



## Original Article



# Effect of Doxycycline on Clinical Outcomes in Patients with Ischemic Stroke

Mojtaba Khazaei<sup>1</sup> , Zahra Aminian<sup>2</sup>, Maryam Mehrpooya<sup>3</sup>, Salman Khazaei<sup>4\*</sup> 

<sup>1</sup> Department of Neurology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>2</sup> Student Research Committee, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>3</sup> Medicinal Plants and Natural Products Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>4</sup> Research Center for Health Sciences, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

## Abstract

### Article history:

Received: 15 April 2024

Revised: 12 Jun 2024

Accepted: 06 August 2024

ePublished: 14 September 2024

### \*Corresponding author:

Salman Khazaei, Research Center for Health Sciences, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

Email:

salman.khazaei61@gmail.com

**Background and Objective:** Stroke is the second leading cause of disability and mortality across the globe. The present study aimed to assess the effect of doxycycline on clinical outcomes of patients with ischemic stroke.

**Materials and Methods:** In this double-blind clinical trial, 60 patients with ischemic stroke were selected in the first 24 hours of post-stroke and randomly assigned to two groups: intervention and control. In the intervention group, patients received 100 mg of doxycycline every 12 hours for seven days in addition to standard treatments. Both groups were followed up before the intervention, on days 7, 30, and 90 after the treatment in terms of the severity of stroke clinical outcomes using National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and Modified Rankin Scale (mRS) tests.

**Results:** The mean age of patients in the intervention and control groups were  $68.33 \pm 12.15$  and  $67.40 \pm 9.99$  years ( $P > 0.05$ ). No significant difference was observed between the intervention and control groups in terms of NIHSS and mRS scores at baseline and on the seventh day. Nonetheless, in the intervention group, the NIHSS score on days 30 ( $P = 0.007$ ) and 90 ( $P < 0.001$ ), as well as the mRS score on days 30 ( $P = 0.009$ ) and 90 ( $P < 0.01$ ) was significantly less than the control group.

**Conclusion:** In ischemic stroke, the administration of doxycycline 100 mg every 12 hours for seven days is safe, reduces neurological disorders, and improves the clinical outcome of patients within one to three months after the treatment.

**Keywords:** Clinical outcome, Doxycycline, Ischemic stroke

Please cite this article as follows: Khazaei M, Aminian Z, Mehrpooya M, Khazaei S. Effect of Doxycycline on Clinical Outcomes in Patients with Ischemic Stroke. *Avicenna J Clin Med*. 2024; 31(2): 83-90. DOI: 10.32592/ajcm.31.2.83



## بررسی اثر داکسی‌سایکلین بر پیامدهای بالینی بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک

مجتبی خزایی<sup>۱</sup>، زهرا امینیان<sup>۲</sup>، مریم مهرپویا<sup>۳</sup>، سلمان خزایی<sup>۴\*</sup>

<sup>۱</sup> گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران  
<sup>۲</sup> کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران  
<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات گیاهان دارویی و فرآورده‌های طبیعی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران  
<sup>۴</sup> مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

### چکیده

تاریخچه مقاله:

**سابقه و هدف:** سکته مغزی دومین عامل اصلی ناتوانی و مرگ‌ومیر در سراسر جهان است. این مطالعه با هدف تعیین اثر داکسی‌سایکلین بر پیامدهای بالینی بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک انجام شد.

دریافت: ۱۴۰۳/۰۱/۲۷

ویرایش: ۱۴۰۳/۰۳/۲۲

پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۱۶

انتشار: ۱۴۰۳/۰۶/۲۴

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسویه کور، تعداد ۶۰ بیمار مبتلا به استروک ایسکمیک در ۲۴ ساعت اول پس از وقوع سکته مغزی انتخاب و به صورت تصادفی در دو گروه مداخله و کنترل قرار داده شدند. در گروه مداخله بیماران در کنار درمان‌های استاندارد، به مدت ۷ روز و هر ۱۲ ساعت ۱۰۰ میلی‌گرم داکسی‌سایکلین دریافت کردند. هر دو گروه قبل از شروع مداخله، روز هفتم، روز سی‌ام و روز نودم بعد از درمان از نظر شدت پیامدهای بالینی ناشی از سکته مغزی با تست‌های Modified Rankin Scale (mRS) و National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) پیگیری شدند.

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

**یافته‌ها:** میانگین سن بیماران در گروه مداخله و کنترل به ترتیب برابر با ۶۸/۳۳±۱۲/۱۵ و ۶۷/۴۰±۹/۹۹ سال بود ( $P>0/05$ ). بین گروه مداخله و کنترل از نظر نمره NIHSS و mRS پایه و روز هفتم تفاوت معنادار مشاهده نشد، اما در گروه مداخله نمره NIHSS در روز سی‌ام ( $P=0/007$ ) و روز نودم ( $P<0/001$ ) و نمره mRS در روز سی‌ام ( $P=0/009$ ) و روز نودم ( $P<0/01$ ) به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود.

\* نویسنده مسئول: سلمان خزایی،

مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشگاه

علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

ایمیل: salman.khazaei61@gmail.com

**نتیجه‌گیری:** در بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک، تجویز داکسی‌سایکلین به مدت ۷ روز و هر ۱۲ ساعت ۱۰۰ میلی‌گرم بدون ایجاد عوارض درخور توجه باعث کاهش اختلالات نورولوژیک و بهبود پیامد بالینی بیماران طی یک تا سه ماه بعد از درمان می‌شود.

**واژگان کلیدی:** پیامد بالینی، داکسی‌سایکلین، سکته مغزی ایسکمیک

**استناد:** خزایی، مجتبی؛ امینیان، زهرا؛ مهرپویا، مریم؛ خزایی، سلمان. بررسی اثر داکسی‌سایکلین بر پیامدهای بالینی بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک. مجله پزشکی بالینی ابن‌سینا، تابستان ۱۴۰۳؛ ۳۱(۲): ۸۳-۹۰.

### مقدمه

سکته مغزی ایسکمیک ۸۵ درصد از سکته‌های مغزی را شامل می‌شود [۱]. مغز به علت فعالیت بالا بسیار به کاهش جریان خون و در نتیجه کاهش دریافت اکسیژن و مواد غذایی حساس است؛ بنابراین، سکته مغزی ایسکمیک به این علت که باعث انسداد نسبی یا کامل عروق مغزی و کاهش خون‌رسانی به مغز می‌شود، ممکن است به آسیب نسبی یا کامل سلول‌های مغزی در منطقه‌ی درگیر ایسکمی منجر شود [۲]. بنابراین، مداخلات درمانی سریع و مؤثر هنگام ایسکمی ناشی از سکته مغزی می‌تواند در جلوگیری از آسیب به سلول‌های مغزی و عوارض حسی و حرکتی ناشی از آن

سکته مغزی به علائم فوکال ناشی از اختلال عروق مغزی می‌گویند. سازمان بهداشت جهانی سکته مغزی را اختلالات نورولوژیکی عروق مغزی که بیشتر از ۲۴ ساعت ادامه دارد یا مرگ در عرض ۲۴ ساعت تعریف کرده است [۱]. سکته مغزی (استروک) یکی از علل شایع نورولوژیک ایجادکننده ناتوانی و مرگ‌ومیر به‌خصوص در سنین بالاست که ممکن است هزینه‌ی درخور توجهی بر فرد و سیستم بهداشت جامعه تحمیل کند [۲]. سکته‌های مغزی بر اساس اتیولوژی به دو نوع سکته مغزی اسکمیک و سکته مغزی هموراژیک تقسیم‌بندی می‌شود که

شش ماه اول سال ۱۴۰۲ انجام شد. بیماران در ۲۴ ساعت اول پس از وقوع سکته‌ی مغزی، به‌صورت نمونه‌گیری تصادفی بلوکی در دو گروه مداخله و کنترل قرار داده شدند.

با توجه به مطالعه‌ی lamp1 و همکاران [۱۲] که در آن میانگین نمره‌ی Modified Rankin Scale (mRS) در روز سی‌ام در گروه گیرنده‌ی ماینوسایکلین برابر با ۱/۱ و در گروه کنترل برابر با ۲/۷ بود و با در نظر گرفتن انحراف معیار ۱/۵ در هر گروه و توان ۹۵ درصد، حجم نمونه از طریق فرمول زیر برابر با ۲۳ نفر برای هر بازوی مطالعه به دست آمد. در این مطالعه ۷۰ نفر در دو گروه ۳۵ نفری قرار گرفتند که در نهایت از هر گروه ۳۰ نفر در مطالعه باقی ماندند.

در این مطالعه از روش نمونه‌گیری آسان مبتنی بر هدف برای انتخاب نمونه استفاده شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن ۱۸ تا ۸۵ سال، داشتن اختلال نورولوژیک کانونی، تشخیص بالینی سکته‌ی حاد ایسکمیک نیم‌کره‌ای، یافته‌های رادیولوژیک MRI و CT منطبق با تشخیص بالینی سکته‌ی حاد نیم‌کره‌ای، نمره‌ی تست National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) حداقل ۴ و حداکثر ۲۷، نداشتن بیماری‌های التهابی هم‌زمان دیگر، عدم بارداری و شیردهی، بستری در ۲۴ ساعت اول پس از وقوع سکته، نداشتن سابقه‌ی سکته‌ی ایسکمیک مغزی و عدم استفاده از هرگونه ترکیب با اثرهای آنتی‌اکسیدانی در یک ماه گذشته بود. شواهد موجود مبتنی بر خون‌ریزی حاد یا مزمن داخل مغزی و آنوریسم مغزی، وجود هر اتیولوژی دیگری به‌جز ایسکمی، وجود هر نوع اختلال شناختی یا رفتاری که به عدم همکاری بیمار منجر شود، عدم تمایل بیمار به شرکت در مطالعه، همکاری یا مصرف صحیح دارو، عدم تحمل دارو و بروز عارضه‌ی جانبی، مصرف هرگونه ترکیب یا دارویی با اثرهای آنتی‌اکسیدانی به‌جز داروهای تجویزی و سابقه‌ی حساسیت به داکسی‌سایکلین و فرآورده‌های دیگر مشابه آن معیارهای خروج در نظر گرفته شد.

در گروه مداخله، بیماران در کنار درمان‌های استاندارد، به مدت ۷ روز و هر ۱۲ ساعت ۱۰۰ میلی‌گرم داکسی‌سایکلین دریافت کردند. انتخاب این دز درمانی بر اساس مطالعه‌ی Cerisano و همکاران بود که به بررسی اثر محافظتی داکسی‌سایکلین بر بافت میوکارد قلب در بیماران با انفارکتوس میوکارد قلبی پرداخته بودند [۱۳]. در گروه کنترل، بیماران در کنار درمان استاندارد، محلول دارونما را که متشکل از نشاسته و آویسل در آب بود و ظاهر و رنگی مشابه با محلول دارو داشت دریافت کردند. پرستار مشارکت‌کننده در مطالعه مسئول تهیه‌ی محلول دارو و دارونما، تحویل دارو به بیماران و نظارت بر مصرف صحیح دارو در زمان مشخص شده به بیماران بود. مطالعه‌ی حاضر از نوع دوسوکور بود و فردی که داده‌ها را گردآوری می‌کرد و فرد تحلیل‌کننده‌ی نتایج مطالعه تا زمان اتمام پروژه از کدهای بیماران بی‌اطلاع بودند.

ابزار گردآوری داده‌ها شامل چک‌لیست طراحی‌شده توسط محققان به‌منظور ثبت مشخصات جمعیت‌شناختی بیماران (سن،

تأثیر داشته باشد. با این حال، امروزه تنها درمانی که می‌تواند از عوارض طولانی‌مدت ناشی از سکته‌ی مغزی ایسکمیک جلوگیری کند، داروهای فیبرینولیتیک همچون TPA (Tissue plasminogen activator) است، اما داروهای فیبرینولیتیک به‌دلایل مختلف از جمله محدود بودن زمان طلایی برای تزریق آن (تا ۴/۵ ساعت بعد از شروع سکته‌ی مغزی)، موارد متعدد کنتراندیکاسیون آن و نیز هزینه بالای آن نمی‌تواند به‌عنوان درمانی روتین برای همه‌ی بیماران استفاده شود [۵]؛ لذا معرفی درمان‌های جایگزین مؤثر و ایمن در درمان این بیماران می‌تواند کمک‌کننده باشد. شناخت بهتر پاتوفیزیولوژی آسیب مغزی پس از سکته‌ی مغزی ممکن است در معرفی درمان‌های مؤثر کمک‌کننده باشد.

تتراسایکلین‌ها آنتی‌بیوتیک‌هایی هستند که اثرهای باکتریو-استاتیک دارند و در درمان انواع عفونت‌ها استفاده می‌شوند. امروزه مشخص شده است که این داروها اثرهای ضدالتهابی درخور توجهی دارند. از این داروها برای درمان بیماری‌هایی با منشأ اتوایمیون، که التهاب در پاتوژن آن‌ها نقش دارد، استفاده می‌شود [۶]. مطالعات تجربی نشان داده‌اند که داکسی‌سایکلین و ماینوسایکلین اثرهای نوروپروتکتیو دارند و می‌توانند در درمان بیماری‌های نورودژنراتیو همچون استروک ایسکمیک، استروک هموراژیک، آسیب‌های ناشی از تروما به مغز، بیماری هانتینگتون و پارکینسون مؤثر باشند [۷]. یکی از مکانیسم‌های اثر داکسی‌سایکلین و داروهای هم‌دسته‌ی آن مهار آنزیم‌های پروتئولیزکننده همچون ماتریکس متالوپرو-تینازهاست که یکی از سایتوکاین‌های مهمی است که در پاتوژنز استروک ایسکمیک و آسیب سلول‌های مغزی نقش دارد [۸، ۹]. همچنین، شواهد زیادی وجود دارد مبنی بر اینکه داکسی‌سایکلین از طریق مهار مولکول‌های چسبندگی سلولی باعث مهار مهاجرت سلول‌های ایمنی به محل التهاب می‌شود و در نتیجه از این طریق نیز در کاهش التهاب نقش دارد. داکسی‌سایکلین از طریق مهار ترشح سایتوکاین‌های التهابی می‌تواند باعث مهار التهاب شود [۱۰]. همچنین، شواهد زیادی نشان می‌دهند که داکسی‌سایکلین به‌عنوان ترکیبی با اثرهای آنتی‌اکسیدانی عمل می‌کند و از این طریق از ایجاد آسیب سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو، که باعث تحریک بیشتر واکنش‌های التهابی می‌شود، جلوگیری می‌کند [۱۱].

بنابراین، با توجه به مسیرهای پاتوژن احتمالی دخیل در سکته‌ی مغزی ایسکمیک و مکانیسم‌های عملکرد داکسی‌سایکلین به نظر می‌رسد که داکسی‌سایکلین می‌تواند برای درمان این بیماران استفاده شود. به همین منظور، این مطالعه با هدف تعیین اثر داکسی‌سایکلین بر پیامدهای بالینی بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک انجام شد.

## روش کار

این مطالعه به‌صورت کارآزمایی بالینی، تصادفی و دوسویه کور درباره‌ی بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک بستری در بخش مغز و اعصاب بیمارستان بعثت همدان (مرکز ریفارال سکته‌ی مغزی) در

و روز هفتم، روز سی‌ام و روز نودم بعد از درمان شدت پیامدهای بالینی ناشی از سکته‌ی مغزی را با تست‌های mRS و NIHSS از نظر بروز عوارض جانبی با تلفن کردن و سؤال از بیماران سنجیدند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۶ تجزیه و تحلیل شد. توصیف داده‌های کمی با میانگین  $\pm$  انحراف معیار بود و متغیرهای طبقه‌بندی شده نیز به صورت درصد و فراوانی گزارش شدند. برای مقایسه‌ی گروه مداخله و کنترل از نظر متغیرهای کمی از آزمون t استیودنت استفاده شد. همچنین، برای مقایسه‌ی متغیرهای کیفی اسمی و رتبه‌ای از آزمون مجذور کای و تست دقیق فیشر استفاده شد. سطح معناداری از نظر آماری کمتر از ۵ درصد در نظر گرفته شد.

## نتایج

در مطالعه‌ی حاضر تعداد ۶۰ بیمار، شامل ۳۰ نفر در گروه دریافت‌کننده‌ی داکسی‌سایکلین (گروه مداخله) و ۳۰ نفر در گروه دریافت‌کننده‌ی دارونما (گروه کنترل)، مقایسه شدند. در گروه مداخله و کنترل میانگین سن بیماران به ترتیب برابر با ۶۸/۳۳ $\pm$ ۱۲/۱۵ و ۶۷/۴۰ $\pm$ ۹/۹۹ سال بود ( $P=0/75$ ). همچنین، اختلاف معناداری بین دو گروه از نظر BMI و شروع علائم تا مراجعه به اورژانس مشاهده نشد ( $P>0/05$ ). بین گروه مداخله و کنترل از نظر جنسیت و بیماری‌های زمینه‌ای نیز تفاوت معناداری مشاهده نشد ( $P>0/05$ ) (جدول ۱).

در جدول ۲، میانگین فشارخون سیستولیک و دیاستولیک بیماران شرکت‌کننده در مطالعه به تفکیک گروه مداخله و کنترل در روز اول و روز سوم مراجعه به اورژانس نشان داده شده است. با توجه به یافته‌های این جدول در هر دو گروه مداخله و کنترل، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک بیماران در روز سوم نسبت به روز اول بستری به‌طور معناداری کاهش یافته بود ( $P<0/01$ ), اما بین دو گروه از نظر فشارخون سیستولیک و دیاستولیک روز اول و سوم بستری تفاوت معنادار مشاهده نشد.

جنس، قد، وزن و شاخص توده‌ی بدنی، مدت‌زمان سپری شده از شروع علائم تا رسیدن به اورژانس، بیماری‌های زمینه‌ای دیگر و سایر داروهای مصرفی بیمار بود. برای بررسی پیامدهای بالینی ناشی از درمان، از نسخه‌ی فارسی تست‌های NIHSS و mRS استفاده شد.

## NIHSS

این تست اختلال عملکرد نورولوژیک را با ۱۵ آیتم بررسی می‌کند. هر آیتم جداگانه علائم هوشیاری، حرکتی، بینایی، عملکرد حسی، تکلم و تمرکز بیماران را بررسی می‌کند. هر آیتم ۴ گزینه دارد که در برخی از آیتم‌ها از صفر تا ۲ و در برخی از صفر تا ۳ امتیاز می‌گیرد. امتیاز صفر نشان‌دهنده‌ی عدم اختلال در آیتم مدنظر و امتیاز ۲ یا ۳ نشان‌دهنده‌ی شدیدترین اختلال عملکرد در آیتم مدنظر است. در پایان، نمره‌ی اختلال عملکرد نورولوژیک بیمار پس از سکته‌ی مغزی از مجموع امتیازات بیمار در آیتم‌های مختلف به دست می‌آید که مقدار آن بین صفر (به معنی نداشتن هیچ‌گونه اختلال عملکرد نورولوژیک) و ۴۲ (به معنی حداکثر میزان اختلال نورولوژیک ناشی از سکته‌ی مغزی) است.

## mRS

این تست به بررسی و اندازه‌گیری عملکرد مستقل در بیماران از لحاظ ناتوانی عملکردی‌ای که ممکن است ناشی از استروک ایسکمیک باشد می‌پردازد. این تست شامل ۷ آیتم است. نمره‌ی این تست با حجم ضایعه‌ی ناشی از استروک ایسکمیک، خصوصاً در عملکرد راه رفتن بیمار، ارتباط دارد. نمرات این تست از صفر تا ۶ طبقه‌بندی می‌شود که صفر نشان‌دهنده‌ی نداشتن ناتوانی عملکردی و ۶ نشان‌دهنده‌ی مرگ و بدترین حالت است. نمرات بین صفر تا ۶ با توجه به میزان ناتوانی عملکردی بیمار مشخص می‌شود. هرچه نمرات به ۶ نزدیک‌تر باشد، شدت ناتوانی بیشتر است. محقق و پرستار مشارکت‌کننده در مطالعه که مسئول دادن دارو و دارونما به بیماران بودند، در ابتدای مطالعه و قبل از شروع مداخله‌ی درمانی

جدول ۱: مقایسه‌ی متغیرهای پایه در دو گروه مداخله و کنترل

متغیر	گروه مداخله	گروه کنترل	P-value
سن (سال)	۶۸/۳۳ $\pm$ ۱۲/۱۵	۶۷/۴۰ $\pm$ ۹/۹۹	۰/۷۵*
نمایه‌ی توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۷/۰۴ $\pm$ ۱۰/۶۱	۲۶/۹۵ $\pm$ ۱۰/۸۷	۰/۷۴*
زمان شروع علائم تا مراجعه به اورژانس (ساعت)	۱۱/۵۰ $\pm$ ۸/۹۳	۱۱/۷۰ $\pm$ ۵/۴۸	۰/۹۳*
جنسیت تعداد (درصد)	مرد	۱۳ (۴۳/۳)	۰/۱۲**
	زن	۱۱ (۳۶/۷)	
بیماری زمینه‌ای تعداد (درصد)	دیس‌لیپیدی	۲ (۶/۷)	۰/۸۳***
	دیابت	۲ (۶/۷)	
	پرفشاری خون	۴ (۱۳/۳)	
	قلبی	۵ (۱۶/۷)	
	سایر	۳ (۱۰)	

\*آزمون t استیودنت، \*\*آزمون کای اسکوئر، \*\*\*آزمون دقیق فیشر

**جدول ۲:** میانگین فشار خون سیستولیک و دیاستولیک بیماران شرکت کننده در مطالعه به تفکیک گروه مداخله و کنترل در روز اول و روز سوم مراجعه به اورژانس

P-value*	گروه		متغیر
	کنترل Mean±SD	مداخله Mean±SD	
			<b>فشار خون سیستولیک</b>
۰/۸۱	۱۹۸/۸۳±۱۰/۷۴	۱۹۸/۲۰±۹/۹۴	روز اول
۰/۲۶	۱۳۸/۴۰±۴/۴۴	۱۳۷/۶۷±۴/۵۰	روز سوم
-	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<b>P-value**</b>
			<b>فشار خون دیاستولیک</b>
۰/۶۵	۱۰۲/۳۳±۴/۱۰	۱۰۲/۴۰±۴/۷۴	روز اول
۰/۱۲	۸۸/۱۰±۳/۶۵	۸۶/۵۰±۴/۱۸	روز سوم
-	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<b>P-value**</b>

\*آزمون t استیودنت، \*\*آزمون t زوجی

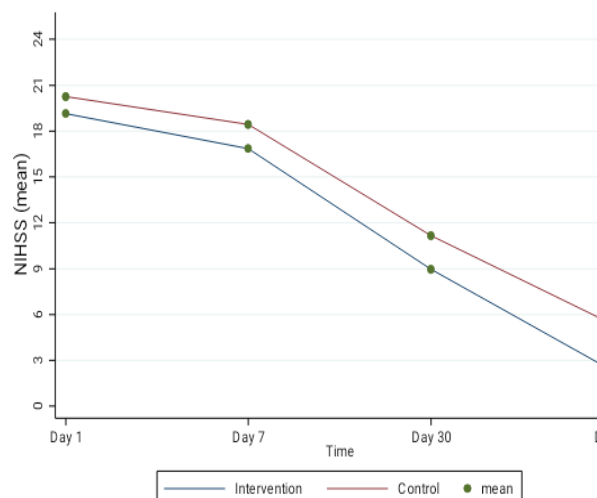
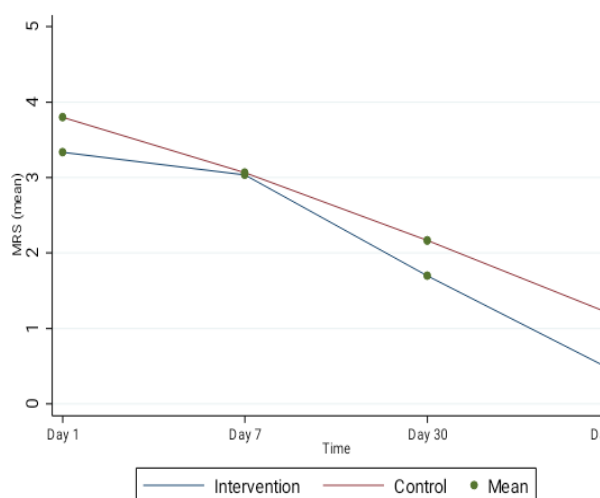
روز سی ام (P=۰/۰۰۷) و نودم (P<۰/۰۰۱) پس از درمان به طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود. همچنین، با توجه به یافته‌های جدول، بین گروه مداخله و کنترل قبل از شروع درمان و روز هفتم پس از درمان از نظر نمره mRS تفاوت معناداری مشاهده نشد، اما نمره mRS در گروه مداخله در روز سی ام (P=۰/۰۰۹) و نودم (P<۰/۰۰۱) پس از درمان به طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود.

میانگین نمره mRS و NIHSS بیماران شرکت کننده در مطالعه به تفکیک گروه مداخله و کنترل در روز اول و هفتم مراجعه به اورژانس و روز سی ام و نودم پس از مراجعه به اورژانس در جدول ۳ نشان داده شده است. با توجه به یافته‌های این جدول، بین گروه مداخله و کنترل قبل از شروع درمان و روز هفتم پس از درمان از نظر نمره NIHSS تفاوت معناداری مشاهده نشد، اما نمره NIHSS در گروه مداخله در

**جدول ۳:** میانگین نمره mRS و NIHSS بیماران شرکت کننده در مطالعه به تفکیک گروه مداخله و کنترل بر حسب زمان ارزیابی

P-value*	گروه		متغیر
	کنترل Mean±SD	مداخله Mean±SD	
۰/۳۲۲	۲۰/۲۷±۴/۲۲	۱۹/۱۳±۴/۴۶	قبل از شروع درمان
۰/۰۷	۱۸/۴۳±۳/۹۰	۱۶/۸۷±۳/۷۸	روز هفتم پس از درمان
۰/۰۰۷	۱۱/۱۷±۲/۲۰	۸/۹۷±۳/۶۳	روز سی ام پس از درمان
<۰/۰۰۱	۵/۳۳±۳/۸۶	۲/۲۸±۲/۱۹	روز نودم پس از درمان
۰/۰۷	۳/۷±۰/۸۰	۳/۳±۰/۹۲	قبل از شروع درمان
۰/۹۷	۳/۰۷±۰/۶۴	۳/۰۳±۰/۸۱	روز هفتم پس از درمان
۰/۰۰۹	۲/۱۷±۰/۷۰	۱/۷۰±۰/۷۵	روز سی ام پس از درمان
<۰/۰۰۱	۱/۲۴±۰/۶۳	۰/۴۷±۰/۵۱	روز نودم پس از درمان

\*آزمون t استیودنت



mRS

NIHSS

**شکل ۱:** میانگین نمره mRS و NIHSS بیماران شرکت کننده در مطالعه بر حسب زمان ارزیابی به تفکیک گروه مداخله و کنترل

در بررسی تأثیر عوامل زمان و نوع مداخله در نمره‌ی NIHSS، بر اساس نتیجه‌ی آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری، اثر مداخله ( $P=0/022$ ) و اثر برهم‌کنش زمان و مداخله ( $P<0/001$ ) در تغییرات نمره‌ی NIHSS در بین دو گروه معنادار بود؛ به‌طوری که در هر دو گروه در طول زمان نمره‌ی NIHSS کاهش یافته بود، اما میزان کاهش در گروه مداخله بیشتر از گروه کنترل بود. در بررسی تأثیر عوامل زمان و نوع مداخله در نمره‌ی mRS، بر اساس نتیجه‌ی آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری، اثر مداخله ( $P=0/003$ ) و اثر برهم‌کنش زمان و مداخله ( $P<0/001$ ) در تغییرات نمره‌ی mRS در بین دو گروه معنادار بود؛ به‌طوری که در هر دو گروه در طول زمان نمره‌ی mRS کاهش یافته بود، اما میزان کاهش در گروه مداخله بیشتر از گروه کنترل بود (شکل ۱).  
 درباره‌ی عوارض مصرف داکسی‌سایکلین، در سه مورد (۱۰ درصد) دیس‌پپسی و در دو مورد (۶/۷ درصد) اسهال گزارش شد.

## بحث

در مطالعه‌ی حاضر، نمره‌ی اختلال عملکرد نورولوژیک بیماران بر اساس معیار NIHSS و mRS در گروه دریافت‌کننده‌ی داکسی‌سایکلین در روزهای سی‌ام و نودم پس از درمان به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود.

یافته‌های ما با نتایج مطالعات Lampl و همکاران [۱۲]، Widerøe و همکاران [۱۴] و Cerisano و همکاران [۱۳] مطابقت دارد. در مطالعه‌ی Lampl و همکاران (۲۰۰۷)، تجویز ماینوسایکلین به شکل خوراکی با دز ۲۰۰ میلی‌گرم در روز برای ۵ روز در ۲۴ ساعت اول پس از استروک ایسکمیک باعث بهبود عملکرد نورولوژیک بیماران با هر دو مقیاس NIHSS و mRS در روز نودم شد و بیماران تحت درمان با ماینوسایکلین نسبت به دارونما از وضعیت بهتری برخوردار بودند [۱۲]. در مطالعه‌ی آزمایشگاهی Widerøe و همکاران (۲۰۱۲)، در بررسی میزان آسیب مغزی ناشی از هایپوکسی، یافته‌های MRI و هیستوپاتولوژی نشان داد که استفاده از تک‌دز داکسی‌سایکلین در این حیوانات پس از ۴۲ روز با کاهش میزان آسیب مغزی ناشی از هایپوکسی و بهبود میلین‌سازی همراه بود [۱۴] و در کارآزمایی بالینی Cerisano و همکاران (۲۰۱۴) در استرالیا، نتایج نشان داد که تزریق وریدی ماینوسایکلین در ۲۴ ساعت اول بعد از استروک ایسکمیک و ادامه دادن آن حداقل برای ۵ دز می‌تواند باعث کاهش ناتوانی فعالیتی ناشی از استروک (بر اساس معیار mRS) در روز نودم بعد از استروک شود [۱۳]. با این تفاوت که مطالعه‌ی ما به‌جای نمونه‌ی حیوانی، نمونه‌ی انسانی داشت و همچنین به‌جای ماینوسایکلین، از داروی داکسی‌سایکلین با دز ۱۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت و به مدت ۷ روز استفاده شد. در خصوص مکانیسم اثر آنتی‌بیوتیک‌ها بر عملکرد نورولوژیک بیماران پس از استروک ایسکمیک، با توجه به ارتباط بین *Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)* و شدت عملکرد نورولوژیک در

بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک [۱۵]، در مطالعات آزمایشگاهی درباره‌ی نمونه‌های حیوانی مشاهده شده است که تتراسایکلین و داکسی‌سایکلین از فاکتورهای مهارکننده‌ی MMP-9 [۱۶] هستند. داکسی‌سایکلین می‌تواند باعث کاهش بیان و فعالیت آنزیم MMPs در پلاک‌های آترواسکلروتیکی کاروتید و جلوگیری از پارگی این پلاک‌ها [۱۷] و همچنین پیشگیری از بروز استروک شود [۱۸].

مطالعات تجربی درباره‌ی رت‌ها نشان داده است که تزریق داکسی‌سایکلین قبل و بعد از ایسکمی مغزی اثر محافظتی در سلول‌های مغز دارد و از آسیب مغزی ناشی از ایسکمی جلوگیری می‌کند [۱۹]. داکسی‌سایکلین از طریق اثر مهارتی در عملکرد لکوسیت‌ها و کاهش پاسخ‌های التهابی باعث کاهش آسیب وارد شده به مغز و در نتیجه، کاهش اختلالات نورولوژیک ناشی از آن می‌شود [۲۰]. تتراسایکلین از طریق کاهش سطح فاکتورهای التهابی می‌تواند از فعال شدن بیش از حد فاگوسیت‌ها و در نتیجه، با مهار اتوفازی از آسیب مغزی ناشی از استروک ایسکمیک جلوگیری کند [۲۱] و ماینوسایکلین در ترکیب با آلتیلاز باعث کاهش میزان التهاب، تورم بافت مغز، آسیب مغزی و ریسک خون‌ریزی بعد از استروک ایسکمیک می‌شود [۲۲].

در کارآزمایی بالینی Cerisano و همکاران (۲۰۱۴) در ایتالیا [۱۳] و Seleem و همکاران (۲۰۱۵) در مصر [۲۳] درباره‌ی اثرهای داکسی‌سایکلین در انفارکتوس میوکارد حاد، نتایج نشان داد که استفاده از داکسی‌سایکلین با دز ۱۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت برای مدت ۷ روز در بیماران با انفارکتوس میوکارد قلبی، با کاهش آسیب قلبی و افزایش عملکرد بطن چپ همراه بوده است. با توجه به مشابهت نسبی پاتوفیزیولوژی سکتی مغزی و قلبی، یافته‌های ما با نتایج مطالعات ذکر شده نیز همخوانی دارد.

در خصوص سایر فواید آنتی‌بیوتیک‌ها در بیماران مبتلا به سکتی مغزی، Smith و همکاران (۲۰۱۹) در مرکز علمی سلامت منچستر [۹] و Wang و همکاران (۲۰۲۳) در چین [۲۴] گزارش کردند که تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها از طریق کاهش ابتلا به هرگونه عفونت یا پنومونی با بهبود پیامد نورولوژیک همراه است. در بیماران با سکتی حاد مغزی، آنتی‌بیوتیک‌های پیشگیرانه به‌طور درخور توجهی با بروز کمتر هرگونه عفونت و عفونت دستگاه ادراری بدون تفاوت چشمگیری در میزان مرگ‌ومیر و پنومونی مرتبط بود [۲۴]. به نظر می‌رسد که تجویز پروفیل‌اکتیک داکسی‌سایکلین علاوه بر کاهش شدت ناتوانی پس از استروک ایسکمیک، در پیشگیری از عفونت‌ها در این بیماران نیز مؤثر باشد.

در مطالعه‌ی حاضر، در مجموع ۳ مورد عارضه‌ی دیس‌پپسی و ۲ مورد عارضه‌ی اسهال در گروه تحت درمان با داکسی‌سایکلین گزارش شد. دیس‌پپسی ناشی از دارو وضعیتی خودمحدودشونده است و می‌توان از آن پیشگیری کرد. مشاوره‌ی مناسب راجع به روش مصرف دارو برای پیشگیری از عوارض دارو، از جمله مصرف دارو با آب فراوان و عدم مصرف دارو قبل از خواب، در پیشگیری از



بعثت برای پشتیبانی و همکاری در طول دوره‌ی مطالعه اعلام می‌کنند.

### تضاد منافع

مقاله‌ی حاضر هیچ‌گونه تضاد منافی برای نویسندگان نداشته است.

### ملاحظات اخلاقی

این مطالعه به تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان با شناسه‌ی IR.UMSHA.REC.1401.317 رسیده است. همچنین، در سامانه‌ی ملی ثبت کارآزمایی‌های بالینی با کد IRCT20120215009014N432 ثبت شده است. ضمناً از همه‌ی بیماران حاضر در مطالعه رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه دریافت شد.

### سهم نویسندگان

نویسنده‌ی اول (پژوهشگر اصلی): ارائه‌ی طرح اولیه و نظارت بر اجرای پروژه، تدوین بخش‌های مختلف طرح، ویرایش علمی مقاله (۳۵ درصد)؛ نویسنده‌ی دوم (پژوهشگر اصلی): تدوین پروپوزال، جمع‌آوری داده‌ها، تفسیر نتایج، مرور مقاله (۲۵ درصد)؛ نویسنده‌ی سوم (پژوهشگر اصلی): مشارکت در تدوین بخش‌های مختلف طرح، تفسیر نتایج، مشارکت در نگارش مقاله (۱۵ درصد)؛ نویسنده‌ی چهارم (پژوهشگر همکار): مسئول مکاتبات، آنالیزور و تحلیلگر آماری طرح، تدوین بخش روش‌شناسی، نگارش مقاله (۲۵ درصد).

### حمایت مالی

دانشگاه علوم پزشکی همدان از این مطالعه حمایت مالی کرده است.

عوارض آن مؤثر است [۲۵]. داکسی‌سایکلین دارویی است که به‌خوبی جذب می‌شود، نیمه‌ی عمر سرم برابر با ۱۸ تا ۲۲ ساعت دارد، در صورت وجود نارسایی کلیوی یا کبدی به تنظیم دز نیازی ندارد، تنها عوارض جانبی عمده‌ی آن عوارض گوارشی و پوستی است و تداخلات دارویی آن رایج نیست. این دارو علاوه بر تأثیر در بسیاری از ارگان‌سیم‌ها از جمله باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی، به نظر می‌رسد که برخی از خواص ضدالتهابی بالقوه مفید بالینی را نیز دارد [۲۶].

### نتیجه‌گیری

در بیماران مبتلا به استروک ایسکمیک، تجویز داکسی‌سایکلین به مدت ۷ روز و هر ۱۲ ساعت به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم بدون ایجاد عوارض چشمگیر باعث کاهش اختلالات نورولوژیک و بهبود پیامد بالینی بیماران طی یک و سه ماه بعد از درمان می‌شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان به شماره‌ی ۱۴۰۱۰۵۰۴۳۲۴۴ است. نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از معاون تحقیقات و فناوری دانشگاه و واحد توسعه و تحقیقات بالینی بیمارستان

## REFERENCES

- Murphy SJ, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Medicine*. 2020;**48**(9):561-6. PMID: 32837228 DOI: 10.1016/j.mpmed.2020.06.002
- Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. *Circulation Research*. 2017;**120**(3):439-48. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413
- Runchey S, McGee S. Does this patient have a hemorrhagic stroke?: clinical findings distinguishing hemorrhagic stroke from ischemic stroke. *Jama*. 2010;**303**(22):2280-6. DOI:10.1001/jama.2010.754
- Pandya RS, Mao L, Zhou H, Zhou S, Zeng J, Popp AJ, Wang X. Central nervous system agents for ischemic stroke: neuroprotection mechanisms. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2011;**11**(2):81-97. PMID: 21521165 DOI: 10.2174/187152411796011321
- Adeoye O, Hornung R, Khatri P, Kleindorfer D. Recombinant tissue-type plasminogen activator use for ischemic stroke in the United States: a doubling of treatment rates over the course of 5 years. *Stroke*. 2011;**42**(7):1952-5. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.612358
- Weinberg JM. The anti-inflammatory effects of tetracyclines. *Cutis*. 2005;**75**(4 Suppl):6-11. PMID: 15916224
- Domercq M, Matute C. Neuroprotection by tetracyclines. Trends in pharmacological sciences. 2004;**25**(12):609-12. DOI: 10.1016/j.tips.2004.10.001
- Samartzis EP, Fink D, Stucki M, Imesch P. Doxycycline reduces MMP-2 activity and inhibits invasion of 12Z epithelial endometriotic cells as well as MMP-2 and-9 activity in primary endometriotic stromal cells in vitro. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;**17**(1):1-10. DOI: 10.1186/s12958-019-0481-z
- Smith CJ, Heal C, Vail A, Jeans AR, Westendorp WF, Nederkoorn PJ, et al. Antibiotic class and outcome in post-stroke infections: an individual participant data pooled analysis of VISTA-Acute. *Front Neurol*. 2019;**10**:504. DOI: 10.3389/fneur.2019.00504
- Bostanci N, Akgül B, Tsakanika V, Allaker R, Hughes F, McKay I. Effects of low-dose doxycycline on cytokine secretion in human monocytes stimulated with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Cytokine*. 2011;**56**(3):656-61. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.08.039
- Clemens DL, Duryee MJ, Sarmiento C, Chiou A, McGowan JD, Hunter CD, et al. Novel antioxidant properties of doxycycline. *Int J Mol Sci*. 2018;**19**(12):4078. DOI: 10.3390/ijms19124078
- Lamp I, Boaz M, Gilad R, Lorberboym M, Dabby R, Rapoport A, et al. Minocycline treatment in acute stroke: an open-label, evaluator-blinded study. *Neurology*. 2007;**69**(14):1404-10. DOI: 10.1212/01.wnl.00002774.87.04281.db
- Cerisano G, Buonamici P, Valenti R, Sciagra R, Raspanti S, Santini A, et al. Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodelling: the TIPTOP trial. *European heart journal*. 2014;**35**(3):184-91. DOI: 10.1093/eurheartj/eh420
- Widerøe M, Havnes MB, Morken TS, Skranes J, Goa PE, Brubakk AM. Doxycycline treatment in a neonatal rat model of hypoxia-ischemia reduces cerebral tissue and white matter injury: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *European Journal of Neuroscience*. 2012;**36**(1):2006-16. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2012.08114.x
- Fathy HA, Soliman AM, Lotfy SM. The Role of Serum Matrix Metalloproteinase-9 as a Prognostic Biomarker for Short-Term Outcome in Acute Ischemic Stroke. Zagazig University Medical Journal. 2023;**29**(6):1506-14. DOI:10.21608/zumj.2023.222211.2823
- Modheji M, Olapour S, Khodayar MJ, Jalili A, Yaghoobi H. Minocycline is more potent than tetracycline and doxycycline in inhibiting MMP-9 in vitro. *Jundishapur Journal Of Natural Pharmaceutical Products*. 2016;**11**(2). [Link]
- Axisa B, Loftus IM, Naylor AR, Goodall S, Jones L, Bell PR, et al. Prospective, randomized, double-blind trial investigating the effect of doxycycline on matrix metalloproteinase expression within atherosclerotic carotid plaques. *Stroke*. 2002;**33**(12):2858-64. DOI: 10.1161/01.STR.0000038098.04291.F6
- Pires PW, Rogers CT, McClain JL, Garver HS, Fink GD, Dorrance AM. Doxycycline, a matrix metalloprotease

- inhibitor, reduces vascular remodeling and damage after cerebral ischemia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* . 2011;**301**(1):H87-97. DOI: [10.1152/ajpheart.01206.2010](https://doi.org/10.1152/ajpheart.01206.2010)
19. Clark WM, Lessov N, Lauten JD, Hazel K. Doxycycline treatment reduces ischemic brain damage in transient middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Mol Neurosci*.1997;**9**:103-8. DOI: [10.1007/BF02736854](https://doi.org/10.1007/BF02736854)
  20. Reasoner DK, Hindman BJ, Dexter F, Subieta A, Cutkomp J, Smith T. Doxycycline reduces early neurologic impairment after cerebral arterial air embolism in the rabbit. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1997;**87**(3):569-76. DOI: [10.1097/00000542-199709000-00017](https://doi.org/10.1097/00000542-199709000-00017)
  21. Jiang Y, Zhu J, Wu L, Xu G, Dai J, Liu X. Tetracycline inhibits local inflammation induced by cerebral ischemia via modulating autophagy. *PloS one*. 2012;**7**(11): e48672. DOI: [10.1371/journal.pone.0048672](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048672)
  22. Fan X, Lo EH, Wang X. Effects of minocycline plus tissue plasminogen activator combination therapy after focal embolic stroke in type 1 diabetic rats. *Stroke*. 2013;**44**(3):745-52. DOI: [10.1161/STROKEAHA.111.000309](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000309)
  23. Seleem M. Benefit of Doxycycline Therapy in Acute St segment Elevation myocardial Infarction with Left Ventricular Dysfunction treated with primary percutaneous coronary intervention (PPCI). *American Journal of Research Communication*.2015;**3**(11):55-68. [\[Link\]](#)
  24. Wang Q, Wu ZY, Tang HL, Yi ZM, Zhai SD. The efficacy and safety of prophylactic antibiotics for post-acute stroke infection: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;**89**(3):946-55. DOI:[10.1111/bcp.15646](https://doi.org/10.1111/bcp.15646)
  25. Shelat V, Seah M, Lim K. Doxycycline induced acute erosive oesophagitis and presenting as acute dysphagia. *J Assoc Physicians India*. 2011;**59**(1):57-9. [\[Link\]](#)
  26. Holmes NE, Charles PG. Safety and efficacy review of doxycycline. *Clinical Medicine Therapeutics*. 2009;**1**: CMT. S2035. DOI: [10.4137/CMT.S2035](https://doi.org/10.4137/CMT.S2035)