

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فصلنامه علمی - پژوهشی علوم طبی دانشگاه خاتم النبیین (ص)

دانشکده‌های علوم طبی

سال هشتم، شماره سیزدهم، خزان ۱۴۰۲

شناسه

صاحب امتیاز: دانشگاه خاتم النبیین (ص)

مدیرمسئول: حسین رضایی

سردبیر: داود حسینی

هیأت تحریریه

پوهنوال حمیدالله راسخ	هیأت علمی دپارتمنت میکروبیولوژی، دانشکده فارمسی دانشگاه کابل
دکتر سیدحسین موسوی	مرکز تحقیقات علوم طبی پوهنتون غالب
دکتر خانعلی محمدی	عضو هیأت علمی دانشکده طب دانشگاه خاتم النبیین (ص)
دکتر محمدلطیف نظری	عضو هیأت علمی دانشکده طب دانشگاه خاتم النبیین (ص)
دکتر حسین رحیمی	عضو هیأت علمی دانشکده تکنولوژی طبی دانشگاه خاتم النبیین (ص)
آدم‌خان علی‌پور	عضو هیأت علمی دانشکده تکنالوژی طبی دانشگاه خاتم النبیین (ص)
میثم سجادی	عضو هیأت علمی دانشکده تکنالوژی طبی دانشگاه خاتم النبیین (ص)
محمدحسین صداقت	دانش آموخته ارشد میکروب شناسی پزشکی دانشگاه تربیت مدرس
مرتضی حیدری	عضو دپارتمنت فیزیولوژی و آناتومی دانشگاه خاتم النبیین (ص)
دکتر امید عزیزی	عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه
دکتر رویا شریفی	عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران
دکتر محمدحسین صالحی	عضو هیأت علمی دانشکده طبی دانشگاه کابل

ویراستار فنی: مرتضی حیدری

صفحه‌آرا و طراح جلد: مجتبی احمدی

آدرس: دانشگاه خاتم النبیین (ص)، سرک دارالامان، کابل، افغانستان

تلفن: ۰۷۰۶۷۲۹۱۹۳

وبسایت: www.knu.edu.af

ایمیل: KJMS@knu.edu.af

ISSN: ۲۹۵۷-۶۳۴۲

یادداشت: هر گونه استفاده از محتویات این فصلنامه، تنها با ذکر منبع مجاز است.

مجله در ویرایش صوری و محتوایی مقالات مختار است.

فهرست مطالب

- ۷..... بررسی شیوع سکنه مغزی در سرویس اعصاب و روان شفاخانه تدریسی علی آباد طی شش ماه اول سال ۱۴۰۲.....
- ۱۵..... بررسی شیوع بروسلوز در افراد مراجعه کننده به شفاخانه کیور در نیمه اول سال ۱۴۰۲.....
- ۲۳..... وایروس تب خونریزی دهنده کریمه کنگو: ساختار، چرخه زندگی، راه انتقال، روش های تشخیص، تداوی و واکسیناسیون.....
- ۳۵..... تحریک عمقی مغز: رویکردی جدید و بالقوه برای مدیریت همزمان درد، بی خوابی، و سندرم افسردگی: مروری روایتی.....
- ۵۱..... نوآوری های انتقال جن در راستای تقویت ایمنی زیستی در تداوی های جنی.....
- ۵۹..... گلیکوزاسیون پروتئین ها و تأثیر محصولات نهایی گلیکوزیون در عوارض دیابت.....

سخن آغازین

با سلام و احترام به تمامی پژوهشگران، استادان و دانشجویان گرامی،

فصلنامه علمی-پژوهشی علوم طبی دانشگاه خاتم النبیین(ص) در ادامه مسیر پرچالش و پویای خود، با افتخار شماره جدیدی را به مخاطبان عزیز تقدیم می‌کند. این نشریه به‌عنوان پلی میان علم و عمل، سعی دارد تا آخرین دستاوردهای علمی و پژوهشی در حوزه علوم طبی را معرفی کرده و فضایی مناسب برای تبادل نظر و تجربیات فراهم آورد.

در دنیای امروز، علوم طبی با چالش‌های جدید و متنوعی روبه‌رو است که نیازمند رویکردهای نوآورانه و بین‌رشته‌ای می‌باشد. به همین دلیل، ما بر آنیم که با گردآوری مقالات پژوهشی، نقدهای علمی و مرورهای نظام‌مند، فضایی مناسب برای گسترش دانش و ارتقاء کیفیت تحقیقات ایجاد کنیم. این فصلنامه به‌عنوان منبعی معتبر در حوزه علوم طبی، ضمن پایبندی به اصول اخلاق پژوهش، به دنبال انتشار مقالاتی است که نه تنها از کیفیت علمی بالایی برخوردارند، بلکه می‌توانند در سیاست‌گذاری‌ها و تصمیم‌گیری‌های کلان تأثیرگذار باشند.

در این شماره، به موضوعاتی همچون پیشرفت‌های تکنولوژیک در روش‌های تشخیصی، تداوی و تحقیقات اپیدمیولوژیک در علوم طبی پرداخته‌ایم. این مباحث، که به‌طور مستقیم با چالش‌های کنونی جامعه مرتبط هستند، می‌توانند گام‌های مؤثری در بهبود سلامت عمومی و ارتقاء کیفیت زندگی افراد بردارند.

در پایان، از تمامی نویسندگان و پژوهشگران عزیز که با تلاش‌های خستگی‌ناپذیر خود ما را در این مسیر همراهی می‌کنند، سپاسگزاری می‌کنیم. امید است این فصلنامه بتواند به‌عنوان مرجعی معتبر و مفید در حوزه علوم طبی شناخته شود و زمینه‌ساز همکاری‌های بیشتر بین پژوهشگران و دانشگاهیان باشد.

با آرزوی موفقیت و پیشرفت برای همه شما،

سردبیر فصلنامه علمی-پژوهشی علوم طبی دانشگاه خاتم النبیین(ص)

Investigation of the prevalence of stroke in the neurology and psychiatric service of Aliabad teaching hospital during the 2023

Sayed Hussain Amiri^{*1}, Abdul Wahab Azimi¹, Sayed Mussa Danish¹

1. Faculty of Pharmacy, Shafa institute of higher education, Kabul of Afghanistan

Abstract

Introduction and purpose: Stroke is the third most common cause of death in developing and developed countries and the most common debilitating neurological disease. Today, several risk factors for stroke are known. Lifestyle, risk factors, high blood pressure, diabetes, place of residence, which is variable in different cultures and countries. This study was designed with the aim of determining the frequency of strokes and their main risk factors in patients referred to the neurology and psychiatric service of the Aliabad teaching hospital in Kabul in 2023.

Methods and Material: In this descriptive cross-sectional study, the files of 678 patients admitted to the neurology department of the Aliabad Teaching Hospital in Kabul city, who were diagnosed with stroke based on clinical symptoms, CT-Scan and MRI during the 2023, It was checked. Their information was extracted in order to complete the compiled checklist such as age, sex, place of residence, type of stroke and its main risk factors, including history of previous stroke, high blood pressure, and heart disease. The relevant data were analyzed with SPSS 27 software after data collection.

Results: Among 678 patients, 357 were men and 321 were women. In terms of age group, 30% were in the age group of 65 to 74 years, 25% in the age group of 55 to 64 years, and 15% in the age group of 45 to 54 years, with an average age of 63 years. In terms of the type of stroke, 380 patients had ischemic stroke and 298 patients had hemorrhagic stroke, among which ischemic stroke was the most frequent.

Conclusion: This study showed that men have more strokes than women. There is also an increasing trend in the incidence of stroke among young adults, most of which can be attributed to risk factors, lifestyle and place of residence, gender and smoking. Among the common risk factors, heart diseases are higher in the urban population, the prevalence of high blood pressure, and the ischemic type is more than the hemorrhagic type. Also, high blood pressure, having a family history of stroke and heart disease are more common in patients with repeated attacks.

Key words: stroke, risk factors, heart diseases, cerebral ischemic stroke, hemorrhagic stroke and Aliabad Hospital

بررسی شیوع سکته مغزی در سرویس اعصاب و روان

شفاخانه تدریسی علی آباد طی شش ماه اول سال ۱۴۰۲

سید حسین امیری^{۱*}، عبدالوهاب عظیمی^۱، سید موسی دانش^۱

۱. پوهنځی فارمسی، موسسه تحصیلات عالی شفا، کابل، افغانستان

چکیده

مقدمه: سکته مغزی (Brain Stroke) سومین علت مرگ و میر بعد از امراض قلبی و سرطان می‌باشد. سبک زندگی، عوامل خطر، فشار بالای خون، مرض دیابت، محل زندگی که در فرهنگ‌ها و کشورهای جهان متفاوت است. این مطالعه با هدف تعیین فراوانی سکته‌های مغزی و عوامل خطر اصلی آن‌ها در افراد مراجعه کننده به سرویس اعصاب و روان شفاخانه تدریسی علی آباد شهر کابل در سال ۱۴۰۲ انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی-مقطعی اطلاعات پرونده‌های تمامی ۶۷۸ مریض بستری در سرویس اعصاب و روان شفاخانه تدریسی علی آباد شهر کابل که برای آنان تشخیص سکته مغزی بر اساس علایم کلینیکی، CT-Scan و MRI در طی نیمه اول سال ۱۴۰۲ گذاشته شده بود، بررسی گردید. اطلاعات آنان در جهت تکمیل چک لیست تدوین شده نظیر سن، جنس، محل زندگی، نوع سکته مغزی و عوامل خطر اصلی آن شامل سابقه ابتلا سکته مغزی گذشته یا قلبی، بالا بودن فشار خون و ابتلا به امراض قلبی استخراج گردید. اطلاعات مربوطه پس از گردآوری با نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: از بین ۶۷۸ مریض، ۳۵۷ نفر مرد و ۳۲۱ نفر زن بودند. از نظر گروه سنی ۳۰٪ در رده سنی ۶۵ تا ۷۴ سال، ۲۵٪ در ۵۵ تا ۶۴ سال و ۱۵٪ در ۴۵ تا ۵۴ سال، با میانگین سنی ۶۳ سال قرار داشتند. از نظر نوع سکته مغزی، ۳۸۰ مریض به سکته مغزی ایسکمیک و ۲۹۸ مریض به نوع هموراژیک مبتلا بودند که در این بین، سکته مغزی ایسکمیک بیشترین فراوانی را به خود اختصاص داد.

بحث و نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که مردان نسبت به زنان به سکته مغزی بیشتر مبتلا هستند. همچنان روند افزایشی در بروز سکته مغزی در میان بزرگسالان جوان مشاهده شد که اکثر موارد می‌تواند متناسب به عوامل

خطر، سبک زندگی و محل زندگی، جنس و استعمال دخانیات باشند. از بین عوامل خطر شایع، امراض قلبی در جمعیت شهری بالاتر است شیوع بالا بودن فشار خون، و نوع ایسکمیک بیشتر از نوع هموراژیک است. **واژه‌های کلیدی:** سکته مغزی، عوامل خطر، امراض قلبی، سکته ایسکمیک مغزی، سکته هموراژیک و شفا خانه علی آباد.

هموراژیک داخل مغزی در بین جوانان تا ۴۰٪ وجود داشته است (۵). از همه اولتر سکتته‌های مغزی گزارش شده در حدود ۱۰-۱۵٪ نزد جوانان بزرگ سال رخ می‌دهد (۶،۷).

در هر کشوری میزان مرگ و میر سکتته مغزی بسته به طبقه اجتماعی و منطقه جغرافیایی افراد متفاوت است (۸). در کشورهای صنعتی شیوع سکتته مغزی ۵ در ۱۰۰۰ نفر جمعیت است (۹). اما در کشورهای درحال توسعه در حدود ۵-۱۰ نفر در ۱۰۰۰ نفر جمعیت است. باوجود مطالعات فراوان اپیدمیولوژیک هنوز درحال توسعه اندک است (۹). در بررسی‌های اخیر راجع به تفاوت بین زنان و مردان، به جز در چند مطالعه که اندازه نمونه کوچک و نتایج ضعیفی داشتند، در مجموع وقوع سکتته مغزی در مردان ۳۳٪ بیشتر از زنان بوده است (۹). براساس مطالعات انجام شده در ۱۶ جمعیت اروپایی و دو جمعیت آسیایی میزان شیوع سکتته‌های مغزی در بین مردان و زنان به ترتیب ۱۹۸-۴۷ و ۲۵۸-۱۰۱ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال گزارش شده است (۱۰). با در نظر گرفتن هزینه‌های ناشی از اشتغال تخت‌های شفا خانه، هزینه‌های مربوط به توانبخشی و اصلاح عوارض ناشی از سکتته‌های مغزی می‌توانا گفت که حوادث عروقی-مغزی از معضلات بسیار مهم اجتماعی در سراسر جهان به‌شمار می‌آیند (۱۱). مطالعات بسیار زیادی در مورد عوامل خطر مرتبط یا سکتته‌های مغزی انجام شده است. تقریباً تمامی آن‌ها در نقش دیابت شیرین، فشار خون بالا، سن،

۱. مقدمه

نظر به تعریف جهانی صحت پیشرفت سریع نشانه‌های کلینیکی اختلال موضعی (یا منتشر) در عملکرد مغزی، همراه با علائمی که در مدت ۲۴ ساعت یا بیشتر طول می‌کشد یا می‌تواند منجر به مرگ شود که علت آشکار دیگری جز منشا عروقی (عروقی) ندارد (۱).

امراض مغزی-عروقی دومین علت شایع مرگ در جهان هستند و به صورت جهانی ششمین علت بار امراض در دنیا را شامل می‌شوند که انتظار می‌رود در سال ۲۰۲۵ به چهارمین عامل برسند (۲). هر ساله بیش از ۵/۵ میلیون نفر در سطح جهان و هزاران نفر در افغانستان جان خود را بر اثر سکتته مغزی از دست می‌دهند که دو سوم از آمار جان باختگان مربوط به کشورهای درحال توسعه است (۳،۴). سکتته مغزی به طور سنتی به عنوان یک مریضی در نظر گرفته می‌شود که عمدتاً بر جمعیت مسن تاثیر می‌گذارد. با این حال، برخی از روند‌های نگران‌کننده وجود دارد که حاکی از افزایش قابل توجه در بروز سکتته مغزی در نزد افراد جوان است. در سراسر جهان، بیش از دو میلیون جوان دچار سکتته مغزی ایسکمیک می‌شود. از نظر تعریف در نزد جوانان در زمینه سکتته مغزی، ادبیات محدودیت سن پایین و بالا تغییر وجود داشت. برخی مطالعات به این جمعیت بین ۱۸ و ۵۰ سال می‌گویند، در حالی که دیگران آن را بین ۱۸ و ۴۵ سال تعریف می‌کنند. در طول دهه گذشته، افزایش مشهود سکتته مغزی زیر عنکبوتیه و

هایپرلیپدیمی (هایپرکلسترولمی) و سیکرت کشیدن متفق القول هستند (۱۲). در بعضی از تحقیقات از عواملی مانند وضعیت اقتصادی اجتماعی، هایپرانسولیمی، پروتئینوری، چاقی (۱۳) و روش زندگی و ورزش نیز به عنوان عوامل خطر منجر به سکته‌های مغزی یاد شده است (۱۴). بنابر گزارش فرری و همکاران در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۱ به طور کلی شیوع سکته‌های مغزی در مناطق شهری در مقایسه با مناطق روستایی بالاتر است و به طور قابل توجهی سطوح ناتوانی و وابستگی در نجات یافته‌گان از سکته مغزی در مناطق شهری بالاتر است (۱۱). مقایسه شیوع حوادث عروقی-مغزی و فاکتورهای خطر و مرگ و میرهای متعاقب آن در جمعیت‌های کشورهای مختلف آن تنوع جغرافیایی قابل ملاحظه‌ای را نشان می‌دهند (۱۵). لذا نتایج حاصل از مطالعات انجام شده در سایر کشورهای جهان لزوماً قابل تعمیم و بسط به کشور ما نیست. با توجه به اهمیت حوادث عروقی-مغزی و شناخت عوامل مستعد کننده آن هدف این مطالعه بررسی عوامل خطر مرتبط با سکته‌های مغزی در مبتلایان به حوادث عروقی-مغزی مراجعه کننده به شفاخانه تدریسی علی آباد شهر کابل می‌باشد.

۲. روش‌ها

این مطالعه از نوع توصیفی-مقطعی می‌باشد که طی آن کلیه پرونده‌های مریضان بستری در شفاخانه تدریسی علی آباد شهر کابل در جریان شش ماه اول ۱۴۰۲ به تعداد ۱۲۲۶ مریض مراجعه کرده بود. از این

جمله ۶۷۸ تا مبتلا به سکته مغزی تشخیص داده شده است. این تشخیص براساس علایم کلینیکی، سی تی سکن و ام آر آی صورت گرفته است. سکته مغزی در این مطالعه به انواع سکته ایسکمیک (ترومبوتیک و آمبولیک) و سکته هموراژیک (خونریزی داخل مغزی و زیر عنکبوتیه) تقسیم شدند. پس از انتخاب پرونده‌های مورد نظر اطلاعاتی در جهت تکمیل چک لیست تدوین شده، استخراج گردید. چک لیست شامل اطلاعات کلی نظیر سن، جنس و محل زندگی و نیز نوع سکته مغزی و عوامل خطر اصلی آن بود که شامل: سابقه ابتلا به سکته مغزی در گذشته، بالا بودن فشار خون، دیابت شیرین، کشیدن سگرت، دیس‌لیپیدمی و سابقه ابتلا به امراض قلبی می‌باشد. اطلاعات بدست آمده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS 27 تجزیه و تحلیل گردید.

۳. نتایج

از میان افراد که در طی شش ماه اول سال ۱۴۰۲ با تشخیص سکته مغزی در شفاخانه تدریسی علی آباد بستری شده بود ۶۷۸ فرد واجد شرایط لازم مورد بررسی در این مطالعه انتخاب شدند. این افراد در گروه‌های سنی ۱۵-۲۴ سال (۱٪)، ۲۵-۳۴ سال (۱٪)، ۳۵-۴۴ سال (۵٪)، ۴۵-۵۴ سال (۱۵٪)، ۵۵-۶۴ سال (۲۵٪)، ۶۵-۷۴ سال (۳۰٪) و بالاتر از ۷۵ سال (۲۳٪) با میانگین سنی ۶۳ سال بودند. از این بین به تعداد ۳۵۷ مریض (۷/۵۲) مرد و ۳۲۱ بیمار (۴۷/۳٪) زن بودند. در ۶۷۸ از افراد ۳۸۰ مریض (۵۶٪) ایسکمیک و ۲۹۸ مریض (۴۴٪) از نوع هموراژیک

۴. بحث

در این مطالعه که روی پرونده مریمان بستری در شفاخانه تدریسی علی آباد شهر کابل در جریان شش ماه اول ۱۴۰۱ به تعداد ۱۲۲۶ مریم مراجع کرده بود. از این جمله ۳/۵۵٪ مریم مبتلا به سکتة مغزی بودند که با فراوانی ذکر شده در مراجع مطابقت دارد (۲). فراوانی ابتلا به انواع سکتة مغزی در ۵۶٪ ایسکمیک و در ۴۴٪ از تن از مریمان از نوع هموراژیک بود که با مطالعه که علیجان احمدی آهنگر و همکاران در سال ۱۳۸۸-۱۳۹۰ در شفاخانه آیت الله روحانی بابل روی ۶۵ بیمار انجام شده بود نیز مطابقت دارد. همچنان در مطالعه‌ای که در ولایت گیلان ایران در سال‌های ۱۳۷۷-۱۳۷۵ انجام شده است مشابه مطالعه ما نسبت سکتة‌های ایسکمیک به هموراژیک در گروه سنی جوانان بزرگسال بیشتر بوده است و در بین سکتة‌های ایسکمیک نوع آمبولیک (۳۸٪) شایع‌تر از انواع دیگر بوده است. همچنین سکتة‌های ایسکمیک در زنان نسبت به مردان شایع‌تر است. در حالی که سکتة‌های هموراژیک در مردان بالعکس بود (۱۶). فراوانی نسبی ابتلا به سکتة مغزی که در رده گروه سنی ۶۵-۷۴ سال (۳۰٪)، ۵۵-۶۴ سال (۲۵٪)، ۵۴-۶۳ سال (۱۵٪)، و با میانگین سنی ۶۳ سال بود. و ۷/۵۲٪ مرد و ۳/۴۷٪ زن بودند. بیشترین فراوانی را رده سنی ۵۶-۷۴ سال (۳۰٪) تشکیل می‌دهد که با مطالعه که در اروپا (۱۷) و ایالت متحده (۱۰) و کشورهای عربی (۹) انجام شده است که همگی موید آنند که

بودند که بیشترین فراوانی را سکتة مغزی ایسکمیک داشت. نوعیت تشخیص سکتة مغزی CT-scan ۶۵۶ مریم (۸/۹۶٪) بیشترین فراوانی، MRI ۲۲ مریم (۲/۳٪) کمترین فراوانی را دارا بود. از نظر مکان وقوع سکتة مغزی، بیشترین تعداد افراد در ولایت کابل با ۳۱۹ نفر (۴۷/۱٪) ثبت شد، در حالی که ولایت بامیان ۶۳ بیمار (۹/۳٪) و سایر ولایات به ترتیب کمتر بودند. قابل ذکر است که بیشترین فراوانی در میان شهرنشینان مشاهده گردید. در خصوص سابقه سکتة مغزی، ۵۶۰ مریم (۸۲/۶٪) به عنوان نوع اولی و ۱۱۸ مریم (۱۷/۴٪) به عنوان نوع دومی شناسایی شدند. این بدین معناست که ۱۷ فیصد از افرادی که قبلاً سکتة مغزی را تجربه کرده بودند، احتمال دوباره مبتلا شدن به سکتة نوع دومی را داشتند. افراد با تشخیص سکتة قلبی در گروه‌های سنی مختلفی قرار داشتند: ۱٪ در رده سنی ۱۵ تا ۲۴ سال، ۱٪ در ۲۵ تا ۳۴ سال، ۵٪ در ۳۵ تا ۴۴ سال، ۱۵٪ در ۴۵ تا ۵۴ سال، ۲۵٪ در ۵۵ تا ۶۴ سال، ۳۰٪ در ۶۵ تا ۷۴ سال و ۲۳٪ بالای ۷۵ سال، با میانگین سنی ۶۳ سال. طبق نتایج به دست آمده از این مطالعه به تعداد ۳۷۵ مریم (۵۴/۴٪) بهبود یافتند و ۸۰ مریم (۱/۱۴) فوت شدند و ۲۰۹ بیمار (۵/۳۱) بدون تداوی رخصت شدند. بیشترین فراوانی را مریمان بهبود یافته دارا بود. اما به صورت عموم تعداد مریمان که بدون تداوی رخصت شده بود هم فراوانی زیادی را دارا بود که می‌تواند به دلایل امکانات ناکافی یا هم به دلایل ارزیابی بیشتر به جای دیگر منتقل شدند.

خطر این مریضی در میان مردان بیشتر می‌باشد که با مطالعه حاضر همخوانی دارد.

در مطالعه حاضر از نظر مکان وقوع سکته مغزی به ترتیب در ولایت کابل ۳۱۹ بیمار (۳٪/۴۷)، ولایت بامیان (۳٪/۹) و دیگر ولایات به ترتیب کمتر بودند. بیشترین فراوانی را شهر نشین‌ها دارا بودند. طبق مطالعات انجام شده توسط فرقالی و همکاران (۱۶) و فرری و همکاران (۱۱) در مصر، امریکای لاتین، هند و چین از نظر محل سکونت افراد، هم شیوع و هم بروز در جمعیت شهری بالاتر از جمعیت روستایی بوده است. در مطالعه فرقالی شیوع و بروز در جمعیت شهری به ترتیب ۵-۸ در ۱۰۰۰ و ۲-۶ در ۱۰۰۰ بالاتر از جمعیت روستایی ۵-۲ در ۱۰۰۰ و ۲-۳ در ۱۰۰۰ بود. در مطالعه حاضر نیز فراوانی سکته مغزی در جمعیت شهری بالاتر از روستایی بود. اما از نظر سکونت فیصدی شهر نشینی زنان بیش از مردان بود و در روستاییان، مردان بیش از زنان فراوانی داشت. در مطالعه حاضر دریافت گردید که ۶۱/۸۲٪ مریضان برای بار اول سکته مغزی نزدشان به وجود آمده بود و ۴/۱۷٪ سکته مغزی را برای بار دوم تجربه کردند که نشان دهنده (۱۷٪) امکان وقوع دوباره سکته مغزی را نشان می‌دهند. طبق مطالعه که در شفاخانه الرمادی شهر عراق در ۲۰۰۹ انجام شده است نوع تشخیص سکته مغزی با انجام CT-Scan و MRI صورت گرفته است که با مطالعه حاضر همخوانی دارد. طبق نتایج به دست آمده از این مطالعه به تعداد ۳۷۵ مریض بهبود یافتند و بعد از

تداوی رخصت شدند. ۸۰ مریض (۱۲) فوت و ۲۰۹ بیمار بدون تداوی رخصت شدند. بیشترین فراوانی را مریضان بهبود یافته تشکیل می‌دهد. مریضانی که بدون تداوی رخصت شده بودند، دارای فراوانی بالا بود. به دلایل امکانات ناکافی یا هم برای ارزیابی خوب تر و بیشتر به جای دیگر مراجعه کرده بودند.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که شیوع سکته مغزی در سرویس اعصاب و روان شفاخانه تدریسی علی آباد (۳۰/۵۵٪) است که نشان دهنده فراوانی بالایی سکته مغزی است. همچنان روند افزایشی در بروز سکته مغزی در میان بزرگسالان جوان مشاهده می‌شود همان طور که اکثر موارد می‌تواند منتسب به عوامل خطر، سبک زندگی و محل زندگی، جنس و استعمال دخانیات باشند. پیامدهای سکته مغزی در بین جوانان بزرگسال وضعیت هشدار دهنده‌ای را ایجاد می‌کند که تاثیر قابل توجهی بر روی آن دارد. در این مطالعه نشان داده شد که مراجعه دوباره میضان با لوحه مجدد سکته مغزی مهم‌ترین عوامل خطر سکته مغزی در مقایسه با مریضان با اولین حمله بود که می‌تواند به خاطر فشار خون بالا، امراض قلبی و دیگر عوامل خطر سکته مغزی بوده باشند. با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد که کنترل فشار خون و امراض قلبی پس از اولین حمله سکته مغزی به طور موثری صورت نمی‌گیرد که این امر نیازمند بررسی‌های بیشتر می‌باشد.

1. Slot, K. B., Berge, E., Dorman, P., Lewis, S., Dennis, M., & Sandercock, P. (2008). Impact of functional status at six months on long term survival in patients with ischemic stroke: prospective cohort studies. *BMJ*, 336(7640), 376–379. in 0.71 seconds
2. Menken, M., Munsat, T. L., & Toole, J. F. (2000). The Global Burden of Disease Study. *Archives of Neurology*, 57(3), 418. in 0.52 seconds
3. Moosa, A., Osama, D., Alnidawi, F., Algillidary, S., Hussein, A., & Das, P. (2023). Risk factors, incidence, and outcome of stroke: A retrospective Cross-Sectional Hospital-Based study comparing young adults and elderly. *Cureus*. in 0.37 seconds
4. Currie, C. J., Morgan, C. L., Gill, L., Stott, N. C. H., & Peters, J. R. (1997). Epidemiology and costs of acute hospital care for cerebrovascular disease in diabetic and nondiabetic populations. *Stroke*, 28(6), 1142–1146. in 0.37 seconds
5. Hart, C. L., Hole, D. J., & Smith, G. D. (2000). The contribution of risk factors to stroke differentials, by socioeconomic position in adulthood: the Renfrew/Paisley Study. *American Journal of Public Health*, 90(11), 1788–1791 in 0.34 seconds
6. Pyörälä, M., Miettinen, H., Laakso, M., & Pyörälä, K. (1998). Hyperinsulinemia and the risk of stroke in healthy Middle-Aged men. *Stroke*, 29(9), 1860–1866. in 0.38 seconds
7. Rastenyte, D., Tuomilehto, J., Domarkiene, S., Cepaitis, Z., & Reklaitiene, R. (1996b). Risk factors for death from stroke in middle-aged Lithuanian men. *Stroke*, 27(4), 672–676. in 0.43 seconds
8. Kim, J., Thayabaranathan, T., Donnan, G. A., Howard, G., Howard, V. J., Rothwell, P. M., Feigin, V., Norrving, B., Owolabi, M., Pandian, J., Liu, L., Cadilhac, D. A., & Thrift, A. G. (2020). Global Stroke Statistics 2019. *International Journal of Stroke*, 15(8), 819–838. in 0.38 seconds
9. Badry, R., Farghaly, W., Nagiub, H., Shehata, G., Rageh, T., Makhloof, A., Hamed, N. a. E., & Mawgood, A. A. (2013). Epidemiology of nonfatal stroke and transient ischemic attack in Al-Kharga District, New Valley, Egypt. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1785 in 0.44 seconds
10. Lotti, M., & Aminoff, M. J. (2015). Evaluating suspected work-related neurologic disorders (clinical diagnosis). *Handbook of Clinical Neurology*, 9–21. in 0.38 seconds
11. Ferri, C. P., Schoenborn, C., Kalra, L., Acosta, D., Guerra, M., Huang, Y., Jacob, K. S., Rodriguez, J. J. L., Salas, A., Sosa, A. L., Williams, J. D., Liu, Z., Moriyama, T., Valhuerdi, A., & Prince, M. J. (2011). Prevalence of stroke and related burden among older people living in Latin America, India and China. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 82(10), 1074–1082. in 0.54 seconds
12. Ghandehari K, Izadi-Mood Z. Khorasan stroke registry: analysis of 1392 stroke patients. *Arch Iran Med* 2007; 10(3): 327-34. in 0.44 seconds
13. Shamsaee, M. H., Tavangar, A., Chitsaz, A., Akbari, M., & Saadatnia, M. (2012, February 20). Epidemiologic Evaluation and Seasonal Variations of Stroke Risk Factors among Patients with First and Recurrent Stroke. in 0.38 seconds
14. Elliott, J., & Smith, M. (2010). The acute management of intracerebral hemorrhage. *Anesthesia & Analgesia*, 110(5), 1419–1427. in 0.33 seconds
15. Ahangar, A. A., Khafri, S., Mostafazadeh, M., & Motavalli, M. (2013). Risk factors for strokes in patients 15-45 years old admitted at Ayatollah Roohani Hospital in Babol, Iran. . . ResearchGate. in 0.39 seconds
16. Badry, R., Farghaly, W., Nagiub, H., Shehata, G., Rageh, T., Makhloof, A., Hamed, N. a. E., & Mawgood, A. A. (2013b). Epidemiology of nonfatal stroke and transient ischemic attack in Al-Kharga District, New Valley, Egypt. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1785. in 0.45 seconds
17. Putaala, J., Yesilot, N., Waje-Andreassen, U., Pitkaniemi, J., Vassilopoulou, S., Nardi, K., Odier, C., Hofgart, G., Engelter, S., Burow, A., Mihalka, L., Kloss, M., Ferrari, J., Lemmens, R., Coban, O., Haapaniemi, E., Maaijwee, N., Rutten-Jacobs, L., Bersano, A., . . . Tatlisumak, T. (2012). Demographic and geographic vascular risk factor differences in European young adults with ischemic stroke. *Stroke*, 43(10), 2624–2630. in 0.46 seconds.

Investigating the prevalence of brucellosis in patients referred to Cure hospital in the first half of 1402

Mousa Bashir^{1*}, Muhammad Mukhtar Kashifi¹ Hussain Amiri¹

1. Department of Public Health, Faculty of Medicine, Khatam Al-Nabieen University, Kabul. Afghanistan

Abstract

Introduction: Brucellosis is a disease and a major health problem in third world and developing countries, which is transmitted to the human body through contaminated animals and dairy products. The aim of the present study is to investigate the prevalence of brucellosis in patients referred to Cure hospital in the first half of 1402.

Materials and Methods: This is a cross-sectional-descriptive study. In this study, the files of all the patients who referred to the Cure Hospital in Kabul, Afghanistan during the first half of 1402 were collected and all of them were examined. A total of 1250 files were available, which were studied. The variables of the age of the clients and their gender were examined. Excel software was used to analyze the data.

Results: In this study, 1,250 files were reviewed, leading to the investigation of 418 cases suspected of brucellosis. Serological tests confirmed brucellosis in 170 patients, comprising 115 women (67.6%) and 55 men (32.3%). Among the women, the majority (34.7%) were aged 16 to 30, while for men, the largest group (40%) was aged 46 to 60. Overall, the findings indicated a higher prevalence of brucellosis in younger women and middle-aged men.

Conclusion: This study shows that the prevalence of brucellosis among women is higher than men. The highest prevalence is in the age group of 16-30 in women and the highest prevalence in men is in the age group of 46-60.

Keywords: Brucellosis, Zoonosis, Kabul, Afghanistan.

بررسی شیوع بروسلوز در افراد مراجعه کننده به شفاخانه کیور در نیمه اول سال ۱۴۰۲

موسی بشیر^{۱*}، بلال سلیمزی^۱، حسین امیری^۱

۱. دپارتمنت صحت عامه، پوهنچی طب معالجوی، دانشگاه خاتم النبیین (ص)، کابل، افغانستان

چکیده

مقدمه: بروسلوز یک بیماری و مشکل عمده صحتی در کشورهای جهان سوم و رو به توسعه می باشد که از طریق حیوانات و فرآورده های لبنی آلوده به بدن انسان منتقل می گردد. هدف مطالعه حاضر بررسی شیوع بروسلوزیس در مراجعه کنندگان به شفاخانه کیور می باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه یک مطالعه مقطعی-توصیفی می باشد که در آن دوسیه تمام امراجعه کنندگان (۱۲۵۰ دوسیه) به شفاخانه کیور در شهر کابل طی نیمه اول سال ۱۴۰۲ جمع آوری گردیده و مورد بررسی قرار گرفتند. متغیرهای سن مراجعه کنندگان و جنس آنها مورد بررسی قرار گرفت. جهت تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار اکسل استفاده شد.

نتایج: در این تحقیق از ۱۲۵۰ دوسیه پرونده ۴۱۸ مراجعه کننده که احتمال ابتلا به بروسلوز در آنها وجود داشت مورد بررسی قرار گرفت که در نتیجه ۱۷۰ مورد مبتلا به بروسلوز تشخیص داده شد. افراد مبتلا شامل ۱۱۵ زن (۶۷٪/۶) و ۵۵ مرد (۳۲٪/۳) می باشد. در میان زنان، اکثریت (۳۴٪/۷) در سنین ۱۶ تا ۳۰ سال بودند، در حالی که برای مردان، بزرگترین گروه (۴۰٪) در سنین ۴۶ تا ۶۰ سال بودند.

بحث و نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که شیوع بروسلوزیس در بین زنان بیشتر از مردان است. میزان شیوع در گروه سنی ۱۶-۳۰ در زنان و در مردان بیشترین شیوع در گروه سنی ۴۶-۶۰ قرار داشت.

واژه های کلیدی: بروسلوز، زئونوز، کابل، افغانستان.

۱. مقدمه

بروسلا کوکو باسیل گرم منفی بدون اسپور، بدون کپسول و غیر متحرک می‌باشد که انواع مختلف دارد (۱). بروسلاها رشد کندتر اما در محیط کشت brucella broth در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و پی‌اچ ۶ تا ۷ می‌تواند رشد بالایی داشته باشد. بروسلوزیس یک عفونت باکتریایی مشترک بین انسان و حیوانات می‌باشد که در اثر تماس مستقیم و یا غیر مستقیم انسان با حیوانات آلوده یا محصولات لبنی آلوده به باکتری بروسلا منتقل می‌شود. این عفونت در گذشته با نام‌هایی مانند تب مالت، تب مدیترانه‌ای، تب جبل‌الطارق، تب قبرس و تب ناپایدار شناخته می‌شد (۲). بروسلوزیس طیف وسیعی از تظاهرات کلینیکی دارد که اغلب از چند روز تا چند سال طول می‌کشد (۳). در انسان، این عفونت به ندرت کشنده است. اما به طور کلی ناتوان کننده است (۴). راه‌های انتقال مختلفی از جمله سیستم هاضمه، سیستم تنفسی، پوست و غشاهای مخاطی و همچنین تماس با مایعات بدن دارد. انتقال عفونت از حیوان به انسان عمدتاً از طریق مصرف گوشت خام و لبنیات صورت می‌گیرد. بروسلوزیس اغلب اشتباه تشخیص داده می‌شود که به نوبه خود منجر به امراض طولانی مدت می‌شود (۳). تشخیص بروسلوزیس به طور مستقیم (روش‌های باکتریولوژیکی و مالیکولی) و غیر مستقیم (روش‌های سرولوژیکی) می‌باشد. "استاندارد طلایی" برای تشخیص این عفونت، آزمایش مستقیم

باکتریولوژیکی است، یعنی کشت بروسلا جدا شده از مایعات یا انساج بدن می‌باشد. با این حال، برای از بین بردن مشکلات آزمایش باکتریولوژیکی، تکنیک‌های بیولوژیکی مالیکولی به طور امیدوارکننده‌ای برای شناسایی انواع مختلف گونه‌های بروسلا استفاده می‌شوند (۵).

یکی از ضروری‌ترین راهکارها برای ریشه کنی این عفونت استفاده از واکسیناسیون است. سال‌هاست که دو واکسین (B. abortus S19 و Rev1) موفق برای کنترل بروسلوز در جهان مورد استفاده قرار گرفته‌اند. اما هنوز هم معایبی مانند سقط جنین، حذف باکتری از حیوانات واکسینه شده و ایجاد عفونت در انسان وجود دارد (۶). هنوز واکسین کاملاً موثر و بی‌خطر برای انسان و حیوان به منظور پیشگیری از تب مالت وجود ندارد (۷، ۸). بهترین راه برای جلوگیری از ایجاد عفونت در انسان، پیشگیری از انتقال عفونت حیوانات است (۹). در کنیا، یمن و سوریه میزان ابتلا به تب مالت بالاست. در سال‌های اخیر، نقشه تب مالت در جهان به طرز چشمگیری تغییر کرده است. عوارض و مرگ و میر ناشی از عفونت باعث آسیب اقتصادی قابل توجهی در این کشورها می‌شود (۱۰). حتی با وجود اینکه چندین کشور پیشرفت قابل توجهی در کنترل عفونت داشته‌اند، در برخی از نقاط جهان، شواهدی مبنی بر ظهور کانون‌های جدید وجود دارد (۶).

برای تداوی بروسلوزیس معمولاً از ترکیب تتراسایکلین با ریفاپیسین به مدت ۶ هفته یا تداوی

نشخوارکنندگان کوچک شیوع عفونت را از ۲۵/۱ به ۷/۵ درصد کاهش دادند (۸، ۱۶، ۱۷). بروز و شیوع بروسلوزیس نه تنها در کشورهای مختلف بلکه در داخل یک کشور نیز می‌تواند متفاوت باشد. در مطالعه‌ای که در ایران انجام شده، بروز بروسلوزیس بین ۰/۷ تا ۴۱/۲۷۶ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده است (۱۸). مطالعات مختلف نیز گزارش داده‌اند که بروز تب مالت به فصل بستگی دارد. بیشترین شیوع این عفونت در فصل بهار و تابستان و کمترین آن در زمستان و خزان بوده است (۱۸-۲۰). شیوع بروسلوزیس در افغانستان نیز به دلیل پرورش حیوانات به طور غیر استندرد و نبود امکانات زیاد می‌باشد. به عنوان مثال، در دو منطقه از ولایت بامیان در سال ۲۰۱۱، ۵۰۰ مورد تب مالت گزارش شده است (۲۱). در ولایت هرات در سال ۲۰۲۲، تنها در طول هشت ماه ۴۴ مبتلا به بروسلوزیس به شفاخانه مراجعه کردند (۲۱). هدف این تحقیق بررسی شیوع بروسلوزیس در افراد مراجعه کننده به شفاخانه کیور می‌باشد.

۲. مواد و روش‌ها

این مطالعه به شیوه‌ای مقطعی و توصیفی انجام شده است. در این تحقیق، دوسیه‌های تمامی مراجعه‌کنندگان به شفاخانه کیور در نیمه اول سال ۱۴۰۲ جمع‌آوری و مورد بررسی قرار گرفت. در مجموع، ۱۲۵۰ دوسیه موجود بود که از میان آن‌ها، موارد مربوط به بروسلوزیس تفکیک گردید. پس از شناسایی ۴۱۸

جایگزین با فلوروکینولون یا کوتریموکسازول در ترکیب با ریفامپیسین استفاده می‌شود. ادویه باعث کاهش طول عفونت و جلوگیری از عود و عوارضی مانند آرتريت و اندوکاردیت می‌شود (۱۱).

بروسلوزیس سالانه تعداد زیادی از انسان‌ها و حیوانات را مبتلا می‌کند (۱۲). بر اساس گزارش سازمان صحت جهانی، شیوع عفونت در جهان بین ۰/۰۱ تا ۲۰۰ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر متغیر است. در بریتانیا، شیوع ۰/۳ در میلیون و در آلمان ۰/۰۳ در هر ۱۰۰۰۰۰ است (۱۳). شیوع جهانی بروسلوز ۱۵/۵۳ درصد برآورد شد. مطالعات نشان داده‌اند که شیوع بروسلوز در مردان بیشتر از زنان است. وضعیت شغلی و تفاوت‌های جنسیتی در دسترسی به مراقبت‌های صحیح به عنوان عوامل موثر بر این تنوع ذکر شده است (۱۴).

تب مالت انسانی در دهه گذشته به طور قابل توجهی تغییر کرده است در مقایسه با وضعیت آن در سال ۲۰۰۶. قلمرو اپیدمی آن به طور قابل توجهی گسترش یافته است، از ۵۳ کشور به حداقل ۹۷ کشور، از جمله ۱۸ کشور دیگر در اروپا، ۱۲ کشور در قاره امریکا، ۹ کشور در آسیا و چهار کشور در آفریقا (۱۵). شرق مدیترانه، شامل کشورهایمانند ایران، اردن، مصر، فلسطین، سوریه و لبنان، منطقه بومی تب مالت است. سالانه بیش از نیم میلیون نفر در این کشورها به تب مالت مبتلا می‌شوند (۱۶). مغولستان و تاجیکستان با واکسیناسیون انبوه حیوانات دوسالانه

جدول ۱. تعداد و فیصدی افراد مراجعه کننده

افراد مراجعه کننده	تعداد	فیصدی
مشکوک به ابتلا	۴۱۸	۳۳/۴۴٪
غیر مشکوک به ابتلا	۸۳۲	۶۶/۵۶٪
مجموع	۱۲۵۰	۱۰۰٪

جدول ۲. تعداد و فیصدی افراد مراجعه کننده بر اساس جنس

افراد مورد مطالعه	تعداد	فیصدی
مرد	۵۵	۳۲/۳٪
زن	۱۱۵	۶۷/۶٪
مجموع	۱۷۰	۱۰۰٪

جدول ۳. تعداد و فیصدی مردان مراجعه کننده بر اساس

گروه سنی

گروه سنی	تعداد	فیصدی
۱۶-۳۰	۹	۱۶/۳٪
۳۱-۴۵	۱۱	۲۰٪
۴۶-۶۰	۲۲	۴۰٪
۶۱-۷۵	۱۳	۲۳/۷٪
مجموع	۵۵	۱۰۰٪

جدول ۴. تعداد و فیصدی زنان مراجعه کننده بر اساس

گروه سنی

گروه سنی	تعداد	فیصدی
۱۶-۳۰	۴۰	۳۴/۷٪
۳۱-۴۵	۲۶	۲۲/۶٪
۴۶-۶۰	۳۶	۳۱/۳٪
۶۱-۷۵	۱۳	۱۱/۳۴٪
مجموع	۱۱۵	۱۰۰٪

دوسیه مشکوک به بروسلوزیس و همچنین دوسیه‌های ناقص، موارد ناقص حذف و دوسیه‌های مشکوک به طور جامع‌تری مورد ارزیابی قرار گرفتند. با استفاده از تست‌های سرولوژیک انجام شده، تعداد ۱۷۰ مورد مبتلا به بروسلوزیس شناسایی شد. سپس این دوسیه‌ها براساس متغیرهای سن، جنس و گروه سنی به دقت مورد تحلیل قرار گرفتند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار اکسل استفاده گردید.

۳. نتایج

در این تحقیق، ۱۲۵۰ دوسیه مورد بررسی دقیق قرار گرفت. از میان این پرونده‌ها، ۴۱۸ مورد که احتمال ابتلا به بروسلوزیس در آن‌ها وجود داشت (جدول ۱). تحلیل نتایج نشان داد که از میان ۴۱۸ نفر ۱۷۰ نفر به بروسلوزیس مبتلا هستند. از این تعداد، ۱۱۵ نفر (۶۷/۶٪) زن و ۵۵ نفر (۳۲/۳٪) مرد می‌باشد (جدول ۲). از نظر سن، بیشترین موارد مبتلا به بروسلوزیس در گروه سنی ۴۶-۶۰ سال ۲۲ مورد (۴۰٪) و کمترین موارد مربوط به گروه سنی ۱۶-۳۰ سال ۹ مورد (۱۶/۳٪) می‌باشد (جدول ۳). محدوده سنی خانم‌های مراجعه‌کننده بین ۱۶ تا ۷۵ سال بود و در این میان، ۴۰ نفر (۳۴/۷٪) در گروه سنی ۱۶ تا ۳۰ سال، ۲۶ نفر (۲۲/۶٪) در گروه ۳۱ تا ۴۵ سال، ۳۶ نفر (۳۱/۳٪) در گروه ۴۶ تا ۶۰ سال و ۱۳ نفر (۱۱/۳٪) در گروه ۶۱ تا ۷۵ سال قرار داشتند. بیشترین تعداد مبتلایان به بروسلوز در میان گروه سنی ۱۶ تا ۳۰ سال مشاهده شد (جدول ۴).

۴. بحث

در این تحقیق دوسیه های ۱۲۵۰مراجعه کننده در نیمه اول سال ۱۴۰۲ به شفاخانه کیور مورد بررسی قرار گرفت که از این میان در ۴۱۸ پرونده که احتمال ابتلا به بروسلوزیس وجود داشت و ۱۷۰ مورد عفونت بروسلوزیس داشتند. ۵۵ نفر مبتلایان مرد و ۱۱۵ نفر از مبتلایان زن بودند.

طبق تحقیقی که توسط Abo Shehada و همکاران در سال ۲۰۰۸ در کشور امریکا صورت گرفت ۳۰۰ نفر مبتلا به بروسلوزیس بالاتر از ۵ سال عمر داشتند مورد بررسی گرفته بود. ۵۶٪ را مرد و ۴۴٪ را در این تحقیق خانمها تشکیل می داد. این تحقیق از نظر جنسیت با تحقیق ما همخوانی ندارد. این اختلاف احتمالا به این دلیل می تواند باشد که در تحقیق حاضر خانمها ارتباط بیشتری با دام داشتند (۲۲). تحقیقی دیگری که توسط Aniyappanavar و همکاران در سال ۲۰۱۳ در برازیل انجام شده است ۲۱۹ نفر که بیشتر از ۱۰ سال عمر داشت مورد بررسی قرار گرفت. نتایج آنها نشان داده طبقه اناث با فیصدی ۵۵٪ بوده است. این تحقیق از نظر جنسیت با تحقیق ما همخوانی دارد (۲۳). مطالعه ای که توسط محمد رشاد و همکاران در سال ۱۳۷۹ هجری در ایران صورت گرفت ۱۲۰ نفر را تحت ارزیابی قرار داد. از این تعداد ۲۵٪ مردان و ۷۵٪ خانمها در گیر بودند. توزیع فراوانی بر حسب گروه های سنی بین ۱۵-۲۵ سال مردان ۵۶٪ و زنان ۴۴٪ بودند که این تعداد ۱۵٪ از کل مبتلایان را در بر گرفته و همچنین گروه های سنی بین ۲۵-۳۰ سال ۳۰٪ از کل مبتلایان را تشکیل می داد. این تحقیق از نظر جنسیتی

نسبتا با تحقیق ما همخوانی دارد ولی از نظر سنی با تحقیق ما همخوانی ندارد. ممکن است تفاوت فرهنگی و جغرافیایی و سطح سواد دو جامعه در این امر دخیل باشد (۲۴). مطالعه که توسط عابدی و همکاران در سال ۲۰۲۲ میلادی در ولایت هرات، افغانستان صورت گرفت، ۴۴ نفر مبتلا به تب مالت را مورد بررسی قرار دادند. توزیع فراوانی نمونه آماری تحقیق آنها بر حسب گروه های سنی ۹ تا ۳۰ سال، ۲۶ نفر (۵۹٪/۰۹) زن و ۱۸ نفر (۴۰٪/۹) مرد بودند که اکثر مبتلایان در این گروه قرار داشتند. در گروه سنی ۳۰ تا ۳۹ سال ۱۴ مورد (۳۱٪/۸۱) و در گروه سنی ۴۰ به بالا ۴ مورد (۹٪/۰۹) بودند (۲۱). این تحقیق از نظر جنسیتی نسبتا با تحقیق ما همخوانی دارد ولی از نظر سنی با تحقیق ما همخوانی ندارد.

نتیجه گیری

بروسلوزیس یک بیماری عفونی ناشی از باکتری بروسلا است که از طریق مصرف مواد غذایی آلوده یا تماس با حیوانات مبتلا به این عفونت منتقل می شود. طبق تحقیق که انجام شد تعداد مبتلایان مرد ۵۵ نفر (۳۲٪/۳) و تعداد مبتلایان خانم ۱۱۵ نفر (۶۷٪/۷) بودند. شیوع بیشتر آن در بین زنان شاید به این دلیل باشد که در افغانستان وظایف رسیدگی به حیوانات اهلی بیشتر به دوش خانمها باشد. همچنین مدیریت در این قسمت هنوز به سبک سنتی و قدیمی می باشد. تداوی این عفونت معمولا شامل مصرف آنتی بیوتیکها برای مدت طولانی است. علائم اصلی بروسلوزیس شامل تب بالا، عرق شبانه، خستگی، ضعف عمومی، درد عضلانی و مفصلی، سردرد و افزایش حساسیت به نور می باشد.

1. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine 18E Vol 2 EB: McGraw Hill Professional; 2012.
2. Al Jindan R. Scenario of pathogenesis and socioeconomic burden of human brucellosis in Saudi Arabia. *Saudi journal of biological sciences*. 2021;28(1):272-9.
3. Zheng R, Xie S, Lu X, Sun L, Zhou Y, Zhang Y, et al. A systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human brucellosis in China. *BioMed research international*. 2018;2018(1):5712920.
4. Omer M, Skjerve E, MacMillan A, Woldehiwet Z. Comparison of three serological tests in the diagnosis of Brucella infection in unvaccinated cattle in Eritrea. *Preventive Veterinary Medicine*. 2001;48(3):215-22.
5. Smirnova EA, Vasin AV, Sandybaev NT, Klotchenko SA, Plotnikova MA, Chervyakova OV, et al. Current methods of human and animal brucellosis diagnostics. 2013.
6. Wang X, Jiang H. Global prevalence of human brucellosis. *Zhonghua liu Xing Bing xue za zhi= Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*. 2020;41(10):17 22-17
7. Perkins SD, Smither SJ, Atkins HS. Towards a Brucella vaccine for humans. *FEMS microbiology reviews*. 2010;34(3):379-94.
8. Avila-Calderón ED, Lopez-Merino A, Sriranganathan N, Boyle SM, Contreras-Rodríguez A. A history of the development of Brucella vaccines. *BioMed research international*. 2013;2013(1):743509.
9. Lalsiamthara J, Lee JH. Development and trial of vaccines against Brucella. *Journal of Veterinary Science*. 2017;18(S1):281-90.
10. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. *The Lancet infectious diseases*. 2007;7(12):775-86.
11. Skalsky K, Yahav D, Bishara J, Pitlik S, Leibovici L, Paul M. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2008;336(7646):701-4.
12. Mantur B, Amarnath S, Shinde R. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian journal of medical microbiology*. 2007;25(3):188-202.
13. Mirnejad R, Jazi FM, Mostafaei S, Sedighi M. Epidemiology of brucellosis in Iran: A comprehensive systematic review and meta-analysis study. *Microbial pathogenesis*. 2017;109:239-47.
14. Dean AS, Crump L, Greter H, Hattendorf J, Schelling E, Zinsstag J. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases*. 2012;6(12):e1929.
15. Liu Z, Gao L, Wang M, Yuan M, Li ZJEM, Infections. Long ignored but making a comeback: a worldwide epidemiological evolution of human brucellosis. 2024;13(1):2290839.
16. Avila-Calderón ED, Lopez-Merino A, Sriranganathan N, Boyle SM, Contreras-Rodríguez AJBri. A history of the development of Brucella vaccines. 2013;2013(1):743509.
17. Moosazadeh M, Abedi G, Kheradmand M, Safiri S, Nikaeen R. Seasonal pattern of brucellosis in Iran: A systematic review and meta-analysis. 2016.
18. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *International journal of infectious diseases*. 2010;14(6):e469-e78.
19. Al Dahouk S, Neubauer H, Hensel A, Schöneberg I, Nöckler K, Alpers K, et al. Changing epidemiology of human brucellosis, Germany, 1962–2005. *Emerging infectious diseases*. 2007;13(12):1895.
20. Minas M, Minas A, Gourgulianis K, Stournara A. Epidemiological and clinical aspects of human brucellosis in Central Greece. *Japanese journal of infectious diseases*. 2007;60(6):362-6.
21. Abedi F, Salguqie F, Alemzadeh EJSE-MJ. Brucellosis in Herat Province, Afghanistan: Epidemiological Status and Risk Factors. 2022;23(4).
22. Abo-Shehada MN, Odeh, J.S., Abu-Essud, M., Abuharfeil, N. Seroprevalence of Brucellosis

-
- among high risk people in northern Jordan. *Int J Epidemiol.* 1996(255(2)):450-4.
23. Aniyappanavar D, Prasad SR, Tanveer KM, Rao S. Brucella infections in high-risk population and in patients hospitalized for fever: A serological study at Kolar, Karnataka. *Annals of Tropical Medicine & Public Health.* 2013;6(5).
24. Ershad M. Epidemiological study of suspected brucellosis patients referred to medical diagnosis laboratories in Rasht city in 2013-2015. 1382:45-50.

Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: structure and life cycle, route of transmission, methods of diagnosis, treatment and vaccination

Mohammad Hussain Sadaqat¹

1. Department of Bacteriology, Faculty of Medical Science, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Tel: +93781142265 E-mail: m.sadaqat@modares.ac.ir

Abstract

Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) is an RNA virus of the family Nairoviridae and order Bunyavirales. This virus is transmitted between animals and humans by the Hyalomma tick. An estimated 10,000 to 15,000 human CCHF cases occur annually, most of which remain undiagnosed. In Afghanistan, like other regions of the world where the hyalomma tick is present, CCHF is endemic in these regions, and in Afghanistan, the trend of CCHF has been on the rise from 2007 (4 cases) to 2018 (483 cases). CCHFV has RNA with three segments (L, M, and S), all three parts of which are connected to the L protein and protected by nucleoprotein (NP). The virus enters the host cell through surface glycoproteins Gn and Gc. With the help of the RdRP enzyme, the genome is replicated and after the synthesis of the proteins related to the virus, all these components are assembled new viruses are formed, and finally the viruses leave the host cell. In addition to the bite of an infected hyalomma tick, CCHFV is also transmitted through contact with infected blood and tissue, as well as from mother to child. CCHF disease is divided into three phases or stages pre-hemorrhagic, hemorrhagic, and convalescence based on clinical symptoms. Diagnosis of CCHF depends on the length of time the disease has lasted, using tests that detect the components of the virus (direct) and antibodies against the virus (indirect). For the treatment of CCHF, the use of antiviral drugs such as ribavirin and drugs and products that have a supportive role such as interferon, fresh frozen plasma, and blood platelets are recommended. Since CCHFV vaccines have not been licensed, protective equipment such as gloves should be used for prevention when working with suspected animals and patients.

Keywords: CCHF, hemorrhagic, hyalomma, diagnosis, treatment, vaccine

وایروس تب خونریزی دهنده کریمه کنگو: ساختار، چرخه زندگی، راه انتقال، روش‌های

تشخیص، تداوی و واکسیناسیون

محمدحسین صداقت^۱

۱. دبیرارتمنت باکتریولوژی، پوهنحی پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

شماره تماس: +۹۳۷۸۱۱۴۲۲۶۵ ایمیل: m.sadaqat@modares.ac.ir

چکیده

وایروس تب خونریزی دهنده کریمه کنگو (CCHFV)، RNA وایروسی از خانواده نایرو ویریده و راسته بونیا وایرالس است. این وایروس توسط ناقلی از جنس کنه هیالوما بین حیوانات و انسان منتقل می‌شود. سالانه به طور تخمینی ۱۰۰۰۰ تا ۱۵۰۰۰ مورد CCHF انسانی اتفاق می‌افتد که اکثراً بدون تشخیص می‌مانند. در افغانستان مانند بقیه مناطق از دنیا که کنه هیالوما وجود دارد، CCHF در افغانستان از سال ۲۰۰۷ (۴ مورد) تا ۲۰۱۸ (۴۸۳ مورد) روند ابتلا به CCHF صعودی داشته است. CCHFV، RNA سه قسمت (L، M و S) دارد که هر سه قسمت به پروتئین L متصل هستند و توسط نوکلئوپروتئین (NP) محافظت می‌شوند. وایروس به واسطه گلیکوپروتئین‌های سطحی Gn و Gc وارد حجره میزبان می‌شود. با کمک انزایم RdRP، ژنوم خود را تکثیر کرده و بعد از ساخته شده پروتئین‌های وایروس، تمام این اجزا جمع شده و وایروس‌های جدید شکل می‌گیرند که در نهایت از حجره میزبان خارج می‌شوند. علاوه بر گزیدن کنه هیالومای آلوده، CCHFV از طریق مواجهه با خون و انساج آلوده و همچنین مادر به طفل نیز منتقل می‌شود. CCHF بر اساس علائم کلینیکی، به سه فاز یا مرحله قبل از خونریزی، خونریزی و نقاهت تقسیم می‌شود. تشخیص CCHF بسته به مدت زمانی که عفونت طول کشیده، از تست‌های تشخیص دهنده اجزای وایروس (مستقیم) و انتی‌بادی علیه وایروس (غیر مستقیم) استفاده می‌شود. جهت تداوی CCHF، استفاده از ادویه ضد وایروس مانند ریباویرین و فرآورده‌هایی که نقش حمایتی دارند مانند اینترفرون، پلاسما تاز منجمد و صفحات خونی توصیه شده است. از آنجایی که واکسین‌های ضد CCHFV مجوز نگرفته است، جهت پیشگیری هنگام کار با حیوانات و افراد مشکوک باید از وسایل محافظتی مانند دستکش استفاده نمود. واژه‌های کلیدی: CCHF، هموراژیک، هیالوما، تشخیص، درمان، واکسین.

۱. مقدمه

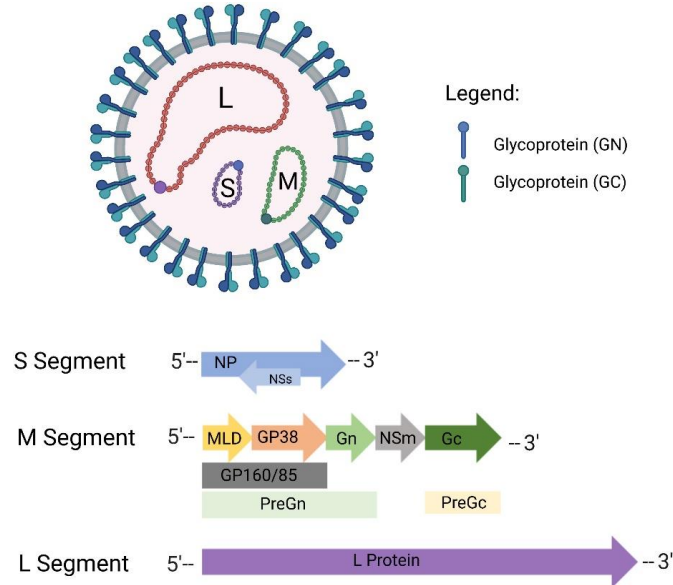
وایروس تب خونریزی دهنده کریمه کنگو (Crimean-Congo Hemorrhagic Fever) (Virus=CCHFV) مربوط به خانواده نایرو ویریده از راسته بونیا وایرالس می‌باشد که ناقل آن کنه است. وایروس اولین بار در دهه ۱۹۴۰ میلادی، در سربازان شوروی که شبه جزیره کریمه را تصرف کرده بودند، کشف شده است. در سال ۱۹۶۰، در کشور کنگو وایروسی با خصوصیات نتی‌جینی مشابه و ایجاد علائم کلینیکی مشابه با وایروس کشف شده در کریمه، یافته شد که به خاطر همین نام وایروس تب خونریزی دهنده کریمه کنگو انتخاب شد (۱، ۲). عفونت ایجاد شده توسط CCHFV در انسان از خفیف تا شدید مانند شوک و سندرم خونریزی دهنده می‌تواند باشد که مشخصه نوع شدید کبودی، نشت عروقی و نارسایی چند ارگان است. میزان مرگ و میر بر اثر تب خونریزی دهنده کریمه کنگو از ۵٪ در مطالعات تا بیش از ۳۰٪ گزارش شده است (۳، ۴). حتی در موارد شیوع ناگهانی و موارد جدی، میزان مرگ و میر از ۵ تا ۸۰٪ نیز می‌رسد. بنابراین با توجه به این مسئله و روش‌های انتقال که در ادامه بحث خواهد شد، تمام افراد که ابتلای آن‌ها به تب خونریزی دهنده کریمه کنگو تایید شده و یا این که مشکوک به آن هستند، باید جدا از بقیه افراد ایزوله شوند (۵).

ناقل وایروس، کنه‌ای به نام هیالوما است که در سرتاسر افریقا، جنوب شرق و شرق اروپا، خاورمیانه، هند و بقیه مناطق آسیا یافت می‌شود. موارد تب کریمه کنگو (CCHF) نیز در این مناطق گزارش شده است. تخمین زده شده است که سالانه ۱۰۰۰۰ تا ۱۵۰۰۰ مورد انتان CCHF اتفاق می‌افتد که اکثر آن‌ها ساب‌کلینیکال هستند و شناسایی نمی‌شوند (۶). اولین موارد CCHF در افغانستان در ولایت تخار سال ۱۹۹۸ بوده است که از میان ۱۹ مورد ثبت شده، ۱۲ نفر فوت شده است. بعدها در سال ۲۰۰۰، ۲۵ مورد CCHF در ولسوالی گلران ولایت هرات گزارش شده که ۱۵ مورد از آن به مرگ منتهی شده است. نظارت فعال در مورد CCHF از سال ۲۰۰۷ در افغانستان شروع شده که تا سال ۲۰۱۸ جمعا ۱۲۸۴ مورد CCHF گزارش شده است. تعداد موارد CCHF از ۴ مورد در سال ۲۰۰۷ تا ۴۸۳ مورد در سال ۲۰۱۸ متغیر بوده که این نشان دهنده روند افزایشی CCHF در افغانستان تا سال ۲۰۱۸ می‌باشد (۷). در مطالعه‌ای که در بین سال‌های ۲۰۲۱ تا ۲۰۲۳ در شفاخانه انتانی کابل انجام شده بود، ۱۱۸ مورد CCHF تایید شده گزارش شده که از میان آن‌ها ۳۰ مریض فوت شده است (۸). در این مطالعه در مورد ساختار و چرخه زندگی وایروس تب کریمه کنگو، راه انتقال، علائم کلینیکی، تداوی و واکسین علیه این وایروس پرداخته خواهد شد.

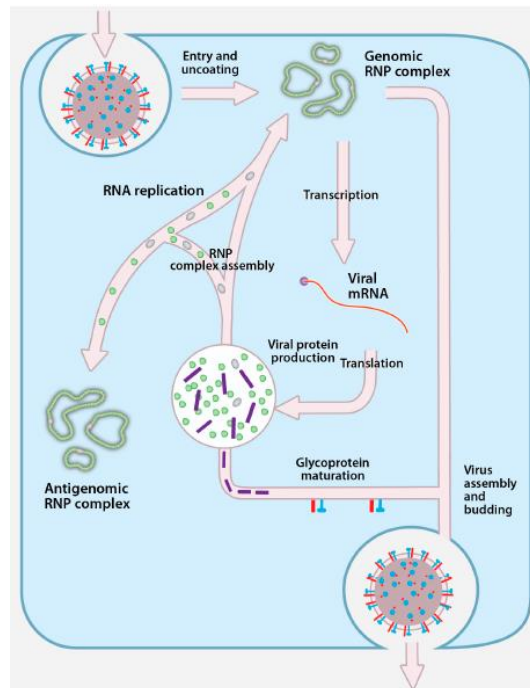
۲. ساختار و چرخه زندگی ویروس

چرخه زندگی ویروس به این صورت است که ابتدا ویروس به واسطه گلیکوپروتئین‌های خود به حجره میزبان متصل شده و سپس از طریق اندوسیتوز وابسته به کلاترین وارد حجره می‌شود (۱۲). در مرحله بعد اندوزوم حاوی ویروس با لیزوزوم ادغام شده و تحت شرایط اسیدی و تغییراتی که رخ می‌دهد ویروس به داخل سیتوپلاسم حجره فرار می‌کند. بعد از ورود به سیتوپلاسم، از روی جینوم ویروس توسط انزایم RdRP، mRNA سنتز مثبت ساخته می‌شود که جهت ترجمه و سنتز پروتئین به کار می‌رود. بعضی از این پروتئین‌ها در فرآیند ساخت RNA سنتز منفی کاربرد دارند که بعد از ساخته شدن، جینوم توسط نوکلئوپروتئین‌ها پوشیده شده و به پروتئین L متصل می‌گردد. GPC به درون شبکه اندوپلاسمی ترجمه شده و طی حرکت داخل این شبکه و انتقال به دستگاه گلجی، پردازش شده و تبدیل به Gn و Gc می‌شود. در کنار این، پروتئین-های MLD، NSm و GP38 نیز سنتز می‌شوند. جینوم ساخته شده به این مجموعه در دستگاه گلجی اضافه شده و تشکیل ویروس کامل را می‌دهد که در آخر ویروس از حجره میزبان رها می‌شود تا سایر حجرات را آلوده کند. همزمان GP160/85، GP38 و MLD جدا از ویروس به خارج از حجره رها می‌شود که تاکنون نقش این‌ها مشخص نشده است (شکل ۲) (۱۰، ۱۳، ۱۴).

CCHFV ویروسی پوشش‌دار با RNA سنتز منفی است که جینوم آن از سه قسمت کوچک (S)، متوسط (M) و بزرگ (L) تشکیل شده است. به ترتیب اندازه ۱۱/۶٪، ۴/۵٪ و ۱۲/۱ kb دارند. هر سه قسمت جینوم (سه قسمت RNA) توسط نوکلئوپروتئین (NP) پوشیده شده و به پروتئین L متصل هستند. قسمت کوچک ژجینوم، نوکلئوپروتئین ویروسی (NP) و پروتئین غیر ساختاری کوچک (NSs) را کد می‌کند. قسمت متوسط جینوم نیز کد کننده پیش ساز گلیکوپروتئین ویروسی (GPC)، GP160/85، GP38 و پروتئین غیر ساختاری متوسط (NSm) می‌باشد. پیش‌ساز گلیکوپروتئین ویروسی بعد از این که توسط انزایم مورد پروسس قرار بگیرد، گلیکوپروتئین‌های ویروسی Gn و Gc از آن تولید می‌شود و در سطح ویروس قرار می‌گیرند و در اتصال و ورود ویروس به حجره میزبان نقش دارند. قسمت GP160/85، MLD تولید می‌کند که عملکرد MLD، پروتئین GP38 و پروتئین NSm به طور کامل شناخته نشده است. اما ممکن است در پردازش گلیکوپروتئین و به هم پیوستن اجزای ویروس نقش داشته باشد. قسمت بزرگ جینوم کد کننده RNA پلی‌مراز وابسته به RNA ویروسی (RdRP) که وظیفه رپلیکیشن RNA را دارد و همچنین کد کننده پروتئین L است (شکل ۱) (۹-۱۱).



شکل ۱. ساختار وایروس CCHFV. جینوم وایروس از سه قسمت L، M و S تشکیل شده است که پروتئین‌های ساختاری و غیر ساختاری وایروس را کد می‌کنند. لایه سطحی وایروس دارای گلیکوپروتئین‌های GN و GC بوده که در اتصال و ورود CCHFV به حجرات میزبان نقش دارند (۹).

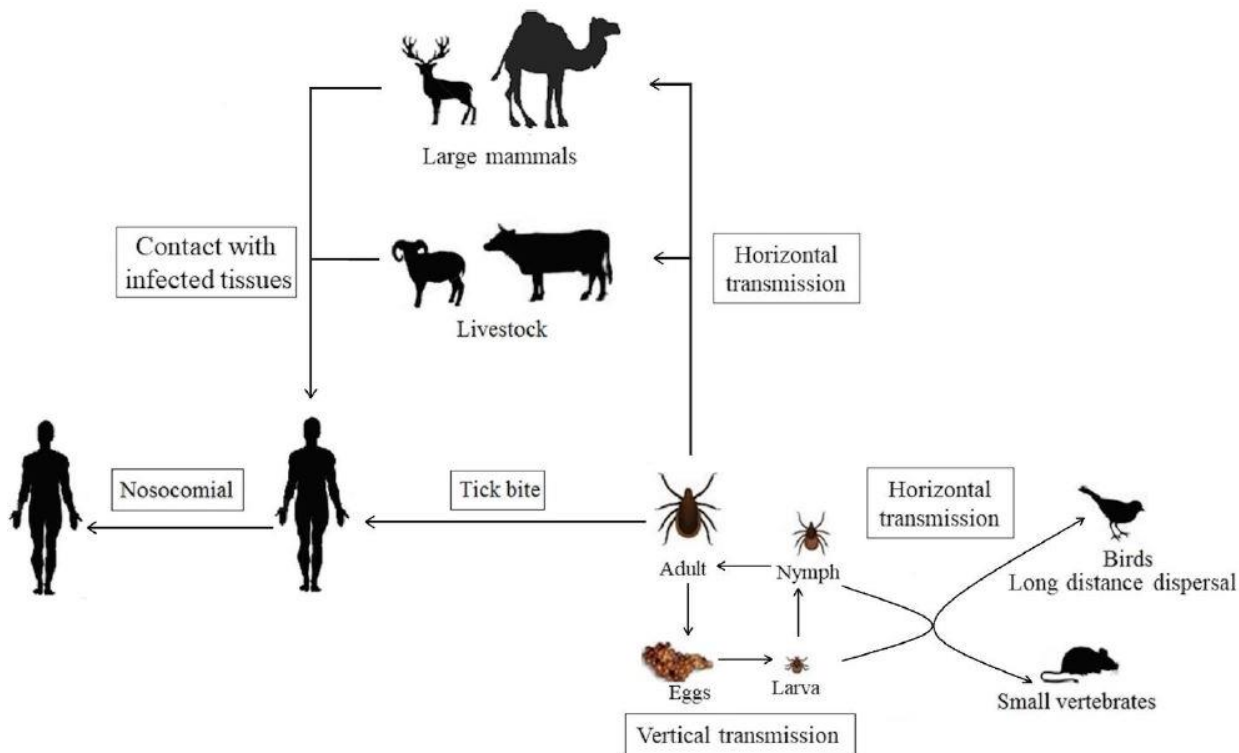


شکل ۲. چرخه زندگی CCHFV. وایروس از طریق گلیکوپروتئین‌های خود و مکانیزم اندوسیتوز وارد حجره میزبان می‌شود. وایروس از داخل اندوزوم به داخل سائتوپلاسم فرار کرده و در آنجا تکثیر RNA خود را انجام می‌دهد. بعد از ترجمه و تولید اجزای ساختاری وایروس، این قسمت‌ها با جینوم تکمیل شده ترکیب شده و ساختار کامل وایروس را تشکیل می‌دهند. در نهایت وایروس با جوانه زدن از حجره میزبان خارج شده تا دیگر حجرات را آلوده کند (۱۵).

۳. راه انتقال CCHFV

تماس انسان با نسج یا خون حیوان آلوده به وایروس است. در مواردی انتقال وایروس از مادر به فرزند نیز گزارش شده است. کارکنان سیستم صحتی نیز ممکن است به دلایلی مانند نیدل استیک شدن (فرو رفتن سوزن یا وسیله تیز آلوده) در ارتباط با بیمار مبتلا به CCHF، به این عفونت دچار شوند (شکل ۳). در مطالعه صورت گرفته در ترکیه گزارش شده بود که ۱۶٪ از کارکنان صحتی که به طور تصادفی مواجهه با وایروس CCHF داشتند، فوت کرده‌اند (۱۷، ۱۸).

انسان از طریق گزیدن کنه هیالوما آلوده به وایروس CCHFV، به تب خونریزی دهنده کریمه کنگو مبتلا می‌شود (۱۶). گزیدن کنه، عامل ۶۰ تا ۶۹٪ از موارد ابتلا می‌باشد. کنه‌های بالغ چرخه زندگی خود را در بهار و تابستان کامل می‌کنند و احتمال آلودگی در این دو فصل بالا است. در فصل زمستان هم اگر خیلی سرد نباشد، با عدم کاهش جمعیت کنه، همچنان احتمال انتقال CCHF توسط کنه بالا است. راه دیگر انتقال،



شکل ۳. چرخه انتقال CCHFV. وایروس از طریق گزش کنه آلوده به انسان منتقل می‌شود. انتقال از انسان به انسان در شفاخانه به خاطر تماس با خون آلوده نیز ممکن است. انتقالات عرضی وایروس بین حیوانات و انسان (تماس با انساج آلوده حیوانات) و همچنین حیوانات و کنه، باعث گسترش هر چه بیشتر این وایروس می‌گردد (۱۸).

۴. علائم کلینیکی

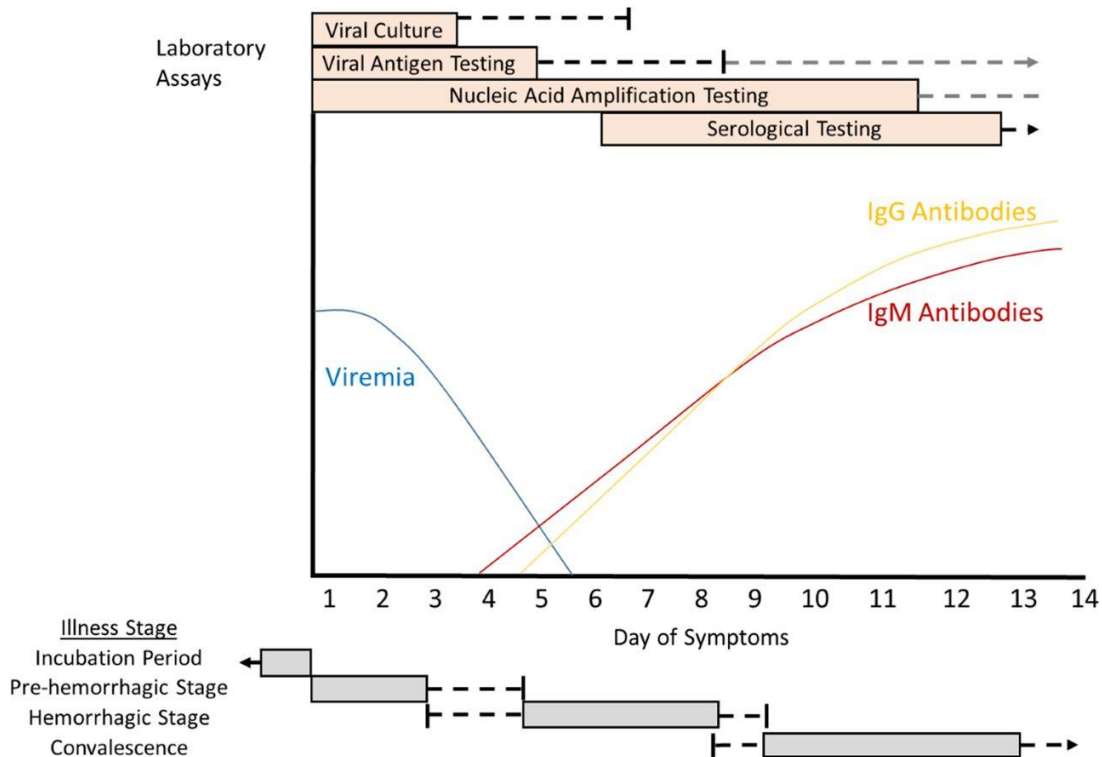
متوسط زمان انکوباسیون (از ورود وایروس تا شروع علائم) ۲ تا ۷ روز می‌باشد. عفونت تب خونریزی دهنده کریمه کنگو را می‌توان به سه فاز می‌توان تقسیم کرد. فاز اول، فاز قبل خونریزی است که علائم آن غیر اختصاصی می‌باشد. علامت اصلی این فاز تب بالا (۴۱-۳۹ درجه) است که ۴ تا ۵ روز طول می‌کشد. علاوه بر این، تهوع، استفراغ، درد عضله، سر درد، درد پشت چشم و گاهی اوقات سفتی گردن از علائم دیگر فاز اول می‌باشد. در فاز هموراژیک (فاز دوم)، وایروس CCHFV باعث اختلال در عملکرد اندوتلیال و خروج کرویوات سرخ خون و پلاσμα از مویرگ به داخل انساج می‌شود. آسیب به اندوتلیال باعث فعال شدن فرآیند انعقاد و کاهش صفحات خونی شده که در نهایت افزایش خونریزی را موجب می‌شود. فاز هموراژیک با خونریزی در انساج مخاطی مانند خونریزی از بینی، استفراغ خون، سیاه شدن مدفوع، سرفه خونی، ادرار خونی و خونریزی زیر پوستی (اکیموز یا پورپورا) می‌تواند باشد. در طول دو فاز اول علائمی مانند هیپاتومگالی، اسپلنومگالی و بزرگ شدن گره لنفاوی محیطی ممکن است ظاهر شود. فاز آخر، فاز نقاهت و بهبودی است که با علائم خستگی، تکیکاردی با فشار خون ناپایدار، ریزش موی موقت و اختلال حافظه همراه است. فاز نقاهت ۱۰ تا ۲۰ روز بعد از اولین علامت شروع شده و به مدت ۱۰ روز طول می‌کشد (۱۹-۲۱).

۵. تشخیص

روش‌های تشخیص به دو دسته مستقیم (تشخیص خود وایروس و یا اجزای آن) و غیر مستقیم (شناسایی انتی‌بادی علیه CCHFV) تقسیم می‌شود. کشت وایروس از روش‌های مستقیم است که در این روش از حجرات BHK21، CER، LLC-2 و vero و همچنین موش‌های لابراتواری استفاده می‌شود. روش کشت وایروس گلد استاندارد است. اما از معایب آن می‌توان به طولانی بودن زمان و نیاز به لابراتوار با سطح ایمنی زیستی بالا (BSL4) اشاره کرد. روش دیگر مبتنی بر شناسایی نوکلئیک اسید وایروس مانند RT-PCR است. در مقایسه با روش کشت وایروس، این روش در طی چند ساعت انجام شده و تنها به لابراتوار با سطح BSL2 و BSL3 نیاز است. شناسایی انتی‌جن وایروس روشی دیگر است که از تکنیک‌هایی مانند الایزا استفاده می‌شود. با وجود آسان و سریع بودن این روش، حساسیت آن نسبت به کشت و RT-PCR پایین است. در روش غیر مستقیم که شناسایی انتی‌بادی علیه CCHFV است، در قدیم از روش‌هایی مانند تثبیت کمپلمان، مهار هماگلوتینین، هماگلوتینین غیر مستقیم و تست خنثی‌سازی استفاده می‌شد. اما اکنون الایزا و سنجش ایمونوفلوئورسانس به کار برده می‌شود که حساسیت بهتری نسبت به تست‌های قدیمی داشته و نیازی به سطح BSL4 نیز ندارند (۲۲-۲۴).

ایمونوفلوئورسانس استفاده می‌شوند. اما به دلیل امکان عدم شناسایی انتی‌بادی علیه CCHFV در موارد کشنده این عفونت، در کنار روش سرولوژیکی (غیر مستقیم) از روش‌های مستقیم نیز باید استفاده شود تا این موارد بدون تشخیص نمانند (از هفته دوم به بعد) (۴). (۲۲).

در هفته اول شروع علائم، به دلیل این که انتی‌بادی‌ها افزایش پیدا نمی‌کنند، از روش غیر مستقیم استفاده نمی‌شود و به جای آن روش‌های مستقیم به کار می‌رود. از هفته دوم به بعد با کاهش مقدار وایروس در خون و افزایش سطح انتی‌بادی-های علیه CCHFV مانند IgM و IgG، روش‌های غیر مستقیم (شناسایی آنتی‌بادی) مانند الایزا و



شکل ۴. نمودار سطح خونی وایروس و انتی‌بادی بر اساس زمان و روش مورد استفاده جهت شناسایی CCHF مطابق با فاز بیماری در انتانات غیر کشنده. در انتانات CCHF کشنده، ممکن است حضور وایروس در خون طولانی شود و انتی‌بادی ضد CCHFV تولید نشود و به همین خاطر از هر دو روش مستقیم و غیر مستقیم از هفته دوم به بعد استفاده می‌شود (۲۲).

وایروس‌ها جلوگیری می‌کند. مصرف ریباویرین در زنان باردار ممنوع است. دوی دیگر فاویپیراویر است که ابتدا در جاپان برای تداوی وایروس آنفلوانزا استفاده می‌شد، اما اکنون برای نابودی وایروس‌های دیگری مانند CCHFV نیز کاربرد دارد. مصرف

۶. تداوی

یکی از دواهای که سازمان جهانی صحت برای تداوی CCHF توصیه کرده است، ریباویرین می‌باشد (۲۵). ریباویرین یک آنالوگ نوکلئوزیدی پورینی است که از رپلیکیشن طیف گسترده‌ای از RNA و DNA

همزمان ریباویرین و فاویپیراویر با دوز کمتر، افزایش اثر و کاهش عوارض جانبی را در پی دارد (۲۶، ۲۷). کلروکین و کلرپرومازین که به ترتیب ادویه ضد مالاریا و ضد جنون هستند، در ترکیب با ریباویرین اثرات ضد CCHFV دارند. اما تاکنون به طور کامل برای این نوع استفاده تایید نشده است (۲۶). ادویه و فرآورده‌های دیگر که نقش حمایتی دارند شامل تزریق صفحات خونی و پلاسما تاز منجمد، اینترفرون و ... می‌باشند (۲۷، ۲۸).

۷. واکسین

تاکنون واکسینی برای پیشگیری از CCHFV مجوز رسمی نگرفته است. فقط یکبار واکسین CCHFV در انسان در بلغاریا آزمایش شده است که این واکسین از طریق کشت CCHFV در مغز موش شیرخوار و غیر فعال‌سازی آن توسط کلروفوروم به دست آمده است. همچنین ادجوانتی مانند آلومینیوم هیدروکساید نیز به آن اضافه شده است. ارزیابی‌های این واکسین در داوطلبین سالم نشان داده است که چهار بار واکسیناسیون موجب افزایش IgG شده در حالی که سطح انتی‌بادی‌های خنثی کننده همچنان پایین می‌ماند. واکسیناسیون چهار مرتبه نسبت به یکبار، پاسخ‌های حجرات T را ده برابر بیشتر برانگیخته می‌سازد. در گذشته به خاطر نبود مدل حیوانی که CCHFV بتواند کشندگی ایجاد کند، ارزیابی اثربخشی واکسین CCHFV ممکن نبود که اکنون با وجود موش‌های STAT-1^{-/-} و IFNAR^{-/-} این مشکل برطرف شده است (۲۹، ۳۰).

واکسین‌هایی که در مرحله بررسی قرار دارند، انواع مختلفی دارند مانند واکسین‌های وایروس کامل غیر فعال شده که واکسین ساخته شده در بلغاریا از این نوع است. در واکسین ساب‌یونیت، قسمت‌های خاصی از وایروس که ایجاد پاسخ ایمنی می‌کنند مانند گلیکوپروتئین‌های سطحی Gn و Gc توسط روش‌های بیوتکنولوژی ساخته شده و به عنوان واکسین معرفی می‌شوند. واکسین‌های DNA نیز به خاطر ایمن بودن، موثر و به صرفه بودن مورد توجه است. واکسین DNA نو ترکیب باعث بیان انتی‌جن-های وایروسی در حجرات عرضه کننده انتی‌جن میزبان شده که مشابه به عفونت‌های وایروسی، پاسخ ایمنی (ذاتی و اکتسابی) ایجاد می‌کند. واکسین رپلیکون مشابه وایروس (Virus-like replicon vaccines)، ذراتی مشابه وایروس هستند که بعد از ورود به حجره میزبان به صورت محدود ترانسکریپشن و ترجمه انجام داده تا تولید پروتئین کند. اما تا حدی که منجر به انتان و مرحله پروجینی نشود. این نوع واکسین فاقد قطعه M بوده که رپلیکیشن وایروس را محدود می‌کند. mRNA واکسین و واکسین وکتور وایروسی انواع دیگری از واکسین‌های CCHFV هستند که در مرحله بررسی می‌باشند (۳۰).

نتیجه‌گیری

وایروس CCHFV از وایروس‌های خونریزی دهنده مربوط به راسته بونیا ویریده می‌باشد که میزان مرگ و میر از ۵ تا ۳۰٪ متغیر است. ناقل این وایروس کنه

عفونت کند و یا این که بدون علامت باشند (اکثر موارد). جهت تشخیص CCHFV بسته به زمان، از روش مستقیم و غیر مستقیم استفاده می‌شود که از هفته دوم بهتر است از هر دو روش استفاده شود. تداوی CCHFV توسط دواهای ضد ویروسی و حمایتی با توجه به شرایط فرد باید انجام گیرد. با توجه به این که واکسینی تاکنون مجوز نگرفته، استفاده از وسایل محافظتی مانند دستکش و ... در مواجهه با موارد و حیوانات مشکوک ضروری می‌باشد.

هیالوما است که در کشورهای مانند افغانستان وجود دارد و به همین خاطر بیماری تب خونریزی دهنده کریمه کنگو اندمیک مناطقی است که این کنه در آن یافت می‌شود. CCHFV دارای جینومی از جنس RNA با سنس منفی و سه قطعه‌ای (S، M، L) است که توسط نوکلئوپروتئین محافظت می‌شود. وایروس از طریق گزش کنه هیالومای آلوده به وایروس، مواجهه با خون و انساج آلوده به وایروس، انتقال از مادر به طفل و ... منتقل شده و ممکن است ایجاد

1. Kuehnert PA, Stefan CP, Badger CV, Ricks KM. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV): A Silent but Widespread Threat. *Current tropical medicine reports*. 2021;8(2):141-7.
2. Carroll SA, Bird BH, Rollin PE, Nichol ST. Ancient common ancestry of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Molecular phylogenetics and evolution*. 2010;55(3):1103-10.
3. Horne KM, Vanlandingham DL. Bunyavirus-vector interactions. *Viruses*. 2014;6(11):4373-97.
4. Guven G, Talan L, Altintas ND, Memikoglu KO, Yoruk F, Azap A. An Unexpected Fatal CCHF Case and Management of Exposed Health Care Workers. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017;55:118-21.
5. Diaz JH. Emerging Tickborne Viral Infections: What Wilderness Medicine Providers Need to Know. *Wilderness & Environmental Medicine*. 2020;31(4):489-97.
6. Hawman DW, Feldmann H. Recent advances in understanding Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *F1000Research*. 2018;7.
7. Sahak MN, Arifi F, Saeedzai SA. Descriptive epidemiology of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) in Afghanistan: Reported cases to National Surveillance System, 2016-2018. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2019;88:135-40.
8. Rasikh AS, Aram MM, Noory AT. Clinical and Epidemiological Characteristics of 30 Fatal Cases of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Kabul, Afghanistan: A Retrospective Observational Study. *Infection and drug resistance*. 2023;16:3469-76.
9. Ahata B, Akçapınar GB. CCHFV vaccine development, current challenges, limitations, and future directions. *Front Immunol*. 2023;14:1238882.
10. Hawman DW, Feldmann H. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Nature reviews Microbiology*. 2023;21(7):463-77.
11. Haferkamp S, Fernando L, Schwarz TF, Feldmann H, Flick R. Intracellular localization of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) virus glycoproteins. *Virology journal*. 2005;2:42.
12. Garrison AR, Radoshitzky SR, Kota KP, Pegoraro G, Ruthel G, Kuhn JH, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus utilizes a clathrin- and early endosome-dependent entry pathway. *Virology*. 2013;444(1-2):45-54.
13. Kraus AA, Mirazimi A. Molecular biology and pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Future Virology*. 2010;5(4):469-79.
14. Dai S, Min Y-Q, Li Q, Feng K, Jiang Z, Wang Z, et al. Interactome profiling of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus glycoproteins. *Nature Communications*. 2023;14(1):7365.
15. Zivcec M, Scholte FE, Spiropoulou CF, Spengler JR, Bergeron É. Molecular Insights into Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus. *Viruses*. 2016;8(4):106.
16. Khwarahm NR. Predicting the Spatial Distribution of *Hyalomma* ssp., Vector Ticks of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever in Iraq. *Sustainability*. 2023;15(18):13669.
17. Aslam M, Abbas RZ, Alsayeqh A. Distribution pattern of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Asia and the Middle East. *Frontiers in public health*. 2023;11:1093817.
18. Shahhosseini N, Wong G, Babuadze G, Camp JV, Ergonul O, Kobinger GP, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Asia, Africa and Europe. *Microorganisms*. 2021;9(9).
19. Fillâtre P, Revest M, Tattevin P. Crimean-Congo hemorrhagic fever: An update. *Medecine et maladies infectieuses*. 2019;49(8):574-85.
20. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *The Lancet Infectious diseases*. 2006;6(4):203-14.
21. Fanelli A, Buonavoglia D. Risk of Crimean Congo haemorrhagic fever virus (CCHFV) introduction and spread in CCHF-free countries in southern and Western Europe: A semi-quantitative risk assessment. *One Health*. 2021;13:100290.
22. Raabe VN. Diagnostic Testing for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Journal of clinical microbiology*. 2020;58(4).
23. Tezer H, Polat M. Diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Expert review of anti-infective therapy*. 2015;13(5):555-66.
24. Mazzola LT, Kelly-Cirino C. Diagnostic tests for Crimean-Congo haemorrhagic fever: a widespread tickborne disease. *BMJ global health*. 2019;4(Suppl 2):e001114.

-
25. Johnson S, Henschke N, Maayan N, Mills I, Buckley BS, Kakourou A, et al. Ribavirin for treating Crimean Congo haemorrhagic fever. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;6(6):Cd012713.
 26. Dai S, Deng F, Wang H, Ning Y. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus: Current Advances and Future Prospects of Antiviral Strategies. *Viruses*. 2021;13(7).
 27. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Research*. 2008;78(1):125-31.
 28. Leblebicioglu H, Bodur H, Dokuzoguz B, Elaldi N, Guner R, Koksali I, et al. Case management and supportive treatment for patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, NY)*. 2012;12(9):805-11.
 29. Garrison AR, Shoemaker CJ, Golden JW, Fitzpatrick CJ, Suschak JJ, Richards MJ, et al. A DNA vaccine for Crimean-Congo hemorrhagic fever protects against disease and death in two lethal mouse models. *PLoS neglected tropical diseases*. 2017;11(9):e0005908.
 30. Ozdarendeli A. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus: Progress in Vaccine Development. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2023;13(16).

Deep brain stimulation: A new and potential approach for the simultaneous management of pain, insomnia, and depressive syndrome: A narrative review

Murtaza Haidary^{1,2}

1. Department of Biology and Microbiology, faculty of Medical Technology, Khatam Al-Nabieen University, Kabul, Afghanistan

2. Medical Research Center, Khatam Al-Nabieen University, Kabul, Afghanistan

Abstract

Chronic pain, insomnia, and depressive syndrome (PIDS) are interrelated conditions that significantly reduce people's quality of life. This narrative study examines the potential efficacy of deep brain stimulation (DBS) as a therapeutic strategy for the concurrent management of PIDS. Combining the existing literature, this research highlights the common neural pathways and brain structures associated with these disorders and shows their overlap. DBS works by sending electrical impulses to targeted areas of the brain, which may disrupt abnormal nerve activity. This intervention can create ionic and cellular changes that increase neural plasticity and help restore balance in hyperactive neural circuits. By addressing the interconnected aspects of pain, sleep disturbances, and depressive symptoms, DBS offers a comprehensive treatment approach that may improve QOL. Nevertheless, this study recognizes the limitations of DBS, including inherent surgical risks and variability in treatment efficacy among individuals. Consequently, future research aims to refine targeting strategies through advanced imaging techniques and develop adaptive DBS systems capable of adjusting stimulation based on real-time feedback. Additionally, exploring combination therapies that integrate DBS with pharmacological or behavioral interventions could further enhance treatment efficacy. Overall, this study emphasizes the necessity of developing integrated treatment approaches that take into account the complex and multifaceted nature of PIDS, and ultimately strive to improve treatment effectiveness and quality of life for affected individuals.

Keywords: deep brain stimulation, chronic pain, insomnia, depression, brain structure.

تحریک عمقی مغز: رویکردی جدید و بالقوه برای مدیریت همزمان درد، بی خوابی، و

سندرم افسردگی: مروری روایتی

مرتضی حیدری^۱

۱. دیپارتمنت بیولوژی و میکروبیولوژی، پوهنحی تکنالوژی طبی، پوهنتون خاتم النبیین (ص)، کابل، افغانستان

۲. مرکز تحقیقات علوم طبی، پوهنتون خاتم النبیین (ص)، کابل، افغانستان

چکیده

درد مزمن، بی خوابی و سندرم افسردگی (PIDS) شرایطی به هم پیوسته‌ای هستند که کیفیت زندگی افراد را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهند. این مطالعه روایتی اثربخشی بالقوه تحریک عمقی مغز (DBS) را به عنوان یک استراتژی درمانی برای مدیریت PIDS به طور همزمان بررسی می‌کند. این تحقیق با ترکیب ادبیات موجود، مسیرهای عصبی مشترک و ساختارهای مغز مرتبط با این اختلالات را برجسته می‌کند و همپوشانی آن‌ها را نشان می‌دهد. DBS با ارسال تکانه‌های الکتریکی به مناطق مورد نظر مغز عمل می‌کند، که ممکن است فعالیت عصبی غیرطبیعی را مختل کند. این مداخله می‌تواند تغییرات آیونی و حجروی را ایجاد کند که باعث افزایش انعطاف‌پذیری عصبی می‌شود و به بازبانی تعادل در مدارهای عصبی بیش فعال کمک می‌کند. با پرداختن به جنبه‌های به هم پیوسته درد، اختلالات خواب و علائم افسردگی، DBS یک رویکرد درمانی جامع ارائه می‌دهد که ممکن است کیفیت را بهبود بخشد. با این وجود، این مطالعه محدودیت‌های DBS، از جمله خطرات جراحی ذاتی و تنوع در اثربخشی درمان در میان افراد را تشخیص می‌دهد. در نتیجه، تحقیقات آینده با هدف اصلاح استراتژی‌های هدف‌گیری از طریق تکنیک‌های تصویربرداری پیشرفته و توسعه سیستم‌های DBS تطبیقی که قادر به تنظیم تحریک بر اساس بازخورد بلادرنگ هستند، است. علاوه بر این، کاوش در درمان‌های ترکیبی که DBS را با مداخلات دوائی یا رفتاری ادغام می‌کند، می‌تواند اثربخشی درمان را بیشتر کند. به طور کلی، این مطالعه بر ضرورت توسعه رویکردهای درمانی یکپارچه که ماهیت پیچیده و چندوجهی PIDS را در نظر می‌گیرد، و در نهایت تلاش برای بهبود اثربخشی درمانی و کیفیت زندگی افراد مبتلا را تاکید می‌کند.

واژه‌های کلیدی: تحریک عمیق مغز، درد مزمن، بی خوابی، افسردگی، ساختار مغز.

^۱ نویسنده مسئول: murtaza.haidary@knu.edu.af

تماس: ۰۰۹۳۷۰۷۹۲۷۲۴۷

۱. مقدمه

سندرم درد، بی‌خوابی و افسردگی (PIDS) به عنوان گروهی از علائم در نظر گرفته می‌شود که معمولاً در افراد مبتلا به درد مزمن غیر بدخیم (CNMP) مشاهده می‌شود (۱، ۲). طبق تعریف انجمن بین‌المللی برای مطالعه درد (IASP)، درد به عنوان یک تجربه ناخوشایند که شامل ابعاد حسی و عاطفی است و به طور معمول با آسیب واقعی یا بالقوه به انساج بدن مرتبط است، تعریف می‌شود. درد مزمن با دردی که بیش از سه ماه طول می‌کشد و اغلب فراتر از دوره بهبود مورد انتظار گسترش می‌یابد مشخص می‌شود (۳). در سراسر جهان، شیوع درد به طور متوسط ۲۷/۵٪ تخمین زده می‌شود (۴). از سوی دیگر شواهد که نشان می‌دهد درد مزمن در ایالات متحده و اروپا به ابعاد همه‌گیر رسیده است (۵). بی‌خوابی که یکی از شایع‌ترین اختلالات روانی در نظر گرفته می‌شود، با مشکل در شروع یا حفظ خواب یا بیدار شدن در صبح زود مشخص می‌شود که حداقل سه بار در هفته در طول سه ماه رخ می‌دهد. این وضعیت منجر به رنج و/یا اختلال عملکرد قابل توجه کلینیکی می‌شود. بی‌خوابی با کاهش کیفیت کلی زندگی همراه است و نشان دهنده بار قابل توجهی بر افراد و سیستم‌های مراقبت‌های صحتی در سراسر جهان است که بر ابعاد متعددی از جمله عوامل روانی، شغلی و اقتصادی تأثیر می‌گذارد. در جمعیت عمومی، شیوع علائم بی‌خوابی به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد، که از ۳۰٪ تا ۴۸٪ زمانی که

ویژگی‌های اصلی این اختلال ارزیابی می‌شود، متغیر است (۷).

افسردگی یک اختلال روانشناختی رایج است که با کاهش انگیزه، خستگی، بی‌لذتی، اختلالات خواب، مشکل در تمرکز و احساس ناامیدی مشخص می‌شود (۸). افسردگی با کاهش بهره‌وری کاری، اختلافات خانوادگی، سوء مصرف مواد و افزایش خطر خودکشی و کاهش امید به زندگی همراه است (۹). سازمان صحت جهانی افسردگی را به عنوان عامل اصلی ناتوانی در سراسر جهان معرفی می‌کند. کشورهای با درآمد پایین و متوسط به ویژه در برابر این بار آسیب‌پذیر هستند. بروز جهانی افسردگی از ۱۷۲ میلیون مورد در سال ۱۹۹۰ به ۲۵۸ میلیون در سال ۲۰۱۷ افزایش یافته است که افزایش ۴۹/۸٪ را نشان می‌دهد (۱۰).

در حال حاضر، این مفهوم که بی‌خوابی، درد مزمن و افسردگی ارتباط نزدیکی با هم دارند به خوبی ثابت شده است (۱۱-۱۶). فراتر از درد فیزیکی واقعی، مریضان اغلب از انواع پیامدهای ثانویه، به ویژه اختلالات خواب و اختلالات افسردگی رنج می‌برند (۱۷). در واقع، درد یک عامل خطر برای بی‌خوابی در نظر گرفته می‌شود، زیرا بی‌خوابی آستانه درد را کاهش و شدت درد را افزایش می‌دهد (۱۸-۲۱). مطالعات نشان می‌دهند که بین ۵۳ تا ۹۰٪ از افراد مبتلا به درد مزمن، بی‌خوابی قابل توجه را گزارش می‌کنند (۲۲، ۲۳)، که باعث می‌شود آن‌ها ۱۸ برابر بیشتر از افراد بدون درد مزمن

(۲۴). در حال حاضر، یک چارچوب چند رشته‌ای که هم مداخلات دوايي (۲۸-۳۰) و هم غیردوايي (۲۹-۳۱) را ادغام می‌کند، اغلب در تداوی درد مزمن، بی‌خوابی و افسردگی استفاده می‌شود. این روش‌ها اغلب بر علائم فردی تمرکز می‌کنند تا اینکه ارتباط آن‌ها را تشخیص دهند. به عنوان مثال، در حالی که تداوی شناختی رفتاری برای بی‌خوابی (CBT-I) اغلب توصیه می‌شود، بسیاری از متخصصان تمایل دارند بی‌خوابی را به عنوان یک علامت ثانویه افسردگی ببینند که منجر به تداوی ناکافی مشکلات خواب می‌شود (۳۲). اگرچه نشان داده شده است که CBT-I پتانسیل کاهش بی‌خوابی و علائم افسردگی را دارد، چالش‌های مربوط به دسترسی به آن همچنان باقی است (۳۳). به همین ترتیب، تداوی درد مزمن اغلب تداوی‌های دوايي را در اولویت قرار می‌دهد در حالی که عوامل روان‌شناختی را که می‌توانند هم درد و هم اختلالات خلقی را تشدید کنند نادیده می‌گیرند (۳۴). از سوی دیگر، بخش قابل توجهی از مریضان به این روش‌ها پاسخ نمی‌دهند (۳۵). این امر اهمیت توسعه رویکردهای درمانی یکپارچه را نشان می‌دهد که رابطه پیچیده بین این اختلالات را برای بهبود نتایج کلی میضان در نظر می‌گیرد (۳۶). در حال حاضر، روش‌های تحریک عصبی به طور فزاینده‌ای به عنوان جایگزینی برای ضایعات جراحی یا علاوه بر تداوی‌های موجود برای شرایط مختلف، از جمله پارکینسون (PD)، دیستونی، اختلال وسواس فکری-

دچار بی‌خوابی شوند. یک متآنالیز اخیر نشان داده است که شیوع اختلالات خواب در مریضان مبتلا به درد مزمن تقریباً ۴۴٪ است که بی‌خوابی شایع‌ترین وضعیت (۷۲٪) است و پس از آن سندرم پای بی‌قرار و آپنه انسدادی خواب با ۳۲٪ قرار دارند (۲۳). علاوه بر این، مطالعات نشان می‌دهند که بی‌خوابی ممکن است در شروع افسردگی نقش داشته باشد، زیرا بی‌خوابی یکی از علائم افسردگی در نظر گرفته می‌شود (۲۱). علاوه بر این، نشان داده شده است که درد مزمن احتمال افسردگی را افزایش می‌دهد و افسردگی با پیامدهای نامطلوب درد همراه است (۲۴)، از سوی دیگر، شواهدی وجود دارد که وجود درد می‌تواند مانع از شناسایی دقیق و تداوی مؤثر افسردگی شود (۲۵) و تداوی ناکافی درد می‌تواند منجر به افسردگی مقاوم به درمان یا افسردگی مقاوم به تداوی (TRD) شود، در حالی که تداوی ناکافی می‌تواند منجر به افسردگی شود. مدیریت کمتر از حد مطلوب درد می‌تواند منجر به افسردگی شود (۲۴). شیوع افسردگی در افراد مبتلا به درد مزمن بسته به شرایط کلینیکی از ۱۳ تا ۸۵٪ متغیر است. مطالعات انجام‌شده در کلینیک‌های درد یا برنامه‌های بستری، میانگین شیوع را ۵۲٪ گزارش می‌کنند، در حالی که شفاخانه‌ها و مراکز مراقبت اولیه به ترتیب ۳۸ و ۲۷٪ هستند (۲۶، ۲۷). افرادی که از درد مزمن رنج می‌برند، سه تا پنج برابر بیشتر از افرادی که درد ندارند، دچار افسردگی می‌شوند، با افزایش شدت، مدت و علائم درد، خطر افسردگی افزایش می‌یابد

اجباری، و درد مقاوم به تداوی استفاده می‌شود (۳۷). هدف این مطالعه بررسی استفاده از تحریک عمقی مغز (DBS) برای مدیریت همزمان PIDS است. هدف اصلی این تحقیق تولید دانش جدید نیست، بلکه ارائه یک ترکیب متنی از ادبیات موجود مرتبط با موضوع مطالعه است.

۲. تحریک عمقی مغز

مغز انسان متشکل از گروه از نیورون‌ها است. این نیورون‌ها شبکه پیچیده‌ای را تشکیل می‌دهند که الگوهای فعالیت همزمان را از خود نشان می‌دهند. اختلال در هماهنگ‌سازی این شبکه مغزی می‌تواند منجر به اختلالات عصبی شود که ممکن است تا حدی از طریق تحریک الکتریکی اصلاح شود. ریتم‌های پویا مغز از جریان‌های سیناپسی و شلیک پتانسیل‌های عمل عصبی، تأثیرگذار بر ارتباطات بین منطقه‌ای، ریتم‌های شبانه‌روزی و الگوهای خواب ناشی می‌شوند. تغییرات در فعالیت عصبی نوسانی ریتمیک با زمان‌بندی دقیق پتانسیل‌های عمل عصبی مرتبط بوده و انتقال اطلاعات هماهنگ را در شبکه‌های مغزی توزیع شده تسهیل می‌کند (۳۸). رویکردهای مانند DBS می‌توانند بر الگوهای فعالیت پاتولوژیک تأثیر بگذارند و علائم مرتبط را کاهش دهند (۳۹). DBS یک روش جراحی مغزی است که شامل ارسال تکانه‌های الکتریکی با فرکانس بالا به مناطق خاصی از مغز است (۴۰). DBS به عنوان یک مداخله مؤثر و پذیرفته شده برای طیف گسترده‌ای از اختلالات عصبی و (۴۱، ۴۲) مانند

PD، دیستونی، اختلالات خروجی مخچه، افسردگی مقاوم به تداوی (MDD) (۴۱)، و درد در نظر گرفته می‌شود (۳۵، ۴۳، ۴۴). از نظر تکنیکی، سیستم DBS از یک الکتروود تحریک کننده استفاده می‌کند که به صورت استریوتاکتیکی در ناحیه خاصی از مغز کاشته می‌شود و از طریق یک سیم زیر جلدی به یک مولد پالس قابل کاشت (IPG)، شبیه به یک ضربان‌ساز، در زیر استخوان ترقوه روی قفسه سینه متصل می‌شود (۴۵). اولین اثبات تحریک‌پذیری الکتریکی مغز توسط فریچ و هیتزیگ در سال ۱۸۷۰ ارائه شد. آزمایش آن‌ها نشان داد که اعمال تحریک الکتریکی در مغز می‌تواند پاسخ‌های حرکتی ایجاد کند که به عنوان پایه‌ای برای DBS عمل می‌کند (۴۶). در سال ۱۹۸۷، علیم لوئیس بنابید و همکارانش نشان دادند که DBS در میضان پارکینسون نه تنها نتایج مثبت جراحی فرسایشی را تکرار می‌کند، بلکه مزایای سازگاری و برگشت‌پذیری را در مواجهه با اثرات نامطلوب تحریکی ارائه می‌دهد. از آن زمان، این تکنیک راه را برای پیشرفت در تداوی اختلالات هایپرکینتیک، درد، صرع و برخی اختلالات عصبی روانی هموار کرده است (۴۷).

به عنوان یک مداخله کلینیکی، DBS مزایای متعددی را در مقایسه با سایر روش‌های تعدیل عصبی جراحی ارائه می‌کند. این مزایا عبارتند از ماهیت غیر ضایعه‌ای آن، توانایی تنظیم پارامترهای تحریک برای بهینه‌سازی اثرات درمانی و در عین حال به حداقل رساندن عوارض جانبی، و قابلیت

دارد. در حالی که علائم لزوماً علت مشترکی ندارند، اما ممکن است در واقع از یک علت زمینه‌ای مشترک ناشی شوند. در نتیجه، تمرکز روی این علت زمینه‌ای می‌تواند شدت همه علائم مرتبط را کاهش داده یا کاهش دهد. به عنوان مثال، رسیدگی به هایپرکلسمی می‌تواند همزمان بیوست و گیجی را کاهش دهد. علاوه بر این، یک تداوی منفرد ممکن است به طور موثر علائم متعدد را برطرف کند. به عنوان مثال، استفاده از بنزودیازپین‌ها می‌تواند اضطراب و اختلالات خواب را کاهش دهد. این رویکرد نه تنها روند تداوی را ساده می‌کند، بلکه ممکن است خطر عوارض جانبی نامطلوب را کاهش دهد و مقرون به صرفه بودن را افزایش دهد. علاوه بر این، وجود یک علامت می‌تواند علائم دیگر را تشدید کند، همانطور که درد منجر به افزایش مشکلات خواب می‌شود. بنابراین، مدیریت علامت اولیه می‌تواند شدت علائم مرتبط با آن را به میزان قابل توجهی کاهش دهد. صرف نظر از اینکه علائم به صورت جمعی یا فردی تداوی می‌شوند، مهم است که آن‌ها را به طور کلی در هنگام توسعه استراتژی‌های مدیریتی در نظر گرفته شوند. این دیدگاه امکان مدیریت مؤثرتر و کارآمدتر علائم مرتبط را فراهم می‌کند و در نهایت کیفیت زندگی مریضان را بهبود می‌بخشد (۴۹). همانطور که ویلیامز بیان می‌کند، در نظر گرفتن علائمی به عنوان یک موجودیت منسجم در هنگام تدوین استراتژی‌های مدیریتی ظاهر می‌شوند، بسیار مهم است (۲).

درگیر شدن با مدارهای عصبی که به طور مستقیم زمینه‌ساز علائم قابل مشاهده هستند. از دیدگاه تحقیقاتی، DBS به عنوان یک ابزار ارزشمند برای بررسی مکانیسم‌های فیزیولوژیکی پشت اختلال عملکرد مغز، تسهیل شناسایی و اصلاح الگوهای عصبی غیرطبیعی، که به نوبه خود پیشرفت‌های تکنولوژیکی را تقویت می‌کند و ایمنی و نتایج کلینیکی را بهبود می‌بخشد، عمل می‌کند. علاوه بر این، DBS به دلیل هدف‌گیری دقیق خود بر روی مناطق تشریحی معمولاً در عرض میلی‌متر، تئوری‌های مداری پیشرفته اختلال عملکرد مغز را با نشان دادن اینکه چگونه اختلالات و مداخلات موضعی می‌توانند به طور قابل توجهی بر شبکه‌های مغزی وسیع‌تر تأثیر بگذارند، ارائه کرده است. این نقش دوگانه DBS به عنوان یک کاوشگر تحقیقی و تعدیل‌کننده مدارهای عصبی، تحقیقات را در مورد کاربردهای درمانی آن در طیف گسترده‌ای از اختلالات، از جمله اختلالاتی که بر عملکردهای حرکتی، لیمبیک، حافظه و شناختی تأثیر می‌گذارند، تحریک کرده است (۴۸).

۳. مدیریت همزمان PIDS از طریق DBS

شناخت ارتباط متقابل علائم همزمان نشان می‌دهد که رویکردهای درمانی به طور بالقوه می‌توانند چندین علائم را به طور همزمان برطرف کنند. چندین دلیل قانع‌کننده برای در نظر گرفتن اینکه یک مداخله واحد ممکن است به طور موثر علائم مختلف را در یک دسته علائم مورد هدف قرار دهد وجود

سیگنال‌های فرکانس پایین، HFS می‌تواند به طور موثر علائم مربوط به مدارهای عصبی بیش فعال را کاهش دهد (۵۹، ۶۰). علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که HFS به طور قابل توجهی فعالیت نوسانی هماهنگ را در هر دو گانگلیون پایه و شبکه‌های قشر مغز کاهش می‌دهد، که با مکانیزم‌های زمینه‌ای اختلالات عصبی مرتبط است (۶۱، ۶۲). این کاهش در ریتم‌های غیرطبیعی ممکن است به اثرات DBS، افزایش پردازش هیجانی و کاهش علائم افسردگی و درد مزمن کمک کند (۶۳).

در سطح حجروی، DBS فعالیت نیورون‌ها را در محل تحریک مهار می‌کند، که منجر به کاهش شلیک در مناطق مانند گلوبوس پالیدوس اینترنوس (GPI) و هسته ساب تالاموس (STN) می‌شود. این مهار می‌تواند بیش فعالی مرتبط با درد مزمن و اختلالات خلقی را کاهش دهد (۶۴، ۶۵). دپلاریزاسیون طولانی مدت غشاهای عصبی و افزایش جریان پتاسیم به محاصره دپلاریزاسیون کمک می‌کند و فعالیت عصبی ناسازگار را بیشتر کاهش می‌دهد (۳۵). علاوه بر این، فعال شدن پایانه‌های پیش سیناپسی بازدارنده و مدولاسیون انتشار GABA به بازیابی تعادل در مدارهای بیش فعال مرتبط با این شرایط کمک می‌کند. نکته مهم این که در حالی که اجسام حجروی نزدیک الکترودها مهار می‌شوند، آکسون‌ها و دندریت‌ها ممکن است پتانسیل عمل بیشتری از خود نشان دهند، که نشان می‌دهد DBS می‌تواند فعالیت عصبی مفید را افزایش دهد و در

پرداختن به درد مزمن، بی‌خوابی و افسردگی به طور همزمان کلید بهبود رفاه کلی و کیفیت زندگی است. فرضیه مدیریت همزمان درد مزمن، بی‌خوابی و افسردگی از طریق DBS بر اساس مسیرهای عصبی مشترک و ساختارهای درگیر در این شرایط (۵۴-۵۰) از جمله قشر جلوی پیشانی، قشر سینگولات قدامی، امیگدال، هایپوکامپ، هسته اکومبنس، ماده خاکستری دور قناتی و سایر نواحی مرتبط با پردازش درد، پاسخ‌های عاطفی و عملکردهای شناختی (۵۵، ۵۶). اگرچه مکانیزم‌های زیربنایی DBS پیچیده هستند و هنوز به طور کامل شناخته نشده‌اند، فرضیه‌ها و نظریه‌های موجود نشان می‌دهند که DBS فعالیت غیرعادی در مدارهای مغز را مختل می‌کند که در سطوح یونی، پروتئینی، حجروی و شبکه‌ای ایجاد و منجر به بهبود علائم می‌شود (۵۷).

در سطح یونی، توزیع مجدد ذرات باردار از الکترودها کاشته شده، میدان الکتریکی ایجاد می‌کند که بر فعال شدن کانال سدیم تأثیر می‌گذارد و در نتیجه پتانسیل عمل در آکسون‌های تحریک شده ایجاد می‌شود (۵۸). این پدیده با تحریک فرکانس بالا (HFS) در DBS تکمیل می‌شود، که فیلتر سیناپسی را با سرکوب فعالیت نوسانی فرکانس پایین در مدارهای عصبی افزایش می‌دهد. این سرکوب به ویژه برای شرایطی مانند درد مزمن و اختلالات خلقی، که اغلب با فعالیت زیاد با فرکانس پایین مشخص می‌شوند، بسیار مهم است. با کاهش این

مزمن و اختلالات خلقی را کاهش دهد (۳۵). توانایی DBS برای تأثیرگذاری بر میزان و الگوی فعالیت عصبی، پتانسیل آن را برای بهبود نه تنها عملکرد حرکتی، بلکه ثبات عاطفی و کیفیت خواب را برجسته می‌کند (۶۶). HFS تحریک‌پذیری و اتصال عصبی را در مدارهای گانگلیونی قشر بازال افزایش می‌دهد، در نتیجه عملکرد حرکتی و تنظیم هیجانی را افزایش می‌دهد (۶۴). این استراتژی جامع با مسائل مرتبط با درد مزمن، بی‌خوابی و افسردگی مقابله می‌کند و مداخلات شخصی را با توجه به پاسخ‌های فردی به تحریک تسهیل می‌کند (۶۷). DBS ممکن است از "نظریه پارگی" برای مقابله با درد مزمن، بی‌خوابی و افسردگی با ایجاد الگوهای تخلیه با فرکانس بالا استفاده کند که از بازگشت نیورون‌ها به حالت‌های شلیک غیر طبیعی جلوگیری می‌کند. این مکانیزم فعالیت شبکه پاتولوژیک را به جای اینکه صرفاً مهار کند، اصلاح می‌کند، که به ویژه در شرایطی مانند PD، که در آن GPi فعالیت نامنظم از خود نشان می‌دهد، سودمند است (۶۵، ۶۶). HFS در حدود ۱۳۰ پالس در ثانیه می‌تواند الگوهای انفجار غیرطبیعی را در GPi عادی کند، پاسخ‌های تلاموس را بهبود بخشد و تنظیم هیجانی و کیفیت خواب را افزایش دهد (۶۴). این رویکرد چند وجهی تطبیق‌پذیری DBS را در مقابله با چالش‌های به هم پیوسته درد مزمن، بی‌خوابی و اختلالات خلقی برجسته می‌کند (۶۷).

عین حال نوسانات مضر را مها کند. این عمل دوگانه، DBS را به عنوان یک مداخله امیدوارکننده برای پرداختن به چالش‌های به هم پیوسته درد مزمن، بی‌خوابی و افسردگی قرار می‌دهد و در نهایت بهزیستی عاطفی و فیزیولوژیکی را ارتقا می‌دهد (۶۶). در نواحی کلیدی مغز مانند STN و GPi، HFS به طور موثر شلیک بیش از حد عصبی را مهار و به بازیابی تعادل در مسیرهای بیش فعال مرتبط با درد مزمن و اختلالات خلقی کمک می‌کند (۶۴). با کاهش فعالیت غیرعادی، DBS علائم مرتبط با درد مزمن و اختلالات خلقی را کاهش می‌دهد و در عین حال الگوهای خواب تحت تأثیر بیش‌انگیختگی را بهبود می‌بخشد (۳۵). ظرفیت دوگانه DBS برای مهار و تقویت فعالیت عصبی تحریکی، تطبیق‌پذیری درمانی آن را افزایش می‌دهد و امکان فعال‌سازی مدارهای عصبی محلی و دوردست متناسب با نیازهای فرد را فراهم می‌کند (۶۶). این رویکرد چند وجهی DBS را به عنوان یک مداخله قانع‌کننده برای پرداختن به چالش‌های به هم پیوسته درد مزمن، بی‌خوابی و افسردگی قرار می‌دهد.

تحقیقات نشان می‌دهند که در شرایطی مانند PD و دیستونی، الگوهای شلیک نامنظم و نرخ تخلیه تغییر یافته در مناطقی مانند گلوبوس پالیدوس خارجی (GPe) و GPi می‌تواند بر کنترل حرکتی و تنظیم هیجانی تأثیر منفی بگذارد (۶۴، ۶۵). با تعدیل این الگوهای شلیک، DBS می‌تواند تعادل را به مدارهای بیش فعال بازگرداند و علائم مرتبط با درد

DBS ممکن است مفاهیمی از تئوری انفجار را برای پرداختن به درد مزمن، بی‌خوابی و افسردگی ترکیب کند. این نظریه اهمیت الگوهای شلیک خاص، به ویژه شلیک انفجاری، در تنظیم کنترل حرکتی و کاهش علائم مرتبط با اختلالاتی مانند PD را برجسته می‌کند. HFS می‌تواند به عادی‌سازی فعالیت نامنظم در GPi کمک کند، که اغلب با درد مزمن و اختلالات خلقی همراه است (۶۸، ۶۹). مطالعات نشان می‌دهند که تعدیل شلیک GPi به دنبال STN DBS، پاسخ‌های معمولی تلاموس را افزایش می‌دهد و بر پتانسیل درمانی این رابطه تأکید می‌کند (۷۰). زمانی که HFS در حدود ۱۳۰ پالس در ثانیه تطبیق می‌شود، با فرکانس‌های نوسانات فیزیولوژیکی در سیستم قشر قشر گانگلیون-تلاموس بازال همسو می‌شود و باعث بهبود تنظیم هیجانی و تسکین درد می‌شود (۷۱). این بر پتانسیل DBS به عنوان یک رویکرد انعطاف‌پذیر برای این شرایط به هم پیوسته تأکید می‌کند.

DBS نوید قابل توجهی را در مدیریت درد مزمن، بی‌خوابی و افسردگی از طریق مکانیزم‌هایی مانند الکتروتاکسی و افزایش انعطاف‌پذیری عصبی نشان می‌دهد. الکتروتاکسی به حرکت حجرات پیش‌ساز به سمت جریان‌های الکتریکی تولید شده توسط DBS اشاره دارد که ممکن است به حفظ و بازیابی سلامت عصبی کمک کند. این فرآیند می‌تواند منجر به افزایش جریان خون مغزی و نوروزن شود، در نتیجه باعث افزایش انعطاف‌پذیری عصبی در سطح

مالیکولی می‌شود (۶۵، ۷۲). علاوه بر این، DBS از حجرات دوپامینرژیک محافظت می‌کند، با تحقیقات نشان می‌دهد که تا ۲۴ درصد از نیورون‌های دوپامینرژیک در مدل‌های پستانداران به دنبال STN DBS حفظ می‌شود (۷۳). این اثرات محافظتی، همراه با مدولاسیون مدارهای عصبی، DBS را به عنوان یک رویکرد جامع ایجاد می‌کند که به روابط پیچیده بین درد مزمن، بی‌خوابی و افسردگی می‌پردازد و در نهایت بهزیستی کلی فرد را بهبود می‌بخشد (۶۷). DBS پتانسیل را در پرداختن به درد مزمن، بی‌خوابی، و افسردگی از طریق خواص محافظت‌کننده عصبی و توانایی آن در ارتقاء انعطاف‌پذیری عصبی نشان داده است. مطالعات نشان می‌دهد که DBS، به ویژه هنگامی که در مناطقی مانند GPi هدف قرار می‌گیرد، می‌تواند آزادسازی فاکتور نوروتروفیک مشتق از حجرات گلیال (GDNF) را افزایش دهد، که ممکن است به کند شدن انحطاط حجرات دوپامینرژیک، یک عامل کلیدی در اختلالاتی مانند PD کمک کند (۷۴). علاوه بر این، DBS باعث تقویت نوروپلاستیسته می‌شود، همانطور که با افزایش تکثیر عصب در معاینات پس از مرگ مشخص می‌شود، که برای بهبودی از شرایط عصبی ضروری است (۶۵). علاوه بر این، DBS با کاهش جفت بیش از حد بین نوسانات بتا و فعالیت پهنای باند بر فعالیت قشر مغز تأثیر می‌گذارد، که نشان می‌دهد تأثیر آن فراتر از گانگلیون‌های پایه است (۶۴). این مکانیزم‌ها نشان

با هدف تالاموس قدامی باعث افزایش ترشح آدنوزین در هایپوکمپ می‌شود که ممکن است به اثرات ضد صرع و ضد لرزش بالقوه آن کمک کند (۷۵). از سوی دیگر، تمرکز بر نواحی خاص مغز درگیر در پردازش درد، تنظیم هیجانی و مسیر خواب، DBS می‌تواند به طور موثر مسیره‌های عصبی ناسازگاری را که این علائم را به هم متصل می‌کند، مختل کند. به عنوان مثال، شکنج سینگولیت ساب کالوسال به عنوان یک هدف DBS برای افسردگی مقاوم به تداوی شناخته شده است، با شواهد در حال ظهور نشان می‌دهد که تحریک این ناحیه ممکن است خلق و خو را بهبود بخشد و به طور بالقوه درک درد را کاهش دهد. تحقیقات نشان می‌دهند که افراد که تحت DBS برای افسردگی قرار می‌گیرند، اغلب کاهش علائم درد را تجربه می‌کنند که نشان‌دهنده مکانیزم‌های عصبی مشترک بین این اختلالات است (۷۰). تحقیقات نشان می‌دهند که تغییرات در سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی به مکانیزم‌های عصبی بیولوژیکی زمینه‌ای درد، بی‌خوابی و افسردگی کمک می‌کند (۷۶، ۷۷). هدف قرار دادن هسته دمی با DBS منجر به افزایش سطح دوپامین خارج حجروی می‌شود که عامل مهمی در تنظیم خلق و خو و درک درد است (۶۵). تحریک نواحی مانند STN پشتی و زونا اینسرتا نیز سطح دوپامین را افزایش می‌دهد و احتمالاً پاسخ‌های احساسی و مرتبط با درد را افزایش می‌دهد (۶۷). علاوه بر این، DBS می‌تواند علائم PD، از جمله دیسکینزی و لرزش را، حتی در افراد

می‌دهند که DBS نه تنها تسکین فوری علائم را ارائه می‌کند، بلکه باعث بهبود درازمدت در بهزیستی عاطفی و فیزیکی می‌شود و آن را به یک گزینه انعطاف‌پذیر برای مسائل مرتبط به هم مانند درد مزمن، بی‌خوابی و افسردگی تبدیل می‌کند (۶۷). DBS به طور موثر این شرایط را از طریق مکانیزم‌هایی مانند "ضایعه اطلاعاتی" و فعال شدن آستروسیت‌ها مدیریت می‌کند. HFS یک اثر ضایعه را با کاهش کدگذاری عصبی در مناطقی مانند گلوبوس پالیدوس و تالاموس شکمی جانبی شبیه‌سازی می‌کند که می‌تواند به کاهش علائم مربوط به درد مزمن و اختلالات خلقی کمک کند (۶۵). علاوه بر این، DBS آستروسیت‌ها را فعال می‌کند که منجر به افزایش مهار عصبی از طریق افزایش سطح آدنوزین خارج حجروی می‌شود که به طور بالقوه تنظیم هیجانی و کیفیت خواب را بهبود می‌بخشد (۷۲). "اثر ریز ضایعه" نشان می‌دهد که بهبود علائم می‌تواند حتی قبل از شروع HFS رخ دهد و مزایای گسترده DBS را برجسته می‌کند (۶۴). علاوه بر این، DBS به طور قابل توجهی فعالیت قشر مغز را با کاهش جفت بیش از حد بین نوسانات بتا و فعالیت پهنای باند تغییر می‌دهد، که نشان می‌دهد اثرات آن فراتر از عقده‌های پایه می‌رسد (۶۶).

DBS نشان‌دهنده یک استراتژی امیدوارکننده برای مدیریت درد مزمن، بی‌خوابی و افسردگی با ایجاد تغییرات عصبی - کیمیاوی قابل توجه در مدارهای عصبی هدفمند است. به عنوان مثال، DBS

که به تداوی پاسخ نمی‌دهند، کاهش دهد، که نشان دهنده اثربخشی آن از طریق مسیرهای مستقل از دوپامین است (۷۸). علاوه بر این، تحریک هسته اکومبسن سیگنال‌دهی مونوآمین را تغییر می‌دهد و بر علائم افسردگی و اعتیاد تأثیر می‌گذارد (۷۹). این تغییرات بر مزایای جامع DBS در پرداختن به درد مزمن، بی‌خوابی و افسردگی تأکید می‌کند. در نتیجه، DBS به عنوان یک رویکرد امیدوارکننده برای پرداختن به چالش‌های درهم تنیده PIDS ظاهر می‌شود. با استفاده از مسیرهای عصبی مشترک و مکانیزم‌های زیربنایی این شرایط، DBS یک فرصت منحصر به فرد برای مداخله همزمان ارائه می‌دهد که به طور بالقوه باعث افزایش نتایج کلی می‌شود. ادغام DBS در یک چارچوب جامع - چارچوبی که روابط متقابل پیچیده بین درد مزمن، اختلالات خواب و علائم افسردگی را تشخیص می‌دهد - می‌تواند به بهبود کیفیت زندگی افراد مبتلا منجر شود.

محدودیت‌های DBS

DBS محدودیت‌های قابل توجهی را ارائه می‌دهد. اول، به عنوان یک مداخله جراحی مغز و اعصاب، DBS شامل خطرات جراحی ذاتی، از جمله خونریزی، عفونت، و عوارض مربوط به بیهوشی

است، که می‌تواند به ویژه برای افراد مبتلا به امراض همراه یا افراد در جمعیت‌های آسیب‌پذیر نگران‌کننده باشد. علاوه بر این، DBS یک رویکرد با منابع فشرده است که نیاز به سرمایه‌گذاری مالی قابل توجه و یک تیم چند رشته‌ای برای مدیریت موثر دارد که می‌تواند دسترسی را به ویژه در تنظیمات کم منابع محدود کند (۸۰). علاوه بر این، افراد با تعهد مادام‌العمر نسبت به دستگاه‌های کاشته‌شده، نیاز به تعویض منظم باتری و بالقوه مواجه شدن با عوارض سخت‌افزاری دارند، باری که می‌تواند به ویژه برای افراد جوان‌تر چالش‌برانگیز باشد (۸۱). اثربخشی DBS نیز می‌تواند متغیر باشد. تمامی افراد تسکین علائم قابل توجهی را تجربه نمی‌کنند و برخی ممکن است به مرور زمان تحمل کنند (۸۲). ملاحظات اخلاقی نیز مطرح می‌شود، به ویژه در مورد رضایت آگاهانه، به ویژه برای جمعیت‌های آسیب‌پذیر، با نگرانی در مورد پیامدهای طولانی مدت تغییر فعالیت مغز بر استقلال و هویت فرد (۸۳). این محدودیت‌ها بر ضرورت انجام تحقیقات مستمر با هدف بهینه‌سازی تکنیک‌های DBS، افزایش انتخاب و پرداختن به چالش‌های اخلاقی مرتبط با استفاده از آن‌ها تأکید می‌کند.

1. Collen M. The case for Pain Insomnia Depression Syndrome (PIDS): a symptom cluster in chronic nonmalignant pain. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*. 2008;22(3):221-5.
2. Haidary M, Arif S, Hossaini D, Madadi S, Akbari E, Rezayee H. Pain-Insomnia-Depression Syndrome: Triangular Relationships, Pathobiological Correlations, Current Treatment Modalities, and Future Direction. *Pain and Therapy*. 2024:1-12.
3. Ushida T. Chronic Pain: Definition/Conception/Classification of Pain. *Brain and Nerve= Shinkei Kenkyu no Shinpo*. 2023;75(3):201-5.
4. Zimmer Z, Fraser K, Grol-Prokopczyk H, Zajacova A. A global study of pain prevalence across 52 countries: examining the role of country-level contextual factors. *Pain*. 2022 Sep 1;163(9):1740-50. PubMed PMID: 35027516. Pubmed Central PMCID: PMC9198107. Epub 2022/01/15. eng.
5. Courtney CA, Fernández-de-Las-Peñas C, Bond S. Mechanisms of chronic pain - key considerations for appropriate physical therapy management. *The Journal of manual & manipulative therapy*. 2017 Jul;25(3):118-27. PubMed PMID: 28694674. Pubmed Central PMCID: PMC5498792. Epub 2017/07/12. eng.
6. Van Someren EJW. Brain mechanisms of insomnia: new perspectives on causes and consequences. *Physiological Reviews*. 2021;101(3):995-1046. PubMed PMID: 32790576.
7. Montgomery MC, Baylan S, Gardani M. Prevalence of insomnia and insomnia symptoms following mild-traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2022 2022/02/01/;61:101563.
8. Abdoli N, Salari N, Darvishi N, Jafarpour S, Solaymani M, Mohammadi M, et al. The global prevalence of major depressive disorder (MDD) among the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022 2022/01/01/;132:1067-73.
9. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100):1211-59.
10. Faisal-Cury A, Ziebold C, Rodrigues DMdO, Matijasevich A. Depression underdiagnosis: Prevalence and associated factors. A population-based study. *Journal of Psychiatric Research*. 2022 2022/07/01/;151:157-65.
11. Finan PH, Smith MT. The comorbidity of insomnia, chronic pain, and depression: Dopamine as a putative mechanism. *Sleep Medicine Reviews*. 2013 2013/06/01/;17(3):173-83.
12. Wilson KG, Eriksson MY, Joyce L, Mikail SF, Emery PC. Major depression and insomnia in chronic pain. *The Clinical journal of pain*. 2002;18(2):77-83.
13. O'Brien EM, Waxenberg LB, Atchison JW, Gremillion HA, Staud RM, McCrae CS, et al. Negative mood mediates the effect of poor sleep on pain among chronic pain patients. *The Clinical journal of pain*. 2010;26(4):310-9.
14. Miró E, Martínez MP, Sánchez AI, Prados G, Medina A. When is pain related to emotional distress and daily functioning in fibromyalgia syndrome? The mediating roles of self-efficacy and sleep quality. *British journal of health psychology*. 2011;16(4):799-814.
15. Chung K-F, Tso K-C. Relationship between insomnia and pain in major depressive disorder: A sleep diary and actigraphy study. *Sleep medicine*. 2010;11(8):752-8.
16. Vgontzas A, Cui L, Merikangas KR. Are sleep difficulties associated with migraine attributable to anxiety and depression? *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008;48(10):1451-9.
17. Angeletti C, Angeletti PM, Paesani M, Guetti C, Gyra A, Perseo G, et al. Assessment of Pain and Associated Comorbidities: A Survey of Real Life Experiences Among Nurses in Italy. *Journal of pain research*. 2021;14:107-15. PubMed PMID: 33531830. Pubmed Central PMCID: PMC7846823. Epub 2021/02/04. eng.
18. Roth T, Franklin M, Bramley TJ. The state of insomnia and emerging trends. *Am J Manag Care*. 2007;13(5 Suppl):S117-S20.
19. Tang NK, Wright KJ, Salkovskis PM. Prevalence and correlates of clinical insomnia co-occurring with chronic back pain. *Journal of sleep research*. 2007;16(1):85-95.
20. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*. 2007;30(2):213-8.
21. Chiu Y, Silman A, MacFarlane GJ, Ray D, Gupta A, Dickens C, et al. Poor sleep and depression are independently associated with a reduced pain threshold. Results of a population based study. *Pain*. 2005;115(3):316-21.
22. Tang NK. Insomnia Co-Occurring with Chronic Pain: Clinical Features, Interaction, Assessments and Possible Interventions. *Reviews in pain*. 2008 Sep;2(1):2-7. PubMed PMID: 26525182. Pubmed

- Central PMCID: PMC4589931. Epub 2008/09/01. eng.
23. Duo L, Yu X, Hu R, Duan X, Zhou J, Wang K. Sleep disorders in chronic pain and its neurochemical mechanisms: a narrative review. *Frontiers in psychiatry*. 2023;14:1157790. PubMed PMID: 37324825. Pubmed Central PMCID: PMC10267346. Epub 2023/06/16. eng.
 24. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Archives of internal medicine*. 2003;163(20):2433-45.
 25. Lépine JP, Briley M. The epidemiology of pain in depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2004;19(S1):S3-S7.
 26. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural plasticity*. 2017;2017:9724371. PubMed PMID: 28706741. Pubmed Central PMCID: PMC5494581. Epub 2017/07/15. eng.
 27. Meda RT, Nuguru SP, Rachakonda S, Sripathi S, Khan MI, Patel N. Chronic Pain-Induced Depression: A Review of Prevalence and Management. *Cureus*. 2022 Aug;14(8):e28416. PubMed PMID: 36171845. Pubmed Central PMCID: PMC9509520. Epub 2022/09/30. eng.
 28. Park HJ, Moon DE. Pharmacologic management of chronic pain. *The Korean journal of pain*. 2010 Jun;23(2):99-108. PubMed PMID: 20556211. Pubmed Central PMCID: PMC2886242. Epub 2010/06/18. eng.
 29. Paul S, Vidusha K, Thilagar S, Lakshmanan DK, Ravichandran G, Arunachalam A. Advancement in the contemporary clinical diagnosis and treatment strategies of insomnia disorder. *Sleep medicine*. 2022 Mar;91:124-40. PubMed PMID: 35305527. Epub 2022/03/20. eng.
 30. Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nature reviews Neuroscience*. 2001 May;2(5):343-51. PubMed PMID: 11331918. Epub 2001/05/02. eng.
 31. Shi Y, Wu W. Multimodal non-invasive non-pharmacological therapies for chronic pain: mechanisms and progress. *BMC medicine*. 2023 Sep 29;21(1):372. PubMed PMID: 37775758. Pubmed Central PMCID: PMC10542257. Epub 2023/09/30. eng.
 32. Sweetman A, Lack L, Van Ryswyk E, Vakulin A, Reed RL, Battersby MW, et al. Co-occurring depression and insomnia in Australian primary care: recent scientific evidence. *The Medical journal of Australia*. 2021 Sep 6;215(5):230-6. PubMed PMID: 34392547. Epub 2021/08/16. eng.
 33. Bai N, Cao J, Zhang H, Liu X, Yin M. Digital cognitive behavioural therapy for patients with insomnia and depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric and mental health nursing*. 2024 Aug;31(4):654-67. PubMed PMID: 38226714. Epub 2024/01/16. eng.
 34. Eucker SA, Knisely MR, Simon C. Nonopioid Treatments for Chronic Pain-Integrating Multimodal Biopsychosocial Approaches to Pain Management. *JAMA network open*. 2022 Jun 1;5(6):e2216482. PubMed PMID: 35687341. Epub 2022/06/11. eng.
 35. Frizon LA, Yamamoto EA, Nagel SJ, Simonson MT, Hogue O, Machado AG. Deep brain stimulation for pain in the modern era: a systematic review. *Neurosurgery*. 2020;86(2):191-202.
 36. Turovskaia E, Alekseeva L. New insights into chronic pain management based on biopsychosocial model. *Global Translational Medicine*. 2023 04/19;2:312.
 37. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur J-P, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *European Journal of Neurology*. 2007;14(9):952-70.
 38. Fries P. Rhythms for cognition: communication through coherence. *Neuron*. 2015;88(1):220-35.
 39. Krauss JK, Lipsman N, Aziz T, Boutet A, Brown P, Chang JW, et al. Technology of deep brain stimulation: current status and future directions. *Nature Reviews Neurology*. 2021;17(2):75-87.
 40. Lee DJ, Lozano CS, Dallapiazza RF, Lozano AM. Current and future directions of deep brain stimulation for neurological and psychiatric disorders. *Journal of neurosurgery*. 2019 Aug 1;131(2):333-42. PubMed PMID: 31370011. Epub 2019/08/02. eng.
 41. Glannon W. Deep brain stimulation for major depressive disorder: Continued access or abandonment? *Deep Brain Stimulation*. 2024 2024/08/01;5:30-2.
 42. Li Y, Lee S-H, Yu C, Hsu L-M, Wang T-WW, Do K, et al. Optogenetic fMRI reveals therapeutic circuits of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. 2024;17(4):947-57.
 43. Boccard SG, Pereira EA, Aziz TZ. Deep brain stimulation for chronic pain. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2015 Oct;22(10):1537-43. PubMed PMID: 26122383. Epub 2015/07/01. eng.
 44. Flouty O, Yamamoto K, Germann J, Harmsen IE, Jung HH, Cheyuo C, et al. Idiopathic Parkinson's disease and chronic pain in the era of deep brain stimulation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery*. 2022;137(6):1821-30.
 45. Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation. *Journal of neurophysiology*. 2016 Jan 1;115(1):19-38. PubMed PMID: 26510756. Pubmed Central PMCID: PMC4760496. Epub 2015/10/30. eng.

46. Kringelbach ML, Jenkinson N, Owen SL, Aziz TZ. Translational principles of deep brain stimulation. *Nature Reviews Neuroscience*. 2007;8(8):623-35.
47. Eser P, Kocabicak E, Bekar A, Temel Y. Insights into neuroinflammatory mechanisms of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*. 2024;374:114684.
48. Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, Brown P, Chabardes S, Chang JW, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nature Reviews Neurology*. 2019 2019/03/01;15(3):148-60.
49. Williams LA. Clinical management of symptom clusters. *Seminars in oncology nursing*. 2007 May;23(2):113-20. PubMed PMID: 17512438. Epub 2007/05/22. eng.
50. Wang XY, Jia WB, Xu X, Chen R, Wang LB, Su XJ, et al. A glutamatergic DRN-VTA pathway modulates neuropathic pain and comorbid anhedonia-like behavior in mice. *Nature communications*. 2023 Aug 23;14(1):5124. PubMed PMID: 37612268. Pubmed Central PMCID: PMC10447530. Epub 2023/08/24. eng.
51. Doan L, Manders T, Wang J. Neuroplasticity Underlying the Comorbidity of Pain and Depression. *Neural Plasticity*. 2015 02/25;2015:504691.
52. McCarberg B, Peppin J. Pain Pathways and Nervous System Plasticity: Learning and Memory in Pain. *Pain Medicine*. 2019;20(12):2421-37.
53. De Ridder D, Vanneste S, Smith M, Adhia D. Pain and the Triple Network Model. *Frontiers in neurology*. 2022;13:757241. PubMed PMID: 35321511. Pubmed Central PMCID: PMC8934778. Epub 2022/03/25. eng.
54. Jann MW, Slade JH. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression. *Pharmacotherapy*. 2007 Nov;27(11):1571-87. PubMed PMID: 17963465. Epub 2007/10/30. eng.
55. Patel R. The circuit basis for chronic pain and its comorbidities. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. 2023;17(3):156-60. PubMed PMID: 01263393-202309000-00005.
56. Soltani S, Noel M, Bernier E, Kopala-Sibley DC. Pain and insomnia as risk factors for first lifetime onsets of anxiety, depression, and suicidality in adolescence. *PAIN*. 2023;164(8):1810-9. PubMed PMID: 00006396-202308000-00018.
57. McIntyre CC, Anderson RW. Deep brain stimulation mechanisms: the control of network activity via neurochemistry modulation. *Journal of neurochemistry*. 2016 Oct;139 Suppl 1(Suppl 1):338-45. PubMed PMID: 27273305. Pubmed Central PMCID: PMC5358920. Epub 2016/06/09. eng.
58. Groome JR. The voltage sensor module in sodium channels. *Handbook of experimental pharmacology*. 2014;221:7-31. PubMed PMID: 24737230. Epub 2014/04/17. eng.
59. Barow E, Neumann WJ, Brücke C, Huebl J, Horn A, Brown P, et al. Deep brain stimulation suppresses pallidal low frequency activity in patients with phasic dystonic movements. *Brain : a journal of neurology*. 2014 Nov;137(Pt 11):3012-24. PubMed PMID: 25212852. Pubmed Central PMCID: PMC4813762. Epub 2014/09/13. eng.
60. Whitmer D, de Solages C, Hill B, Yu H, Henderson JM, Bronte-Stewart H. High frequency deep brain stimulation attenuates subthalamic and cortical rhythms in Parkinson's disease. *Frontiers in human neuroscience*. 2012;6:155. PubMed PMID: 22675296. Pubmed Central PMCID: PMC3366347. Epub 2012/06/08. eng.
61. Li S, Arbuthnott GW, Jutras MJ, Goldberg JA, Jaeger D. Resonant antidromic cortical circuit activation as a consequence of high-frequency subthalamic deep-brain stimulation. *Journal of neurophysiology*. 2007 Dec;98(6):3525-37. PubMed PMID: 17928554. Epub 2007/10/12. eng.
62. Ma W, Feng Z, Wang Z, Zhou W. High-frequency stimulation of afferent axons alters firing rhythms of downstream neurons. *Journal of integrative neuroscience*. 2019 Mar 30;18(1):33-41. PubMed PMID: 31091846. Epub 2019/05/17. eng.
63. Schneider F, Habel U, Volkmann J, Regel S, Kornischka J, Sturm V, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus enhances emotional processing in Parkinson disease. *Archives of general psychiatry*. 2003 Mar;60(3):296-302. PubMed PMID: 12622663. Epub 2003/03/08. eng.
64. Shaheen N, Shaheen A, Elgendy A, Bezchlibnyk YB, Zesiewicz T, Dalm B, et al. Deep brain stimulation for chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in human neuroscience*. 2023;17:1297894. PubMed PMID: 38098761. Pubmed Central PMCID: PMC10719838. Epub 2023/12/15. eng.
65. Rasche D, Rinaldi PC, Young RF, Tronnier VM. Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes. *Neurosurgical focus*. 2006 Dec 15;21(6):E8. PubMed PMID: 17341052. Epub 2007/03/08. eng.
66. Russo JF, Sheth SA. Deep brain stimulation of the dorsal anterior cingulate cortex for the treatment of chronic neuropathic pain. *Neurosurgical focus*. 2015 Jun;38(6):E11. PubMed PMID: 26030699. Epub 2015/06/02. eng.
67. Pagano RL, Dale CS, Campos ACP, Hamani C. Translational aspects of deep brain stimulation for chronic pain. *Frontiers in pain research (Lausanne, Switzerland)*. 2022;3:1084701. PubMed PMID: 36713643. Pubmed Central PMCID: PMC9874335. Epub 2023/01/31. eng.
68. Rukmini Mridula K, Borgohain R, Jabeen SA, Padmaja G, Bandaru VS, Ankathi P, et al. Comparison

- of frequencies of non motor symptoms in Indian Parkinson's disease patients on medical management versus deep brain stimulation: A case-control study. *Iranian journal of neurology*. 2015 Apr 4;14(2):86-93. PubMed PMID: 26056553. Pubmed Central PMCID: PMC4449399. Epub 2015/06/10. eng.
69. Florence G, Sameshima K, Fonoff ET, Hamani C. Deep Brain Stimulation: More Complex than the Inhibition of Cells and Excitation of Fibers. *The Neuroscientist*. 2015 2016/08/01;22(4):332-45.
70. Rymaszewska J, Wieczorek T, Fila-Witecka K, Smarzewska K, Weiser A, Piotrowski P, et al. Various neuromodulation methods including Deep Brain Stimulation of the medial forebrain bundle combined with psychopharmacotherapy of treatment-resistant depression-Case report. *Frontiers in psychiatry*. 2022;13:1068054. PubMed PMID: 36727088. Pubmed Central PMCID: PMC9884833. Epub 2023/02/03. eng.
71. Novakovic V, Sher L, Lapidus KB, Mindes J, A.Golier J, Yehuda R. Brain stimulation in posttraumatic stress disorder. *European Journal of Psychotraumatology*. 2011 2011/01/01;2(1):5609.
72. Shirvalkar P, Veuthey TL, Dawes HE, Chang EF. Closed-Loop Deep Brain Stimulation for Refractory Chronic Pain. *Frontiers in computational neuroscience*. 2018;12:18. PubMed PMID: 29632482. Pubmed Central PMCID: PMC5879131. Epub 2018/04/11. eng.
73. Mohseni HR, Smith PP, Parsons CE, Young KS, Hyam JA, Stein A, et al. MEG can map short and long-term changes in brain activity following deep brain stimulation for chronic pain. *PloS one*. 2012;7(6):e37993. PubMed PMID: 22675503. Pubmed Central PMCID: PMC3366994. Epub 2012/06/08. eng.
74. Aum DJ, Tierney TS. Deep brain stimulation: foundations and future trends. *FBL*. 2018 2018-01-01;23(1):162-82.
75. Shin H, Lee SY, Cho HU, Oh Y, Kim IY, Lee KH, et al. Fornix Stimulation Induces Metabolic Activity and Dopaminergic Response in the Nucleus Accumbens. *Frontiers in neuroscience*. 2019;13:1109. PubMed PMID: 31708723. Pubmed Central PMCID: PMC6821687. Epub 2019/11/12. eng.
76. Xu H, Wang Z, Zhu L, Sui Z, Bi W, Liu R, et al. Targeted Neurotransmitters Profiling Identifies Metabolic Signatures in Rat Brain by LC-MS/MS: Application in Insomnia, Depression and Alzheimer's Disease. *Molecules*. 2018;23(9):2375. PubMed PMID: doi:10.3390/molecules23092375.
77. Lucki I, O'Leary OF. Distinguishing roles for norepinephrine and serotonin in the behavioral effects of antidepressant drugs. *The Journal of clinical psychiatry*. 2004;65 Suppl 4:11-24. PubMed PMID: 15046537. Epub 2004/03/30. eng.
78. Cappon D, Rytterska A, Lagrata S, Miller S, Akram H, Hyam J, et al. Ventral tegmental area deep brain stimulation for chronic cluster headache: Effects on cognition, mood, pain report behaviour and quality of life. *Cephalalgia*. 2019 2019/08/01;39(9):1099-110.
79. Dowling J. Deep brain stimulation: current and emerging indications. *Missouri medicine*. 2008 Sep-Oct;105(5):424-8. PubMed PMID: 18807366. Epub 2008/09/24. eng.
80. Zorro-Guío Ó F, Ardila-Martínez MA, Bedoya-Gómez Á, Restrepo HF, Mosquera-Sinisterra JE, Páez C, et al. [Deep brain stimulation for Parkinson's disease: experience, benefits and limitations in a center in Latin America]. *Cirugia y cirujanos*. 2023 May 11;92(3):362-8. PubMed PMID: 37169357. Epub 2023/05/12. Estimulación cerebral profunda para enfermedad de Parkinson: experiencia, beneficios y limitaciones en un centro en Latinoamérica. spa.
81. Wang S, Zhu G, Shi L, Zhang C, Wu B, Yang A, et al. Closed-Loop Adaptive Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: Procedures to Achieve It and Future Perspectives. *Journal of Parkinson's Disease*. 2023;13:453-71.
82. Li G, Bo B, Wang P, Qian P, Li M, Li Y, et al. Instantaneous antidepressant effect of lateral habenula deep brain stimulation in rats studied with functional MRI. *eLife*. 2023 2023/06/01;12:e84693.
83. De Ieso S, Di Rauso G, Cavallieri F, Beltrami D, Marti A, Napoli M, et al. Longitudinal Neuropsychological Assessment of Symptomatic Edema after Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation Surgery: A Case Series Study. *Neurology International*. 2024;16(1):62-73. PubMed PMID: doi:10.3390/neurolint16010004.

Innovations in Gene Delivery to Enhance Biosafety in Gene Therapies

Hossain Rezayee^{1*}, Dawood Hossaini²

1. Department of Public Health, Faculty of Medicine, Khatam Al-Nabieen University, Kabul, Afghanistan

2. Department of Biology and Microbiology, Faculty of Medical Laboratory Technology, Khatam Al-Nabieen University, Kabul, Afghanistan

Abstract

Gene therapies, as a novel medical approach, have garnered significant attention in the treatment of both genetic and non-genetic diseases. These therapies are based on correcting or replacing defective or mutated genes to treat diseases. The primary goal of gene therapies is to deliver therapeutic genes accurately and effectively to target cells to restore the function of defective genes and alleviate disease symptoms. However, numerous challenges exist in this field, with the safety and efficiency of gene delivery being paramount concerns. Gene delivery methods in gene therapies can be broadly classified into viral and non-viral approaches. Viral vectors, such as adenoviruses, lentiviruses, and adeno-associated viruses (AAV), are widely used due to their high capacity to deliver genes to target cells and their ability to integrate into the cellular genome. While these viral vectors are highly effective in gene transfer, they pose risks such as adverse immune responses and genetic mutations due to genomic integration. These issues may lead to safety concerns for patients, with some cases potentially increasing the risk of cancer. On the other hand, non-viral delivery methods, including lipid nanoparticles, cationic polymers, and electroporation, are used for gene transfer. These methods are considered safer due to the absence of viral elements, but they typically have lower efficiency in delivering genes to target cells. For example, lipid nanoparticles can encapsulate genes and transport them to target cells, but their cellular penetration and successful gene transfer still require improvements. In recent decades, significant innovations have been made to enhance both types of gene delivery methods. Viral vector optimization aims to reduce immunogenicity and prevent unwanted immune responses. For instance, genetic modifications in the structure of viral vectors can reduce the likelihood of triggering the immune system. In non-viral methods, the use of smart nanoparticles that specifically bind to target cells has seen notable advancements. These nanoparticles can recognize specific molecules on the surface of diseased cells, thereby improving the precision of gene delivery. Despite these advancements, fundamental challenges persist. Improving the safety and efficiency of gene delivery remains a key focus for researchers. Developing new and more effective vectors, combining viral and non-viral approaches, and utilizing novel techniques such as CRISPR-Cas9 for precise genome editing are among the strategies that could lead to advancements in gene therapies in the future. The future of gene therapies depends on further progress in enhancing the safety, efficiency, and precision of gene delivery. With continued research, it is hoped that this approach will become a safe and effective option for treating a wide range of diseases.

Keywords: gene delivery, biosafety enhancement, gene therapies, CRISPR.

نوآوری‌های انتقال جن در راستای تقویت ایمنی زیستی در تداوی‌های جنی

حسین رضایی^{۱*}، داود حسینی^۲

۱. دپارتمنت صحت عامه، پوهنچى طب معالجوى، دانشگاه خاتم النبیین (ص)، کابل، افغانستان

۲. دپارتمنت بیولوژی و میکروبیولوژی، پوهنچى تکنالوژى طبى، دانشگاه خاتم النبیین (ص)، کابل، افغانستان

چکیده

تداوی‌های جنی به عنوان یک روش نوین طبی، به‌طور گسترده‌ای در تداوی امراض جنتیکی و غیر جنتیکی مورد توجه قرار گرفته‌اند. این روش‌ها بر اساس اصلاح یا جایگزینی جن‌های معیوب یا تغییر یافته به منظور تداوی اختلالات مختلف انجام می‌شوند. هدف اصلی در تداوی جنی، انتقال دقیق و مؤثر جن به حجرات هدف است تا عملکرد جن معیوب اصلاح شده و بهبود علائم اختلال ممکن شود. با این حال، چالش‌های متعددی در این حوزه وجود دارد که ایمنی و کارایی انتقال جن‌ها از مهم‌ترین آن‌ها هستند.

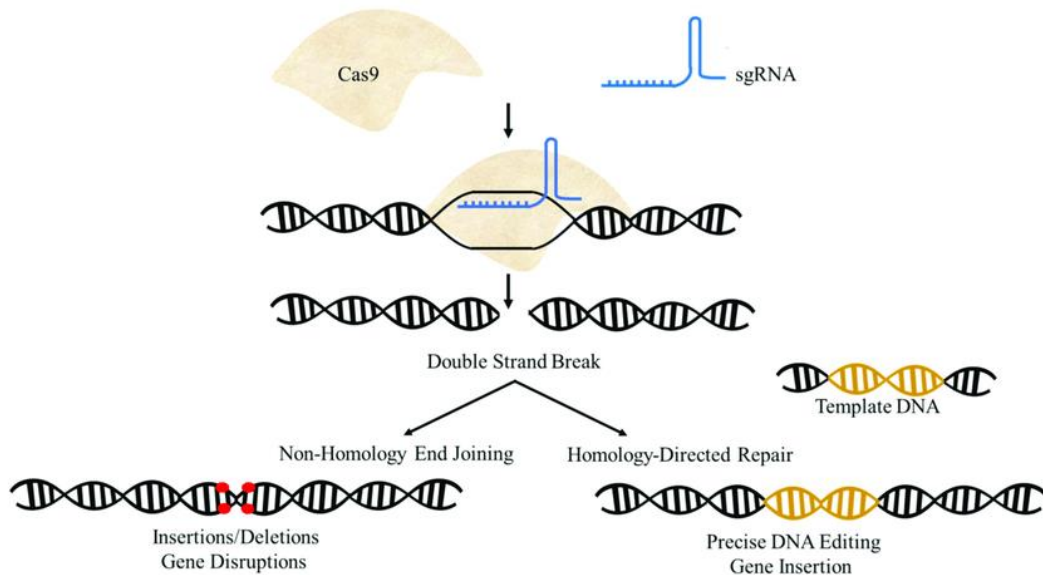
در تداوی‌های جنی به دو دسته کلی وایروسی و غیر وایروسی تقسیم می‌شوند. در روش‌های وایروسی از ویروس‌های اصلاح شده به عنوان حامل‌های جنی استفاده می‌شود. ویروس‌هایی مانند آدنوویروس‌ها، لنتی‌ویروس‌ها و آدنوآسوشیتد وایروس‌ها (AAV) به دلیل ظرفیت بالای انتقال جن به حجرات هدف و توانایی ادغام در جینوم حجروی، بسیار مورد استفاده قرار می‌گیرند. از سوی دیگر، روش‌های غیر وایروسی مانند استفاده از نانوذرات لیپیدی، پلیمرهای کاتیونی و الکترومغناطیس برای انتقال جن مورد استفاده قرار می‌گیرند. این روش‌ها از نظر معافیتی به دلیل عدم استفاده از ویروس‌ها مطمئن‌تر هستند. اما کارایی کمتری در انتقال جن دارند. اخیراً، نوآوری‌های مهمی در بهبود هر دو نوع روش انتقال جن ارائه شده است. بهینه‌سازی بردارهای وایروسی با هدف کاهش ایمونوژنیسیته و جلوگیری از پاسخ‌های ایمنی غیرمطلوب انجام شده است. با وجود این پیشرفت‌ها، چالش‌های اساسی همچنان پابرجا هستند. بهبود ایمنی و کارایی انتقال جن‌ها همچنان از دغدغه‌های اصلی پژوهشگران است. در نهایت، آینده تداوی جنی به پیشرفت‌های بیشتر در زمینه بهبود ایمنی، کارایی، و دقت انتقال جن بستگی دارد و با ادامه تحقیقات، امید می‌رود که این روش به عنوان یک گزینه مؤثر و ایمن برای تداوی بسیاری از امراض در دسترس قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: انتقال جن، تقویت ایمنی زیستی، تداوی جنی، کریسپر.

۱. مقدمه

در دهه‌های اخیر، تداوی جینی به عنوان یک رویکرد نوآورانه و موثر در تداوری امراض نادر و پیچیده، توجه محققان را به خود جلب کرده است. این تداوی، با هدف اصلاح یا جایگزینی جن‌های معیوب، می‌تواند بهبود قابل توجهی در کیفیت زندگی افراد ایجاد کنند. تاریخچه تداوی جینی به سال‌های ۱۹۹۰ باز می‌گردد، زمانی که اولین آزمایشات کلینیکی در این زمینه انجام شد (۱). با این حال، چالش‌هایی مانند پاسخ‌های معافیتی شدید، عوارض جانبی و ناکارآمدی‌ها، موانعی برای پیشرفت این روش‌ها به شمار می‌روند (۲). یکی از مهم‌ترین چالش‌ها در تداوی جینی، استفاده از ناقل‌های ویروسی است. این ناقل‌ها ممکن است منجر به تحریک شدید سیستم معافیت شوند و در نتیجه، اثر بخشی این روش کاهش یابد (۳). در پاسخ به این

چالش، محققان به دنبال توسعه ناقل‌های غیر ویروسی و تکنیک‌های جدیدی هستند که می‌توانند انتقال جن را با حداقل تحریک سیستم معافیت انجام دهند. به عنوان مثال، نانوذرات و پلیمرها به عنوان ابزارهای تحویلی جدید مورد توجه قرار گرفته‌اند (۴). این فناوری‌ها به دلیل قابلیت‌هایشان در انتقال جن به طور غیرمستقیم و بدون فعال‌سازی پاسخ معافیت، نویدبخش هستند. یکی از پیشرفت‌های قابل توجه در این زمینه، فناوری ویرایش جن CRISPR-Cas9 است (شکل ۱). این فناوری به محققان این امکان را می‌دهد که به دقت و با حداقل آسیب به DNA حجرات سالم، جن‌های معیوب را اصلاح کنند (۵). با این حال، همچنان نیاز به مدیریت پاسخ معافیت در استفاده از این فناوری وجود دارد. تحقیقات نشان می‌دهند که این پاسخ‌ها می‌توانند اثر بخشی این روش را تحت تأثیر قرار دهند و به عوارض جانبی جدی منجر شوند (۶).



شکل ۱. مسیر عملکرد کریسپر Cas9 در مسیر ویرایش جن (۷).

وایروس‌های اصلاح‌شده می‌تواند به بهبود کارایی درمانی منجر شود این ناقل‌ها به گونه‌ای طراحی شده‌اند که بتوانند جن درمانی را به طور مؤثری به حجرات هدف منتقل کنند بدون اینکه سیستم معافیت را تحریک کنند (۱۱). همچنین، پیشرفت‌های صورت‌گرفته در فناوری‌های نانو و بیوانجینری به ایجاد سیستم‌های تحویلی جدیدی منجر شده است که قادر به انتقال دقیق و ایمن جن‌ها به حجرات هدف هستند. این سیستم‌ها می‌توانند با استفاده از نانوذرات، پلیمرها و تکنیک‌های نوین دیگر، به کاهش پاسخ‌های ایمنی و افزایش اثر بخشی تداوی جنی کمک کنند (۱۲). در نهایت، با توجه به پیشرفت‌های اخیر و چالش‌های موجود در این حوزه، نیاز به تحقیقات بیشتر و توسعه فناوری‌های جدید در زمینه انتقال جن و ایمنی‌زیستی در تداوی جنی بیش از پیش احساس می‌شود. این تحقیقات می‌توانند به شناسایی روش‌های نوین درمانی و بهبود کیفیت زندگی افراد کمک کنند و آینده‌ای روشن برای تداوی جنی رقم بزنند.

۲. روش کار

در این مقاله مروری، به بررسی و تحلیل پیشرفت‌ها و چالش‌های موجود در زمینه تداوی جنی با تمرکز بر ایمنی‌زیستی پرداخته خواهد شد. برای دستیابی به این هدف، مراحل زیر دنبال می‌شود:

۲-۱. جمع‌آوری منابع اطلاعاتی

ابتدا به جستجوی مقالات علمی، کتاب‌ها و منابع معتبر در پایگاه‌های داده‌ای مانند PubMed، Scopus و

علاوه بر چالش‌های معافیتی، بهبود مدل‌های حیوانی و حجروی پیشرفته نیز نقش مهمی در ارزیابی اثرات ایمنی و کارایی تداوی جنی ایفا می‌کند. این مدل‌ها به محققان این امکان را می‌دهند که عواملی را که بر ایمنی و اثربخشی تداوی جنی تأثیر می‌گذارند، شناسایی کنند (۸). استفاده از این مدل‌ها می‌تواند به بهبود طراحی و توسعه تداوی جنی کمک کند و از عوارض جانبی ناخواسته جلوگیری کند. به علاوه، تحقیقات نشان می‌دهند که تقویت ایمنی‌زیستی در تداوی جنی به یک رویکرد چندوجهی نیاز دارد. این رویکرد شامل همکاری بین رشته‌های مختلف از جمله جنتیک، ایمونولوژی و فناوری نانو است. این همکاری می‌تواند به توسعه درمان‌های مؤثرتری منجر شود که علاوه بر کاهش عوارض جانبی، پاسخ ایمنی مناسبی نیز به همراه داشته باشند (۹).

در این راستا، تلاش‌ها برای ارتقاء ایمنی‌زیستی در تداوی جنی به توسعه فناوری‌های نوین و مواد جدید منجر شده است. به عنوان مثال، محققان به دنبال طراحی سیستم‌های تحویلی جدید هستند که می‌توانند جن‌ها را به طور مؤثرتر و ایمن‌تر به حجرات هدف منتقل کنند (۱۰). این سیستم‌ها نه تنها می‌توانند خطر واکنش‌های معافیتی را کاهش دهند، بلکه قابلیت هدایت ادویه به مناطق خاصی از بدن را نیز دارند. پیشرفت‌های اخیر در زمینه شناسایی و بهینه‌سازی ناقل‌های جنی، می‌تواند نقش بسزایی در کاهش عوارض جانبی و افزایش کارایی تداوی جنی ایفا کند. به عنوان مثال، استفاده از ناقل‌های مبتنی بر

پایان، نتایج تحلیل‌ها در قالب نتیجه‌گیری‌های کلی درباره وضعیت کنونی و آینده تداوی جنی و ایمنی زیستی ارائه شد. در نهایت، تمامی ارجاعات به صورت منظم و دقیق بر اساس استانداردهای علمی مستندسازی شد. این مستندات شامل لیستی از منابع و مقالات مورد استفاده در نگارش مقاله خواهد بود. این روش کار به گونه‌ای طراحی شده است که محققان و خوانندگان بتوانند به سادگی به نتایج و نتایج مقاله دسترسی پیدا کنند و درک بهتری از پیشرفت‌ها و چالش‌های موجود در زمینه تداوی جنی و ایمنی زیستی به دست آورند.

۳. نتایج و بحث

۳-۱. نوآوری‌های انتقال جن

تداوی جنی به سرعت در حال تحول است و نوآوری‌های متعددی در زمینه انتقال جن به وجود آمده است که بهبود اثربخشی و ایمنی این روش‌ها را ممکن ساخته است. از جمله این نوآوری‌ها می‌توان به استفاده از وکتورهای وایروسی و غیر وایروسی، سیستم‌های CRISPR/Cas9 برای ویرایش جن و روش‌های جدید برای افزایش دقت و کاهش عوارض جانبی اشاره کرد. یکی از مهم‌ترین نوآوری‌ها استفاده از وکتورهای غیر وایروسی مانند نانوذرات و پلیمرهای کاتیونی است که توانسته‌اند مشکلات ایمنی و پاسخ‌های ایمنی مرتبط با وکتورهای وایروسی را تا حد زیادی کاهش دهند (۳).

Google Scholar پرداخته شد. این جستجو شامل کلیدواژه‌هایی نظیر "immune gene therapy," "CRISPR-Cas9", "response," و "biocompatibility" خواهد بود. مقالاتی که در ۱۰ سال اخیر منتشر شده‌اند و در زمینه تداوی جنی و ایمنی زیستی مرتبط با آن‌ها می‌باشند، انتخاب شدند. از میان منابع جمع‌آوری شده، مقالاتی که بالاترین تأثیر را در پیشرفت‌های تداوی جنی دارند، انتخاب شدند. معیارهای انتخاب شامل تعداد ارجاعات، اعتبار ناشر، و موضوعات مرتبط با چالش‌های ایمنی، فناوری‌های نوین و استراتژی‌های درمانی بود. پس از انتخاب مقالات، اطلاعات موجود به دسته‌های مختلف تقسیم‌بندی شد. این دسته‌ها شامل تاریخچه تداوی جنی، چالش‌های ایمنی، فناوری‌های جدید، و رویکردهای نوین در مدیریت ایمنی خواهند بود. برای هر دسته، خلاصه‌ای از نتایج و یافته‌ها ارائه شد. مقالات منتخب بر اساس رویکردها و نتایج آن‌ها به طور تطبیقی بررسی خواهند شد. این بررسی شامل مقایسه مزایا و معایب هر یک از فناوری‌ها و رویکردهای درمانی است. همچنین، روندها و پیشرفت‌های اخیر در زمینه توسعه تداوی جنی و تأثیرات آن‌ها بر ایمنی زیستی مورد بحث قرار خواهند گرفت.

۲-۲. تحلیل داده‌ها و نتیجه‌گیری

با استفاده از تجزیه و تحلیل کیفی، داده‌های جمع‌آوری شده تحلیل خواهد شد. نقاط قوت و ضعف هر رویکرد شناسایی و به بررسی چالش‌ها و فرصت‌های موجود در آینده پرداخته خواهد شد. در

۲-۳. روش‌های انتقال جن

دو دسته اصلی برای انتقال جن وجود دارد. روش‌های وایروسی و غیر وایروسی. روش وایروسی شامل استفاده از وایروس‌های اصلاح شده به عنوان ناقل جن هستند. این وایروس‌ها به گونه‌ای طراحی شده‌اند که بتوانند جن‌های را به حجرات هدف منتقل کنند. از جمله معروف‌ترین وایروس‌ها که در انتقال جن به کار می‌روند، می‌توان به وایروس‌های آدنو وایروس، لنتی وایروس و وایروس‌های هرپس اشاره کرد. از طرف دیگر، روش‌های غیر وایروسی مانند استفاده از نانوذرات، پلیمرهای مصنوعی و لیپوزوم‌ها به عنوان جایگزین‌های ایمن‌تر و ساده‌تر در حال گسترش هستند (جدول ۱) (۱، ۱۳، ۱۴).

جدول ۱. مقایسه‌ای از برخی روش‌های انتقال جن وایروسی و غیر وایروسی (۱۳).

روش	مزایا	معایب
وکتورهای وایروسی	انتقال موثر و پایدار جن	احتمال بروز پاسخ ایمنی و التهاب، هزینه بالا
وکتورهای غیر وایروسی	ایمنی بیشتر، هزینه کمتر	اثربخشی کمتر در انتقال جن، نیاز به بهینه‌سازی بیشتر

۳-۴. کاربردهای نوین انتقال جن در تداوی امراض

تداوی جنی از زمان معرفی آن پیشرفت‌های زیادی داشته است. در ابتدا، این روش تنها برای تداوی امراض جنتیکی به کار می‌رفت. اما امروزه دامنه کاربرد آن به امراض مثل سرطان و حتی امراض

وایروسی گسترش یافته است. به عنوان مثال، استفاده از وکتورهای جنی برای انتقال جن‌های ضد سرطان در مدل‌های لابراتواری به نتایج امیدوارکننده‌ای منجر شده است. در مطالعه‌ای نشان داده شد که استفاده از وکتورهای آدنو وایروسی حاوی جن p53 توانسته است تکثیر حجرات سرطانی را متوقف کند و به عنوان یک روش مکمل در تداوی سرطان‌های مختلف مورد استفاده قرار گیرد (۲، ۱۵). یکی دیگر از موارد برجسته، استفاده از تداوی جنی در مبارزه با وایروس‌های خطرناک مانند SARS-CoV-2 است. روش‌های انتقال جن می‌توانند برای انتقال جن‌هایی که پروتئین‌های ضد وایروسی را تولید می‌کنند، به کار روند و در نتیجه از تکثیر وایروس جلوگیری کنند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که انتقال جن از طریق سیستم‌های وکتور وایروسی به حجرات اپیتلیال ریه می‌تواند مانع از عفونت‌های وایروسی شود و تداوی موثر برای وایروس‌هایی مانند کرونا ارائه دهد (۱۶).

۳-۵. ایمنی زیستی در انتقال جن

یکی از مهم‌ترین چالش‌های انتقال جن، مسائل مربوط به ایمنی زیستی است. ایمنی زیستی به مجموعه‌ای از تدابیر و راهکارهایی اشاره دارد که به منظور کاهش خطرات مرتبط با استفاده از موجودات زنده در فناوری‌های زیستی به کار می‌رود. در حوزه انتقال جن، این نگرانی‌ها شامل احتمال بروز جهش‌های ناخواسته، انتقال جن به حجرات غیرهدف، و بروز پاسخ‌های معافیتی شدید می‌شوند.

استفاده از سیستم‌های ویرایش جن و نانوذرات به عنوان وکتورهای جدید، امیدهای زیادی برای بهبود تداوی جنی در آینده ایجاد کرده‌اند. با این حال، نیاز به تحقیقات بیشتر برای بهینه‌سازی این روش‌ها و بررسی اثرات طولانی‌مدت آن‌ها وجود دارد.

نتیجه‌گیری

نوآوری‌های انتقال جن، از جمله استفاده از روش‌های غیر وایروسی و ویرایش جن، نقش مهمی در توسعه تداوی جنی ایفا کرده‌اند. این پیشرفت‌ها به افزایش اثربخشی و کاهش خطرات ایمنی کمک کرده‌اند. در حالی که هنوز چالش‌هایی مانند هزینه‌ها و نیاز به بهینه‌سازی وجود دارد. اما امید می‌رود که با ادامه تحقیقات، این روش‌ها بتوانند به تداوری‌های موثر و ایمن‌تری برای امراض جنتیکی و غیر جنتیکی تبدیل شوند.

از این رو، تحقیقات گسترده‌ای برای بهبود ایمنی روش‌های انتقال جن در حال انجام است. به عنوان مثال، استفاده از وکتورهای غیر وایروسی و به‌کارگیری روش‌های ویرایش جن مانند CRISPR/Cas9 می‌توانند به کاهش خطرات مربوط به انتقال جن کمک کنند (۱۷، ۱۸). در حالی که روش‌های انتقال جن از نظر اثربخشی و ایمنی بهبود یافته‌اند، هنوز چالش‌های زیادی وجود دارد. مطالعات نشان می‌دهد که استفاده از وکتورهای غیر وایروسی از نظر ایمنی زیستی مزایای قابل توجهی دارد، اما این روش‌ها نیازمند بهینه‌سازی بیشتری برای افزایش اثربخشی هستند. در مقابل، وکتورهای وایروسی هنوز به دلیل اثربخشی بالاتر مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما خطرات ایمنی و هزینه‌های بالاتر استفاده از آن‌ها از مشکلاتی است که باید به آن پرداخته شود (۴). در نهایت، نوآوری‌های اخیر مانند

1. Wirth T, Parker N, Ylä-Herttuala S. History of gene therapy. *Gene*. 2013;525(2):162-9.
2. Ma C-C, Wang Z-L, Xu T, He Z-Y, Wei Y-Q. The approved gene therapy drugs worldwide: from 1998 to 2019. *Biotechnology advances*. 2020;40:107502.
3. Bulaklak K, Gersbach CA. The once and future gene therapy. *Nature communications*. 2020;11(1):1-4.
4. Sudhakar V, Richardson RM. Gene therapy for neurodegenerative diseases. *Neurotherapeutics*. 2019;16(1):166-75.
5. Doudna JA, Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*. 2014;346(6213):1258096.
6. Deegan AJ, Hendrikson WJ, El Haj AJ, Rouwkema J, Yang Y. Regulation of endothelial cell arrangements within hMSC–HUVEC co-cultured aggregates. *biomedical journal*. 2019;42(3):166-77.
7. Ahmad A ,Munawar N, Khan Z, Qumsani A, Jamil A, Ashraf S, et al. An Outlook on Global Regulatory Landscape for Genome-Edited Crops. 2021.
8. Riley RS, June CH, Langer R, Mitchell MJ. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nature reviews Drug discovery*. 20.١٧٥-٩٤:(٣)١٨;١٩
9. Barzel A, Flotte TR. New horizons for immune gene therapy. 2019.
10. Alnasser SM. Review on mechanistic strategy of gene therapy in the treatment of disease. *Gene*. 2021;769:145246.
11. Wang Y-G, Huang P-P, Zhang R, Ma B-Y, Zhou X-M, Sun Y-F. Targeting adeno-associated virus and adenoviral gene therapy for hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(1):326.
12. Bottai D, Brosch R. The BCG strain pool: diversity matters. *Molecular Therapy*. 2016;24(2):201-3.
13. Cevher E, Sezer AD, Çağlar E. Gene delivery systems: Recent progress in viral and non-viral therapy. *Recent advances in novel drug carrier systems*. 2012;31:437-70.
14. Wang W, Li W, Ma N, Steinhoff G. Non-viral gene delivery methods. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2013;14(1):46-60.
15. Nonnenmacher M, Weber T. Intracellular transport of recombinant adeno-associated virus vectors. *Gene therapy*. 2012;19(6):649-58.
16. Sims JJ, Greig JA, Michalson KT, Lian S, Martino RA, Meggersee R, et al. Intranasal gene therapy to prevent infection by SARS-CoV-2 variants. *PLoS pathogens*. 2021;17(7):e1009544.
17. Ghosh S, Brown AM, Jenkins C, Campbell K. Viral vector systems for gene therapy: a comprehensive literature review of progress and biosafety challenges. *Applied Biosafety*. 2020;25(1):7-18.
18. Li Z, Zhang L, Jiang K, Zhang Y, Liu Y, Hu G, et al. Biosafety assessment of delivery systems for clinical nucleic acid therapeutics. *Biosafety and Health*. 2022;4(2):105-17.

Glycation of proteins and the effect of the advanced glycation end products in complication of diabetes disease

Fatemeh Kazemi*

* PhD student in Microbial Biotechnology, Alzahra University, Tehran, Iran
Email: Fatikazi29@gmail.com Tell: +989020933450

Abstract

Diabetes has emerged as a critical metabolic disease globally, particularly increasing in prevalence in developing countries due to factors like lifestyle changes, rising obesity rates, and limited healthcare access. A key characteristic of diabetes is elevated blood glucose levels, resulting from the body's inability to use insulin effectively. This hyperglycemia triggers glycation, a biochemical process that leads to significant physical and chemical changes in proteins. Glycation results in the formation of advanced glycation end products (AGEs), which accumulate in various tissues and negatively impact cellular function. AGEs are associated with numerous diabetic complications, including nephropathy (kidney damage), neuropathy (nerve damage), retinopathy (eye damage), and cardiovascular disease. These complications can severely diminish quality of life and heighten morbidity and mortality risks. AGEs exert their harmful effects by binding to specific receptors on cell surfaces, known as receptors for advanced glycation end products (RAGE). This binding activates intracellular signaling pathways that trigger inflammatory responses and oxidative stress, leading to further tissue damage. This creates a vicious cycle that exacerbates the progression of diabetic complications. This article examines the role of AGEs in diabetes, focusing on their formation, mechanisms of action, and their significant contributions to various complications. Understanding these processes is essential for developing therapeutic strategies to mitigate the adverse effects of AGEs and improve outcomes for individuals with diabetes.

Keywords: Diabetes, Glycation, Glucose, advanced glycation end products

گلیکوزاسیون پروتئین‌ها و تأثیر محصولات نهایی گلیکوزیون در عوارض دیابت

فاطمه کاظمی^{۱*}

۱ دانشجوی دکتری بیوتکنولوژی میکروبی دانشگاه الزهراء، تهران، ایران.

آدرس ایمیل: Fatikazi29@gmail.com شماره تماس: ۹۸۹۰۲۰۹۳۳۴۵۰

چکیده

دیابت به عنوان یک اختلال متابولیک در سطح جهان ظاهر شده است، به ویژه در کشورهای در حال توسعه به دلیل عواملی مانند تغییر سبک زندگی، افزایش نرخ چاقی و دسترسی محدود به مراقبت‌های صحی، شیوع آن افزایش یافته است. یکی از ویژگی‌های کلیدی دیابت، افزایش سطح گلوکز خون است که در نتیجه ناتوانی بدن در استفاده موثر از انسولین ایجاد و باعث گلیکاسیون (یک فرآیند بیوشیمیایی که منجر به تغییرات فیزیکی و کیمیاوی قابل توجهی در پروتئین‌ها) می‌شود. گلیکاسیون منجر به تشکیل محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs) می‌شود که انساج مختلف تجمع می‌یابند و بر عملکرد حجروی تأثیر منفی می‌گذارند. سن با عوارض متعددی دیابت از جمله نوروپاتی (آسیب کلیه)، نوروپاتی (آسیب عصبی)، رتینوپاتی (آسیب چشمی) و اراض قلبی وعایی همراه است. این عوارض می‌توانند کیفیت زندگی را به شدت کاهش داده و خطرات مرگ و میر را افزایش دهند. AGE اثرات مضر خود را با اتصال به آخذه‌های خاص روی سطوح حجره، که به عنوان آخذه‌های محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (RAGE) شناخته می‌شوند، اعمال می‌کنند. این اتصال، مسیرهای سیگنال‌دهی داخل حجروی را فعال می‌کند که پاسخ‌های التهابی و استرس اکسیداتیو را تحریک و منجر به آسیب بیشتر انساج می‌شود. این فرآیند با ایجاد یک چرخه معیوب پیشرفت عوارض دیابت را تشدید می‌کند. این مقاله به بررسی نقش AGE در دیابت می‌پردازد، با تمرکز بر شکل‌گیری، مکانیزم و نقش قابل توجه آن‌ها در عوارض مختلف. درک این فرآیندها برای توسعه راهبردهای درمانی برای کاهش اثرات نامطلوب AGEs و بهبود نتایج برای افراد مبتلا به دیابت ضروری است.

واژه‌های کلیدی: دیابت، گلیکاسیون، گلوکز، محصولات نهایی گلیکاسیون.

۱. مقدمه

امروزه دیابت به عنوان یکی از رایج‌ترین اختلالات متابولیکی جهان شناخته می‌شود که طبق تحقیقات شیوع آن در میان بزرگسالان افزایش داشته است. بهبود اقتصادی، افزایش شهرنشینی و تغییر سبک زندگی که با کاهش فعالیت فیزیکی و چاقی همراه است موجب شده است تا این فاکتورهای خطر این اختلال غیر مسری بسیار زیاد شود. در سال ۲۰۱۳ حدود ۳۸۲ میلیون نفر مبتلا به دیابت بوده‌اند، اما با توجه به شیوع بالای و طبق تخمین‌ها این تعداد به ۵۹۲ میلیون نفر در سال ۲۰۳۵ خواهد رسید. بر اساس مطالعات بیشتر افراد که دیابت دارند در کشورهای با درآمد کم یا متوسط زندگی می‌کنند (۱و۲). دیابت یک اختلال متابولیکی است که به وسیله فقدان نسبی یا مطلق انسولین شناخته می‌شود (۲). افزایش قند خون عامل اصلی عوارض دیابت همچون تنش مویرگی، جراحی و مرگ حجروی است. اثرات مختلف گلوکز بر حجرات مختلف، وابسته به نوع حجره است. حجراتی که سطح بالایی از انتقال دهنده گلوکز^۱ (GLUT1) را بیان می‌کنند، قادر به تنظیم غلظت گلوکز داخل حجروی نیستند. بنابراین مستعد به تخریب ناشی از افزایش قند خون هستند (۳).

افزایش قند خون نقش مهمی در بیماری‌زایی عوارض طولانی مدت افراد دیابتی که کتتری بر قند خون خود ندارند، دارد. علاوه بر این عوارض دیابت به

طور معمول اندام‌هایی را تحت تاثیر قرار می‌دهد که حجرات آن‌ها برای جذب گلوکز به انسولین نیاز ندارند. از جمله سیستم عصبی، قلب، کلیه‌ها و اوعیه محیطی. در نتیجه این حجرات غلظت بالایی از گلوکز داخل حجروی را طی افزایش قند خون دارند (۴). افزایش گلوکز در این حجرات موجب تعامل غیر انزیمی با پروتئین‌ها و سایر ماکرومولکول‌ها می‌شود که به نام گلاسیکیشن شناخته می‌شود. گلاسیکیشن که با ایجاد ترکیباتی به نام AGEs همراه است عامل اصلی بسیاری از عوارض دیابت است که در ادامه در رابطه با این نوع تعامل و نحوه تشکیل ترکیبات AGEs و ارتباط آن‌ها با عوارض دیابت به تفصیل بحث خواهد شد.

۲. گلیکوزاسیون

بالا رفتن قند خود در دراز مدت باعث ایجاد عوارض در بدن فرد می‌شود که می‌تواند کلیه، چشم و اعصاب را درگیر کند. عوارض دیابت به صورت چند منشائی است. شواهد زیادی نشان می‌دهد که یکی از اصلی‌ترین مسیرهای درگیر در توسعه و رشد امراض وعایی در نتیجه افزایش قند خون، فرآیند گلیکوزاسیون^۲ پیشرفته است (۳). گلیکوزاسیون در پروتئین‌ها به معنی اتصال غیر انزیمی قند به گروه آمین آزاد موجود در پروتئین است. این اتصال باعث تغییراتی در خواص فیزیکی و کیمیاوی و تغییر در عملکرد پروتئین شده و ترکیباتی را ایجاد می‌کند که محصولات نهایی گلیکوزاسیون پیشرفته (AGEs)^۳

³ Advanced glycation end products

¹ Glucose transporter 1

² Glycation

در نتیجه بر روی پروتئین تجمع می‌یابد. در این بازآرایی با انتقال اتم هایدروجن از گروه کاربوسیل مجاور پیوند دوگانه نیتروجن- کاربن به نیتروجن این کتوآمین بوجود می‌آید. این تعامل به حضور انزایم نیازی ندارد. غلظت قند و پروتئین، نیمه عمر پروتئین، فعال بودن گروه‌های آمین آزاد و نفوذپذیری حجره نسبت به قند، تنظیم کننده‌های این تعامل می‌باشند (شکل ۱). ۱۵ تا ۲۰ دقیقه طول می‌کشد تا محصول آمادوری به تعادل برسد (۵).

در مرحله حدواسط محصول آمادوری از طریق تعاملات اکسیدیشن و دهایدریشن تجزیه شده و ترکیباتی چون گلی‌اکسال^۴، متیل گلی‌اکسال^۵ و داکسی‌گلوکوزان^۶ را تولید می‌کند. این ترکیبات سطح فعالیت بیشتری را نسبت به جایگاه‌های آرژنین و لیزین نشان می‌دهند (۲). در مرحله آخر این ترکیبات دی‌کاربونیلی دوباره به گروه آمین آزاد موجود در پروتئین‌ها حمله کرده و از طریق اکسیدیشن، دهایدریشن و قطعه شدن ترکیبات زرد-قهوه‌ای، فلئورسانتی یا غیر فلئورسانتی، نامحلول و برگشت‌ناپذیر تولید می‌کنند که به آن‌ها به اختصار محصولات انتهایی گلایکه شدن پیشرفته گفته می‌شود. فورمول کیمیاوی این ترکیبات بسیار گسترده است و همه آن‌ها هنوز شناسایی نشده است. این ترکیبات با اتصال بر روی پروتئین‌ها موجب آسیب رساندن به آن‌ها می‌شوند (شکل ۲).

نامیده می‌شود (۵). گلوکز می‌تواند به صورت کووالانسی با پروتئین‌های موجود در خون به صورت یک فرآیند غیر انزایمی که گلیکوزاسیون نامیده می‌شود متصل شود. گلیکوزاسیون می‌تواند نوکلئیک اسیدها، لیپیدها و از همه مهمتر پروتئین‌ها را تحت تاثیر قرار دهد. البته گلیکوزاسیون پروتئین‌ها در بدن به صورت طبیعی انجام می‌شود؛ اما در دیابت این روند با سرعت بیشتری صورت می‌گیرد. برای مثال پروتئین آلبومین انسانی، تقریباً ۱۳-۶٪ در افراد سالم گلیکوزاسیون شده است. اما در دیابت این نرخ به ۳۰-۲۰٪ می‌رسد (۶).

۲-۱. مراحل گلیکوزاسیون

به تعامل گلیکوزاسیون تعامل میلارد^۱ نیز گفته می‌شود که در سه مرحله ابتدایی، حد اوسط و مرحله نهایی زیر صورت می‌گیرد. مرحله ابتدایی در اثر اندرکنش بین قند احیا کننده و گروه آمین آزاد با C₁ زنجیره باز قند ایجاد می‌شود. گروه آمین می‌تواند لیزین، آرژنین و یا انتهای N ترمینال پروتئین باشد. زنجیره‌های جانبی لیزین و آرژنین به خاطر فراوانی و فعال بودن هدف مناسبی برای گلایکه کردن پروتئین‌ها هستند. این تعامل در چند ساعت اول اتفاق می‌افتد و محصول آن در تعادل با قند و مالیکول اولیه است. در اثر نوآرایی آهسته شیف باز^۲ ترکیب جدید کتوآمینی به نام آمادوری^۳ ایجاد می‌شود. این ترکیب پایدارتر و این مرحله برگشت‌ناپذیر بوده و

⁴ Glyoxal

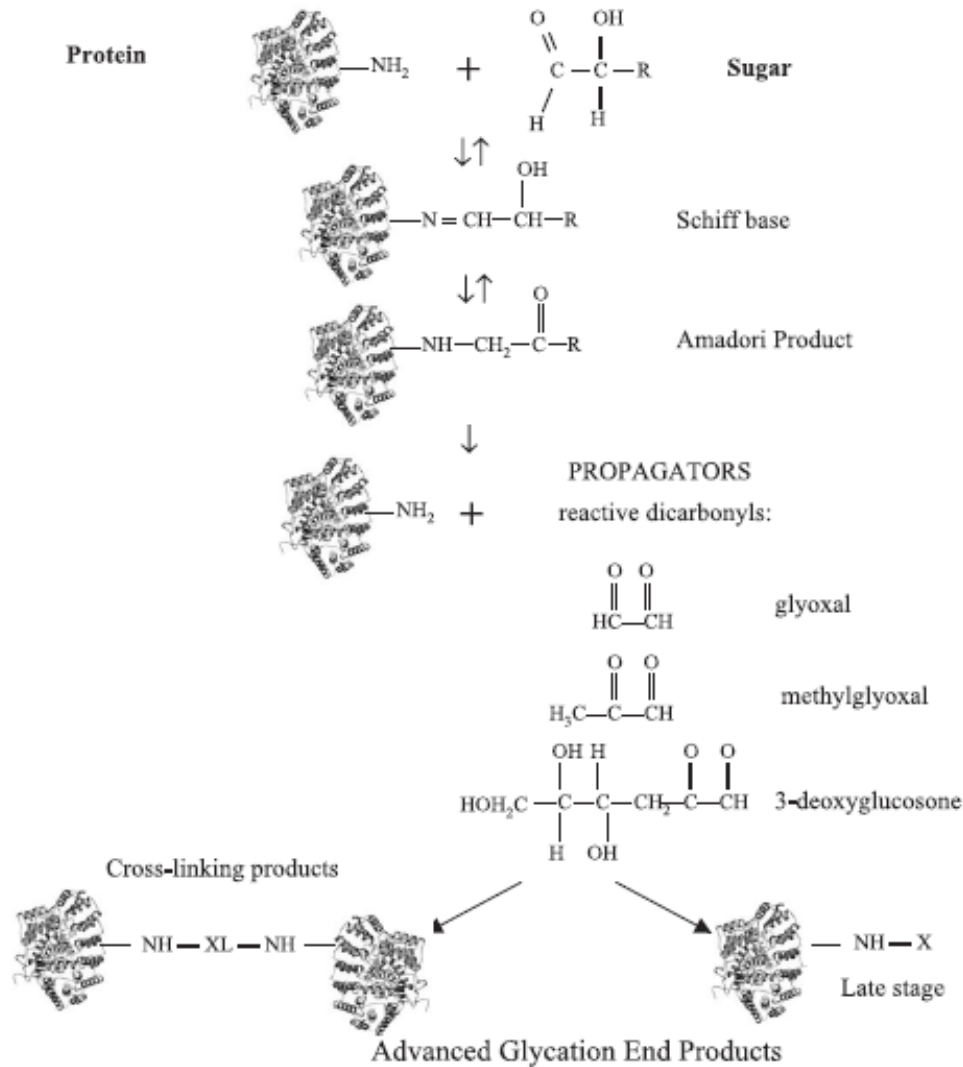
⁵ Methyl glyoxal

⁶ Deoxyglucosone

¹ Milard reaction

² Schiff base

³³ Amadori product



شکل ۰. مثالی از مسیر کلاسیک گلیکزه شدن پروتئین توسط گلوکز که منجر به تشکیل AGEs از طریق محصول آمادوری می‌شود. اولین برهم کنش بین گلوکز و گروه آمین پروتئین تشکیل شیف باز برگشت‌پذیر را می‌دهد که به صورت یک گروه فروکتوز آمین یا محصول آمادوری بازآرایی می‌شود. با گذشت زمان محصول آمادوری از طریق حد واسطه‌های دی‌کربونیلی (داکسی گلوکوزان متصل به پروتئین) تشکیل AGEs می‌دهد (۱۵).

MOLD، فلورلینک، پنتوزیدین و وسپرلیزین A، B و C و AGEs که فاقد خاصیت فلئورسانس و فاقد پیوند عرضی هستند، مثل آرگ پیریمیدین، CML، CEL و پیرالین (۷). علاوه بر این ترکیبات AGEs را با توجه به منشا آنها تقسیم‌بندی می‌کنند: AGEs که در بدن

۲-۲. تقسیم‌بندی ترکیبات AGEs

برپایه ساختار کیمیاوی دو نوع AGEs می‌تواند با توجه به خاصیت فلئورسانس و ساختار پیوند عرضی قابل تشخیص باشد: AGEs با خاصیت فلئورسانس و دارای پیوند عرضی مثل کراسلین، FFi، GOLD،

اگر فروکتوز قند اصلی در بدن عمل کند با اندک افزایش در قند خون، بدن عوارض بسیار زیادی را متحمل می‌شود.

تبدیل گلوکز به فروکتوز در مسیر پلی آل باعث فعال‌تر شدن در مسیر دیابت می‌شود و منجر به افزایش غلظت گلوکز می‌گردد. بنابراین گلايکه شدن که توسط فروکتوز، تاثیر بیشتری در شرایط دیابتی به خصوص در انساجی مثل عدسی چشم، کلیه، قلب و اعصاب محیطی دارد. در واقع در این انساج، مسیر پلی آل نقش مهم‌تری را در عوارض پاتولوژیک دیابت ایفا می‌کند. گزارش شده است که انزیم‌هایی مثل آلفاکریستالین، گاما کریستالین، گلیسرآلدهاید ۳-فسفیت، دهایدروجناز، کاتالاز، سوپر اکساید دیسموتاز، آلومین، آسپاراتات آمینو ترنسفراز و لاکتات دهایدروژناز اهداف فروکته شدن هستند (۱۰).

۲-۴. مقایسه نقش فروکتوز و گلوکز در گلايکه شدن
در گذشته اعتقاد بر این بود که گلوکز مهم‌ترین قند در گلايکه شدن پروتئین‌ها است. اما مطالعات نشان داده است که علاوه بر گلوکز، قندهای دیگر از جمله فروکتوز، مانوز، گالاکتوز، ریبوز و گلیسرآلدهید نیز در گلايکه شدن پروتئین‌ها نقش دارند. نتایج حاکی از آن است که ریبوز، مانوز، گالاکتوز، عوامل موثرتری نسبت به گلوکز در گلايکه شدن هستند. همچنین قدرت گلايکه کنندگی قندهای فاسفوریل به نسبت به قندهای غیر فاسفوریله بیشتر است (۱۱). در مورد فروکتوز به نظر می‌رسد که برهمکنش گروه کاربونیل فروکتوز با گروه آمینوی α یا آمینوی ϵ دنباله لیزین انجام می‌شود

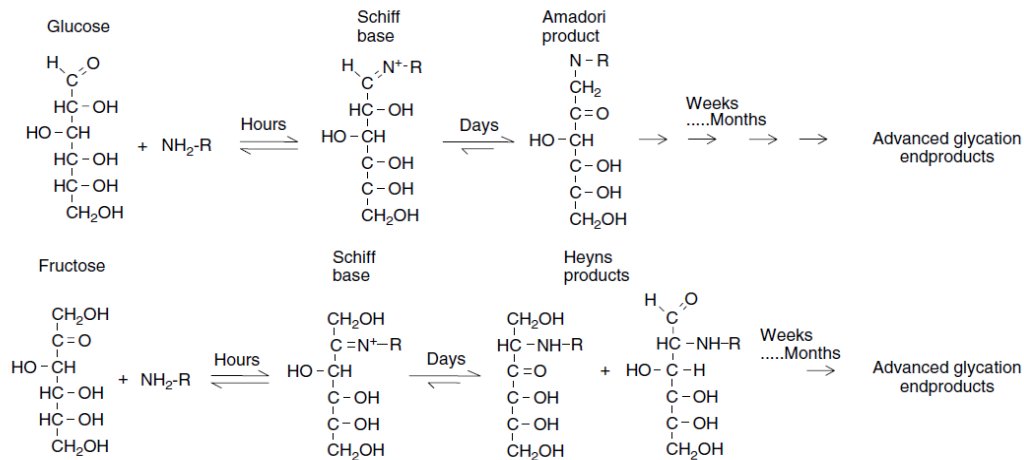
توسط گلايکه شدن ایجاد می‌شوند و AGEs که توسط منابع غذایی و با منشا خارجی به بدن وارد می‌شوند. مطالعات نشان می‌دهند که بخش عمده AGEs اندازه‌گیری شده در یوریا منشا غذایی دارند. بنابراین AGEs موجود در مواد غذایی نقش مهمی در مجموع AGEs موجود در بدن انسان دارند (۸). می‌توان گفت دود تنباکو و رژیم غذایی دو منبع مهم AGEs در بدن هستند. فراوری مواد غذایی، به خصوص گرمای طولانی مدت اثر شتاب دهنده‌ای در تولید محصولات اکسایشی گلوکز و لیپید دارند و سهم مهمی در هضم AGEs به همراه جذب غذا دارند (۹).

۲-۳. نقش فروکتوز در گلايکه شدن

علاوه بر گلوکز مونوساکاریدهای احیا کننده دیگری نیز شناخته شده‌اند که تعامل میلارد را آغاز می‌کنند. در میان آن‌ها فروکتوز بسیار مهم است و حدود ۷/۵ برابر گلوکز در فرآیند گلايکه شدن فعال‌تر است. اگرچه غلظت گلوکز در جریان خون به حد میلی مولار می‌رسد. اما تنها یک مالیکول گلوکز از ۱۰۰۰ مالیکول گلوکز در گردش خون به عنوان یک آلدهاید آزاد در تعامل گلايکه شدن شرکت می‌کند. به عبارت دیگر با وجود اینکه غلظت فروکتوز در خون به اندازه میکرومولار است، اما در این فرآیند بسیار فعال‌تر عمل می‌کند. در نتیجه در گلايکه شدن و تشکیل AGEs نسبت به گلوکز مهم‌تر است و می‌تواند با عوارض دیابت ارتباط داشته باشد (۱۰). یکی از دلایل بسیار مهمی که باعث شده است که گلوکز به عنوان قند اصلی در بدن باشد همین تمایل کم به تعامل گلايکیشن است.

غلظت قند احیا کننده و نسبت حضور قند احیا کننده در حالت باز زنجیر در طی تعامل است. فروکتوز نسبت به گلوکز مدت بیشتری به حالت زنجیره باز قرار دارد (۱۲).

که کاملاً مشابه با گلوکز است. اما در مرحله دوم، بازآرایی شیف باز منجر به ایجاد ترکیباتی می‌شود که ترکیبات هینس نامیده می‌شود که از لحاظ ساختاری کاملاً با محصول آمادوری متفاوت است (شکل ۲). سیستیک اولیه گلیک که شدن وابسته به دما، نوع پروتئین،



شکل ۲. تعامل اولیه میلارد با گلوکز و فروکتوز. تعامل تراکمی اولیه گروه کربونیل گلوکز و فروکتوز با گروه‌های آمین منجر به تولید ترکیب ناپایدار شیف باز می‌شود. در مورد گلوکز شیف باز دچار بازآرایی شده و آمادوری را ایجاد می‌کند در مورد فروکتوز تعامل مشابه است. اما بازآرایی منجر به ایجاد دو محصول هینس می‌شود. شواهد پیشنهاد می‌کند که بعضی از بازآرایی‌ها منجر به ایجاد محصول شیف باز می‌شود (۱۲).

۲-۵. آخذه‌های AGEs

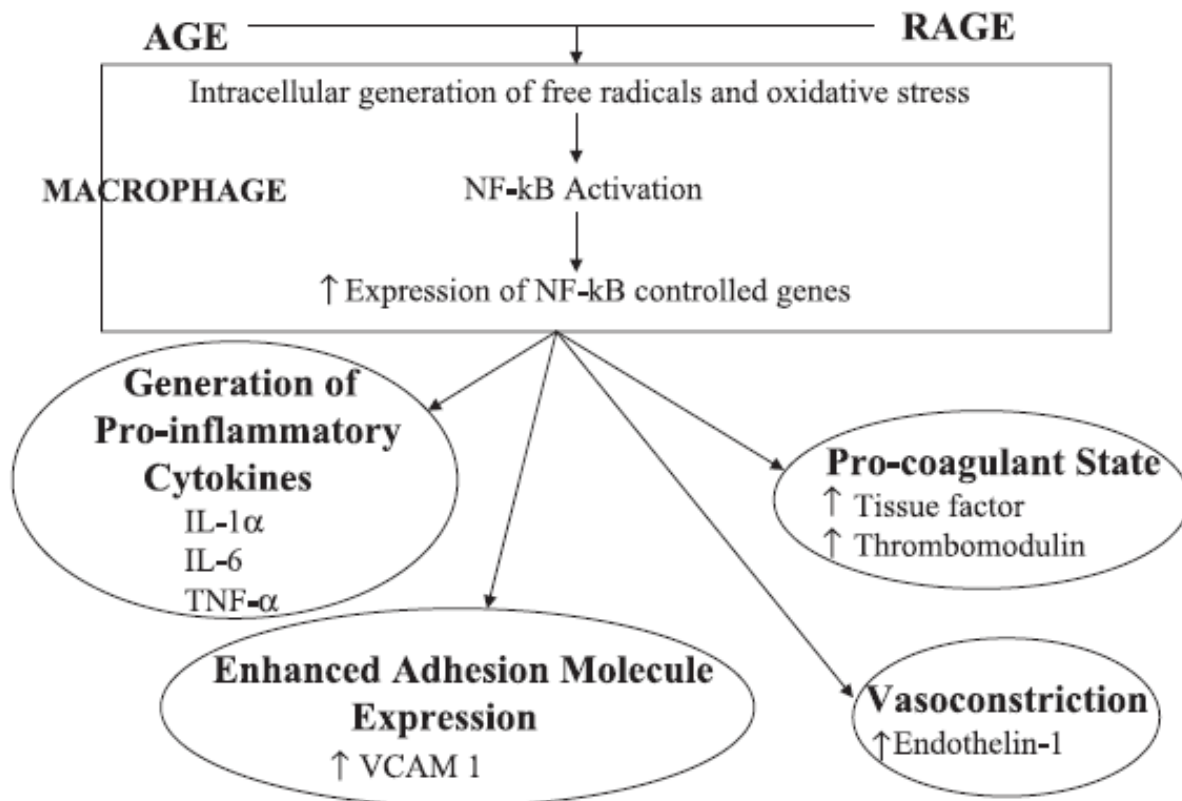
معرفی شدند و این تصور ایجاد شد که بسیاری از اثرات AGEs از طریق رسپتور آن صورت می‌گیرد (۱۳). آخذه‌های مختلفی برای AGEs شناسایی شده است که شامل آخذه روبنده ماکروفاژی تیپ I و تیپ II، آخذه برای AGE (RAGE¹)، الیگوساریل ترانسفراز-۸ (AGE-R1)، 80K-H فاسفوپروتئین (AGE-R2) و galectin-3 (AGE-R3). آخذه‌های AGE در طیف وسیعی از حجرات شامل حجرات عضلات صاف، مونوسایت‌ها، ماکروفاژها، حجرات

از آنجائی که مقدار AGEs یافت شده در انساج انسانی از سرعت مورد انتظار واکنش گلوکز و پروتئین کمتر است، پیشنهاد می‌شود که بخشی از AGEs تشکیل شده، توسط مکانیزم طبیعی حذف شود. آزمایشاتی که به صورت in vitro انجام گرفته‌اند تایید می‌کنند که پروتئین AGEs می‌تواند تحت اندوسایتوزیس با واسطه رسپتور قرار بگیرد. بعدها مالیکول‌های AGEs متصل شده مختلفی

¹ receptor for AGEs

شروع می‌کند که باعث فعال شدن NF- κ B می‌شود که به نوبه خود بیان مالیکول چسپنده حجره عروقی (VCAM-1) را افزایش می‌دهد. سپس افزایش بیان VCAM-1 باعث افزایش چسپندگی مونوسایت‌ها به حجرات اندوتلیال می‌شود و نفوذپذیری اوئیه را افزایش می‌دهد و منجر به افزایش عبور اندوتلیالی پروتئین‌های تغییر یافته AGE می‌شود (۳ و ۱۵). AGE-2s که از گلیسرآلدهاید تشکیل می‌شود منجر به اثرات سمی بیشتری نسبت به انواع دیگر AGEs در بخشی خارجی حجرات نیورونی می‌شود (شکل ۳) (۱۶).

اندوتلیال، آستروسایت‌ها و میکروگلیاها بیان می‌شوند. بیان بعضی از این آخذها در دیابت افزایش می‌یابد، برای مثال گالکتین-۳ در مدل‌های حیوانی دیابتی افزایش می‌یابد. مشابه با آن بیان RAGE در اوئیه خونی و کلیه‌های افراد دیابتی در مقایسه با افراد کنترل افزایش می‌یابد (۹ و ۱۴). در میان اینها RAGE و آخذهای روبنده توسط حجرات کبدی همچون حجرات کوپفر و اندوتلیال تولید می‌شوند. این حجرات میانجی‌های مهمی در جذب اندوسایتوزی پروتئین‌های AGEs از پلاسما هستند. اتصال AGEs به RAGE سیگنال حجروی را



شکل ۳. واکنش AGE- RAGE و فعالسازی NF- κ B که منجر به تنش اکسایشی، انقباض عروق و حالت انعقادی می‌شود (۱۵).

۶-۲. عوامل تاثیرگذار بر عوارض AGES

افزایش قند خون باعث افزایش سرعت آسیب‌های وعایی مرتبط با دیابت می‌شود که در نهایت عوارض دیابت همچون رتینوپاتی، نفروپاتی، نوروپاتی و امراض قلبی وعایی را ایجاد می‌کند. اگرچه مکانیزمی که منجر به این چنین عوارض می‌گردد به خوبی شناخته نشده است اما سه مسیر پیشنهاد شده است که شامل فعال‌سازی پروتئین ایزوفرم پروتئین کیناز C، مسیر آلدوز ردوکتاز و تشکیل AGEs است. افزایش قند خون موجب افزایش تولید اکسیجن فعال می‌شود و منجر به تنش اکسایشی می‌گردد. اکسیدانت‌هایی مانند آنیون سوپراکساید، هایدروجن پرواکساید و لیپید پراکسیداز منجر به تخریباتی همچون اکسایش، قطعه قطعه شدن و ایجاد پیوند عرضی می‌شوند. تشکیل AGEs همچنین تولید رادیکال آزاد را القا می‌کند. همچنین باعث از دست رفتن کامل نیتریک اکساید شده و منجر به تنش اکسایشی می‌گردد. از آنجائی که نیتریک اکساید اثر گشاد کنندگی عروق و اثر ضد تکثیری بر عروق عضلات صاف دارد، تجمع AGEs می‌تواند منجر به افزایش ضخامت با از دست رفتن الاستیسیته، افزایش فشار خون و عملکرد بد اندوتلیال گردد (۱۷).

۷-۲. اثر AGEs بر رتینوپاتی

رتینوپاتی از عوارض میکروواسکولار دیابت است که باعث نابینایی در افراد بین سنین ۳۰ تا ۷۰ سال می‌شود. افزایش تکثیر عروق خونی از مشخصه‌های

آن است. انسداد عروق، آنجیوجینز، از دست دادن پریسایت مویرگ‌های شبکه، میکروآنورمیسیم، خونریزی، افزایش نفوذپذیری مویرگ‌های شبکه، ضخامت غشایه پایه مویرگ‌ها و انفارکتوس که شبکه چشم را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱۷). مطالعات نشان داده است که AGEs می‌تواند مسئول مرگ یا بسته شدن حجرات عروقی شبکه چشم باشد و ترکیبات مهار کننده AGEs می‌توانند از این پاتولوژی جلوگیری کنند. در دیابت، AGEs در انساج و سیستم‌های مختلفی از جمله مویرگ‌های شبکه و نوروگلیاها تجمع یابد. آن‌ها همچنین بر روی غشاء پایه عروق شبکه در طی دیابت تشکیل می‌شوند. در شرایط *AGEs in vivo* پیوند های عرضی نامناسبی را در بین پروتئین‌های غشاء پایه با سرعت بالایی در طی دیابت ایجاد می‌کند (۱۸).

تجمع AGEs در پریسایت‌های شبکه در طی دیابت، تاثیرات بسیار مضر بر بقا و عملکرد این حجرات دارد. در حقیقت واکنش AGEs-RAGE منجر به تولید ROS در پریسایت‌های شبکه‌ی چشم شده و به دنبال آن موجب آپوپتوز حجرات پریسایت می‌گردد. AGEs با اتصال به RAGE می‌تواند باعث فعالسازی فاکتوز (NF- κ B) گردد که در نتیجه آن فعالیت انزایمی کاسپاز ۳ افزایش می‌یابد، این انزایم یک انزایم کلیدی در آپوپتوز پریسایت‌ها است (۱۹). تحقیقات نشان می‌دهند که N-(ϵ)-CML عامل اصلی در توسعه رتینوپاتی غیر تکثیری در میان افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ است. بعضی از گزارش‌ها

شده و تشکیل تجمعاتی با وزن مالیکولی بالا را می‌دهد که نور را پراکنده کرده و موجب اختلال در بینایی می‌شوند. نتایج نشان داده است که AGEs با تغییر در چارج سطحی پروتئین، منجر به تغییرات کانفورمیشنی می‌شود که به نوبه خود برهم کنش پروتئین- پروتئین و پروتئین- آب را تحت تاثیر قرار می‌دهد و در نهایت منجر به کاهش شفافیت عدسی چشم می‌شود (۱۷). سرعت تجمع AGEs با شدت آب مروارید دیابتی ارتباط دارد. افزایش سطح گلوکز در زلالیه می‌تواند باعث القاء گلايکه شدن پروتئین‌های عدسی گردد. فرآیندی که منجر به تولید رادیکال سوپراکساید و تشکیل AGEs می‌گردد. واکنش AGEs با RAGE در اپی تلیوم عدسی باعث افزایش بیشتر در میزان تولید O_2^- و H_2O_2 می‌شود (۱۷).

۲-۸. نقش AGEs در نوروپاتی دیابتی

مطالعات نشان می‌دهد که در طی دیابت نوع یک و نوع دو، میزان AGEs در سرم و انساج به شدت افزایش می‌یابد. کلاجن تغییر یافته با AGEs یکی از عوامل نوروپاتی دیابتی است و شدت نوروپاتی در مریضان با دیابت نوع یک مزمن ارتباط دارد. تجمع AGEs در کلیه می‌تواند در تغییرات شکل کلیه و از دست رفتن عملکرد کلیه در مریضان داشته باشد. عوارض ناشی از AGEs در مریضان کلیوی می‌تواند ناشی از تشکیل پیوند عرضی پروتئین های ماتریکس خارج حجروی و فعال‌سازی سیگنالی باشد. در حقیقت افزایش

پیشنهاد می‌کنند که آبشار پاتولوژیکالی که توسط AGEs ایجاد می‌شود، نقش مهمی در شروع عوارض میکروواسکولار دیابت از جمله رتینوپاتی دارد. مطالعات اولیه حضور AGEs را در دیواره اوعیه خونی شبکیه که در انسداد عروق و افزایش نفوذپذیری حجرات اندوتلیال شبکیه که باعث نشت عروق می‌شود را شناسایی کرده‌اند. پیوند عرضی بین پروتئینی توسط AGEs در میان دیواره اوعیه، سختی عروق را افزایش می‌دهد و باعث تغییر پروتئین‌های ECM و کاهش چسبندگی پریسایت‌ها می‌شود (۲۰).

۲-۷. اثر AGEs بر آب مروارید عدسی چشم

AGEs نقش محوری در از دست دادن شفافیت چشم و پیشرفت آب مروارید بازی می‌کند. آب مروارید یکی از دلایل عمده نابینایی در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه است. پیشرفت آب مروارید در افراد دیابتی شدت پیدا می‌کند. گلايکه شدن پروتئین‌های عدسی چشم، به عنوان یکی از مکانیزم‌های مسئول در آب مروارید دیابتی در نظر گرفته می‌شود که منجر به نابینایی می‌گردد. نتایج اخیر نشان داده است که AGEs نقش مهمی در آسیب عدسی چشم بازی می‌کند و مصرف مواد غذایی که شامل AGEs کمتری هستند؛ می‌توانند تشکیل آب مروارید را به تاخیر اندازند. گزارش‌ها نشان می‌دهند که تجمع AGEs در عدسی، باعث اختلال در بینایی و آب مروارید می‌گردد. AGEs در عدسی، موجب تغییرات برگشت‌ناپذیری در ساختار پروتئین‌ها می‌شود که موجب تجمع پروتئین عدسی

باعث تغییر عملکرد دنباله آرجنین می‌شوند و باعث از دست رفتن چارج و تغییرات ساختاری می‌گردد که باعث تمایل کمتر به اینتگرین و جداسازی حجروی می‌شود، در نهایت همه این عوامل منجر به ضخیم شدن غشاء پایه می‌گردد (۲۲). نتایج مطالعات در رابطه با موش‌های دیابتی بیانگر این است که اجزای تشکیل دهنده میلین در سیستم عصبی مرکزی و محیطی هدف گلائیکه شدن غیر انزایمی هستند. در واقع میلین عصب محیطی که توسط AGEs تغییر یافته‌اند توسط ماکروفاژها فاگوسیته می‌شوند و این کار باعث تحریک ماکروفاژها به ترشح پروتئاز می‌گردد که می‌تواند در دمیلینه شدن در طی نوروپاتی دیابتی نقش داشته باشد (۲۳).

۲-۱۰. نقش AGEs در امراض قلبی عروقی

دیابت نوع یک و نوع دو عوامل خطر قدرتمندی برای امراض عروق کرونر، سکته مغزی و اختلالات شرائین محیطی هستند. آترواسکلروزیس پیشرونده و همچنین امراض میکروواسکولار، عوارض عروق خونی بزرگ، دلایل اصلی مرگ و میر و اختلال متابولیک را شامل می‌شوند. قند خون بالا عامل اولیه‌ای است که منجر به تغییرات پاتوفیزیولوژیک در عروق دیابتی می‌شود. تشکیل AGEs خصوصیات عملکردی مالیکول‌های مهم ماتریکس را تغییر می‌دهد. کلاجنی که در دیواره‌ی اوغیه خونی قرار دارد، نیمه عمر بیولوژیکی نسبتاً طولانی دارد و می‌تواند تحت تاثیر گلائیکه شدن قرار بگیرد. این

تشکیل AGEs و کاهش کلیرانس AGEs در اثر اختلال عملکرد در کلیه مسئول تجمع AGEs در نفروپاتی دیابتی هستند (۲۱). گزارش‌ها نشان می‌دهند که واکنش AGE-RAGE نقش مهمی را در نفروپاتی دیابتی ایفا می‌کند. اتصال AGEs با RAGE موجب تنش اکسایشی می‌گردد و به دنبال آن التهاب وعایی و ترومبوجنز را موجب می‌شود که در نفروپاتی دیابتی نقش دارد. در حقیقت، ROS برای حجرات کلیوی سمی هستند و موجب تقویت التهاب و فیروز در میضان کلیوی می‌شوند (۲۱).

۲-۹. تاثیر AGEs در نوروپاتی

اعصاب محیطی و خودکار هر دو در طی نوروپاتی دیابتی درگیر می‌شوند. درگیری اعصاب خودکار می‌تواند یکی از علل مرگ ناگهانی باشد، در حال که اعصاب محیطی با تصلب شرایین (عوامل عمده اختلال اندام‌ها از جمله زخم، قطع عضو...) درگیر هستند (۲۲). افزایش قند خون باعث القا تنش اکسایشی در اثر تشکیل AGEs می‌شود. این امر به نوبه خود باعث آسیب به اعصاب محیطی در اثر اکسایش می‌شود که در مسیر سیگنالی حجرات عصبی و حجرات شوان اختلال ایجاد می‌کند. بنابراین از دست رفتن فیبرهای پیش رونده و اختلال در بازسازی در نوروپاتی دیابتی را موجب می‌گردد (۲۳). پروتئین‌های ماتریکس خارج حجروی توسط AGEs تغییر می‌یابند و این امر به شدت عملکرد حجره را تحت تاثیر قرار می‌دهد. گلائیکه شدن پروتئین‌های ماتریکس خارج حجروی

نتیجه‌گیری

با توجه به روند صعودی مبتلایان به دیابت، نیاز به بررسی عواملی که در ایجاد عوارض این اختلال نقش دارند، بیشتر می‌شود. ترکیبات AGEs با تاثیر زیانباری که بر ارگان‌های مختلف بدن می‌گذارند، نقش اصلی را در ایجاد عوارض دیابت بازی می‌کنند. شناخت این ترکیبات، آخذ آن‌ها و چگونگی اثری که انساج حساس در دیابت می‌گذارد، می‌تواند در ساخت و کشف ادویه موثر بر دیابت تاثیر زیادی داشته باشد. جهان امروزه به سمت استفاده کمتر از ادویه سنتتیک و استفاده بیشتر از ادویه نباتی پیش می‌رود. بنابراین استفاده از ترکیبات نباتی که در کاهش عوامل AGEs نقش دارند به شدت افزایش یافته است. به نظر می‌رسد روند رو به رشدی در کشف ترکیبات نباتی که در کاهش عوامل AGEs نقش دارند، ایجاد شده است.

امر می‌تواند در آترواسکلروزیس نقش داشته باشد. AGEs می‌تواند به شدت بر تمامیت و عملکرد دیواره اوعیه خونی مضر باشد. احتمالاً تشکیل پل‌های عرضی در میان مالیکول‌های دیواره عروق می‌تواند باعث اختلال عملکردی مکانیکی شود یا تجمع AGEs می‌تواند باعث چسپیدن حجرات گردش خونی به دیواره عروق شود. راه دیگر که غیر مکانیکی می‌باشد از طریق اتصال به انواع حجرات از جمله ماکروفاژها، حجره‌های اندوتلیال، حجرات عضلات صاف، حجرات کلیه و عصبی می‌شود (۲۴). علاوه بر این اتصال AGEs به RAGE منجر به تولید ROS درون حجروی و به دنبال آن فعال‌سازی فاکتور رونویسی حساس به احیا NF-kB در حجرات دیواره عروق می‌شود. این امر باعث گسترش آترواسکلروزیس وابسته به ژن می‌گردد (۲۵).

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014;103(2):137-49.
2. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011;94(3):311-21.
3. Goh S-Y, Cooper ME. The Role of Advanced Glycation End Products in Progression and Complications of Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(4):1143-52.
4. Ahmed N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2005;67(1):3-21.
5. Rondeau P, Bourdon E. The glycation of albumin: structural and functional impacts. *Biochimie*. 2011;93(4):645-58.
6. Joseph KS, Hage DS. The effects of glycation on the binding of human serum albumin to warfarin and L-tryptophan. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2010;53(3):811-8.
7. Ahmed N, Thornalley PJ. Advanced glycation endproducts: what is their relevance to diabetic complications? *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2007;9(3):233-45.
8. Henle T. AGEs in foods: do they play a role in uremia? *Kidney International Supplement*. 2003; 31;63:S145-7.
9. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end products: a review. *Diabetologia*. 2001;44:129-146.
10. Bose T, Chakraborti AS. Fructose-induced structural and functional modifications of hemoglobin: implication for oxidative stress in diabetes mellitus. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2008;1780(5):800-8.
11. Dolhofer R, Wieland OH. In vitro glycosylation of hemoglobins by different sugars and sugar phosphates. *FEBS letters*. 1978;85(1):86-90.
12. Schalkwijk CG, Stehouwer CD, van Hinsbergh VW. Fructose-mediated non-enzymatic glycation: sweet coupling or bad modification. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2004;20(5):369-82.
13. Grillo MA, Colombatto S. Advanced glycation end-products (AGEs): involvement in aging and in neurodegenerative diseases. *Amino Acids*. 2008;35(1):29-36.
14. Stitt AW, Bucala R, Vlassara H. Atherogenesis and Advanced Glycation: Promotion, Progression, and Prevention. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1997;811(1):115-29.
15. Lapolla A, Traldi P, Fedele D. Importance of measuring products of non-enzymatic glycation of proteins. *Clinical Biochemistry*. 2005;38(2):103-15.
16. Grillo MA, Colombatto S. Advanced glycation end-products (AGEs): involvement in aging and in neurodegenerative diseases. *Amino Acids*. 2008;35(1):29-36.
17. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *The Korean journal of physiology & pharmacology : Official Journal of The Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*. 2014;18(1):1-14.
18. Stitt AW, Hughes SJ, Canning P, Lynch O, Cox O, Frizzell N, et al. Substrates modified by advanced glycation end-products cause dysfunction and death in retinal pericytes by reducing survival signals mediated by platelet-derived growth factor. *Diabetologia*. 2004;47(10):1735-46.
19. Yamagishi SI, Ueda S, Matsui T, Nakamura K, Okuda S. Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in diabetic retinopathy. *Current Pharmaceutical Design*. 2008;14(10):962-8.
20. Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. RAGE: therapeutic target and biomarker of the inflammatory response--the evidence mounts. *Journal of Leukocyte Biology*. 2009;86(3):505-12.
21. Fukami K, Yamagishi SI, Ueda S, Okuda S. Role of AGEs in diabetic nephropathy. *Current Pharmaceutical Design*. 2008 Apr 1;14(10):946-52.

-
22. Leclerc E, Fritz G, Vetter SW, Heizmann CW. Binding of S100 proteins to RAGE: an update. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009;1793(6):993-1007.
 23. Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Current Pharmaceutical Design*. 2008;14(10):953-61.
 24. Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *CardiovascularResearch*. 2004;63(4):582-92.
 25. Yamagishi SI, Nakamura K, Imaizumi T. Advanced glycation end products (AGEs) and diabetic vascular complications. *Current Diabetes Reviews*. 2005;1(1):93-106.