

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

دانشکده‌های علوم طبی

سال هشتم، شماره چهاردهم، زمستان 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

- کاربرد نانوذرات در دارو رسانی هوشمند..... ۳
- بررسی موجودیت دندان‌های امپکت در مراجعین کلینیک دندان‌سینا در نیمه اول سال ۱۴۰۲..... ۲۱
- نقش هلیکوباکتر پیلوری، فوزوباکتریوم نوکلئاتوم و هپاتیت B و C در ایجاد سرطان سیستم هاضمه..... ۲۹
- نقش نباتات طبی در کاهش علائم سندرم ترک اعتیاد: بررسی مروری اثرات طبی و معافیتی..... ۴۱
- نقش عناصر کیمیاوی در پاتولوژی سنگ‌های کلیه: مرور جامع و تحلیلی..... ۵۱
- موکوسل در سطح شکمی زبان: گزارش مورد و مرور بر ادبیات..... ۵۹

سخن آغازین

با حمد و سپاس به درگاه خداوند متعال و درود بر پیامبر رحمت، حضرت محمد مصطفی (ص)، چهاردهمین شماره فصلنامه علمی پژوهشی علوم طبی دانشگاه خاتم النبیین (ص) به جامعه علمی و پژوهشی کشور تقدیم می‌گردد. این شماره با تمرکز بر مباحث کلیدی و چالش‌برانگیز علوم پزشکی، مقالاتی ارزشمند در زمینه‌های گوناگون از جمله روش‌های نوین داروسازی به بدن، تحلیل و بررسی سنگ‌های کلیوی، اعتیاد به مواد مخدر و پیامدهای زیست‌پزشکی آن، سرطان‌های گوارشی و... به عنوان یکی از معضلات مهم سلامت عمومی، منتشر شده است. مقالات این شماره با رعایت اصول علمی و بر اساس پژوهش‌های بروز، تلاش دارند تا زمینه‌ای مناسب برای تبادل نظر علمی و ارتقای دانش در این حوزه‌ها فراهم آورند.

هدف این فصلنامه، ارائه بستری برای انعکاس یافته‌های نوین، گسترش مرزهای دانش پزشکی و ایجاد پلی میان تحقیقات آکادمیک و نیازهای عملی جامعه است. امید است این شماره نیز بتواند در جهت اعتلای دانش پزشکی و بهبود سلامت جامعه گامی مؤثر بردارد.

از تمامی پژوهشگران، نویسندگان و داوران محترمی که در تولید این شماره همکاری نموده‌اند، صمیمانه قدردانی می‌نماییم و از خداوند متعال توفیق روزافزون ایشان را مسئلت داریم.

با آرزوی موفقیت

داود حسینی

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

Application of Nanoparticles in smart drug delivery

Fatemeh Kazemi^{1*}

1. Department of Microbial Biotechnology, Alzahra University, Tehran, Iran.

Abstract

The application of nanomedicine has emerged as a pivotal area of research in recent years, garnering significant attention, particularly in cancer treatment. Nanomedicines, as a primary product of this field, are rapidly advancing due to their ability to enhance therapeutic efficacy while minimizing side effects. Traditional cancer therapies often entail considerable adverse effects that can severely impact patients' quality of life. Nanoparticles, characterized by their diminutive size and high targeting precision, can selectively interact with cancer cells, thereby allowing for a reduction in the required drug dosage. This targeted approach not only boosts treatment effectiveness but also mitigates the associated side effects. The interaction of nanoparticles with the body's immune system is influenced by various factors, including size, shape, composition, and surface characteristics. Consequently, researchers are focused on designing nanoparticles that exhibit optimal biocompatibility and low toxicity while efficiently delivering drugs to targeted tissues. This study explores various types of nanoparticles utilized in drug delivery systems, categorizing them into three main groups: organic nanoparticles, inorganic nanoparticles, and hybrid nanoparticles. Each category is examined with regard to specific examples and their applications in drug delivery. For instance, organic nanoparticles often consist of biocompatible polymers that effectively encapsulate specific drugs. In contrast, inorganic nanoparticles, such as gold and silver nanoparticles, are leveraged in cancer diagnostics and treatment due to their unique physical and chemical properties. Hybrid nanoparticles, which combine the advantages of both organic and inorganic types, may offer enhanced efficiency in drug delivery. Overall, nanomedicine and its associated nanoparticles represent innovative tools with substantial potential to improve treatment outcomes and reduce side effects in cancer therapy. Ongoing research in this domain continues to evolve, promising further advancements in the field.

Keywords: Nanoparticles, Cancer, Drug delivery, Nano-pharmaceutics

¹ Corresponding Author: Department of Microbial Biotechnology, Alzahra University, Tehran, Iran.

کاربرد نانوذرات در دارو رسانی هوشمند

فاطمه کاظمی^{*۱}

۱. دیپارتمنت بیوتکنولوژی میکروبی پوهنتون الزهراء، تهران، ایران.

چکیده

استفاده از نانومدیسین در طول چند سال اخیر، به موضوعی کلیدی در تحقیقات تبدیل شده است. این حوزه به ویژه در زمینه تداوی سرطان، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. نانو دواها به عنوان یکی از محصولات اصلی نانومدیسین، به علت توانایی شان در بهبود اثر بخشی تداوی و کاهش عوارض جانبی، به سرعت در حال گسترش هستند. تداوی های رایج سرطان معمولا با عوارض جانبی قابل توجهی همراه هستند که می تواند کیفیت زندگی افراد را تحت تأثیر قرار دهد. نانوذرات به دلیل اندازه کوچک و قابلیت هدف گیری بالا، می توانند به طور خاص بر روی حجرات سرطانی اثر بگذارند و در نتیجه دوز مصرف دوا را کاهش دهند. این امر نه تنها به افزایش اثر بخشی تداوی کمک می کند، بلکه می تواند عوارض جانبی ناشی از آن را نیز کاهش دهد. عوامل مختلفی مانند اندازه، شکل، ترکیب و سطح نانوذرات بر تعامل آن ها با سیستم معافیتی بدن تأثیرگذار هستند. به همین دلیل، محققان تلاش می کنند نانوذراتی را طراحی کنند که دارای بیشترین سازگاری و کمترین سمیت باشند و در عین حال بتوانند دوا را با کارایی بالا به انساج هدف منتقل کنند. این ویژگی ها به نانوذرات اجازه می دهد تا به عنوان حامل های مؤثر دوا عمل کنند و در تداوی هدفمند به کار گرفته شوند. این مطالعه به بررسی انواع مختلف نانوذرات در سیستم های تحویل دوا می پردازد. نانوذرات در این زمینه به سه دسته اصلی تقسیم می شوند: نانوذرات آلی، نانوذرات غیر آلی و نانوذرات هایبریدی. در هر یک از این بخش ها، نمونه هایی از نانوذرات و کاربردهای آن ها در تحویل دوا مورد بررسی قرار می گیرد. به عنوان مثال، نانوذرات آلی می توانند شامل پلیمرهای زیست سازگار باشند که به دواهای خاصی متصل می شوند. نانوذرات غیر آلی، مانند نانوذرات طلا یا نقره، به دلیل خواص فیزیکی و کیمیاوی خاص خود، در تشخیص و تداوی سرطان به کار می روند. همچنین، نانوذرات هایبریدی، که ترکیبی از ویژگی های نانوذرات آلی و غیر آلی هستند، می توانند کارایی بالاتری در تحویل دوا داشته باشند. به طور کلی،

نانومدیسین و نانوذرات به عنوان ابزارهای نوآورانه در تدائی سرطان، پتانسیل زیادی برای بهبود نتایج تداوی و کاهش عوارض جانبی دارند و تحقیقات در این زمینه همچنان در حال پیشرفت است.

واژه‌های کلیدی: نانوذرات، سرطان، تحویل دوا، نانو دوا.

دواها غالب هستند و ۷۵٪ از سهم بازار نانو را دواهای تایید شده تشکیل می‌دهند. تحقیقات نشان می‌دهند که نانو دواها در سالیان اخیر توسعه بسیار زیادی پیدا کرده‌اند. همان طور که در شکل ۱ مشخص است در مقایسه با رشد دواهای غیر نانویی (Non-nanodrug)، این دواها رشد بیشتری پیدا کرده‌اند و بیشتر در تداوی سرطان، امراض سیستم اعصاب مرکزی، عفونت، التهاب و امراض قلبی و عایی کاربرد دارد (شکل ۱) (3). در میان تداوی‌های رایج سرطان، تداوی‌های هدفمند بهترین گزینه هستند. چون نسبت به سایر تداوی‌ها موثرتراند و عوارض جانبی کمتری هم دارند. با توجه به کاربرد بیشتر نانودواها، تمرکز این مقاله بیشتر بر روی نانودواهایی است که در تداوی سرطان کاربرد دارند. راه‌های تداوی کنونی سرطان شامل جراحی، شعاع درمانی و کیمی تراپی است که که حجرات سالم نیز در کنار حجرات سرطانی از بین می‌روند. عوامل کیموتراپی نیز عمل هدفمندی را نشان نمی‌دهند و به طور غیر اختصاصی در بدن توزیع می‌شوند و حجرات سرطانی و طبیعی را تحت تاثیر قرار می‌دهند، در نتیجه دوز قابل دستیابی در حجرات توموری را محدود می‌کنند. همچنین به دلیل سمیت بیش از حد منجر به تداوی غیر بهینه می‌شوند (3).

نانوذراتی که در تداوی استفاده می‌شوند معمولاً اندازه، شکل و خصوصیات سطحی خاصی را از خود

۱. مقدمه

اتحادیه بین المللی کیمیای محض و کاربردی، نانوذرات^۱ (NPs) را به عنوان ذرات مایکروسکوپی که دارای اندازه ۱-۱۰۰ نانومتر است، طبقه‌بندی می‌کنند. این ذرات دارای خصوصیات فیزیکی خاصی از جمله رسانایی، پایداری و خصوصیات نوری است که آن‌ها را به عنوان انتخاب‌های ایده آلی در بیولوژی مطرح می‌کند (1). طب نانو (Nano medicine) واژه‌ای است که به کاربرد نانوتکنولوژی در طب و سلامت اشاره می‌کند. نانوتکنولوژی نشان داده است که می‌تواند ابزار ارزشمندی در دستگاه‌های تشخیصی، سیستم‌های تحویل دوا، ساختارهای اینجینیری نسج، ایمپلنت‌ها و تداوی‌های دوا باشد (2). در طول چند دهه گذشته نانومدیسین با اثر مستقیم بر سلامت انسان‌ها از طریق توسعه تجاری و کلینیکی به عنوان موضوع اصلی تحقیقات تبدیل شده است. به طور کلی نانومدیسین را به عنوان مواد تغییر داده شده در مقیاس نانو تعریف می‌کنند که ساختاری نانویی آن‌ها موجب می‌شود تا خواص تداوی منحصر به فردی را پیدا کنند که برای طیف وسیعی از محصولات طبی کاربرد دارد. این حوزه شامل نانودواها (تحویل دوا)^۲، نانو تشخیص‌ها (تصویربرداری و تشخیص)^۳، نانوترانوستیک (ترکیبی از تشخیص و تداوی)^۴ و نانو بیو مواد (ایمپلنت‌های طبی)^۵ می‌باشد. در میان آن‌ها نانو

⁴ Nano-theranostics

⁵ Nano-biomaterials

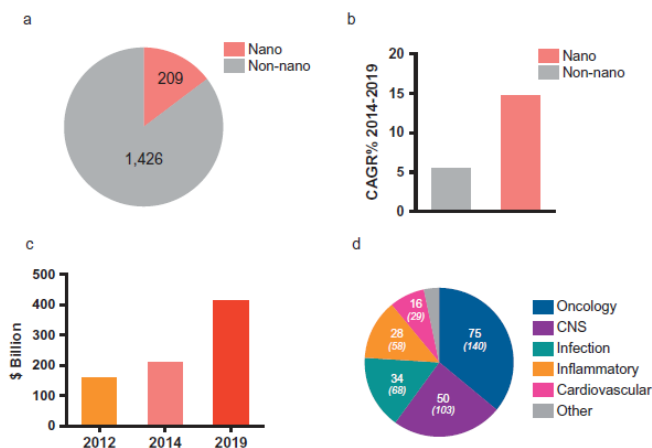
¹ Nanoparticles

² Nano-pharmaceuticals

³ Nano-diagnostics

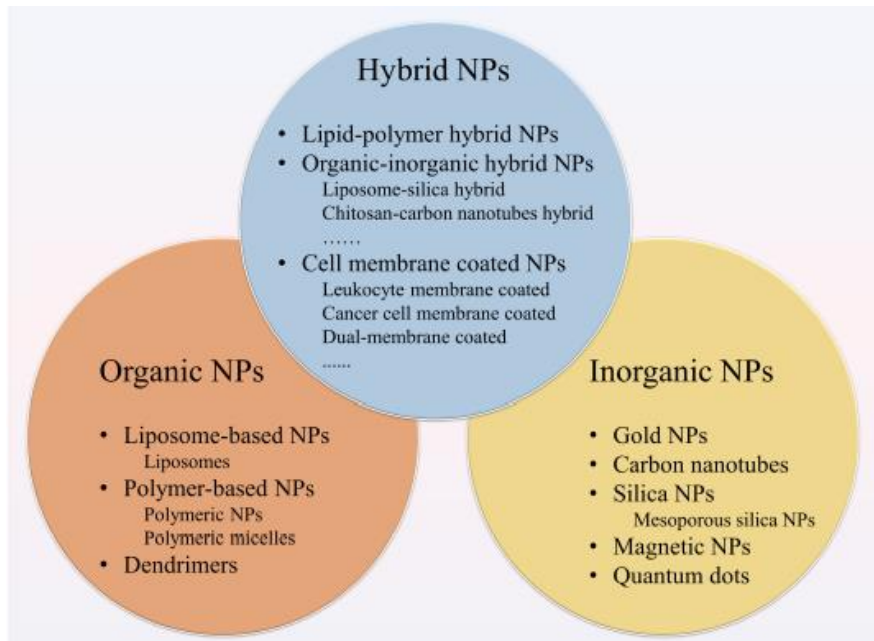
حجرات توموری را بدون تاثیر بر حجرات سالم داشته باشد. این دو رویکرد باعث می‌شود تا غلظت داخل حجروی دوا افزایش یابد و سمیت محدود کننده دوز کاهش پیدا کند که همزمان همراه با بهبود کیفیت زندگی فرد مبتلا است. نانوذرات به طور فزاینده‌ای این پتانسیل را دارند که هر دوی این الزامات را برای سیستم‌های مؤثر حامل دوا برآورده کنند (3). نانوذرات باید قابلیت این را نیز داشته باشند که مدت زمان قابل توجهی بدون حذف شدن در جریان خون باقی بمانند تا دوا را به نسج هدف ارسال کنند. پس پایداری نانوذرات عامل مهمی در کارایی دوا است. علاوه بر این، مشخصات یا ویژگی‌های سطحی نانوذرات عامل مهمی برای تعیین طول عمر و سرنوشت آن‌ها در طول جریان در جریان خون است (3).

نشان می‌دهند که این خصوصیات تاثیر زیادی در کارآمدی تحویل دوا دارند و می‌تواند کارآمدی تداوی را نیز کنترل کنند. نانوذراتی که دارای اندازه بین ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر هستند به طور معمول در تداوی سرطان مناسب‌اند و می‌توانند به طور مؤثر دوا را به انساج هدف تحویل دهند. در حالی که ذراتی که کوچکتر هستند (کوچکتر از ۱ تا ۲ نانومتر) به راحتی از اوعیه خونی عبور می‌کنند و به حجرات طبیعی آسیب وارد می‌کنند و به راحتی توسط گرده‌ها فیلتر می‌شوند. ذرات بزرگتر از ۱۰۰ نانومتر نیز توسط حجرات فاگوسایتوز کننده از جریان خون پاک می‌شوند (4). در حالت ایده‌آل، یک دوا ضد سرطان برای اثر بخشی بهتر اول باید بتواند از موانع موجود در بدن عبور کند و با از دست دادن حداقل حجم یا فعالیت، خود را به انساج توموری برساند، سپس در محل مورد نظر توانایی کشتن انتخابی



شکل ۱. بازار جهانی نانو دواها بر پایه تحقیق BCC (a) بازار جهانی دواها در سال ۲۰۱۴ بر حسب بلیون دلار. (b) نرخ رشد برای دواهای نانو و غیر نانو (c) تکامل بازار جهانی نانو دواها به بلیون دلار (d) سهم بازار جهانی نانو دواها در امراض مختلف در سال

۲۰۱۴ (3).

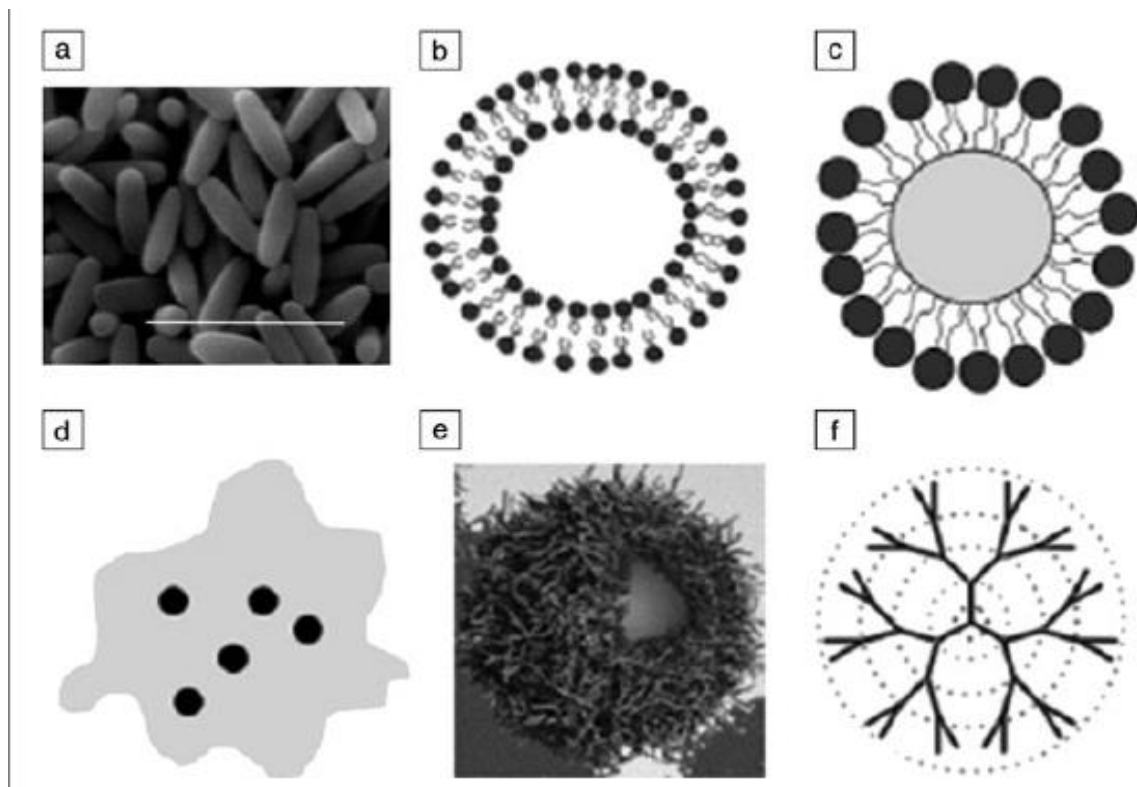


شکل ۲. انواع مختلف نانوذرات در تداو سرطان. آن‌ها شامل نانوذرات عضوی، نانوذرات غیرعضوی و نانوذرات ترکیبی است. نانوذرات عضوی شامل نانوذرات بر پایه لایپوزوم، نانوذرات بر پایه پلیمر و دندریمرها است. نانوذرات غیرعضوی شامل، نانوذرات طلا، نانولوله‌های طلا، نانوذرات سیلیکا، نانوذرات مغناطیسی و کوانتوم دات‌ها است. نانوذرات ترکیبی از مزایای نانوذرات مختلف استفاده می‌کند و شامل نانوذرات ترکیبی پلیمر لیپید، نانوذرات ترکیبی عضوی-غیرعضوی و نانوذرات پوشانده شده با غشای حجروی است (4).

۲. نانوذرات عضوی Organic Nanoparticles

نانوذرات عضوی از مواد مختلفی تشکیل شده است که شامل پلیمرها و لیپیدها است. مواد مختلفی برای سنتز نانوذرات استفاده می‌شوند. هر چند که لیپیدها و پلیمرها در میان انتخاب‌های پیشرو هستند. استفاده از چنین موادی توسط سمیت، قابل ساخت بودن آن و سازگاری آن با سایر دواها تعیین می‌شود. دواهای آب‌گریز که شامل بسیاری از عوامل کیمیایی هستند می‌توانند به راحتی در میان پلیمرهای هایدروفوب مثل PLGA انکپسوله شوند در حالی که انکپسوله کردن پپتیدها و پروتئین‌ها در نانوذرات به دلیل باز شدن ساختار و دناتوره شدن و تجزیه شدن آن‌ها نیاز به آزمایشات بیشتری دارد. در شکل ۳ مثال‌هایی از این نانوذرات را می‌توان مشاهده کرد (5).

سیستم‌های نانوذرات با استفاده از استراتژی‌های هدف‌گیری فعال و غیر فعال غلظت داخل حجروی دواهای ضد سرطانی را افزایش می‌دهند، در حالی که از سمیت حجروی در حجرات سالم جلوگیری می‌کنند. در واقع انواع مختلفی از نانوذرات در تداوی سرطان استفاده می‌شود. با توجه به تقسیم‌بندی که یائو و همکارانش انجام داده‌اند، نانوذراتی که در تداوی سرطان استفاده می‌شوند شامل نانوذرات عضوی (organic NPs)، نانوذرات غیر عضوی (inorganic NPs و نانوذرات ترکیبی Hybrid NPs) است (4). در این قسمت به تفصیل در رابطه با انواع هر کدام از این نانوذرات بحث خواهد شد.

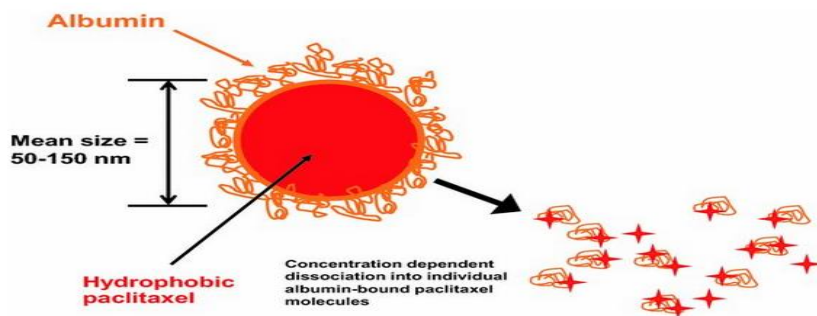


شکل 3. مثالهایی از حامل‌های مبتنی بر مواد عضوی برای تحویل دوا. (a) ذرات پلیمری شکل میله‌ای. (b) لایپوزوم، (c) نانوذرات لیپیدی جامد، (d) نانوذرات پروتئینی، (e) کپسول‌های لایه لایه، (f) دندریمرها (5).

۱-۲. نانو ذرات پروتئینی

ناقلین مبتنی بر پروتئین می‌توانند به فرم پیش دوا، متصل با دوا، نانوذره، مایکروکپسول، هایدروجل و اسکلت سه بعدی عمل کنند. این نانوذرات غیر سمی، زیست تخریب پذیر هستند و قابلیت متابولیزه شدن و زیست سازگاری خوبی دارند. نانوذرات پروتئینی معافیت‌زایی کمی ایجاد می‌کنند و ساختار آمفی‌فیلیک آن‌ها این قابلیت را می‌دهد تا هم با دواهای هایدروفوب و هم هایدروفیل تعامل داشته باشند (6). آلبومین، کیتوسان و هپارین پلیمرهای

طبیعی (پروتئین) هستند که به عنوان موادی انتخابی برای انتقال DNA، الیگونوکلوئوتیدها و پروتئین‌ها و همچنین دواها مورد استفاده قرار می‌گیرد. آلبومین از پروتئین‌های طبیعی بدن است، زمانی که در اتصال با paclitaxel قرار می‌گیرد ترکیبی به نام ABI-007 را ایجاد می‌کند که وقتی برای تداوی سرطان سینه متاستازیک در افراد مبتلا مورد استفاده قرار گرفت توانست کارآمدی بیشتر و معافیت بهتری را در مریضان در مقایسه با پاکلیتاکسول آزاد نشان دهد (شکل 4) (7).

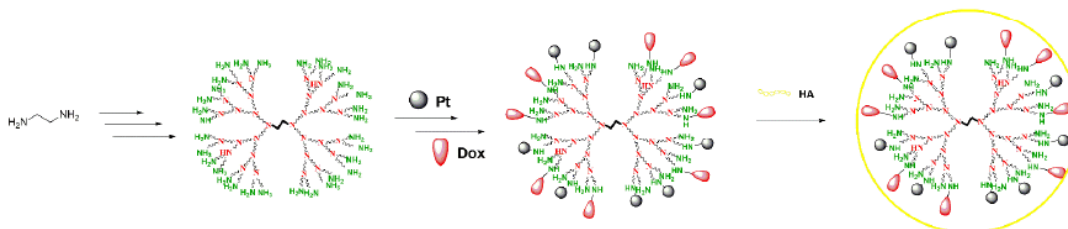


شکل ۴. نانوحامل‌های پروتئینی آلبومین که برای انتقال پاکلیتاکسول استفاده می‌شود (7).

برای تحویل دوا بسیار مورد توجه قرار بگیرند. ویژگی‌های سطحی این مالیکول‌ها اجازه می‌دهند تا همزمان به چند مالیکول مانند عوامل کانتراست تصویربرداری، لیگاندهای هدف یا دوا متصل شوند و یک سیستم دوارسانی چند منظوره مبتنی بر دندریمر را ایجاد کنند. محققان با کونجوگه کردن دواهای ضد سرطانی سیس پلاتین و دوکسی رویسین در دندریمر پلی آمید آمین به عنوان داربست توانسته‌اند اثر تعاونی این دو را در ممانعت از رشد حجرات سرطانی در موش به اثبات برسانند (8) (9).

۲-۲. دندریمرها

دندریمرها مالیکول‌های بسیار شاخه‌دار، کروی و چندظرفیتی هستند که که تقارن و ساختار سه بعدی خوبی دارند. ساختار آن‌ها متشکل از یک مالیکول مرکزی و شاخه‌ها است که داخل آن‌ها تهی بوده و دارای گروه‌های انتهایی بسیاری نیز هستند. دندریمر می‌تواند توسط گروه‌های عاملی مختلفی فعال شود. همچنین خاصیت داخل تهی بودن آن می‌تواند محل مناسبی برای جایگیری دوا باشد. در واقع تمام این خصوصیات باعث شده است آن‌ها

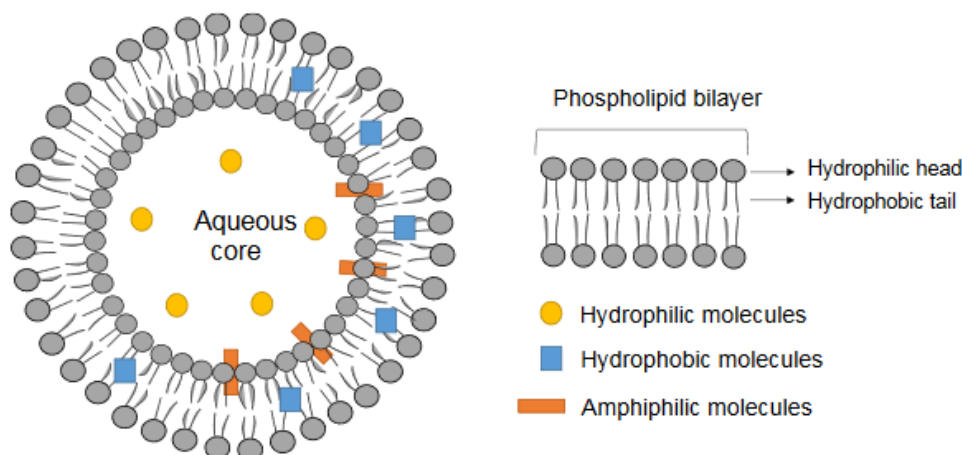


شکل ۵. استفاده از دندریمر به عنوان حامل دواهای ضد سرطانی سیس پلاتین و دوکسوروبیسین (8).

۲-۳. لایپوزوم‌ها

لایپوزوم‌ها اولین بار در سال ۱۹۶۵ به عنوان یکی از پلت فرم‌های نانوذرات برای استفاده در طب معرفی شد. لایپوزوم ساختارهای کروی کلئیدی هستند که توسط خودآرایی مالیکول‌های دو لایه لیپیدی مثل فسفولیپیدها در محیط آبی ایجاد می‌شوند. آن‌ها متشکل از یک یا چند دو لایه لیپیدی (لاملا) هستند که در اطراف یک هسته آبی درونی قرار گرفته‌اند، به طوری که سرهای قطبی

مالیکول‌های لیپیدی به طرف داخل و بیرون فاز آبی قرار گرفته است (شکل ۶). این چنین ساختاری می‌تواند هم مالیکول‌های هیدروفوب و هم هایدروفیل با حلالیت‌های مختلف را در خود جای دهند. (مالیکول‌های هایدروفوب در داخل دو لایه لیپیدی و مالیکول‌های هایدروفیل در داخل هسته آبی داخلی می‌تواند منتقل شود). امروزه لایپوزوم‌ها در تحقیقات دوائی مختلفی به عنوان سیستم انتقال دارو مورد مطالعه قرار گرفته است (10).



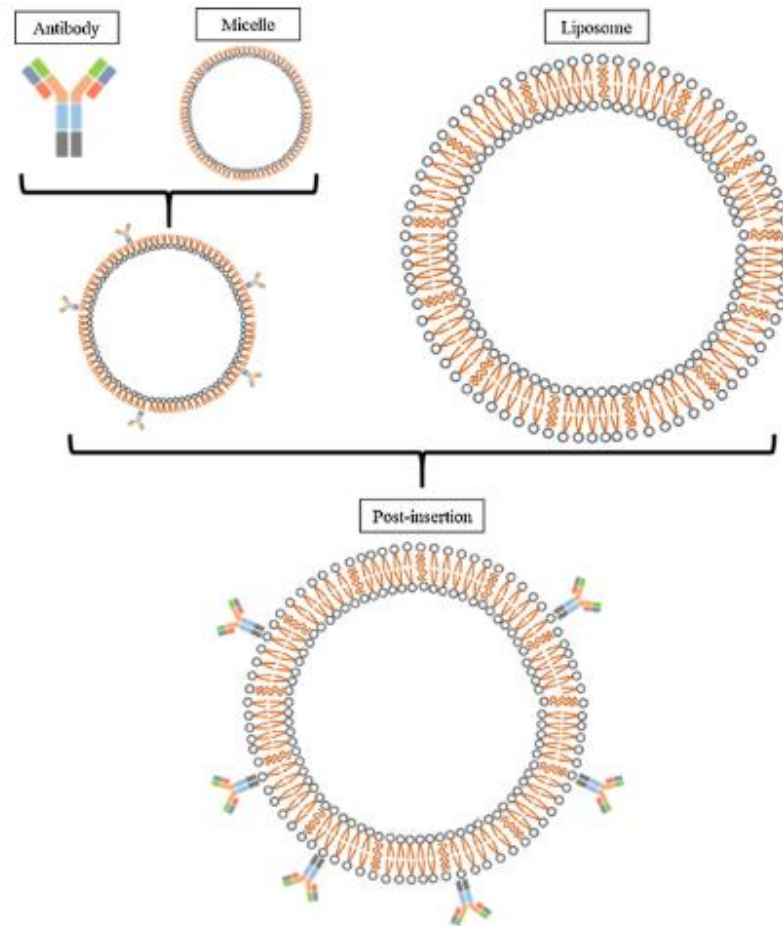
شکل ۶. نمایش ساختار عمومی یک لایپوزوم (10).

حجره می‌شوند (10). ایمونولایپوزوم‌ها در واقع لایپوزوم‌هایی هستند که از انتی‌بادی‌های مونوکلونال یا قطعات آن‌ها (Fab) در ساختار آن‌ها استفاده می‌شود تا عملکردی شوند. اتصال این انتی‌بادی‌ها به لایپوزوم از طریق پیوند کوالانسی بین انتی‌بادی با ناقل لیپیدی است. در واقع اتصال انتی‌بادی موجب می‌شود تا هدف‌گیری فعال اتفاق بیفتد به طوری که لایپوزوم به رسپتورهای خاصی بر سطح حجرات

امروزه بیش از ۱۱ فارمولاسیون از لایپوزوم‌ها که برای استفاده کلینیکی تایید شده است، وجود دارد. به منظور افزایش پایداری و نیمه عمر گردش آن‌ها در خون، معمولاً آن‌ها را با پلیمرهایی مثل پلی اتیلن گلیکول می‌پوشانند. ایمونولایپوزوم‌ها نسل جدیدی از دواهای لایپوزومی هستند که با اتصال انتی‌بادی به سطح لایپوزوم ساخته می‌شوند. همین اتصال باعث هدف‌گیری فعال از طریق اتصال اختصاصی آخذه-

تداوی، تحویل دوا از طریق سد خونی مغزی یا تصویرسازی مالیکولی دارند (11) (12).

توموری متصل شوند. ایمونولایپوزومها کاربرد بسیار گسترده‌ای در تحویل دوی حجرات سرطانی، جین



شکل ۷. تعامل بین یک انتی‌بادی و لایپوزوم حاوی سولفیدریل برای تشکیل ایمونولایپوزوم (13)

که توسط یک لایه خارجی محافظ از لیگاندهای عضوی احاطه شده است. در واقع سهولت در اصلاح آنها و امکان بارگیری آنها با تداوی دوی آنها را به وسیله‌ای ایده‌آل برای تحویل دوا تبدیل می‌کند. سنتز نانوذرات طلا با اندازه کنترل شده و اضافه کردن چند نوع دوا این امکان را می‌دهد تا با استفاده از تعاملات تبادل لیگاند چندین عامل هدف‌گیری یا

۳. نانوذرات غیر عضوی

۳-۱. نانوذرات طلا

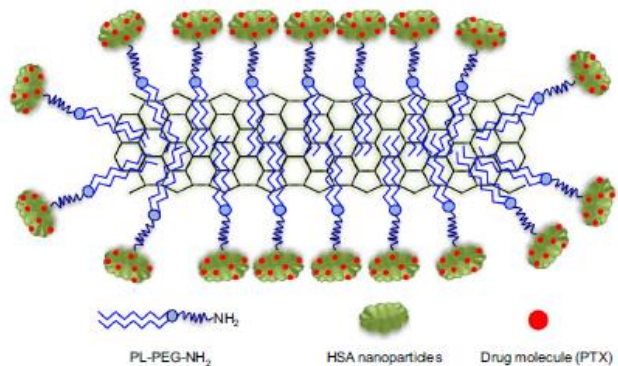
نانوذرات طلا به عنوان سیستم‌های تحویل دوا به دلیل جذب بالا توسط حجرات، خاصیت زیست سازگاری، هایدروفوبیستی، غیر معافیت‌زایی و سمیت پایین توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. نانوذرات طلا از یک هسته حاوی طلا تشکیل شده‌اند

داویی مثل مالیکول‌های کوچک، پیتایدها، پروتئین‌ها، انتی‌بادی‌ها یا لیگونوکلئوتیدها را به آن‌ها متصل کنیم (14). در تحقیقی که توسط Hassanen و همکارانش انجام شد، نانوذرات طلا به همراه دوی ضد تومور سیس پلاتین کونجوگه گردید و اثر ضد توموری آن بر روی حجرات توموری جگر رت سنجدیده شد. نتایج نشان داد که نانوذرات طلا نه تنها توانستند توزیع سیس پلاتین و هدف‌گیری محل سرطان را بهبود ببخشند، بلکه سمیت گرده را که توسط سیس پلاتین ایجاد می‌شد را کاهش دادند (15).

۲-۳. نانولوله‌های کاربنی

نانولوله‌های کاربنی سلندرهایی هستند که از حلقه‌های بنزن تشکیل شده‌اند و کاملاً در حلال‌ها نامحلول هستند و می‌توانند مشکلاتی را در زمینه سلامت و سمیت ایجاد کند. اما با ایجاد تغییراتی بر روی سطح نانولوله‌های کاربنی می‌شود آن‌ها را به صورت محلول در آورد و برای اتصال به مالیکول‌های فعال متنوعی از جمله پیتایدها، پروتئین‌ها، نوکلئیک اسید و عوامل دوی فعال کرد. نانولوله‌های کاربنی به دو دسته تقسیم می‌شوند. نانولوله‌های کاربنی تک لایه (single-walled CNTs) و نانولوله‌های کاربنی چند لایه (multi-walled CNTs). نانولوله‌های کاربنی تک لایه حاوی یک سیلندر گرافن هستند. قطر آن‌ها کم و انعطاف‌پذیر هستند. این در حالی است که در نانولوله‌های کاربنی چندلایه، مجموعه‌ای از سلندرهای گرافن وجود دارد و دارای سطح بزرگ هستند. از آنجائی که

نانولوله‌های کاربنی هایدروفوبیسیته بالایی دارند و حل کردن آن‌ها در محیط آبی مشکل است، نیاز است تا تغییراتی در سطح آن‌ها ایجاد شود تا حلالیت آن‌ها بهبود یابد. دو روش برای عملکردی کردن (functionalize) نانولوله‌های کاربنی وجود دارد. ایجاد تغییرات کوالانسی با تبدیل یا هایپریداسیون مجدد کربن sp² به sp³ و در نتیجه تشکیل پیوند کوالانسی به دست می‌آید. این دسته از تغییرات کوالانسی با از دست دادن خصوصیات الکتریکی و اپتیکی همراه است. این خصوصیت برای عملکرد آن‌ها به عنوان عامل شناسایی کننده در سیستم‌های بیولوژیکی الزامی است. در حالی که در تغییرات غیرکوالانسی خصوصیات اپتیکی و الکتریکی نانولوله‌های کاربنی حفظ می‌شود. این تغییرات با جذب سطحی بیوپلیمرها، سورفکتانت‌ها و پلیمرها بر روی سطح توبولار از طریق تعامل II-II یا واندروالس به دست می‌آید (16). در تحقیقی که توسط Shao و همکارانش انجام شد، توانستند با اتصال PEG به سطح نانوتیوب‌های کاربنی تک لایه آن‌ها را عملکردی کنند. سپس دوکسوروبیسین متصل به پروتئین آلبومین را به گروه‌های PEG متصل کردند و اثر آن را بر روی رده‌های حجروی Breast cancer بررسی کردند (شکل ۸). نتایج حاکی از آن بود که این ترکیب اثر ضد سرطانی قویتری نسبت به آلبومین و پاکلیتاکسول به تنهایی را دارا است (17).



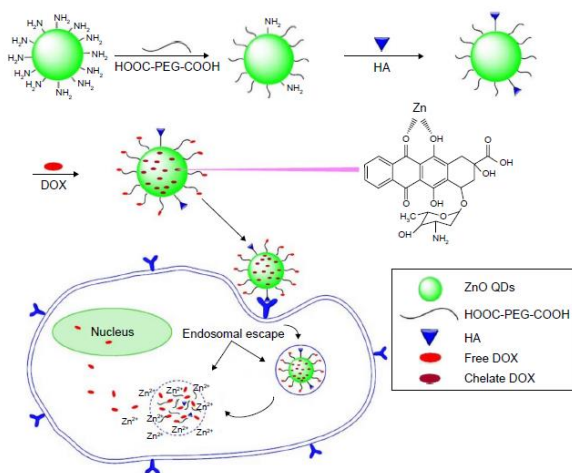
شکل ۸. شکل شماتیکی از نانوذرات آلبومین سرم انسانی (HSA) که به نانولوله‌های کاربنی تک دیواره (SWNT) برای انتقال دوی ضد سرطان پاکلیتاکسول (PTX) استفاده می‌شود (17).

۳-۳. کوانتوم دات‌ها

دات‌های کوچکتر، شکاف باند بزرگتری ایجاد می‌کنند، بنابراین به دلیل داشتن انرژی بیشتر یا طول موج فرکانس بالاتر، نور آبی ساطع می‌کنند و از طرف دیگر، کوانتوم دات‌های بزرگتر دارای شکاف باند کمتری است. بنابراین به دلیل فرکانس کمتر نور سرخ از خود ساطع می‌کنند. به این پدیده کوانتیزه شدن با اندازه *Size quantization effect* گفته می‌شود و می‌توان رنگ دلخواه را برای نقاط کوانتومی انتخاب کرد (18). ساختار پایه کوانتوم دات‌ها شامل یک هسته (Core)، پوسته (Shell) و یک کلاهک (Cap) است. پوسته می‌تواند به عنوان یک بلاک محافظت کننده برای هسته عمل کند و مسئول بستن لیگاندها است. پوسته، هسته را که دارای ویژگی‌های نوری و هدایت الکتریکی است می‌پوشاند و کلاهک حلالیت را در محیط‌های آبی فراهم می‌کند. بزرگترین عیب این کوانتوم دات‌های هسته-پوسته، شسته شدن آیون‌های فلزی آزاد آن‌ها در محیط‌های آبی است به طوری که به راحتی می‌توانند بر روی DNA اثر

معمولا کوانتوم دات‌ها (Quantum Dots) از یک هسته فلزی (با قابلیت فلورسانس) تشکیل شده است که توسط یک پوشش احاطه گردیده است تا از سفید شدن نور (photo bleaching) جلوگیری کند. هسته فلزی با هدف تولید حداکثر بازده کوانتومی انتخاب شده است که نشان دهنده روشنایی مواد فلورسنت است و با نسبت نور ساطع شده به نور جذب شده توسط فلوروفور محاسبه می‌شود. زمانی که نور UV به یک کوانتوم دات می‌تابد، باعث برانگیخته شدن الکترون از حالت پایه می‌شود و در سر جای خود حفره به جای می‌گذارد. زمانی که این الکترون برانگیخته، بخواهد به حالت پایه خود برگردد در حفره خود ترکیب می‌شود و فلورسانس ایجاد می‌کند. مسافت طی شده توسط یک الکترون از حالت پایه به حالت برانگیخته به عنوان فاصله باند نامیده می‌شود و مقدار انرژی ساطع شده توسط الکترون به این شکاف باند بستگی دارد. کوانتوم

روی و روی عامل PEG بارگذاری شود. این کوانتوم دات‌ها به تغییرات pH حساس هستند و پس از جذب توسط حجره سرطانی در لایه‌وزوم به Zn^{2+} و دوی DOX تجزیه شدند و اثر ضد توموری خود را به صورت تعاونی اعمال کردند (20).



شکل ۹. دوکسوروبین لود شده در کوانتوم دات ZnO حساس به pH کوانتوم دات‌های ZnO توسط PEG عملکردی می‌شوند (20).

بگذارند (19). در تحقیقی که از کوانتوم دات ZnO پوشش‌دار شده توسط PEG برای رهاسازی کنترل شده داخل حجروی دوی دوکسوروبین استفاده شد. نتایج نشان داد که این دوا می‌تواند از طریق تعامل پیچیده فلزی با موفقیت به کوانتوم دات اکساید

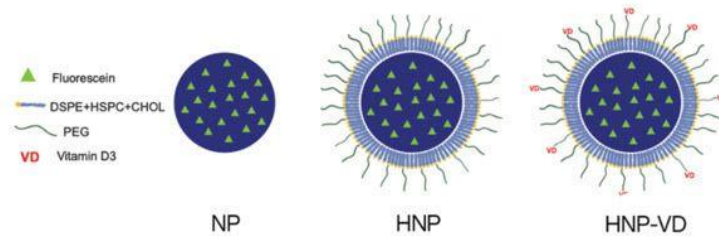
نانوذرات هایپرید لیپید- پلیمر استفاده شد که مزایای بیشتری نسبت به لایپوزم داشت (21). ساختار آن‌ها شامل سه بخش عملکردی مجزا است. ماتریکس پلیمر داخلی (هسته) که شامل ماده دوی (عمدتا کم محلول در آب) است که راندمان بارگذاری بالایی دارد. بخش بعدی لایه لیپوئیدی است که توسط یک هسته پلیمری احاطه شده است و باعث می‌شود سازگاری بالایی ایجاد شود. همچنین موجب احتباس دوا در داخل هسته پلیمری می‌شود. لایه بیرونی از Poly ethylene glycol (PEG) تشکیل شده است که لایه لیپوئیدی را می‌پوشاند و پایداری و زمان گردش در خون را افزایش می‌دهد (21). در تحقیقی

۴. نانوذرات هایپرید

۴-۱. نانوذرات هایپرید لیپید- پلیمر

از آنجائی که لایپوزوم‌ها کارآمدی پایینی در انکپسوله کردن دواهای محلول در آب دارند، محدودیت‌هایی در استفاده از لایپوزوم‌ها وجود دارد. از طرف دیگر، نانوذرات پلیمری (قابل تجزیه) شامل دواهای هایدروفوب هستند که توانایی لود کردن مقدار بسیار زیادی دوا در مقایسه با لایپوزوم را دارند. این در حالی است که آن‌ها مشکلاتی نظیر کم بودن زمان گردش در خون و مشکلات زیست سازگاری دارند. بنابراین سیستم تحویل دوا جدیدی به عنوان

افزایش جذب حجروی، نانوذرات هایبرید لیپید-پلی مرتوسط ویتامین D3 هدف دار شدند (HNP-VD)، اتصال ویتامین D3 به کمک پیوند کوالانسی به DSPE-PEG2000 صورت گرفت. نتایج نشان داد که جذب حجروی این نانوها برید در حجرات ملانوما به میزان زیادی افزایش یافته است و نتایج تایید کرد که HNP-VD می تواند کاندیدای خوبی برای توسعه تداوی ملانوما باشد به طوری که حجرات فاقد آخذ ویتامین D را متاثر نسازد (22).



شکل ۱۰. نانو ذره PLGA- نانو ذره هایبرید لیپید پلیمر (HNP) - نانو ذره هایبرید لیپید- پلیمر که با ویتامین D3 هدف دار شده است (HNP-VD) (22).

مواد هایبرید عضوی- غیر عضوی در واقع تقلیدی از ساختارهای طبیعی هستند. بخش عضوی در پلیمرهای هایبریدی به طور شگفت آوری قابل تغییر هستند. در واقع مواد هایبریدی امکان ساخت پلیمرهای حاوی فلزاتی را می دهند که مستقیماً در زنجیره ها و چارچوب های پلیمری گنجانیده می شوند (23). Linden و همکارانش هدف گیری و جذب حجروی نانوذرات سیلیس مزو متخلخل را که با قطعات شاخه دار پلی اتیلین ایمین عامل دار شده اند بررسی کرده اند. این سیستم هایبریدی برای

که توسط Scopel و همکارانش صورت گرفت از آخذ ویتامین D به عنوان به عنوان هدف برای نانو حامل استفاده شد. در مطالعات پریکلینیکال نشان داده شده است که بسیاری از حجرات ملانوما، آخذ D را بیان می کنند. در این مطالعه نانوذرات هایبریدی سنتز شد که متشکل از یک هسته PLGA و پوسته ای از جنس مخلوط لیپیدی فسفاتیدیل کولین سویا هیدروجنه (HSPC)، CHOL و DSPE-PEG2000 بود. به منظور هدف قرار دادن آخذ ویتامین D و

۴-۲. نانوذرات هایبرید عضوی- غیر عضوی

نانو مواد هایبرید شامل دو یا چند جزء مختلف است. به طور معمول مواد غیر عضوی شامل آیون ها، خوشه ها یا ذرات فلزی، نمک ها، اکسیدها، سولفیدها، عوامل غیر فلزی و مشتقات آنها است و مواد عضوی هم شامل گروپ ها یا مالیکول های عضوی مثل لیگاندها، بیومالیکول ها، مواد دوایی، پلیمرها و .. است. این دو دسته از مواد وقتی با تعاملات خاصی در کنار هم قرار می گیرند موجب بهبود خصوصیات عملکردی در هر دو می شوند.

استفاده‌هایی مانند تحویل دوا یا تصویربرداری حجرات سرطانی در نظر گرفته شده است. برای دستیابی به این اهداف، پلی اتیلین ایمین پرشاخه به صورت کوالانسی به سطح سیلیس نانوذرات مزوپور با قطر متوسط ۴۰۰ نانومتر متصل شده است. در این سیستم هایبریدی فلورسئین ایزوتیوسیانات به عنوان عامل فلورسنت و اسید فولیک به عنوان عامل هدف‌گیری به واحدهای آمینه انتهایی شاخه‌ها توسط پیوند کوالانسی متصل شده‌اند (حجرات سرطانی در مقایسه با حجرات سالم میزان قابل توجهی گیرنده فولات را بیان می‌کنند). میزان جذب داخل حجروی در رده‌های حجرات مختلف گیرنده‌های فولات نشان داد که این هایبرید عضوی- غیر عضوی توانسته است به طور قابل توجهی در حجرات سرطانی بیش از حجرات سالم حضور پیدا کند (24).

نتیجه‌گیری

هر چند که نانومدیسین شاخه جدیدی از علم است اما سرعت رشد آن بسیار سریع است. در واقع خواص منحصر به فرد نانوحامل‌های دواپی باعث شده است آن‌ها به عنوان کاندیدهای بسیار مناسبی

در تداوی سرطان استفاده شوند. در مقایسه با دواهای سنتی، سیستم‌های تحویل دوا مبتنی بر نانو، خصوصیات فارموکینتیک، زیست سازگاری، هدف‌گیری تومور و پایداری بالایی را از خود نشان می‌دهند و در عین حال باعث کاهش سمیت سیستمی و مقاومت دواپی می‌شوند. در واقع این ویژگی‌های سیستم‌های تحویل دوا مبتنی بر نانوذرات باعث شده است که تا به طور گسترده‌ای در کیموتراپی، رادیوتراپی، هایپرترمیا و جین تراپی به کار برده شوند. در این میان نانوذرات عضوی و غیرعضوی توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند، به طوری که برخی از آن‌ها توانسته‌اند تاییدیه کلینیکی کسب کنند. با تحقیقات بیشتر انواع مختلفی از نانوذرات هایبرید با ویژگی‌های بهبود یافته در تحویل دوا مورد توجه قرار گرفتند. طراحی نانوذرات هایبریدی که برای تداوی مناسب‌تر هستند و نانوذراتی که به صورت خاص حجرات سرطانی را هدف قرار می‌دهند نیاز به تحقیقات بیشتری دارند.

1. Aghebati-Maleki A, DS, AM, BA, AM, FA, & AL. Nanoparticles and cancer therapy: Perspectives for application of nanoparticles in the treatment of cancers. *Journal of cellular physiology*. 2020;: 1962-1972.
2. Sim S, & WNK. Nanotechnology and its use in imaging and drug delivery. *Biomedical reports*. 2021;: 1-9.
3. Ragelle H, DF, PV, LR, & ADG.). Nanoparticle-based drug delivery systems: a commercial and regulatory outlook as the field matures. *Expert opinion on drug delivery*. 2017;: 851-864.
4. Yao Y, ZY, LL, XY, CQ, WY, & SA. Nanoparticle-based drug delivery in cancer therapy and its role in overcoming drug resistance. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2020;: 1-14.
5. Mitragotri S, & SP. Organic nanoparticles for drug delivery and imaging. *Mrs Bulletin*. 2014;: 219-223.
6. Gradishar WJ, TS, DN, SH, DN, BP, & OJ. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2005;: 7794-7803.
7. Jain A, SSK, ASK, KSC, & KS. Protein nanoparticles: promising platforms for drug delivery applications. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2018;: 3939-3961.
8. Guo XL, KXX, WYQ, ZXJ, LCJ, LY, & DLB. Co-delivery of cisplatin and doxorubicin by covalently conjugating with polyamidoamine dendrimer for enhanced synergistic cancer therapy. *Acta Biomaterialia*. 2019;: 367-377.
9. Nikzamir M, HY, AA, & PY. Applications of dendrimers in nanomedicine and drug delivery: A review. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*. 2021;: 2246-2261.
10. Guimarães D, CPA, & NE. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications. *International journal of pharmaceutics*. 2021;: 1-15.
11. Paszko E, & SMO. Immunoliposomes. *Current medicinal chemistry*. 2012;: 5239-5277.
12. Sandeep D, ANM, & HG. Immunoliposomes: Synthesis, Structure, and Their Potential as Drug Delivery Carriers. 2020.
13. Eloy JO, PR, TLNF, & CM. Immunoliposomes: A review on functionalization strategies and targets for drug delivery. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2017;: 454-467.
14. Yafout M, OA, KY, & EOIS. Gold nanoparticles as a drug delivery system for standard chemotherapeutics: A new lead for targeted pharmacological cancer treatments. *Scientific African*. 2021.
15. Hassanen EI, KRM, & BAM. Cisplatin-conjugated gold nanoparticles-based drug delivery system for targeting hepatic tumors. *of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2021.
16. Kiran AVVVR, Kumari GK, Krishnamurthy PT. Carbon Nanotubes in drug delivery: Focus on anticancer.

-
- Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2020.
17. Shao W,PA,RL,&PS. A new carbon nanotube-based breast cancer drug delivery system: preparation and in vitro analysis using paclitaxel. *Cell biochemistry and biophysics*. 2015;: 1405-1414.
18. Badilli U,MF,BNK,OY,&OSA. Role of quantum dots in pharmaceutical and biomedical analysis, and its application in drug delivery. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2020.
19. Nair A,HJT,TS,&GS. Natural carbon-based quantum dots and their applications in drug delivery: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020.
20. Cai X,LY,ZW,DD,&LY. pH-Sensitive ZnO quantum dots–doxorubicin nanoparticles for lung cancer targeted drug delivery. *ACS applied materials & interfaces*. 2016;: 22442-22450.
21. Dave V,TK,SA,GA,SV,&RKR. Lipid-polymer hybrid nanoparticles: Synthesis strategies and biomedical applications. *of microbiological methods*. 2019;: 130-142.
22. Scopel R,FMA,CAR,MFB,GSS,CE.&VRM. Lipid-polymer hybrid nanoparticles as a targeted drug delivery system for melanoma treatment. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. 2022;: 127-138.
23. Ananikov VP. Organic–inorganic hybrid nanomaterials. *Nanomaterials*. 2019;: 1-6.
24. Vallet-Regí M,CM,&GB. Medical applications of organic–inorganic hybrid materials within the field of silica-based bioceramics. *Chemical society reviews*. 2011;: 596-607.

Investigating the existence of impact teeth in patients of Sinai Dental Clinic in the first half of 1402

Nasir Ahmad Ahmadi^{1*}, Hajar Zamani¹

1. Department of Prosthodontics, Faculty of Dentistry, Khatam Al-Nabieen University, Kabul, Afghanistan.

Abstract

Introduction: The third molar tooth is the last tooth in the dental arch in humans, which may need to be extracted due to its large size and lack of sufficient space to exit naturally. This operation of pulling the third molar tooth may be due to problems related to the wisdom teeth, their unfavorable position in the mouth, congestion in the interdental spaces or the inability to improve the nerve condition of the tooth, dental deviations, lack of complete restoration, infections and inflammations, gum cysts. changes in the teeth buds. The aim of the present study is to investigate the frequency of impact tooth extraction in Sinai Dental Clinic in the first half of 1402.

Materials and Methods: This cross-sectional-descriptive study was used from the files of diagnosed patients who visited the surgery department of Sinai Dental Clinic for tooth extraction from the month of pregnancy to 1402. All information related to age, gender, reason for tooth extraction and extracted tooth were recorded. Then the data was entered into SPSS and subjected to statistical analysis.

Results: A total of 210 cases were examined. Of these, impact extraction of third molar teeth was received in men (42.8%) and women (57.2%), whose minimum age was 20 years and maximum age was 70 years, impact extraction of third molar teeth according to their reasons The difference is that it is covered in the upper jaw (47.6%) and in the lower jaw (52.3%).

Conclusion: According to the findings of this study, it was found that in most cases, extraction of impacted third molar teeth is more common among women.

Therefore, it is recommended that impacted teeth should be diagnosed and removed in time so that the patient does not have problems such as dental irregularities in the future.

Keyword: tooth, impact, third molar.

¹ Corresponding author: Department of Prosthodontics, Faculty of Dentistry, Khatam Al-Nabieen University, Kabul, Afghanistan. Email address: na.nazhand@knu.edu.af

بررسی موجودیت دندان‌های امپکت در مراجعین کلینیک دندان‌سینا

در نیمه اول سال ۱۴۰۲

نصیر احمد احمدی^{۱*}، حاجر زمانی^۱

۱. دپارتمنت پروستودنتیک، دانشکده طب دندان، دانشگاه خاتم النبیین (ص)، کابل، افغانستان.

چکیده

مقدمه: دندان مولر سوم، به عنوان آخرین دندان‌های قوس‌دندانی در انسان، ممکن است به دلیل اندازه بزرگ و عدم فضای کافی برای رویش طبیعی، نیاز به کشیدن داشته باشد. کشیدن دندان مولر سوم می‌تواند به دلایل مختلفی از جمله مشکلات مرتبط با دندان‌های عقل، موقعیت نامناسب آن‌ها در دهان، تراکم در فضاهای بین‌دندانی، عدم بهبود وضعیت عصبی دندان، انحرافات دندانی، عدم ترمیم کامل، عفونت‌ها و التهاب‌ها، کیست‌های لثه و تغییرات جوانه‌های دندانی صورت گیرد. هدف مطالعه حاضر، بررسی فراوانی کشیدن دندان‌های امپکت در کلینیک دندان‌سینا در نیمه اول سال ۱۴۰۲ می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت مقطعی-توصیفی انجام شده و از دوسیه‌های افراد مراجعه‌کننده به بخش جراحی کلینیک دندان‌سینا از ماه حمل تا میزان ۱۴۰۲ استفاده گردیده است. تمامی اطلاعات مربوط به سن، جنس، علت کشیدن دندان و نوع دندان کشیده شده ثبت و سپس به نرم‌افزار SPSS وارد شده و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج: در مجموع ۲۱۰ مورد تحت بررسی قرار گرفته شد که از این جمله کشیدن دندان مولر سوم امپکت در نزد مردها (۴۲٪/۸) و نزد خانم‌ها (۵۷٪/۲) دریافت گردید. نظر به موقعیت دندان فک علوی (۴۷٪/۶) و فک سفلی (۵۲٪/۳) می‌باشد. حداقل سن افراد ۲۰ سال و حداکثر سن ۷۰ سال بود.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که کشیدن دندان مولر سوم امپکت در زنان بیشتر صورت می‌گیرد. به طور کلی، کشیدن دندان مولر سوم به دلایل مختلف انجام می‌شود. بنابراین، توصیه می‌شود که دندان‌های امپکت به موقع شناسایی و خارج گردند تا از بروز مشکلاتی نظیر بی‌نظمی دندانی در آینده جلوگیری شود.

واژه‌های کلیدی: دندان، امپکت، مولر سوم.

^۱ نویسنده مسئول: دپارتمنت پروستودنتیک، دانشکده طب دندان، دانشگاه خاتم النبیین (ص)، کابل، افغانستان. ایمیل آدرس:

۱. مقدمه

دندان مولر سوم، که به عنوان دندان عقل شناخته می‌شود، آخرین دندان‌های قوس دندانی در انسان است. این دندان‌ها در برخی موارد به علت اندازه بزرگ و کمبود فضای کافی برای رویش طبیعی، نیاز به کشیدن دارند (۱). کشیدن دندان‌های عقل ممکن است به دلایل مختلفی از جمله مشکلات مرتبط با خود دندان، موقعیت نامناسب آنها در دهان، تراکم در فضاهای بین دندانی، عدم توانایی در بهبود وضعیت عصبی دندان، انحرافات دندانی، نقص در ترمیم، عفونت‌ها و التهاب‌ها، کیست‌های لثه و تغییرات در جوانه‌های دندانی انجام شود (۲). نهفتگی دندان‌های دائمی یک وضعیت پاتولوژیک است که در آن دندان نتوانسته در زمان طبیعی و مورد انتظار خود به سطح دهان برسد. هر دندانی که دو سوم از ریشه‌اش تشکیل شده ولی هنوز به سطح اکلوژال نرسیده باشد، به عنوان دندان نهفته (Impacted) شناخته می‌شود (۳). رایج‌ترین دندان‌های نهفته شامل مولرهای فک بالا و پایین و همچنین کانین‌های فک بالا و پریمولرهای فک پایین هستند (۴). تحقیقات بیورک (Bjork) در زمینه علل نهفتگی دندان‌های عقل پایین نشان می‌دهد که چهار عامل اصلی شامل کاهش طول قوس فک پایین، مسیر عمودی رشد کاندیل، مسیر دیستالی رویش و تأخیر در تکامل دندان‌های مندیبل در این امر تأثیرگذارند (۵). اگر دندان‌های نهفته در استخوان آلوئول باقی بمانند، ممکن است عوارضی نظیر بیماری‌های پریدنتال، پوسیدگی مولر سوم یا پوسیدگی سطح دیستال مولر

دوم، بریکورونایت، فرسودگی ریشه دندان‌های مجاور، دشواری در قرار دادن پروتز و حتی ایجاد کیست و تومور را به دنبال داشته باشند (۱). امروزه با پیشرفت‌های چشمگیر در حوزه طب دندان و با توجه به نقش حیاتی دندان‌ها در زیبایی و فرآیند جویدن، حفظ دندان‌ها حتی در کهن‌سالی امری ضروری و امکان‌پذیر است. به طور کلی، کشیدن دندان‌های غیرنهفته در بزرگسالان به دلایل مختلفی از جمله امراض یودنتال، که در آن‌ها دندان به علت تحلیل نسج یا وجود پاکت‌های عفونی لق می‌شود و نیاز به کشیدن دارد، صورت می‌گیرد. همچنین، پوسیدگی‌های شدید که ترمیم دندان را غیرممکن می‌سازند، از دیگر دلایل کشیدن دندان محسوب می‌شوند. ملاحظات پروتزی نیز از عوامل مهمی هستند که ممکن است به کشیدن دندان منجر شوند؛ زیرا گاهی پیچیدگی طرح درمان یا چرخش دندان مانع از ثبات پروتز می‌شود و کشیدن دندان می‌تواند به بهبود نتایج پروتزی کمک کند. علاوه بر این، ملاحظات اورتودنسی، به ویژه به درخواست متخصصان اورتودنسی، برای ایجاد فضا و رفع مشکلات کمبود جا یا نابجایی دندان‌ها، نیز دلیل دیگری برای کشیدن دندان‌ها به شمار می‌رود. در موارد پاتولوژیک، دندان‌هایی که در خط شکستگی قرار دارند و مانع از ترمیم آن می‌شوند، یا دندان‌های درگیر در ضایعات پاتولوژیک و دندان‌هایی که در معرض پرتو قرار می‌گیرند، نیز ممکن است نیاز به کشیدن داشته باشند. دندان‌های شکسته، ترک‌دار و آنهایی که کانون عفونت هستند نیز از این قاعده مستثنی نیستند (۱۴). با

۳. نتایج

در مجموع، ۲۱۰ فرد در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی این افراد ۳۵ سال بود و بیشترین تعداد افراد در گروه سنی ۴۱ تا ۵۰ سال قرار داشتند که ۲۸/۶ فیصد از کل جمعیت را تشکیل می‌دهند. در مقابل، کمترین تعداد افراد در گروه سنی ۶۱ تا ۷۰ سال با ۸/۱ فیصد از کل جمعیت به ثبت رسیدند (جدول ۱). همچنین، از نظر جنسیت، ۵۷/۲ فیصد از افراد را زنان و ۴۲/۸ فیصد را مردان تشکیل می‌دهند (جدول ۱). کشیدن دندان‌ها به دلایل متعددی انجام می‌شود. در این مطالعه، تمامی دندان‌ها بر اساس دلایل ذکر شده در جدول زیر مورد بررسی قرار گرفتند. پس از آن، با توجه به اهداف تعیین شده، دندان‌های ایمپکت نیز تحت عمل کشیدن قرار گرفتند. این فرآیند به منظور بهبود وضعیت سلامت دهان و دندان افراد و کاهش عوارض ناشی از دندان‌های غیرقابل استفاده انجام شد (جدول ۲).

جدول ۱. فراوانی دندان ایمپکت بر حسب جنس و گروه سنی افراد تحت مطالعه

متغیر	فراوانی	فیصدی
جنسیت	خانم	۱۲۰
	آقا	۹۰
		۵۴/۲
گروه سنی	۲۰-۳۰	۳۵
	۳۱-۴۰	۴۰
	۴۱-۵۰	۶۰
	۵۱-۶۰	۵۸
	۶۱-۷۰	۱۷
		۲۷/۷
		۸/۱

توجه به این مشکلات، هدف مطالعه‌ای حال بررسی فراوانی دندان‌های ایمپکت مولر سوم یا دندان عقل در افراد مراجعه‌کننده به کلینیک دندان سینا در نیمه دوم سال ۱۴۰۲ می‌باشد.

۲. مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک بررسی مقطعی-توصیفی گذشته‌نگر است که بر روی مراجعین کلینیک دندان سینا در نیمه اول سال ۱۴۰۲ انجام شده است. این تحقیق شامل تمامی افراد است که در این بازه زمانی به کلینیک مراجعه کرده‌اند. برای این منظور، دوسیه‌های تمامی افراد به دقت بررسی و اطلاعات مربوط به سن، جنسیت و تداوری‌های انجام شده ثبت گردید. اطلاعات از دوسیه‌ها استخراج و در نهایت به نرم‌افزار SPSS وارد شده و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. تمام افراد مراجعه‌کننده به این کلینیک از ولایت کابل بودند و شامل افرادی با سنین ۲۰ تا ۷۰ سال می‌شدند که پس از معاینه توسط دکتر دندان و تصمیم نهایی برای کشیدن دندان، به این تحقیق دعوت شدند. رضایت شفاهی از هر شرکت‌کننده پس از ارائه اطلاعات مربوط به اهداف تحقیق توسط دکتر اخذ شد. همچنین، از هر فرد تاریخچه‌ای شامل سن، جنسیت، سطح تحصیلات، محل زندگی، سطح درآمد، وضعیت تاهل، وضعیت بارداری و شغل جمع‌آوری گردید. در معاینات داخل دهانی، افراد بر روی یونت دندان‌های تحت نور چراغ با استفاده از آینه دندان و سوند مورد بررسی قرار گرفتند و تعداد دندان‌های ایمپکت و علل ایمپکت نیز ثبت شد.

جدول ۲. دلایل کشیدن دندان‌های امپکت در افراد تحت مطالعه

متغیر	فراوانی	فیصدی
پری کروناپتس	۲۰	۹/۵
اورتودنسی	۹۵	۴۵/۲
امراض مفصل	۸۵	۴۰/۵
خواست مریض	۱۰	۸.۴

کوادرانت چهارم بیشترین تعداد دندان‌های ایمپکت را به خود اختصاص داده است، در حالی که کمترین تعداد دندان‌های ایمپکت مربوط به کوادرانت دوم می‌باشد. این نتایج اهمیت توجه به توزیع موقعیت دندان‌ها را در فرآیند تداوی و مدیریت دندان‌های ایمپکت شده نمایان می‌سازند.

جدول ۳. توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه بر حسب موقعیت دندان در فک علوی و سفلی افراد تحت مطالعه

متغیر	فراوانی	فیصدی
موقعیت دندان مولر سوم علوی	۱۰۰	۴۷/۶
مولر سوم سفلی	۱۱۰	۵۴/۴

جدول (۳-۵) توزیع فراوانی دندان‌های امپکت نظر به کوادرانت

کوادرنت	تعداد	فیصدی
اول	۴۰	۱۹
دوم	۳۰	۱۴/۲
سوم	۶۰	۲۸/۶
چهارم	۸۰	۳۸

۴. بحث

در این مطالعه، ۲۱۰ فرد که در نیمه دوم سال ۱۴۰۲ به کلینیک دندان سینا مراجعه کرده بودند، به صورت مقطعی-توصیفی مورد بررسی قرار گرفتند. این بررسی با در نظر گرفتن گروه سنی، جنسیت، فراوانی

بیشترین تعداد دندان‌های ایمپکت که تحت عمل کشیدن قرار گرفتند، در فک پایین قرار داشتند. این نتایج نشان‌دهنده شیوع بالای ایمپکت دندان‌ها در فک پایین و اهمیت توجه به درمان‌های مناسب در این ناحیه می‌باشد. جدول ۳ وضعیت دندان‌های مولر سوم در فک‌های علوی و سفلی را در میان افراد مورد مطالعه نشان می‌دهد. بر اساس این جدول، تعداد ۱۰۰ نفر (۴۷/۶٪) دارای مولر سوم در فک علوی و ۱۱۰ نفر (۵۲/۴٪) دارای مولر سوم در فک سفلی بودند. این آمار حاکی از آن است که بیشترین دندان‌های ایمپکت شده که تحت عمل کشیدن قرار گرفته‌اند، مربوط به فک سفلی می‌باشد. این نتایج اهمیت بررسی و مدیریت دندان‌های مولر سوم در فک پایین را برجسته می‌سازند (جدول ۳). تمام دندان‌های ایمپکت بر اساس موقعیت در چهار کوادرانت مورد مقایسه قرار گرفتند. کوادرانتی که بیشترین تعداد دندان‌های ایمپکت را در خود جای داده است، در جدول زیر آمده است. این جدول توزیع فراوانی دندان‌های ایمپکت مولر سوم را بر حسب کوادرانت نشان می‌دهد. بر اساس این نتایج،

پریکروناپیتیس و دیتینجیروس سیست بوده که با یافته‌های ما همخوانی دارد (۸). همچنین، مطالعه لینا الفادل به عوامل مشابهی اشاره کرده که منجر به کشیدن مولر سوم شده‌اند (۹). اما در مطالعه حمیدرضا، دلایل کشیدن شامل التهاب اودنتوزنیک و بیماری‌های پریودنتال بوده که با نتایج ما همخوانی ندارد (۱۰). مطالعه آهلکوئیست نیز به دلایل کیست و لیزن اشاره کرده که با نتایج ما سازگار نیست (۱۱). در مقابل، مطالعه توپاکارا به دلایلی چون اورتودنسی و دندان‌های اضافی اشاره کرده که با نتایج ما مطابقت دارد (۱۳). از نظر توزیع دندان‌های ایمپکت، مطالعه ابوحسین محمد بیشترین دندان‌های ایمپکت را در فک سفلی با ۴۸٪ گزارش کرده که با نتایج ما همخوانی ندارد (۸). در مقابل، مطالعه لینا الفادل، بیشترین دندان‌های ایمپکت را در فک سفلی با ۵۸٪/۵ نشان می‌دهد که با نتایج ما مطابقت دارد (۹). همچنین، مطالعه حمیدرضا نشان داده که ۵۴/۴٪ دندان‌های ایمپکت در فک سفلی قرار دارند که با نتایج ما همخوانی دارد (۱۰). مطالعه آهلکوئیست نیز نشان می‌دهد که ۵۱/۹٪ دندان‌های ایمپکت در فک سفلی قرار دارند که با گزارش ما سازگار است (۱۱). در نهایت، مطالعه گیساکیس ۲۵۹ دندان ایمپکت در فک سفلی با ۵۹/۸٪ را گزارش کرده که با نتایج ما همخوانی دارد (۱۲). اما مطالعه توپاکارا که بیشترین دندان‌های ایمپکت را در فک علوی با ۵۰ فیصد گزارش کرده، با نتایج ما مطابقت ندارد (۱۳).

دندان‌های ایمپکت به تفکیک کوادرنانت، و موقعیت دندان‌ها در فک‌های علوی و سفلی انجام شد. نتایج نشان داد که بیشتر افراد در گروه سنی ۴۱ تا ۵۰ سال قرار داشتند. این نتایج با مطالعه‌ای که توسط آگراوا انجام شده است که میانگین سنی بیماران آن ۱۸ تا ۲۶ سال بود، همخوانی ندارد (۶). اما با مطالعه الیکسندرا جارون که شامل ۱۵۸۳ فرد با میانگین سنی ۲۶ تا ۹۵ سال بود، همخوانی دارد (۷). همچنین، میانگین سنی افراد در مطالعه ابوحسین محمد بین ۱۷ تا ۵۵ سال و در مطالعه لینا الفادل بین ۲۱ تا ۵۰ سال گزارش شده که با نتایج ما مطابقت دارد (۸ و ۹). در مطالعه حمیدرضا، میانگین سنی افراد ۳۴ سال و در مطالعه آهلکوئیست بین ۳۸ تا ۶۰ سال گزارش شده که با نتایج ما همخوانی دارد (۱۰ و ۱۱). همچنین، مطالعه گیساکیس نیز میانگین سنی افراد را بین ۱۸ تا ۶۰ سال ذکر کرده که با نتایج ما مطابقت دارد (۱۲). با این حال، مطالعه توپاکارا که میانگین سنی ۲۰ تا ۴۰ سال را گزارش کرده است، با یافته‌های ما همخوانی ندارد (۱۳). در خصوص دلایل کشیدن دندان مولر سوم، مطالعه آگراوا نشان می‌دهد که از ۲۷۰ نفر، افراد به دلایل مختلفی نظیر شکستگی ریشه، خواب‌زدگی، مشکلات مفصل فکی و آلوئولیت مراجعه کرده‌اند که با یافته‌های ما همخوانی دارد (۶). در مطالعه انجام شده توسط الیکسندرا جارون، وضعیت و شرایط مولر سوم مشخص شده که با مقاله ما مطابقت ندارد (۷). در مطالعه ابوحسین، دلایل کشیدن دندان‌ها شامل موقعیت غیرطبیعی،

نتیجه‌گیری

با بررسی فراوانی ایمپکت مولر سوم در جمعیت‌های مختلف از نظر سن، جنسیت، فک و کوادرانت، نتایج جالبی به دست آمده است. نتایج نشان می‌دهند که بیشترین فراوانی ایمپکت‌های مولر سوم در گروه سنی ۴۱ تا ۵۰ سال با ۲۸/۶٪ مشاهده می‌شود. از لحاظ جنسیت، خانم‌ها با ۵۷/۲٪ بیشترین فراوانی ایمپکت‌های مولر سوم را در بر می‌گیرند. همچنین، از نظر فک، بیشترین تعداد ایمپکت‌ها در فک سفلی با ۵۲/۴٪ ثبت شده است. در میان کوادرانت‌ها،

کوادرانت چهارم بیشترین موارد ایمپکت مولر سوم را نشان می‌دهد. علل اصلی ایمپکت مولر سوم شامل عدم فضای کافی، موقعیت غیرطبیعی دندان در ساکت دندانی، تراکم در فضاهای بین دندانی، انحرافات دندانی و تغییرات جوانه‌های دندانی است. بنابراین، با مراجعه به موقع میضان و انجام اقدامات لازم برای خروج دندان‌های ایمپکت، می‌توان از عوارضی مانند ازدحام دندانی، بی‌نظمی دندانی، برهم خوردن بایت دندانی و مشکلات مفصل صدغی فکی جلوگیری کرد.

1. Ness GM, Blakey GH, Hechler BL. Impacted teeth. Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery. 2022 Aug 9:131-69.
2. Frank CA. Treatment options for impacted teeth. The Journal of the American Dental Association. 2000 May 1;131(5):623-32.
۳. سالاری صدیق، زینی، صادقی، رازی فر، شاهی، برزگر. بررسی شیوع و موقعیت دندان‌های مولر سوم نهفته در شهرستان رفسنجان در سال ۱۳۹۸: یک گزارش کوتاه. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان. ۲۰۲۲ Feb 10;20(11):1279-88
4. Peterson LJ. Contemporary oral and maxillofacial surgery. (No Title). 2003.
5. Björk A, Jensen E, Palling M. Mandibular growth and third molar impaction. Acta odontologica scandinavica. 1956 Jan 1;14(3):231-72.
6. Agrawal A, Yadav A, Chandel S, Singh N, Singhal A. Wisdom tooth-complications in extraction. The journal of contemporary dental practice. 2014 Jan 1;15(1):34.
7. Jaroń A, Trybek G. The pattern of mandibular third molar impaction and assessment of surgery difficulty: A retrospective study of radiographs in East Baltic population. International journal of environmental research and public health. 2021 Jun 3;18(11):6016.
8. Abu-Hussein M, Watted N, Watted A, Abu-Hussein Y, Yehia M, Awadi O, Azzaldeen A. Prevalence of tooth agenesis in orthodontic patients at Arab population in Israel. prevalence. 2015;13:15.
9. Alfadil L, Almajed E. Prevalence of impacted third molars and the reason for extraction in Saudi Arabia. The Saudi dental journal. 2020 Jul 1;32(5):262-8.
۱۰. بندگانی حدیث، میثمی کیوان، رضایی حمیدرضا. بررسی شیوع و وضعیت نهفتگی دندانهای نهفته در مراجعان به دانشکده دندانپزشکی شهید بهشتی بین سالهای ۱۳۸۲-۱۳۷۸.
11. Ahlqwist M, Gröndahl HG. Prevalence of impacted teeth and associated pathology in middle-aged and older Swedish women. Community dentistry and oral epidemiology. 1991 Apr;19(2):116-9.
12. Gissakis IG, Palamidakis FD, Farmakis ET, Kamberos G, Kamberos S. Prevalence of impacted teeth in a Greek population. Journal of Investigative and Clinical Dentistry. 2011 May;2(2):102-9.
13. Topkara A, Sari Z. Impacted teeth in a turkish orthodontic patient population: prevalence, distribution. Eur J Paediatr Dent. 2012 Apr;13:311-6.
14. HULL, P. S., et al. The reasons for tooth extractions in adults and their validation. Journal of dentistry, 1997, 25.3-4: 233-237.

The role of *Helicobacter pylori*, *Fusobacterium nucleatum*, and hepatitis B and C in gastrointestinal cancer

Mohammad Hussain Sadaqat^{1*}

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

Abstract

Among the most common cancers is gastrointestinal cancer, which includes colorectal cancer, stomach cancer, and liver cancer. The frequency of deaths of these cancers in the world are 1.8 million, 1.03 million and 782.000 cases per year, respectively. Various factors affect the development of gastrointestinal cancer, such as genetics, age, smoking, alcohol consumption, obesity, contact with radiation and chemicals, and microorganisms. This article discusses the role of microorganisms such as *Helicobacter pylori*, *Fusobacterium nucleatum*, and hepatitis B and C viruses in the development of gastrointestinal cancer. *Helicobacter pylori* causes oxidative stress, inhibits the repair of damaged DNA, and activates the Erk pathway, preventing apoptosis and causing mutation, cell proliferation, and gastric cancer. *Fusobacterium nucleatum* increases the proliferation of colorectal tumor cells, promoting this process through the Ras and β -catenin pathways. Hepatitis B and C virus infections may cause liver fibrosis and cirrhosis and progress to hepatocellular carcinoma if chronic. In this way, by creating oxidative stress, it causes damage to the host's DNA and mutation and also activates the MAPK pathways, which leads to more cell proliferation and eventually cancer. Therefore, among the microorganisms that are common in gastrointestinal cancer, long-term infections cause oxidative stress, activation of MAPK pathways, mutation, and increased cell proliferation, all of which lead to gastrointestinal cancer.

Keywords: *Helicobacter pylori*, *Fusobacterium nucleatum*, hepatitis B, hepatitis C, gastrointestinal cancer.

نقش هلیکوباکتر پیلوری، فوزوباکتریوم نوکلئاتوم و هپاتیت B و C در ایجاد سرطان سیستم هاضمه

محمدحسین صداقت^{*1}

دپارتمنت باکتریولوژی، دانشکده طب، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

چکیده

از جمله شایع ترین سرطان‌ها، سرطان سیستم هاضمه است که سرطان کولورکتال، سرطان معده و سرطان کبد در این دسته قرار می‌گیرند. فراوانی مرگ و میر این سرطان‌ها در دنیا به ترتیب ۱/۸ میلیون، ۱/۰۳ میلیون و ۷۸۲۰۰۰ مورد در سال می‌باشند. عوامل مختلفی در ایجاد سرطان دستگاه گوارش اثر دارند مانند جنتیک، سن، سیگرت، مصرف الکل، چاقی، برخورد با اشعه و مواد کیمیاوی و همچنین میکروارگانیزم‌ها نقش دارند. در این مقاله به نقش میکروارگانیزم‌هایی چون هلیکوباکتر پیلوری، فوزوباکتریوم نوکلئاتوم و وایروس‌های هپاتیت B و C در ایجاد سرطان سیستم هاضمه پرداخته می‌شود. هلیکوباکتر پیلوری به واسطه ایجاد استرس اکسیداتیو، مهار ترمیم DNA آسیب دیده و فعال کردن مسیر Erk مانع از آپوپتوز و باعث موتاسیون، تکثیر حجرات و ایجاد سرطان معده می‌شود. فوزوباکتریوم نوکلئاتوم نقش افزاینده تکثیر هرچه بیشتر حجرات توموری شده کولورکتال داشته که از طریق مسیرهای Ras و β -catenin این عمل را پیش می‌برند. انتانات وایروس‌های هپاتیت B و C در صورت مزمن شدن، حالت‌های فیروز و سیروز کبدی را ممکن است ایجاد کند و به سمت هپاتوسلولار کارسینوما پیشرفت کند. به این صورت که با ایجاد استرس اکسیداتیو باعث آسیب به DNA میزبان و موتاسیون شده و همچنین مسیرهای MAPK را فعال کرده که تکثیر بیشتر حجرات و نهایتاً سرطان را در پی دارد. بنابراین در بین میکروارگانیزم‌هایی که در ارتباط با سرطان سیستم هاضمه شایع هستند، انتانات طولانی مدت باعث استرس اکسیداتیو، فعال شدن مسیرهای MAPK، موتاسیون و افزایش تکثیر حجرات شده که تمامی این‌ها به بروز سرطان سیستم هاضمه ختم می‌شود.

واژگان کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، فوزوباکتریوم نوکلئاتوم، هپاتیت B، هپاتیت C، سرطان سیستم هاضمه.

۱. مقدمه

سرطان یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در سرتاسر دنیا می‌باشد. طبق گزارش کمیته بین‌المللی تحقیقات سرطان ۱۸/۱ میلیون مورد جدید و ۹/۶ میلیون مرگ بر اثر سرطان در سال ۲۰۱۸ به صورت تخمینی اتفاق افتاده است. شش مکانیزم بیولوژیکی در میزبان، ایجاد سرطان را باعث می‌شوند که شامل حفظ ظرفیت تکثیر، فرار از سرکوب کننده‌های رشد، مقاومت در برابر آپوپتوز، تکرار چرخه حجروی، آژیورنیز و متاستاز می‌باشند. در سال ۲۰۱۱، عواملی چون التهاب و عدم ثبات جنوم، محرک این مکانیزم‌ها معرفی شدند (۱). سرطان سیستم هاضمه یکی از شایع‌ترین سرطان‌های شناخته شده است که سرطان معده، سرطان کولورکتال، سرطان پانکراس، سرطان طحال و سرطان کبد در این دسته قرار می‌گیرند. مطابق گزارش سازمان جهانی صحت، سرطان کولورکتال بیشترین موارد مرگ و میر را در میان سرطان‌های سیستم هاضمه با فراوانی بیش از ۱/۸ میلیون مورد در سال را داشته و در رتبه‌های بعدی از سرطان معده ۱/۰۳ میلیون و سرطان کبد ۷۸۲۰۰۰ مورد مرگ سالانه گزارش می‌شود. روش‌های تداوی سرطان از جمله جراحی، رادیوتراپی، کموتراپی، هورمون تراپی، تداوی بر اساس انتی‌بادی و ایمونوتراپی امروزه در حال استفاده است. با این حال بعضی از این روش‌ها معایب و چالش‌های خود را داشته که پیشرفت سرطان را باعث می‌شوند. به طور مثال، گاهی اوقات

کموتراپی باعث ایجاد مقاومت به چند دوا می‌شود و یا این که بعضی از دواهای ضد سرطان به دلیل اختصاصی نبودن، اثر سمی بر حجرات سالم فرد دارند (۲). عوامل مختلفی مانند جنتیک، سن، سیگرت، مصرف الکل، چاقی، برخورد با اشعه و مواد شیمیایی و همچنین میکروارگانیزم‌ها جزو ریسک فاکتورهای سرطان سیستم هاضمه می‌باشند که در این مقاله به نقش میکروارگانیزم‌ها در ایجاد سرطان سیستم هاضمه پرداخته می‌شود. در سال‌های اخیر مطالعات گسترده در حیوانات و انسان‌ها مبنی بر نقش باکتری‌ها و ویروس‌ها در ایجاد سرطان انجام شده است. مکانیزم‌های مختلفی توسط میکروارگانیزم‌ها از جمله آسیب رساندن به DNA میزبان به واسطه تولید سم و همچنین با اثرگذاری بر روند تکثیر حجرات میزبان، تمایز، آپوپتوز و مسیرهای سیگنالی مرتبط با معافیت باعث ایجاد سرطان می‌شوند. در میان باکتری‌ها، هلیکوباکتر پیلوری شناخته شده‌ترین از نظر ایجاد سرطان دستگاه گوارش می‌باشد که علاوه بر سرطان معده، باعث لنفوم بافت لنفوئیدی مرتبط با مخاط (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue=MALT) نیز می‌شود. علاوه بر باکتری‌ها، ویروس‌ها نیز در ایجاد سرطان سیستم هاضمه شایع هستند (۳، ۴). در سال ۲۰۱۸ به طور تخمینی ۲/۲ میلیون مورد سرطان مرتبط با انتانات در سرتاسر دنیا گزارش شده است (۱۳٪ از کل موارد سرطان) که ۸۱۰۰۰۰ مورد مرتبط با هلیکوباکتر پیلوری،

حجرات میزبان ایمن می‌کنند. از طرفی این باکتری باعث افزایش استرس اکسیداتیو و تولید ROS در حجرات اپی‌تلیالی معده شده که باعث فعال شدن مسیر کاسپاز و آپوپتوز می‌شود. همچنین افزایش بیش از حد ROS، آسیب DNA میزبان را موجب می‌شود که این آسیب ممکن است از موتاسیون نقطه‌ای تا شکستن DNA متفاوت باشد. حجرات میزبان به واسطه تنظیم کننده‌ای به نام APE1 پاسخ‌های استرس اکسیداتیو را تعدیل و DNA آسیب دیده را ترمیم می‌کنند. اما هلیکوباکتر پیلوری می‌تواند بیان APE1 را سرکوب کرده و باعث بی‌ثباتی جنتیکی و نهایتاً سرطان شود (۹). وایرولانسی فاکتوری به نام CagA (cytotoxin-associated antigen A)، پروتئینی با وزن ۱۲۰ تا ۱۴۵ کیلو دالتون است که از طریق سیستم ترشحی تایپ ۴ هلیکوباکتر پیلوری وارد حجره میزبان شده و باعث اختلال در ظاهر حجره و سرطانی شدن می‌شود. بعد از ورود، CagA به سطح داخلی غشای پلاسمایی متصل شده و توسط کینازهایی از خانواده SRC فسفریله می‌شوند. سپس CagA فسفریله پروتئین SHP-2 را فعال می‌کند. SHP-2 با دفسفریله کردن انزایم FAK (focal adhesion kinase) باعث غیر فعال شدن این انزایم شده که در نهایت حجره اپی‌تلیال معده دراز و کشیده شده که به آن فنوتیپ مرغ مگس خوار گویند. همچنین SHP-2 مسیر Ras/Mek/Erk را در حجرات معده فعال کرده که تداوم فعال ماندن Erk باعث پیشرفت چرخه

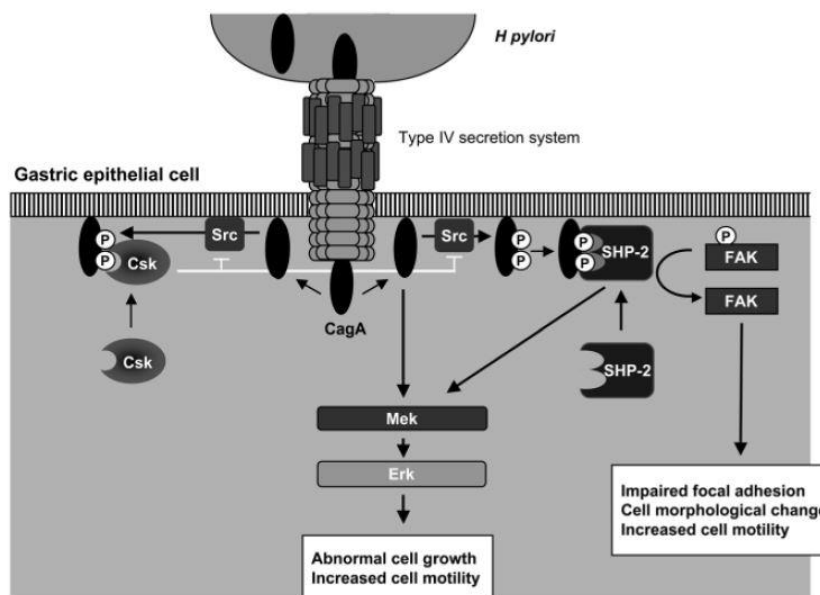
مورد هپاتیت B و ۱۶۰۰۰۰ مورد هپاتیت C بوده است. بخش قابل توجهی از موارد سرطان مرتبط با هلیکوباکتر پیلوری و هپاتیت B در شرق آسیا به خصوص چین به ترتیب ۳۴۰۰۰۰ و ۲۵۰۰۰۰ مورد گزارش شده است (۵). مطالعه‌ای در مورد فراوانی سرطان سیستم هاضمه مرتبط با انتانات در افغانستان یافت نشده است. اما با توجه به وجود مواردی چون هلیکوباکتر پیلوری و هپاتیت B در افغانستان می‌توان انتظار سرطان سیستم هاضمه را در افراد داشت (۶، ۷). در این مطالعه به نقش هلیکوباکتر پیلوری، فوزوباکتریوم نوکلثاتوم و هپاتیت B و C در ایجاد سرطان سیستم هاضمه پرداخته خواهد شد.

۲. هلیکوباکتر پیلوری

هلیکوباکتر پیلوری باکتری گرم منفی، میکروآنروفیلیک، خمیده و یا به شکل S و حرکت مثبت می‌باشد که با فعالیت یوریزی که دارد (شکستن یوریا و تولید آمونیاک و کاربن دی اکساید)، شرایط را برای کلونیزاسیون این باکتری در شرایط اسیدی معده را فراهم می‌کند. هلیکوباکتر پیلوری علاوه بر نقشی که در گاستریت و زخم پپتیک دئودنال و معده دارد، در ایجاد سرطان معده و لنفوم MALT نیز نقش دارد (۸). هلیکوباکتر پیلوری علاوه بر یوریزی، دارای انزایم‌های آنتی‌اکسیدانتی چون کاتالاز و سوپراکساید کاتالاز است که این باکتری را در برابر استرس اکسیداتیو و گونه‌های فعال اکسیجن (Reactive oxygen species=ROS)

کردن انزایم‌های خانواده SRC، آن‌ها را غیر فعال کرده در نتیجه مسیر SHP-2 را مهار می‌کند. زمانی که مسیر SHP-2 بیش از حد فعال باشد، آپوپتوز و مرگ حجرات را در پی دارد. اما خاصیت تنظیمی و تعدیل کننده Csk باعث مزمن شدن حضور هلیکوباکتر پیلوری شده، بدون این که باعث آسیب جدی به حجرات شود (شکل ۱) (۱۰، ۱۱).

حجرات از فاز G_1 به فاز S شده که موقعیت را برای تکثیر و سرطانی شدن حجرات فراهم می‌کند. رشد غیر طبیعی و محرک شدن حجرات نیز از دیگر نتایج فعال شدن Erk می‌باشند. ۸۰ درصد مواقع، CagA فسفریله شده مسیر SHP-2 را فعال می‌کند. اما در ۲۰ فیصد مواقع CagA فسفریله باعث فعال شدن فعالیت کینازی انزایم Csk می‌شود. Csk با فسفریله

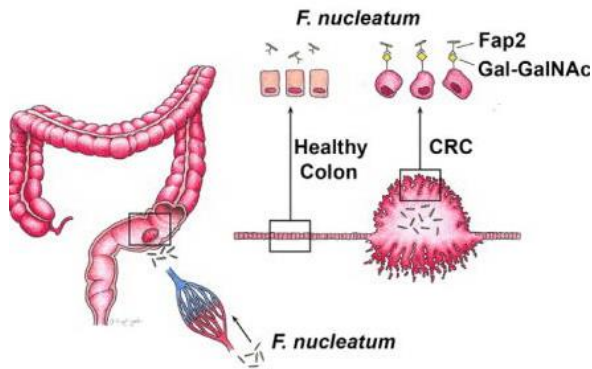


شکل ۱. نقش CagA در فعال سازی مسیر Mek/Erk و رشد غیر طبیعی حجره میزبان

فاکتور رشد شبه فاکتور رشد اپیدرمال متصل شونده به هپارین (Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor=HB-EGF) شده که این فاکتور نیز به گیرنده‌ای به نام گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال (epidermal growth factor receptor=EGFR) متصل می‌شود. این اتصال باعث فعال شدن مسیر Raf/Ras/Mek/Erk شده که در نتیجه کاهش آپوپتوز، افزایش تکثیر و ایجاد سرطان معده را در پی دارد (۱۲).

انزایمی به نام هلیکوباکتر پیلوری گاما-گلوتامیل ترانس پپتیداز (γ -H. pylori HpGGT) در سطح غشای خارجی هلیکوباکتر قرار دارد که در حیات، مریضی زای و ایجاد سرطان این باکتری نقش مهمی دارد. سم زدایی از گلوتامین، دریافت مواد مغذی و تعدیل پاسخ‌های معافیت میزبان از عملکردهای این انزایم می‌باشند. مکانیزم ایجاد سرطان توسط HpGGT به این صورت است که این انزایم باعث افزایش بیان

بنابراین افزایش بیان Gal-GalNAc، اتصال این باکتری به تومورهای کولورکتال را آسان می‌کند (شکل ۲)(۱۵).



شکل ۲. افزایش بیان Gal-GalNAc در سرطان کولورکتال موجب تسهیل اتصال فوزوباکتریوم نوکلئاتوم از طریق پروتئین Fap2 به تومور کولورکتال می‌شود.

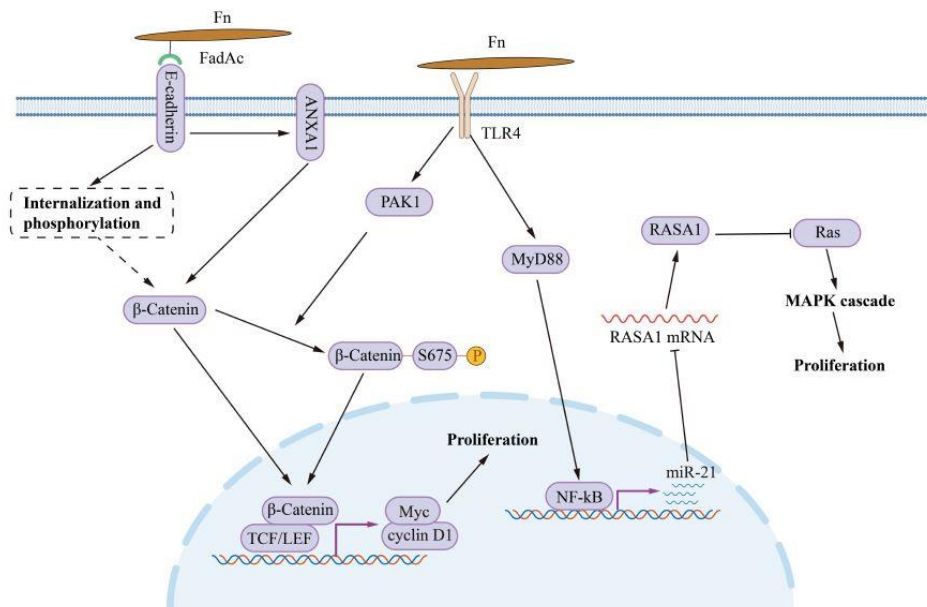
بعد از اتصال فوزوباکتریوم نوکلئاتوم به حجرات توموری کولورکتال، این باکتری توانایی فعال کردن مسیر TLR4/MYD88/NF- κ B را داشته که افزایش بیان miR-21 را در پی دارد. miR-21 اثر مهارى بر RASA1 داشته که باعث افزایش فعالیت Ras و آبخار MAPK و در نهایت افزایش سرعت تکثیر حجرات سرطانی می‌شود. مسیر دیگری که باعث افزایش تکثیر می‌شود، فوزوباکتریوم نوکلئاتوم توسط FadAc به اکادهرین (E-cadherin) حجره متصل شده و آن را فسفریله و فعال می‌کند. اکادهرین فعال شده به صورت مستقیم و یا از طریق انکسین A1 (Annexin A1) موجب انتقال بتا کاتنین (β -catenin) به داخل هسته می‌شود. همچنین فوزوباکتریوم نوکلئاتوم با اثر گذاشتن بر TLR، کیناز ۱ فعال P21 (P21-activated kinase 1=PAK1) را

۳. فوزوباکتریوم نوکلئاتوم

این باکتری گرم منفی به شکل دوکی و کشیده و اسپور منفی می‌باشد که به صورت بی‌هوازی در حفره دهان می‌تواند زندگی کند و باعث امراض مرتبط با این ناحیه مانند پریودنتیت و یا سرطان دهان شود. فوزوباکتریوم نوکلئاتوم در سطح پشتی زبان و به صورت بیوفیلم در اشتراک با میکروارگانیسیم‌های دیگر در فضای بین لثه و دندان می‌توان یافت که نقشی مهم در تشکیل پلاک دندانی در این ناحیه دارد. در بیوفیلم‌های چند میکروارگانیسیمی، فوزوباکتریوم نوکلئاتوم همانند یک پل بین باکتری‌های اولیه که به دندان متصل شده‌اند مانند استرپتوکوکس‌ها و باکتری‌های ثانویه مانند پورفیروموناتس ژینژیوالیس عمل می‌کنند (۱۳). مکانیزم ایجاد سرطان دهان به واسطه فوزوباکتریوم نوکلئاتوم به طور دقیق شناخته شده نیست. اما مطالعات فراوانی در مورد ارتباط این باکتری با افزایش تکثیر حجرات توموری کولورکتال موجود است. مکان اختصاصی این باکتری دهان می‌باشد. اما فوزوباکتریوم نوکلئاتوم از طریق پایین رفتن از مجرای گوارشی و یا از راه زخم دهانی و ورود به خون می‌تواند به تومورهای کولورکتال رسانده و تکثیر بیشتر آن‌ها را باعث شود (۱۴). آدنوکارسینومای کولورکتال مقادیر فراوانی از دی-گالاکتوز-بتا (۱-۳)-ان-استیل-گالاکتوزآمین (Gal-GalNAc) بیان می‌کنند. فوزوباکتریوم نوکلئاتوم به واسطه پروتئین Fap2 که در سطح خود دارد به Gal-GalNAc تومورهای کولورکتال متصل می‌شود.

باعث بیان فاکتورهایی که در افزایش تکثیر حجره نقش دارند، می‌شود (شکل ۳) (۱۶).

فعال می‌کند. PAK1 هم با فسفریله کردن ناحیه سرین ۶۷۵ بتا کاتنین آن را فعال کرده که بتا کاتنین در ادامه وارد هسته می‌شود. بتا کاتنین داخل هسته



شکل ۳. مسیرهای سیگنالینگ تحریک شده توسط فوزوباکتریوم نوکلئوتوم جهت افزایش تکثیر حجرات توموری کولورکتال

می‌شود (۱۷, ۱۸). وایروس هپاتیت C وایروسی پوششدار مربوط به جنس هپاسی وایروس از خانواده فلاوی ویریده است که جینوم آن از نوع RNA با سنس مثبت می‌باشد. جینوم وایروس سه پروتئین ساختاری هسته، E1 و E2 و هفت پروتئین غیر ساختاری (NS) را کد می‌کند (۱۹, ۲۰). انتانات مزمن و طولانی مدت وایروس‌های هپاتیت منجر به مرگ حجرات کبدی و ایجاد التهاب شده که مزمن شدن التهاب، سرطانی شدن کبد را ممکن است در پی داشته باشد. التهاب مزمن موجب تولید ROS از حجرات و در نهایت استرس اکسیداتیو می‌شود. استرس اکسیداتیو زمانی اتفاق می‌افتد که تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد اکسیداتیو و عناصر ضد

۴. وایروس‌های هپاتیت B و C

هر دو وایروس عوامل ایجاد هپاتیت حاد و مزمن، سیروز کبدی و سرطان کبد هستند. اما در دسته‌بندی در دو خانواده متفاوت قرار می‌گیرند. وایروس هپاتیت B دارای DNA دو رشته‌ای و پوشش است که مربوط به خانواده هپادناویریده می‌باشد. این وایروس توسط قسمت pre-S از انتی‌جن سطحی خود (HBsAg) به سطح حجرات کبدی متصل شده و پوشش خود را از دست داده تا وارد حجره شود. داخل سائتوپلاسم هم کپسیده باز شده و DNA وایروس وارد هسته می‌شود که توسط انزایم‌های ناشناخته تبدیل به فرم سیرکولار یا دایره‌ای (covalent closed circular DNA = cccDNA)

B مستقیماً وارد جینوم میزبان شده که باعث ناپایداری جینوم، موتاسیون و در نهایت سرطان می‌شود. همچنین وایروس هپاتیت B به واسطه پروتئین x (HBx) مستقیماً اثر کارسینوژنز دارند. HBx پروتئینی ضروری برای رونویسی از cccDNA وایروس و همچنین تکثیر وایروس می‌باشد. این پروتئین با مهار جن مهار کننده تومور TP53، مهار پروتئین تعمیر کننده DNA (DDB1) و نقش در ورود DNA وایروس در جینوم میزبان، باعث ایجاد هپاتوسلولار کارسینوما می‌شود (۲۳-۲۵). همانند وایروس هپاتیت B، انتانات مزمن هپاتیت C ریسک فاکتوری جهت ایجاد هپاتوسلولار کارسینوما می‌باشد. اما بر خلاف وایروس هپاتیت B، وایروس هپاتیت C هیچ جنی را داخل جینوم میزبان نمی‌کند و یا دارای جنی نیست که مستقیماً باعث سرطان شود. در عوض از مکانیزم‌های پیچیده‌ای که در سایتوپلاسم میزبان رخ می‌دهد، برای ایجاد هپاتوسلولار کارسینوما استفاده می‌کند (۲۶).

وایروس هپاتیت C به وسیله پروتئین NS3 که تولید می‌کند، مسیرهای سیگنالینگ از نوع MAPK (ERK (extracellular signal-regulated kinase)، JNK (c-Jun N-terminal kinase) و p38 فعال می‌کند که در تکثیر حجرات نقش دارند. مکانیزم دیگر این است که NS3 با مهار بیان p53 که فاکتور سرکوب کننده تومور می‌باشد، سرطان را باعث می‌شود. همچنین NS3 از طریق ایجاد ناپایداری جینومی و موتاسیون، ایجاد التهاب مزمن

اکسیداتیو از بین می‌رود (۲۱). افزایش استرس اکسیداتیو منجر به فعال شدن MAP کینازهایی مانند JNK شده و همچنین این افزایش باعث موتاسیون در DNA حجرات شده که تمامی این موارد در نهایت به کارسینومایی شدن حجرات کبد ختم می‌شود. دیگر مسیرهایی که باعث موتاسیون در حجرات کبدی می‌شوند، شامل Wnt/ β -catenin، p53 و JAK/STAT می‌باشند. التهاب کبد مزمن در ادامه فیروز و سیروز کبدی و نهایتاً هپاتوسلولار کارسینوما را در پی دارد. زمانی که حجرات کبد انتانی شده دچار مرگ می‌شوند، حجرات ستاره‌ای در کبد فعال شده و تولید فیروز می‌کنند تا جای حجرات مرده بگیرند و ساختار کبد را حفظ کنند. در چنین حالتی که کبد دچار فیروز یا سیروز شده، جریان خون به دلیل وجود دیوارهای فیروزی کاهش یافته که در نتیجه رسیدن مواد غذایی و اکسیجن به حجرات کبدی کاهش می‌یابد و پاسخ‌های استرس اکسیداتیو را تنبیه می‌کنند و در آخر سرطانی شدن کبد را باعث می‌شود. کاهش جریان خون همچنین موجب کاهش حضور حجرات معافیتی و پاسخ‌های آن شده که مزمن‌تر شدن و طولانی‌تر شدن انتان و روند سرطانی شدن را تسهیل می‌کند (۲۲). انتانات مزمن وایروس هپاتیت B به طریق مستقیم و یا غیر مستقیم در سرطانی شدن کبد نقش دارند. روش‌های غیر مستقیم مانند ایجاد استرس اکسیداتیو، التهاب مزمن، فیروز و سیروز کبدی هستند که قبلتر توضیح داده شدند. در مسیر مستقیم، DNA وایروس هپاتیت

مرتبط با تومور و جلوگیری از تخریب حجرات آلوده شده به وسیله سیستم معافیتی، موجب توموری شدن کبد می‌شود (۲۷). پروتئین دیگری از وایروس هپاتیت C به نام NS5A در تخریب p53 و کاهش اثر مهار p53 بر بیان سروایوین نقش دارد. سروایوین یک مهار کننده آپوپتوز می‌باشد که در تومورهای انسانی مقادیر آن افزایش می‌یابد. همچنین NS5A، فاکتور NF- κ B را به داخل هسته انتقال داده که این فاکتور رونویسی سروایوین را افزایش می‌دهد که سروایوین هم با افزایش بیان سیکلین D1، تکثیر حجرات را افزایش داده و ایجاد تومور می‌کند (۲۸).

بحث و نتیجه گیری

میکروارگانیزم‌هایی چون هلیکوباکتر پیلوری و هپاتیت B و C با مکانیزم‌هایی باعث مزمن و طولانی شدن حضورشان در سیستم هاضمه شده که عوارضی چون ایجاد استرس اکسیداتیو را در پی دارد. استرس اکسیداتیو به DNA حجرات سیستم هاضمه آسیب رسانده و موتاسیون را ایجاد می‌کند که در نتیجه باعث سرطان می‌شود. استرس اکسیداتیو برای پاتوجن‌های مریضی‌زا نیز آسیب‌زا می‌باشد. به همین جهت برای آن که بتوانند در میزبان ماندگار شوند و اختلال مزمن ایجاد کنند، با استفاده از انزایم‌های آنتی اکسیدانت چون کاتالاز و سوپر اکساید کاتالاز اثر منفی ROS را خنثی می‌کنند. به علاوه تحت شرایط خاص مانند شرایط اسیدی معده، هلیکوباکتر پیلوری

به واسطه انزایم یوریاژ، آمونیاک تولید کرده تا بتواند در معده کلونیزاسیون و انتانات مزمن را ایجاد کند. نقش دقیق فوزوباکتریوم نوکلئاتوم در ایجاد سرطان دهان مشخص نشده است اما اثر تشدید کننده بر تکثیر تومور کولورکتال دارد. تومور کولورکتال به دلیل تولید بیش از حد (Gal-GalNAc) باعث کشیده شدن فوزوباکتریوم نوکلئاتوم به ناحیه توموری شده که این باکتری در ادامه مسیرهای سیگنالینگ منتهی به تکثیر بیشتر حجرات را فعال می‌کند. میکروارگانیزم‌های مرتبط با سرطان سیستم هاضمه از طریق فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ MAPK و β -catenin و نیز مهار سرکوب کننده تومور p53، تکثیر حجرات را افزایش داده و تومور را ایجاد کنند. MAPK، p53 و β -catenin در سایکل تکثیر حجرات شرکت دارند که بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که میکروارگانیزم‌های مرتبط با سرطان سیستم هاضمه با تنبیه این مسیرها روی سایکل حجرات اثر می‌گذارند. علاوه بر این میکروارگانیزم‌هایی چون وایروس هپاتیت B مستقیماً جینوم خود را وارد جینوم میزبان کرده و باعث ناپایداری جینومی، موتاسیون و سرطان می‌شوند. در حالی که برخی دیگر مانند هلیکوباکتر پیلوری به صورت غیر مستقیم با مهار ترمیم کننده‌های DNA آسیب دیده چون APE1، موجب ناپایداری جینومی و سرطان می‌شوند.

1. Elsalem L, Jum'ah AA, Alfaqih MA, Aloudat O. The Bacterial Microbiota of Gastrointestinal Cancers: Role in Cancer Pathogenesis and Therapeutic Perspectives. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2020;13:151-85.
2. Soleimanpour S, Hasanian SM, Avan A, Yaghoubi A, Khazaei M. Bacteriotherapy in gastrointestinal cancer. *Life sciences*. 2020;254:117754.
3. Duijster JW, Franz E, Neefjes J, Mughini-Gras L. Bacterial and Parasitic Pathogens as Risk Factors for Cancers in the Gastrointestinal Tract: A Review of Current Epidemiological Knowledge. *Front Microbiol*. 2021;12:790256.
4. Selgrad M, Malfertheiner P, Fini L, Goel A, Boland CR, Ricciardiello L. The role of viral and bacterial pathogens in gastrointestinal cancer. *Journal of cellular physiology*. 2008;216(2):378-88.
5. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global health*. 2020;8(2):e180-e90.
6. Hamrah MH, Hamrah MS, Hassan Hamrah M, Kanda M, Hamrah AE, Dahi AE, et al. Prevalence of Helicobacter Pylori Infection in Dyspeptic Patients in Andkhoy Afghanistan. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2017;18(11):3123-7.
7. Khan S, Attaullah S. Share of Afghanistan populace in hepatitis B and hepatitis C infection's pool: is it worthwhile? *Virology journal*. 2011;8:216.
8. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, Liou J-M, Peek R, Schulz C, et al. Helicobacter pylori infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2023;9(1):19.
9. Salvatori S, Marafini I, Laudisi F, Monteleone G, Stolfi C. Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Pathogenetic Mechanisms. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(3).
10. Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the Helicobacter pylori CagA protein. *Nature reviews Cancer*. 2004;4(9):688-94.
11. Hatakeyama M. The role of Helicobacter pylori CagA in gastric carcinogenesis. *International journal of hematology*. 2006;84(4):301-8.
12. Reyes VE. Helicobacter pylori and Its Role in Gastric Cancer. *Microorganisms*. 2023;11(5).
13. Alon-Maimon T, Mandelboim O, Bachrach G. Fusobacterium nucleatum and cancer. *Periodontology* 2000. 2022;89(1):166-80.
14. Abed J, Maalouf N, Manson AL, Earl AM, Parhi L, Emgård JEM, et al. Colon Cancer-Associated Fusobacterium nucleatum May Originate From the Oral Cavity and Reach Colon Tumors via the Circulatory System. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020;10.
15. Abed J, Emgård JE, Zamir G, Faroja M, Almogy G, Grenov A, et al. Fap2 Mediates Fusobacterium nucleatum Colorectal Adenocarcinoma Enrichment by Binding to Tumor-Expressed Gal-GalNAc. *Cell host & microbe*. 2016;20(2):215-25.
16. Ou S, Wang H, Tao Y, Luo K, Ye J, Ran S, et al. Fusobacterium nucleatum and colorectal cancer: From phenomenon to mechanism. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2022;12:1020583.

17. Riedel S, Morse SA, Mietzner TA, Miller S. *Jawetz Melnick & Adelbergs Medical Microbiology* 28 E: McGraw Hill Professional; 2019.
18. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. *Nature reviews Disease primers*. 2018;4:18035.
19. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9973):1124-35.
20. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical microbiology: Elsevier Health Sciences*; 2020.
21. Yu D-Y. Relevance of reactive oxygen species in liver disease observed in transgenic mice expressing the hepatitis B virus X protein. *Laboratory Animal Research*. 2020;36(1):6.
22. Tu T, Bühler S, Bartenschlager R. Chronic viral hepatitis and its association with liver cancer. *Biological chemistry*. 2017;398(8):817-37.
23. Xu W, Yu J, Wong VW. Mechanism and prediction of HCC development in HBV infection. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2017;31(3):291-8.
24. Rizzo GEM, Cabibbo G, Craxì A. Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Viruses*. 2022;14(5).
25. Han C, Yu T, Qin W, Liao X, Huang J, Liu Z, et al. Genome-wide association study of the TP53 R249S mutation in hepatocellular carcinoma with aflatoxin B1 exposure and infection with hepatitis B virus. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2020;11(6):1333-49.
26. Lin MV, King LY, Chung RT. Hepatitis C virus-associated cancer. *Annual review of pathology*. 2015;10:345-70.
27. Martineau CA, Rivard N, Bisailon M. From viruses to cancer: exploring the role of the hepatitis C virus NS3 protein in carcinogenesis. *Infectious agents and cancer*. 2024;19(1):40.
28. Jiang YF, He B, Li NP, Ma J, Gong GZ, Zhang M. The oncogenic role of NS5A of hepatitis C virus is mediated by up-regulation of survivin gene expression in the hepatocellular cell through p53 and NF- κ B pathways. *Cell biology international*. 2011;35(12):1225-32.

Role of Medicinal Plants in Reducing Symptoms of Addiction Withdrawal Syndrome: A Review of Therapeutic Effects and Safety

Hossain Rezayee¹, Dawood Hossaini^{2*}

1. Department of Pharmacology and Public Health, Faculty of Medical Sciences, Khatam Al-Nabieen University, Kabul, Afghanistan.

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

Abstract

Introduction: Drug addiction remains a major public health and social challenge, bringing about extensive biological and psychological consequences. The withdrawal process is often accompanied by severe physical and psychological symptoms, which are among the main obstacles to recovery for individuals struggling with addiction. Although existing pharmaceutical treatments such as methadone and buprenorphine are effective in alleviating withdrawal symptoms, they also have the potential to create dependency. In this context, there is increasing interest in complementary treatments, including medicinal plants, for managing withdrawal symptoms.

Methods: This review study examines recent research on the use of medicinal plants in reducing withdrawal symptoms. Studies related to various plants, including saffron, valerian, chamomile, and peppermint, and their effects on the nervous system were analyzed.

Results: Findings indicate that plants like saffron and valerian contain bioactive compounds with antidepressant and calming properties that can help alleviate anxiety and depression symptoms associated with withdrawal syndrome. Additionally, chamomile and peppermint can aid in reducing muscle pain and other physical symptoms. Clinical and animal studies suggest that these plants can serve as safe adjuncts to conventional treatments, improving the quality of life for patients with addiction.

Conclusion: Based on the results, using medicinal plants as complementary or alternative treatments in withdrawal syndrome is recommended due to their fewer side effects and relative safety. These plants can potentially reduce the risk of relapse and simultaneously facilitate physical and psychological recovery in patients. However, further research is needed to determine optimal dosing and assess the long-term safety and efficacy of these plants. Medicinal plants such as saffron, valerian, and chamomile appear to effectively reduce withdrawal symptoms and may be a suitable option for enhancing the quality of life in patients undergoing addiction recovery. Nonetheless, additional clinical studies and standardization of these plants' use in addiction treatment are necessary.

Keywords: medicinal plants, addiction, withdrawal syndrome, addiction treatment.

² Department of Biology and Microbiology, Faculty of Medical Technology, Khatam Al-Nabieen University, Kabul, Afghanistan. dawood.hossaini@knu.edu.af

نقش نباتات طبی در کاهش علائم سندرم ترک اعتیاد:

بررسی مروری اثرات طبی و معافیتی

حسین رضایی^۱، داود حسینی^{۲*}

۱. دیپارتمنت فارماکولوژی و صحت عامه، دانشکده طب معالجوی، دانشگاه خاتم النبیین (ص)، کابل افغانستان.

۲. دیپارتمنت بیولوژی و میکروبیولوژی، دانشکده تکنالوژی طبی، دانشگاه خاتم النبیین (ص)، کابل افغانستان.

چکیده

مقدمه: اعتیاد به مواد مخدر یکی از چالش‌های اصلی سلامت عمومی و اجتماعی است که پیامدهای بیولوژیکی و روانی گسترده‌ای به همراه دارد. فرایند ترک اعتیاد با بروز علائم فیزیکی و روانی شدید همراه است که کنترل و مدیریت آن‌ها از جمله موانع اصلی در مسیر بهبودی افراد معتاد است. تداوی‌های دوابی موجود از قبیل متادون و بوپرنورفین برای کاهش علائم ترک موثر هستند. اما خود نیز می‌توانند وابستگی ایجاد کنند. در این راستا، توجه به تداوی‌های مکمل از جمله نباتات طبی برای کاهش علائم سندرم ترک افزایش یافته است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مروری به بررسی تحقیقات اخیر در زمینه استفاده از نباتات طبی در کاهش علائم سندرم ترک پرداخته است. مطالعات مرتبط با نباتات مختلف نظیر زعفران، سنبل‌الطیب، بابونه، نعنای فلفلی و اثرات آن‌ها بر سیستم عصبی مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج: نتایج نشان داد که نباتاتی مانند زعفران و سنبل‌الطیب دارای ترکیبات فعال با خواص ضدافسردگی و آرام‌بخش هستند که می‌توانند در کاهش علائم اضطراب و افسردگی مرتبط با سندرم ترک موثر باشند. علاوه بر این، بابونه و نعنای فلفلی به کاهش دردهای عضلانی و علائم جسمی کمک می‌کنند. مطالعات کلینکی و حیوانی

نشان داده‌اند که این نباتات می‌توانند به عنوان مکملی ایمن در کنار تداوی‌های رایج برای بهبود کیفیت زندگی افراد معتاد به کار روند.

بحث و نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج، استفاده از نباتات طبی به عنوان تداوی‌های مکمل یا جایگزین در کاهش علائم سندرم ترک، به دلیل عوارض جانبی کمتر و ایمنی نسبی، توصیه می‌شود. این نباتات می‌توانند به کاهش خطر بازگشت به مصرف مواد کمک کرده و در عین حال بهبود روانی و جسمی افراد را تسهیل کنند. هرچند تحقیقات بیشتری برای تعیین دوز بهینه و بررسی ایمنی و کارایی طولانی‌مدت این نباتات ضروری است. نباتات طبی نظیر زعفران، سنبل‌الطیب و بابونه به‌عنوان تداوی‌های مکمل می‌توانند علائم سندرم ترک را به‌طور موثری کاهش دهند و گزینه‌ای مناسب برای بهبود کیفیت زندگی افراد در فرایند ترک باشند. با این حال، نیاز به مطالعات کلینیکی بیشتر و استانداردسازی مصرف این نباتات در تداوی‌های ترک اعتیاد وجود دارد.

واژه‌های کلیدی: نباتات طبی، اعتیاد، سندرم ترک، تداوی اعتیاد.

۱. مقدمه

تداوی‌های موجود برای کاهش علائم سندرم ترک به دو دسته تداوی‌های دوائی و غیردوائی تقسیم می‌شوند. روش‌های دوائی شامل استفاده از متادون، بوپرنورفین و سایر دواهای مشابه است که به عنوان جایگزین برای مواد افیونی استفاده می‌شوند و به کاهش شدت علائم کمک می‌کنند (۷). با این حال، این دواها خود نیز وابستگی ایجاد می‌کنند و استفاده طولانی‌مدت از آن‌ها می‌تواند منجر به مشکلاتی جدید شود (۸). علاوه بر این، بسیاری از مریضان به دلیل عوارض جانبی و نارضایتی از تداوی دوائی، تداوی را متوقف کرده و با خطر بازگشت به اعتیاد مواجه می‌شوند (۹). در این میان، استفاده از نباتات طبی به عنوان راهکارهای طبیعی و کم‌خطر در کاهش علائم سندرم ترک، مورد توجه بیشتری قرار گرفته است. مطالعات نشان داده‌اند که برخی نباتات دارای اثرات آرام‌بخش و تسکین‌دهنده بر سیستم عصبی هستند که می‌توانند به کاهش علائم جسمی و روانی ترک کمک کنند (۱۰). به عنوان مثال، عصاره‌های نباتاتی مانند شیرین‌بیان، سنبل‌الطیب، بابونه و نعناع فلفلی در طب سنتی برای کاهش اضطراب، دردهای عضلانی و بی‌قراری استفاده می‌شوند و برخی از آن‌ها تاثیرات مثبتی بر روی کاهش شدت علائم ترک نشان داده‌اند (۱۱).

در تحقیقات انجام شده بر روی موش‌های لابراتواری، مشخص شده است که فعالیت‌های فیزیکی نظیر ورزش نیز می‌تواند به کاهش علائم سندرم ترک کمک کند. در این مطالعات، موش‌هایی

اعتیاد به مواد مخدر یکی از معضلات پیچیده و بزرگ جامعه امروزی است که از جنبه‌های بیولوژیکی، اجتماعی و روانی چالش‌های بزرگی را به وجود آورده است. مطالعات نشان می‌دهند که مصرف طولانی‌مدت مواد مخدر مانند مورفین و هروئین تغییرات مالیکولی و نوروبیولوژیکی زیادی در مغز ایجاد می‌کند که منجر به تقویت وابستگی فیزیکی و روانی به این مواد می‌شود (۱، ۲). در این راستا، مسیرهای نیورونی خاصی در مغز، به‌ویژه در نواحی مرتبط با پاداش و انگیزه، به‌شدت تحت تاثیر قرار می‌گیرند که منجر به ایجاد چرخه‌ی اعتیاد و سختی در ترک مواد می‌شود (۳). این فرآیندها موجب شکل‌گیری حس شدید هوس مصرف دوباره مواد و همچنین افزایش خطر بازگشت به مصرف پس از ترک می‌شود (۴). علائم سندرم ترک ناشی از قطع ناگهانی یا تدریجی مصرف مواد مخدر یکی از بزرگترین چالش‌ها در مسیر بهبودی افراد معتاد است. این علائم شامل مشکلات فیزیکی نظیر تعریق شدید، تپش قلب، دردهای عضلانی، و مشکلات گوارشی، و همچنین علائم روانی مانند اضطراب، بی‌قراری و افسردگی می‌باشند (۵). سندرم ترک معمولا در افرادی که از دواهای افیونی مانند هروئین، مورفین یا متادون استفاده می‌کنند، شدیدتر است و همین امر باعث شده که بسیاری از افراد نتوانند به سادگی فرایند ترک را کامل کنند و اغلب به مصرف دوباره مواد روی می‌آورند (۶).

کیفیت زندگی افراد داشته باشند (۱۸). از آنجایی که ایمنی و اثربخشی بسیاری از این نباتات تایید شده است، مطالعات بیشتری برای بررسی دقیق تر اثرات آنها در تداوی سندرم ترک مورد نیاز است (۱۹)، (۲۰).

۲. روش کار

در این مطالعه مروری، جهت بررسی نقش نباتات طبی در کاهش علائم سندرم ترک، از منابع علمی معتبر و مقالات تحقیقی مرتبط استفاده شده است. فرآیند کار به شرح زیر می باشد:

۲-۱. جمع آوری اطلاعات

ابتدا پایگاه های اطلاعاتی علمی معتبر نظیر PubMed, Google Scholar, Web of Science و Scopus برای جستجوی مقالات مرتبط مورد استفاده قرار گرفتند. کلیدواژه های اصلی جستجو شامل عبارت هایی مانند "نباتات طبی"، "سندرم ترک"، "اعتیاد به مواد مخدر"، "طب نباتی"، "مورفین"، "هروئین"، و "علائم ترک" بودند. جستجو بر روی مقالات منتشر شده بین سال های ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۳ متمرکز شد.

۲-۲. معیارهای ورود و خروج

برای انتخاب مقالات معتبر، معیارهای خاصی در نظر گرفته شد:

۲-۲-۱. معیارهای ورود:

- مقالاتی که به بررسی نقش نباتات طبی در کاهش علائم سندرم ترک پرداخته اند.

که در معرض تمرینات ورزشی قرار گرفتند، علائم کمتری از سندرم ترک نشان دادند که این موضوع به اثرات مثبت ورزش بر سیستم عصبی و بهبود وضعیت روانی نسبت داده می شود (۱۲). این نتایج نشان می دهند که ترکیب تداوی های دوایی با روش های غیر دوایی نظیر نباتات طبی و فعالیت های فیزیکی می تواند در بهبود کیفیت زندگی افراد مؤثر باشد (۱۳). از طرف دیگر، برخی نباتات طبی به دلیل ترکیبات فعال بیولوژیکی خود، به عنوان جایگزینی برای دواهای ضد افسردگی و ضد اضطراب مورد استفاده قرار می گیرند. به عنوان مثال، عصاره چای سبز (*Camellia sinensis*) و چهار مغز (*Juglans regia*) دارای ترکیباتی هستند که به کاهش التهاب و بهبود وضعیت روحی کمک می کنند و می توانند در فرایند ترک مواد نقش موثری داشته باشند (۱۴، ۱۵). همچنین، استفاده از این نباتات می تواند به کاهش مشکلاتی مانند افسردگی و اضطراب که از علائم شایع در طول فرایند ترک هستند، کمک کند (۱۶). در مجموع، ترکیب تداوی نباتی با روش های دوایی و روان درمانی می تواند رویکردی جامع تر برای مدیریت علائم سندرم ترک ارائه دهد. مطالعات نشان داده اند که تداوی های چندگانه که هم از نظر جسمی و هم از نظر روانی به افراد کمک می کنند، نرخ موفقیت بیشتری دارند و احتمال بازگشت به مصرف مواد را کاهش می دهند (۱۷). بنابراین، نباتات طبی به عنوان یک گزینه مکمل و یا جایگزین در کاهش علائم سندرم ترک، می توانند نقش مهمی در بهبود

معطوف شده است. سندرم ترک به مجموعه‌ای از علائم جسمی و روانی اطلاق می‌شود که به دنبال قطع یا کاهش مصرف مواد مخدر، به ویژه مواد اویپویدی مانند هروئین و مورفین، در افراد بروز می‌کند. این علائم شامل اضطراب، افسردگی، دردهای عضلانی، تعریق شدید و تپش قلب است که معمولاً شدت بالایی دارند و ترک موفقیت‌آمیز مواد را برای افراد بسیار دشوار می‌کنند (۲۱). در این راستا، بسیاری از مطالعات به بررسی اثرات نباتات طبی بر کاهش این علائم پرداخته‌اند تا راهکارهایی طبیعی و کم‌خطر برای کمک به بیماران فراهم شود. یکی از نباتات مورد توجه، زعفران (Crocus sativus) است که به دلیل خواص ضدافسردگی و ضداضطرابی خود شناخته شده است. در مطالعات انجام شده توسط نعمت شاهی و همکاران، مشخص شده که زعفران می‌تواند به طور مؤثری علائم روانی و جسمی ناشی از ترک مواد مخدر را کاهش دهد. در این تحقیق، مریضان که از عصاره زعفران استفاده کرده بودند، کاهش چشمگیری در سطح اضطراب و افسردگی گزارش کردند (۲۲). این اثرات به دلیل وجود ترکیبات فعال مانند کروسین و سافرانال در زعفران است که تاثیرات مستقیم بر بهبود خلق و خو و کاهش التهابات عصبی دارند. سنبل‌الطیب (*Valeriana officinalis*) نیز به عنوان یک نبات آرام‌بخش و تسکین‌دهنده، در کاهش علائم سندرم ترک نقش مؤثری ایفا می‌کند. این نبات به طور خاص در کاهش مشکلات خواب و اضطراب‌های

- مقالاتی که شامل کارآزمایی‌های کلینیکی یا مطالعات لابراتواری روی انسان یا حیوانات بودند.
- مقالات مروری که بر اساس تحلیل اطلاعات معتبر و مستندات علمی انجام شده‌اند.

۲-۲-۲. معیارهای خروج:

- مقالاتی که فاقد اطلاعات کافی یا کیفیت علمی پایین بودند.
- مقالاتی که به زبان‌های غیر از انگلیسی یا فارسی منتشر شده‌اند و ترجمه آن‌ها به‌سختی انجام می‌گیرد.
- مطالعاتی که ارتباط ضعیفی با موضوع اصلی تحقیق داشتند.

۲-۳. تحلیل اطلاعات

اطلاعات به‌دست‌آمده از مقالات منتخب به‌صورت کیفی تحلیل شد. مقالات بر اساس تأثیر نباتات طبی بر کاهش علائم جسمی و روانی سندرم ترک دسته‌بندی شده و نتایج آن‌ها با هم مقایسه گردید. تلاش شد تا نباتاتی که بیشترین تأثیر را داشته‌اند، شناسایی و نتایج آن‌ها به‌طور جامع بررسی شوند.

۲-۴. ارجاعات و منابع

تمامی مقالات و منابع مورد استفاده در این تحقیق مروری با فرمت ونکوور استناد داده شده‌اند تا به اعتبار علمی تحقیق افزوده شود.

۳. نتایج و بحث

در سال‌های اخیر، توجه ویژه‌ای به استفاده از نباتات طبی برای کاهش علائم سندرم ترک مواد مخدر

سندرم ترک مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. چای سبز می‌تواند به کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از ترک مواد کمک کند و همچنین به بهبود عملکرد سیستم معافیت و کاهش التهابات سیستم عصبی مرکزی منجر شود (۲۶).

مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از عصاره بدره یا باریجه (*Ferula gummosa*) در ترکیب با دواهای معمول، می‌تواند به‌طور چشمگیری علائم ترک را کاهش دهد. این اثرات به‌ویژه در کاهش علائم فیزیکی ترک محسوس بوده است (۲۷). از طرفی گیاه دیگری از این خانواده آنغوزه یا راف (*Ferula assa foetida*) نیز بر کاهش علائم سندرم ترک موثر است (۲۸). مقایسه این نباتات نشان می‌دهد که هرکدام از آنها می‌توانند به‌طور مؤثری در کاهش علائم خاصی از سندرم ترک موثر باشند. زعفران و گل راعی به دلیل خواص ضدافسردگی و ضداضطرابی خود، بیشتر در بهبود علائم روانی ترک مانند اضطراب و افسردگی مفید هستند، در حالی که سنبل‌الطیب و بابونه بیشتر در کاهش علائم جسمی مانند دردهای عضلانی و مشکلات خواب نقش دارند. شیرین‌بیان و چای سبز نیز به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی خود، به کاهش علائم عمومی و بهبود وضعیت سلامتی افراد کمک می‌کنند. از منظر کلینیکی، ترکیب نباتات طبی با دواهای مرسوم برای مدیریت علائم ترک می‌تواند نتایج بهتری را به دنبال داشته باشد. به عنوان مثال، استفاده همزمان از زعفران و گل راعی به همراه دواهای

مرتبط با ترک مواد مخدر مفید بوده است. مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۲ انجام شد، نشان داد که مصرف سنبل‌الطیب می‌تواند علائم جسمی همچون تعریق و دردهای عضلانی را کاهش داده و به بهبود کیفیت خواب افراد کمک کند (۲۳). مکانیزم اثر این نبات با افزایش فعالیت گابا در مغز مرتبط است که به کاهش تنش‌های عصبی و بهبود آرامش عمومی منجر می‌شود.

همچنین، گل راعی (*Hypericum perforatum*) به دلیل خواص ضدافسردگی خود، در تداوی علائم روانی ترک مورد استفاده قرار گرفته است. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که استفاده از این نبات می‌تواند علائم افسردگی و اضطراب را در افرادی که در حال ترک مواد مخدر هستند کاهش دهد (۲۴). گل راعی با تاثیر بر افزایش سطح سروتونین و دوپامین در مغز، به بهبود خلق و خو و کاهش میل شدید به مصرف مجدد مواد کمک می‌کند. گیاه بابونه (*Matricaria chamomilla*) نیز یکی دیگر از نباتات مؤثر در تسکین علائم سندرم ترک است. بابونه به دلیل خواص ضدالتهابی و آرام‌بخش خود، می‌تواند به کاهش دردهای جسمی ناشی از ترک کمک کند و همچنین اثرات مثبتی بر کاهش اضطراب و بی‌قراری دارد (۲۵). این نبات به‌خصوص در بهبود کیفیت خواب و کاهش بی‌خوابی‌های ناشی از ترک مواد مؤثر بوده است. علاوه بر این، برخی نباتات همچون چای سبز (*Camellia sinensis*) نیز به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی خود، در کاهش علائم

مورد ترکیبات فعال و مکانیزم‌های عمل این نباتات نیز می‌تواند بر پذیرش و استفاده از آن‌ها تأثیر منفی بگذارد (۳۱). با وجود این چالش‌ها، نتایج تحقیقات نشان‌دهنده پتانسیل بالای نباتات طبی در تداوی وابستگی به اویوییدهاست. در مجموع، استفاده از ترکیبات نباتات به عنوان تداوی‌های مکمل می‌تواند به کاهش علائم ترک و بهبود کیفیت زندگی افراد وابسته به اویوییدها کمک کند. بنابراین، تحقیقات بیشتری در این زمینه برای بررسی اثرات دقیق و مکانیزم‌های عمل این گیاهان ضروری است.

نتیجه‌گیری

نتایج نشان می‌دهد که نباتات طبی مانند زعفران، سنبل‌الطیب و بابونه به دلیل خواص ضدافسردگی و تسکین‌دهنده، می‌توانند به‌طور مؤثری در کاهش علائم سندرم ترک مواد مخدر کمک کنند. این نباتات به عنوان تداوی‌های مکمل یا جایگزین، عوارض کمتری نسبت به دواهای کیمیاوی دارند و می‌توانند خطر بازگشت به اعتیاد را کاهش دهند. با این حال، تحقیقات بیشتری برای تعیین دوز مناسب و بررسی دقیق‌تر عوارض جانبی آن‌ها ضروری است.

ضدافسردگی می‌تواند به‌طور مؤثری از شدت علائم روانی بکاهد و احتمال بازگشت به مصرف مواد را کاهش دهد. از طرف دیگر، ترکیب سنبل‌الطیب با دواهای تسکین‌دهنده می‌تواند به بهبود کیفیت خواب و کاهش دردهای جسمی کمک کند. این رویکرد ترکیبی می‌تواند به افزایش رضایت افراد از تداوی و کاهش نرخ بازگشت به اعتیاد کمک کند (۲۹).

در مجموع، نباتات طبی به دلیل خواص تسکین‌دهنده و ضداضطرابی خود می‌توانند به عنوان مکمل‌های طبیعی و بی‌خطر در کنار روش‌های دوائی مرسوم برای کاهش علائم سندرم ترک مورد استفاده قرار گیرند. با این حال، برای تعیین دوز مناسب و بررسی عوارض جانبی احتمالی، نیاز به مطالعات کلینکی بیشتری وجود دارد. همچنین، تأثیرات بلندمدت استفاده از این نباتات در فرایند ترک مواد مخدر همچنان نیازمند تحقیقات بیشتری است (۱۶). در کنار اثرات مثبت نباتات طبی، باید به چالش‌ها و محدودیت‌های موجود در استفاده از این روش نیز توجه کرد. یکی از چالش‌های اصلی، عدم استانداردسازی دوز و کیفیت نباتات طبی است که می‌تواند منجر به نتایج متناقض در مطالعات شود (۳۰). همچنین، فقدان آگاهی و اطلاعات کافی در

1. McClung CA. The molecular mechanisms of morphine addiction. *Reviews in the Neurosciences*. 2006;17(4):393-402.
2. Heilig M, MacKillop J, Martinez D, Rehm J, Leggio L, Vanderschuren LJ. Addiction as a brain disease revised: why it still matters, and the need for consilience. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(10):1715-23.
3. Feltenstein MW, See R. The neurocircuitry of addiction: an overview. *British journal of pharmacology*. 2008;154(2):261-74.
4. Weiss F. Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. *Current opinion in pharmacology*. 2005;5(1):9-19.
5. Organization WH. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization. 2009.
6. Walker R. Retention in treatment—Indicator or illusion: An essay. *Substance use & misuse*. 2009;44(1):18-27.
7. McHugh RK, Murray HW, Hearon BA, Pratt EM, Pollack MH, Safren SA, et al. Predictors of dropout from psychosocial treatment in opioid-dependent outpatients. *The American journal on addictions*. 2013;118-122(1):22;
8. Deane FP, Wootton DJ, Hsu C-I, Kelly PJ. Predicting dropout in the first 3 months of 12-step residential drug and alcohol treatment in an Australian sample. *Journal of studies on alcohol and drugs*. 2012;73(2):216-25.
9. Lin H-C, Chen K-Y, Wang P-W, Yen C-F, Wu H-C, Yen C-N, et al. Predictors for dropping-out from methadone maintenance therapy programs among heroin users in southern Taiwan. *Substance Use & Misuse*. 2013;48(1-2):181-91.
10. Pérez de los Cobos J, Trujols J, Ribalta E, Casas M. Cocaine use immediately prior to entry in an inpatient heroin detoxification unit as a predictor of discharges against medical advice. *The American journal of drug and alcohol abuse*. 1997;23(2):267-79.
11. Pu L, Bao G-B, Xu N-J, Ma L, Pei G. Hippocampal long-term potentiation is reduced by chronic opiate treatment and can be restored by re-exposure to opiates. *Journal of Neuroscience*. 2002;22(5):1914-21.
12. MiladdiGorji H, Rashidy-Pour A, Fatollahi Y, Semnianian S, MohammadAkhavan M. Effects of voluntary exercise on severity of naloxone precipitated morphine withdrawal signs in rats. *Koomesh*. 2010;12(1):86-92.
13. Michels II, Stöver H, Gerlach R. Substitution treatment for opioid addicts in Germany. *Harm Reduction Journal*. 2007;4:1-13.
14. Rafieian-Kopaei M, Gray AM, Spencer PS, Sewell RD. Contrasting actions of acute or chronic paroxetine and fluvoxamine on morphine withdrawal-induced place conditioning. *European journal of pharmacology*. 1995;275(2):185-9.
15. Rafieian-Kopaei M, Sewell R. Chronic fluvoxamine does not have any effect on opioid withdrawal place conditioning. *J Psychopharmacol*. 1994;8(148):A37.
16. Nasri H, Shirzad H. Toxicity and safety of medicinal plants. *J HerbMed Pharmacol*. 2013;2(2):21-2.
17. Parsaei P, Karimi M, Asadi SY, Rafieian-Kopaei M. Bioactive components and preventive effect of green tea (*Camellia sinensis*) extract on post-laparotomy intra-

- abdominal adhesion in rats. *International Journal of Surgery*. 2013;11(9):811-5.
18. Chaleshtori RS, Chaleshtori FS, Rafieian M. Biological characterization of Iranian walnut (*Juglans regia*) leaves. *Turkish Journal of Biology*. 2011;35(5):635-9.
 19. Taghikhani M, Nasri H, Asgari A. The renal toxicity of hydroalcoholic extract of *Stachys lavandulifolia* Vahl in Wistar rats. 2012.
 20. Jitäreanu A, Trifan A, Vieriu M, Caba I-C, Mârțu I, Agoroaei L. Current trends in toxicity assessment of herbal medicines: A narrative review. *Processes*. 2022;11(1):83.
 21. McClung CA. The molecular mechanisms of morphine addiction. *Rev Neurosci*. 2006;17(4):393-4.٠٢
 22. Cimino C, Maurel OM, Musumeci T, Bonaccorso A, Drago F, Souto EMB, et al. Essential oils: Pharmaceutical applications and encapsulation strategies into lipid-based delivery systems. *Pharmaceutics*. 2021;13(3):327.
 23. Nematollahi MH, Ahmadianmoghadam MA, Mehrabani M, Moghadari M, Ghorani-Azam A, Mehrbani M. Herbal therapy in opioid withdrawal syndrome: A systematic review of randomized clinical trials. *Addiction & Health*. 2022;14(2):152.
 24. Coppock RW, Dziwenka M. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.). *Nutraceuticals*: Elsevier; 2021. p. 661-95.
 25. El Mihaoui A, Esteves da Silva JC, Charfi S, Candela Castillo ME, Lamarti A, Arnao MB. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): a review of ethnomedicinal use, phytochemistry and pharmacological uses. *Life*. 2022;12(4):479.
 26. Tabatabai SM, Dashti S, Doosti F, Hosseinzadeh H. Phytotherapy of opioid dependence and withdrawal syndrome: a review. *Phytotherapy research*. 2014;28(6):811-30.
 27. Ramezani M, Hosseinzadeh H, Mojtahedi K. Effects of *Ferula gummosa* Boiss. fractions on morphine dependence in mice. *Journal of ethnopharmacology*. 2001;77(1):71-5.
 28. Hossaini D, Alami K, Nazari ML, Ebrahimi K, Salehi MH, Mousavi SY. Effect of Afghan *Ferula assa-foetida* L. oleo gum resin aqueous extract on withdrawal signs in morphine-dependent rats. *Journal of Complementary Medicine Research*. 2021;12(1):70.-
 29. Ng JY, Liang L, Gagliardi AR. The quantity and quality of complementary and alternative medicine clinical practice guidelines on herbal medicines, acupuncture and spinal manipulation: systematic review and assessment using AGREE II. *BMC complementary and alternative medicine*. 2016;16:1-10.
 30. Wang H, Chen Y, Wang L, Liu Q, Yang S, Wang C. Advancing herbal medicine: enhancing product quality and safety through robust quality control practices. *Front Pharmacol*. 2023;14:1265178.
 31. Zaidi SF, Saeed SA, Khan MA, Khan A, Hazazi Y, Otayn M, et al. Public knowledge, attitudes, and practices towards herbal medicines; a cross-sectional study in Western Saudi Arabia. *BMC Complement Med Ther*. 2022;22(1):326.

The Role of Chemical Elements in the Pathology of Kidney Stones: A Comprehensive and Analytical Review

Ali Barbari^{1*}

1. Medical laboratory Department, Paramedical Faculty, Shiraz Medical University, Iran

Abstract

Kidney stones, or nephrolithiasis, have emerged as a significant global health concern in recent decades, particularly in industrialized nations where their prevalence is notably high. This condition represents a substantial socio-medical challenge due to its complex etiology and impact on public health. The pathogenesis of kidney stones is primarily driven by pathological biomineralization processes within the urinary tract, involving the nucleation and growth of multiple mineral constituents. The etiology of this disorder is multifactorial, influenced by a confluence of specific physicochemical and biochemical factors within the urinary environment. This review aims to deliver a thorough and analytical assessment of the roles played by major and trace elements in the pathology of kidney stones. It encompasses a critical evaluation of methodologies employed to elucidate the influence of these elements on stone formation and presents a comprehensive review of contemporary research findings in this domain. The article scrutinizes the strengths and limitations of current studies, contrasts various datasets, and identifies prevailing research gaps. The insights derived from this review are intended to enhance the understanding of the pathogenic mechanisms underlying kidney stone formation and to inform the development of more effective therapeutic and preventive strategies.

Keywords: Kidney Stones, Biomineralization, Pathogenesis, Physicochemical Factors, Trace Elements.

نقش عناصر کیمیاوی در پاتولوژی سنگ‌های کلیه: مرور جامع و تحلیلی

علی بربری^{*۱}

۱. دپارتمنت علوم لابراتواری، دانشکده پاراکلینیک، دانشگاه علوم طبی شیراز، ایران

چکیده

سنگ‌های کلیه، که به عنوان نفرو لیتیا نیز شناخته می‌شوند، یکی از مشکلات صحتی مهم و جهانی به شمار می‌روند و در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. این وضعیت به ویژه در کشورهای صنعتی شایع است و به عنوان یک معضل اجتماعی-طبی جدی در نظر گرفته می‌شود. تشکیل سنگ‌های کلیه نتیجه یک فرآیند بیومینرالیزاسیون پاتولوژیک در سیستم ادراری است که عمدتاً از ترکیب دو یا چند ماده مختلف تشکیل می‌شود. این اختلال دارای منشأ چندعاملی است و تحت تأثیر شرایط فیزیکی و کیمیاوی داخل سیستم ادراری قرار دارد. عواملی مانند تغذیه، سطح آب بدن، و ترکیب ادرار می‌توانند به طور قابل توجهی در تشکیل سنگ‌های کلیه تأثیر بگذارند. به عنوان مثال، رژیم غذایی غنی از پروتئین، نمک و اگزالات می‌تواند خطر تشکیل سنگ‌ها را افزایش دهد، در حالی که مصرف کافی مایعات می‌تواند به کاهش خطر کمک کند. این مطالعه مروری به منظور ارائه یک بررسی جامع و تحلیل دقیق نقش عناصر عمده و جزئی در پاتولوژی سنگ‌های کلیه تدوین شده است. این مقاله به تحلیل تکنیک‌های مختلف مورد استفاده برای بررسی تأثیر این عناصر بر تشکیل سنگ‌های کلیه می‌پردازد و همچنین به مرور و ارزیابی دقیق تحقیقات اخیر در این حوزه توجه دارد. علاوه بر این، مطالعه به تحلیل نقاط قوت و ضعف مطالعات موجود می‌پردازد و اطلاعات مختلف را مقایسه کرده و شکاف‌های تحقیقاتی در این زمینه را شناسایی می‌کند. نتایج این تحقیق می‌تواند به درک عمیق‌تری از مکانیزم‌های پاتولوژیک سنگ‌های کلیه کمک کند و در نهایت به توسعه استراتژی‌های مؤثر برای تداوی و پیشگیری از این اختلال منجر شود. با توجه به شیوع روزافزون این مشکل، پژوهش در این زمینه اهمیت ویژه‌ای دارد و می‌تواند به بهبود کیفیت زندگی افراد کمک کند.

واژه‌های کلیدی: سنگ کلیه، بیومینرالیزاسیون، پاتولوژی، فاکتورهای فیزیکی و کیمیاوی، مواد جزئی.

۱. مقدمه

سنگ‌های کلیه به عنوان یکی از شایع‌ترین مشکلات صحنی در سطح جهان، توجه زیادی را از سوی محققان جلب کرده‌اند. این مشکل در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه به‌طور گسترده مشاهده می‌شود و تأثیرات عمیقی بر کیفیت زندگی افراد دارد. سنگ‌های کلیه معمولاً از مواد معدنی و املاح مختلفی تشکیل می‌شوند که در شرایط خاص در سیستم ادراری رسوب می‌کنند. فرآیند تشکیل این سنگ‌ها تحت تأثیر عوامل متعددی قرار دارد که می‌توان آن‌ها را به سه دسته اصلی تقسیم کرد: ۱: بیوکیمیای، ۲: فیزیکی و ۳: کیمیای و جنتیکی. تحلیل این عوامل و فهم عمیق‌تر آن‌ها می‌تواند به بهبود استراتژی‌های وقایع و تداوی سنگ‌های کلیه کمک کند (۱). سنگ‌های کلیه از نظر ترکیب کیمیای، شکل، و ابعاد تنوع زیادی دارند. این تنوع به دلیل ترکیب مواد معدنی مختلف و فرآیندهای کیمیای پیچیده‌ای است که در سیستم ادراری اتفاق می‌افتد. سنگ‌های اگزالات کلسیم بیشترین فراوانی را دارند و معمولاً از ترکیب کلسیم و اگزالات تشکیل می‌شوند. ساختار آن‌ها معمولاً دانه‌ای و سخت است. این سنگ‌ها به دلیل افزایش غلظت اگزالات و کلسیم در ادرار تشکیل می‌شوند و به‌طور عمده تحت تأثیر رژیم غذایی و سطح کم آبی بدن هستند (۲). سنگ‌های فسفات کلسیم معمولاً در شرایط قلووی ادرار تشکیل می‌شوند و می‌توانند به شکل منشعب و بزرگ باشند. این سنگ‌ها به ویژه در افراد با عفونت‌های مزمن ادراری

و اختلالات متابولیک شایع هستند (۳). سنگ‌های یوریک اسید در ادرار اسیدی تشکیل می‌شوند و معمولاً نرم‌تر از سنگ‌های اگزالات کلسیم هستند. یوریک اسید اضافی در ادرار به دلیل اختلالات متابولیک یا مصرف بالای پروتئین‌های حیوانی می‌تواند منجر به تشکیل این سنگ‌ها شود (۴). سنگ‌های سیستین نادر هستند و ناشی از اختلالات جنتیکی در جذب سیستین هستند. این سنگ‌ها معمولاً نرم‌تر و تراکم کمتر دارند و در افراد با سیستینوری (دفع سیستین در ادرار) شایع است (۵).

۲. فرآیند تشکیل سنگ‌های کلیه

تشکیل سنگ‌های کلیه یک فرآیند پیچیده است که می‌تواند به مراحل زیر تقسیم شود:

۱-۲. اشباع شدن ادرار: در این مرحله، غلظت

مواد آیونی (ion) خاص مانند کلسیم، اگزالات و فسفات در ادرار افزایش می‌یابد و شرایط لازم برای تشکیل کریستال‌ها فراهم می‌شود. این وضعیت معمولاً به دلیل اختلال در تعادل کیمیای ادرار یا مصرف زیاد مواد معدنی رخ می‌دهد (۶).

۲-۲. نرم‌سازی: کریستال‌ها به سطح خود مواد

آیونی جذب می‌کنند و باعث رشد آن‌ها می‌شود. عواملی مانند pH ادرار و وجود مهارکننده‌های کریستالیزه شدن می‌توانند بر این مرحله تأثیر بگذارند. به‌طور خاص، کمبود مهارکننده‌هایی مانند سیترات می‌تواند باعث تسریع در رشد کریستال‌ها شود (۷).

رسوب کلسیم فسفات در ادرار شده که می‌تواند منجر به تشکیل سنگ شود). در واقع زینک نقش دوگانه‌ای را در تشکیل سنگ‌های کلیه ایفا می‌کند. نقش مهار کننده در تشکیل سنگ‌های کلسیم اگزالات و نقش تقویت کننده تشکیل سنگ در سنگ‌های کلسیم فسفات. این عنصر به دلیل تأثیراتش بر تعاملات کیمیاوی درون ادرار، بر فرآیند تشکیل سنگ‌ها تأثیرگذاری مستقیم مهاری یا تقویت کننده دارد (۱۱).

مس نیز یکی از عناصر جزئی است که می‌تواند بر تشکیل سنگ‌های کلیه تأثیر بگذارد. این عنصر به‌ویژه در تنظیمات کیمیاوی ادرار و تعامل با سایر عناصر معدنی نقش دارد (۵). نیکل نیز می‌تواند به صورت مستقیم یا غیر مستقیم بر تشکیل سنگ‌های کلیه تأثیر بگذارد و با ترکیب شدن با یون‌های اگزالات و فسفات، نمک‌های با حلالیت کم تشکیل دهد (۱۲).

آلومینیوم نیز می‌تواند به تشکیل سنگ‌های کلیه کمک کند، به ویژه در شرایطی که با سایر مواد معدنی ترکیب شود و نمک‌های با حلالیت کم تشکیل دهد (۱۳).

استرونتیوم به دلیل شباهت کیمیاوی با کلسیم می‌تواند به تشکیل سنگ‌های کلیه کمک کند. این عنصر می‌تواند در تشکیل کریستال‌ها و تعاملات کیمیاوی ادرار نقش داشته باشد (۱۴). کادمیوم به عنوان یک عنصر سمی می‌تواند باعث افزایش ترشح کلسیم به ادرار شود و به عنوان یکی از عوامل خطر در ایجاد سنگ‌ها شناخته می‌شود. کلسیم زیاد در ادرار می‌تواند باعث تشکیل سنگ‌های کلسیم ادرار در کلیه و مثانه شود (۳). سرب به عنوان یکی از عناصر سمی،

۲-۳. تشکیل هسته: در این مرحله، کریستال‌ها به یکدیگر متصل شده و هسته‌های سنگ را تشکیل می‌دهند. این مرحله تحت تأثیر ناپایداری‌های ساختاری و کیمیاوی در ادرار تسریع می‌شود (۸).

۲-۴. رشد و توسعه: هسته‌ها به تدریج رشد کرده و به سنگ‌های بزرگ‌تر تبدیل می‌شوند. این رشد تحت تأثیر عواملی مانند مقدار جریان ادرار، PH ادرار و حضور مواد معدنی و ارگانیک در ادرار است (۹).

۳. نقش عناصر عمده و جزئی در تشکیل سنگ‌های کلیه

کلسیم یکی از عناصر اصلی تشکیل دهنده سنگ‌های کلیه است. افزایش غلظت کلسیم در ادرار می‌تواند منجر به تشکیل سنگ‌های اگزالات کلسیم شود. این افزایش غلظت می‌تواند به دلیل اختلالات متابولیکی مثل پرکاری غده پاراتیروئید (هایپرپاراتایروئیدسم) یا مصرف بالای کلسیم در رژیم غذایی باشد (۱۰). فسفر نیز در تشکیل سنگ‌های کلیه نقش دارد و می‌تواند با کلسیم ترکیب شده و سنگ‌های فسفات کلسیم را تشکیل دهد. تغییرات در سطح فسفر به ویژه در افراد با اختلالات متابولیک مانند هایپرپاراتایروئیدسم شایع است. منیزیم به عنوان یک مهار کننده شناخته شده است که می‌تواند رشد کریستال‌های اگزالات کلسیم را کاهش دهد. این عنصر به دلیل تأثیرات بر روی تعادل کیمیاوی ادرار و کاهش تشکیل سنگ‌های اگزالات کلسیم از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۲). زینک می‌تواند به عنوان یک مهار کننده در تشکیل سنگ‌های کلسیم اگزالات و همچنین به عنوان عامل تقویت کننده در تشکیل سنگ کلسیم فسفات عمل کند (زینک باعث

که غلظت زینک در ادرار بسیار بالا باشد و موجب تغییرات در تعادل کیمیاوی ادرار شود که می‌تواند به افزایش تشکیل سنگ‌های کلیه منجر گردد (۱۰).

۵. نقش مس در پاتولوژی سنگ‌های کلیه

مس یکی دیگر از عناصر جزئی است که تأثیرات متناقضی بر تشکیل سنگ‌های کلیه دارد. مطالعات نشان داده‌اند که مس می‌تواند به عنوان یک تقویت کننده یا مهارکننده در فرآیند تشکیل سنگ‌ها عمل کند. مس با تأثیر بر فعالیت انزیم‌های خاص و تغییرات در ترکیب کیمیاوی ادرار، می‌تواند بر تشکیل و رشد کریستال‌ها تأثیر بگذارد (۵). در شرایطی که غلظت مس در ادرار بالاست، این عنصر می‌تواند با آیون‌های دیگر ترکیب شده و تشکیل سنگ‌های پیچیده‌تر و بزرگ‌تر را تسهیل کند. در عین حال، مس به دلیل نقش آن در تنظیم فرآیندهای متابولیک و تأثیر بر سنتز کلاجن و ماتریکس‌های خارج حجروی، می‌تواند به کاهش رشد سنگ‌ها در برخی شرایط کمک کند (۱۷).

۶. تأثیر سایر عناصر جزئی

عناصر جزئی دیگری مانند نیکل، آلومینیوم، استرونتیوم، کادمیوم، و سرب نیز می‌توانند بر تشکیل سنگ‌های کلیه تأثیر بگذارند. به‌ویژه، نیکل و استرونتیوم به دلیل شباهت‌های کیمیاوی با کلسیم و فسفات، می‌توانند با این عناصر ترکیب شده و نمک‌های با حلالیت کم تشکیل دهند که به تشکیل سنگ‌ها کمک می‌کند (۱۲). در مقابل، آلومینیوم و کادمیوم به دلیل سمی بودن و تأثیرات منفی بر

می‌تواند در ترکیب با سایر مواد معدنی در ادرار، منجر به تشکیل سنگ‌های کلیه شود و تأثیرات منفی بر سلامت کلی فرد داشته باشد (۱۵). مطالعات علمی مختلف نشان داده‌اند که نقش عناصر جزئی در پاتولوژی سنگ‌های کلیه بسیار پیچیده است و این پیچیدگی باعث شده که نتایج به دست آمده در برخی موارد متناقض باشد. این تنوع در نتایج به دلیل تأثیرات چندگانه و متغیرهای زیاد محیطی و بیوکیمیاوی است که بر فرآیند تشکیل سنگ‌های کلیه تأثیر می‌گذارند. در این بخش، به بررسی تأثیرات خاص برخی عناصر جزئی مانند روی، مس، و سایر عناصر، و نیز چالش‌های تحقیقاتی موجود پرداخته می‌شود.

۴. تأثیر روی بر تشکیل سنگ‌های کلیه

زینک به عنوان یک عنصر جزئی دارای تأثیرات متنوعی بر تشکیل سنگ‌های کلیه است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که زینک می‌تواند به عنوان یک مهارکننده در تشکیل سنگ‌های کلیه عمل کند. این تأثیر به دلیل نقش روی در تنظیم فعالیت انزیم‌های مختلف و تأثیر آن بر تعاملات کیمیاوی داخل ادرار است (۱۵). برای مثال، زینک می‌تواند به تثبیت ساختارهای کریستالی و کاهش قدرت تجمع کریستال‌ها کمک کند که این امر می‌تواند به کاهش رشد سنگ‌های اگزالات کلسیم منجر شود (۱۶). با این حال، سایر تحقیقات نشان داده‌اند که در برخی شرایط، زینک می‌تواند تأثیرات منفی داشته باشد و به عنوان یک تقویت کننده در تشکیل سنگ‌های کلیه عمل کند. این مسئله به‌ویژه زمانی بیشتر اهمیت دارد

دقیق‌تر و پیشرفته‌تری مانند طیف‌سنجی جرمی (Mass spectrometry) و کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) برای بررسی بهتر تأثیرات عناصر جزئی بر تشکیل سنگ‌ها ضروری به نظر می‌رسد (۱۸).

نتیجه‌گیری

در مجموع، نقش عناصر عمده مثل کلسیم در تشکیل سنگ‌های کلیه مشخص شده است ولی نقش عناصر جزئی در تشکیل سنگ‌های کلیه بسیار پیچیده است و نیاز به تحقیقات بیشتری دارد. فهم دقیق‌تر از نحوه تأثیر این عناصر بر فرآیندهای کیمیاوی و فیزیولوژیکی مرتبط با سنگ‌های کلیه می‌تواند به توسعه استراتژی‌های مؤثرتر برای وقایع و تداوی این وضعیت کمک کند. با استمرار در تحقیقات علمی و استفاده از تکنیک‌های پیشرفته تحلیل، می‌توان به درک بهتری از مکانیزم‌های اثر عناصر جزئی و بهبود مدیریت سنگ‌های کلیه دست یافت.

سلامت کلیه‌ها، می‌توانند فرآیند تشکیل سنگ‌های کلیه را تسریع کنند (۱۵).

۷. چالش‌ها

با وجود پیشرفت‌های علمی در شناسایی تأثیرات عناصر جزئی بر تشکیل سنگ‌های کلیه، هنوز درک کاملی از نقش دقیق این عناصر و مکانیزم‌های اثر آن‌ها وجود ندارد. یکی از چالش‌های اصلی در این زمینه، پیچیدگی تعاملات کیمیاوی داخل ادرار و تأثیرات متقابل عناصر مختلف است. به‌ویژه، تغییرات در سطح pH ادرار، تأثیرات متقابل با سایر آیون‌های معدنی و تأثیرات فیزیولوژیکی متفاوت می‌تواند نتایج تحقیقاتی را تحت تأثیر قرار دهد و منجر به نتایج متناقض شود (۵). علاوه بر این، عدم وجود استانداردهای جهانی برای روش‌های تحقیق و تحلیل، و همچنین تفاوت‌های جنتیکی و محیطی در جمعیت‌های مختلف، می‌تواند به اختلاف در نتایج مطالعات منجر شود. به‌طور مثال نیاز به تحلیل‌های

1. Pak CYC, Parks JH. The role of urine chemistry in the prevention of calcium stones. *J Urol*. 2000;163(6):1742-1748.
2. Moe OW. Kidney stones: Pathophysiology and medical management. *Lancet*. 2006;367(9507):333-344
3. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Kidney stones and kidney function: An updated review. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):842-851
4. Siener R, Hesse A, et al. The role of urinary citrate in calcium stone formation. *Urol Res*. 2003;31(5):345-352
5. Garg M, Kumar P, Gupta VK. Impact of trace elements on kidney stone formation. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(7):1025-1030.
6. Pérez-Ruiz F, Herrero-Beaumont G, Rodríguez-Puyol D. Calcium oxalate nephrolithiasis: From the molecular level to the clinical practice. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(2):351-358.
7. Eisner J, S. M., S. J. Role of urinary inhibitors in stone formation. *J Urol*. 2010;184(4):1612-1619.
8. Miller J, Eisenstein R. Pathogenesis of kidney stones: From basic research to clinical practice. *Kidney Int*. 2007;71(7):635-644.
9. Wang Y, Hu Q, Li X. Mechanisms of calcium oxalate stone formation. *Kidney Int*. 2014;86(5):1028-1037.
10. Khan SR, Khan A. Calcium oxalate crystal growth and aggregation in nephrolithiasis. *Urol Res*. 2011;39(3):233-246.
11. Kumar S, Rathi S, Sharma R. The role of trace metals in the formation of kidney stones. *J Trace Elem Med Biol*. 2010;24(4):268-274.
12. Deng W, Wang L, Li Z. Trace element influences on urinary stone formation. *Urol Res*. 2015;43(5):627-634.
13. Smith RD, Kelleher NL. Mass spectrometry in the analysis of kidney stones. *Anal Chem*. 2008;80(19):7438-7445.
14. Liu Z, Wang L, Wang J. X-ray fluorescence spectroscopy in clinical and environmental analysis. *J Anal At Spectrum*. 2012;27(7):1225-1234.
15. Seitz L, Boulware LE, et al. Heavy metals in kidney stones: Implications for disease and treatment. *J Nephrol*. 2018;31(2):275-284.
16. Nielsen FH. Trace elements and bone health. *Nutr Rev*. 2011;69(7):421-429.
17. Huang L, Haung M, et al. Effects of copper on kidney stones and their treatment. *J Trace Elem Med Biol*. 2013;27(1):55-60.
18. Schubert J, Meyer M. High-performance liquid chromatography in the analysis of kidney stones. *J Chromatogr A*. 2007;1140(2):210-220.

Mucocele on the ventral surface of the tongue: a case report and review of the literature

Sayyed Ahmad Soroush Miri^{1*}, Fariha Kamal², Adam Khan Alipour³

1. Department of Prosthodontics, Faculty of Stomatology, Khatam Al-Nabieen University, Kabul, Afghanistan.
 2. Department of Stomatology, Teaching Hospital of Stomatology, Kabul Medical University, Kabul, Afghanistan.
 3. Department of Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medical Technology, Khatam Al-Nabieen University, Kabul, Afghanistan.
-

Abstract

Mucoceles are one of the most common lesions found in the oral cavity, often caused by trauma or obstruction of the minor salivary gland ducts. These lesions can occur at various locations throughout the oral mucosa, including the lips, floor of the mouth, and tongue. However, mucocele on the ventral surface of the tongue is relatively rare. Their uncommon occurrence, coupled with their often asymptomatic nature, leads to omitting these lesions during routine examinations and screenings. In this case report, a case of mucocele located on the anterior ventral surface of the tongue in a 23-year-old woman is presented. Upon clinical examination, the lesion showed characteristic features consistent with a mucocele. Mucocele management usually involves surgical intervention, especially when it causes discomfort or cosmetic concerns, although many cases may resolve spontaneously. In this case, the lesion was removed to reduce potential complications and confirm the histological diagnosis. This case highlights the importance of complete oral examinations and the need for professionals to pay close attention to identifying lesions that may appear atypical, especially in less common locations such as the ventral tongue. Given the potential of mucoceles to mimic other oral lesions, accurate diagnosis is crucial for effective management and to avoid unnecessary treatment.

Keywords: Cystic lesions. Mucocele; ventral surface of tongue; ventral surface of tongue.

¹ Corresponding Author: Department of prosthodontic, faculty of stomatology, Khatam Al Nabieen university, Kabul, Afghanistan. E-mail: sorosh.miri@knu.edu.af

موکوسل در سطح شکمی زبان: گزارش مورد و مرور بر ادبیات

سیداحمد سروش میری^{۱*}، فریحه کمال^۲، آدم خان علیپور^۳

۱. دیپارتمنت پروستودنتیک، دانشکده استوماتولوژی، دانشگاه خاتم النبیین (ص)، کابل، افغانستان.
۲. دیپارتمنت استوماتولوژی، شفاخانه تدریسی استوماتولوژی، دانشگاه طبی کابل، کابل، افغانستان.
۳. دیپارتمنت کیمیا و بیوشیمی، دانشکده تکنالوژی طبی، دانشگاه خاتم النبیین (ص)، کابل، افغانستان.

چکیده

موکوسل‌ها یکی از شایع‌ترین ضایعات موجود در حفره دهان هستند که اغلب به دلیل ضربه یا انسداد مجاری جزئی غدد بزاقی ایجاد می‌شوند. این ضایعات می‌توانند در نقاط مختلف در سراسر مخاط دهان از جمله لب‌ها، کف دهان و زبان ایجاد شوند. با این حال، موکوسل در سطح شکمی زبان نسبتاً نادر است. وقوع غیر معمول آن‌ها، همراه با ماهیت اغلب بدون علامت آن‌ها، منجر به نادیده گرفتن این ضایعات در طول معاینات و غربالگرهای معمول می‌شود. در این گزارش مورد، یک مورد موکوسل واقع در سطح شکمی قدامی زبان در یک خانم ۲۳ ساله را ارائه می‌شود. پس از معاینه کلینیکی، ضایعه ویژگی‌های مشخصه سازگار با موکوسل را نشان داد. مدیریت موکوسل معمولاً شامل مداخله جراحی است، به‌ویژه زمانی که باعث ناراحتی یا نگرانی‌های زیبایی شود، اگرچه بسیاری از موارد ممکن است خود به خود برطرف شوند. در این مورد، ضایعه برای کاهش عوارض احتمالی و تایید تشخیص بافت‌شناسی برداشته شد. این مورد اهمیت معاینات کامل دهانی و نیاز متخصصان را به توجه جدی در شناسایی ضایعاتی که ممکن است به‌طور غیر معمول ظاهر شوند، به‌ویژه در مکان‌های کمتر شایع مانند زبان شکمی نشان می‌دهد. با توجه به پتانسیل موکوسل‌ها برای تقلید از سایر ضایعات دهانی، تشخیص دقیق برای مدیریت موثر و جلوگیری از تداوی‌های غیر ضروری بسیار مهم است.

واژه‌های کلیدی: ضایعات کیستیک. موکوسل؛ سطح شکمی زبان؛ سطح شکمی زبان.

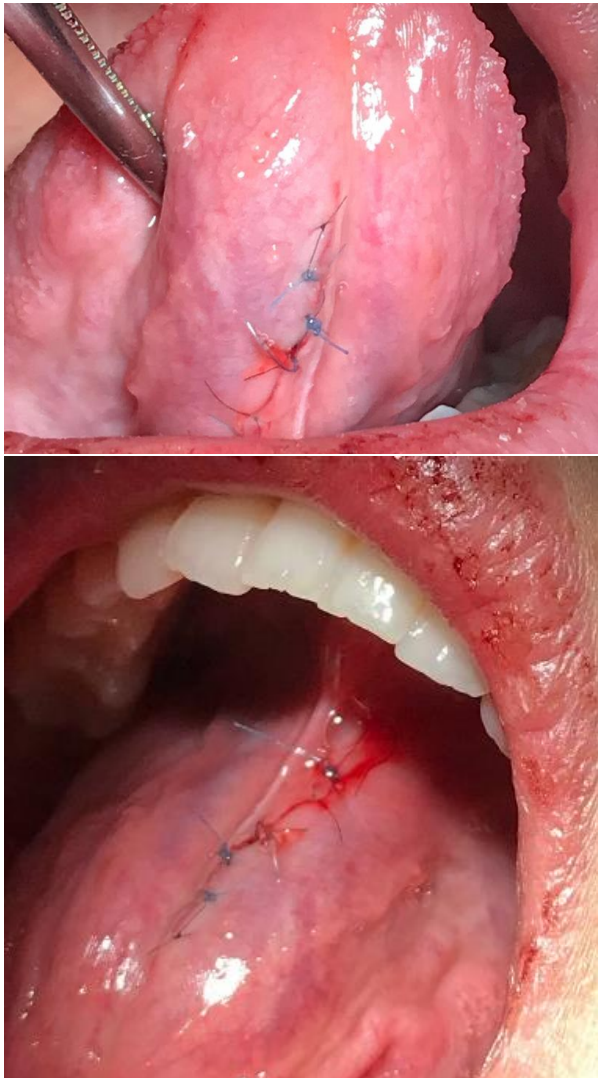
۱. مقدمه

موکوسل‌ها توده‌های غیر سرطانی هستند که در اثر تجمع بزاق در مخاط دهان ایجاد می‌شوند و منجر به بزرگ شدن ناحیه آسیب دیده می‌شوند (۱). این ضایعات یک ویژگی متمایز از پسرقت و ظهور مجدد در یک الگوی متناوب را نشان می‌دهند. موکوسل‌ها را می‌توان به پارگی حفره کیستیک و متعاقب آن تجمع مجدد بزاق نسبت داد. به دنبال پارگی، موکوسل‌ها می‌توانند باعث ظهور زخم‌های دردناکی شوند که معمولاً در عرض چند روز بهبود می‌یابند (۲). موکوسل به ویژه در مخاط دهان شایع است و در مقایسه با سایر نواحی فراوانی بیشتری دارد. با این حال، با توجه به تعداد قابل توجهی از مواردی که تحت بررسی هیستوپاتولوژیک قرار نمی‌گیرند، تعیین دقیق بروز این ضایعه چالش برانگیز است (۴). موکوسل‌ها به دو دسته تقسیم می‌شوند: کیست‌های برون‌رگی از موکوس که ۹۰ فیصد شیوع دارند و به دلیل نداشتن پوشش اپیتلیال شبیه کیست‌های کاذب هستند و کیست‌های احتباس مخاطی که کیست‌های واقعی به دلیل انسداد مجرای بزاقی هستند، با شیوع ۱۰٪ (۲،۳). آن‌ها معمولاً در افراد جوان دیده می‌شوند و اغلب به مناطق آسیب دیده مرتبط هستند. لب پایین ناحیه‌ای است که بیشترین بروز را دارد، اما می‌تواند در هر جایی که غدد بزاقی کوچک وجود دارد، از جمله زبان، مخاط باکال، لب فوقانی و کام رخ دهد (۴، ۷). در بیشتر موارد، موکوسل مشکلات جدی ایجاد نمی‌کند. بسته به اندازه و محل موکوسل، ناراحتی، مشکلات در صحبت کردن،

جویدن، بلع و تورم خارجی ممکن است رخ دهد (۳)، (۶). موکوسل غدد بلندین-نون بر اساس ویژگی‌های کلینیکی آن‌ها تشخیص داده می‌شوند، حتی اگر گاهی اوقات ضایعات عروقی، گرانولوم‌های پیوجنیک، پولیپ‌ها یا حتی پاپیلوم‌ها را تقلید کنند. با توجه به وقوع شایع موکوسل‌ها و تظاهرات کلینیکی متمایز آن‌ها، درک شیوع و مکان‌های معمولی آن‌ها برای تشخیص دقیق و مدیریت در عمل بسیار مهم است. این مطالعه با هدف ارائه گزارش مورد و ارزیابی ویژگی‌های کلینیکی و مدیریت آن در مقایسه با موارد توصیف شده در ادبیات انجام شد.

۲. گزارش مورد

یک خانم ۲۳ ساله برای تشخیص و تداوی ضایعه زبانی به بخش جراحی دهان پوهنتون خاتم‌النبین (ص) کابل مراجعه کرد. اگرچه ضایعه بدون علامت بود، اما او مشکلاتی را در حین تکلم و جویدن تجربه می‌کرد که باعث به وجود آمدن مشکلات در نزدیک وی شده بود. تاریخچه کلینیکی مریض هیچ مشکل مهمی را نشان نداد که بتواند در ایجاد ضایعه نقش داشته باشد. پس از انجام معاینه خارج دهانی، هیچ نشانه‌ای از لنفادنوپاتی گردنی یا عدم تقارن در گردن وجود نداشت که نشان دهنده عدم درگیری سیستمیک آشکار است. معاینه داخل دهانی ضایعه‌ای را نشان داد که در سمت خط وسط در سطح شکمی زبان قرار داشت. ضایعه به عنوان بزرگ شدن یک طرفه، با قطر بیش از ۲۰ میلی‌متر، با پایه بی‌پایان و مرزهای مخاطی نازک مشخص شد که نشان‌دهنده یک بافت نرم است (شکل ۱). برای ارزیابی بیشتر ماهیت ضایعه،



شکل ۲. نشان دهنده بهبودی پس از عمل جراحی

۳. بحث

اگرچه تصور می‌شود که موکوسل‌های غدد بلندین-نوهن نادر هستند، اما حدود ۲/۵٪ از کل موکوسل‌های موجود در سطح شکمی زبان را تشکیل می‌دهند (۵، ۸، ۹). سه گروه اصلی از غدد بزاقی کوچک روی زبان وجود دارد: غدد بلندین-نوهن در ناحیه عمیق زبان شکمی قرار دارند، غدد فون اینر و وبر در اطراف پایپلاهای دور و برگی قرار دارند (۸، ۱۰). عضله شکم زبان قدامی محل غدد بزاقی مخاطی

آسپیراسیون سوزنی انجام شد و مایع شفافی به دست آمد که به رد هرگونه ضایعه عروقی کمک کرد. محل آناتومیکی ضایعه نشان دهنده درگیری غدد بلندین و نوهن است که غدد بزاقی کوچکی هستند که در زبان شکمی قدامی قرار دارند. بر اساس تظاهرات کلینیکی و یافته‌های تشخیصی، ضایعه به عنوان موکوسل شناسایی شد. به کریض گزینه اکسیزیون جراحی با استفاده از تکنیک‌های جراحی استاندارد ارائه شد که در نهایت به عنوان روش تداوی ترجیحی انتخاب شد. این تصمیم بر اساس عوامل متعددی از جمله ماهیت ضایعه، تظاهرات، اندازه و محل ضایعه و نیاز به مدیریت قطعی برای جلوگیری از عود و کاهش مشکلات عملکردی مریض بود. برداشتن جراحی تحت بی‌حسی موضعی انجام شد. دستورالعمل‌های مراقبت پس از عمل با تاکید بر اهمیت صحت دهان برای ارتقای بهبودی ارائه شد (شکل ۲). برای کنترل درد احتمالی بعد از عمل، مسکن تجویز شد. خوشبختانه، مریض کمترین ناراحتی و ادم را تجربه کرد و علائم در عرض چند روز فروکش کرد که نشان دهنده نتیجه موفقیت آمیز جراحی و بهبودی است.



شکل ۱. نشان دهنده سست، نرم و منفرد روی سطح شکمی زبان

و سروزی است که به نام غدد بلندین و نوهن شناخته می‌شوند. هیچ لوبول یا کپسولاسیونی روی غدد بلندین و نوهن وجود ندارد. غدد Blandin-Nuhn در عضلات جنبه شکمی زبان نزدیک به خط وسط و نزدیک به نوک شکمی زبان قرار دارند. این غدد با جهت‌گیری دهانه خود در جهت ریشه زبان، توده نعل اسبی شکلی را تشکیل می‌دهند که از خط وسط به صورت جانبی و خلفی امتداد می‌یابد (۷). موکوسل‌هایی که تا سطح شکمی زبان در کف دهان گسترش می‌یابند، اغلب به اشتباه تشخیص داده می‌شوند و با آن‌ها اشتباه گرفته می‌شوند (۹). افراد جوان بیشتر احتمال دارد که به موکوسل نوع اکستروازاسیون مبتلا شوند که غدد بلندین نوهن را درگیر می‌کند (۳، ۱۰، ۱۱). اگرچه موکوسل‌های دهانی به ندرت علائم ایجاد می‌کنند، اما گاهی اوقات می‌توانند در گفتار، جویدن، بلع، و تورم خارجی در صورت وجود موکوسل‌های بزرگ مانند نمونه ما تداخل ایجاد کنند (۳، ۱۵). برداشتن کامل ضایعه هدف اصلی تداوی موکوسل به منظور جلوگیری از عود آن است. برای جلوگیری از عود، باید مطمئن شد که نسج، همراه با غدد آسیب دیده و مجاور، ریشه کن شده است. برای تداوی موکوسل، تعدادی روش پیشنهاد شده است، از جمله کرایوسرجری، میکرومارسپالیزه کردن، کیسه‌دار کردن، برداشتن جراحی و فرسایش لیزری (۱۶، ۱۷). ۹ نمونه از موکوسل زبان قبلاً ثبت شده است که همه آن‌ها در سطح شکمی زبان هستند. پنج مورد از این

موارد، مانند مورد حاضر، سابقه تروما نداشتند (۱)، ۱۸، ۲۰، ۲۳، ۲۴)، در حالی که سه مورد قبلاً در این ناحیه تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند (۱۹، ۲۱، ۲۲)، (جدول ۱). موکوسل غدد Blandin-Nuhn به عنوان یک ضایعه نسبتاً نادر توصیف می‌شود (۳، ۴، ۵، ۱۰). با این حال، شیوع کم این ضایعات نیز ممکن است ناشی از تشخیص نادیده گرفته یا غیرقطعی باشد و عمدتاً به دلیل این واقعیت است که موکوسل در این غدد دارای دیواره‌های نازکی است که به راحتی دچار پارگی می‌شود (۱۲). با وجود این واقعیت، برخی از نویسندگان موارد متعددی را گزارش کرده‌اند، در یک مطالعه بزرگ با تقریباً ۱۵۸ شرکت‌کننده، نتایج نشان داد که تنها ۱ فیصد از شرکت‌کنندگان دارای موکوسل در سطح شکمی زبان بودند (۶). بر اساس مطالعه دیگری، موکوسل بلندین-نوهن ۹/۹٪ از کل موکوسل‌های دهانی را تشکیل می‌دهد که توسط آن‌ها مطالعه شده است (۷). اخیراً، در یک مطالعه برزیلی، موکوسل در قسمت شکمی نوک زبان ۹/۷٪ موارد را به خود اختصاص داده است (۱۳). از سوی دیگر، در مطالعه‌ای که در هند انجام شد، موکوسل در سطح شکمی زبان با درصد ۲۴/۱۴ فیصد، دومین محل شایع بروز موکوسل بود (۱۴). این نتایج نشان می‌دهد که این موضوع نیاز به نوع تحقیق دقیق‌تری در گروه بزرگتری از جامعه دارد.

جدول ۱

مؤلف	موقعیت موکوسل	علائم	جنسیت	سال نشر	سن	نتایج کلینیکی
Basavaraj T, Bhagawati, et al (5)	قدام سطحی شکمی زبان	پنیدیده گی در زیر زبان	مرد	۲۰۲۱	۷ ساله	تموج بدون حساسیت
Rayla Bentes, Kato, et al (6)	در وسط سطح شکمی زبان	پنیدیده گی یکطرفه	مرد	۲۰۲۱	۲۰ ساله	مخروطی شکل، تورم بدون قرچه مخاطی
Ashmitha J, Rai, et al (7)	در کنار زبان	پنیدیده گی بدون درد یکطرفه	خانم	۲۰۷۷	۸ ساله	تورم ابدار با قطر بیشتر از ۱۵ ملی متر
Saurabh R. Nagar, et al (8)	سطح شکمی زبان	پنیدیده گی بدون درد زبان	خانم	۲۰۲۰	۱۱ ساله	پر از مایع، نرم منفرد، رشد ضعیف با اندازه حدود ۱۰
Thiago de. Santana Santos, et al (9)	در خط وسط زبان	تورم در زیرزبان	خانم	۲۰۱۲	۱۲ ساله	پنیدیده گی سطحی بیرون زده
Garcia Leon, et al(10)	در خط وسط سطح شکمی زبان	تورم در زیر بان با دردهای کمتر	خانم	۲۰۱۲	۱۰ ساله	کته سرخرنگ دارای رشد پیشرونده
Praveen, Kumar Pandey, et al (11)	سطح شکمی زبان	تورم در سطح زیرین زبان	خانم	۲۰۱۸	۱۳ ساله	کته به اندازه ۱-۲ سانتی متر
Jhon K, Brooks, et al (12)	سطح شکمی زبان	تورم با درد در زیر زبان	مرد	۲۰۱۶	۲۲ ساله	سخت و بدون زخم، صورتی مایل به سرخ
N. Graillon, et al (13)	سطح شکمی زبان نزدیک فرینولوم	تورم در زیر زبان	۴ مرد و ۱ خانم	۲۰۱۹	۷-۳۹	
Pandey PK, Gangwar S (11)	سطح شکمی زبان	تورم در کف دهن	خانم	۲۰۱۸	۱۳ ساله	کته مایع
Jose (14)	سطح شکمی زبان	تورم در زبان	خانم	۲۰۱۸	۷ ساله	ساقه دار
Titsinides (15)	خط وسط بالای زبان	تورم بدون درد	خانم	۲۰۱۸	۷۴ ساله	کته نرم پوشانیده شده با مخاط با ضخامت ۱/۵ سانتی متر

Hur JH , et al (16)	خط وسط	بدون عرض	خانم	۲۰۱۶	۳۲ ساله	
گزارش مورد حاضر	سطح شکمی زبان	تورم بدون درد	خانم	۲۰۲۳	۲۳ ساله	تورم متموج بیشتر از ۲۰ ملی متر

1. More CB, Bhavsar K, Varma S, Tailor M (2014) Oral mucocele: A clinical and histopathological study. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*. 18: S72.
2. Jani DR, Chawda J, Sundaragiri SK, Parmar G (2010) Mucocele-A study of 36 cases. *Indian Journal of Dental Research*, 21: 337.
3. Nagar SR, Fernandes G, Sinha A, Rajpari KN (2021) Mucocele of the tongue: A case report and review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol*, 25: S37-41.
4. Plunkett L (2010) A diagnostic dilemma. *N Y State Dent J*. 76: 6-7.
5. Segalita C, Nindya TS, Rachmah Q, Mahmudiono T (2019) Nutrition education using my plate media to improve self-efficacy and parental support towards children in full-day primary school and non-full-day primary school. *Indian Journal of Public Health Research and Development*, 10: 2296-301.
6. Kato RB, Jácome-Santos H, Couto APGR, Abreu LG, Mesquita RA et al. (2021) Management of Mucocele of the Glands of Blandin-Nuhn With a High-Intensity Laser: A Case Report. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 12.
7. Rai A, Hegde A, Shetty YR (2007) Management of Blandin-Nuhn mucocele-a case report. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 32: 147-9.
8. Nagar SR, Fernandes G, Sinha A, Rajpari KN (2021) Mucocele of the tongue: A case report and review of literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology: JOMFP*, 25: S37.
9. de Santana Santos T, Martins Filho PRS, Piva MR, Karam FK (2012) Mucocele of the glands of Blandin-Nuhn after lingual frenectomy. *Journal of Craniofacial Surgery*, 23: e657-e8.
10. Garcia Leon N, Marrugo Pardo GE (2013) Mucocele of the glands of blandin nuhn: a case report. *Colombia médica*, 44: 46-7.
11. Pandey PK, Gangwar S (2018) Mucocele on ventral surface of tongue: A unusual presentation. *Int J Curr Adv Res*, 7: 16459-61.
12. Brooks JK, Schwartz KG, Basile JR (2016) Superficial mucocele of the ventral tongue: presentation of a rare case and literature review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 74: 1175-9.
13. Graillon N, Mage C, Le Roux M-K, Scemama U, Chossegros C (2019) Mucoceles of the anterior ventral surface of the tongue and the glands of Blandin–Nuhn: 5 cases. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 120: 509-12.
14. Jose SC, Abraham KK, Khosla E. Blandin and Nuhn (2018) mucocele in a pediatric patient. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 36: 315-8.
15. Titsinides S, Kalyvas D, Tosios K (2018) Mucocele of the dorsal surface of the tongue: A case report. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 10: e495.
16. Hur JH, Byun JS, Kim JK, Lee WJ, Lee TJ, Yang HS (2016) Mucocele in the base

- of the tongue mimicking a thyroglossal duct
4. cyst: a very rare location. Iranian Journal of Radiology, 13.
 17. Nallasivam KU, Sudha BR (2015) Oral mucocele: Review of literature and a case report. J Pharm Bioallied Sci, 7: S731-3. 7 Journal of Oral Health and Dental Science
 5. ScholArena | www.scholarena.com Volume 7 | Issue 1
 18. Bhargava N, Agarwal P, Sharma N, Agrawal M, Sidiq M, Narain P (2014) An unusual presentation of oral mucocele in infant
 6. and its review. Case reports in dentistry, 2014: 1-17.
 19. Andiran N, Sarıkayalar F, Ünal ÖF, Baydar DE, Özaydın E (2001) Mucocele of the anterior lingual salivary glands: from extravasation to an alarming mass with a benign course. International journal of pediatric otorhinolaryngology, 61: 143-7.
 20. Rao PK, Hegde D, Shetty S, Chatra L, Shenai P (2012) Oral mucocele—diagnosis and management. J Dent Med Med Sci. 2: 26-30.
 21. Navya L, Sabari C, Seema G (2020) Excision of mucocele by using diode laser: a case report. Journal of Scientific Dentistry, 6: 30-5.
 22. Baburaj PAMD (2018) Oral mucocoele: A case report. 4: 332-5.
 23. Kumar, P., Singh, A., & Verma, R. (2020). "Mucoceles: A review of literature." Journal of Oral Pathology & Medicine, 49(2), 123-128.
 24. Brooks JK, Schwartz KG, Basile JR. Superficial mucocele of the ventral tongue: presentation of a rare case and literature review. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2016;74(6): 1175-9.