sup>. علاوه بر این موارد حساسیت به نور نیز دیده می‌شود<sup>۱۹</sup>.

البته به نظر می‌رسد شایع‌ترین عارضه حاد درمان با کورتیکواستروئیدها طی بستری، همان بثورات شبیه آکنه و افزایش بروز عفونت باشد؛ اما در بیماران مسن، افزایش شانس بروز لخته را نیز باید در نظر داشت<sup>۷</sup>. با این حال باید دانست که براساس مطالعات بسیار، تجویز کورتیکواستروئید، میزان مرگ‌ومیر ناشی از کووید را کاهش می‌دهد<sup>۲۰</sup>.

#### کلشی‌سین (Colchicine)

کلشی‌سین به دلیل خواص ضدنوتروفیلی خود برای درمان بیماری‌های متعدد پوستی و غیرپوستی نظیر آفت‌های راجعه، کهیر مزمن و بیماری بهجت مورد استفاده قرار می‌گیرد. به نظر می‌رسد این دارو در بیماران کووید با خواص ضدالتهابی موجب کاهش درگیری ریه و حتی مرگ می‌شود<sup>۲۱</sup>.

عوارض پوستی کلشی‌سین ناشیابوده و بیشتر در موارد مسمومیت ایجاد می‌شود؛ اما شایع‌ترین آن‌ها شامل ریزش مو، بثورات خارش‌دار، اریتم ندوزوم و کندگی پوست شبیه TEN می‌باشد<sup>۲۲</sup>.

#### ریبـاویـرین / انترفـرون (Ribavirin / Interferon)

از ریبـاویـرین، یک آنالوگ گوانین که آنزیم RNA-polymerase را مهار می‌کند، در درمان هپاتیت C استفاده شده است<sup>۲۳</sup>.

ریبـاویـرین و انترفـرون با هم، در هپاتیت C و نیز

کهیر، خشکی پوست، ریزش مو و حتی سفیدشدن مو دیده شده است<sup>۱۲</sup>.

#### رم‌دیسویور (Remdesivir)

رم‌دیسویور آنزیم RNA-polymerase ویروس را مهار می‌کند و قبلاً در درمان ویروس ابولا و نیز SARS-1 استفاده شده است. عوارض دارو در بیماران تحت ونتیلاسیون مکانیکی شایع‌تر است. از شایع‌ترین عوارض دارو، بروز بثورات خارش‌دار غیراختصاصی است که زمان بروز آن الگوی خاصی ندارد و از روز اول درمان ممکن است بروز کند<sup>۱۳</sup>.

از عوارض مهم پوستی رم‌دیسویور، بروز قرمزی قرینه چین‌هاست که Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema (SDRIFE) نامیده می‌شود. بیماری بیشتر با تحریک سیستم ایمنی ایجاد می‌شود؛ ولی مکانیسم دقیق ایجاد آن معلوم نیست. قرمزی شدید و گاه دردناک در چین‌هایی نظیر زیربغل و کشاله ران بروز می‌کند<sup>۱۴</sup>. باید دانست که مصرف هم‌زمان آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام نظیر آموکسی‌سیلین یا فلوکونازول، شانس بروز این نوع بثورات را بیشتر می‌کند<sup>۱۵</sup>.

#### آزیترومایسین (Azithromycin)

از داروهای ماکرولیدی با خواص ضدالتهاب و تعدیل ایمنی، در درمان بسیاری از بیماری‌های عفونی و غیرعفونی کاربرد دارد. عوارضی نظیر تب، آنژیوادم، سوزش چشم، بثورات غیراختصاصی منتشر پوستی، آنافیلاکسی، سندرم DRESS و واسکولیت لکوسیتوکلستیک در زمینه مصرف دارو دیده شده است<sup>۱۶</sup> و<sup>۱۷</sup>.

#### فاویپیراویر (Favipiravir)

یک آنالوگ نوکلئوزیدی است که با مهار RNA polymerase ویروس موجب مهار تکثیر ویروس می‌شود. از این دارو قبلاً در درمان آنفلانزا و نیز ابولا استفاده شده است؛ اما با بروز پاندمی کرونا ویروس، در درمان آن نیز مورد استفاده قرار گرفت. خوشبختانه

سنتز DNA و RNA ویروس بوده، در سرکوب کووید و نیز مواردی از بروز راش منتشر دیده شده است.<sup>۳۴</sup>

### لوپیناویر / ریتوناویر (Lopinavir/ Ritonavir)

تجویز توأمان این داروها اولین بار در عفونت با HIV انجام شد که به نظر می‌رسد با مهار پروتئاز ویروس بوده است؛ لذا عوارض شایع به صورت راش، درماتیت غیراختصاصی، ضایعات شبیه درماتیت سبورهایک، خارش، تعریق شبانه و عوارض ناشایعی به صورت ریزش مو، کاپیلریت، واسکولیت و به صورت نادر بروز سندرم استیونس جانسون نیز محتمل است.<sup>۳۹</sup>

### ایورمکتین (Stromectol - Ivermectin)

یک لاکتون ماکرولیدی است که از سال‌ها پیش جهت درمان عفونتهای پارازیتی استفاده می‌شود؛<sup>۳۵</sup> اما با افزایش موارد تجویز دارو، عوارضی نظیر بثورات آگزمایی گزارش شد.<sup>۳۶</sup> باید دانست که ایورمکتین برای اولین بار در درمان ویروس زیکا به کار رفت که طبق برخی مطالعات چندان مؤثر نبود.<sup>۳۷</sup> در سال ۲۰۲۰ از ایورمکتین به عنوان داروی ضد کووید استفاده شد که احتمالاً با مهار تکثیر ویروس عمل می‌کند.<sup>۳۸،۳۹</sup> واکنش‌های آلرژیک شدید به صورت راش کهیر خارش آنژیوادم و اختلال تنفسی با تجویز دارو دیده می‌شود.<sup>۴۰</sup> حملات فلاشینگ نیز ممکن است بروز کند.<sup>۴۱</sup>

### لوزارتان (Lozartan)

در درمان بیماران کووید مبتلا به هیپرتانسیون استفاده شده؛ ولی با توجه به موارد محدود تجویز، به جز گزارش خارش، اطلاعاتی از عوارض احتمالی در دست نیست.<sup>۴۲</sup>

### فیناستراید (Finasteride)

این دارو از سال‌ها پیش در درمان آلپسی اندروژنتیک به کار می‌رود؛ اما با بروز پاندمی کووید در درمان این بیماری نیز استفاده شده است. با توجه به موارد اندک کاربرد، فعلاً اطلاعاتی از عوارض خاص دارو در بیماران کووید (به جز عوارض معمول نظیر کاهش

کووید تجویز شده و عوارض پوستی نظیر ضایعات آگزمایی، خشکی پوست، تشدید پسوریازیس، خارش و ریزش مو مشاهده گردید.<sup>۲۴،۲۵</sup> ضایعات پوستی در محل تزریق، بثورات شبیه آکنه و اسکرودرمی نیز از عوارض ریباویرین هستند.<sup>۱۲</sup>

### ایمونوگلوبین (IV Ig)

این نوع درمان، شامل تجویز ایمونوگلوبولین هیپرایمون یا پلاسمای بیماران بهبودیافته است که به حذف ویروس و نیز حذف سلول‌های عفونی کمک می‌کند. تزریق ایمونوگلوبولین در بیماران کووید ممکن است منجر به ضایعات کهیری و آنژیوادم حین تزریق و نیز اریتم مولتی‌فرم، آگزما، اریتم پورپوریک یا بثورات اکولوپاپولر در روزهای بعد شود.<sup>۲۵،۲۶</sup> مواردی از آنافیلاکسی، بثورات شبیه و اسکولیت و ریزش مو نیز گزارش شده‌اند.<sup>۲۶</sup>

### تامیفلو (اوسلتامیویر) (Tamiflu (Oseltamivir)

پیش‌تر در درمان آنفولانزای A و B استفاده شده است. با تجویز خوراکی مواردی از ادم صورت، پوسته‌ریزی، بروز تاول، خارش، تورم پلک، لب و زبان گزارش شده است.<sup>۲۷</sup> در برخی بیماران ممکن است منجر به بروز سندرم استیونس جانسون یا TEN شود.<sup>۲۸،۲۹</sup> مواردی از آنژیوادم واقعی در بیماران دچار آنفولانزا یا کووید گزارش شده است.<sup>۲۹</sup> در بسیاری از موارد نیز راش غیراختصاصی بروز می‌کند.<sup>۳۰</sup>

### آتازاناویر (Atazanovir)

یک مهارکننده پروتئاز است. با تجویز هم‌زمان آن با ریتوناویر و لامیوودین، ملانوما دیده شده است.<sup>۳۱</sup> خارش، کهیر و زردشدن چشم و پوست (با بروز اختلال کبدی) نیز از عوارض آن است.<sup>۳۲</sup>

### آربیدول (اومیفنوویر) (Arbidol (Umifenovir)

یک مشتق ایندول و داروی ضد ویروس وسیع‌الطیف است و اثرات آن بر ویروس هرپس تیپ یک از اولین موارد استعمال آن بوده است.<sup>۳۳</sup> مکانیسم اثر آن مهار

دانست که مصرف زیاد زنجبیل ممکن است منجر به کاهش انعقادپذیری خون و خونریزی گردد. عوارض آلرژیک شدید نظیر کهیر منتشر، اختلال تنفسی، تورم صورت، لب، زبان و حلق (آنژیوادم) نیز گزارش شده که مورد اورژانسی بوده و بستری بیمار ضروری است. البته عوارض آلرژیک در مقادیر کم نیز در برخی بیماران مشاهده شده است<sup>۵۰،۵۱</sup>.

♦ زردچوبه با نام علمی *curcum longol* نیز از جمله ادویه‌هایی است که قبلاً نیز در کمک به درمان سایر بیماری‌های ویروسی به کار رفته و از خواص مهم آن کاهش تولید سیتوکین‌هاست و شاید با همین مکانیسم در کووید نیز مؤثر باشد<sup>۵۲</sup>.

### عوارض پوستی ناشی از وسایل کمک‌درمانی

مشکلات پوستی ناشی از استفاده طولانی‌مدت از ماسک‌های محافظتی و ماسک اکسیژن نیز گزارش شده است؛ از جمله تشدید کهیر فشاری، تشدید درماتیت سبورئیک و فولیکولیت<sup>۵۳</sup>. آکنه ناشی از ماسک (Maskne) نیز بر اثر استفاده مداوم از ماسک چه در پرسنل پزشکی و چه در بیماران دیده می‌شود؛ به این صورت که پوسچول‌ها و جوش‌های کوچک در محل استفاده از ماسک بروز می‌کند. علت ایجاد ضایعات به هیدراسیون پوستی نسبت داده شده است<sup>۵۴</sup>. البته در بیمارانی که قبلاً ضایعات آکنه صورت داشته‌اند، تشدید خود ضایعات نیز دیده می‌شود<sup>۵۵</sup>. از سوی دیگر همان‌طور که گاه سایر بیماری‌های پوستی طبق پدیده کوپنر (Koebner phenomenon) در محل‌های تماس یا ضربه پوست تشدید می‌شوند (نظیر پسوریازیس و درماتیت‌ها)، تشدید روزانه نیز از چند مرکز گزارش شده است<sup>۵۶</sup>.

هم‌چنین در بیماران کووید، در محل ماسک اکسیژن به دلیل هیدراسیون و تروماهای کوچک پوستی و نیز به دلیل عدم امکان شست‌وشوی مرتب به‌ویژه در بیماران تحت تهویه مکانیکی و بروز و تشدید

میل جنسی و گاینکوماستی) نداریم<sup>۴۳</sup>.

### مکمل‌ها (supplements)

الف) مکمل‌هایی که معمولاً توسط پزشکان تجویز می‌شوند:

- ♦ سولفات روی (zinc sulphate): واکنش‌های آلرژیک به‌صورت کهیر و حتی آنژیوادم با تجویز دارو گزارش شده است. مواردی نیز از زخم‌های دهانی بدون بهبود دیده شده است<sup>۴۴</sup>.
- ♦ سولفات منیزیم (magnesium sulphate): سولفات منیزیم از سال‌ها پیش در درمان پره‌اکلامپسی و اکلامپسی به کار می‌رود؛ اما با تجویز بیش از حد دارو، علائمی نظیر خواب‌آلودگی، نامنظمی ضربان قلب، افت فشار، ضعف عضلانی، استعداد به عفونت‌های پوستی دیده می‌شود<sup>۴۵</sup>. هم‌چنین در هنگام تزریق، درد محل تزریق و حملات قرمزی و فلاشینگ صورت نیز گزارش شده است<sup>۴۶</sup>.
- ♦ ویتامین دی (Vitamin D): عوارض کمبود ویتامین دی بر هیچ کس پوشیده نیست؛ اما مصرف طولانی‌مدت و با دوزهای بالا عوارض متعددی دارد که از آن جمله سرفه، اختلال بلع، تاکی‌کاردی، ضایعات کهیری، خارش و بشورات پوست غیراختصاصی است<sup>۴۷</sup>. خشکی مخاطات و کاهش تورگور پوستی نیز دیده می‌شود<sup>۴۸</sup>؛ به‌علاوه مواردی از تشدید اگزما به‌ویژه اگزمای اتوپیک در بیمارانی که ویتامین D به‌صورت طولانی‌مدت استفاده نموده‌اند دیده شده است<sup>۴۹</sup>.

ب) مواد غذایی که عموماً بدون تجویز پزشک مصرف می‌شوند:

- ♦ زنجبیل (ginger): از گیاهان دارویی است که از نظر خواص تحریک سیستم ایمنی و نیز حالت به‌اصطلاح گرمی، از سال‌ها پیش در بسیاری از بیماری‌ها از جمله دیابت و نیز بیماری‌های ویروسی کاربرد داشته است. از زمان همه‌گیری کووید، مصرف زنجبیل به‌ویژه در ایران بسیار بیشتر شده است. باید

این عوارض گذرا بوده و با درمان علامتی نظیر تجویز آنتی‌هیستامین بهبود می‌یابد؛ اما در برخی از موارد نظیر سندرم استیونس جانسون گاه پس از بهبود کووید نیز بستری بیمار ضروری است؛ لذا در این بیماران، نظیر سایر ارگان سیستم‌ها، توجه به نشانه‌ها و علائم پوستی توصیه می‌شود.

عفونت‌های پوستی به‌ویژه زرد زخم دیده می‌شود.<sup>۵۷</sup> تشدید خشکی پوست و ایجاد یا عود درماتیت تماسی تحریکی و آلرژیک نیز شایع است.<sup>۲۹</sup> نتیجه می‌گیریم در بیماری کووید، علائم و ضایعات پوستی چه در اثر ابتلا به خود کرونا ویروس و چه ناشی از عوارض درمان شایع است. با اینکه بسیاری از

## References

1. Conforti C, Dianzani C, Agozzino M, et al. Cutaneous Manifestations in Confirmed COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Biology*. 2020; 9: 449.
2. Rahmanzade RA, Rahmanzadeh RE, Hashemian SM, et al. Iran's Approach to COVID-19: Evolving treatment protocols and ongoing clinical trials. *Front Public Health* 2020; 8: 551889.
3. Liu C, Zhou Q, Li Y. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Cent Sci* 2020; 6:315-31.
4. Porti F, Pazzoli G, Adami M, et al. Treatments for COVID-19, emerging drugs against the coronavirus. *Acta Biomed* 2020; 91: 118-36.
5. Yao X, Ye F, Zhang M. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome corona virus 2 (SARS-COV-2). *Clin Infect Dis* 2020; 71: 732-39.
6. Goldust M, Hotmann K, Abdelmaksoud A, et al. Utility and risk of dermatologic medications during the COVID-19 pandemic. *Dermatol Ther* 2020; 33, e13833.
7. Matinez-Lopez A, Cuenca-Borrales C, Montero-Vilchez T, et al. Review of adverse cutaneous reactions of pharmacologic intervention for COVID-19: A guide for the dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 1738-748.
8. Abu Assalie N, Durcan R, Durcan L, et al. Hydroxychloroquine – induced erythema multiforme. *J Clin Rheumatol* 2017; 23: 127-28.
9. Monte Serrano J, Cruanes Monferrer J, et al. Hydroxychloroquine-induced erythema multiforme in a patient with COVID-19. *Med Clin (Bar)* 2020; 11; 155: 231.
10. Bologna JL, Schaff JV, Cerroni L. *Dematology*. 4<sup>th</sup> ed. China: Elsevir; 2018. P: 281.
11. Bologna JL, Schaff JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4<sup>th</sup> ed. Elsevir; 2018. P: 2228.
12. Tursen U, Tursen B, Lotti T. Cutaneous side-effects of the potential COVID-19 drugs *Dermatologic Ther*. 2020; 33: e 13476.
13. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Eng J Med* 2020 11; 282: 2327-336.
14. Heck J, Stuchtenoth DO, Mettin R, et al. Remdesivir-induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIEF)? A case report with review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77: 141-44.
15. Kumar S, Bhale G, Brar BK. Symmetrical drug related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by fluconazole: An uncommon side effects of a commonly used drugs. *Dermatol Ther* 2019; 32: e13130.



16. Gautret P, Lagie JC, Parola P. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 20: 105949.
17. Costanzo M, De Giglio MAR, Roviello GN. SARS COV-2 recent reports on antiviral therapies based on lopinavir/ritonavir, darunavir/umifenavir, hydroxychloroquine, remdesivir, favipiravir and other drugs for treatment of the new coronavirus. *Curr Med Chem* 2020, 17; 4336-441.
18. Kannan S, Khan W, Bharadwarj A, et al. Corticosteroid-induced cutaneous changes: A cross-sectional study. *Indian J Pharmacol* 2015; 47: 696-98.
19. Lim WS, Horby P, Emberson JR, Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19-preliminary report. *N Engl J Med* 2021. 384: 693-704.
20. Liu C, Zhou Q, Li Y. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Cent Sci* 2020; 6: 315-31.
21. Gurkan A, Oguz MM, Boduroglu CE, et al. Dermatologic manifestations of colchicine intoxication. *Pediatr Emerg Care* 2018; 34: e 131-e33.
22. Mathur P, Kottlil Sh, Wilson E. Use of Ribavirin for Hepatitis C treatment in the modern direct-acting antiviral era. *J Clin Transl Hepatol* 2018 28; 6: 431-37.
23. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome: A multicenter observational study. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 1837-844.
24. Cherin P, Marie I, Michellet M. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. *Autoimmun Rev* 2016: 15: 71-81.
25. Jawhara S. Could intravenous immunoglobulin collected from recovered coronavirus patients protect against COVID-19 and strengthen the immune system of new patients? *Int J Mol Sci* 2020; 21: 2-5.
26. Bird NL, Olson MR, Aeron C Hurt AC, et al. Oseltamivir prophylaxis reduces inflammation and facilitates establishment of cross-strain protective t cell memory to influenza viruses. *PLoS One* 2015; 10:e0129768.
27. Zuo W, Wen LP, Li J, Mei D, et al . Oseltamivir induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis-case report. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98.
28. Gul U. COVID-19 and dermatology. *Turk J Med Sci* 2020; 50: 1751-759.
29. Antipov EA, Pokryshevskaya EB. The effects of adverse drug reactions on patients' satisfaction: Evidence from publicly available data on Tamiflu (oseltamivir). *Int J Med Inform* 2019; 125:30-6.
30. Fabbiani M, Gagliardini R, Ciccarelli N; et al. Atazanavir/ritonavir with lamivudine as maintenance therapy in virologically suppressed HIV-infected patients: 96 week outcomes of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 1955-964.
31. Avihingsanon A, Tongkobpetch S, Kerr SJ, Punyawudho, et al. Pharmacogenetic testing can identify patients taking atazanavir at risk for hyperbilirubinemia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 69:e 36-7.
32. Li MK, Liu YY, Wei F, et al. Antiviral activity of arbidol hydrochloride against herpes simplex virus I in vitro and in vivo. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 51: 98-106.

33. Darazam IA, Shokouhi Sh, Mardani M, et al. Umifenovir in hospitalized moderate to severe COVID-19 patients: A randomized clinical trial. *Int Immunopharmacol.* 2021; 99: 107969.
34. López-Medina E, López P, Hurtado IC, et al. Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021; 325: 1426-435.
35. J Sanz-Navarro , C Feal , E Dauden. Treatment of human scabies with oral ivermectin. eczematous eruptions as a new non-reported adverse event. *Actas Dermosifiliogr* 2017; 108:643-49.
36. Ketkar H, Yang L, Wormser GP, et al. Lack of efficacy of ivermectin for prevention of a lethal Zika virus infection in a murine system. *Diagnostic Microbiol Infect Dis* 2019; 95: 38-40
37. Caly, J.D. Druce, M.G. Catton, D, et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antivir Res* 2020; 178: p. 104787.
38. Osama A.B . Pharmacogenomics and COVID-19: clinical implications of human genome interactions with repurposed drugs. *Pharmacogenomics J* 2021: 275-84.
39. Rampur L, Jariwala SP, Golda Hudes G, et al. Effect of ivermectin on allergy-type manifestations in occult strongyloidiasis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117: 423-28.
40. Chandler RE .Serious neurological adverse events after ivermectin-do they occur beyond the indication of onchocerciasis? *Am J Trop Med Hyg* 2018; 98: 382-88.
41. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically-proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181:271-80.
42. Zarehoseinzade E, Allami A, Ahmadi M, et al. Finasterde in hospitalized adult males with covid-19: A risk factor for severity of the disease or an adjunct treatment: A randomized controlled clinical trial. *Med J Islamic Repub Iran* 2021; 35: 30.
43. Dolcourt BA, Paxton JH, Bora KM, et al. Pennies for your thoughts: A case series of pancytopenia due to zinc-induced copper deficiency in the same patient. *Clin Pract Cases Emerg Med* 2019; 3: 341-44.
44. Cavell GF, Catherine Bryant C, Jheeta S. Iatrogenic magnesium toxicity following intravenous infusion of magnesium sulfate: risks and strategies for prevention. *BMJ Case Rep* 2015.
45. Al-Shoha M, Klair JS, Girotra M, et al. Magnesium toxicity-induced ileus in a postpartum patient treated for preeclampsia with magnesium sulphate. *ACG Case Rep J* 2015; 2: 227-29.
46. Lim K, Thadhani R. Vitamin D toxicity. *J Bras Nefrol* 2020; 42: 238-44.
47. Wang Y, Bao J, Peng M. Effects of magnesium sulfate combined with labetalol on serum Sflt-1/PLGF ratio in patients with early-onset severe pre-eclampsia. *Exp Ther Med* 2020:276.
48. Kaushik S, Jangra G, Kundu V, et al. Anti-viral activity of Zingiber officinale (Ginger) ingredients against the Chikungunya virus. *Virusdisease* 2020; 31: 270-76.
49. Okuhira H, Nakatani Y, Furukawa F, et al. Anaphylaxis to ginger induced by herbal medicine. *Allergol Int* 2020; 69:159-60.
50. Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 1121-127.

51. Palmer DJ. Vitamin D and the development of atopic eczema. *J Clin Med* 2015; 4: 1036-1050.
52. Moosavi Z, Firouz A, Sadrzadeh S. COVID-19 and dermatologists (2): *Dermatology and Cosmetics* 2020; 11 (Persian).
53. Moosavi Z, Firouz A. COVID-19 and dermatologists. *Dermatology and Cosmetics* 2020; 11: 91 (Persian).
54. Teo WL. Diagnostic and management consideration for “maskene” in the era of COVID-19. *J Am Acad Der* 2021; 84: 520-21.
55. Gamolin T, Cline T, Russo M. Exacerbation or eruption of acne during the COVID-19 pandemic. *SKIN J Cut Med* 2020, 4: 438-39.
56. Damiani G, Giorni LC, Kridin Kh, et al. Mask-induced Koebner phenomenon and its clinical phenotypes: A multicenter, real-life study focusing on 873 dermatological consultations during COVID-19 pandemics. *Dermatol Ther* 2021; 34: e14823.
57. Olisova OY, Teplyuk NP, Grekova EV, et al. Dermatoses caused by face mask wearing during the COVID-19 pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021; 35: e738-e41.

---

---

## Adverse cutaneous reactions of COVID-19 treatment

Hamideh Herizchighadim, MD

Department of Dermatology, Sina Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: Mar 07, 2022

Accepted: Mar 24, 2022

Pages: 53-62

**Corresponding Author:**

Hamideh Herizchighadim, MD

Azadi Ave., Sina Hospital, Tabriz, Iran  
Email: drherizchi@gmail.com

**Conflict of interest:** None to declare

COVID-19 pandemic has led to many mortalities since the beginning of 2020. As there was no previous experience, no specific therapy was used, except for gloves, masks, special clothes, and antiseptics. So various pharmacologic and non-pharmacological treatments were tried. World Health Organization published therapeutic protocols in the first weeks of the pandemic that has been changed over months. As there are constant and variable signs and symptoms in different patients in different countries, therapeutic modalities and drugs are various too. Some of these drugs have been used for viral and nonviral diseases, including Tamiflu (that has been used in the treatment of influenza), Ribavirin (an effective drug in hepatitis C infection), immunoglobulin (that has been used in the treatment of various disorders like Stevens-Johnson syndrome), hydroxychloroquine (for the treatment of systemic lupus erythematosus and other rheumatologic disorders), azithromycin (that is used for upper respiratory tract infections, acne, etc.). On the other hand, consuming spices such as ginger and turmeric, vitamins like vitamin C and vitamin D, and zinc supplements have been suggested. Over months, treatment complications, including side effects of drugs and protective equipment appeared. Complications included a broad spectrum of pruritus and nonspecific rash to Stevens-Johnson syndrome and angioedema. Aggravation and recurrence of dermatitis due to the use of protective equipment and antiseptics have been observed. Increasing knowledge about treatment complications will result in early diagnosis and management and obviously decreasing mortality rates and costs.

This article is a review of common cutaneous side effects of therapeutic modalities and preventive methods in COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, treatment, cutaneous reaction



## لیزر pulsed dye در درمان ضایعات portwine stains: یک مقاله مروری

پدرام نورمحمدپور

گروه پوست، بیمارستان رازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

پدرام نورمحمدپور

تهران، خیابان حافظ، میدان وحدت اسلامی،

بیمارستان رازی

پست الکترونیک:

normohamad@razi.tums.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

ضایعات (PWS) portwine stains از شایع‌ترین مالفورماسیون‌های عروقی کودکانی به‌شمار می‌روند که بدون درمان، به تدریج افزایش رنگ و ضخامت پیدا کرده و تأثیر مخرب و عمیق روانی روی کودکان دارند. به همین دلیل و نیز به دلیل مقاوم شدن ضایعات به درمان با گذشت زمان، درمان زودرس اولیه این ضایعات اهمیت فراوانی دارد. لیزر Pulsed Dye Laser (PDL) در حال حاضر درمان انتخابی اولیه این ضایعات محسوب می‌شود. تقریباً در تمام جنبه‌های مربوط به درمان این ضایعات با لیزر PDL، اختلاف نظر و بعضاً داده‌های ضدونقیض در میان مطالعات مختلف یافت می‌شود. این موارد شامل نامشخص بودن تعداد بهینه جلسات درمان، سن مناسب شروع درمان، پارامترهای بهینه برای شروع درمان و روش‌های ممکن برای افزایش اثربخشی درمان با لیزر، عوارض احتمالی درمان و نحوه مواجهه با آن‌ها و نیز استفاده از روش‌های مختلف برای کاستن از ناراحتی بیمار حین درمان هستند. مقاله حاضر به جمع‌آوری و مرور مطالعات موجود در این زمینه پرداخته است.

**کلیدواژه‌ها:** لیزر، رنگ، Portwine Stains، اثربخشی، عوارض

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۱/۰۳ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۰۱/۲۰

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۴۰۱، دوره ۱۳ (۱): ۶۳-۷۴

## مقدمه

تا قبل از ۱۹۸۰ درمان خاصی برای این ضایعات وجود نداشت و لیزرهای اولیه دی‌اکسیدکربن<sup>۵</sup> و آرگون<sup>۶،۷</sup> که عمدتاً از کلاس (continuous wave) [CW] و غیرپالسی بودند، تأثیر درمانی اختصاصی روی PWS نداشتند و عمدتاً با ایجاد اسکارهای شدید در محل درمان همراه بودند<sup>۸</sup>. در نهایت با ابداع لیزر (pulsed dye laser [PDL]) درمان این ضایعات تحولی اساسی پیدا کرد و هم‌اکنون این لیزر درمان انتخابی ضایعات PWS محسوب می‌شود<sup>۹</sup>. در حال حاضر ۵۹۵ نانومتر پراستفاده‌ترین طول موج لیزر برای درمان PWS است؛ اما اخیراً مشخص شده است که دو طول موج دیگر یعنی ۹۴۰ نانومتر و ۱۰۰۵ نانومتر کاندیدهای بسیار خوبی برای درمان PWS به‌ویژه برای پوست‌های تیره‌تر یا ضایعات ضخیم‌تر با عروق عمقی‌تر هستند<sup>۱۰</sup> و استفاده از آن‌ها ممکن است تحولی در درمان موارد مقاوم فعلی به PDL ایجاد کند.

ضایعات (PWS) portwine stain از شایع‌ترین مالفورماسیون‌های عروقی مادرزادی به‌شمار می‌روند و در مطالعات مختلف شیوع آن‌ها در حد ۳ تا ۵ در ۱۰۰۰ تولد زنده تخمین زده می‌شود<sup>۱</sup>. مطالعات بافت‌شناختی، نشان داده‌اند که این ضایعات مرکب از عروق مویرگی با قطر بین ۱۰ تا ۱۵۰ میکرومتر بوده و عمدتاً در عمقی بین ۰/۳ تا ۰/۶ میلی‌متر از سطح پوست و در محدوده درم پایپلری قرار می‌گیرند<sup>۲،۳</sup>. این ضایعات عمدتاً در هنگام تولد صورتی کمرنگ بوده و با گذشت زمان به تدریج به رنگ قرمز تیره تبدیل شده و ضخیم‌تر می‌شوند. در غالب موارد و به‌ویژه زمانی که PWSها در ناحیه سروگردن قرار داشته باشند، یک مسأله مهم زیبایی محسوب شده و می‌توانند تأثیر روانی مخربی بر روی کودک و خانواده وی داشته باشند و به همین علت درمان زودرس آن‌ها همواره توصیه شده است<sup>۴</sup>.

## پارامترهای لیزر PDL

انتخاب پارامترهای مناسب برای انجام لیزر به عواملی چون ظاهر و محل قرار گیری ضایعه PWS، تیپ پوستی فیتزپاتریک و همین طور سن بیمار بستگی دارد و به عبارتی برای هر بیمار بخصوص، منحصر به فرد خواهد بود. بر همین اساس اجماع کلی در خصوص پارامترهای بهینه برای گرفتن بهترین نتیجه در درمان ضایعات PWS وجود ندارد. آنچه مهم است انتخاب پارامترهای ایمن (و نه ممکن) در هر بیمار برای گرفتن بهترین نتیجه، ضمن به حداقل رساندن عوارض است. ایجاد پورپورا، نقطه پایانی درمان (Clinical end point) مناسب محسوب می شود<sup>۱۱</sup> و شدت آن با میزان پاسخ درمانی مرتبط شده است.<sup>۹</sup> به طور معمول برای وارد ساختن صدمه گرمایی مناسب به عروق ضایعه PWS پهنای پالس در حد ۱-۱۰ میلی ثانیه پیشنهاد می شود<sup>۱۲</sup>. با این حال اعتماد صرف به شدت پورپورا به عنوان معیار مناسب تنظیم پارامترهای لیزر خالی از خطر نیست. برای مثال در پهنای پالس‌های بالاتر از ۳ میلی ثانیه، ممکن است ایجاد پورپورا به Fluence‌های بالایی نیاز داشته باشد که ریسک بروز اسکار و سایر عوارض از جمله تغییرات در پیگمانتاسیون پوست را به دنبال داشته باشد. هم‌چنین ممکن است پورپورا در بیماران مبتلا به آنمی زمینهای، به دلیل رقیق بودن هموگلوبین یا بیمارانی که زیر بیهوشی عمومی تحت درمان قرار می‌گیرند، به دلیل تغییرات وازوموتور که سبب کلاپس عروق کوچک می‌گردند، به خوبی مشخص نباشد<sup>۱۳</sup>. به این موارد باید این نکته را هم اضافه کرد که ایجاد پورپورا لزوماً به معنای انسداد کامل عروق و پاسخ بالینی مناسب متعاقب آن نیست. در واقع نشان داده شده است که در مواردی، علی‌رغم ایجاد پورپورای مناسب با درمان PDL، جریان خون در ضایعات PWS ادامه دارد<sup>۱۴</sup>. به علاوه چنین به نظر می‌رسد که در کودکان به‌ویژه زیر یکسال ممکن است پورپورای واضح علی‌رغم

تأثیر مناسب لیزر تشکیل نشود و در این گروه سنی، تیره شدن خفیف و گذرای ضایعه را می‌توان به عنوان end point مناسب در نظر گرفت<sup>۱۵</sup>.

برای بررسی دقیق تر واکنش عروق PWS به لیزر PDL در مواردی از درموسکوپی بلافاصله بعد از لیزر استفاده شده است<sup>۱۶،۱۷</sup>. یکی از این مطالعات<sup>۱۷</sup> که از Spot size ۱۰ میلی متر استفاده کرده است، حداقل انرژی لازم برای محوشدن عروق زیر درموسکوپی (بدون ایجاد پورپورای فوری) را در حدود  $0.5 \pm 8$  ژول با پهنای پالس ۱/۵ میلی ثانیه (محدوده ۹-۷ ژول) برآورد کرده است. در همین مطالعه گروه دیگری از بیماران با Spot size ۱۰ میلی متر و پهنای پالس ۰/۵ میلی ثانیه و با End point بالینی ایجاد پورپورای تیره فوری، درمان شده‌اند و انرژی لازم برای دستیابی به نتیجه،  $0.4 \pm 7.4$  ژول (محدوده ۵/۶ تا ۸ ژول) برآورد شده است. نکته جالب میزان پاسخ نهایی است که در دو گروه تفاوت معنی داری نداشته است. میانگین درصد بهبودی ( $22/06 \pm 42/4$ ) برای گروه اول و ( $16/2 \pm 37/32$ ) برای گروه دوم بود؛ اما عوارض درمان در گروه اول ناچیز و در گروه دوم در حداقل سه بیمار هیپوپیگمانتاسیون و یک مورد هیپوپیگمانتاسیون محل لیزر ایجاد گردید.

در خصوص اثر لیزر PDL و پارامترهای مناسب در PWS، با استفاده از دستگاه V-Beam (Candela) شروع درمان با Spot Size ۷ میلی متر، Fluence ۱۱-۹ ژول بر سانتی متر مربع و پهنای پالس ۱/۵ یا ۳ میلی ثانیه نیز توصیه شده است<sup>۱</sup>. هم‌چنین در یک مورد دیگر که روی ۲۷ بیمار در ایران انجام شده است، ۱۸ محقق از این پارامترها استفاده کرده‌اند: اندازه Spot ۷ میلی متر، Fluence ۹ تا ۱۳ ژول، پهنای پالس ۱/۵ و ۳ میلی ثانیه و خنک‌سازی DCD با زمان ۳۰ میلی ثانیه اسپری و ۲۰ میلی ثانیه تأخیر. در این مطالعه در حدود ۲۲٪ بیماران عوارض نسبتاً شدید شامل تاول، ایجاد زخم و کراست را تجربه کردند و

نتیجه اینکه اندازه spot بزرگتر، سرعت درمان بیشتر و عوارض کمتر را به همراه خواهد داشت. احتمالاً می‌توان نتیجه گرفت اولین fluence منجر به ایجاد پورپورای واضح، برای درمان مناسب محسوب می‌شود و افزایش بیشتر آن لزوماً به افزایش بهبودی منجر نشده و ریسک بروز عوارض را افزایش می‌دهد.<sup>۲۴</sup> هم‌چنین برای بهینه‌سازی پارامترهای درمان، استفاده از بزرگترین اندازه spot در دسترس و انتخاب مناسب پهنای پالس مهم محسوب می‌شوند.<sup>۱۳ و ۲۵</sup> بروز تغییراتی چون ایجاد رنگ خاکستری فلزی، چروک خوردگی پوست و از بین رفتن یکنواختی و براقی سطح آن باید به‌عنوان معیار صدمه غیراختصاصی به پوست محسوب شده و بلافاصله جهت کاهش میزان fluence، اصلاح خنک‌سازی و نیز پهنای پالس اقدام لازم انجام شود.<sup>۲۶</sup>

### تمهیداتی برای افزایش اثر درمانی PDL

میزان پاسخ‌دهی به درمان PWS با لیزر PDL هم‌چنان محدود باقی مانده است. برآورد شده است که تنها در حد ۲۰٪ ضایعات پاسخ تقریباً کامل (عالی) به درمان می‌دهند. در واقع به‌نظر می‌رسد حدود ۷۰٪ ضایعات PWS درمان‌شده با لیزر PDL، میزان ۵۰٪ یا بیشتر بهبودی را تجربه می‌کنند (شامل موارد پاسخ عالی و نسبی) و حدود ۳۰٪ موارد پاسخی ضعیف داشته یا اساساً ممکن است تغییری در آن‌ها ایجاد نشود.<sup>۲۷ و ۲۸</sup>

یک نکته عمده در موفقیت درمان PWS با لیزر PDL، شروع هرچه زودتر درمان و ترجیحاً زیر یک‌سالگی است. در واقع به‌نظر می‌رسد در این سنین حداقل ۸۰٪ کودکان بیش از ۵۰٪ پاسخ در بهبودی ضایعات و آن هم با تعداد جلساتی کمتر از بالغین خواهند داشت.<sup>۲۴</sup> این مسأله احتمالاً به کم‌تر بودن ضخامت پوست در کودکان، سطحی بودن شبکه عروقی PWS و لذا امکان تخریب بیشتر عروقی مربوط می‌شود. هم‌چنین تمهیداتی مانند گرم‌کردن اتاق حین درمان، ماساژ دادن ملایم ضایعه و بالأخره در مورد ضایعات

حداقل در یک مورد اسکار اتروفیک در محل درمان مورد توجه قرار گرفته است.

رابطه میزان fluence و صدمه اپیدرمال احتمالی تاحدی قابل پیش‌بینی است؛ اما یک مطالعه جالب با استفاده از دوربین‌های حرارتی فرورسرخ از این ارتباط تا حدی رمزگشایی کرده است.<sup>۱۹</sup> این مطالعه نشان داده است که بدون خنک‌کنندگی مناسب، استفاده از fluence ۷ ژول با اندازه spot ۷ میلی‌متر و پهنای پالس ۱/۵ میلی‌ثانیه، دمای اپیدرم را به مرز ۴۵ درجه سانتی‌گراد و آستانه بروز عوارض می‌رساند. با استفاده از خنک‌کنندگی مناسب، می‌توان fluence را تا بیش از ۱۰ ژول (در این مطالعه تا ۱۲ ژول) بدون افزایش ریسک بروز عوارض افزایش داد. در این مطالعه از سیستم DCD با میزان ۳۰ میلی‌ثانیه پاشش اسپری کرایوژن و ۲۰ میلی‌ثانیه تأخیر استفاده شده است.

یک مطالعه ۱۰ ساله<sup>۲۰</sup> و مطالعه دیگری بر روی ۲۶۱ بیمار و با استفاده از fluence‌های بین ۸-۱۴ ژول بر سانتی‌متر مربع بیان می‌دارند<sup>۲۱</sup> که اولاً ضایعات PWS با رنگ قرمز تیره بهتر از ضایعات صورتی کم‌رنگ به درمان پاسخ می‌دهند و نیز پهنای پالس‌های ۰/۴۵، ۱/۵ و ۳ میلی‌ثانیه، مناسب‌ترین پهنای پالس برای درمان PWS هستند. البته که با پایین‌آوردن پهنای پالس ریسک صدمه اپیدرمال افزایش می‌یابد و احتمالاً محدوده fluence‌های بین ۸-۱۲ و پهنای پالس ۱/۵ و ۳ میلی‌ثانیه در مجموع مؤثر و کم‌عارضه خواهند بود.<sup>۲۲</sup>

استفاده از spot‌های بزرگتر هم‌چنانکه در یک مطالعه نشان داده شده است<sup>۲۳</sup> سبب افزایش عمق نفوذ لیزر PDL و افزایش بازدهی آن خواهد شد. در این مطالعه، لیزر PDL با fluence ۱۰ ژول بر سانتی‌متر مربع و spot size ۱۰ میلی‌متر، اثر درمانی مشابه با fluence ۱۲ ژول و spot size ۷ میلی‌متر داشته است در حالی که عوارضی مانند تاول و ایجاد کراست در ۳۰٪ بیماران گروه دوم و تنها ۵٪ گروه اول ایجاد شد.

سروگردن، پایین‌تر قرار دادن سر کودک (وضعیت ترندلنبورگ) برای کمک به افزایش جریان خون و متعاقباً اکسی‌هموگلوبین (کروموفور هدف PDL) در ضایعه و افزایش موفقیت درمان مطرح شده‌اند.<sup>۲۴</sup>

موارد متعددی در خصوص علت مقاومت نسبی بسیاری از ضایعات PWS به درمان با لیزر PDL مطرح شده‌اند. از آن جمله می‌توان به نفوذ ناکافی طول موج انتخابی (که به جایگزینی ۵۸۵ نانومتر با ۵۹۵ نانومتر منتهی شد)، پهنای پالس غیربهمینه (نفوذ بالاتر پهنای پالس‌های طولانی‌تر که می‌توانند بخش‌های عمقی‌تر ضایعات را پوشش دهند)، جریان خون ناکافی در ضایعات و بالأخره استفاده از fluence‌های خیلی پایین و عدم تخریب کافی عروق اشاره کرد.<sup>۲۷</sup>

انتخاب پهنای پالس‌های خیلی کوتاه مانند ۰/۴۵ میلی‌ثانیه به خصوص در ابتدای درمان، علاوه بر افزایش احتمال صدمه اپیدرمال، با تخریب لایه‌های سطحی‌تر عروق PWS سبب جایگزینی آن‌ها با بافت فیبروتیک شده و مانعی بر مسیر تأثیر لیزر در جلسات بعدی روی لایه‌های عمقی‌تر پدید می‌آورد.<sup>۲۷</sup> بنابراین منطقی به نظر می‌رسد که به خصوص در جلسات اولیه از پهنای پالس‌های ۱/۵ و ۳ میلی‌ثانیه استفاده شود.<sup>۲۱</sup> همین موضوع سبب شده است تا امکان استفاده از دو پهنای پالس مختلف در یک جلسه درمان برای ضایعات PWS مدنظر قرار گیرد. برای نمونه، ترکیب دو پاس لیزر PDL، پاس اول با پهنای پالس ۲۰ میلی‌ثانیه و fluence ۱۳ ژول و پاس دوم پس از ۲۰ دقیقه با پهنای پالس ۱/۵ میلی‌ثانیه با fluence ۱۱ ژول، به شکل معنی‌داری مؤثرتر از یک پاس لیزر PDL با fluence ۱۱ ژول و پهنای پالس ۱/۵ میلی‌ثانیه بوده است.<sup>۲۹</sup> به‌عنوان یک نتیجه می‌توان چنین برداشت کرد که شروع درمان با پهنای پالس‌های بالاتر و کاستن از پهنای پالس در جلسات بعدی درمان می‌تواند در بهبود کلی نتیجه مؤثر باشد.

یک مورد دیگر در خصوص بهینه‌سازی اثر درمان

مربوط به فواصل جلسات است و نکته قابل توجه اینکه فاصله زمانی بهینه بین جلسات درمان همچنان نامشخص است.<sup>۳۰</sup> و از دو هفته تا ۳ ماه در مطالعات مختلف متغیر بوده است. در حالی که برخی مطالعات از کوتاه‌شدن فاصله بین جلسات درمانی حمایت می‌کنند<sup>۳۱،۳۲</sup>، برخی دیگر نتوانسته‌اند تفاوت خاصی بین رژیم‌های درمانی در این مورد را نشان دهند.<sup>۳۳،۳۴</sup> به نظر می‌رسد یک مطالعه مروری اخیر، عدم تأثیر معنی‌دار فواصل بین جلسات درمان بر روی نتیجه نهایی را فعلاً تأیید کرده است.<sup>۳۵</sup>

### مراقبت بعد از لیزر

برای کاهش تورم و درد بعد از لیزر، استفاده از کیسه یخ به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه در هر ساعت برای ۴ ساعت توصیه شده است.<sup>۲۴</sup> در صورت بروز تاول، می‌توان از وازلین ساده استفاده کرد. برخی مطالعات پیشنهاد می‌کنند استفاده از استروئیدهای موضعی می‌تواند سبب کاهش عوارض فوری بعد از درمان گردد.<sup>۳۶</sup>

### مقاومت به درمان

تعداد جلسات درمانی لازم برای دستیابی به یک نتیجه نسبی (حداقل ۵۰٪ بهبودی) در مطالعات مختلف متفاوت بوده است. برخی مطالعات میانگین ۴-۵ جلسه درمان ۲۱ و برخی دیگر بهبودی نسبی ۵۴٪ با میانگین ۴/۳ جلسه درمان<sup>۲۲</sup> را ذکر می‌کنند. در مطالعات قدیمی حداقل در یک مورد ذکر شده است که عمده پاسخ درمانی در خلال ۵ جلسه اول درمان حاصل خواهد شد (۵۵٪ میزان کل بهبودی) و ادامه درمان پس از این مدت تأثیر کمتری در القای بهبودی خواهد داشت (۱۸٪ بهبودی بیشتر به‌ازای ۵ جلسه دوم)<sup>۳۷</sup>. نکته جالب اینکه بعد از گذشت بیش از دو دهه، یک مطالعه جدید<sup>۳۸</sup> همچنان همین نتایج را به تقریب تأیید می‌کند. در این مطالعه جالب، انجام لیزر PDL تا ۱۰ جلسه، در حدود ۶۰٪ اثرات درمانی قابل دستیابی را به دست می‌دهد و ادامه درمان پس



موضعی در کنار لیزر PDL برای افزایش اثر این لیزر بر روی ضایعات PWS صحبت کرده‌اند. برای نمونه wang و همکاران<sup>۴۱</sup> امکان کاربرد متفورمین موضعی برای مهار آنژیوژنز ناشی از لیزر PDL را در مدل حیوانی مطرح کرده‌اند که در صورت تأیید کاربرد آن در بیماران PWS، می‌تواند نقش مهمی در کاستن از مقاومت به درمان داشته باشد؛ اما در کل هیچ یک از داروهای کمکی فعلی نتوانسته‌اند نقش محکم و اثبات‌شده‌ای در بهبود اثرات درمانی PDL روی PWS نشان دهند.<sup>۴۰</sup>

یک مطالعه مروری سیستماتیک<sup>۴۲</sup> که اثر داروهای کمکی برای لیزر PDL در درمان PWS را بررسی کرده است چنین نتیجه گرفته است که Imiquimod و Rapamycin موضعی می‌توانند در بهبود اثر لیزر PDL بر روی PWS مؤثر باشند (در مورد راپامایسین فقط برای ضایعات PWS صورت)؛ اما تیمولول موضعی اثر واضحی در این مورد نداشته است. نتایج ضد و نقیض در این مورد هم وجود دارند مانند این مطالعه<sup>۴۳</sup> که علی‌رغم رضایت خود بیماران از ترکیب سیرولیموس موضعی با لیزر PDL، در مطالعه رنگ‌سنجی دیجیتالی تفاوت معنی‌داری بین کاربرد توأم PDL و سیرولیموس یا PDL تنها در درمان PWS دیده نشده است.

فتوداینامیک‌تراپی با کاربرد سیستمیک ترکیبات مشابه پورفیرین و سپس تحت‌تأثیر قراردادن ضایعه PWS با منایع نورمانند green led<sup>۴۴</sup> یا لیزر copper vapor<sup>۴۵</sup> نیز به‌عنوان مودالیت‌ه کمکی در کنار PDL پیشنهاد شده‌اند. اگرچه با ریسک بالای تغییرات پیگمانتاسیون و حتی اسکار به‌ویژه در پوست‌های تیره همراه هستند<sup>۴۰</sup>؛ اما به‌دلیل عدم ارتباط مستقیم با کاربرد PDL، بیش از این در اینجا بدان‌ها اشاره نخواهد شد.

از سایر مودالیت‌های درمان فیزیکی که در ترکیب با لیزر PDL برای درمان ضایعات PWS مقاوم به PDL تنها استفاده شده‌اند، انرژی فرکانس رادیویی (RF) است که در یک مطالعه به‌نحو معنی‌داری، مؤثرتر از

از آن تنها در حدود ۱۰٪ برای ۵ جلسه بعدی (۱۵-۱۱) و ۵٪ برای ۵ جلسه بعد از آن (۲۰-۱۶) مفید خواهد بود. بدین ترتیب این مطالعه ۳۸ تنها انجام ۱۰ جلسه ابتدایی درمان را به‌لحاظ اقتصادی مقرون‌به‌صرفه می‌داند. نتایج هر دوی این مطالعات با دانسته‌های قبلی مبنی بر اینکه انجام مکرر لیزر PDL با باقی‌گذارن عروق کوچکتر و عمقی‌تر که ذاتاً به درمان مقاوم هستند، یک ریسک‌فاکتور مقاومت به درمان محسوب می‌شود، مطابقت دارند.<sup>۳۹</sup>

بنابه یک مطالعه<sup>۴۰</sup>، شروع زودرس درمان قبل از ۶ سالگی و ترجیحاً قبل از یک‌سالگی می‌تواند با تعداد جلسات کمتر، نتایج بهتری به‌دنبال داشته باشد. هم‌چنین ضایعاتی که اندازه آن‌ها کمتر از ۲۰ سانتی‌متر مربع باشد (در یک منبع دیگر<sup>۳۹</sup>، ۴۰ سانتی‌متر مربع) بهتر به درمان پاسخ می‌دهند. بیماران با پوست روشن پاسخ بهتری دارند. هم‌چنین ضایعات نواحی لترال صورت بهتر از نواحی مرکزی (مانند بینی، لب فوقانی و بخش مرکزی گونه‌ها) و در کل، ضایعات سر و گردن بهتر از نواحی دیستال اندام به درمان پاسخ می‌دهند.<sup>۴۰</sup> هم‌چنین ضایعاتی که توزیع درماتومی بخصوص شاخه V2 عصب ۵ داشته باشند و نیز ضخیم‌بودن ضایعه (مانند موارد هیپرتروفیک) و ضایعاتی که عمقی بیش از ۱ میلی‌متر داشته باشند، معمولاً به درمان با لیزر PDL مقاومت نشان می‌دهند.<sup>۳۹</sup>

یک مورد دیگر تیره‌شدن مجدد ضایعات PWS است که گفته شده بین ۱۶ تا ۵۰ درصد بیماران درمان‌شده با لیزر PDL ظرف ۵ سال بعد از درمان، ممکن است تیره‌شدن مجدد ضایعه را تجربه کنند<sup>۳۹،۴۰</sup>. برای کمک به درمان ضایعات مقاوم تدابیر مختلفی پیشنهاد شده است. به برخی از این موارد قبلاً اشاره شد. نظر به اینکه هدف این متن مرور کاربرد لیزر PDL در درمان PWS بوده است، تدابیر شامل کاربرد لیزرهای دیگر در محدوده این مرور نمی‌گنجد. برخی مطالعات، از امکان کاربرد برخی داروهای

PDL به‌تنهایی عمل کرده است.<sup>۴۶</sup>

یک مطالعه قابل توجه<sup>۴۷</sup>، مهم‌ترین عوامل مؤثر بر پیش‌آگهی درمان PWS را با لیزر PDL بررسی کرده است. از میان همه موارد بررسی‌شده سه عامل سن، رنگ ضایعه و موقعیت آن بیشترین تأثیر و ارتباط را با پیش‌آگهی نهایی داشته‌اند. سن زیر ۶ سال، ضایعات PWS قرمز یا صورتی که در محل سرگردن قرار داشته باشند، بیشترین احتمال پاسخ نسبی را دارند که حدود ۸۰٪ موارد حداقل ۵۰٪ یا بیشتر بهبودی خواهند داشت.

### عوارض درمان با لیزر PDL

ایجاد پورپورا و ادم، موارد شایعی هستند که متعاقب درمان PWS با لیزر PDL موردانتظار هستند. پورپورا معمولاً ظرف ۱ تا ۳ هفته بهبود می‌یابد و ادم معمولاً گذرا و در حد چند ساعت / روز خواهد بود. سایر عوارض PDL نیز معمولاً گذرا هستند و شیوع آن‌ها در کل حدود ۱۰٪ تخمین زده می‌شود.<sup>۴۷</sup> ایجاد تاول و کراست (دلمه) نشانه صدمه به اپیدرم بوده و بیش از همه به‌دنبال استفاده از fluence بیش از حد بالا، زدن پالس‌ها روی هم stacking یا هم‌پوشانی بیش از ۱۰٪ و بالأخره خنک‌سازی ناکافی ایجاد می‌شوند.<sup>۱۳</sup>

در یک مطالعه روی ۶۸۶ بیمار<sup>۴۷</sup>، ایجاد تاول ۲٪، هیپرپیگمانتاسیون ۴/۵٪، هیپوپپیگمانتاسیون ۱/۳٪ و اسکار تنها در ۴٪ درصد (۳ بیمار از ۶۸۶) دیده شد. معمولاً برای درمان نواحی کراست و تاول از وازلین و پانسمان مرطوب استفاده می‌شود. تغییرات رنگدانه‌ای چنانچه هیپرپیگمانتاسیون باشند، با احتمال بیشتری امکان بهبودی خودبه‌خودی دارند. معمولاً این تغییرات رنگدانه‌ای در افراد با پوست تیره یا کسانی که به‌تازگی برنزه شده‌اند دیده می‌شوند و ناشی از صدمه اپیدرمال PDL هستند. عوارضی مانند ایجاد تاول، زخم یا عفونت ثانویه در صورت تنظیم مناسب پارامترهای لیزر

و مراقبت کافی بعد از درمان نادر هستند.<sup>۳۰</sup> به‌ندرت در محل درمان ممکن است اسکارهای فرورفته نیز ایجاد شود که بعضاً خودبه‌خود تا حدی بهبود می‌یابند؛<sup>۲۴</sup> اما در کل ایجاد اسکار چه اتروفیک و چه هیپرتروفیک یکی از عوارض نگران‌کننده PDL است که شیوعی زیر یک درصد دارد.<sup>۳۰،۴۷</sup>

یک مورد که شایسته توجه است امکان بروز صدمه به موها در محل درمان با لیزر PDL است. اگرچه انجام PDL در محل‌های دارای مو ممکن است سبب ریزش موقتی موها شود؛ اما این ریزش تقریباً در ۱/۵ تا ۲/۵ درصد موارد ممکن است دائمی باشد.<sup>۴۸</sup> این موضوع به‌ویژه در کودکان به‌دلیل نازک‌بودن نسبی ضخامت اپیدرم، قطر کمتر فولیکول‌های مو و متعاقب آن سطحی‌بودن فولیکول که آن‌را در دسترس لیزر PDL قرار می‌دهد، بیشتر دیده می‌شود به‌خصوص در نواحی ابرو و لبه‌های پیشانی و احتمالاً مژه‌ها. اما جدی‌ترین عارضه لیزر PDL، احتمال صدمه چشمی در هنگام درمان ضایعات اطراف چشم، به‌ویژه در هنگام درمان ضایعات داخل اربیتال rim است. به همین دلیل، استفاده از شیلد فلزی داخل چشمی در این موارد ضروری است.<sup>۳۰</sup>

بیشترین توجه به این موضوع باید در هنگام درمان کودکان به‌ویژه در شرایط بدون بی‌هوشی باشد که به‌دلیل تقلای ناشی از درد و ناراحتی لیزر، به‌طور ناگهانی جابه‌جا می‌شوند. هم‌چنین تمام افراد حاضر در اتاق لیزر، والدین کودک، پزشک جراح لیزر و پرستار همگی باید مجهز به عینک‌های ویژه لیزر PDL باشند.

برخی از عوارض لیزر PDL مستقیماً به خود پروسه لیزر مرتبط نیستند. برای مثال استفاده از بی‌حسی موضعی (Eutectic Mixture of Local Anesthetics) که حاوی ۲/۵٪ لیدوکائین و ۲/۵٪ پریلوکائین است، به‌ویژه در نوزادان با ریسک متهموگلوبینمی مرتبط است<sup>۴۹</sup> و در صورت تصمیم به استفاده از این روش برای کمک به درمان، باید از

جدول ۱: حداکثر دوز و سطح بدن توصیه شده برای استفاده از EMLA 50.

سن	وزن بدن (کیلوگرم)	دوز ماکزیمم کلی و زمان استفاده	ماکزیمم سطح توصیه شده برای استفاده (Cm <sup>2</sup> )
۱-۳ ماهگی	<۵	۱ گرم EMLA ۱ ساعت	۱۰
۴-۱۲ ماهگی	<۵	۲ گرم EMLA ۴ ساعت	۲۰
۱-۶ سالگی	<۱۰	۱۰ گرم EMLA ۴ ساعت	۱۰۰
۷-۱۲ سالگی	>۲۰	۲۰ گرم EMLA ۴ ساعت	۲۰۰

زودتر آن میزان موفقیت درمان را افزایش می دهد. میزان موفقیت درمان علی رغم انتخاب های وسیع درمانی، هم چنان در حد تنها ۲۰٪ پاسخ خیلی خوب و ۵۰٪ پاسخ نسبی هستند و در حدود ۳۰٪ موارد پاسخ درمانی ضعیف خواهد بود. بیمار باید از لزوم جلسات مکرر درمانی در حد ۱۰ جلسه یا بیشتر و نسبی بودن پاسخ نهایی مطلع گردد. پارامترهای پیشنهادی برای ضایعات درمان نشده، fluence در حد ۹-۱۱ ژول بر سانتی متر مربع، پهنای پالس ۱۰-۱/۵ میلی ثانیه و خنک سازی DCD در ۳۰ میلی ثانیه پاشش کرایوژن و ۲۰ میلی ثانیه تأخیر است.<sup>۵۷</sup>

یک پیشنهاد برای افزایش اثربخشی لیزر، شروع درمان با پهنای پالس های ۳ یا ۶ میلی ثانیه (با دقت به این نکته که پورپورا در این پهنای پالس ها ممکن است خیلی واضح نباشد و این موضوع نباید سبب استفاده از fluence های خیلی بالا گردد) و جابه جایی تدریجی به سمت پهنای پالس های پایین تر است. پایش فوری اثرات درمان و توصیه به استفاده از ضد آفتاب ها نباید فراموش شود. آخرین نکته این است که درمان در مورد هر بیمار، منحصربه فرد بوده و باید پارامترهای درمان توسط انجام دهنده لیزر به درستی و با توجه به پاسخ فوری پوست تنظیم گردد.

راهنماهای مربوط استفاده نمود<sup>۵۱ و ۵۰</sup>. به دنبال کاربرد EMLA روی پوست یک فاز ابتدایی انقباض عروقی و رنگ پریدگی پوست و بعد از حدود ۲ ساعت فاز واکنشی اتساع عروقی و اریتم در محل ایجاد می شود.

به طور معمول پوست اطراف صورت و ران ها در حد ۲۵ دقیقه بی حس می شود در حالی که اطراف لب و ناحیه ژنیتال حتی بدون پانسمان بسته ظرف ۱۵-۵ دقیقه به اندازه کافی بی حس می شوند.<sup>۵۰</sup> به دلیل ذخیره دارو در محل درم، حتی بعد از پاک کردن دارو، اثر بی حسی آن تا مدتی ادامه خواهد داشت. خوشبختانه نشان داده شده است که استفاده از بی حسی موضعی EMLA ضمن کاستن از درد و استرس بیمار، تأثیر منفی در اثر درمانی لیزر PDL ندارد.<sup>۵۲</sup> البته که کرم باید قبل از لیزر کاملاً از روی سطح پوست پاک سازی شود. جدول ۱ حداکثر میزان کاربرد EMLA در کودکان را نشان می دهد.<sup>۵۰</sup>

به عنوان یک پیشگیری، توصیه می شود تا فرم تزریقی متیلن بلو به عنوان آنتی دوت متهموگلوبینی در مرکز لیزر در دسترس فوری بوده و دستورالعمل استفاده از آن نیز آموزش داده شده باشد.<sup>۵۳ و ۵۴</sup> در خصوص استفاده از بی هوشی عمومی باید توجه داشت، به طور معمول ریسک عوارض قلبی / تنفسی بی هوشی عمومی در سنین زیر ۶ ماه بالاتر است<sup>۵۵</sup>؛ لذا به طور معمول یا باید برای قبل از این سن از بی حسی موضعی استفاده نمود<sup>۱۱</sup> یا پس از ۶ ماهگی کودک برای درمان صبر کرد. هم چنین باید توجه داشت که در خصوص جلسات مکرر بی هوشی عمومی با توجه به هشدار FDA در سنین زیر ۳ سال و احتمال صدمه عصبی مزمن، حتماً باید با احتیاط تصمیم گیری شود.<sup>۵۶</sup> انجام این پروسه یعنی درمان زیر بیهوشی عمومی، حتماً باید زیر نظر و با حضور متخصص بیهوشی و در اتاق عمل مجهز مراقبت های ویژه انجام شود.

نتیجه می گیریم لیزر PDL درمان انتخابی و اولیه برای ضایعات PWS محسوب می شود. انجام هرچه

## References

1. Zutt M. Laser treatment of vascular dermatological diseases using a pulsed dye laser (595 nm) in combination with a Neodym: YAG-laser (1064 nm). *Photochem Photobiol Sci* 2019; 18: 1660-68.
2. Viator JA, Au G, Paltauf G, et al. Clinical testing of a photoacoustic probe for port wine stain depth determination. *Lasers Surg Med* 2002; 30: 141-48.
3. Shafirstein G, Bäuml W, Lapidoth M, et al. A new mathematical approach to the diffusion approximation theory for selective photothermolysis modeling and its implication in laser treatment of port-wine stains. *Lasers Surg Med* 2004; 34: 335-47.
4. Wanitphakdeedecha R, Ng JNC, Yan C, et al. Quality of life and psychological effects of port-wine stain: A review of literature. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2021; 14: 681-90.
5. VanGemert MJ, Welch AJ, Amin AP. Is there an optimal laser treatment for port wine stains? *Lasers Surg Med* 1986; 6: 76-83.
6. Landthaler M, Hohenleutner U, Abd el Raheem TA. Therapy of vascular lesions in the head and neck area by means of argon, Nd: YAG, CO<sub>2</sub> and flashlamp-pumped pulsed dye lasers. *Adv Otorhinolaryngol* 1995; 49: 81-6.
7. Silver L. Argon laser photocoagulation of port wine stain hemangiomas. *Lasers Surg Med* 1986; 6: 24-8.
8. Olbricht SM, Stern RS, Tang SV, et al. Complications of cutaneous laser surgery. A survey. *Arch Dermatol* 1987; 123: 345-49.
9. Asahina A, Watanabe T, Kishi A, et al. Evaluation of the treatment of port-wine stains with the 595-nm long pulsed dye laser: a large prospective study in adult Japanese patients. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 487-93.
10. Li D, Wu WJ, Li K, et al. Wavelength optimization for the laser treatment of port wine stains. *Lasers Med Sci* 2021; 1-14.
11. Jeon H, Bernstein LJ, Belkin DA, et al. Pulsed dye laser treatment of port-wine stains in infancy without the need for general anesthesia. *JAMA Dermatol* 2019 ;155: 435-41.
12. Dierickx CC, Michael Casparian J, Venugopalan V, et al. Thermal relaxation of port-wine stain vessels probed in vivo: The need for 1-10-millisecond laser pulse treatment. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 709-14.
13. Wanner M, Sakamoto FH, Avram MM, et al. Immediate skin responses to laser and light treatments: Therapeutic endpoints: How to obtain efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 821-33.
14. Huang YC, Ringold TL, Nelson JS, et al. Noninvasive blood flow imaging for real-time feedback during laser therapy of port wine stain birthmarks. *Lasers Surg Med* 2008; 40: 167-73.
15. Lederhandler MH, Pomerantz H, Orbuch D, et al. Treating pediatric port-wine stains in aesthetics. *Clin Dermatol* 2022; 40: 11-8.
16. Shirakawa M, Ozawa T, Wakami S, et al. Utility of dermoscopy before and after Laser irradiation in port wine stains. *Ann Dermatol* 2012; 24: 7-10.
17. Abdul Latif AA, Abdel-Hameed AKS, Salama OAAM. Immediate post-irradiation dermoscopic vascular changes versus purpura as a therapeutic endpoint in pulsed-dye laser treatment of port wine stains. *Dermatol Ther* 2019; 32: e13094.

18. Sadeghinia A, Moghaddas S, Tavakolpour S, et al. Treatment of port wine stains with 595-nm pulsed dye laser in 27 pediatric patients: A prospective study in the Iranian population. *J Cosmet Laser Ther* 2019; 21: 373-77.
19. Chang CJ, Yu DY, Chang SY, et al. Real-time photothermal imaging and response in pulsed dye laser treatment for port wine stain patients. *Biomed J* 2015; 38: 342-49.
20. Lin MY, Lin CS, Hu S, et al. The application of 595-nm pulsed dye laser for vascular anomalies in a Chinese population: a 10-year experience. *J Cosmet Laser Ther* 2019; 21: 171-78.
21. Li D, Chen B, Zhang H, et al. Retrospective study of the treatment of port-wine stains with 595-nm pulsed dye laser in 261 Chinese patients. *Lasers Med Sci* 2020; 35: 1811-19.
22. Khandpur S, Sharma VK. Assessment of efficacy of the 595-nm pulsed dye laser in the treatment of facial port-wine stains in Indian patients. *Dermatol Surg* 2016; 42: 717-26.
23. Yu W, Ying H, Chen Y, et al. In Vivo investigation of the safety and efficacy of pulsed dye laser with two spot sizes in port-wine stain treatment: A prospective side-by-side comparison. *Photomed Laser Surg* 2017; 35: 465-71.
24. Tran JM, Kelly KM, Drolet BA, et al. Light-based treatment of pediatric port-wine birthmarks. *Pediatr Dermatol* 2021; 38: 351-58.
25. Gupta SK, Jangam H, Sharma N. Study and Applications of Laser Light. *Res J Opt Photonics* 2018; 2:2.
26. Wanner M, Sakamoto FH, Avram MM, et al. Immediate skin responses to laser and light treatments: Warning endpoints: How to avoid side effects. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 807-19; quiz 819-20.
27. Jasim ZF, Handley JM. Treatment of pulsed dye laser-resistant port wine stain birthmarks. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 677-82.
28. Passeron T, Salhi A, Mazer JM, et al. Prognosis and response to laser treatment of early-onset hypertrophic port-wine stains (PWS). *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 64-8.
29. Noormohammadpour P, Ehsani AH, Mahmoudi H, et al. Does double-pass pulsed-dye laser with long and short pulse duration increase treatment efficacy of port-wine stain? A randomized clinical trial. *Dermatol Surg* 2021; 47: e122-26.
30. Sabeti S, Ball KL, Burkhart C, et al. Consensus statement for the management and treatment of port-wine birthmarks in Sturge-Weber syndrome. *JAMA Dermatol* 2021; 157: 98-104.
31. Tomson N, Lim SPR, Abdullah A, et al. The treatment of port-wine stains with the pulsed-dye laser at 2-week and 6-week intervals: A comparative study. *Br J Dermatol* 2006; 154: 676-79.
32. Anolik R, Newlove T, Weiss ET, et al. Investigation into optimal treatment intervals of facial port-wine stains using the pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 985-90.
33. Yu W, Zhu J, Chang SJ, et al. Shorter treatment intervals of East Asians with port-wine stain with pulsed dye laser are safe and effective-a prospective side-by-side comparison. *Photomed Laser Surg* 2018; 36: 37-43.
34. Zhu J, Yu W, Wang T, et al. Less is more: similar efficacy in three sessions and seven sessions of pulsed dye laser treatment in infantile port-wine stain patients. *Lasers Med Sci* 2018; 33: 1707-15.
35. Snast I, Lapidoth M, Kaftory R, et al. Does interval time between pulsed dye laser treatments for port-wine stains influence outcome? A systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2021; 36: 1909-16.

36. Gao L, Qian L, Wang L, et al. Topical halometasone reduces acute adverse effects induced by pulsed dye laser for treatment of port wine stain birthmarks. *J Lasers Med Sci* 2018; 9: 19-22.
37. Nguyen CM, Yohn JJ, Huff C, et al. Facial port wine stains in childhood: prediction of the rate of improvement as a function of the age of the patient, size and location of the port wine stain and the number of treatments with the pulsed dye (585 nm) laser. *Br J Dermatol* 1998; 138: 821-25.
38. Wanitphakdeedecha R, Jantarakolica T, Ng JNC, et al. The cost-effectiveness of pulsed-dye laser therapy among Thai patients with facial port-wine stain: A retrospective study and economic evaluation. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021; 11: 465-73.
39. Savas JA, Ledon JA, Franca K, et al. Pulsed dye laser-resistant port-wine stains: mechanisms of resistance and implications for treatment. *Br J Dermatol* 2013; 168: 941-53.
40. Huikeshoven M, Koster PHL, de Borgie CAJM, et al. Redarkening of port-wine stains 10 years after pulsed-dye-laser treatment. *N Engl J Med* 2007; 356: 1235-40.
41. Wang M, Lin Y, Shi W, et al. Topical metformin suppresses angiogenesis pathways induced by pulsed dye laser irradiation in animal models. *Exp Dermatol* 2022; 31: 393-97.
42. Lipner SR. Topical adjuncts to pulsed dye laser for treatment of port wine stains: review of the literature. *Dermatol Surg* 2018; 44: 796-802.
43. Fallahi M, Hallaji Z, Tavakolpour S, et al. Evaluating the efficacy and safety of topical sirolimus 0.2% cream as adjuvant therapy with pulsed dye laser for the treatment of port wine stain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cosmet Dermatol* 2021; 20: 2498-506.
44. LiQiang G, Hua W, SiLi N, et al. A clinical study of HMME-PDT therapy in Chinese pediatric patients with port-wine stain. *Photodiagnos Photodyn Ther.* 2018; 23: 102-05.
45. Zhang B, Zhang T-H, Huang Z, et al. Comparison of pulsed dye laser (PDL) and photodynamic therapy (PDT) for treatment of facial port-wine stain (PWS) birthmarks in pediatric patients. *Photodiagnos Photodyn Ther.* 2014; 11: 491-97.
46. Bae YSC, Alabdulrazzaq H, Brauer JA, et al. Treatment of recalcitrant port-wine stains (PWS) using a combined pulsed dye laser (PDL) and radiofrequency (RF) energy device. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 321-26.
47. Liu X, Fan Y, Huang J, et al. Can we predict the outcome of 595-nm wavelength pulsed dye laser therapy on capillary vascular malformations from the first beginning: a pilot study of efficacy co-related factors in 686 Chinese patients. *Lasers Med Sci* 2015; 30: 1041-46.
48. Feldstein S, Totri CR, Friedlander SF. Can long-term alopecia occur after appropriate pulsed-dye laser therapy in hair-bearing sites? Pediatric dermatologists weigh in. *Dermatol Surg* 2015; 41: 348-51.
49. Shahriari M, Makkar H, Finch J. Laser therapy in dermatology: Kids are not just little people. *Clin Dermatol* 2015; 33: 681-86.
50. Stevic M, Vlajkovic A, Trifunovic B, et al. Topical anesthetics for pediatric laser treatment. *J Cosmet Laser Ther* 2019; 21: 417-21.
51. Kouba DJ, LoPiccolo MC, Alam M, et al. Guidelines for the use of local anesthesia in office-based dermatologic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 1201-19.
52. Yu W, Wang T, Zhu J, et al. EMLA cream does not influence efficacy and pain reduction during pulsed-dye laser treatment of port-wine stain: A prospective side-by-side comparison. *Lasers Med Sci* 2018; 33: 573-79.

53. Kjellgard C, Westphal S, Flisberg A. [Intoxication with prilocaine/lidocaine can cause serious methemoglobinemia]. *Lakartidningen* 2019; 116.
54. Shamriz O, Cohen-Glickman I, Reif S, et al. Methemoglobinemia induced by lidocaine-prilocaine cream. *Isr Med Assoc J* 2014; 16: 250-4.
55. Habre W, Disma N, Virag K, et al. Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): A prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 412-25.
56. Orser BA, Suresh S, Evers AS. SmartTots update regarding anesthetic neurotoxicity in the developing brain. *Anesth Analg* 2018; 126: 1393-6.
57. Yu W, Ma G, Qiu Y, et al. Prospective comparison treatment of 595-nm pulsed-dye lasers for virgin port-wine stain. *Br J Dermatol* 2015; 172: 684-91.

---

---

## Pulsed dye laser (PDL) in the treatment of portwine stains: a narrative review

Pedram Noormohammadpour, MD

Department of Dermatology, Razi  
Hospital, Tehran University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran

Received: Mar 23, 2022

Accepted: Apr 09, 2022

Pages: 63-74

Portwine stains (PWS) lesions are one of the most common childhood vascular malformations that gradually increase in color and thickness without treatment and have profound devastating psychological effects on the child. For this reason, and also because the lesions become resistant to treatment over time, early treatment of these lesions is very important. Pulsed dye laser (PDL) is currently the treatment of choice for these lesions. In almost all aspects of the treatment of these lesions with PDL laser, disagreement and sometimes contradictory data are found among various studies. These include the uncertainty of the optimal number of treatment sessions, the appropriate age to start treatment, the optimal parameters to start treatment with and possible methods to increase the effectiveness of PDL, possible treatment side effects and how to deal with them, as well as using different methods to reduce patient discomfort during treatment. The present article collects and reviews existing studies in this field.

**Keywords:** laser, dye, portwine stains, efficacy, complications

**Corresponding Author:**

Pedram Noormohammadpour, MD

Vahdat-e-Eslami Sq., Hafez Ave, Razi  
Hospital, Tehran, Iran

Email: normohamad@razi.tums.ac.ir

**Conflict of interest:** None to declare





## اونیکومایکوزیس در بیماران با پسوریازیس ناخن

اونیکومایکوزیس یک عفونت ناخن است که توسط درماتوفیت‌ها، کپک‌های غیردرماتوفیتی و مخمرها ایجاد می‌شود. درگیری ناخن یکی از ویژگی‌های پسوریازیس است؛ اگرچه تظاهرات پوستی، اصلی‌ترین یافته در پسوریازیس است. اونیکومایکوزیس و پسوریازیس هر دو از اختلالات رایج در جوامع هستند. ممکن است در برخی بیماران این دو بیماری همزمان وجود داشته باشند. یک مطالعه مروری با استفاده از کلیدواژه‌های yeasts در پایگاه‌های اطلاعاتی پزشکی معتبر مانند PubMed، Google Scholar، Scopus و Science Direct انجام شد و مقالاتی که بیشترین ارتباط را با اهداف پژوهش داشتند، انتخاب و مطالعه شدند. ما میزان بروز و عملکرد بیماری‌زای عوامل قارچی را در ایجاد عفونت قارچی ناخن پسوریازیس بررسی کردیم.

**کلیدواژه‌ها:** پسوریازیس ناخن، اونیکومایکوزیس، درماتوفیت‌ها، کپک غیردرماتوفیتی، مخمرها

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۱/۲۰ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۰۲/۰۳

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۴۰۱، دوره ۱۳ (۱): ۸۴-۷۵

انسیه لطفعلی<sup>۱</sup>

عادل شیرانی<sup>۲</sup>

سینا مولوی‌زاده<sup>۲</sup>

سعادت شجاعی<sup>۳</sup>

۱. گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی،

دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

شهید بهشتی، تهران، ایران

۲. مرکز توسعه پژوهش‌های بالینی، دانشگاه

آزاد نجف‌آباد، اصفهان، ایران

۳. کمیته پژوهشی دانشجویان، دانشکده

داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید

بهشتی، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

انسیه لطفعلی

تهران، خیابان ولنجک، بلوار دانشجویی،

خیابان کودک‌یار، دانشگاه علوم پزشکی

شهید بهشتی

پست الکترونیک:

ensiehlutfali@yahoo.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

## مقدمه

پسوریازیس یک بیماری مزمن با واسطه سیستم ایمنی است. اگرچه تظاهرات پوستی، مشخص‌ترین یافته‌ها در پسوریازیس هستند؛ اما درگیری ناخن یکی دیگر از ویژگی‌های غالب این بیماری است.<sup>۱</sup>

اونیکومایکوزیس و پسوریازیس هر دو از اختلالات شایع در جوامع عمومی هستند. این احتمال وجود دارد که در برخی بیماران این دو بیماری همزمان وجود داشته باشند. رابطه بین پسوریازیس و اونیکومایکوزیس بحث‌برانگیز است و ماهیت این ارتباط مشخص نیست.

## روش اجرا

در این مطالعه با مرور چندین مقاله مرتبط از پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر مانند PubMed،

اونیکومایکوزیس یک عفونت ناخن است که به دلیل درماتوفیت‌ها، مخمرها و قارچ‌های رشته‌ای غیردرماتوفیتی ایجاد می‌شود.<sup>۱</sup> حدود ۵۰ درصد ناهنجاری‌های ناخن به دلیل این عفونت می‌باشد که می‌تواند اثرات منفی قابل توجهی بر عملکرد احساسی، اجتماعی و شغلی بیماران بگذارد و علاوه بر این، می‌تواند هزینه قابل توجهی برای مراقبت‌های بهداشتی ایجاد کند. اونیکومایکوزیس در بیماران نقص ایمنی مانند افراد آلوده با ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) می‌تواند مشکلات جدی‌تری را برای سلامتی ایجاد کند. علاوه بر اینکه درمان عفونت دشوار است، احتمال سرایت پاتوژن‌های قارچی به خصوص عوامل درماتوفیتی به فرد دیگر نیز وجود دارد.<sup>۲</sup>

**(۱) اونیکومایکوزیس زیرناخنی دیستال (distal subungual onychomycosis [DSO])**

این فرم شایع‌ترین فرم می‌باشد و مشخصه آن، تهاجم به بستر ناخن و قسمت زیرین صفحه ناخن می‌باشد. معمولاً ناخن‌های دست، پا یا هر دو به این فرم مبتلا می‌شود که عفونت ناخن‌های پا بسیار شایع‌تر از عفونت ناخن‌های دست هستند.<sup>۴</sup>

**(۲) اونیکومایکوزیس سطحی سفید (white superficial onychomycosis [WSO])**

شیوع این فرم نسبت به اونیکومایکوز زیرناخنی دیستال کمتر می‌باشد و زمانی رخ می‌دهد که قارچ خاصی به لایه‌های سطحی صفحه ناخن به‌طور مستقیم حمله می‌کند. معمولاً به‌صورت اولیه در ناخن پا ایجاد می‌شود و التهاب در ناخن این بیماران حداقل است؛ زیرا بافت زنده دچار درگیری نشده است.<sup>۴</sup>

**(۳) اونیکومایکوزیس زیرناخنی پروگزیمالی (proximal subungual onychomycosis [PSO])**

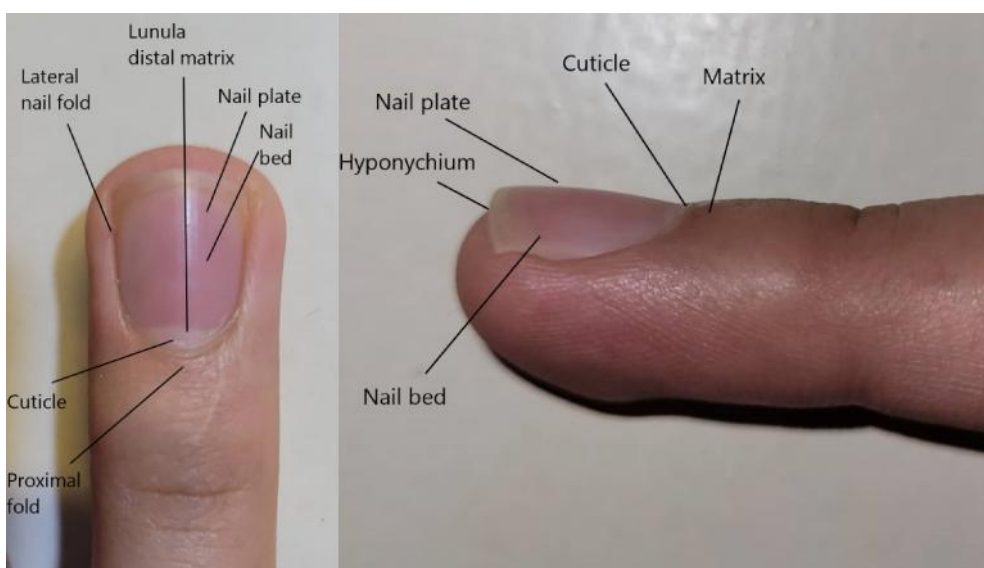
این فرم نسبتاً غیرمعمول است و زمانی رخ می‌دهد که ارگانیسم‌ها از طریق چین نزدیک ناخن، از راه ناحیه کوتیکول به ناخن حمله و به صفحه ناخن تازه تشکیل شده نفوذ می‌کنند و در ناحیه دیستال جابه‌جا می‌شوند. اگرچه نادرترین شکل اونیکومایکوزیس در

با Science Direct و Scopus، Google scholar جست‌وجوی واژگان کلییدی dermatophytes، onychomycoses، nail psoriasis، non-dermatophyte molds و yeasts، به بررسی بروز و عملکرد بیماری‌زایی عوامل قارچی در ایجاد عفونت قارچی ناخن‌های پسوریازیس پرداختیم. در مطالعات کلینیکی محدودی که انجام شده است، بیشتر به پیامدهایی مانند ارتباط اونیکومایکوزیس با پسوریازیس، چالش‌های تشخیصی پسوریازیس ناخن، درمان‌های غیرضروری برای اونیکومایکوزیس و در نهایت هم‌زمانی بروز این دو عفونت پرداخته شده است. هم‌چنین مقالاتی که به زبان انگلیسی نبودند، از مطالعه خارج شدند.

**اونیکومایکوزیس**

برای درک بهتر پاتوژنسیته عوامل ایجادکننده بیماری‌های ناخن، شناخت آناتومی ناخن مفید است که در شکل ۱، به‌صورت شماتیک و ساده این ساختار به تصویر کشیده شده است.

براساس تظاهرات بالینی و مسیر تهاجم، چهار نوع اونیکومایکوزیس مطرح می‌باشد.



شکل ۱: آناتومی ناخن.

کوچک‌تر ناخن برای تهاجم و قرار گرفتن کمتر بچه‌ها در برابر عوامل قارچی باشد.<sup>۹</sup> فاکتورهای نظیر ضربه مستقیم به ناخن، جویدن ناخن، افزایش سن، جنس، ژنتیک، سیگار، کفش‌های انسدادی، متصدیان برخی از مشاغل (ورزشکاران، مربیان، نظافت‌کاران و خانه‌داران) و فعالیت‌های ورزشی (دویدن، پیاده‌روی با پای برهنه، شنا در استخر و قرار گرفتن در سونا) ابتلا به اونیکومایکوزیس را افزایش می‌دهد.<sup>۱۰</sup> مواد کاشت ناخن حاوی فرمالدئید نیز ممکن است باعث اونیکولیز شوند. در این شرایط، ناخن‌ها ممکن است زرد شوند و همه ناخن‌ها تحت تأثیر قرار گیرند.<sup>۱۱</sup>

### پسوریازیس ناخن

پسوریازیس یک بیماری مزمن، عودشونده با درگیری سیستم ایمنی است که ۲ تا ۳ درصد جمعیت مردم دنیا را درگیر می‌کند.<sup>۴</sup> در پسوریازیس انواع مختلفی از تغییر رنگ در صفحه ناخن دیده می‌شود. دو علامت تشخیصی برای پسوریازیس مطرح می‌باشد که عبارتند از (۱) لکه‌های قهوه‌ای مایل به قرمزی که شبیه قطرات روغن و حفرات و سوراخ‌های ریزی هستند که از طریق صفحه ناخن قابل مشاهده هستند و احتمالاً ناشی از تجمع نوتروفیل‌ها هستند. این حفرات روی سطح ناخن نشانه اونیکولیز است که نباید با اونیکومایکوزیس اشتباه گرفته شود. حفره‌ها نتیجه درگیری قسمت پروگزیمال ماتریکس است که باعث ایجاد نقص در لایه‌های سطحی صفحات ناخن می‌شود. سلول‌های پاراکراتوتیک ماتریکس به صورت گروهی جمع می‌شوند، به صفحه ناخن می‌چسبند سپس حین رشد ناخن، انسجام خود را با حفره‌های زنده صفحه ناخن از دست می‌دهند. حفره‌ها ممکن است در الگوهای مختلف توزیع، به صورت نامنظم سازمان‌دهی شوند. آن‌ها بیشتر روی ناخن‌های دست مشاهده می‌شوند.<sup>۱۲</sup> اگرچه حفره‌ها در افراد عادی دیده می‌شوند؛ اما می‌توانند در بیماری‌های دیگری مانند اگزمای مزمن، آلورسی آره‌آتا و لیکن‌پلان نیز ظاهر شوند؛ اما معمولاً

جوامع عمومی می‌باشد؛ اما در بیماران ایدزی شایع می‌باشد و باید به‌عنوان یک نشانگر اولیه بالینی اولیه در عفونت HIV در نظر گرفته شود.<sup>۴</sup>

### (۴) اونیکومایکوز کاندیدایی

در عفونت‌های ناخنی کاندیدایی ارگانیسم به کل صفحه ناخن حمله می‌کند. این فرم در زنان بیشتر از مردان رخ می‌دهد و بیشتر انگشت وسط را درگیر می‌کند که ممکن است با عفونت‌های کاندیدایی روده یا واژن مرتبط باشند.<sup>۵</sup> به‌صورت کلی اونیکومایکوزیس کاندیدا را می‌توان به سه دسته کلی تقسیم کرد:

#### (۱) پارونیشیا

عفونت به‌صورت پارونیشیا شروع می‌شود که شایع‌ترین فرم می‌باشد. ابتدا به‌صورت یک فرم ادماتوز و قرمز رنگ اطراف صفحه ناخن ظاهر می‌شود.<sup>۶</sup>

#### (۲) کاندیدایزیس گرانولومایی

فرم کاندیدایزیس گرانولوما که بیماران مبتلا به کاندیدای مخاطی پوستی مزمن، مستعد ابتلا به این نوع می‌باشند و شامل کمتر از یک درصد موارد اونیکومایکوز می‌شود. این شرایط در بیماران نقص ایمنی دیده می‌شود و عوامل مستقیم به صفحه ناخن هجوم می‌برند.<sup>۷</sup> ارگانیسم ممکن است کل ضخامت ناخن را تحت تأثیر قرار دهد و در نتیجه در موارد پیشرفته، باعث تورم چین‌های ناخن پروگزیمال و جانبی شود.

#### (۳) اونیکولیز کاندیدایی

در نهایت اونیکولیز زمانی رخ می‌دهد که صفحه ناخن از بستر ناخن جدا شده باشد. این فرم در دست‌ها شایع‌تر از پاها است.<sup>۷</sup> دلایل مرتبط با افزایش سن در اونیکومایکوزیس ممکن است شامل گردش خون محیطی ضعیف، دیابت، ضربه‌های مکرر به ناخن، قرار گرفتن طولانی در برابر قارچ‌های بیماری‌زا، عملکرد ضعیف سیستم ایمنی، عدم فعالیت و ناتوانی در کوتاه‌کردن ناخن‌های پا باشد.<sup>۸</sup>

به‌نظر می‌رسد میزان شیوع بین بچه‌ها کمتر است که ممکن است به دلایل رشد سریع‌تر ناخن، سطح

رد اونیکومایکوز در بیماران پسوریاتیک با ناهنجاری‌های ناخن، بایستی تفاوت‌های بالینی را بدانند (جدول ۱).  
 پسوریازیس ناخن و اونیکومایکوزیس دو بیماری شایع هستند که بر روی ناخن تاثیر می‌گذارند. اینکه پسوریازیس ناخن شرایط لازم برای ایجاد و افزایش عفونت قارچی را فراهم می‌کند یا حضور این دو بیماری اتفاقی است، هنوز مورد بحث است. در هر صورت، مواردی از پسوریازیس ناخن که به درمان مقاوم هستند یا علائم بالینی اونیکومایکوزیس دارند، باید از طریق میکروسکوپ مستقیم، کشت قارچ و روش‌های مولکولی بررسی شوند<sup>۱۵</sup>.  
 به‌نظر می‌رسد که تغییرات مورفولوژی در

جدول ۱: تفاوت‌های اپیدمیولوژیک و بالینی بین پسوریازیس ناخن و اونیکومایکوزیس.

متغیرها	اونیکومایکوزیس زیر ناخنی	پسوریازیس ناخن
سن	بزرگسالان و افراد مسن (بیش از ۶۰ سال)	همه سنین (اوج آن در دوران بلوغ و ۶۰-۴۰ سالگی)
ضایعات پوستی مرتبط	ممکن است با کچلی پای غیرالتهابی همراه باشد.	معمولاً پسوریازیس در سایر نواحی بدن از جمله پوست سر دیده می‌شود.
تعداد ناخن آسیب‌دیده	یک یا هر دو ناخن بزرگ	معمولاً چندین انگشت
ناخن‌های دست در مقابل ناخن‌های پا	ناخن‌های بزرگ پا +++	ناخن‌های دست +++
سطح صفحه ناخن	طبیعی	ناهنجاری‌های پراکنده سطحی، حفره‌دار شدن
رنگ صفحه ناخن	تغییر رنگ سفید تا زرد نارنجی	نشانه قطره روغن، واقع در وسط ناخن یا اطراف اونیکولیز
بلندکردن صفحه ناخن (هیپرکراتوز زیرناخنی)	شایع، با رنگ سفید مایل به زرد	ممکن است؛ با رنگ سفید تا تیره‌ای
چین پروگزیمال ناخن	طبیعی است. زمانی که قارچ کپکی علت عفونت ناخن باشد، می‌تواند به‌شدت ملتهب شود.	ممکن است پلاک‌های

در افراد مبتلا به پسوریازیس ناخن، عمیق‌تر هستند<sup>۱۳</sup>.  
 (۲) خونریزی اسپلینتر (Splinter haemorrhage) یکی دیگر از علائمی است که به‌شدت با پسوریازیس ناخن مرتبط است که در نتیجه خروج خون از مویرگ‌های بستر ناخن ایجاد می‌شود. تجمع گلیکوپروتئین‌های خون در زیر ناخن ممکن است باعث تغییر رنگ زرد مایل به سبز در صفحات ناخن شود.  
 اونیکولیز پسوریاتیک معمولاً از قسمت‌های انتهایی و جانبی صفحه ناخن شروع می‌شود. جداسدن ناخن از قسمت زیرین ممکن است با هیپرکراتوز زیرناخنی شروع شود. یک حاشیه مشخص زردرنگ بین ناخن صورتی و ناحیه جداسده سفید قابل مشاهده است (شکل ۲)<sup>۱۴</sup>.  
 در ناخن‌های پسوریازیس به‌جز اختلالات بافت ناخن، ناهنجاری‌هایی در مویرگ‌های خونی مطرح است که ممکن است منجر به کاهش دفاع طبیعی در برابر میکروارگانیسم‌ها شود<sup>۱۴</sup>. علاوه بر این، اونیکولیز (جداسدن صفحه ناخن) باعث ایجاد یک محیط مرطوب می‌شود که به نفع تکثیر قارچ می‌باشد<sup>۱۵</sup>.  
 شایع‌ترین ویژگی‌های بالینی اونیکومایکوزیس، هایپرکراتوز زیر ناخنی، اونیکولیز و تغییر رنگ می‌باشد؛ بنابراین اونیکومایکوزیس می‌تواند شبیه به پسوریازیس ناخن باشد و بعضی اوقات تشخیص و تفکیک بالینی آن‌ها از یکدیگر بسیار دشوار می‌شود<sup>۱۶</sup>.  
 با توجه به اینکه همراهی این دو بیماری در جمعیت عمومی بسیار شایع است؛ بنابراین پزشکان برای تأیید /



شکل ۲: پسوریازیس بستر ناخن با اونیکولیز.

می‌کند و ناخن‌ها را مستعد عفونت قارچی می‌کند.<sup>۲۱</sup> الموطیری و همکاران نشان دادند که وقوع اونیکومایکوزیس در بیماران پسوریازیس با درگیری ناخن که دریافت‌کننده آنتی-TNF ۲۰/۳ درصد بودند، در مقایسه با ۱۳/۹ درصد از افراد کنترل بود. آن‌ها گزارش کردند که این خطر برای Infliximab به‌طور قابل توجهی بالاتر بود و به این نتیجه رسیدند که ارتباط معنی‌داری بین اونیکومایکوزیس و بیماران مبتلا به پسوریازیس ناخن که درمان ضد TNF دریافت می‌کنند وجود دارد.<sup>۲۱</sup> بیماران تحت درمان با Acitretin نیز خطر ابتلا به اونیکومایکوزیس را افزایش می‌دهند. افزایش نرخ اونیکومایکوزیس در بیماران تحت درمان با Infliximab و Adalimumab نیز گزارش شده است.<sup>۲۲</sup> بنابراین بیماران پسوریازیس با ضایعات ناخنی که به درمان مقاوم هستند یا علائم بالینی اونیکومایکوزیس دارند، باید از طریق میکروسکوپ مستقیم و کشت بررسی شوند. گاهی اوقات پسوریازیس ناخن و اونیکومایکوزیس هم‌زمان وجود دارند. در چنین مواردی درمان ضدقارچی سیستمیک، براساس عامل ایجادکننده قارچی و برای ۳-۴ ماه تجویز می‌شود. در طول این مدت از استروئیدهای موضعی قابل استفاده بر روی واحد ناخن باید اجتناب شود زیرا ممکن است عفونت قارچی ناخن را تشدید کند.

### شیوع اونیکومایکوزیس در ناخن‌های پسوریازیس

فراوانی اونیکومایکوزیس در گروه بیماران پسوریازیس می‌تواند از ۴ تا ۶۰ درصد بسته به مطالعات متغیر باشد.<sup>۲۳</sup> در مطالعات دیگری گزارشات شیوع درگیری ناخن در بیماران با پسوریازیس، ۱۵ تا ۷۹ درصد می‌باشد. تخمین زده می‌شود ناخن‌های این بیماران در تمام عمر خود درگیر می‌باشد.<sup>۲۴-۲۶</sup> طبق مطالعات متعدد، فراوانی اونیکومایکوزیس در بیماران

پسوریازیس ناخن، عامل مستعدکننده اونیکومایکوزیس است که احتمال می‌رود به دلیل پدیده کوپینر (Koebner's phenomenon) رخ دهد.<sup>۱۷</sup>

تقریباً ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به لیکن پلان، ناخن‌های غیرطبیعی دارند. علت دیستروپی ناخن ناشناخته است. برآمدگی در قسمت مرکزی ناخن و فرورفتگی در قسمت جانبی، جزء تظاهرات لیکن پلان هستند. درماتیت تماسی نیز گاهی شبیه اونیکومایکوزیس است که پزشک بایستی با بررسی وجود درماتیت تماسی در جای دیگر بدن، به تشخیص صحیح برسد.<sup>۱۸</sup> ناخن‌های دیستروپی در بیماران پسوریازیس دیواره دفاعی ایمنی طبیعی خود را از دست می‌دهند و این فرضیه مطرح است که آیا دیستروپی پسوریاتیک ناخن عامل مستعدکننده عفونت قارچی می‌باشد یا خیر.

در مطالعاتی بیان شده است که پسوریازیس ناخن، می‌تواند فاکتور مستعدکننده برای اونیکومایکوزیس درماتوفیتی باشد.<sup>۱۹</sup> از سوی دیگر، پاسخ ایمنی در برابر عفونت‌های میکروبی پوست در پسوریازیس به‌طور قابل توجهی قوی است و رشد سریع ناخن‌ها در بیماران مبتلا به پسوریازیس نیز ممکن است نقش مهمی به‌عنوان پیشگیری از عوامل قارچی ایفا کند.<sup>۲۰</sup>

درمان پسوریازیس معمولاً شامل استفاده از کورتیکواستروئیدهای موضعی یا داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی مانند Infliximab, Cyclosporin, Methotrexate و Adalimumab است.

به نظر می‌رسد استفاده از استروئیدهای موضعی برای درمان پسوریازیس ناخن، به دلیل اثر سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، عاملی برای عفونت قارچی باشد. Cyclosporin وضعیت ایمنی بیماران را تغییر می‌دهد و ممکن است ناخن‌های پسوریازیس را مستعد ابتلا به اونیکومایکوزیس کند. گزارش شده است که Methotrexate به‌جز اثر سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، به‌طور قابل توجهی رشد ناخن را کند

بستری مبتلا به پسوریازیس در مقایسه با افراد سالم، به‌طور معنی‌داری بیشتر بوده است.<sup>۲۵</sup>

### عوامل بیماری‌زا در ناخن پسوریاتیک

مطالعات متعددی، پاتوژن‌های قارچی مختلفی را گزارش کرده‌اند که ممکن است باعث اونیکومایکوزیس در بیماران مبتلا به پسوریازیس ناخن شوند (جدول ۲). با این حال، شواهد متناقض بوده است و دلیل این نتایج نسبتاً متفاوت، هنوز به‌طور کامل درک نشده است.<sup>۳۰-۳۳، ۱۷</sup>

درماتوفیت‌ها به‌عنوان شایع‌ترین عوامل قارچی مطرح می‌باشند. در مطالعه زیسووا و همکاران، در بیماران که پسوریازیس ناخن همراه با اونیکومایکوزیس دارند، درماتوفیت به میزان ۶۷ درصد مشاهده شد.<sup>۱۷</sup>

براساس مطالعات انجام‌شده، عفونت ناخن‌های پا اغلب به‌دلیل درماتوفیت‌ها است، درحالی که مخمرها در ناخن‌های دست شیوع بیشتری دارند. درماتوفیت‌ها در بیماران پسوریازیس بیشتر از افراد سالم بود ( $P=0/002$ ).

فرضیه مطرح‌شده این است که آسیب

### جدول ۲: شیوع گونه‌های قارچی در ناخن‌های پسوریاتیک.

جنس	گونه‌های قارچی
درماتوفیتی	ترایکوفایتون روبروم، ترایکوفایتون منتاگروفایتیس، ترایکوفایتون وروکوزوم، ترایکوفایتون تونسورنس و ترایکوفایتون اینتردیجیتال
مخمری	کاندیدا آلبیکنس، کاندیدا پاراپسیلوزیس، کاندیدا گیلرماندی، کاندیدا کروزه‌ای، کاندیدا تروپیکالیس، کاندیدا گلابراتا، ژئوتریکوم کاندیدوم، ساکارومیسس سروسیسه و ترایکوسپورون بژلی
رشته‌ای	آسپرژیلوس نایجر، آسپرژیلوس فومیگاتوس، آسپرژیلوس ترئوس، آسپرژیلوس فلاووس، اسکوپولاریوپسیس
غیردرماتوفیتی	برویکالیس، ردوتورولا موسیلاژینوزا، آلترناریا، پنی‌سیلیوم، سفالوسپوریوم، کلادوسپوریوم، اسکوپولاریوپسیس برویکالیس، بای‌پولاریس، فوزاریوم، سی‌تالییدیوم، سین‌سفالوستروم و آکرومونیم

کراتینوسیت‌ها به‌دلیل پسوریازیس ممکن است یک محیط ایده‌آل برای درماتوفیت‌ها فراهم کند. ترایکوفایتون روبروم، به‌عنوان شایع‌ترین پاتوژن بین درماتوفیت‌ها در بیماران پسوریازیس گزارش شده است. به‌نظر می‌رسد ناخن‌های پسوریازیس یک بستر مناسب برای درماتوفیت‌ها هستند و با وجود رشد سریع ناخن‌های پسوریازیس، باز هم در برابر عفونت درماتوفیت محافظت نمی‌شوند.<sup>۳۱</sup>

در مطالعه‌ای که توسط لیبویسی و همکاران صورت گرفته است، در ۳۷/۲ درصد بیماران پسوریازیس ناخن درماتوفیت‌ها مشاهده شدند. هم‌چنین مخمرها و قارچ‌های رشته‌ای غیردرماتوفیتی در ۵/۲٪ بیماران مشاهده شد.<sup>۳۲</sup> تنها مطالعه‌ای که شیوع مشابهی از اونیکومایکوزیس درماتوفیتی (۴۳/۲۷٪) و اونیکومایکوز ناشی از مخمر (۴۳/۵۵٪) در بیماران پسوریازیس بیان شد، توسط گالو و همکاران بود.<sup>۳۳</sup>

میزان بروز اونیکومایکوزیس ناشی از مخمرها در بیماران مبتلا به پسوریازیس ناخن ۱۹ تا ۲۳٪ گزارش شده است.<sup>۳۰</sup> چندین مطالعه نشان داده است که احتمال حضور مخمرها برای ابتلا به عفونت قارچی در ناخن‌های پسوریازیس بیشتر است، مخصوصاً در مطالعه منتشرشده توسط ریزو و همکاران که گزارش دادند در بیماران پسوریازیس مبتلا به اونیکومایکوزیس، شایع‌ترین پاتوژن‌ها گونه‌های کاندیدا (۶۹/۲٪) در مقایسه با درماتوفیت‌ها ۳۰/۸٪ بودند. در مقابل احتمال دارد بیماران غیرپسوریازیس، بیشتر عفونت قارچی ناخن در اثر درماتوفیت‌ها داشته باشند.<sup>۲۴</sup> براساس مطالعه شمیر و همکاران، درماتوفیت‌ها شایع‌ترین پاتوژن‌های موجود در کشت ناخن‌های دست و پا بودند.<sup>۳۴</sup>

### جمع‌آوری نمونه ناخن

اولین مرحله از فرآیند جمع‌آوری نمونه، پاک‌سازی کامل ناحیه ناخن با الکل برای حذف آلودگی‌هایی مانند باکتری است. از آنجایی که محل تهاجم و محلی‌سازی عفونت در انواع مختلف اونیکومایکوزیس

مدیریت بیماران مبتلا به پسوریازیس همراه با اونیکومایکوزیس، ابتدا شامل درمان با یک ضدقارچ سیستمیک حداقل به مدت ۳ ماه برای از بین بردن عفونت قارچی است که براساس قارچ عامل ایجادکننده آن انتخاب می‌شود. در طول این مدت، باید استفاده موضعی از کراتولیتیک‌ها و رتینوئیدها توصیه و از مصرف استروئیدهای موضعی که ممکن است اثر ضدقارچی را مختل کنند، اجتناب شود. وقتی عفونت قارچی درمان شد، پسوریازیس ناخن باقی می‌ماند که بسته به شدت و محل التهاب در واحد ناخن باید درمان شود. پیگیری دوره‌ای این بیماران، هر ۳ تا ۴ ماه یک‌بار، با معاینه بالینی، درموسکوپی و قارچ‌شناسی به منظور نظارت بر عودهای احتمالی اونیکومایکوزیس ضروری است.<sup>۱۵</sup>

متخصصان پوست نباید فراموش کنند که اونیکومایکوزیس ممکن است در بیماران مبتلا به پسوریازیس رخ دهد؛ بنابراین در این موارد معاینه قارچ‌شناسی نیاز است، به‌ویژه زمانی که تصویر بالینی ناخن حاکی از عفونت قارچی باشد. در این موارد، درمان ضدقارچی ممکن است ظاهر ناخن بیمار را بهبود بخشد. در مورد اثربخشی داروهای ضدقارچ در بیماران پسوریازیس مبتلا به اونیکومایکوزیس بحث وجود دارد. با این حال، به‌نظر می‌رسد که درمان باید با احتیاط تجویز شود؛ زیرا برخی از عوامل ضدقارچی سیستمیک، مانند تربینافین ممکن است پسوریازیس را تشدید کنند.<sup>۳۷</sup>

در ناخن مبتلا به پسوریازیس پاسخ به درمان با داروی ایتراکونازول حساسیت کمتری نسبت به ناخن مبتلا به عفونت قارچی نشان داده است.<sup>۳۴</sup> به‌نظر می‌رسد که اونیکومایکوزیس نیاز به درمان ضدقارچی و ضدپسوریاتیک دارد؛ زیرا عفونت قارچی اضافه‌شده می‌تواند منجر به بدتر شدن بیشتر وضعیت ناخن بیماران شود.

نتیجه می‌گیریم که اونیکومایکوزیس و پسوریازیس ناخن بیماری‌های شایعی هستند که ناخن‌ها را

متفاوت است، رویکردهای متفاوتی بسته به تشخیص احتمالی، برای به‌دست‌آوردن نمونه‌های بهینه ضروری است. اگرچه میکروسکوپ مستقیم می‌تواند تشخیص مناسبی در مورد هویت میکروارگانیسم ارائه دهد؛ اما انجام کشت و تطبیق دقیق نتایج میکروسکوپی و کشت، برای اطمینان پزشک از تشخیص ضروری است.<sup>۳۵</sup>

علاوه‌براین، آزمایش تعیین حساسیت دارویی می‌تواند به تشخیص عود از عفونت مجدد کمک کند و شواهدی در مورد اینکه آیا خود قارچ مسئول شکست درمان است یا خیر ارائه می‌دهد. بررسی بافت‌شناسی اونیکومایکوزیس هیپرکراتوز مشخص و تجمع نوتروفیل‌ها و هم‌چنین هیپرگرانولوز لکه‌دار همراه با هیپرپلازی پاپیلوماتوز بستر ناخن را نشان می‌دهد. هیف‌ها و هاگ‌ها در بافت هیپرکراتوز زیرزبانی و در سمت پایین صفحه ناخن دلیل عفونت قارچی هستند. رنگ‌آمیزی PAS امکان تجسم آسان هیف‌ها در نمونه را فراهم می‌کند.<sup>۱۵</sup>

تغییرات ناخن در پسوریازیس اغلب با ضایعات پوستی همراه است. وجود تغییر ناخن ممکن است تشخیص بیماری را تسهیل کند. در این موارد به‌خصوص در صورت عدم وجود ضایعات پوستی و مشکوک به پسوریازیس، بررسی هیستوپاتولوژیک ناخن‌ها یک کمک تشخیصی بسیار ارزشمند است. اونیکومایکوزیس و پسوریازیس ممکن است بافت‌شناسی مشابهی نشان دهند و به همین دلیل، رنگ‌آمیزی PAS لازم است.<sup>۳۶</sup>

درگیری ناخن در پسوریازیس یک مشکل اساسی است؛ زیرا علاوه‌بر دشواری درمان ناخن، در برخی موارد در برابر درمان مقاومت دیده شده است.<sup>۱۷</sup>

با توجه به مدت زمان طولانی پروتکل‌های درمانی، انتخاب درمان نیز به انگیزه و تبعیت بیمار بستگی دارد. درمان پسوریازیس ناخن شامل درمان‌های موضعی، داخل ضایعه، پرتودرمانی و درمان‌های سیستمیک می‌باشد.<sup>۱۳</sup>

تحت تأثیر قرار می‌دهند. تظاهرات بالینی اونی‌کومایکوزیس اغلب شبیه پسوریازیس ناخن و بالعکس است و تمایز بالینی این دو گاهی اوقات پیچیده است.

## References

1. Ghannoum M, Hajjeh R, Scher R, et al. A large-scale North American study of fungal isolates from nails: the frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 641-48.
2. Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol*. 2003; 149, 1-4.
3. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw 0602 positive and negative psoriasis patients-an analysis of 1019 HLA-C-and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 740-45.
4. Gupta A. Types of onychomycosis. *Cutis* 2001; 68: 4-7.
5. Jayatilake J, Tilakaratne W, Panagoda G. Candidal onychomycosis: A mini-review. *Mycopathologia* 2009; 168: 165-73.
6. Arce M, Gutiérrez-Mendoza D. Fungal Paronychia. Clinical, diagnosis and treatment aspects. *Curr Fungal Infect Rep* 2017; 11: 98-103.
7. Andrés T S, Alexandro B. Candida onychomycosis: An old problem in modern times. *Curr Fungal Infect Rep* 2020; 14: 209-16.
8. Sigurgeirsson B, Baran R. The prevalence of onychomycosis in the global population—a literature study. *J Eur Acad Dermatol. Venereol* 2014; 28: 1480-91.
9. Gupta AK, Sibbald RG, Lynde CW, et al. Onychomycosis in children: Prevalence and treatment strategies. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 395-402.
10. Tosti A, Hay R, Arenas-Guzmán R. Patients at risk of onychomycosis-risk factor identification and active prevention. *J Eur Acad. Dermatol Venereol* 2005; 19: 13-6.
11. Baran R. Nail cosmetics. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 547-55.
12. Ghosal A, Gangopadhyay D, Chanda M, et al. Study of nail changes in psoriasis. *Indian J Dermatol* 2004; 49: 18.
13. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, et al. Psoriasis of the nail: Anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 1-27.
14. Sobolewski P, Walecka I, Dopytalska K. Nail involvement in psoriatic arthritis. *Reumatologia* 2017; 55: 131.
15. Rigopoulos D, Papanagiotou V, Daniel R, et al. Onychomycosis in patients with nail psoriasis: A point to point discussion. *Mycoses* 2017; 60: 6-10.
16. Szepietowski JC, Salomon J. Do fungi play a role in psoriatic nails? *Mycoses* 2007; 50: 437-42.
17. Zisova L, Valtchev V, Sotiriou E, et al. Onychomycosis in patients with psoriasis-A multicentre study. *Mycoses* 2012; 55: 143-47.
18. Chng WQ, Yew YW. Nail manifestations in atopic dermatitis: A systematic review. *Int J Dermatol* 2020; 59: 670-76.
19. Leibovici V, Alkalay R, Hershko K, et al. Prevalence of Candida on the tongue and intertriginous areas of psoriatic and atopic dermatitis patients. *Mycoses* 2008; 51: 63-6.



20. Alves IA, Savi FM, deVasconcelos C, et al. The patenting and technological trends in candidiasis treatment: A systematic review (2014-2018). *Curr Top Med Chem* 2019; 19: 2629-639.
21. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, et al. Mechanisms of action of topical corticosteroids in psoriasis. *Int J Endocrinol* 2012.
22. Al-Mutairi N, Nour T, Al-Rqobah D. Onychomycosis in patients of nail psoriasis on biologic therapy: A randomized, prospective open label study comparing etanercept, infliximab and adalimumab. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13: 625-29.
23. Klaassen K, Dulak M, VandeKerkhof P, et al. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol. Venereol* 2014; 28: 533-41.
24. Rizzo D, Alaimo R, Tilotta G, et al. Incidence of onychomycosis among psoriatic patients with nail involvement: A descriptive study. 2013.
25. Kaçar N, Ergin S, Ergin Ç, et al. The prevalence, aetiological agents and therapy of onychomycosis in patients with psoriasis: A prospective controlled trial. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 1-5.
26. Klaassen K, Van DKP, Pasch M. Nail psoriasis: A questionnaire-based survey. *Br J Dermatol* 2013; 169: 314-19.
27. Alves NCPdOP, Moreira TdA, Malvino LDS, et al. Onychomycosis in psoriatic patients with nail disorders: aetiological agents and immunosuppressive therapy. *Dermatol Res Pract* 2020.
28. Gupta A, Daigle D, Foley K. The prevalence of culture-confirmed toenail onychomycosis in at-risk patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1039-44.
29. Tsentemidou A, Vyzantiadis TA, Kyriakou A, et al. Prevalence of onychomycosis among patients with nail psoriasis who are not receiving immunosuppressive agents: Results of a pilot study. *Mycoses* 2017; 60: 830-35.
30. Romaszkievicz A, Bykowska B, Zabłotna M, et al. The prevalence and etiological factors of onychomycosis in psoriatic patients. *Adv Dermatol J llergol* 2018; 35: 309.
31. Kyriakou A, Zagalioti SC, Trakatelli MG, et al. Fungal infections and nail psoriasis: An update. *J Fungi* 2022; 8: 154.
32. Leibovici V, Hershko K, Ingber A, et al. Increased prevalence of onychomycosis among psoriatic patients in Israel. *Acta Derm Venereol* 2008; 88.
33. Gallo L, Cinelli E, Fabbrocini G, et al. A 15-year retrospective study on the prevalence of onychomycosis in psoriatic vs non-psoriatic patients: A new European shift from dermatophytes towards yeast. *Mycoses* 2019; 62: 659-64.
34. Shemer A, Trau H, Davidovici B, et al. Onychomycosis in psoriatic patients—rationalization of systemic treatment. *Mycoses* 2010; 53: 340-43.
35. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, et al. In diagnosis and treatment of candidemia in the intensive care unit. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. Thieme Medical Publishers 2019; 524-39.
36. Grover C, Reddy B, Uma CK. Diagnosis of nail psoriasis: Importance of biopsy and histopathology. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1153-158.
37. Szepletowski JC. Terbinafine exacerbates psoriasis: Case report with a literature review. *Acta Dermatovener Cr* 2003; 11: 17-21.

---

---

## Onychomycosis in patients with nail psoriasis

Ensieh Lotfali, PhD<sup>1</sup>  
Adel Shirani, MD<sup>2</sup>  
Sina Molavizade, MD<sup>2</sup>  
Sa'adat Shojaei, PharmD<sup>3</sup>

1. Department of Medical Parasitology and Mycology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Clinical Research Development Center, Islamic Azad University of Najafabad, Isfahan, Iran
3. Student Research Committee, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: Apr 09, 2022  
Accepted: Apr 24, 2022  
Pages: 75-84

**Corresponding Author:**

Ensieh Lotfali, PhD

Koodakyar St., Daneshjoo Blvd., Velenjak Ave, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
Email: ensiehlutfali@yahoo.com

**Conflict of interest:** None to declare

Onychomycosis is a nail infection caused by dermatophyte and non-dermatophyte molds and yeasts. The nail involvement is a feature of psoriasis, although skin manifestations are the most principal findings in psoriasis. Onychomycosis and psoriasis are both common disorders in communities. It is possible that in some patients these two diseases are present at the same time. A review was performed using the keywords including nail psoriasis, onychomycoses, dermatophytes, non-dermatophyte molds and yeasts in valid medical databases, such as PubMed, Google scholar, Scopus and Science direct. Articles that were most relevant to the purpose of the study were selected and studied. We investigated the incidence and pathogenic function of fungal agents in causing fungal infections in psoriasis nails.

**Keywords:** nail psoriasis, onychomycoses, dermatophytes, non-dermatophyte molds, yeasts



## The Final Checklist

The authors must ensure that before submitting the manuscript for publication, they have taken care of the following:

1. Title page should contain title, name of the author/co-authors, their qualifications, designation and institutions they are affiliated with and mailing address for future correspondence, e-mail address, phone and fax numbers.
2. Abstract in structured format up to 250 words.
3. References mentioned as stated in the "Instruction to Authors" section.
4. Tables should be at the end of the manuscript.
5. Make sure for headings of tables, their numbers and captions of illustrations. Please don't repeat the information in tables if it is covered in the text.
6. Photographs/illustrations along with their captions.
7. Letter of undertaking that the submitted manuscript has not been published or submitted elsewhere, signed by all the authors.
8. Disclosure regarding source of funding and conflict of interest if any besides approval of the study from respective Ethics Committee/Institution Review Board.
9. Covering Letter.

**The Editor-in-Chief,**

**Dermatology and Cosmetic**

**Center for Research and Training in Skin Diseases and Leprosy, Tehran University of Medical Sciences**

**No. 415, Taleghani Ave., Tehran, 1416613675, Iran.**

**Tel: +98 21 88978190**

**Fax: + 98 21 88963804**

**Email: [jdc@tums.ac.ir](mailto:jdc@tums.ac.ir)**

**Website: [www.jdc.tums.ac.ir](http://www.jdc.tums.ac.ir)**

23. **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.
24. **Page charges:** There are no charges for publication in this Journal.
25. **Copyright:** The entire contents of the "Dermatology and Cosmetic" 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 in the journal without the prior written permission of it or the appropriate copyright owner.

26. **Peer review process:** All manuscripts are considered to be confidential. They are peer-reviewed by at least 2 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.

10. **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.
11. **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 that only provided general support. Financial and material support should also be acknowledged.
12. **Tables:** In limited numbers should be submitted with the **captions placed above**. Do not submit tables as photographs. Place explanatory matters in footnotes, not in the heading.
13. **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.
14. **References:** 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 errors author should verify references against the original documents. The Reference should provide the following information as stated in the presented models as follows:
  15. **Article:** Movaffagh J, Jaafari Mr, Amouzgar MH, Tabatabaee SA. Isolation and in vitro cultivation of human skin keratinocytes and preparation of epidermal sheet. Iranian Journal of Dermatology 2006; 9: 2-16 (Persian).
  16. **Chapter:** Mckibbon A. Diagnosis and screening. In: Maibach HI, Bashir SJ, Mckibbon A, editors. Evidenced-based dermatology, 1st ed. Hamilton; BC Decker Inc.; 2002: 31-40.
  17. **Book:** Greenberg M, Glick M, Ship J. Burket's oral medicine. 11 th ed. Ontario; BC Decker Inc; 45-51.
  18. **Electronic:** Havens G, Furuya S, and Tan KM. The Future of Continuing Medical Education (CME) technology. The Permanente Journal (Serial on line) 2001; 5(1) (18 Screens). Available from: <http://www.KaiserPermanente.org/medicin/permjjournal/winter01/HScme.Html> Website: Health Canada. Drug product database. Available from: URL: <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/drugs-dpd>. Accessed April 9, 2005.
  19. **Proof Reading:** A computer printout 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.
  20. **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.
  21. **The corresponding author:** Will be supplied with 2 free issues.
  22. **Ethical guidelines:** Ethical considerations must be addressed in the Materials and Methods section.
    - 1) 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.
    - 2) 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.

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

1. **Aims and Scope:** "Dermatology and Cosmetic" is a quarterly peer-reviewed journal which is published by the Center for Research and Training in Skin Diseases and Leprosy, Tehran University of Medical Sciences. The journal publishes full-text articles in Persian with English abstracts.

The journal is dedicated to offer the latest information from medical and surgical dermatology, dermatopathology and relevant basic science researches to the dermatologists, dermatologist residents and other healthcare providers.

As a result of ongoing dramatic growth of aesthetic procedures and the demand for obtaining knowledge on them, using an evidenced-based approach, each issue of "Dermatology and Cosmetic" also contains publications on these topics.

2. This Journal accepts Original Papers, Review Articles, Case Reports and Letters to the Editor.

3. **Submission:** Authors are kindly requested to submit their manuscripts along with their English abstracts in Microsoft Word 2003 format. Articles may ONLY be submitted ONLINE at <http://jdc.tums.ac.ir/>.

Authors must declare that it is being exclusively contributed to the "Dermatology and Cosmetic" journal. 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.

Manuscripts 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 other journal(s) and was rejected, the authors must provide full information for proper analysis.

4. The manuscript should include: **Title page; the Abstract; Introduction; Materials & Methods; Results; Discussion; Acknowledgement & References.**

5. **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, email, and fax number.

6. **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://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Authors need to be careful that the abstract reflects the content of the article accurately.

7. **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.

8. **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  $\pm$  standard deviation must be given. Statistical methods must be mentioned and specify any general computer programme used. The Info system used should be clearly mentioned.

9. **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.

## Contents

### Editorial note

Mansour Nassiri Kashani, MD .....1

### Comparison of the efficacy of valproic acid 8.3% and minoxidil 5% topical solutions in the treatment of androgenetic alopecia /

Azin Ayatollahi, MD; Taraneh Yazdanparast, PhD; Saman Ahmadnasrollahi, PhD;  
Mahsa Fattahi, PhD; Mahdieh Emambakhsh, MD; Alireza Firooz, MD .....3

### Treatment of resistant *Candida albicans* in oral lichen planus patients with low power laser /

Seyedesaba Sharifzadeh, DDS; Ensieh Lotfali, PhD; Nargol Novin, DDS; Shayan Norouzi, MD;  
Farinaz Azizi, MD..... 14

### Demographic study of patients referred from Tehran Province Forensic Medicine Department to Razi Hospital in September 2018-March 2019 /

Pedram Noormohammadpour, MD; Amirhooshang Ehsani, MD; Ifa Etesami, MD;  
Amin Rahmani, MD .....21

### The effect of aloe vera extract and synthesized green nanoparticles on reducing inflammation in psoriasis: an *in vitro* study /

Houshang Nemati, PhD; Mozafar Khazaei, PhD; Mehri Nazeri, MSc; Maryam Bozorgi, MSc .....29

### Diagnostic value of direct immunofluorescence of mucosal and skin biopsy specimens on formalin-fixed paraffin-embedded biopsy specimens compared to specimens placed in normal saline as the gold standard method in the diagnosis of a group of autoimmune blistering diseases /

Elahe Nazari, MD; Kambiz Kamyab Hesari, MD; Sahar Montazeri, MD;  
Nazanin Mansourzadeh, MD; Vida Feizi, MD; Hossein Mortazavi, MD; Alireza Ghanadan, MD;  
Nafiseh Esmaeli, MD .....40

### Adverse cutaneous reactions of COVID-19 treatment /

Hamideh Herizchighadim, MD .....53

### Pulsed dye laser (PDL) in the treatment of portwine stains: a narrative review /

Pedram Noormohammadpour, MD .....63

### Onychomycosis in patients with nail psoriasis /

Ensieh Lotfali, PhD; Adel Shirani, MD; Sina Molavizade, MD; Sa'adat Shojaei, PharmD .....74

## Published by

Center for Research and Training in Skin Diseases and Leprosy, Tehran University of Medical Sciences

### Founder and Editor Emeritus

Yahya Dowlati, MD, PhD

### Editor-in-chief

Alireza Firooz, MD

### Editor

Mansour Nassiri Kashani, MD

### Deputy Editor

Zahra Beigom Moosavi, MD

## Editorial Board

### Saman Ahmad Nasrollahi, PharmD, PhD

Associate Professor of Pharmaceutics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Amir Hooshang Ehsani, MD

Professor of Dermatology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Mahmoud Reza Jaafari, PhD

Professor of Pharmaceutics, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

### Mansour Nassiri Kashani, MD

Professor of Dermatology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Hamidreza Ahmadi Ashtiani, PhD

Associate Prof of Pharmacy, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

### Seyed Ebrahim Eskandari, PhD

Assistant Professor of Parasitology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Kambiz Kamyab, MD

Associate Professor of Dermatopathology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Mohammad Ali Nilforoushadeh, MD

Professor of Dermatology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Azin Ayatollahi, MD

Associate Professor of Dermatology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Mahmood Farschian, MD

Professor of Dermatology, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran

### Martin Kassir, MD

Dermatologist, Mona Lisa Dermatology and Plastic, Dallas, TX, USA

### Keyvan Nouri, MD

Professor, Department of Dermatology and Cutaneous Surgery, University of Miami Leonard M. Miller School of Medicine, Miami, FL, USA

### Ashraf Mohamed Badawi, MD, PhD

Dermatologist, ECC Cosmetic & Laser Center, Milton, Ontario, Canada

### Mahsa Fattahi, PhD

Assistant Professor of Mycology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Ali Khamesipour, PhD

Professor of Immunology and Microbiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Noufal Raboobe, MD

Dermatologist, Westville, KwaZulu-Natal, South Africa

### Kamran Balighi, MD

Professor of Dermatology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Alireza Firooz, MD

Professor of Dermatology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Alireza Khatami, MD, MSc (PH) MScMedEd

Associate Professor of Dermatology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Hamid Reza Rezvani, PhD

INSERM, Université Bordeaux Segalen, Bordeaux, France

### Martin Black, MD, FRCP, FRCPATH

Professor, Institute of Dermatology, St. John's Hospital for Diseases of the Skin, London, UK

### Zohreh Hajheydari, MD

Professor of Dermatology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

### Torello Lotti, MD

Professor, Department of Dermatology, University of Florence, Florence, Italy

### Terence J. Ryan, MD

Emeritus Professor of Dermatology at Green College, University of Oxford, Oxford, England

### Luis G. M. Castro, MD, PhD, MSc

Professor, Division of Dermatology, Faculdade de Medicina, University of São Paulo and Instituto Fleury, São Paulo, Brazil

### Zahra Halaji, MD

Professor of Dermatology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Vahid Mashayekhi Ghoyunlu, MD

Professor of Dermatology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

### Robert A. Schwartz, MD

Professor, Department of Dermatology, New Jersey Medical School, Newark, NJ, USA

### Cheyda Chams Davatchi, MD

Professor of Dermatology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Farhad Handjani, MD

Professor of Dermatology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

### Darius Mehregan, MD

Professor, Department of Dermatology, Wayne State University, Detroit, MI, USA

### Simin Shamsi Meymandi, MD

Professor of Dermatology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

### Maryam Daneshpazhooh, MD

Professor of Dermatology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Jana Hercogova, MD, PhD

Professor, Department of Dermatology, Charles University, Prague, Czech Republic

### Hossein Mortazavi, MD

Professor of Dermatology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Iraj Sharifi, PhD

Professor of Parasitology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

### Seyyed Masoud Davoudi, MD

Associate Professor of Dermatology, Baqiatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Hamed Hosseini, MD, PhD

Assistant Professor of Epidemiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Zahra Beigom Moosavi, MD,

Dermatologist, Tehran University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

### Hossein Tabatabaei, MD

Dermatologist, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Yahya Dowlati, MD, PhD

Professor of Dermatology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Fariba Iraj, MD

Professor of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

### Deede Francis Murrell, MA, BMBCh, MD, FACD

Professor, Department of Dermatology, University of New South Wales, Sydney, Australia

### Omid Zargari, MD

Dermatologist, Pars clinic, Rasht, Iran

## Executive Committee

Alireza Firooz, MD; Mansour Nassiri Kashani, MD; Zahra Beigom Moosavi, MD; Seyed Ebrahim Eskandari, PhD; Mahsa Fattahi, PhD  
Center for Research and Training in Skin Disease and Leprosy, Tehran University of Medical Sciences

Language Editor: Reza Nazemian

## Editorial Office

Center for Research and Training in Skin Diseases and Leprosy

Address: No. 415, Taleqani Avenue, Tehran 14166-13675 Iran, Box: 14155-6383,

Phone: +98 (0) 2188978190

Fax: +98 (0) 2188963804

Email: [jdc@tums.ac.ir](mailto:jdc@tums.ac.ir)

Web site: <http://jdc.tums.ac.ir>

This Journal is indexed in: ProQuest, EBSCO, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory, IMEMR, EMR medex, Iran Medex, Magiran, DOAJ, Scientific Information Database (SID) and Islamic World Science Citation Center (ISC)

This journal is a member of the Committee Of Publication Ethics (COPE)