دارای رتبه علمی-پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

JOURNAL OF
ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

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

هفته‌نامه

سال سی و هفتم/شماره ۵۲۱/ هفته اول خرداد ۱۳۹۸

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

Weekly

Vol. 37, No. 521, 1st Week, June 2019

مقاله‌های پژوهشی

مقایسه‌ی خصوصیات اسکیزوتایپی بین زندانیان وابسته و غیر وابسته به مواد مخدر در زندان شهرستان زرین‌شهر ۲۸۸
مرجان میرشمشیری، محمدرضا کیان‌مهر

مشخصه‌یابی داربست کامپوزیتی نانوالیاف پلی کاپرولاکتون/ ماتریکس خارج سلولی جهت کاربرد در مهندسی بافت ۲۹۶
سحر قصوری، محسن ستایش مهر، اصغر طاهری کفرانی، پریسا دهقانی، علی والیانی

تأثیر تمرین استقامتی در شرایط آلودگی هوا بر بیان ژن‌های PGC-1α و MEF2C میتوکندری بافت عضلانی موش‌های نر نژاد Wistar ۳۰۳
علی اکبر استکی اورگانی، وحید ولی‌پوردهنو، مهدی کارگرفرد، احسان قهرمان‌لو

بررسی پلی‌مورفیسم ژن FcγRIIB در جایگاه rs1050501 و پلی‌مورفیسم ژن FcγRIIIA در جایگاه rs396991 در بیماران مبتلا به لوپوس اریتروماتوز سیستمیک و ارتباط آن‌ها با شاخص فعالیت بیماری ۳۱۰
منصور کریمی‌فر، هادی کریم‌زاده، زیبا فرج‌زادگان، خسرو اکبری، محمد موسایی‌پور، فرشید فتحی

وقایع بیوشیمیایی و سلولی در آسیب‌های نخاعی: از پاتوفیزیولوژی تا درمان ۳۱۶
حوری عدالت

Original Articles

Comparison of Schizotypal Personality Characteristics among Addicted and Non-addicted Prisoners in Zarrin Shahr Prison, Iran 295
Marjan Mirshamshiri, Mohammad Reza Kianmehr

Characterization of Poly(ε-Caprolactone)/Extracellular Matrix Nanofibers Composite Scaffold for Tissue Engineering 302
Sahar Ghosouri, Mohsen Setayeshmehr , Asghar Taheri-Kafrani, Parisa Dehghani, Ali Valiani

The Effect of Endurance Training in Air Pollution on the Expression of Muscle Tissue Mitochondria PGC-1α and MEF2C Genes in Wistar Male Rats 309
Ali Akbar Esteki-Uoregani, Vahid Valipour Dehnou, Mehdi Kargarfard, Ehsan Ghahramanlou

The Polymorphisms of FcγRIIB Gene in rs1050501 and FcγRIIIA Gene in rs396991 and their association with Systemic Lupus Erythematous Disease Activity Index 315
Mansoor Karimifar, Hadi Karimzadeh, Ziba Faragzadegan, Khosro Akbari, Mohammad Moosaeepour, Farshid Fathi

Biochemical and Cellular Events in Spinal Cord Injury: From Pathophysiology to Treatment 327
Houri Edalat

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و هفتم، شماره (۵۲۱)، هفته اول خرداد ماه ۱۳۹۸

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی استان اصفهان

مدیر مسؤول: دکتر سید مرتضی حیدری **سردبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی**

سردبیر: دکتر رضا خدیوی

صاحب امتیاز:
دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
نشانی: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
Email: publications@mui.ac.ir
دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶
مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤول دفتر: گلناز رجبی
تلفن: ۳۶۶۹۴۷۳۷-۰۳۱ **دورنگار:** ۳۷۹۲۲۲۹۱-۰۳۱
Email: jims@med.mui.ac.ir
وب سایت مجله: http://jims.mui.ac.ir

ناشر:
انتشارات وسنا (فرزانگان راداندیش)
Email: farapublications@gmail.com
http://farapub.com
تلفن: ۳۲۲۲۴۳۳۵-۰۳۱
دورنگار: ۳۲۲۲۴۳۸۲-۰۳۱
تیراژ: ۵۰۰ نسخه

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی
۱- دکتر محمد رضا اخلاقی	دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دکتر علی اخوان	استادیار، متخصص پرتودرمانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دکتر ابراهیم اسفندیاری	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی	استاد، فوق تخصص غدد، بیمارستان‌های دانشگاهی مرکز پزشکی کلیولند، آمریکا
۵- دکتر احمد اسماعیل‌زاده	استاد، دکترای تخصصی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۶- دکتر افسون امامی نائینی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۷- دکتر شاهین امامی	گروه بیوشیمی، بیمارستان سن‌آنتونیو، پاریس، فرانسه
۸- دکتر بابک امرا	استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۹- دکتر رضا امین	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، فوق تخصص بیماری‌های ایمونولوژی وآلرژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۱۰- دکتر فریبا ایرجی	استاد، متخصص بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۱- دکتر کن باست	استاد، متخصص ابتکارات درمانی، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
۱۲- دکتر رضا باقریان سرارودی	دانشیار، دکترای تخصصی روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۳- دکتر مجید برکتین	استاد، متخصص روانپزشکی، فلوشیپ نوروسایکیاتری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۴- دکتر فرزین پور فرزاد	دکترای تخصصی زیست شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند
۱۵- دکتر مسعود پورمقدس	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۶- دکتر احمد چیت‌ساز	استاد، متخصص مغز و اعصاب، فلوشیپ بیماری‌های حرکتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۷- دکتر علی حکمت نیا	استاد، متخصص رادیولوژی، فلوشیپ رادیولوژی مغز واعصاب و کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر سید مرتضی حیدری	استاد، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر مجید خیراللهی	دانشیار، دکترای تخصصی ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر مریم راداحمدی	دانشیار، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۳- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۴- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۵- دکتر محمدرضا شریفی	استاد، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۶- دکتر منصور شعله‌ور	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۷- دکتر رسول صالحی	استادیار، دکترای تخصصی ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر مسیح صبوری	استاد، متخصص جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر محمدرضا صفوی	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۰- دکتر خسرو عادلی	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۳۱- دکتر سعید عندلیب جورتانی	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لویس ویل، آمریکا
۳۲- دکتر زیبا فرج‌زادگان	استاد، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۳- دکتر رویا کلیشادی	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۵- دکتر عزیز گهری	استاد، متخصص جراحی پلاستیک، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزونی	استاد، متخصص آسیب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۷- دکتر سید مهدی مدرس‌زاده	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۸- دکتر محمد مردانی	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۹- دکتر عطیه مغیثی	دانشیار، فوق تخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات دیابت و غدد داخلی مارینا، امریکا
۴۰- دکتر مرجان منصوریان	استادیار، دکترای تخصصی اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۱- دکتر محمدرضا نوربخش	استاد، متخصص فیزیوتراپی، دانشگاه جورجیای شمالی، آمریکا
۴۲- دکتر مصطفی هاشمی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
هفته نامه

راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی- پژوهشی

مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان، در Scopus نمایه شده و به صورت ماهنامه، تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می‌گردد. این مجله اقدام به انتشار مقالات علمی در زمینه پژوهش‌های علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های وابسته به آن می‌نماید. مقالاتی در این مجله پذیرفته می‌شوند که علمی- پژوهشی بوده و پیش از این در جای دیگری منتشر نشده و یا حتی به طور همزمان به مجلات دیگر ارسال نگردیده باشند. این مجله مقالات به زبان فارسی شامل انواع پژوهشی اصیل، مروری، گزارش موردی، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را منتشر می‌نماید و بر روی وب سایت مجله به آدرس http://jims.mui.ac.ir قرار می‌دهد. مقالات ارسالی باید در فرمت پیشنهادی مجله ارسال گردند و به دست نوشته‌هایی که در خارج از فرمت ذکر شده در راهنمای نویسندگان ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.

هیأت تحریریه پس از دریافت مقالات اقدام به بررسی مقاله از لحاظ ساختاری و موضوعی می‌نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می‌شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه کاری (بجز روزهای پنج شنبه و تعطیلات رسمی) و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع‌تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۳۰ روز کاری (بجز روزهای پنج شنبه و تعطیلات رسمی) می‌باشد. *لازم به ذکر است داوری و انتشار مقاله در این هفته نامه مستلزم پرداخت هزینه است.* لذا پس از انجام مراحل داوری و پذیرش مقاله و قبل از صدور نامه پذیرش، لازم است نویسندگان محترم فرایند مالی را تکمیل نمایند.

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

نویسندگان محترم پس از آماده سازی دست نوشته مطابق راهنمای نویسندگان، از طریق ثبت نام (Registration) در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی اصفهان به آدرس http://jims.mui.ac.ir، می‌توانند وارد صفحه شخصی خود شده و تمامی بخش‌ها را تکمیل و دست نوشته را ارسال نمایند.

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

- ارسال مقاله منحصرا از طریق ثبت نام در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی انجام می‌شود. لازم است فقط نویسنده مسؤول اقدام به سابمیت مقاله نماید و مقالاتی که توسط سایر نویسندگان یا اشخاص دیگر سابمیت شوند مورد بررسی قرار نخواهند گرفت.

- نویسنده‌ای که برای بار دوم اقدام به ارسال مقاله اصلاح شده خود می‌نماید، حتما باید از طریق صفحه شخصی قبلی خود اقدام نموده و به هیچ عنوان دوباره به عنوان کاربر جدید و با ایمیل جدید در سامانه ثبت نام نکند.

- وارد کردن اسامی تمامی نویسندگان در سامانه و در محل مربوط به وارد کردن اسامی نویسندگان مقاله به همراه کد ORCID، الزامی است.

- پس از ارسال مقاله، تغییر اسامی نویسندگان امکان‌پذیر نمی‌باشد.

- فایل‌هایی که نویسنده در مرحله اولیه ارسال می کنند شامل: (۱) فایل Word دست نوشته (۲) فایل Word صفحه عنوان (۳) فرم تعهدنامه، (۴) فرم مشخصات کامل نویسندگان (Cover letter) است که به ترتیب بایستی آپلود گردند.

- نویسندگان در قسمت ارسال فایل ها، با ارسال یک فایل تعهد نامه که به امضای همه نویسندگان رسیده است، حق انتشار مقاله را به مجله دانشکده پزشکی اصفهان واگذار می‌نمایند. در غیر این صورت مقاله در روند داوری قرار نخواهد گرفت.

- مقالات ارسالی باید دارای فایل مجزا (Cover letter) شامل یک نامه خطاب به سردبیر حاوی عنوان مقاله، اسم، آدرس و ایمیل نویسنده مسؤول، اسامی و ایمیل سایر نویسندگان باشد. در این نامه بایستی به صراحت اعلام گردد که دست نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد.

- در مرحله دوم بعد از این که دست نوشته از نظر همراستایی و فرمت مجله مورد ارزیابی اولیه قرار گرفت و تائیدیه دفتر مجله در خصوص قابل ارجاع بودن آن دست نوشته برای شروع فرایند داوری ارسال گردید، ضروری است ۵۰ درصد کل هزینه به منظور شروع فرآیند داوری به عنوان (Processing fee) بر اساس موارد ذکر شده در بخش هزینه انتشار راهنمای نویسندگان پرداخت گردد. این هزینه غیر قابل برگشت می باشد. سپس فایل مربوط به تصویر اسکن شده فیش پرداختی فقط با نام نویسنده مسؤول از طریق سایت به دفتر مجله ارسال گردد. لازم به ذکر است تنظیم دست نوشته بر اساس فرمت مجله، و پرداخت وجه اولیه فقط جهت ارسال به داوران بوده و دال بر پذیرش آن نمی‌باشد.

نحوه ارایه مقاله

از مؤلفان گرامی تقاضا می‌شود، در ارسال مقالات به نکات زیر توجه فرمایند:

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می شود.

- زبان رسمی مجله، فارسی است و مقالات فقط به زبان فارسی همراه با چکیده انگلیسی قابل پذیرش هستند.

- دست نوشته‌های به زبان‌های غیر از فارسی و ترجمه شده در این مجله منتشر نمی‌شود.

- مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.

- این مجله مقالات شامل انواع اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را در منتشر می‌نماید.

- فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین نیز توسط این مجله انتشار می یابد.

- **مقالات قابل انتشار در مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان شامل موارد زیر می‌باشند.**

الف- مقالات پژوهشی اصیل: مقالات علمی- پژوهشی با حداکثر حجم ۲۵۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.

ب ـ مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

ج- مقالات مروری ـ مقالات مروری (Review Article) از نویسندگان مجرب و صاحب مقالات پژوهشی در زمینه مورد بحث پذیرفته خواهد شد. اصول کلی نگارش مشابه سایر مقاله‌های پژوهشی است. این نوع مقالات با حداکثر ۷۰۰۰ کلمه می‌باشند. در فهرست منابع حداقل ۶ مرجع مورد استفاده می‌بایستی متعلق به نویسنده باشد (با حداقل چهار مقاله از شش مقاله به عنوان نویسنده اول و یا نویسنده مسؤول). برای ارسال مقالات مروری ضروری است که حتما از قبل با سردبیر مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.

د- نامه به سر دبیر- نامه به سردبیر می‌تواند به‌صورت ارایه مشاهدات علمی یا نقد یکی از مقالات چاپ شده در این مجله باشد و با بحثی کوتاه، همراه با درج فهرست منابع نگاشته شود. نامه به سردبیر با حداکثر ۱۰۰۰کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۵ عدد می‌باشد. نقد مقاله برای نویسنده مسؤول مقاله مورد نقد، ارسال خواهد شد و همراه با پاسخ وی، در صورت تصویب شورای نویسندگان به چاپ خواهد رسید.

ه- تحقیقات کیفی- تحقیقات کیفی با حداکثر ۳۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.

ز- گزارش مورد- گزارش‌های موردی شامل گزارش موارد نادر یا جالب است و باید شامل چکیده، مقدمه، گزارش مورد، بحث، نتیجه‌گیری، سپاس‌گزاری و منابع باشد. گزارش مورد با حداکثر ۱۰۰۰کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

تبصره ۱ـ مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

تبصره ۲- ارسال دست نوشته یا مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.

تبصره ۳- مقاله‌های کارآزمایی بالینی پیش از ارسال برای انتشار، بایستی در یکی از مراکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی مانند مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران IRCT به آدرس زیر ثبت شده و کد ثبت آنها به‌همراه مقاله ارسال شود: http://www.irct.ir

- مقالات ارسالی باید دارای بخش‌های ذیل باشند و به دست نوشته‌هایی که خارج از فرمت ذکر شده ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.

- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاقد هرگونه صفحه‌آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری، به صورت یک ستونی، قلم B Zar و سایز ۱۱، قلم عنوان B Zar سایز ۱۱ Bold تهیه شوند. برای تایپ متن خلاصه انگلیسی و رفرنس‌ها از قلم Time New Roman سایز ۱۰ و جهت قلم عنوان لاتین نیز از قلم Time New Roman سایز ۱۰ Bold استفاده شود.

- معادلات باید به صورت خوانا با حروف و علائم مناسب با استفاده از Microsoft Word Equation تهیه شوند. واحدها بر حسب واحد بین‌المللی (SI) و معادلات به ترتیب شماره‌گذاری شوند.

- دست نوشته باید شامل دو فایل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست نوشته (به ترتیب دارای چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع) باشد. تأکید می‌گردد از ارسال فایل‌های متعدد حاوی جداول، تصاویر و غیره خودداری شود.

صفحه عنوان: این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

-ذکر اسامی نویسنده یا نویسندگان با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان به انگلیسی نیز در صفحه عنوان الزامی است.

تبصره ۱- عنوان مقاله معرف محتوای مقاله باشد و از ۲۰ واژه تجاوز نکند.

تبصره ۲- با توجه به سیستم الکترونیک مجله، مقاله مستقیما برای داور ارسال میگردد، لذا توجه شود که در فایل ورد پس از صفحه عنوان، مقاله فاقد اسامی نویسندگان باشد. در غیر این صورت تا اصلاح شدن فایل، ارسال مقاله برای داور متوقف می‌شود.

- چکیده: تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث و واژگان کلیدی باشد. در پایان چکیده مقاله سه الی پنج کلمه کلیدی قرار می گیرد که بایستی تنها با استفاده از راهنمای MeSH از آدرس (http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html) استخراج گردند. چکیده انگلیسی بایستی دقیقاً معادل چکیده فارسی باشد و شامل بخش‌های Keywords, Conclusion ,Findings ,Methods ,Background باشد.

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

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

در صورتی که مطالعه دارای پرسش‌نامه یا چک لیست است، ضمیمه کردن آن لازم است؛ شیوه تأمین روایی مشخص شود و توصیف دقیق فرآیند اجرایی برای رواسازی آن توضیح داده شود .چگونگی تعیین روش‌های مورد استفاده برای تأمین پایایی پرسش‌نامه و گزارش نتایج آزمون‌های آماری به کار گرفته شده جهت تأمین پایایی توضیح داده شود. در مورد پرسش‌نامه‌های استاندارد ذکر نام و مرجع آن کافی است.

- یافته‌ها: این بخش به صورت متن همراه با جدول‌ها، شکل‌ها و نمودارها ارائه می‌گردد. در این بخش فقط یافته‌ها ارائه می‌شود و باید از ذکر دلایل و استدلال‌های مرتبط با آن خودداری گردد. محتوای جداول نباید به صورت کامل در متن ارائه شوند، بلکه کافی است با ذکر شماره جدول، شکل و یا نمودار به آنها در میان متن اشاره شود. جدول‌ها، نمودارها و شکل‌ها هر کدام باید در یک صفحه جداگانه و پس از منابع، در پایان دست‌نوشته به ترتیب آورده شوند. همچنین باید جداول و نمودارها در فایل اصلی دست نوشته، علاوه بر ارجاع در متن، محل قرارگیری آن‌ها نیز جانمایی شده باشند.

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

- جدول‌ها: جداول بدون حاشیه خارجی ارسال گردد. تعداد محدود جدول با توجه به حجم مطالعه و مقاله، همراه با ذکر عنوان آن در بالای جدول مورد قبول خواهد بود. ارسال جداول فقط تحت نرم‌افزار MSWord مورد قبول است. توضیحات اضافی در خصوص محتوای جداول باید به صورت پی‌نوشته و در پایین جدول باشد. جدول‌ها باید در صفحات جداگانه و در پایان دست نوشته (پس از منابع) قرار داده شوند.جدول ها باید دارای زمینه سفید و بدون سایه و ترام باشد. جداول باید توسط نرم‌افزار MS Word و فاقد هرگونه صفحه آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single)، قلم B Zar و سایز ۱۰و قلم متغیرهای هر ستونB Zar و سایز ۱۰ Bold تهیه شوند. برای تایپ کلمات لاتین در جدول از قلمTime New Roman سایز ۹ استفاده شود.

- تصویر و نمودار: تصویر یا نمودار همراه ذکر عنوان آن در زیر و با فرمت JPG قابل قبول است. لازم است هر تصویر با کیفیت ۲۰۰ نقطه در اینچ و محدودیت حجم حداکثر ۵۰۰ کیلو بایت در نظر گرفته شود.

تبصره۱- اگر شکل یا جدولی از مرجع دیگری اخذ شده است، شماره مرجع در آخر عنوان جدول یا شکل نوشته شود و مشخصات مأخذ در بخش مراجع درج شود.

-تقدیر و تشکر: در این بخش تمام افرادی که به نحوی در انجام مطالعه نقش داشته ولی جزء نویسندگان نبوده‌اند مورد تقدیر قرار گیرند؛ از جمله کسانی که کمک‌های فنی، نوشتاری و مالی داده و همچنین سرپرستان و مدیران بخش‌های محل انجام مطالعه که در امر پشتیبانی‌های عمومی در اجرای تحقیق فعالیت داشته‌اند. همچنین ذکر نام سازمان(های) حمایت‌کننده یا تأمین‌کننده مالی پژوهش در این بخش ضروری است.

- در صورتی‌که دست نوشته حاصل از پایان‌نامه دانشجویی باشد حتما بایستی در قسمت تقدیر و تشکر شماره پایان‌نامه مصوب دانشگاه و نیز نام دانشگاه ذکر گردد.

- تبصره۱- ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

Zini F, Basiri Jahromi Sh. Study of fungal infections in patients with leukemia. Iran J Public Health 1994; 23(1-4): 89-103. [In Persian].

(نام نویسندگان با علامت کاما از هم جدا شود. ذکر اسامی نویسندگان تا نفر ششم الزامی است. اگر تعداد نویسندگان بیش از شش نفر باشد، پس از نام نفر ششم، از عبارت "et al." استفاده شود.)

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان کتاب (.) نوبت چاپ (.) محل نشر (:) ناشر (;) سال انتشار (.) p (.) شماره صفحات (.). مثال:

نمونه انگلیسی:

Romenes GJ. Cunningham's manual. 15th ed. New York, NY: Oxford Univ Press; 1987.

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان‌نامه

نام خانوادگی نویسنده (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان پایان‌نامه (فاصله) [مقطع پایان‌نامه] (.) نام شهر، کشور (:) نام دانشکده (،) نام دانشگاه (;) سال انتشار

- منابع به صورت الکترونیکی- مجله الکترونیکی روی اینترنت

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان مقاله (.) نام اختصاری مجله الکترونیکی (فاصله) [online] (سال نشر (و ماه نشر در صورت لزوم) (؛) دوره (شماره) (:) [شماره صفحات یا قاب‌ها] (.) [روز، ماه و سال دسترسی cited] (;) Available from (:) آدرس اینترنتی دسترسی مثال:

Mosharraf R, Hajian F. Occlusal morphology of the mandibular first and second premolars in Iranian adolescents. Inter J Dental Anthropol [Online] 2004; 5: [3 Screens] [cited 2006 Nov 13]; Available from: http://www.jida.syllabapress.com/abstractsijda5.shtml

منابع به صورت صفحه وب

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده [یا شرح پدیدآور] (.) عنوان (.) سال نشر در صورت دسترسی (:) [شماره صفحات یا قاب‌ها] [روز، ماه و سال دسترسی cited] (;) Available from (:) آدرس اینترنتی دسترسی مثال:

Dentsply Co. BioPure (MTAD) Cleanser. [2 screens] [cited 2006 Nov 26]. Available from: www.store.tulsadental.com/catalog/biopure.html

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

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

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

- پس از انتشار، نسخه ای برای نویسنده مسؤول ارسال نخواهد شد و شماره های مجله از طریق سایت برای نویسندگان و خوانندگان قابل دسترسی می‌باشد.

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

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

- هزینه انتشار:

دست‌نوشته در ابتدا از نظر هم‌راستایی با اهداف و تنظیم در چهارچوب مجله مورد ارزیابی اولیه قرار می‌گیرد. در صورت عدم انطباق بلافاصله به نویسنده مسؤول برگشت داده می‌شود.

- این مجله مطابق دستورالعمل ذیل نسبت به اخذ هزینه فرآیند بررسی و پذیرش اقدام می‌نماید.

- برآورد هزینه توسط کارشناسان دفتر مجله محاسبه و از طریق پست الکترونیک برای نویسنده مسئول ارسال می‌گردد.

- شروع فرآیند بررسی صرفاً منوط به پرداخت هزینه اولیه به میزان ۵۰ درصد کل هزینه برآورد شده و ثبت فیش پرداختی در سایت مجله خواهد بود.

نکته مهم: با توجه به این که وجوه واریز شده غیرقابل برگشت می‌باشد، لازم است صرفا پس از دریافت ایمیل هزینه بررسی از طرف دفتر مجله، نویسنده مسؤول نسبت به واریز وجه اقدام کند.

جدول نحوه محاسبه هزینه‌های دریافتی

نوع مقاله	تعداد کلمات مجاز شامل کلیه بخش‌های مقاله، رفرنس‌ها، شکل‌ها و نمودارها (هر شکل برابر ۳۰۰ کلمه محاسبه می‌شود)	هزینه دریافتی* (هزار تومان)	هزینه دریافتی به ازای هر ۵۰۰ کلمه اضافی (هزار تومان)
نامه به سردبیر	۴۰۰	–	–
گزارش مورد	۱۰۰۰	۲۵۰	۱۰۰
کوتاه	۱۰۰۰	۲۵۰	۱۰۰
پژوهشی اصیل	۲۵۰۰	۵۰۰	۱۰۰
پژوهشی اصیل (مطالعات کیفی)	۳۰۰۰	۵۰۰	۱۰۰
مروری	۷۰۰۰	۵۰۰	۱۰۰

برای محاسبه هزینه مقاله، تعداد کل کلمات مقاله (شامل عنوان‌بندی، چکیده فارسی و انگلیسی، متن اصلی، منابع و جداول) با هم جمع می‌گردد. ضمناً به ازای هر نمودار یا تصویر، تعداد ۳۰۰ کلمه به تعداد کلمات مقاله اضافه می‌گردد.

- نویسنده مسؤول باید بعد از دریافت ایمیل پرداخت هزینه از طرف دفتر مجله مبنی بر پرداخت ۵۰ درصد کل هزینه، مبلغ مورد نظر را به شماره حساب ۴۹۷۵۷۶۱۰۰۷ بانک ملت به نام دانشگاه علوم پزشکی اصفهان واریز نماید. برای پرداخت از سایر بانک ها از شماره شبا "IR۵۸۰۱۲۰۰۰۰۰۰۰۰۴۹۷۵۷۶۱۰۰۷" و شماره شناسه "۸۴۱۱۳۰۰۰۰۰۰۰۰۲" استفاده گردد. نام نویسنده مسؤول، شماره مقاله و نوع هزینه بایستی روی فیش واریزی نوشته شود و سپس اسکن فیش با کیفیت بالا و خوانا از طریق سایت، به دفتر مجله ارسال شود.

نکته: درج شماره تماس ضروری (تلفن همراه، تلفن ثابت و ایمیل) نویسنده مسؤول در فایل مشخصات نویسندگان الزامی است.

- در صورت تقاضای "بررسی سریع" (Fast track) زمان بررسی دستنوشته تا تصمیم‌گیری نهایی (پذیرش یا رد مقاله) ۳۰ روز کاری (بجز روزهای پنج شنبه و تعطیلات رسمی) خواهد بود. در این حالت هزینه بررسی به میزان ۵۰ درصد افزایش می‌یابد و نویسنده مسؤول موظف به پرداخت کل هزینه اضافی "بررسی سریع" در ابتدای فرآیند بررسی خواهد بود.

نکته مهم: لازم به ذکر است پرداخت وجه اولیه فقط برای شروع و انجام فرآیند بررسی می‌باشد و تعهدی برای پذیرش مقاله ایجاد نمی‌کند. ضمنا این هزینه غیر قابل بازگشت خواهد بود.

- در صورت پذیرش نهایی ۵۰ درصد هزینه باقیمانده به عنوان هزینه انتشار دریافت خواهد شد.

- درج شماره مقاله، نام نویسنده مسؤول و نوع هزینه (هزینه بررسی یا هزینه پذیرش) روی فیش الزامی است.

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

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

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

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

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

مقایسه‌ی خصوصیات اسکیزوتایپی بین زندانیان وابسته و غیر وابسته به مواد مخدر در زندان شهرستان زرین‌شهر.....۲۸۸
مرجان میرشمشیری، محمدرضا کیان‌مهر

مشخصه‌یابی داربست کامپوزیتی نانوالیاف پلی‌کاپرولاکتون/ ماتریکس خارج سلولی جهت کاربرد در مهندسی بافت.....۲۹۶
سحر قصوری، محسن ستایش‌مهر، اصغر طاهری کفرانی، پریسا دهقانی، علی والیانی

تأثیر تمرین استقامتی در شرایط آلودگی هوا بر بیان ژن‌های PGC-1α و MEF2C میتوکندری بافت عضلانی موش‌های نر نژادWistar.....۳۰۳
علی‌اکبر استکی اورگانی، وحید ولی‌پور ده‌نو، مهدی کارگر فرد، احسان قهرمان‌لو

بررسی پلی‌مورفیسم ژن FcγRIIB در جایگاه rs1050501 و پلی‌مورفیسم ژن FcγRIIIA در جایگاه rs396991 در بیماران مبتلا به لوپوس اریتروماتوز سیستمیک و ارتباط آن‌ها با شاخص فعالیت بیماری.....۳۱۰
منصور کریمی‌فر، هادی کریم‌زاده، زیبا فرج‌زادگان، خسرو اکبری، محمد موسایی‌پور، فرشید فتحی

وقایع بیوشیمیایی و سلولی در آسیب‌های نخاعی: ازپاتوفیزیولوژی تا درمان.....۳۱۶
حوری عدالت

DOI: 10.22122/jims.v37i521.11650 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و هفتم/شماره‌ی ۵۲۱/هفته‌ی اول خرداد ۱۳۹۸

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱/۱۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۲/۷ تاریخ چاپ: ۱۳۹۸/۳/۱

مقایسه‌ی خصوصیات اسکیزوتایپی بین زندانیان وابسته و غیر وابسته به مواد مخدر در زندان شهرستان زرین‌شهر

مرجان میرشمشیری[۱]، محمدرضا کیان‌مهر[۲]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اختلالات شخصیت ممکن است در گرایش افراد به اعتیاد تأثیرگذار باشد. پژوهش حاضر با هدف مقایسه‌ی خصوصیات اسکیزوتایپی زندانیان وابسته و غیر وابسته به مواد مخدر در زندان شهرستان زرین‌شهر انجام گردید.

روش‌ها: ۱۴۵ نفر از زندانیان شهرستان زرین‌شهر، به شیوه‌ی سرشماری انتخاب شدند و به پرسش‌نامه‌ی تجارب و عواطف Oxford-Liverpool (فرم پنج عاملی) (Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences یا O-LIFE) متشکل از پنج خرده مقیاس «آشفتگی شناختی، ناپیروی تکانشی، تجارب ادراکی غیر عادی/ تفکر سحرآمیز، بی‌لذتی درون‌گرایانه و گرایش به انزوا» پاسخ دادند. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های t و Mann-Whitney U در نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: بر اساس آزمون t، تفاوت معنی‌داری از نظر خصوصیات اسکیزوتایپی، بین زندانیان وابسته و غیر وابسته به مواد مخدر وجود داشت ($t = ۳/۰۶$ ،$P < ۰/۰۵۰$). همچنین، بین دو گروه اختلاف معنی‌داری در ابعاد آشفتگی شناختی، ناپیروی تکانشی، تجارب ادراکی غیر عادی/ تفکر سحرآمیز و گرایش به انزوا مشاهده گردید ($P < ۰/۰۵۰$)، اما تفاوت بین گروه‌ها در بعد بی‌لذتی درون‌گرایانه معنی‌دار نبود ($P > ۰/۰۵۰$). نتایج آزمون Mann-Whitney U نیز یافته‌های به دست آمده را تأیید کرد.

نتیجه‌گیری: گرایش به اعتیاد، متأثر از یک عامل نیست و لازم است کارشناسان حوزه‌ی اعتیاد، عوامل محیطی، اجتماعی و روانی افراد وابسته به انواع مواد مخدر را به صورت هم‌زمان مورد بررسی قرار دهند تا در راستای بهبود آنان مؤثرتر عمل نمایند.

واژگان کلیدی: اختلال شخصیت اسکیزوتایپال، ارزیابی شخصیت، اعتیاد، زندان، زندانیان، ایران

ارجاع: میرشمشیری مرجان، کیان‌مهر محمدرضا. **مقایسه‌ی خصوصیات اسکیزوتایپی بین زندانیان وابسته و غیر وابسته به مواد مخدر در زندان شهرستان زرین‌شهر.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۱): ۲۹۵-۲۸۸

مقدمه

به اعتقاد نظریه‌پردازان حوزه‌ی اعتیاد، مواجهه‌ی طولانی مدت با مواد مخدر،ش شرط کافی برای ابتلای افراد به اعتیاد نمی‌باشد (۱). بر اساس نظریه‌ی استعداد اعتیاد، افراد مستعد اگر در معرض مواد مخدر قرار بگیرند، معتاد می‌شوند (۲). متخصصان سه دیدگاه عمده درباره‌ی علل گرایش افراد به اعتیاد ذکر نموده‌اند که عبارت از «در دسترس بودن مواد، بحران‌ها و نابسامانی‌های اجتماعی و آمادگی‌های روانی و ویژگی‌های شخصیتی افراد» می‌باشد (۳).

طبق دیدگاه سوم، شیوه‌ی درک و پردازش محرک‌های حسی که چگونگی ادراک و واکنش افراد نسبت به محرک‌های محیطی را شکل می‌دهد، مهم‌ترین عوامل روانی روی آوردن افراد به اعتیاد محسوب می‌شود (٤). به عبارت دیگر، اعتیاد را می‌توان یک بیماری جسمانی- روانی- اجتماعی در نظر گرفت که زمینه‌های پیش‌اعتیادی زیادی در شکل‌گیری آن نقش دارد (۵). یکی از این زمینه‌ها، ابتلای افراد به انواع اختلالات شخصیت می‌باشد که کمتر مورد توجه قرار گرفته است. شواهد نشان می‌دهد که اختلالات شخصیت، بر گرایش افراد به مصرف مواد مخدر تأثیر می‌گذارد. به عنوان مثال، پژوهشگران تأیید نموده‌اند که بروز برخی اختلالات از جمله افسردگی، اضطراب، سطح پایین تحمل استرس، تصویر ذهنی منفی از خود و فقدان شایستگی، احتمال گرایش به مصرف مواد را افزایش می‌دهد (٦). سبک پردازش حسی افراد مبتلا به اختلالاتی مانند اسکیزوفرنی و افسردگی در مقایسه با افراد سالم متفاوت است (٤) و محققان اعتقاد دارند که این

۱- استادیار، گروه روان‌شناسی و علوم تربیتی، دانشگاه پیام نور، اصفهان، ایران

۲- پژوهشگر، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: مرجان میرشمشیری

Email: sham_m92@yahoo.com

تفاوت‌ها موجب می‌گردد شیوع سوء مصرف آمفتامین و مت‌آمفتامین در بیماران مبتلا به اختلالات روان‌پزشکی بیشتر از سایر افراد جامعه باشد (۷). آنان مهم‌ترین بیماری روان‌پزشکی در میان سوء مصرف‌کنندگان این دو ماده را اختلال دوقطبی دانستند. همچنین، از آن‌جایی که رابطه‌ی نزدیکی میان سوء مصرف مواد روانگردان و بیماری‌های روان‌پزشکی وجود دارد و با توجه به همپوشی بین علایم ناشی از مصرف مواد روانگردان و علایم ناشی از بیماری‌های روان‌پزشکی، مطالعات در این زمینه می‌تواند به تشخیص بیماران با علایم مشابه کمک نماید (۷).

اختلال شخصیت اسکیزوفرنی‌گونه، از جمله اختلالات شخصیتی است که افراد مبتلا به آن دارای پردازش‌های ذهنی عجیب و غریب، تفکر جادویی، ناامنی و ناراحتی اجتماعی شدید هنگام برقراری روابط نزدیک با دیگران، تحریف‌های شناختی و ادراکی غیر معمول، اعتقادات و ایده‌های ارجاعی و مرجع، رفتارهای عجیب و غریب، گفتارهای بی‌مایه و ضعیف، عاطفه‌ی نامناسب و سوء ظن می‌باشند (۸). مشابهت‌هایی بین برخی از این حالات و حالات افراد پس از مصرف مواد مخدر وجود دارد. اغلب تحقیقاتی که در زمینه‌ی اختلال شخصیت اسکیزوفرنی‌گونه صورت گرفته است، سه عامل را مورد سنجش قرار می‌دهد که این عوامل اسکیزوتایپی در راستای علایم سه‌گانه‌ی اسکیزوفرنی قرار می‌گیرد. نخستین عامل، به عقاید و ادراک منحرف یا عقاید و تجارب نابهنجار مربوط می‌شود که شامل شکل غیر بالینی و خفیف برخی از علایم مثبت روان‌پریشی مانند توهم و هذیان می‌باشد. دومین عامل اسکیزوتایپی، شکل غیر بالینی نارسایی‌های شناختی مانند انسداد فکر و مشکلات توجهی است که در ترکیب با یکدیگر، باعث افزایش اضطراب اجتماعی می‌شود. سومین عامل، بی‌لذتی درون‌گرایانه می‌باشد که شکل خفیف و غیر بالینی نشانه‌شناسی منفی روان‌پریشی همچون کناره‌گیری اجتماعی و ناتوانی در تجربه‌ی لذت است. علاوه بر عوامل ذکر شده، عامل چهارمی تحت عنوان «رفتار غیر اجتماعی» وجود دارد که ماهیت ناهمگن اسکیزوتایپی را بهتر و بیشتر نشان می‌دهد (۹).

جهانگرد و همکاران در پژوهش خود، تأثیر تفکرات اسکیزوفرنی‌گونه با سوء مصرف آمفتامین و مت‌آمفتامین را تأیید نمودند. آمفتامین و مت‌آمفتامین مواد صناعی دست‌سازی هستند که ابتدا به عنوان دارو مورد مصرف قرار گرفتند، اما به تدریج به علت اثرات مقلد سمپاتیک، به عنوان مواد روانگردان گسترش یافتند (۷). محمدزاده و سهرابی به این نتیجه رسیدند که رابطه‌ی مثبت و معنی‌داری بین ابعاد چهارگانه‌ی اسکیزوتایپی با عنوان ناتوانی در کسب لذت بدنی، ناتوانی در کسب لذت اجتماعی، انحراف ادراکی و اندیشه‌پردازی سحرآمیز با آمادگی برای توهم وجود دارد. مواد مخدر این توهم را ایجاد می‌نماید (۱۰). Keeley و همکاران نیز تأکید کردند که همپوشانی علایم اسکیزوتایپی با علایم وسواس اجباری، موجب وخیم‌تر شدن وضعیت افراد و حتی ایجاد مشکلاتی می‌گردد که ممکن است ناشی از این همایندی و نه خود اختلال باشد (۱۱).

اعتیاد، یکی از رفتارهای مبتنی بر وسواس اجباری به شمار می‌رود. در برخی موارد نیز اسکیزوتایپی ممکن است پیش‌درامدی بر ایجاد یک سندرم بالینی مهم‌تر مانند اسکیزوفرنی و سایر اختلالات این طیف همچون اختلال شخصیت اسکیزوتایپال (Schizotypal personality disorder یا STPD) و اسکیزوئید باشد (۱۰). پژوهشگران دریافتند که شیوع سوء مصرف سیگار هم در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و هم در بیماران دیگر روان‌پزشکی نسبت به جمعیت عمومی، به طور چشم‌گیری بالاتر است. در کنار مصرف سیگار، باید به سوء مصرف و اعتیاد به مواد دیگر از جمله مواد مخدر توجه داشت. آنان به این نتیجه رسیدند که به دلیل مشکلات شناختی، انگیزشی و اجتماعی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی، درمان سوء مصرف سیگار مشکل‌تر است و به برنامه‌های حمایتی، انگیزشی و نظارت شده‌ی بیشتری نیاز دارد (۱۲). محققان حوزه‌ی اعتیاد تصریح نمودند، اشخاصی که درماندگی اجتماعی و ناایمنی‌های شدید را تجربه می‌کنند، مستعد مصرف مواد افیونی خواهند بود (۱۳).

یکی از مشکلات مهم در تشخیص و درمان اختلالات روان‌پزشکی، همراهی آن با سوء مصرف مواد است. با توجه به شیوع بالای مصرف مواد در بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های اعصاب و روان، لزوم توجه به مصرف مواد هم‌زمان با مشکلات روان‌پزشکی در شرح‌حال و درمان بیماران، اهمیت فراوانی دارد. از سوی دیگر، با توجه به شیوع اختلالات روان‌پزشکی در حدود یک سوم افرادی که جهت ترک مواد مخدر مراجعه می‌کنند، باید تشخیص هم‌زمان اختلال روان‌پزشکی را مد نظر قرار داد تا ترک مواد با ضریب موفقیت بالایی همراه باشد (۱۴). به دلیل اهمیت تأثیر اختلالات شخصیت بر گرایش افراد به اعتیاد، پژوهش حاضر با هدف مقایسه‌ی نشانه‌های اسکیزوتایپی بین زندانیان وابسته و غیر وابسته به مواد مخدر انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه، توصیفی از نوع علی- مقایسه‌ای بود و جامعه‌ی آماری آن را کلیه‌ی زندانیان شهرستان زرین‌شهر (واقع در استان اصفهان) در سال ۱۳۹۶ تشکیل دادند. به دلیل تعداد محدود این زندانیان، گروه نمونه با جامعه برابر و متشکل از ۱۴۵ نفر بود. بیشتر نمونه‌ها مذکر بودند و دو گروه با تست اعتیاد مثبت و منفی را تشکیل دادند. پژوهشگر پس از مجاب نمودن مسؤولان زندان در راستای اهداف

تحقیق و کسب موافقت آن‌ها با پذیرش این کـه اطلاعـاتی راجـع بـه علل ارتکاب جرم و سـوابق زنـدانیان در اختیـار محقـق قـرار نگیـرد، پرسش‌نامه‌ها را به دو گروه ارایه نمود و پـس از پاسـخدهی، آن‌هـا را جمع‌آوری کرد و مورد تجزیه و تحلیل قرار داد.

فرم پنج عاملی پرسش‌نامه‌ی تجارب و عواطـف (Oxford-Liverpool Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences یا O-LIFE) ابزار جمع‌آوری داده در این پژوهش بود. این مقیاس ابعـاد پنج‌گانه‌ی اسکیزوتایپی مشتمل بر آشفتگی شـناختی، نـاپیروی تکانشـی، تجارب ادراکی غیر عادی یـا تفکـر سـحرآمیز، بی‌لـذتی درون‌گرایانـه و گـرایش بـه انـزوا را در برمی‌گیـرد و دارای ٦٩ سـؤال می‌باشـد کـه بـه صورت دو گزینه‌ای بلی و خیـر درجـه‌بنـدی می‌شـود (١٥). یعقـوبی و محمـدزاده ضـریب پایـایی کـل پرسـش‌نامه را بـه روش بازآزمـایی در فاصله‌ی چهار هفته، ٠/٨٧ و ضریب پایایی خـرده مقیاس‌هـای آشـفتگی شناختی، ناپیروی تکانشی، تجارب ادراکی غیر عادی یا تفکر سـحرآمیز، بی‌لذتی درون‌گرایانه و گرایش به انزوا را به ترتیـب ٠/٥٧، ٠/٧٣، ٠/٥٦، ٠/٧٥ و ٠/٥٨ گزارش نمودند (٩). تمام ضـرایب در سـطح $P < ٠/٠٠١$ معنی‌دار بود. روایی پرسش‌نامه نیز به شیوه‌ی اجرای هم‌زمان بـا مقیـاس شخصیتی اسکیزوتایپی و محاسبه‌ی ضریب همبسـتگی Pearson، ٠/٨٩ به دست آمد. در تحقیق حاضر، ضریب Cronbach's alpha بـرای کـل پرسش‌نامه و زیرمقیاس‌های آن محاسبه گردید (جدول ١).

در نهایت، داده‌ها با استفاده از آزمون‌های t و Mann-Whitney U در سـطح معنـی‌داری $P < ٠/٠٥٠$ در نـرم‌افـزار SPSS نسـخه‌ی ٢٠ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) مـورد تجزیـه و تحلیل قرار گرفت.

جدول ١. ضرایب Cronbach's alpha کل پرسش‌نامه و خرده مقیاس‌های آن

ابعاد اسکیزوتایپی	شماره‌ی سؤالات	ضریب Cronbach's alpha
آشفتگی شناختی	١-١۴	٠/٨١
ناپیروی تکانشی	١٥-٣١	٠/٧١
تفکر سحرآمیز	٣٢-۴٧	٠/٨١
بی‌لذتی درون‌گرایانه	۴٨-۶۴	٠/٥۶
گرایش به انزوا	۶٥-۶٩	٠/٥٩
کل	١-۶٩	٠/٨٩

یافته‌ها

در ایـن مطالعـه، میـانگین سـنی کـل افـراد شـرکت کننـده برابـر ٨/١٦ ± ٣٢/٠١ سـال بـود. سـایر ویژگـی‌هـای جمعیـت‌شـناختی آزمـودنی‌هـا در جـدول ٢ آمـده اسـت. بـر ایـن اسـاس، بیشـتر مشارکت‌کنندگان دارای تحصیلات مقطع متوسـطه بودنـد و بیشـترین فراوانی شغلی در هر دو گروه، در مقوله‌ی مشاغل آزاد بود.

جدول ٢. فراوانی میزان تحصیلات، شغل و وضعیت تأهل در گروه‌های مورد بررسی

متغیر	تعداد	
	وابسته به مواد	غیر وابسته به مواد
تحصیلات		
ابتدایی	١۴	۵
متوسطه	۵۴	١٣
دیپلم	٢٧	١۶
کاردانی	۴	٣
کارشناسی	٢	٧
کل	١٠١	۴۴
شغل		
آزاد	۶٠	٢۵
فنی	٢٣	١٣
هنرمند	۴	٠
راننده	١٠	۴
جویای کار	۴	٢
وضعیت تأهل		
مجرد	۶٨	١٩
متأهل	٣٣	٢۵

اغلـب نمونـه‌ها مجـرد بودنـد و در موقعیـت ازدواج و زنـدگی مشترک زناشویی قرار نداشتند. تعداد افراد متأهـل مبـتلا بـه مـواد نیـز قابل ملاحظه بود. آزمون Independent t به منظـور مقایسـه‌ی ابعـاد اسکیزوتایپی دو گروه وابسته و غیر وابسته به مواد استفاده گردیـد کـه نتایج آن در جدول ٣ ارایه شده است.

بر اساس داده‌های جدول ٣، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وابسـته و غیر وابسته به مواد مخدر از نظـر ویژگـی‌هـای اسـکیزوفرنی‌گونـه وجـود داشت ($t = ٣/٠۶$، $P = ٠/٠٠٣$). همچنین، در خرده مقیـاس‌هـای آشـفتگی شناختی، ناپیروی تکانشـی و تفکـر سـحرآمیز در سـطح $P < ٠/٠١٠$ و در خرده مقیاس گرایش به انزوا در سطح $P < ٠/٠٥٠$ بین دو گـروه اخـتلاف معنی‌داری مشاهده گردید، اما در خرده مقیاس بی‌لـذتی درون‌گرایانـه بـین گروه وابسته به مواد مخدر و افراد سالم، تفاوت معنی‌داری وجـود نداشـت. برای اطمینان بیشتر به یافتـه‌ها، آزمـون Mann-Whitney U نیـز بـر روی داده‌ها انجام شد و نتایج مشابهی را نشان داد (جدول ٤).

یافته‌های جـدول ٤ نشـان داد کـه تفـاوت معنـی‌داری بـین دو گـروه وابسته و غیر وابسته به مواد مخدر از نظر ویژگی‌های اسکیزوفرنی‌گونـه بـا Mann-Whitney U = ١٥٤١ در سطح $P < ٠/٠١$ وجود داشت.

جدول ۳. نتایج آزمون Independent t برای مقایسه‌ی دو گروه مورد بررسی

خصوصیات اسکیزوتایپی	گروه	میانگین	آزمون Levene		t	درجه آزادی	مقدار P
			آماره F	مقدار P			
آشفتگی شناختی	وابسته به مواد	۸/۷۳	۰/۰۱۸	۰/۸۹۴	۲/۷۷	۱۴۳	۰/۰۰۶
	غیر وابسته به مواد	۶/۹۳					
ناپیروی تکانشی	وابسته به مواد	۱۰/۵۱	۱/۳۷۵	۰/۲۴۳	۳/۰۹	۱۴۳	۰/۰۰۳
	غیر وابسته به مواد	۸/۶۶					
تفکر سحرآمیز	وابسته به مواد	۹/۳۶	۰/۰۱۹	۰/۸۹۲	۲/۸۲	۱۴۳	۰/۰۰۶
	غیر وابسته به مواد	۷/۳۴					
بی‌لذتی درون‌گرایانه	وابسته به مواد	۹/۵۰	۰/۰۰۷	۰/۹۳۴	۰/۲۲	۱۴۳	۰/۸۲۵
	غیر وابسته به مواد	۹/۳۹					
گرایش به انزوا	وابسته به مواد	۳/۱۱	۰/۰۸۱	۰/۷۷۶	۲/۱۷	۱۴۳	۰/۰۳۱
	غیر وابسته به مواد	۲/۵۲					
کل	وابسته به مواد	۴۱/۲۲	۰/۱۶۶	۰/۶۸۴	۳/۰۶	۱۴۳	۰/۰۰۳
	غیر وابسته به مواد	۳۴/۸۴					

همچنین، در خرده مقیاس‌های آشفتگی شناختی، ناپیروی تکانشی و تفکر سحرآمیز در سطح $P < ۰/۰۱۰$ و در خرده مقیاس گرایش به انزوا در سطح $P < ۰/۰۵۰$ بین دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهد شد، اما تفاوت بین گروه وابسته به مواد مخدر و گروه سالم در خرده مقیاس بی‌لذتی درون‌گرایانه، معنی‌دار نبود.

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وابسته و غیر وابسته به مواد مخدر از نظر ویژگی‌های اسکیزوفرنی‌گونه وجود دارد. در خرده مقیاس‌های آشفتگی شناختی، ناپیروی تکانشی، تجارب ادراکی غیر عادی یا تفکر سحرآمیز و گرایش به انزوا نیز بین دو گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده گردید و فرض صفر مبنی بر عدم وجود تفاوت بین دو گروه رد می‌شود، اما در خرده مقیاس بی‌لذتی درون‌گرایانه، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه نبود و فرض صفر مبنی بر عدم وجود تفاوت بین خصوصیت اسکیزوتایپی در این خرده مقیاس بین دو گروه تأیید شد. این یافته‌ها حاکی از آن است که زندانیان وابسته به مواد مخدر، از اختلالات شخصیتی اسکیزوتایپی‌گونه‌ی خاصی رنج می‌برند که آنان را برای گرایش به انواع مواد مخدر آماده می‌سازد و آشفتگی شناختی، ناپیروی تکانشی، تفکر سحرآمیز و گرایش به انزوا از جمله این اختلالات می‌باشد.

جدول ٤. نتایج آزمون Mann-Whitney U برای مقایسه‌ی دو گروه آزمودنی

خصوصیات اسکیزوتایپی	گروه	میانگین رتبه‌ها	Mann-Whitney U	مقدار P
آشفتگی شناختی	وابسته به مواد	۷۸/۸۶	۱۶۳۰	۰/۰۱۰
	غیر وابسته به مواد	۵۹/۵۵		
ناپیروی تکانشی	وابسته به مواد	۸۰/۳۸	۱۴۷۷	۰/۰۰۱
	غیر وابسته به مواد	۵۶/۰۷		
تفکر سحرآمیز	وابسته به مواد	۷۹/۵۶	۱۵۵۹/۵	۰/۰۰۴
	غیر وابسته به مواد	۵۷/۹۴		
بی‌لذتی درون‌گرایانه	وابسته به مواد	۷۲/۸۶	۲۲۰۸	۰/۹۵۲
	غیر وابسته به مواد	۷۳/۳۲		
گرایش به انزوا	وابسته به مواد	۷۸/۱۳	۱۷۰۴	۰/۰۲۳
	غیر وابسته به مواد	۶۱/۲۳		
کل	وابسته به مواد	۷۹/۷۴	۱۵۴۱	۰/۰۰۳
	غیر وابسته به مواد	۵۷/۵۲		

لازم به ذکر است که به دلیل طرح توصیفی- پیمایشی مطالعه و عدم امکان کنترل عوامل مخدوشگر به دلیل محدودیت‌های خاص انجام چنین تحقیقاتی در محیط زندان‌های کشور، این نتایج را باید با احتیاط مد نظر قرار داد؛ اگرچه پژوهش‌های مختلف به طور مستقیم و یا غیر مستقیم بر آن صحه گذاشته‌اند.

محمدزاده و سهرابی در مطالعه‌ی خود به این نتیجه رسیدند که اندیشه‌پردازی سحرآمیز و انحراف ادراکی به ترتیب بیشترین سهم را در پیش‌بینی آمادگی برای توهم دارد. توهم حالتی است که با مصرف برخی از انواع مواد مخدر در فرد ایجاد می‌شود (۱۰). اندیشه‌پردازی سحرآمیز نیز که برخی نشانه‌های شخصیت اسکیزوتایپی مانند باور به خرافات، باورهای انتساب و اشتغال‌های ذهنی عجیب و غریب را بازنمایی می‌کند، مهم‌ترین ویژگی شخصیت اسکیزوتایپی را تشکیل می‌دهد (۱۶) که با برخی حالات افراد پس از مصرف مواد مخدر مشابهت‌هایی دارد. نتایج تحقیقات نشان داده است که وابستگی به مواد افیونی و در کنار آن وجود سایر اختلالات روان‌پزشکی همچون افسردگی، اضطراب، اسکیزوفرنی و اختلالات شخصیتی، باعث مقاومت در درمان و بازگشت دوباره‌ی بیماری می‌شود (۱۸-۱۷) که این نتایج با یافته‌های بررسی حاضر همخوانی داشت. نتایج پژوهش Regier و همکاران نشان داد که حداقل ۲۰ درصد افراد با تشخیص بیماری روانی شدید و دایمی، مواد مصرف می‌کنند و حدود ۵۰ درصد آنان در طول زندگی تجربه‌ی مصرف مواد را دارند (۱۹).

میزان اختلال مصرف مواد به تفکیک تشخیص‌های روان‌پزشکی شامل اختلالات خلقی ۱۹/٤ درصد، اختلالات اضطرابی ۱۱/۹ درصد، اسکیزوفرنی ۲۷/۵ درصد، اختلالات شخصیتی ٤۲/۰ درصد و سایر اختلالات روانی ۱٤/۷ درصد می‌باشد (۲۰). برخی مطالعات شیوع اختلالات مصرف مواد در بیماران عمومی را ۲۵ تا ۵۰ درصد گزارش کرده‌اند (۲۱). این میزان برای جمعیت بیماران روان‌پزشکی ۵۰ تا ۷۵ درصد عنوان گردید (۲۰). همچنین، نتایج تحقیقی نشان داد که مردان معتادی که در مجتمع‌های معتادان گمنام شرکت می‌کنند، در مقایسه با معتادانی که در این جلسات شرکت نمی‌کنند، دارای ویژگی‌های شخصیتی متفاوتی می‌باشند (۲۲). متخصصان حوزه‌ی اعتیاد به این نتیجه دست یافتند که شیوع سوء مصرف سیگار هم در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و هم در بیماران روان‌پزشکی دیگر نسبت به جمعیت عمومی به طور چشم‌گیری بالاتر است، اما بین این دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. همچنین، به دلیل وجود مشکلات شناختی، انگیزشی و اجتماعی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی، درمان سوء مصرف سیگار مشکل‌تر است و نیاز به برنامه‌های حمایتی، انگیزشی و نظارت شده‌ی مستمر دارد (۱۲). بنابراین، لازم است که در کنار درمان افراد مبتلا به اختلالات مصرف مواد، اختلالات شخصیتی آنان نیز تشخیص داده شود و درمان مناسب صورت گیرد. اهمیت تشخیص و درمان اختلالات روان‌پزشکی و مصرف مواد در پژوهش حسینی و همکاران به صورت مواردی بیان شده که در ادامه آمده است (۱٤). الف. علایم هیجانی می‌تواند موجب افزایش مصرف الکل، داروها و هر دو به منظور خوددرمانی و برانگیختگی شود (۲٤-۲۳). ب. عدم شناسایی گستره‌ی مشکلات روان‌پزشکی در مصرف‌کنندگان مواد و بیماران مبتلا به اختلالات روان‌پزشکی که مصرف مواد دارند، تلاش‌های درمانی را با شکست مواجه می‌سازد (۲۵). ج. تشخیص‌های توأم در موقعیت‌های بالینی، می‌تواند در تصمیم‌گیری و اتخاذ تدابیر درمانی مفید باشد و در نهایت این که چنین افرادی از درمان معمول روان‌پزشکی با برنامه‌های کنترل سوء مصرف مواد نتیجه‌ای نمی‌گیرند (۲٦).

نتایج مطالعات نشان داده است که مصرف مزمن متامفتامین، اغلب باعث بروز اختلال روانی شدید یا سایکوز مرتبط با آن (مشابه اختلال اسکیزوفرنی) می‌شود. بنابراین، رابطه‌ی اختلال مصرف مواد و اختلال شخصیت اسکیزوتایپی، یک رابطه‌ی دو سویه است. از یک طرف اختلال شخصیت اسکیزوتایپی در گرایش فرد به مواد مخدر تأثیر دارد و از سوی دیگر، مصرف مواد مخدر منجر به بروز اختلالات روانی شدیدی مشابه با اختلال اسکیزوفرنی می‌شود. محققان، همبستگی معنی‌داری بین مؤلفه‌های سهولت تحریک، حساسیت زیبایی‌شناختی و ناگویی خلقی را با روی آوردن به اعتیاد گزارش کردند (۷). پژوهش‌های مشابه نیز خودتمایزیافتگی و مؤلفه‌های جایگاه من و واکنش‌پذیری عاطفی و همچنین، ناگویی خلقی و مؤلفه‌ی دشواری در تشخیص احساسات را از جمله عوامل پیش‌بینی‌کننده‌ی گرایش دانشجویان به اعتیاد دانستند (۲۷). سایر مطالعات گرایش به اعتیاد را در نتیجه‌ی تناقض به وجود آمده در فرایند شناختی قشر فرونتال و پردازش‌های هیجانی و احساسی شکل یافته در قشر لیمبیک می‌دانند (۱۳).

با توجه به این که گروه آزمودنی تحقیق حاضر را افرادی تشکیل دادند که در زندان به سر می‌بردند و هر یک جرمی را مرتکب شده بودند، اطلاعات بیشتری مورد نیاز است تا اثر واسطه‌ای هر یک از این متغیرها به طور دقیق‌تر تعیین گردد. همچنین، لازم است وجود سایر اختلالات روان‌پزشکی در بین زندانیان مورد توجه و بررسی قرار گیرد. به عنوان مثال، نتایج پژوهش‌های صورت گرفته در رابطه با علل اعتیاد زنان زندانی نشان داد که عواملی همچون سابقه‌ی مصرف مواد در خانواده، نوع منطقه‌ی محل سکونت، تنش در زندگی و ارتباط با دوستان معتاد، از جمله عوامل گرایش این زنان به اعتیاد می‌باشد (۲۸). نکته‌ی مهم در رابطه با این افراد، پیامدهای حاصل از اعتیاد مانند اشتغال به کار در مشاغل پایین و کم‌درامد، ارتکاب

انحرافات اجتماعی، نامناسب شدن روابط خانوادگی، مشکلات جسمی و روحی و مجازات زندان به دنبال انجام انحرافات اجتماعی است. این پیامدها در رابطه با افراد زندانی دچار همپوشی اختلال شخصیت و ابتلا به مواد مخدر نیز مطرح می‌باشد. از آن‌جایی که رابطه‌ی نزدیکی بین سوء مصرف مواد روان‌گردان و اختلالات روان‌پزشکی وجود دارد و با توجه به همپوشانی بین علایم ناشی از مصرف این مواد و علایم اختلالات روانی، انجام مطالعات بیشتر در این زمینه می‌تواند کمک بسزایی در راستای تشخیص در بدو ورود بیماران با علایم مشابه نماید (۷). اهمیت این امر ناشی از آن است که نشانگان اختلالات شخصیت نه تنها در افراد بیمار، بلکه در افراد سالم نیز در سطحی پایین‌تر از آستانه‌ی بالینی قابل مشاهده است (۳۰-۲۹). بنابراین، لازم است که توجه و مراقبت ویژه‌ای به عمل آید تا بسترهای لازم جهت پیشگیری از اعتیاد برای این افراد فراهم گردد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش به صورت آزاد و بدون حمایت مالی از هیچ مؤسسه‌ای به انجام رسید. بدین وسیله از آقای علیرضا ملکی که مساعدت فراوانی در انجام پژوهش حاضر نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

References

1. Maltby J, Day L. Should never the twain meet? Integrating models of religious personality and religious mental health. Pers Individ Dif 2004; 36(6): 1275-90.
2. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry. Trans. Rezaei F. Tehran, Iran: Arjmand Publications. 2008. [In Persian].
3. Nezafat Takleh S, Nadrmohammadi M. The relationship between coping strategies and perceived stress with psychological well-being among children of drug- addicted parents. J curr Res Sci 2016; 5(2): 923-28. [In Persian].
4. Abolghasemi A, Ahmadi M, Kiamarsi A. The relationship of metacognition and perfectionism with psychological consequences in the addicts. J Res Behave Sci 2007; 5(2): 73-9. [In Persian].
5. Galanter M. Innovations: Alcohol and drug abuse: Spirituality in Alcoholics Anonymous: A valuable adjunct to psychiatric services. Psychiatr Serv 2006; 57(3): 307-9.
6. Kurdmirza Nikozadeh E. Understanding addiction: Substance, brain, behavior. Tehran, Iran: Elmi-Farhangi Publications; 2009. [In Persian].
7. Jahangard L, Haghighi M, Mahmoudi Akhzar K, Seifrabei MA, Ahmadpanah M. Evaluating Amphetamine and methamphetamine abuse frequency in hospitalized patients of the psychiatric ward of Farshchian Hospital in Hamadan city. Sci J Hamdan Univ Med Sci 2017; 24(1): 80-5. [In Persian].
8. Bieling PJ, McCabe RE, Antony MM. Cognitive-behavioral therapy in groups. New York, NY: Guilford Press; 2006. Khodayarifard M, Abedini, Y. Tehran University Publication 2009. (In Persian).
9. Yaghoubi H, Mohammadzadeh A. Validation of the Oxford- Liverpool inventory of feelings and experiences (O-LIFE) questionnaire. Zahedan J Res Med Sci 2012; 14(9): 24-9.
10. Mohammadzadeh A, Sohrabi F. The explanation of predisposition to hallucinations based on positive and negative schizotypy in nonclinical sample. Journal of Clinical Psychology Studies 2018; 8(31): 53-66. [In Persian].
11. Keeley ML, Storch EA, Merlo LJ, Geffken GR. Clinical predictors of response to cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder. Clin Psychol Rev 2008; 28(1): 118-30.
12. Ziaaddini H, Kheradmand A, Vahabi M. Prevalence of cigarette smoking in schizophrenic patients compared to other hospital admitted psychiatric patients. Addict Health 2009; 1(1): 38-42.
13. Mohammadi Mosanan K, Farhadi MH, Farhoudian A, Fallahi Khoshknab M. The role of the brain's emotional system in addiction: The perspective of neurodevelopment. Proceedings of the 4th Iran Neuroscience Symposium; 2009 Nov 3-5; Tehran, Iran. [In Persian].
14. Hosseini S, Zarghami M, Moosavi S, Nateghi G, Masoudzadeh A. Study on the simultaneity of the substance abuse with psychiatric disorder in referred outpatients to psychiatry clinic of Zare Hospital for period of one year. J Mazandaran Univ Med Sci 2008; 18(67): 67-74. [In Persian].
15. Mason O, Claridge G, Jackson M. New scales for the assessment of schizotypy. Pers Individ Dif 1995; 18(1): 7-13.
16. Rawlings D, Claridge G, Freeman JL. Principal components analysis of the Schizotypal Personality Scale (STA) and the Borderline Personality Scale (STB). Pers Individ Dif 2001; 31(3): 409-19.
17. Gastfriend DR. When a substance use disorder is the cause of treatment resistance. Pollack MH, Otto MW, Rosenbaum JF. Challenges in clinical practice: Pharmacologic and psychosocial strategies. New York, NY: Guilford Press; 1996.
18. Pani PP, Trogu E, Contu P, Agus A, Gessa GL. Psychiatric severity and treatment response in a comprehensive methadone maintenance treatment program. Drug Alcohol Depend 1997; 48(2): 119-26.
19. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. JAMA 1990; 264(19): 2511-8.
20. Miller NS. Addiction psychiatry: Current diagnosis and treatment. New York, NY: Wiley-Liss; 1995.

21. Miller NS. The principles and practice of addictions in psychiatry. Philadelphia, PA: Saunders; 1997.
22. Erfani N, Poursina M. Comparison of the personality profiles of inmate anonymous and non-anonymous male addicts. Research on Addiction 2013; 7(25): 73-88. [In Persian].
23. Abraham HD, Fava M. Order of onset of substance abuse and depression in a sample of depressed outpatients. Compr Psychiatry 1999; 40(1): 44-50.
24. Broome KM, Flynn PM, Simpson DD. Psychiatric comorbidity measures as predictors of retention in drug abuse treatment programs. Health Serv Res 1999; 34(3): 791-806.
25. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Edlund MJ, Frank RG, Leaf PJ. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. Am J Orthopsychiatry 1996; 66(1): 17-31.
26. Salimi H, Alipour G, Miri N, Kermanshahi F. Investigation of the correlation between sensory processing sensitivity and alexithymia with tendency to addiction in dormitory resident female students of Qazvin University of Medical Sciences, Iran. Qom Univ Med Sci J 2017; 11(1): 68-78. [In Persian].
27. Akbari Booreng M, Mohtashaminia S, Salarifar MH. Determination of the tendency to addiction according to self-differentiation and alexithymia in university students. Police Med 2017; 6(2): 151-60. [In Persian].
28. Danesh P, Maleki A, Niazi Z. Ground theory about the addictioncauses of the addicted women in jail of central prison of Isfahan. Journal of Studies of Socio-Cultural Development 2013; 1(4): 125-45. [In Persian].
29. Linscott RJ, van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: On the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. Psychol Med 2013; 43(6): 1133-49.
30. David AS. Why we need more debate on whether psychotic symptoms lie on a continuum with normality. Psychol Med 2010; 40(12): 1935-42.

DOI: *10.22122/jims.v37i521.11650* *Published by Vesnu Publications*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 37, No. 521, 1st Week, June 2019**

Received: 06.04.2018 Accepted: 27.04.2018 Published: 22.05.2018

Comparison of Schizotypal Personality Characteristics among Addicted and Non-addicted Prisoners in Zarrin Shahr Prison, Iran

Marjan Mirshamshiri[1], Mohammad Reza Kianmehr[2]

Original Article

Abstract

Background: Personality disorders may affect people's tendency to addiction. The purpose of this study was to compare the schizotypal personality characteristics between addicted and non-addicted people in Zarrin Shahr prison, Iran.

Methods: A total of 145 prisoners in Zarrin Shahr prison were selected using census method, and responded to the Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences (O-LIFE) questionnaire. This questionnaire includes five factors of cognitive disorganization, impulsive nonconformity, unusual experiences/magical thinking, tendency to isolation, and introversive anhedonia. Data were analyzed using Student's t and Man-Whitney U tests via SPSS software.

Findings: Based on the Student's t test, considering schizotypal personality characteristics, there was a significant difference between the prisoners with positive and negative addiction test results ($t = 3.06$; $P < 0.05$). There were also significant differences in the dimensions of cognitive disorganization, impulsive nonconformity, unusual experiences/magical thinking, and tendency to isolation ($P < 0.050$ for all), but in the introversive anhedonia dimension, there was no difference between the two groups ($P > 0.05$). The results of Man-Whitney U test confirmed the above findings.

Conclusion: The tendency to addiction is not affected by one factor, and it is necessary that the experts of the field of addiction, consider environmental, social, and psychological factors of addiction simultaneously in order to act more effectively.

Keywords: Schizotypal personality disorder, Personality assessment, Addiction, Prisons, Prisoners, Iran

Citation: Mirshamshiri M, Kianmehr MR. **Comparison of Schizotypal Personality Characteristics among Addicted and Non-addicted Prisoners in Zarrin Shahr Prison, Iran.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(521): 288-95.

1- Assistant Professor, Department of Psychology and Education, Isfahan Payame Noor University, Isfahan, Iran
2- Researcher, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Marjan Mirshamshiri, Email: sham_m92@yahoo.com

DOI: 10.22122/jims.v37i521.10746 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و هفتم/شماره‌ی ۵۲۱/هفته‌ی اول خرداد ۱۳۹۸

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱/۲۱ تاریخ چاپ: ۱۳۹۸/۳/۱

مشخصه‌یابی داربست کامپوزیتی نانوالیاف پلی‌کاپرولاکتون/ ماتریکس خارج سلولی جهت کاربرد در مهندسی بافت

سحر قصوری[۱]، محسن ستایش‌مهر[۲]، اصغر طاهری کفرانی[۳]، پریسا دهقانی[۴]، علی والیانی[۵]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: نانوالیاف الکتروریسی شده، پتانسیل قابل توجهی در افزایش کارآمدی مناسب داربست‌ها جهت مهندسی بافت غضروف نشان داده‌اند. افزودن ماتریکس بدون سلول به داربست‌های نانوالیاف به منظور شبیه‌سازی محیط خارج سلولی طبیعی در مهندسی بافت تأثیر مثبت دارد. هدف از انجام این مطالعه، الکتروریسی پلی‌کاپرولاکتون/ماتریکس خارج سلولی Poly(ε-caprolactone)/Extracellular matrix یا PCL/ECM) و بررسی رفتار مکانیکی و بیولوژیکی آن برای کاربرد در مهندسی بافت است.

روش‌ها: داربست‌های پلی‌کاپرولاکتون و پلی‌کاپرولاکتون/ماتریکس خارج سلولی با الکتروریسی شدن ۱۰ درصد وزنی/حجمی محلول پلی‌کاپرولاکتون و پلی‌کاپرولاکتون/ماتریکس خارج سلولی با حلال‌های دی‌کلرومتان و دی‌متیل سولفوکسید آماده شد. برای بررسی بقا و تکثیر سلول‌های بنیادی مشتق شده از بافت چربی انسان در داربست، از روش MTT استفاده شد. برای بررسی ریخت‌شناسی (Morphology)، پایداری و خواص سطح داربست از روش‌های میکروسکوپ الکترونی روبشی، آزمون استحکام کششی، جذب آب و اندازه‌گیری زاویه‌ی تماس استفاده شد.

یافته‌ها: در داربست الکتروریسی شده‌ی پلی‌کاپرولاکتون/ماتریکس خارج سلولی، میزان آب‌دوستی، جذب آب و استحکام کششی نسبت به داربست الکتروریسی شده‌ی پلی‌کاپرولاکتون افزایش معنی‌داری را نشان داد. میزان تخلخل در داربست PCL/ECM کاهش و قطر الیاف افزایش داشت. همچنین، زیستایی و تزاید سلول‌ها در داربست PCL/ECM در روز هفتم نیز افزایش معنی‌داری را نشان داد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه، نشان داد که افزودن ماتریکس خارج سلولی به داربست پلی‌کاپرولاکتون، موجب بهینه شدن خواص داربست حاصل، جهت مهندسی بافت می‌شود.

واژگان کلیدی: مهندسی بافت، نانوالیاف، پلی‌کاپرولاکتون، ماتریکس خارج سلولی

ارجاع: قصوری سحر، ستایش‌مهر محسن، طاهری کفرانی اصغر، دهقانی پریسا، والیانی علی. **مشخصه‌یابی داربست کامپوزیتی نانوالیاف پلی‌کاپرولاکتون/ ماتریکس خارج سلولی جهت کاربرد در مهندسی بافت.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۱): ۳۰۲-۲۹۶

مقدمه

بافت غضروف به علت ظرفیت بازسازی اندک و عدم خون‌رسانی، توانایی بازسازی کمی دارد. امروزه، مهندسی بافت رویکرد قابل قبولی را برای بیماران با نقص‌های غضروفی مختلف ارایه می‌دهد (۱). مهندسی بافت، در سه بخش سلول، داربست و عامل رشد متمرکز شده است. داربست یک ساختار سه بعدی برای رشد سلولی با حفظ عملکرد متمایز کنندگی آن را فراهم می‌کند. چندین ساختار زیست سازگار و زیست تخریب پذیر از جمله پلی‌لاکتیک اسید، پلی‌کاپرولاکتون، پلی‌گلیکولیک اسید، کلاژن I فیبرین و ماتریکس غضروف بدون سلول در مهندسی بافت غضروف به کار برده شده است (۲). ماتریکس غضروف بدون سلول، به دلیل ساختار منحصر به فرد متشکل از ترکیبات طبیعی غضروف، سازگاری قابل توجهی را

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم تشریح، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشجوی دکتری، گروه مهندسی بافت، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۳- استادیار، گروه زیست‌فن‌آوری، دانشکده‌ی علوم و فن‌آوری نوین، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
۴- گروه زیست‌فن‌آوری، دانشکده‌ی علوم و فن‌آوری نوین، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
۵- استادیار، گروه علوم تشریح، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: علی والیانی
Email: valiani@med.mui.ac.ir

برای رشد کندروسیت‌ها نشان داده است (۳). این ماتریکس، باعث رشد، بقا و تمایز سلول‌ها می‌شود (۴).

به طور فرضی، ماتریکس غضروف بدون سلول ممکن است یک داربست کامل برای مهندسی بافت غضروف باشد. به کار بردن این ترکیب در داربست، می‌تواند باعث رشد و تمایز سلول‌ها با غضروف شود (۵). با توجه به خواص زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری مناسب داربست‌های مصنوعی، امروزه استفاده‌ی بیشتری از آن‌ها می‌شود. پلی‌کاپرولاکتون، به عنوان یک پلی‌استر آلیفاتیک مصنوعی برای کاربردهای زیست پزشکی مورد تأیید Food and Drug Administration (FDA) قرار گرفته است (۶).

استفاده از سلول‌های بنیادی بافت چربی در بازسازی بافت آسیب دیده‌ی غضروف، به علت پتانسیل تمایزی کندروژنیک آن‌ها اهمیت بسیاری دارد (۷). تمایز سلول‌های بنیادی بافت چربی انسانی به رده‌ی کندروژنیک می‌تواند توسط داربست‌های نانوفیبری پلی‌کاپرولاکتون هدایت شود (۲). الیاف الکتروریسی شده، پتانسیل بالایی را به عنوان یک اصل برای ساخت داربست‌های مهندسی بافت، نشان داده‌اند (۸). علاوه بر این، ترکیب ماتریکس غضروف با پلیمر مصنوعی به روش الکتروریسی، فواید هر دو نوع مواد طبیعی و مصنوعی را در بر می‌گیرد. همچنین، خواص مکانیکی دلخواه را برای بافت فراهم می‌کند (۹). با این حال، تکنیک ساندویچ با استفاده از هیدروژل فیبرین و الیاف الکتروریسی منجر به نفوذ سلولی کامل در سراسر داربست و افزایش خواص مکانیکی می‌شود (۱۰-۹، ۱).

هدف از انجام این مطالعه، ساخت و ارزیابی داربست کامپوزیتی پلی‌کاپرولاکتون/ماتریکس غضروف الکتروریسی شده بود و زیستایی سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی انسان بر روی آن مورد بررسی قرارگرفت.

روش‌ها

نحوه‌ی ساخت داربست هیبریدی پلی‌کاپرولاکتون/ماتریکس خارج سلولی:

پس از تهیه ی پودر غضروف از شرکت بافت ایرانیان، ابتدا آسیاب و سپس به ذرات نانو (۴۰۰ نانومتر) تبدیل شد. برای تهیه‌ی داربست، محلول پلیمری ۱۰ درصد وزنی/حجمی پلی‌کاپرولاکتون (Sigma, USA) با وزن مولکولی ۸۰/۰۰۰ در حلال دی‌کلرومتان حل شد و به مدت یک شبانه‌روز بر روی همزن مغناطیسی قرار داده شد. سپس، سوسپانسیون غضروف ۱ درصد در حلال دی‌متیل سولفوکسید (Sigma, USA)، به محلول پلیمری حاصل اضافه و به مدت ۲ ساعت بر روی همزن مغناطیسی قرار داده شد. آن گاه، تحت پارامترهای مختلفی نظیر ولتاژ ۱۸ کیلوولت، سرعت تزریق ۰/۵ میلی‌لیتر/ساعت و فاصله ی نوک سوزن تا جمع کننده ۱۲/۵ سانتی‌متر، فرایند الکتروریسی انجام گردید (۱۱).

بررسی آب‌دوستی داربست و تعیین زاویه‌ی تماس (Water contact angle):

برای انجام آزمون آب‌دوستی، داربست در اندازه‌ی ۲ × ۲ سانتی‌متر مربع تهیه و روی یک پایه‌ی نگهدارنده قرار داده شد. سپس، با دستگاه اتوماتیک (KSV Can 200, Finland) زاویه‌ی تماس بین قطره‌ی آب و خط تراز (Base line) در سمت راست و چپ قطره اندازه‌گیری شد. اگر زاویه ی θ بین خط تراز و قطره‌ی آب ۳۰-۰ درجه باشد، آب‌دوستی سطح نمونه زیاد و اگر بین ۹۰-۳۰ درجه باشد، آب‌دوستی نمونه متوسط و چنانچه بیشتر از ۹۰ درجه باشد آب‌دوستی نمونه کم است (۱۲).

بررسی میانگین جذب آب داربست:

برای بررسی میانگین جذب آب، داربست‌ها در ابعاد ۱ میلی‌متر مربع تهیه و وزن خشک آن‌ها اندازه‌گیری شد. سپس، به مدت ۲۴ ساعت داخل آب‌مقطر قرار داده شدند و پس از آن، نمونه‌ها با استفاده از کاغذ صافی خشک شدند و مقدار وزن تر آن باکمک ترازوی دیجیتال (ژاپن) سنجش و درصد جذب آب طبق رابطه ی زیر محاسبه گردید. در این رابطه، W معادل وزن تر داربست و W0 معادل وزن خشک داربست می‌باشد.

رابطه‌ی ۱) میانگین جذب آب نمونه = (W-W0/W0) × ۱۰۰

بررسی خصوصیات مکانیکی داربست:

به منظور بررسی تأثیر افزودن ماتریکس خارج سلولی بر خواص مکانیکی داربست پلی‌کاپرولاکتون با ماتریکس خارج سلولی و بدون ماتریکس خارج سلولی که با ضخامت یکسان الکتروریسی شدند، از مت‌های الکتروریسی شده، سه نمونه‌ی مستطیل شکل با ابعاد ۵ × ۳۰ میلی‌متر مربع بریده و از فویل آلومینیومی جدا شد. خواص مکانیکی این نمونه‌ها، با سرعت ۱ میلی‌متر/دقیقه و بارگذاری سلول (Load cell) ۲۰ نیوتن توسط دستگاه (Hounsfield, H25KS) مطابق با استاندارد ASTM D882 اندازه‌گیری شد و منحنی تنش-کرنش نمونه‌ها رسم گردید. منحنی تنش-کرنش کششی، از نشان دادن داده‌های استحکام کششی روی محور عمودی نمودار و نشان دادن درصد کشش روی محور افقی نمودار حاصل شد.

بررسی‌های ریخت‌شناسی و تعیین میانگین اندازه و درصد تخلخل داربست:

یکی از بهترین روش‌ها برای تعیین کیفیت نانوالیاف و بررسی خواص سطحی و اندازه‌گیری قطر الیاف، میکروسکوپ الکترونی روبشی (Scanning electron microscope یا SEM) است (۱۴). برای این کار، از میکروسکوپ الکترونی روبشی مدل EVO-ZEISS استفاده گردید. با استفاده از تصاویر میکروسکوپ الکترونی و نرم‌افزار Image-j (نسخه‌ی 1.44P)، میانگین اندازه‌ی قطر نانوالیاف و میانگین اندازه‌ی تخلخل‌ها محاسبه

گردید. همچنین، با به کارگیری نرم‌افزار Matlab (نسخه ی 7.8.0) درصد تخلخل داربست محاسبه شد و با استفاده از الگوریتم‌های موجود، تصاویر واکاوی گردید (۱۴).

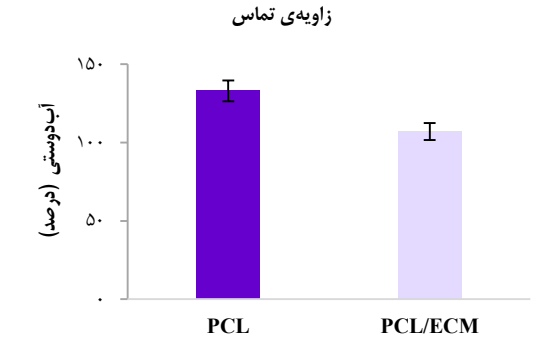
استخراج سلول‌های بنیادی از بافت چربی: بافت چربی زیر جلدی ناحیه‌ی شکم، از سه بیمار با رضایت کتبی به دست آمد و بعد از انتقال به آزمایشگاه کشت سلول و تحت شرایط استریل زیر هود کلاس II به قطعات چند میلی‌متری بریده شد و سپس، با محلول Phosphate buffered saline (PBS) (Sigma, USA) شستشو شد. سپس، آنزیم کلاژناز نوع I (Sigma, USA) به میزان ۱ میلی‌گرم به ازای هر گرم بافت چربی اضافه شد و در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵۰ دقیقه انکوبه گردید. پس از اطمینان از تجزیه‌ی کامل، آنزیم با محیط کشت Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) خنثی شد. سپس، محلول بافتی سانتریفیوژ شد و رسوب سلولی به دست آمده با محیط کشت ترکیب شده و در فلاسک‌های T25 منتقل و در انکوباتور ۳۷ درجه ی سانتی‌گراد با ۵ درصد CO_2 و رطوبت نسبی کشت داده شد. محیط کشت بعد از ۲۴ ساعت تعویض و پس از آن، هر سه روز یک بار انجام شد و از سلول‌های پاساژ سوم برای بررسی زیستایی سلولی استفاده گردید.

فرایند انجام روش 3-[4, 5-dimethylthiazol-2-yl]-2, 5- diphenyl Tetrazolium bromide (MTT): برای انجام این روش، محیط کشت چاهک‌های پلیت ۹۶ خانه حاوی داربست‌های محتوی سلول فیبرین/پلی‌کاپرولاکتون و فیبرین/پلی‌کاپرولاکتون/ماتریکس خارج سلولی، تخلیه و دو مرتبه با PBS شستشو داده شدند. سپس، به میزان ۱۵۰ میکرولیتر DMEM خالص به هر چاهک اضافه و ۱۵ میکرولیتر محلول MTT نیز اضافه شد. پلیت به مدت ۴ ساعت در انکوباتور CO_2 با دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار داده شد. سپس، این مایع تخلیه و ۱۵۰ میکرولیتر دی‌متیل سولفوکسید (Sigma) به چاهک‌ها اضافه گردید و دو ساعت در تاریکی و دمای اتاق قرار داده شد. دی متیل سولفوکسید با حل کردن کریستال‌های فورمازان رنگ ارغوانی تولید می‌کند. در انتها، ۱۰۰ میکرولیتر از هرچاهک را به پلیت ۹۶ خانه منتقل و میزان جذب نوری (Optical density یا OD) با دستگاه Enzyme linked immunosorbent assay reader (ELISA reader) (Hyperion MPR4) و طول موج ۵۷۰ نانومترخوانده شد. این روش، در روزهای اول، سوم و هفتم برای دو گروه انجام و به صورت سه بار تکرار صورت گرفت (۱۵).

رابطه‌ی ۲) Viability (٪) = OD Treat/OD Control × ۱۰۰

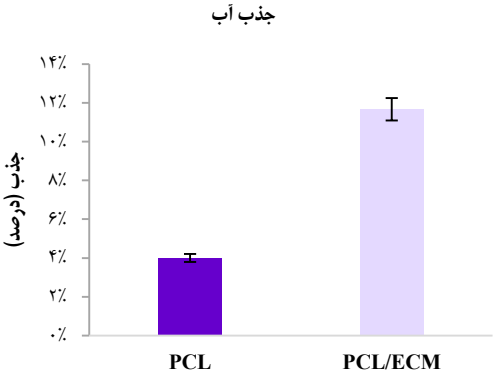
یافته‌ها

آب‌دوستی داربست با اندازه‌گیری زاویه‌ی تماس قطره‌ی آب با سطح نمونه محاسبه شد. این زاویه، برای داربست پلی‌کاپرولاکتون ۱۳۲ درجه و برای داربست پلی‌کاپرولاکتون/ماتریکس خارج سلولی ۱۰۷ درجه بود (شکل ۱).



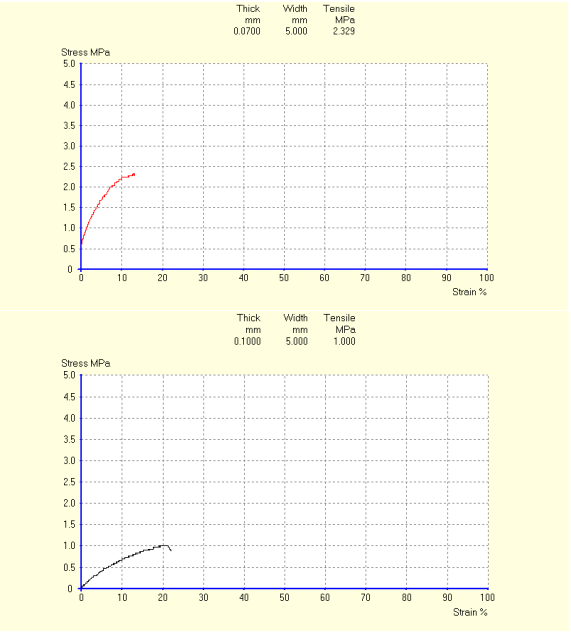
شکل ۱. میانگین زاویه‌ی تماس در داربست‌های Poly(ε-caprolactone) (PCL) و PCL/Extra cellular matrix (PCL/ECM)

میانگین جذب آب ۲۴ ساعته‌ی داربست پلی‌کاپرولاکتون ۴ درصد و داربست پلی‌کاپرولاکتون/ماتریکس خارج سلولی ۱۱/۷ درصد به دست آمد (شکل ۲).



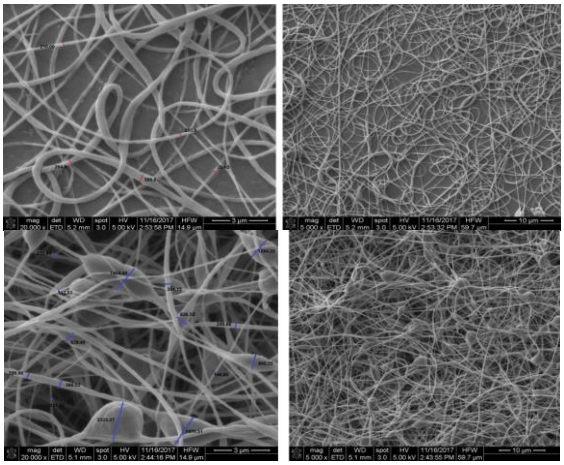
شکل ۲. میانگین جذب آب در داربست‌های Poly(ε-caprolactone) (PCL) و PCL/Extra cellular matrix (PCL/ECM)

مدول کشسانی (Elastic modulus) (مدول Young) در نمونه‌های حاوی ماتریکس خارج سلولی ۷۲/۶۳ مگاپاسکال و در نمونه‌های بدون ماتریکس ۲۴/۹۱ مگاپاسکال را نشان داد و استحکام کششی از ۰/۴۹ نیوتن در نمونه‌ی بدون ماتریکس خارج سلولی به ۰/۸۵ نیوتن در نمونه ی حاوی ماتریکس خارج سلولی افزایش یافت (شکل ۳).



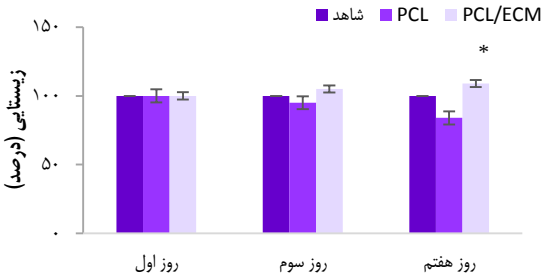
شکل ۳. میانگین استحکام مکانیکی در داربست‌های Poly(ε-caprolactone) (PCL) و PCL/Extra cellular matrix (PCL/ECM)

نتایج حاصل از تصاویر میکروسکوپ الکترونی نشان داد که میزان تخلخل و قطر الیاف به ترتیب برای داربست پلی کاپرولاکتون ۶۳ درصد و ۱۰۵ نانومتر و برای داربست پلی‌کاپرولاکتون/ ماتریکس خارج سلولی ۵۱/۱۷ درصد و ۲۶۵ نانومتر بود (شکل ۴).



شکل ۴. تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از داربست‌های Poly(ε-caprolactone) (PCL) و PCL/Extra cellular matrix (PCL/ECM) در دو بزرگنمایی ۵۰۰۰ × و ۲۰۰۰۰ ×

به منظور بررسی میزان فعالیت حیاتی یا زیستایی (Viability) و تکثیر (Proliferation) سلول‌های بنیادی پس از کاشت در داربست پلی‌کاپرولاکتون و ماتریکس خارج سلولی، روش MTT در روزهای اول، سوم و هفتم انجام شد. کشت تک لایه نیز به عنوان شاهد در نظر گرفته شد. بررسی نتایج در روز هفتم بیانگر این بود که اضافه نمودن ماتریکس حاصل از غضروف در داربست پلی‌کاپرولاکتون/ماتریکس خارج سلولی (۱۰۹ درصد) در مقایسه با داربست پلی‌کاپرولاکتون (۸۴ درصد) می‌باشد ($P < ۰/۰۵$) (شکل ۵).



شکل ۵. زیستایی داربست‌های Poly(ε-caprolactone) (PCL) و PCL/Extra cellular matrix (PCL/ECM) با روش MTT در روزهای اول، سوم و هفتم

* اختلاف معنی‌دار در گروه PCL/ECM نسبت به گروه PCL و شاهد در روز هفتم، $P < ۰/۰۵$

بحث

یکی از مهم‌ترین چالش‌هایی که در مهندسی بافت با آن روبه‌رو هستیم، استفاده از داربست مناسب است. پلی‌کاپرولاکتون، یک پلیمر مصنوعی است که ویژگی‌های مکانیکی ایده‌آل، اما میزان تخریب کمی دارد (۱۶). داربست الکتروریسی شده‌ی پلی‌کاپرولاکتون و ماتریکس غضروفی بدون سلول به عنوان یک داربست کامپوزیتی است که خواص مفید پلیمرهای مصنوعی و طبیعی را دارد. همچنین، این ذرات قادر به تسهیل تجزیه‌ی زیستی و سازگاری زیستی داربست می‌باشند (۱۳).

در مطالعه ی Xiao و همکاران، وجود ماتریکس غضروف باعث پایداری و افزایش تکثیر سلول ها شد (۱۷). نتایج آزمون MTT در مطالعه‌ی حاضر تأییدکرد که ترکیب نانوذرات غضروف به الیاف پلی‌کاپرولاکتون، موجب افزایش پایداری سلول‌ها و افزایش قابل توجهی در بقای سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی در داربست‌های کامپوزیتی شده است که با مطالعه‌ی پیش‌گفته هم‌خوانی داشت و علت آن، وجود گلیکوزآمینوگلیکان و کلاژن نوع II در ماتریکس خارج سلولی غضروف بود که محیط مناسب و مشابه بدن را برای سلول‌ها فراهم کرد و توانست سلول‌ها را در محیط مناسبی حفظ کند.

Sreerekha و همکاران، از الیاف پلی‌کاپرولاکتون الکتروریسی شده استفاده کردند و داربستی با استحکام مکانیکی مناسب و تخلخل بالا ساختند که برای کاربردهای مهندسی بافت مناسب بود. یکی از

محدودیت‌های استفاده از پلی‌کاپرولاکتون در تولید بافت، مسأله‌ی آب‌گریزی آن است؛ چرا که داربست‌ها باید با سلول‌ها برهم‌کنش مثبت داشته باشند تا سبب افزایش عملکردهای چسبندگی، رشد، مهاجرت و تقسیم سلولی شوند. ایشان برای رفع مشکل آب‌گریزی داربست پلی‌کاپرولاکتون، از فیبرین استفاده کردند و نشان دادند که وجود فیبرین، باعث کاهش قابل توجه زاویه‌ی تماس و افزایش آب‌دوستی نمونه شد (۱۰).

نتایج حاصل از بررسی زاویه‌ی تماس، کاهش قابل توجه این زاویه را در داربست حاوی ذرات غضروف نشان داد. وجود ماتریکس غضروف در این مطالعه که حاوی گلیکوزآمینوگلیکان می‌باشد، همانند فیبرین باعث کاهش زاویه‌ی تماس و افزایش آب‌دوستی داربست شد. به طور کلی، در مهندسی بافت، داربستی که قابلیت خیس شدن بالایی داشته باشد، به علت تأثیر در چسبندگی اولیه و مهاجرت سلول‌ها اهمیت دارد (۱۸، ۱۰).

همچنین، مشاهده شد که داربست با نانوذرات غضروف توانایی جذب آب ۲۴ ساعته‌ی بیشتری دارد. در مطالعه‌ی Xiao و همکاران نیز که از ماتریکس غضروف استفاده کرده بودند، افزایش جذب آب داربست مشاهده شد و با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نیز هم‌خوانی داشت (۱۷). بنابراین، داربست‌های تشکیل شده از پلی‌کاپرولاکتون و ماتریکس غضروف، می‌توانند محیط کشت بیشتری را نسبت به داربست‌های مبتنی بر الیاف پلی‌کاپرولاکتون که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته‌اند، حفظ کنند (۱۹). در این مطالعه، اختلاف در مدول Young بین دو نوع داربست مشاهده شد که ناشی از اختلافات در ویژگی های ترکیباتی است که در دو نوع داربست به کار رفته است و می‌تواند تأثیر پیوستن ذرات غضروف به الیاف پلی‌کاپرولاکتون را نشان دهد (۲۱-۲۰، ۸). نتایج این مطالعه نشان داد که این روش می‌تواند یک الگوی مناسب و امیدوار کننده‌ای را برای کشت سلولی و مهندسی بافت فراهم کند. همچنین، افزودن ماتریکس سلولی به داربست پلی‌کاپرولاکتون، موجب بهینه شدن خواص داربست حاصل، جهت مهندسی بافت می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح پژوهشی به شماره‌ی ۳۹۶۵۲۱ می‌باشد. نویسندگان این مقاله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان برای حمایت مالی از انجام این پژوهش تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References

1. Xue J, Feng B, Zheng R, Lu Y, Zhou G, Liu W, et al. Engineering ear-shaped cartilage using electrospun fibrous membranes of gelatin/polycaprolactone. Biomaterials 2013; 34(11): 2624-31.
2. Holmes B, Fang X, Zarate A, Keidar M, Zhang LG. Enhanced human bone marrow mesenchymal stem cell chondrogenic differentiation in electrospun constructs with carbon nanomaterials. Carbon 2016; 97: 1-13.
3. Conconi MT, De Coppi P, Di Liddo R, Vigolo S, Zanon GF, Parnigotto PP, et al. Tracheal matrices, obtained by a detergent-enzymatic method, support in vitro the adhesion of chondrocytes and tracheal epithelial cells. Transpl Int 2005; 18(6): 727-34.
4. Bosnakovski D, Mizuno M, Kim G, Takagi S, Okumura M, Fujinaga T. Chondrogenic differentiation of bovine bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs) in different hydrogels: influence of collagen type II extracellular matrix on MSC chondrogenesis. Biotechnol Bioeng 2006; 93(6): 1152-63.
5. Gong YY, Xue JX, Zhang WJ, Zhou GD, Liu W, Cao Y. A sandwich model for engineering cartilage with acellular cartilage sheets and chondrocytes. Biomaterials 2011; 32(9): 2265-73.
6. Eyrich D, Brandl F, Appel B, Wiese H, Maier G, Wenzel M, et al. Long-term stable fibrin gels for cartilage engineering. Biomaterials 2007; 28(1): 55-65.
7. Fang HW. Human acellular cartilage matrix powders as a biological scaffold for cartilage tissue engineering with synovium-derived mesenchymal stem cells. J Biomed Mater Res A 2014; 102(7): 2248-57.
8. Garrigues NW, Little D, Sanchez-Adams J, Ruch DS, Guilak F. Electrospun cartilage-derived matrix scaffolds for cartilage tissue engineering. J Biomed Mater Res A 2014; 102(11): 3998-4008.
9. He X, Feng B, Huang C, Wang H, Ge Y, Hu R, et al. Electrospun gelatin/polycaprolactone nanofibrous membranes combined with a coculture of bone marrow stromal cells and chondrocytes for cartilage engineering. Int J Nanomedicine 2015; 10: 2089-99.
10. Sreerekha PR, Menon D, Nair SV, Chennazhi KP. Fabrication of fibrin based electrospun multiscale composite scaffold for tissue engineering applications. J Biomed Nanotechnol 2013; 9(5): 790-800.
11. Gibson M, Beachley V, Coburn J, Bandinelli PA, Mao HQ, Elisseeff J. Tissue extracellular matrix nanoparticle presentation in electrospun nanofibers. Biomed Res Int 2014; 2014: 469120.
12. Rutledge GC, Fridrikh SV. Formation of fibers by electrospinning. Adv Drug Deliv Rev 2007; 59(14): 1384-91.
13. Neshati Z, Bahrami AR, Eshtiagh-Hosseini H, Matin MM, Housaindokht MR, Tabari T, et al. Evaluating the biodegradability of Gelatin/Siloxane/Hydroxyapatite (GS-Hyd) complex in vivo and its ability for adhesion and proliferation of rat bone marrow mesenchymal stem cells. Cytotechnology 2012; 64(5): 485-95.
14. Ghasemi-Mobarakeh L, Semnani D, Morshed M. A

novel method for porosity measurement of various surface layers of nanofibers mat using image analysis for tissue engineering applications. J Appl Polym Sci 2007; 106(4): 2536-42.

15. Esfandiary E, Valiani A, Hashemibeni B, Moradi I, Narimani M. The evaluation of toxicity of carbon nanotubes on the human adipose-derived-stem cells in-vitro. Adv Biomed Res 2014; 3: 40.

16. Chang KY, Hung LH, Chu IM, Ko CS, Lee YD. The application of type II collagen and chondroitin sulfate grafted PCL porous scaffold in cartilage tissue engineering. J Biomed Mater Res A 2010; 92(2): 712-23.

17. Xiao T, Guo W, Chen M, Hao C, Gao S, Huang J, et al. Fabrication and in vitro study of tissue-engineered cartilage scaffold derived from wharton's jelly extracellular matrix. Biomed Res Int 2017; 2017; 5839071.

18. Arima Y, Iwata H. Effect of wettability and surface functional groups on protein adsorption and cell adhesion using well-defined mixed self-assembled monolayers. Biomaterials 2007; 28(20): 3074-82.

19. Lien SM, Ko LY, Huang TJ. Effect of pore size on ECM secretion and cell growth in gelatin scaffold for articular cartilage tissue engineering. Acta Biomater 2009; 5(2): 670-9.

20. Accardi MA, McCullen SD, Callanan A, Chung S, Cann PM, Stevens MM, et al. Effects of fiber orientation on the frictional properties and damage of regenerative articular cartilage surfaces. Tissue Eng Part A 2013; 19(19-20): 2300-10.

21. Croisier F, Duwez AS, Jerome C, Leonard AF, van der Werf KO, Dijkstra PJ, et al. Mechanical testing of electrospun PCL fibers. Acta Biomater 2012; 8(1): 218-24.

DOI: *10.22122/jims.v37i521.10746* *Published by Vesnu Publications*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 37, No. 521, 1st Week, June 2019**

Received: 16.02.2019 Accepted: 10.04.2019 Published: 22.05.2019

Characterization of Poly(ε-Caprolactone)/Extracellular Matrix Nanofibers Composite Scaffold for Tissue Engineering

Sahar Ghosouri[1], Mohsen Setayeshmehr [2], Asghar Taheri-Kafrani[3], Parisa Dehghani[4], Ali Valiani[5]

Original Article

Abstract

Background: Electrospun nanofibers have shown significant potential as an origin for forming cartilage tissue engineering scaffolds. Acellular extracellular matrices have been incorporated into nanofiber scaffolds to more closely replicate the extracellular niche. The aim of this study was to investigate the electrospinning of poly(ε-caprolactone)/extracellular matrix (PCL/ECM) and its mechanical and biological behavior for tissue engineering.

Methods: PCL and PCL/ECM scaffolds were prepared via electrospinning of the 10% (w/v) solution contain PCL and PCL/ECM by dichloromethane (DCM) and dimethylsulfoxide (DMSO) solutions. The MTT technique was used to study the survival and proliferation of human adipose-derived stem cells in scaffold. The morphology, stability, and scaffold surface properties were studied using scanning electron microscopy, tensile strength test, water absorption, and contact angle measurement.

Findings: The PCL/ECM electrospinning scaffold showed significant increase in hydrophobicity, water absorption, and tensile strength compared to PCL electrospinning scaffold. The porosity and diameter of the fibers in the scaffold had a relative reduction. Moreover, the viability and proliferation of cells on the seventh day showed a significant increase.

Conclusion: The results of this study showed that adding extracellular matrix to PCL scaffold improves the properties of the scaffold for tissue engineering.

Keywords: Tissue engineering**,** Nanofiber**s,** Poly(sigma-caprolactone), Extracellular matrix

Citation: Ghosouri S, Setayeshmehr M, Taheri-Kafrani A, Dehghani P, Valiani A. **Characterization of Poly(ε-Caprolactone)/Extracellular Matrix Nanofibers Composite Scaffold for Tissue Engineering.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(521): 296-302.

1- MSc Student, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- PhD Student, Department of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, School of Advanced Technologies in Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- Assistant Professor, Department of Biotechnology, School of Advanced Sciences and Technologies, University of Isfahan, Isfahan, Iran
4- Department of Biotechnology, School of Advanced Sciences and Technologies, University of Isfahan, Isfahan, Iran
5- Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Ali Valiani, Email: valiani@med.mui.ac.ir

DOI: 10.22122/jims.v37i521.11619 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و هفتم/شماره‌ی ۵۲۱/هفته‌ی اول خرداد ۱۳۹۸

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۲/۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۲/۳۰ تاریخ چاپ: ۱۳۹۸/۳/۱

تأثیر تمرین استقامتی در شرایط آلودگی هوا بر بیان ژن‌های PGC-1α و MEF2C میتوکندری بافت عضلانی موش‌های نر نژاد Wistar

علی‌اکبر استکی اورگانی[۱]، وحید ولی‌پور ده‌نو[۲]، مهدی کارگر فرد[۳]، احسان قهرمان‌لو[۴]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: تمرینات استقامتی از طریق افزایش بیان ژن PGC-1α باعث بایوژنز میتوکندری می‌شوند. همچنین، آلودگی هوا سبب اختلال در بایوژنز میتوکندری می‌گردد. بنابراین، هدف از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر هشت هفته تمرین استقامتی در شرایط آلودگی هوا بر بیان ژن‌های PGC-1α و MEF2C میتوکندری بافت عضله‌ی دوقلوی موش‌های صحرایی نر نژاد Wistar بود.

روش‌ها: ۳۲ سر موش ۸ هفته‌ای (با وزن ۱۰/۶۵ ± ۱۸۰/۷۷ گرم) به طور تصادفی به چهار گروه شاهد، تمرین، آلودگی و تمرین + آلودگی تقسیم شدند. به منظور قرار دادن حیوانات در معرض آلودگی هوا، از اتاقکی به ابعاد ۱۶۶ × ۱۹۹ × ۲۷۲ سانتی‌متر مکعب که به طور کامل ایزوله شده بود، استفاده گردید. ذرات آلاینده‌ی به کار رفته شامل مونوکسید کربن، دی‌اکسید سولفور و دی‌اکسید نیتروژن بودند. تمرین استقامتی به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هر هفته انجام شد. ۲۴ ساعت پس از اتمام تمرین، موش‌ها تشریح و بافت عضله‌ی دوقلوی آن‌ها استخراج شد. با به کارگیری از روش Real time reverse transcription polymerase chain reaction (Real time RT-PCR) میزان بیان ژن‌های PGC-1α و MEF2C اندازه‌گیری شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، از آزمون Two-way ANOVA استفاده شد.

یافته‌ها: تعامل معنی‌داری بین اثرات ورزش و آلودگی بر بیان ژن PGC-1α وجود داشت (P = ۰/۰۳). همچنین، تعامل غیر معنی‌داری بین اثرات ورزش و آلودگی بر بیان ژن MEF2C مشاهده گردید (P = ۰/۶۱)، اما اثرات اصلی نشان داد که ورزش و آلودگی تأثیر معنی‌داری بر روی بیان ژن MEF2C دارند (P = ۰/۰۳).

نتیجه‌گیری: آلودگی هوا کاهش معنی‌داری در بیان ژن‌های PGC-1α و MEF2C ایجاد می‌کند، اما تمرین استقامتی افزایش معنی‌داری در بیان ژن‌های MEF2C و PGC1-α ایجاد می‌کند. به هر حال، تمرین استقامتی در شرایط آلودگی تنها بیان ژن PGC-1α را افزایش می‌دهد.

واژگان کلیدی: آلودگی هوا، بایوژنز میتوکندریایی، تمرین استقامتی

ارجاع: استکی اورگانی علی‌اکبر، ولی‌پور ده‌نو وحید، کارگر فرد مهدی، قهرمان‌لو احسان. **تأثیر تمرین استقامتی در شرایط آلودگی هوا بر بیان ژن‌های PGC-1α و MEF2C میتوکندری بافت عضلانی موش‌های نر نژاد Wistar.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۱): ۳۰۹-۳۰۳

مقدمه

در مناطق شهری، آلاینده‌های هوا به طور عمده از احتراق ناقص سوخت‌های فسیلی مانند اگزوز اتومبیل، گرمایش مناطق مسکونی و انتشار آلاینده‌های صنعتی سرچشمه می‌گیرند. آلودگی ناشی از وسایل نقلیه به‌عنوان مهم‌ترین منبع شناخته‌شده و شامل ترکیبی از آلاینده‌هاست (۱). مونوکسید کربن (Carbon monoxide یا CO)، اکسیدهای نیتروژن (Nitrogen oxides یا NOX)، ازن (Ozone یا O_3)، ذرات معلق کوچک‌تر از ۱۰ میکرون (Particular matter یا PM_{10}) یا ذرات معلق بین ۱۰-۲/۵ میکرون ($PM_{2.5-10}$)، دی‌اکسید سولفور (Sulfur dioxide یا SO_2) (۳-۲)، فلزاتی مانند کادمیوم (Cadmium) (۳)، سرب و ترکیبات آلی فرار از آلاینده‌های شهری می‌باشند (۴-۳). وقتی هوا راکد می‌شود یا وارونگی دما اتفاق می‌افتد، برخی از این آلاینده‌ها به غلظت‌های خطرناک می‌رسند (۵).

سطح بالای آلاینده‌های هوا می‌تواند منجر به کاهش حداکثر

۱- دانشجوی دکتری، گروه علوم ورزشی، دانشکده‌ی ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران

۲- استادیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده‌ی ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران

۳- استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم روان‌شناسی و بالینی، دانشگاه چارلز داروین، داروین، استرالیا

نویسنده‌ی مسؤول: وحید ولی‌پور ده‌نو

Email: valipour.v@lu.ac.ir

اکسیژن مصرفی شود (۶). التهاب، مرگ سلولی و استرس اکسیداتیو مکانیسم اصلی اثرات بیولوژیک ناشی از آلاینده‌های هوا هستند (۷). همچنین، میتوکندری توسط آلاینده‌های محیط زیست نظیر PM، Nox، SO_2، کادمیوم و سرب مورد هدف قرار می‌گیرد و باعث اختلال آن می‌شوند (۳، ۸). اختلالات میتوکندری نقش محوری در عوارض ناشی از آلودگی هوا ایفا می‌کند و آلودگی هوا باعث تورم میتوکندری، کاهش بیان ژن کنترل‌کننده فعالیت میتوکندری و بایوژنز میتوکندریایی می‌شود (۳، ۷، ۹). بایوژنز میتوکندریایی فرایندی است که در پاسخ به افزایش تقاضای سلولی برای تولید Adenosine triphosphate (ATP) در برخی شرایط فیزیولوژیک صورت می‌گیرد. بایوژنز میتوکندری که به‌وسیله‌ی PGC-1α و در پاسخ به تمرین صورت می‌گیرد، منجر به افزایش فسفوریلاسیون اکسیداتیو می‌شود (۱۰-۸).

تنظیم کننده‌ی مهم بیان ژن‌های میتوکندریایی حین بایوژنز PGC-1α است. PGC-1α، متابولیسم اکسیداتیو در برخی از بافت‌ها را به خوبی تنظیم می‌کند (۱۱-۱۰). عوامل مختلفی نظیر تمرین، دما و هورمون‌ها بر بیان PGC-1α تأثیر می‌گذارند. تمرینات ورزشی از طریق p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) باعث فعالیت MEF2C می‌شود که این عامل، در نهایت باعث بیان PGC-1α می‌شود (۱۲). مهم‌ترین سازگاری ناشی از تمرینات استقامتی، بایوژنز میتوکندری است (۱۳). تحقیقات زیادی نشان داده‌اند که تمرین منظم هوازی، باعث بهبود عملکرد هوازی و بی‌هوازی می‌شود که نتیجه‌ی افزایش فعالیت آنزیم‌های میتوکندری و افزایش بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی میتوکندری و بایوژنز میتوکندری است (۱۴-۱۳).

در مطالعات کنترل شده‌ی انسانی و مشاهدات، اعلام شده است که آلودگی هوا، عملکرد ورزشکار را در طی تمرین و مسابقه کاهش می‌دهد. میزان مواجهه با آلودگی هوا در هنگام ورزش‌های زیر بیشینه و طولانی مدت نسبت به ورزش‌های مقاومتی در سالن‌های تمرینی و حالت استراحت بسیار بیشتر است (۱۵). مدت زمان ورزش از عوامل بسیار مهم در ایجاد عوارض ناشی از آلاینده‌ها بر ورزشکاران است. دوندگان ماراتن و سایر شرکت کنندگان در رویدادهای استقامتی طولانی مدت مانند پیاده‌روی و دوچرخه‌سواری، به احتمال زیاد بیشتر در معرض اثرات مضر آلاینده‌ها هستند (۱۶). در آزمایشگاه عملکرد میتوکندری در مواجهه با مواد سمی مانند مونوکسید کربن، دی‌اکسید سولفور، مونواکسید نیتروژن (مواد تشکیل دهنده‌ی آلودگی هوا) با اختلال مواجه می‌شود و این مواد سمی، باعث از بین رفتن عملکرد طبیعی میتوکندری می‌شوند (۱۷، ۹، ۷، ۴).

NO_2، SO_2 و CO از عوامل آلودگی هوا هستند؛ با این حال، در بیشتر مطالعات تجربی آلودگی هوا و محیط، تنها به تأثیر یکی از این مواد پرداخته شده و تأثیر هم‌زمان این نوع آلودگی‌ها بر عملکرد فیزیولوژیک کمتر مورد توجه قرار گرفته است. سیستم عضلانی مصرف انرژی بالایی دارد و سیستم هوازی نقش مهمی در عملکرد این سیستم دارد، بیشتر مطالعات بر روی عملکرد ورزشی در هوای آلوده انجام شده و در رابطه با تأثیر ورزش استقامتی بر روی سازگاری‌های سلولی و مولکولی همچون بیان ژن PGC-1α میتوکندری در شرایط آلودگی هوا مطالعات محدودی انجام شده بود. از این رو، مطالعه‌ی حاضر به بررسی اختلالات بایوژنز میتوکندری عضلانی در مواجهه با شرایط محیطی آلوده انجام شد. در نهایت، انتظار می‌رود تمرینات استقامتی با افزایش بیان عواملی که باعث بایوژنز میتوکندری می‌شوند، از اثرات منفی ناشی از آلودگی هوا بکاهند. بنابراین، هدف از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر تمرین استقامتی در شرایط آلودگی هوا بر بیان ژن‌های PGC-1α و MEF2C میتوکندری عضله‌ی دوقلوی موش‌های نر نژاد Wistar بود.

روش‌ها

حیوانات و شرایط نگهداری: پژوهش حاضر از نوع تجربی با طرح پس‌آزمون به همراه گروه شاهد بود و به شیوه‌ی آزمایشگاهی انجام شد. ۳۲ موش نر نژاد Wistar با سن ۸ هفته و وزن ۲۰۰-۱۵۰ گرم از مؤسسه‌ی رویان خریداری شدند. حیوانات در گروه‌های چهارتایی در قفس‌های مخصوص در دمای اتاق (۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد) و طبق چرخه‌ی ۱۲ ساعت خواب و بیداری و با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. پس از تهیه‌ی موش‌های مورد نیاز برای انجام پژوهش، تمامی حیوانات به مدت یک هفته به منظور آشناسازی با محیط نگهداری شدند. پس از آن، تمامی موش‌ها به مدت یک هفته با دویدن بر روی نوار گردان آشنا شدند. موش‌ها پس از ۴۸ ساعت استراحت بعد از دوره‌ی آشنایی با نوار گردان، مورد آزمون وامانده‌ساز جهت سنجش حداکثر سرعت قرار گرفتند. در این زمان، موش‌ها به صورت تصادفی در چهار گروه شامل گروه تمرین + هوای آلوده، گروه تمرین، گروه هوای آلوده و گروه شاهد تقسیم شدند. تمام آزمایش‌های صورت گرفته بر اساس دستورالعمل کار با حیوانات (آشناسازی، تمرین، بیهوشی و کشتن حیوانات) بر طبق Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC) انجام گرفت (۱۸).

تمرین: ورزش هوازی در تمامی موش‌هایی که در این پژوهش به فعالیت بدنی وادار می‌شدند، شامل گرم کردن به مدت ۵ دقیقه با شدت ۵۰-۴۰ درصد سرعت بیشینه بر روی نوار گردان و سپس، به مدت ۳۰ دقیقه با شدت ۶۰ درصد سرعت بیشینه در دو هفته‌ی اول؛ ۶۵ درصد سرعت بیشینه در دو هفته‌ی دوم و ۷۰ درصد سرعت بیشینه از هفته‌ی پنجم به بعد بود. در انتها، موش‌ها به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۴۵-۳۵ درصد سرعت بیشینه، عملیات سرد کردن را انجام

دادند. پس از چهار هفته از تمرینات با توجه به سازگاری حیوانات با تمرین، بار دیگر از حیوانات آزمون وامانده‌ساز گرفته شد و شدت تمرینات بعدی بر اساس آزمون وامانده‌ساز جدید تعیین گردید (۱۹). جهت تعیین بیشینه‌ی سرعت، از آزمون فزاینده‌ی استاندارد شده توسط Leandro و همکاران (۱۹) برای موش‌های نژاد Wistar انجام گرفت.

آزمون شامل ۱۰ مرحله‌ی سه دقیقه‌ای بود. سرعت در مرحله‌ی اول ۰/۳ کیلومتر/ساعت بود و در مراحل بعدی، ۰/۳ کیلومتر/ساعت به سرعت نوار اضافه می‌شد. با توجه به این که پنج روش آزمون وامانده‌ساز توسط Leandro و همکاران جهت تعیین بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی، معرفی شده است که دارای شیب‌های متفاوت می‌باشند، در این پژوهش از شیب صفر برای تعیین بیشینه‌ی سرعت در بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی استفاده شد و سرعت به دست آمده در آخرین مرحله که حیوان قادر به دویدن نبود، به عنوان بیشترین سرعت دویدن حیوان مورد استفاده قرار گرفت (۱۹).

شیوه‌نامه‌ی قرارگیری در معرض ذرات: برای قرارگیری حیوانات در آلودگی هوا، از اتاقکی به حجم ۸۹۳۱ لیتر (۱۶۶ × ۱۹۹ × ۲۷۲ سانتی‌متر مکعب) که به طور کامل ایزوله شده بود، استفاده گردید. ذرات آلاینده‌ی به کار رفته در این تحقیق، مونوکسید کربن، دی‌اکسید سولفور و دی‌اکسید نیتروژن بودند که از شرکت ترکیب گاز پارس تهیه شدند. میزان آلودگی هوا برابر با میانگین آلودگی هوای اعلام شده توسط سازمان هواشناسی اصفهان مطابق با میانگین آلودگی روزهای آلوده، شبیه‌سازی شد؛ به گونه‌ای که مقادیر مونوکسید کربن ۹-۱۵ قسمت در میلیون (Parts per million یا PPM)، دی‌اکسید نیتروژن بین ۰/۶-۰/۳ قسمت در میلیون و دی‌اکسید سولفور ۰/۵ قسمت در میلیون در نظر گرفته شد. با استفاده از فرمول PV = nRT (۲۰) مقدار ۰/۰۲۵ گرم برای SO_2، مقدار ۰/۱۲۰ گرم برای CO و مقدار ۰/۰۲۰ برای NO_2 در نظر گرفته شد و از طریق سنسور Aeroqual series 200 در هر ۱۵ دقیقه مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. تمامی موش‌های این پژوهش، ۲۴ ساعت پس از هشت هفته دوره‌ی تمرینی، از طریق تزریق درون صفاقی ترکیب کتامین و زایلازین بیهوش شدند و سپس، عضله‌ی دوقلوی آن‌ها استخراج شد و درون نیتروژن مایع قرار گرفت و این نمونه‌ها تا زمان انجام آزمایش‌های مولکولی در فریزر ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد منجمد و نگهداری شدند.

استخراج RNA، complementary DNA (cDNA): استخراج RNA با استفاده از کیت Total RNA ساخت شرکت Thermo scientific انجام گرفت. مراحل کار طبق دستورالعمل کیت انجام شد. از کیت DNase برای پاک سازی DNA استفاده شد. در پایان، از دستگاه نانودراپ با نسبت طول موج ۲۸۰/۲۶۰ در محدوده‌ی ۲/۱-۱/۹ برای میزان غلظت RNA استفاده شد. سپس، با استفاده از پرایمرهای Oligo dt و بر اساس کیت سنتز cDNA ساخت شرکت Takara طبق دستورالعمل کیت، cDNA سنتز گردید و آن گاه، cDNA ساخته شده در فریزر ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد.

Polymerase chain reaction (PCR): از ژن‌های PGC-1α و MEF2C به عنوان ژن هدف و از ژن GAPDH نیز به عنوان ژن مرجع جهت شاهد داخلی استفاده شد و صحت بررسی‌های PCR با استفاده از GAPDH تأیید گردید. بیان ژن‌ها با استفاده از تکنیک Real Time PCR با استفاده از کیت Maxima SYBR green/ROX qPCR master mix (2x) ساخت شرکت Thermo Scientific با استفاده از دستگاه ABI STEP ONE PLUS انجام گرفت. پرایمرهای Forward و Reverse برای ژن های MEF2C، PGC-1alpha و GAPDH (به عنوان شاهد) از طریق سایت www.ncbi-nim.nih.gov طراحی و توسط نرم‌افزار Gene Runner و Primer 3 تأیید شد (جدول ۱).

جهت انجام PCR، برنامه‌ی دستگاه شامل ۳ دقیقه دمای ۹۶ درجه ی سانتی گراد جهت دناتوراسیون اولیه و ۳۵ چرخه با الگوی دناتوراسیون ۳۰ ثانیه در دمای ۹۶ درجه‌ی سانتی‌گراد، آنیلینگ ۳۰ ثانیه در دمای ۵۹ درجه ی سانتی گراد، طویل شده ۴۳ ثانیه در دمای ۷۲ درجه ی سانتی گراد و در آخر نیز جهت اتمام طویل شدن، یک زمان ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی گراد در نظر گرفته شد. واکنش در حجم ۲۵ میکرولیتر با الگوی ۱۲/۵ میکرولیتر Green/ROX qPCR master mix، ۱ میکرولیتر از هر کدام از پرایمرهای Forward و Reverse (۱۰ پیکومول)، ۴ میکرولیتر از cDNA استخراج شده (۱۰ نانوگرم) انجام شد و حجم هر واکنش به وسیله‌ی آب دوبار تقطیر به ۲۵ میکرولیتر رسید.

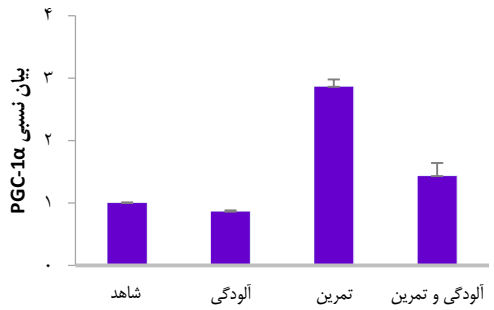
جدول ۱. الگوی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

ژن		توالی ۵-۳	اندازه‌ی محصول (جفت‌باز)
GAPDH	F	CACCATCCGGGTTCCTATAA	۴۴
	R	GAATTTGCCGTGAGTGGAGT	
PGC-1α	F	TGACATGGATGTTGGGATTG	۱۷۶
	R	TGAGGACCGCTAGCAAGTTT	
MEF2C	F	GGTCTGGTTGTCAATGATACCTTT	۲۲۴
	R	TGTCCAAACTCTGACAGGTAAAA	

روش آماری: داده‌های به دست‌آمده از Real time PCR که به صورت CT بودند، با استفاده از نرم‌افزار Excel به ctΔΔ تبدیل شدند. از فرمول $2^{-\Delta\Delta ct}$ برای کمی‌سازی مقادیر استفاده شد. اطلاعات آماری مورد نیاز پس از جمع‌آوری توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) و با در نظر گرفتن $P < ۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری تجزیه و تحلیل شد. بعد از اطمینان طبیعی بودن توزیع متغیرهای پژوهش از آزمون آماری Two-way ANOVA استفاده شد.

یافته‌ها

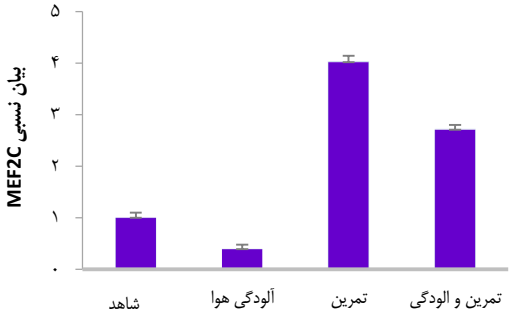
نتایج نشان داد که تعامل معنی‌داری بین اثرات ورزش و آلودگی بر بیان ژن PGC-1α وجود دارد (P = ۰/۰۳). همچنین، اثرات اصلی نشان داد که ورزش و آلودگی تأثیر معنی داری بر بیان ژن PGC-1α دارند (P < ۰/۰۱) (شکل ۱)، اما که تعامل غیر معنی داری بین اثرات ورزش و آلودگی بر بیان ژن MEF2C وجود داشت (P = ۰/۶۱)



شکل ۱. تغییرات بیان ژن PGC-1α بین گروه‌ها

*تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد (P < ۰/۰۵)؛ ¥ تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد (P = ۰/۰۳)

همچنین، اثرات اصلی نشان داد که ورزش و آلودگی تأثیر معنی داری بر بیان ژن MEF2C دارند (P = ۰/۰۳) (شکل ۲).



شکل ۲. تغییرات بیان ژن MEF2C بین گروه‌ها

*تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد (P < ۰/۰۵)

بحث

ژن PGC-1α یکی از مهم‌ترین تنظیم کننده‌های مسیر بایوژنز میتوکندری و در نهایت، عملکرد میتوکندری است و باعث افزایش سطوح پروتئین‌های چرخه‌ی تنفسی و سطوح Mitochondrial DNA (mtDNA) در سلول‌ها می‌شود (۲۱). از یافته‌های پژوهش حاضر، این است که در اثر فعالیت استقامتی بیان ژن PGC-1α عضله‌ی دوقلو افزایش داشته است. فعالیت استقامتی موجب کاهش سطح ATP و افزایش کلسیم درون سلولی می‌شود که این عوامل، باعث فعال‌سازی مسیرهای AMP-activated protein kinase (AMPK) و Calcium/Calmodulin-dependent protein kinase (CaMK) می‌شود (۲۲). فعال‌سازی این ژن‌ها در مسیر پیام‌رسانی منجر به فعال‌سازی رونویسی MEF2، Activating transcription factor 2 (ATF2) و افزایش سنتز PGC-1α می‌شود (۲۳، ۱۲). با افزایش فعالیت بدنی شدید و در نتیجه مصرف ATP، نسبت AMP به ATP افزایش می‌یابد که موجب واماندگی در تولید انرژی می‌شود. این پدیده، آغازی برای انطباق بافت با شرایط جدید و تلاش برای این انطباق است که در نهایت، منجر به فعال‌سازی AMPK می‌شود (۲۳).

تحقیقات نشان داده‌اند که AMPK موجب فعال شدن بیان ژن PGC-1α می‌شود که تحت تأثیر این روند، میزان آن افزایش می‌یابد (۲۴). Wright و همکاران، گزارش دادند تمرینات ورزشی شنای طولانی مدت، باعث فسفریلاسیون P38AMPK می‌شود که در ادامه، باعث رونویسی PGC-1α شده است. این رویدادها همراه با افزایش سیتوکروم C و تنظیمات بالادستی در پروتئین‌های میتوکندری بوده است (۲۵).

از نتایج دیگر این مطالعه، این است که تمرین استقامتی باعث افزایش معنی‌دار بیان ژن MEF2C شده است. تمرین از طریق دو مسیر باعث افزایش بیان MEF2C می‌شود. اولین مسیر، به این صورت است که افزایش کلسیم باعث افزایش کلسینورین (Calcineurin) و CaMKIV و در ادامه باعث بیان MEF2C می‌شود. از دیگر سو، Calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV (CaMKIV) رونویسی cAMP response element-binding protein (CREB) را باعث می‌شود که در ادامه، سبب بیان PGC-1α می گردد. مکانیسم بعدی از طریق مسیر P38MAPK، P38MAPK باعث بیان MEF2C از طریق ATF2 می‌شود (۱۲).

از یافته‌های دیگر مطالعه‌ی حاضر این بود که تعامل معنی‌داری بین اثرات ورزش و آلودگی بر بیان ژن PGC-1α وجود دارد، اما نسبت به گروه تمرینی کمتر بود. آلودگی هوا، باعث فشار اکسایشی و پاسخ‌های التهابی در سلول‌های اپی‌تلیال انسان می‌شود. همچنین، آلودگی هوا باعث تورم، بی‌نظمی تیغه‌ها، ایجاد حفره و شکاف

میتوکندری شده است. این تغییرات فراساختاری میتوکندری در ادامه باعث اختلالات در عملکرد زنجیره‌ی تنفسی میتوکندری می‌شود (۹، ۷). همچنین، آلودگی هوا باعث کاهش سطوح پروتئین Transcription factor A, mitochondrial (TFAM1) و همین‌طور عامل ترجمه‌ی هسته‌ای Nuclear respiratory factor 1 (NRF-1) شده است که هم انرژی متابولیسم و هم بیان ژن PGC-1α را تنظیم می‌کند (۱۷، ۹).

مطالعات قبلی با استفاده از گازهای NO_2، CO و PM2.5 نشان داده‌اند که مواجه شدن با غلظت زیاد آلودگی هوا، باعث از بین رفتن کریستا و نقص میتوکندری یا از دست دادن و حتی کولاپس (Collaps) میتوکندری می‌شود. این شاخص‌ها، مشخص می‌کند که عملکرد میتوکندری تحت تأثیر آلودگی هوا دچار نقصان می‌شود. بنابراین، ممکن است بر روی PGC-1α نیز تأثیرگذار باشد (۱۷، ۹) و از آن جایی که در تمرین ورزشی PGC-1α افزایش می یابد، پس عوارض ناشی از آلودگی در بیان ژن PGC-1α را کاهش می‌دهد. از دلایل آن، می‌توان به تجمع Reactive oxygen species (ROS) در میتوکندری اشاره کرد که باعث تشکیل چندین آبشار پیام‌رسانی فیزیولوژیک می‌شود که نتیجه‌ی آن، اختلال عملکرد میتوکندری و ژن PGC-1α می‌باشد (۲۶).

آلودگی هوا، باعث افزایش سطوح ROS و کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان بین سلولی می‌شود که در مجموع، این عوامل باعث تغییر شکل و کاهش قابلیت زیستی سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود (۲۷)، اما در مطالعه‌ی دیگری که به تأثیر هوای آلوده با شاخص گاز SO_2 پرداخته بود، نتایج نشان داد که SO_2 باعث افزایش پتانسیل غشای داخلی میتوکندری و به موازات آن هایپرپلاریزاسیون میتوکندری و افزایش سطوح کمپلکس IV و V، زنجیره‌ی تنفسی و افزایش mtDNA شده است که به طور مستقیم، باعث تحریک و بایوژنز میتوکندری می‌شود. همچنین، SO_2 باعث افزایش معنی‌دار NRF-1 می‌شود که افزایش ژن‌های هسته‌ای کدگذاری ترکیبات Oxidative phosphorylation (OXPOHS) را بر عهده دارد و در مطالعه‌ی انجام شده، عامل اصلی برای بایوژنز میتوکندری یعنی PGC-1α، در مواجهه با آلودگی هوا تغییر معنی‌داری نداشته است که مغایر با نتایج مطالعه‌ی حاضر است (۱۷، ۷)؛ چرا که در مطالعه‌ی حاضر، از گاز SO_2 نیز استفاده شده است. بنابراین، احتمال می‌رود از اثرات دیگر گازها بر روی بیان PGC-1α کاسته است.

در مطالعه‌ی دیگری که به تأثیر آلودگی هوا (کادمیوم) بر مسیر بیوژنز میتوکندری Melatonin receptor 1/ sirtuin 1/ Peroxisome proliferator-activated receptor (MT1/STRT1/PGC-1α) پرداخته بودند، نتایج نشان داد که پتانسیل غشای میتوکندری دچار اختلال می‌شود، توده‌ی میتوکندری، ظرفیت DNA میتوکندری، بیان STRT1 و PGC-1α در مواجه شدن با کادمیوم کاهش‌یافته است (۳). مکانیسمی که آلودگی هوا باعث کاهش بایوژنز و اختلالات میتوکندری می‌شود، به طور کامل ناشناخته است. از آن جایی که در فعالیت‌های ورزشی طولانی مدت مانند شنا PGC-1α افزایش می یابد مانند مطالعه‌ی Wright و همکاران (۲۵)، اما در شرایط آلودگی هوا، ROS افزایش می‌یابد (۲۷) و از آن جایی که PGC-1α باعث دتوکسی ROS می‌شود (۱۷، ۷)، بنابراین کاهش معنی‌دار بیان PGC-1α در حین ورزش در شرایط آلودگی دور از انتظار نیست.

نتیجه‌گیری نهایی این که آلودگی هوا کاهش معنی‌داری در بیان ژن‌های PGC-1α و MEF2C ایجاد می کند، اما تمرین استقامتی افزایش معنی‌داری در بیان ژن‌های MEF2C و PGC1-α ایجاد می‌کند. به هر حال، تمرین استقامتی در شرایط آلودگی تنها بیان ژن PGC-1α را افزایش می‌دهد. همچنین، ورزش استقامتی نمی تواند از اثرات منفی آلودگی بر بیان ژن MEF2C جلوگیری کند.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری رشته‌ی علوم ورزشی دانشگاه لرستان به شماره‌ی ۱۰۱۹۵ می‌باشد. بدین وسیله، از همکاری گروه فیزیولوژی دانشکده‌ی علوم پزشکی اصفهان که در اجرای این تحقیق همکاری داشته‌اند، قدردانی می‌گردد.

References

1. Kymisis M, Hadjistavrou K. Short-term effects of air pollution levels on pulmonary function of young adults. Internet J Pulm Me 2007; 9(2): 1-5.
2. Giles LV, Koehle MS. The health effects of exercising in air pollution. Sports Med 2014; 44(2): 223-49.
3. Guo P, Pi H, Xu S, Zhang L, Li Y, Li M, et al. Melatonin Improves mitochondrial function by promoting MT1/SIRT1/PGC-1 alpha-dependent mitochondrial biogenesis in cadmium-induced hepatotoxicity in vitro. Toxicol Sci 2014; 142(1): 182-95.
4. Guo Z, Hong Z, Dong W, Deng C, Zhao R, Xu J, et al. PM2.5-Induced oxidative stress and mitochondrial damage in the nasal mucosa of rats. Int J Environ Res Public Health 2017; 14(2).
5. Braga AL, Saldiva PH, Pereira LA, Menezes JJ, Conceicao GM, Lin CA, et al. Health effects of air

pollution exposure on children and adolescents in Sao Paulo, Brazil. Pediatr Pulmonol 2001; 31(2): 106-13.
6. Kargarfard M, Poursafa P, Rezanejad S, Mousavinasab F. Effects of exercise in polluted air on the aerobic power, serum lactate level and cell blood count of active individuals. Int J Prev Med 2011; 2(3): 145-50.
7. Qin G, Wang J, Huo Y, Yan H, Jiang C, Zhou J, et al. Sulfur dioxide inhalation stimulated mitochondrial biogenesis in rat brains. Toxicology 2012; 300(1-2): 67-74.
8. Li N, Sioutas C, Cho A, Schmitz D, Misra C, Sempf J, et al. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. Environ Health Perspect 2003; 111(4): 455-60.
9. Ku T, Ji X, Zhang Y, Li G, Sang N. PM2.5, SO2 and NO2 co-exposure impairs neurobehavior and induces mitochondrial injuries in the mouse brain. Chemosphere 2016; 163: 27-34.
10. O'Hagan KA, Cocchiglia S, Zhdanov AV, Tambuwala MM, Cummins EP, Monfared M, et al. PGC-1alpha is coupled to HIF-1alpha-dependent gene expression by increasing mitochondrial oxygen consumption in skeletal muscle cells. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106(7): 2188-93.
11. Arany Z. PGC-1 coactivators and skeletal muscle adaptations in health and disease. Curr Opin Genet Dev 2008; 18(5): 426-34.
12. Fernandez-Marcos PJ, Auwerx J. Regulation of PGC-1alpha, a nodal regulator of mitochondrial biogenesis. Am J Clin Nutr 2011; 93(4): 884S-90.
13. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. Cell Metab 2013; 17(2): 162-84.
14. Arabmomeni A, Mohebbi H, Rahmani-Nia F, Riasi A, Marandi M. Effect of intermittent training on oxidative and glycolytic capacity in rat skeletal muscles. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2014; 22(5): 1554-66. [In Persian].
15. Pierson WE. Impact of air pollutants on athletic performance. Allergy Proc 1989; 10(3): 209-14.
16. Carlisle AJ, Sharp NC. Exercise and outdoor ambient air pollution. Br J Sports Med 2001; 35(4): 214-22.
17. Yan W, Ji X, Shi J, Li G, Sang N. Acute nitrogen dioxide inhalation induces mitochondrial dysfunction in rat brain. Environ Res 2015; 138: 416-24.
18. Kregel KC, Allen DL, Booth FW, Fleshner MR, Henriksen EJ, Musch T, et al.. Resource book for the design of animal exercise protocols. Bethesda, MD: American Physiological Society; 2006.
19. Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, Manhaes-de-Castro R, De-Castro CB, Curi R, et al. A program of moderate physical training for Wistar rats based on maximal oxygen consumption. J Strength Cond Res 2007; 21(3): 751-6.
20. Rozier S, Viennot L. Students' reasonings in thermodynamics. International Journal of Science Education 1991; 13(2): 159-70.
21. Choi J, Chandrasekaran K, Inoue T, Muragundla A, Russell JW. PGC-1alpha regulation of mitochondrial degeneration in experimental diabetic neuropathy. Neurobiol Dis 2014; 64: 118-30.
22. Richter EA, Ruderman NB. AMPK and the biochemistry of exercise: implications for human health and disease. Biochem J 2009; 418(2): 261-75.
23. Czubryt MP, Olson EN. Balancing contractility and energy production: the role of myocyte enhancer factor 2 (MEF2) in cardiac hypertrophy. Recent Prog Horm Res 2004; 59: 105-24.
24. Terada S, Kawanaka K, Goto M, Shimokawa T, Tabata I. Effects of high-intensity intermittent swimming on PGC-1alpha protein expression in rat skeletal muscle. Acta Physiol Scand 2005; 184(1): 59-65.
25. Wright DC, Han DH, Garcia-Roves PM, Geiger PC, Jones TE, Holloszy JO. Exercise-induced mitochondrial biogenesis begins before the increase in muscle PGC-1alpha expression. J Biol Chem 2007; 282(1): 194-9.
26. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. Biochem J 2009; 417(1): 1-13.
27. Bae S, Pan XC, Kim SY, Park K, Kim YH, Kim H, et al. Exposures to particulate matter and polycyclic aromatic hydrocarbons and oxidative stress in schoolchildren. Environ Health Perspect 2010; 118(4): 579-83.

DOI: *10.22122/jims.v37i521.11619* *Published by Vesnu Publications*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 37, No. 521, 1st Week, June 2019**

Received: 24.04.2019 Accepted: 20.05.2019 Published: 22.05.2019

The Effect of Endurance Training in Air Pollution on the Expression of Muscle Tissue Mitochondria PGC-1α and MEF2C Genes in Wistar Male Rats

Ali Akbar Esteki-Uoregani[1], Vahid Valipour Dehnou[2], Mehdi Kargarfard[3], Ehsan Ghahramanlou[4]

Original Article

Abstract

Background: Endurance training through PGC-1α gene expression induces mitochondrial biogenesis. Furthermore, air pollution causes mitochondrial biogenesis disorders. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of endurance training in air pollution on the expression of muscle tissue mitochondria PGC-1α and MEF2C genes in Wistar male rats.

Methods: 32 male Wistar 8-week-old rats (weight: 180.77 ± 10.65 g) were randomly divided into four groups of control, training, pollution, and training + pollution. In order to place the animals exposed to air pollution, a chamber with dimensions of 166 × 199 × 272 cm, which was completely isolated, was used. The pollutants included carbon monoxide, sulfur dioxide, and nitrogen dioxide. The endurance training was performed five times per week for eight weeks. Twenty four hours after the completion of the protocol, the gastrocnemius muscle tissue was extracted. Then, the expression of PGC-1α and MEF2C genes was measured using teal time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). Two-way ANOVA test was used to analyze the data.

Findings: There was a statistically significant interaction between the effects of exercise and pollution on the expression of PGC-1α gene (P = 0.03). Moreover, there was not a statistically significant interaction between the effects of exercise and pollution on the expression of MEF2C gene (P = 0.61). But, simple main effects analysis showed that both exercise and pollution significantly affected expression of MEF2C gene (P = 0.03).

Conclusion: Air pollution significantly reduces the expression of PGC-1α and MEF2C genes; however, endurance training significantly increases the expression of these genes; but, endurance training in air pollution only increases the expression of PGC-1α gene.

Keywords: Air pollution, Mitochondrial biogenesis, Endurance training

Citation: Esteki-Uoregani AA, Valipour Dehnou V, Kargarfard M, Ghahramanlou E. **The Effect of Endurance Training in Air Pollution on the Expression of Muscle Tissue Mitochondria PGC-1α and MEF2C Genes in Wistar Male Rats.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(521): 303-9.

1- PhD Student, Department of Sport Sciences, School of Literature and Human Sciences, Lorestan University, Khoramabad, Iran
2- Assistant Professor, Department of Sport Sciences, School of Literature and Human Sciences, Lorestan University, Khoramabad, Iran
3- Professor, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran
4- Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, College of Health and Human Sciences, Charles Darwin University, Darwin, Australia
Corresponding Author: Vahid Valipour Dehnou, Email: valipour.v@lu.ac.ir

DOI: 10.22122/jims.v37i521.10698 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و هفتم/شماره‌ی ۵۲۱/هفته‌ی اول خرداد ۱۳۹۸

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۵/۳۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۷/۲۷ تاریخ چاپ: ۱۳۹۸/۳/۱

بررسی پلی‌مورفیسم ژن FcγRIIB در جایگاه rs1050501 و پلی‌مورفیسم ژن FcγRIIIA در جایگاه rs396991 در بیماران مبتلا به لوپوس اریتروماتوز سیستمیک و ارتباط آن‌ها با شاخص فعالیت بیماری

منصور کریمی‌فر[۱]، هادی کریم‌زاده[۱]، زیبا فرج‌زادگان[۲]، خسرو اکبری[۳]، محمد موسایی‌پور[۴]، فرشید فتحی[۵]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: لوپوس، یک بیماری التهابی مزمن با علت نامشخص است که بافت‌های مختلف بدن را درگیر می‌کند. پلی‌مورفیسم در گیرنده‌های Fcγ به عنوان یک عامل ژنتیکی در ایجاد بیماری‌های خودایمن و لوپوس شناخته می‌شود. هدف از انجام این مطالعه، بررسی پلی‌مورفیسم ژن FcγRIIB در جایگاه rs1050501 و پلی‌مورفیسم ژن FcγRIIIA در جایگاه rs396991 در بیماران مبتلا به لوپوس اریتروماتوز سیستمیک و تعیین ارتباط آن‌ها با شاخص فعالیت بیماری بود.

روش‌ها: ۸۰ نفر از بیماران مبتلا به لوپوس بر اساس معیار American college of rheumatology (ACR) انتخاب شدند. پلی‌مورفیسم ژن FcγRIIB در جایگاه rs1050501 و پلی‌مورفیسم ژن FcγRIIIA در جایگاه rs396991 به روش High resolution melt-Polymerase chain reaction (HRM-PCR) تعیین و شاخص فعالیت بیماری آن‌ها بر اساس شاخص Systemic lupus erythematous disease activity index (SLEDAI) اندازه‌گیری شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد.

یافته‌ها: ۹۰ درصد بیماران زن و ۱۰ درصد مرد بودند. کمینه و بیشینه‌ی شاخص فعالیت بیماری ۰ و ۵۱ و میانگین امتیاز فعالیت بیماری ۲۱/۱ بود. در بررسی پلی‌مورفیسم ژن FcγRIIB در جایگاه rs1050501، ژنوتیپ TT با شیوع ۳۷/۵ درصد بیشترین فراوانی و دو ژنوتیپ CT و CC دارای فراوانی ۳۱/۲۵ درصد بودند. در بررسی پلی‌مورفیسم ژن FcγRIIIA در جایگاه rs396991، بیشینه‌ی شیوع ژنوتیپ TT ۴۷/۵۰ درصد بود؛ ژنوتیپ GT دارای فراوانی ۳۱/۲۵ درصد و ژنوتیپ GG دارای فراوانی ۲۱/۲۵ درصد بودند. شاخص فعالیت بیماری با پلی‌مورفیسم ژن FcγRIIB در جایگاه rs1050501 رابطه‌ی معنی‌داری نشان نداد (P = ۰/۵۵۷). همچنین، شاخص فعالیت بیماری با پلی‌مورفیسم ژن FcγRIIIA در جایگاه rs396991 رابطه‌ی معنی‌داری داشت (P = ۰/۰۲۹).

نتیجه‌گیری: ژنوتیپ‌های جایگاه rs1050501، در شدت بیماری مبتلایان به لوپوس تأثیری ندارد و ژنوتیپ TG جایگاه rs396991، در شدت بیماری مبتلایان به لوپوس نقش محافظتی دارد.

واژگان کلیدی: لوپوس اریتماتوس سیستمیک، ژنوتیپ، پلی‌مورفیسم ژنتیک

ارجاع: کریمی‌فر منصور، کریم‌زاده هادی، فرج‌زادگان زیبا، اکبری خسرو، موسایی‌پور محمد، فتحی فرشید. **بررسی پلی‌مورفیسم ژن FcγRIIB در جایگاه rs1050501 و پلی‌مورفیسم ژن FcγRIIIA در جایگاه rs396991 در بیماران مبتلا به لوپوس اریتروماتوز سیستمیک و ارتباط آن‌ها با شاخص فعالیت بیماری.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۱): ۳۱۵-۳۱۰

مقدمه

بیماری لوپوس، یک اختلال خود ایمنی منتشر با علت ناشناخته است که با تولید آنتی‌بادی علیه بافت‌های گوناگون بدن همراه است (۱). سیر بالینی، فعالیت و عود بیماری با میزان سطوح سرمی آنتی‌بادی‌ها رابطه دارد. تظاهرات بالینی لوپوس، می‌تواند از شکایات خفیف پوستی و دردهای مفصلی تا نارسایی مخاطره‌آمیز اعضایی نظیر کلیه یا انواع سیتوپنی متفاوت باشد. هر چند که ریشه‌شناسی (Etiology) بیماری و علل تناوب در عود و فروکش کردن بیماری به طور کامل

۱- دانشیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات اختلالات متابولیک استخوان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دستیار فوق تخصصی روماتولوژی، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات اختلالات متابولیک استخوان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم و فن‌آوری زیستی، دانشگاه شهید اشرفی اصفهانی، اصفهان، ایران

۵- دانشجوی دکتری، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: خسرو اکبری

Email: khosroakbari@gmail.com

مشخص نشده است، اما تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که میزان فعالیت بیماری با برخی ویژگی‌های سیتولوژیک بیماران همراهی دارد. از آن جمله، می‌توان به پلی‌مورفیسم گیرنده‌های ناحیه‌ی FC گاما بر روی سلول‌های مونوسیت و ماکروفاژ اشاره نمود (۲).

گیرنده‌های FC (Fragment crystallizable) موجود بر روی لکوسیت‌ها، به نواحی FC آنتی‌بادی‌ها متصل شده و باعث پیشبرد فاگوسیتوز آنتی‌ژن‌های پوشیده شده با آنتی‌بادی‌ها می‌گردند و سیگنال‌هایی را ایجاد می‌کنند که باعث تنظیم و هماهنگی فعالیت لکوسیت‌ها می‌شود (۳).

مهم‌ترین گیرنده‌ی FC جهت فاگوسیتوز آنتی‌ژن‌های اپسونیزه شده، گیرنده‌های FC گاما می‌باشند که خود بر اساس میل پیوندی، به زنجیره‌های سنگین زیر مجموعه‌های مختلف Immunoglobulin G (IgG) به سه گروه ۱، ۲ و ۳ تقسیم می‌شوند. هر کدام از این گیرنده‌ها، بر روی گروهی از سلول‌های ظاهر شده، ساختمان متفاوتی دارند و هر کدام از عملکرد ویژه‌ای برخوردارند (۴). گیرنده‌های FC گاما، نقش حیاتی در پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال ایفا می‌کنند. ژن‌های مختلف گیرنده‌های FC گاما، در ایجاد حساسیت به بیماری‌های وابسته به سیستم ایمنی در اقوام مختلف نقش دارند. پلی‌مورفیسم‌های گیرنده‌ی FC گاما به خصوص انواع IIA، IIB و IIIA به عنوان عوامل ژنتیکی دخیل در استعداد ابتلا به بیماری یا سیر بیماری در بیماری‌های خود ایمنی نظیر Systemic lupus erythematosus (SLE) نقش دارند (۲).

به نظر می‌رسد فعالیت و مهار گیرنده‌های FC گاما، نقش مهمی در پاتوژنز SLE دارد و در شروع خود ایمنی، پیشرفت ضایعات التهابی و در نهایت، مکانیسم‌های پاک‌سازی سیستم‌های ایمنی دخیل می‌باشد.

یک ژن می‌تواند در بین انسان‌ها، در تعدادی از نوکلئوتیدها تفاوت داشته باشد (یک نوکلئوتید توسط نوکلئوتید دیگر جایگزین شود) که به این جایگاه‌ها، جایگاه پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (Single nucleotide polymorphism یا SNP) گفته می‌شود. در پلی‌مورفیسم، پروتئین یا آنزیمی که توسط ژن تولید می‌شود، تغییر نمی‌کند، اما می‌تواند باعث افزایش استعداد ابتلا به بیماری‌هایی نظیر لوپوس گردد یا در پاسخ افراد به داروها تفاوت ایجاد کند که این موضوع، در پاسخ به پاتوژن‌ها و یا تولید داروهای مختص هر شخص نقش مهمی ایفا می‌نماید.

به منظور بررسی شدت بیماری و پی‌گیری سیر درمان بیماری لوپوس، سیستم‌های امتیازدهی متعددی طراحی شده است که بعضی از آن‌ها بر اساس شاخص درگیری اندام و بعضی بر اساس ارزیابی کلی بیماری عمل می‌کنند. یکی از پذیرفته شده‌ترین سیستم‌های امتیازدهی که بر اساس ارزیابی کلی بیماری عمل می‌کند، Systemic lupus erythematous disease activity index (SLEDAI) است (۵) که به عنوان یک ابزار مراقبت، پایش و پی‌گیری بیماری لوپوس شناخته می‌شود. SLEDAI هم از جنبه‌ی بالینی و هم از جنبه‌ی آزمایشگاهی بیمار را بررسی می‌کند و شامل ۲۴ شاخص بالینی و آزمایشگاهی از ۹ عضو متفاوت است. ۱۶ شاخص آن، بالینی و ۸ شاخص آن، آزمایشگاهی است که هر شاخص، امتیازی بین ۸-۱ می‌گیرد. کمترین امتیاز برای این ۲۴ شاخص ۰ (۵) و بیشترین امتیاز، ۱۰۵ می‌باشد و امتیاز بیش از ۶ از نظر بالینی فعال تلقی می‌شود.

با توجه به فرضیه‌ی نقش پلی‌مورفیسم ژن‌های FC گامای گیرنده در بیماری لوپوس و شیوع بالای این بیماری (۶)، انجام این مطالعه با هدف تعیین ارتباط پلی‌مورفیسم ژن گیرنده‌های FC گاما و فعالیت بیماری لوپوس لازم و ضروری به نظر می‌رسد. از طرفی، بررسی پلی‌مورفیسم‌های ژنی، می‌تواند به عنوان یک عامل برای غربالگری، پیش‌گیری، تشخیص و درمان مطرح باشد. در واقع، به دست آوردن پروفایل ژنی هر فرد به عنوان Personal medicine کاربرد دارد تا بر اساس آن، بتوان هر فرد را با توجه به مجموعه‌ی ژن‌ها و عوامل مؤثر بر بیماری درمان نمود.

روش‌ها

این پژوهش، یک مطالعه‌ی مقطعی بود که در سال ۱۳۹۶ در بیمارستان الزهرای (س) اصفهان انجام گرفت. پس از کسب رضایت آگاهانه از بیماران، ۸۰ بیمار که بر اساس معیارهای American College of Rheumatology (ACR) مبتلا به لوپوس بودند، انتخاب شدند. با انجام معاینه و آزمایش‌های لازم و با استفاده از معیار SLEDAI2K فعالیت بیماری در آن‌ها تعیین شد.

به منظور تهیه‌ی DNA در آزمایشگاه ۵ سی‌سی خون دارای Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) از هر مریض گرفته شد و سپس، DNA ژنومی با استفاده از کیت QIAamp DNA Mini Kit از لکوسیت‌ها استخراج گردید. کیفیت DNA استخراج شده با روش اسپکتروفتومتری و بررسی کیفی بر روی ژل الکتروفورز تأیید شد. آن گاه، پلی‌مورفیسم ژن‌ها با استفاده از روش High resolution melt-Polymerase chain reaction (HRM-PCR) بررسی گردید. جهت انجام HRM-PCR در این مطالعه، از Eva Green استفاده شد. به این منظور، ۵۰ نانوگرم از DNA استخراج شده با میزان ۲ میکروگرم از Eva Green به همراه ۰/۵ میکروگرم از پرایمر مخلوط شد. سپس، با استفاده از دستگاه Cubert، روش HRM-PCR انجام گردید. ابتدا، نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار داده شد و سپس،

۴۵ چرخه با شرایط دمایی ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد ۱۵ ثانیه و ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد ۲۰ ثانیه انجام شد. پس از آن، در دامنه‌ی دمایی ۹۵-۶۵ درجه‌ی سانتی‌گراد با کاهش دمایی ۰/۱ درجه‌ی سانتی‌گراد در ثانیه نمودارها رسم گردید. نتایج با استفاده از نرم‌افزار Rotorgene 6000 واکاوی شد.

سپس، دو پلی‌مورفیسم ژن FcγRIIB در جایگاه rs1050501 و پلی‌مورفیسم ژن FcγRIIIA در جایگاه rs396991 بر روی بیماران بررسی شد. به منظور بررسی پلی‌مورفیسم rs1050501 از پرایمرهای F: CTCCCAGCTCTTCACCGATG و R: TCAAGGCCACTACAGCAGC و جهت بررسی پلی‌مورفیسم rs396991 از پرایمرهای FP: CCTTGAGTGATGGTGATGTTCA و RP: CCAAAAGCCACACTCAAAGAC استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۸۰ بیمار مبتلا به لوپوس با متوسط مدت ابتلا ۹/۹۵ سال مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران حدود ۳۶/۸ سال و کمترین و بیشترین سن بیماران به ترتیب ۲۰ و ۶۹ سال بود. از این تعداد، ۷۱ نفر (۹۰ درصد) زن و ۹ نفر (۱۰ درصد) مرد بودند (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع فراوانی مشخصات دموگرافیک بیماران مورد مطالعه

مشخصات دموگرافیک		تعداد (درصد)
سن (سال)	<۳۰	۲۳ (۲۸/۸)
	۳۱-۵۰	۵۱ (۶۳/۷)
	>۵۰	۶ (۷/۵)
جنسیت	زن	۷۲ (۹۰/۰)
	مرد	۸ (۱۰/۰)

حداقل امتیاز شاخص فعالیت بیماری در بیماران مورد مطالعه، ۰ و حداکثر ۵۱ و میانگین امتیاز فعالیت بیماری ۲۱/۱ بود. در بررسی پلی‌مورفیسم جایگاه rs1050501، فراوانی ژنوتیپ TT ۳۰ نفر (۳۷/۵۰ درصد)، ژنوتیپ CT ۲۵ نفر (۳۱/۲۵ درصد) و ژنوتیپ CC ۲۵ نفر (۳۱/۲۵ درصد) بود. در پلی‌مورفیسم جایگاه rs396991، فراوانی ژنوتیپ TT ۳۸ نفر (۴۷/۵۰ درصد)، CT ژنوتیپ ۲۵ نفر (۳۱/۲۵ درصد) و GG ۱۷ نفر (۲۱/۲۵ درصد) بود (جداول ۲ و ۳). بیشترین فراوانی در هر دو جایگاه، مربوط به ژنوتیپ TT بود.

جدول ۲. توزیع فعالیت بیماری لوپوس بر اساس ژنوتیپ

متغیر		غیر فعال (≤۶)	فعال (>۶)
بیماران		۳۱ (۳۸/۷۵)	۴۹ (۶۱/۲۵)
جنسیت	زن	۲۵ (۳۴/۷۰)	۴۷ (۶۵/۳۰)
	مرد	۶ (۷۵/۰۰)	۲ (۲۵/۰۰)
rs1050501	CT	۱۲ (۴۸/۰۰)	۱۳ (۵۲/۰۰)
	TT	۱۰ (۳۳/۳۰)	۲۰ (۷۰/۶۶)
	CC	۹ (۳۶/۰۰)	۱۶ (۶۴/۰۰)
rs396991	TT	۱۱ (۲۸/۹۰)	۲۷ (۷۱/۱۰)
	GT	۱۵ (۶۰/۰۰)	۱۰ (۴۰/۰۰)
	GG	۵ (۲۹/۴۰)	۱۲ (۷۰/۶۰)

نتایج بررسی میزان شیوع ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم جایگاه rs1050501 و جایگاه rs396991 نشان می‌دهد که در مناطق مختلف جهان، نتایج شیوع پلی‌مورفیسم با هم تفاوت دارند (جدول ۴).

یافته‌ها نشان می‌دهد توزیع سنی و جنسی با شاخص فعالیت بیماری و پلی‌مورفیسم ارتباط معنی‌داری نداشت ($P < ۰/۰۵۰$).

شاخص فعالیت بیماری در پلی‌مورفیسم rs1050501 بین سه ژنوتیپ مختلف CC، CT و TT تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ($P = ۰/۵۷۷$).

از نظر رابطه با شاخص فعالیت بیماری، بین ژنوتیپ‌های مختلف پلی‌مورفیسم rs1050501 با هم اختلاف معنی‌داری دیده نشد ($P > ۰/۰۵۰$). از نظر رابطه با شاخص فعالیت بیماری، بین ژنوتیپ‌های مختلف پلی‌مورفیسم rs396991 با هم اختلاف معنی‌داری وجود داشت ($P = ۰/۰۲۹$). بیماران با ژنوتیپ GT، میزان شاخص فعالیت بیماری کمتری را نشان دادند.

جدول ۳. شیوع ژنوتیپ‌های ژن FcγRIIB در جایگاه rs1050501 و ژن FcγRIIIA در جایگاه rs396991

SNP	فرکانس آلل (۲n = ۱۶۰)		فرکانس ژنوتیپ (۲n = ۱۶۰)		
rs 1050501	T ۸۵ (۵۳/۲۰)	C ۷۵ (۴۶/۸۰)	TT ۳۰ (۳۷/۵۰)	CT ۲۵ (۳۱/۲۵)	CC ۲۵ (۳۱/۲۵)
rs 396991	G ۵۹ (۳۶/۹۰)	T ۱۰۱ (۶۳/۱۰)	GG ۱۷ (۲۱/۲۵)	TG ۲۵ (۳۱/۲۵)	TT ۳۸ (۴۷/۵۰)

جدول ۴. فراوانی ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم ژن**FcγRIIB** در جایگاه **rs1050501** و ژن **FcγRIIIA** در جایگاه **rs396991** در سایر مطالعات (۶)

ژن	نژاد	ژنوتیپ									فرکانس آلل				سال	منبع
		شاهد	مورد	CT	CC	TT	CT	CC	T	C	T	C	TT			
FcγRIIBدر جایگاه rs1050501	آسیایی	۸۰	۸۰	۵۲	۱۰	۱۵	۴۹	۱۶	۰/۵۵۰	۰/۴۵۰	۰/۴۹۴	۰/۵۰۶	۱۸		۲۰۱۱	(۷)
	آسیایی	۲۲۲	۲۸۲	۸۵	۹	۱۵۰	۱۰۳	۲۹	۰/۷۶۸	۰/۲۳۲	۰/۷۱۵	۰/۲۸۵	۱۲۸		۲۰۱۱	(۸)
	قفقازی	۲۲۸	۲۶۳	۵۳	۴	۱۸۹	۶۷	–	۰/۸۶۶	۰/۱۳۴	۰/۸۴۶	۰/۱۵۴	۱۷۱		۲۰۰۴	(۹)
	افریقایی-امریکایی	۱۴۹	۱۶۰	۵۳	۱۷	۹۷	۴۹	۱۴	۰/۷۰۸	۰/۲۹۲	۰/۷۵۹	۰/۲۱۴	۷۹		۲۰۰۳	(۱۰)
FcγRIIIA در جایگاه rs396991	قفقازی	۱۱۸۵	۸۳۴	۱۰۴	۵۶۴	۵۱۷	۷۲	۳۷۰	۳۹۲	۰/۳۲۶	۰/۶۷۴	۰/۳۰۸	۰/۶۹۲		۲۰۱۴	(۱۱)
	آسیایی	۸۸۶	۷۳۲	۷۸	۴۷۲	۳۸۱	۴۸	۳۰۸	۳۷۶	۰/۳۲۹	۰/۶۷۱	۰/۲۷۶	۰/۷۲۴		۲۰۱۳	(۱۲)
	افریقایی-امریکایی	۹۵۳	۶۴۸	۱۰۹	۴۳۱	۴۱۳	۷۶	۲۸۳	۲۸۹	۰/۳۴۱	۰/۶۵۹	۰/۳۳۶	۰/۶۶۴		۲۰۱۴	(۱۱)

بحث

بررسی میزان شیوع ژنوتیپ‌ها در پلی‌مورفیسم جایگاه rs1050501، نشان داد که بیشینه‌ی شیوع در ژنوتیپ TT و سپس CT و CC بود. بررسی میزان شیوع ژنوتیپ‌ها در پلی‌مورفیسم جایگاه rs396991 نشان داد بیشینه‌ی شیوع در ژنوتیپ TT و سپس، ژنوتیپ‌های GT و GG بوده است.

در مطالعه‌ای در کشور چین با هدف بررسی متاآنالیز پلی‌مورفیسم‌های ژن FcγR و خطر ابتلابه لوپوس، شیوع ژنوتیپ‌ها در کشورها و نژادهای مختلف، متفاوت بوده است (۶). در جایگاه rs1050501، بیشترین امتیاز شاخص فعالیت بیماری مربوط به ژنوتیپ TT و سپس، CT و CC بود، اما این رابطه معنی‌دار نبود و در بررسی مقایسه‌ای بین ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم جایگاه rs1050501 با هم نیز اختلاف معنی‌داری با شاخص شدت بیماری یافت نشد.

در مطالعه‌ی انجام شده در هندوستان با هدف بررسی رابطه‌ی بین پلی‌مورفیسم FcγRIIB و بیماری لوپوس بر روی ۸۰ بیمار مبتلا به لوپوس، رابطه‌ی بین ژنوتیپ TT جایگاه rs1050501، با شاخص فعالیت بیماری لوپوس معنی‌دار بوده است که این اختلاف، می‌تواند به علت اختلافات ژنتیکی و یا بررسی بیماران درمانگاهی (و نه موارد بستری) باشد (۷). علت تفاوت‌های مشاهده شده در این مطالعه با سایر مطالعات، می‌تواند متفاوت بودن نژاد و ژنتیک افراد مورد مطالعه و همچنین، متفاوت بودن حجم نمونه در این مطالعه نسبت به مطالعات دیگر باشد.

پلی‌مورفیسم ژنوتیپ FcγRIIB در جایگاه rs1050501 با شدت بیماری لوپوس ارتباط نداشت.

در پلی‌مورفیسم جایگاه rs396991، بیشترین امتیاز شاخص فعالیت بیماری مربوط به ژنوتیپ TT و سپس، GT و GG بود. این رابطه معنی‌دار بود و در بررسی مقایسه‌ای بین ژنوتیپ‌های جایگاه rs396991 با هم نیز اختلاف معنی‌داری در شاخص شدت بیماری لوپوس مشاهد شد و می‌توان نتیجه گرفت ژنوتیپ GT در جایگاه rs396991 روی ژن FcγRIIIA نقش محافظتی در برابر شاخص فعالیت بیماری لوپوس دارد.

با توجه به تغییر شدت بیماری لوپوس در طول زمان، جهت دست‌یابی به نتایج دقیق‌تر، مطالعات با جامعه‌ی آماری بیشتر و در طول زمان برای بررسی رابطه‌ی پلی‌مورفیسم با SLEDAI پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری فوق تخصصی در رشته‌ی روماتولوژی است که با شماره‌ی ۳۹۵۲۱۴ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت‌های این معاونت اجرا گردید. بدین وسیله، از تمامی استادان و معاونان محترم آموزشی و پژوهشی و مدیریت محترم گروه روماتولوژی به خاطر همکاری صمیمانه‌ی ایشان سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. p. 1329-33.
2. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015. p. 2124-5.
3. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2015. p. 269.
4. Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I. Immunology. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2012. p.310.
5. Wallace D, Hahn BH. Dubois' lupus erythematosus and related syndromes. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2012.
6. Zhu XW, Wang Y, Wei YH, Zhao PP, Wang XB, Rong JJ, et al. Comprehensive assessment of the

association between FCGRs polymorphisms and the risk of systemic lupus erythematosus: Evidence from a meta-analysis. Sci Rep 2016; 6: 31617.
7. Pradhan V, Patwardhan M, Nadkarni A, Ghosh K. Fc gamma R IIB gene polymorphisms in Indian systemic lupus erythematosus (SLE) patients. Indian J Med Res 2011; 134: 181-5.
8. Koga M, Kawasaki A, Ito I, Furuya T, Ohashi J, Kyogoku C, et al. Cumulative association of eight susceptibility genes with systemic lupus erythematosus in a Japanese female population. J Hum Genet 2011; 56(7): 503-7.
9. Magnusson V, Zunec R, Odeberg J, Sturfelt G, Truedsson L, Gunnarsson I, et al. Polymorphisms of the Fc gamma receptor type IIB gene are not associated with systemic lupus erythematosus in the Swedish population. Arthritis Rheum 2004; 50(4): 1348-50.
10. Li X, Wu J, Carter RH, Edberg JC, Su K, Cooper GS, Kimberly RP. A novel polymorphism in the Fcgamma receptor IIB (CD32B) transmembrane region alters receptor signaling. Arthritis Rheum. 2003; 48(11): 3242-52.
11. Dong C, Ptacek TS, Redden DT, Zhang K, Brown EE, Edberg JC, et al. Fcgamma receptor IIIa single-nucleotide polymorphisms and haplotypes affect human IgG binding and are associated with lupus nephritis in African Americans. Arthritis Rheumatol 2014; 66(5): 1291-9.
12. Dai M, Zhou Z, Wang X, Qian X, Huang X. Association of FcgammaRIIIa-158V/F with systemic lupus erythematosus in a Chinese population. Int J Rheum Dis 2013; 16(6): 685-91.

DOI: *10.22122/jims.v37i521.10698* *Published by Vesnu Publications*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 37, No. 521, 1st Week, June 2019**

Received: 22.08.2018 Accepted: 19.10.2018 Published: 22.05.2019

The Polymorphisms of FcγRIIB Gene in rs1050501 and FcγRIIIA Gene in rs396991 and their association with Systemic Lupus Erythematous Disease Activity Index

Mansoor Karimifar[1], Hadi Karimzadeh[1], Ziba Faragzadegan[2], Khosro Akbari[3], Mohammad Moosaeepour[4], Farshid Fathi[5]

Original Article

Abstract

Background: Systemic lupus erythematous (SLE) is a chronic disease with unknown etiology which can involve different body organs. Polymorphism in Fcγ receptors have been identified as a genetic susceptibility factor to SLE and other autoimmune diseases. This study aimed to identify FcγRIIB genotype in rs10550501 and FcγRIIIA genotype in rs396991, as well as their association with SLE Disease Activity Index (SLEDAI).

Methods: Eighty clinically diagnosed patients with SLE based on the American College of Rheumatology (ACR) criteria were included. High-resolution melt-polymerase chain reaction (HRM-PCR) method was used to detect FcγRIIB and FcγRIIIA polymorphism. Disease activity was assessed using SLEDAI. Data were analyzed using SPSS software.

Findings: Of the eighty patients, 90% were women, and 10% were men. Minimum and maximum SLEDAI scores were 0 and 51, respectively, with a mean of 21.1. Among the patients with SLE, FcγRIIB frequency was 37.5 % for TT genotype and 31.25% for CT and CC genotypes. There was no significant association between FcγRIIB genotype and SLEDAI (P = 0.557). FcγRIIIA frequency was 47.5% for TT, 31.25% for CT, and 21.25 for GG genotype. There was a significant association between FcγRIIIA polymorphism and SLEDAI (P = 0.029).

Conclusion: The genotypes in rs1050501 position do not have any effect on SLE disease severity. TG genotype in rs396991 has a protective effect in SLE.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, Genotype, Genetic polymorphism

Citation: Karimifar M, Karimzadeh H, Faragzadegan Z, Akbari K, Moosaeepour M, Fathi F. **The Polymorphisms of FcγRIIB Gene in rs1050501 and FcγRIIIA Gene in rs396991 and their association with Systemic Lupus Erythematous Disease Activity Index.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(521): 310-5.

1- Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine AND Isfahan Bone Metabolic Disorders Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Professor, Department of Community Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Resident of Post Specialty of Rheumatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine AND Isfahan Bone Metabolic Disorders Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Department of Biology, School of Biological Sciences, Shahid Ashrafi Esfahani Non-profit University, Isfahan, Iran
5- PhD Candidate, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Khosro Akbari, Email: khosroakbari@gmail.com

DOI: 10.22122/jims.v37i521.11165 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و هفتم/شماره‌ی ۵۲۱/هفته‌ی اول خرداد ۱۳۹۸

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۰/۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۲/۲۰ تاریخ چاپ: ۱۳۹۸/۳/۱

وقایع بیوشیمیایی و سلولی در آسیب‌های نخاعی: ازپاتوفیزیولوژی تا درمان

حوری عدالت[۱]

مقاله مروری

چکیده

هنوز درمان قطعی برای آسیب‌های نخاعی که در اثر عوامل ترومایی (ناشی از حادثه) و غیر ترومایی (ناشی از بیماری‌ها) ایجاد می‌شوند، یافت نشده است و این امر به دلیل پاتوفیزیولوژی پیچیده‌ای است که این آسیب‌ها دارند؛ به ویژه اگر بیماری در مراحل مزمن باشد. این مسأله هزینه‌های اقتصادی و روانی گزافی را به خانواده و اجتماع تحمیل می‌نماید. از نظر بالینی، پاتوفیزیولوژی این بیماران به دو فاز اصلی آسیب اولیه و ثانویه تقسیم‌بندی می‌گردد. آسیب اولیه با ضایعه به نخاع شروع می‌شود و طی یک سری وقایع مولکولی ثانویه که به صورت آبشاری اتفاق می‌افتد، یک حفره‌ی بزرگ در ناحیه‌ی آسیب تشکیل می‌دهد و زخم گلیایی را ایجاد می‌کند که سد فیزیکی و شیمیایی در مقابل ترمیم نخاع آسیب‌دیده می‌باشد. به طور کلی، موانعی بر سر راه ترمیم نورون‌ها و درمان قطعی آسیب‌های نخاعی وجود دارد که استراتژی‌های ترمیمی مورد استفاده در درمان این بیماری باید بر این سدها غلبه کند. بسیاری از استراتژی‌های پیشنهادی، در مراحل آزمایشگاهی و پیش‌بالینی موفق بوده و حتی به مرحله‌ی بالینی نیز رسیده‌اند. پژوهش مروری حاضر، خلاصه‌ای از آخرین یافته‌های درمانی مؤثر در این بیماری را ارایه نمود.

واژگان کلیدی: آسیب‌های نخاعی، درمان، جنبه‌های سلولی، مدل‌های مولکولی

ارجاع: عدالت حوری. **وقایع بیوشیمیایی و سلولی در آسیب‌های نخاعی: ازپاتوفیزیولوژی تا درمان.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۱): ۳۱۶-۳۲۷

نخاع و آسیب‌های نخاعی

نخاع و مغز، هر دو سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system) بدن را تشکیل می‌دهند. نخاع، ساختمانی استوانه‌ای (Cylindrical) متشکل از اعصاب می‌باشد که درون ستون مهره‌ها جای گرفته و از مغز تا سطح مهره‌ی اول یا دوم کمری امتداد یافته است. مهم‌ترین عملکرد نخاع، انتقال اطلاعات بین مغز و بدن می‌باشد که به ما امکان می‌دهد تا حرکات اختیاری ماهیچه‌های بدنمان را هدایت نماییم و احساس لمس، فشار، دما، درد و تنظیم فعالیت‌های خودکار غیر ارادی (Autonomous) مانند بلع را داشته باشیم.

آسیب‌های وارد آمده به نخاع، به دلیل ایجاد انقطاع در رشته‌های آکسونی صعودی و نزولی و قطع ارتباط میان مغز و بدن، موجب از بین رفتن فعالیت‌های حسی- حرکتی در سطح تحتانی ناحیه‌ی آسیب‌دیده می‌گردد. در واقع، آسیب اعصاب حسی، حرکتی و خودکار (متشکل از سمپاتیک و پاراسمپاتیک)، منجر به از دست رفتن حس، فلج (Paralysis)، از دست دادن کنترل ادرار و مدفوع و ناتوانی جنسی می‌گردد (۲-۱). عوارض حاد و مزمن مرتبط با آسیب‌های نخاعی، بخش عمده‌ای از ناخوشی و مرگ و میرهای دنیای پزشکی را تشکیل می‌دهد. شوک نخاعی، پنومونی، زخم بستر، پوکی استخوان، عفونت‌های مجاری ادراری، اسپاسم و سندرم‌های درد، تنها بخش کوچکی از مشکلات عدیده این بیماری شبه طاعونی می‌باشد. نقایص عملکردی ذکر شده در قسمت تحتانی ناحیه‌ی آسیب‌دیده اتفاق می‌افتد (۳). در طی دهه‌های گذشته، روش‌های درمانی متعددی از جمله تجویز داروها، جراحی و درمان‌های توان‌بخشی برای بهبودی این بیماران صورت گرفته، اما تاکنون هیچ روش درمانی قدرتمندی برای درمان آسیب‌های نخاعی مزمن وجود نداشته و بهبودی عصبی ایجاد نشده است و اغلب بیماران مبتلا به آسیب‌های نخاعی، همچنان با ناتوانی‌ها و نقایص عصبی مادام‌العمر روبه‌رو هستند (۷-۴). درمان‌های جراحی جهت کاهش فشار و تثبیت ناحیه‌ی آسیب دیده و داروها نیز بیشتر به منظور جلوگیری از آسیب‌های ثانویه مورد استفاده قرار می‌گیرند (۸).

اپیدمیولوژی، سبب‌شناسی و شیوع آسیب‌های نخاعی

فهم پاتوفیزیولوژی تمام بیماری‌ها، از جمله پیش‌نیازهای اصلی درمان بیمارهای مختلف محسوب می‌شود (۱۵-۹). به طور کلی، بین ۱۵ تا

۱- دکتری تخصصی ژنتیک مولکولی، مرکز تحقیقات ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: حوری عدالت

Email: h597782@yahoo.com

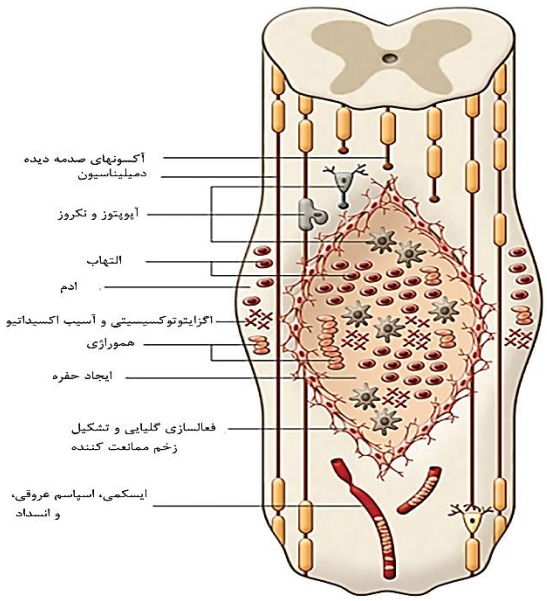
۴۰ نفر در یک میلیون انسان در دنیا، سالانه از آسیب‌های نخاعی متضرر می‌شوند، اما بر طبق آمارهای سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization یا WHO)، تنها ۲۵۰ تا ۵۰۰ هزار نفر سالانه به این بیماری مبتلا می‌شوند که حدود ۱۰ تا ۱۲ هزار مورد آن در آمریکا اتفاق می‌افتد و بیش از یک میلیون بیمار از فلجی حاصل از این بیماری رنج می‌برند. بنیاد Christopher و Dana Reeve (Christopher and Dana Reeve Foundation)، پروژه‌ای را در سال ۲۰۰۹ به منظور جمع‌آوری یک بانک داده‌ی اپیدمیولوژیک باکیفیت از افراد مبتلا به آسیب‌های نخاعی انجام دادند. این مطالعه‌ی جامع مشخص نمود که نزدیک به ۲ درصد جمعیت آمریکا (بالغ بر ۵/۵ میلیون نفر) نوعی فلجی را گزارش کرده‌اند و آسیب‌های نخاعی حدود ۰/۴ درصد آن افراد فلج (حدود یک میلیون و ۲۷۵ هزار نفر) را در برمی‌گیرد (۱۶). همچنین، بر طبق تخمین‌های انستیتو Rick Hansen، در حال حاضر ۸۵ هزار فرد مبتلا به آسیب‌های نخاعی در کانادا زندگی می‌کنند و بیش از ۴ هزار مورد جدید از این بیماری، در این کشور به طور سالانه اتفاق می‌افتد (۱۷). در اروپا نیز حدود ۱۰ تا ۳۰ مورد جدید این بیماری در یک میلیون نفر گزارش شده است (۱۸).

به طور کلی، آسیب‌های نخاعی بر حسب علت ایجاد ضایعه، به دو نوع ترومایی (Traumatic) و غیر ترومایی (Non-traumatic) تقسیم‌بندی می‌گردد. از علل شایع ایجاد آسیب‌های نخاعی ترومایی می‌توان به تصادفات با وسایل نقلیه‌ی موتوری، سقوط، خشم، آسیب‌های ورزشی و آسیب‌های شغلی در صنعت اشاره نمود. بیماری‌های متابولیکی و ژنتیکی مربوط به سیستم عصبی مرکزی، بیماری‌های دژنراتیو (از بین برنده) سیستم عصبی مرکزی، تومورهای اولیه و متاستازی (داخل نخاعی و خارج نخاعی)، بیماری‌های تکوینی و مادرزادی سیستم عصبی مرکزی، بیماری‌های عفونی (ویروسی، باکتریایی، قارچی و انگلی) و التهابی، توکسین‌ها و بیماری‌های ایسکمیک (Ischemic) سیستم عصبی مرکزی نیز از عوامل غیر ترومایی ایجاد آسیب‌های نخاعی به شمار می‌روند (۱۹).

در واقع، در میان اشخاص بالغ و جوان، افراد مذکر ۴ برابر افراد مؤنث به این بیماری مبتلا می‌شوند. شیوع آسیب، یک توزیع دو قله‌ای را نشان می‌دهد و بیشترین شیوع مربوط به جوانان با میانگین سنی ۱۶ تا ۳۰ سال است. دومین پیک شیوع نیز در افراد مسن می‌باشد که اغلب در اثر سقوط از ارتفاع اتفاق می‌افتد. اثرات مخرب روانی، اجتماعی و اقتصادی به دنبال بروز آسیب‌های نخاعی، تنها به خود فرد مبتلا به این ضایعه منحصر نمی‌شود و کل خانواده و حتی جامعه را درگیر خود می‌کند. بنابراین، از این بیماری به عنوان یکی از ویرانگرترین بیماری‌ها که نوع بشر را گرفتار می‌نماید، نام می‌برند. از آن‌جایی که هزینه‌های مدیریت آسیب‌های نخاعی تأثیر زیادی را متوجه جامعه می‌کند، تلاش برای پیشگیری، مدیریت و درمان آن از اهمیت جهانی برخوردار است. در آمریکا، هدررفت سالانه‌ی اقتصادی- اجتماعی مربوط به این بیماری برای هر فرد تا ۲ میلیون دلار و به طور کلی برای این بیماران، تا ۸ میلیارد دلار برآورد شده است (۱۷).

پاتوفیزیولوژی آسیب‌های نخاعی

پاتوفیزیولوژی آسیب‌های نخاعی از نظر بالینی به دو فاز آسیب اولیه (Primary injury phase) و فاز آسیب ثانویه (Secondary injury phase) قابل تقسیم می‌باشد (شکل ۱ و جدول ۱) (۲۰). طبیعت دو فازی آسیب‌های نخاعی در واقع با یک آسیب ابتدایی شروع می‌شود. این آسیب ابتدایی که می‌تواند در نتیجه‌ی انحراف (Distraction)، شکستگی (Fracture) و جابه‌جایی (Dislocation) ستون مهره‌ها اتفاق بیفتد، تأثیرات مستقیمی همچون خونریزی، کانتیوژن یا همان له‌شدگی و یا نکروز را بر روی نخاع می‌گذارد (۲۱). به عبارت دیگر، ترومای مکانیکی اولیه منجر به نکروز، ادم، خونریزی و اسپاسم عروقی می‌گردد. سپس یک آبشار (Cascade) مکانیزم‌های پاتوفیزیولوژیکی ثانویه شامل ایسکمی، آپوپتوز، توزیع‌های الکترولیت و سیال، اگزایتوتاکسیسیتی (Excitotoxicity)، پراکسیداسیون لیپیدها، تولید رادیکال‌های آزاد و پاسخ التهابی روی می‌دهد که منجر به آسیب بیشتر می‌شود و در نتیجه، تورم (ادم بیشتر) و کاهش جریان خون اتفاق می‌افتد.



شکل ۱. پاتوفیزیولوژی آسیب‌های نخاعی

جدول ۱. وقایع پاتوفیزیولوژیک ایجاد شده پس از ایجاد آسیب‌های نخاعی

فاز اولیه‌ی آسیب	فاز ثانویه‌ی آسیب
فشردگی و له‌شدگی نخاع در اثر شکستگی یا جابه‌جایی قطعات استخوانی و ماده‌ی دیسک	اگزایتوتاکسیسیتی به علت آزادسازی گلوتامات از سلول‌های آسیب‌دیده، آکسون‌ها و عروق خونی
آسیب سلول عصبی و قطع آکسون‌ها	عدم تعادل الکترولیتی، افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو
تغییر در تعادل یونی و آزادسازی توکسین‌ها از غشاهای عصبی	التهاب به علت از دست رفتن سد مغزی- خونی و مهاجرت لوکولسیت‌ها به محل آسیب
میکروهموراژی و ایسکمی ثانویه به علت آسیب به رگ‌های خونی	پاسخ ایمنی شامل ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی، فعال‌سازی میکروگلیایی، تکثیر آستروسیت‌ها و تشکیل زخم گلیایی
-	فعال شدن گیرنده‌ی Fas و شروع آبشار کاسپازی (Caspase)
-	آپوپتوز و نکروز سلول‌های عصبی
-	آسیب‌های آکسونی و دمیلینه شدن

در نهایت، یک حفره‌ی بزرگ پر شده با سیال یا اشکال کیست مانندی در مرکز نخاع ایجاد می‌گردد که با حاشیه‌ای از آکسون‌های سالم مانده، ولی اغلب دمیلینه شده، احاطه گشته است. آستروسیت‌های هایپرتروفیک، ماکروفاژها و سایر سلول‌ها، ماتریکس خارج سلولی و مولکول‌های ممانعت‌کننده را ترشح می‌کنند که زخم گلیایی (Glial scar) را تشکیل می‌دهد و در نهایت، یک سد فیزیکی و شیمیایی (Physical and chemical barrier) را در برابر ترمیم (Regeneration) ایجاد می‌نماید (۱۹).

ادم در نخاع، اثرات آسیب ابتدایی را بدتر می‌نماید. ادم نخاعی در فاز حاد پس از آسیب‌های نخاعی ایجاد می‌شود که حدود ۲ تا ۳ روز پس از ایجاد آسیب اولیه است. به طور کلی، علایم ادم به سرعت تا ۵ دقیقه پس از ایجاد آسیب بروز می‌کند و اغلب تا ۱۴ روز پس از ایجاد ضایعه یعنی زمانی که آستروسیت‌ها زخم گلیایی و سد خونی- نخاعی (Blood-spinal cord barrier) را تشکیل می‌دهند، از بین می‌رود. یکی از مکانیزم‌هایی که ادم توسط آن آسیب اولیه را بدتر می‌کند، افزایش فشار داخل کانال نخاعی می‌باشد که منجر به کاهش جریان خون، ایسکمی، مرگ سلولی و در نهایت، بدتر شدن وضعیت می‌گردد. به نظر می‌رسد که ادم ایجاد شده در اثر آسیب‌های نخاعی، از نظر طبیعی شامل هر دو نوع سیتوتوکسیک (Cytotoxic) و وازوژنیک (Vasogenic) می‌باشد که به ترتیب با تورم سلولی و افزایش مایع خارج سلولی در مدل‌های حیوانی آسیب‌های نخاعی مشاهده می‌شود. ادم سیتوتوکسیک در نتیجه‌ی ایسکمی، کاهش Adenosine triphosphate (ATP) و از کار افتادن پمپ‌های سدیم پتاسیمی که با ATP عمل می‌کنند، ایجاد می‌گردد. این مکانیزم منجر به افزایش محتویات یونی داخل سلول و در نتیجه، افزایش شارش آب به داخل سلول می‌شود. ادم وازوژنیک نیز در اثر اختلال سد خونی- نخاعی پس از ایجاد آسیب اتفاق می‌افتد. از کار افتادن اتصالات گپ (Gap junctions) موجود در سلول‌های اندوتلیالی (که بسیار سریع و تنها ۹۰ ثانیه پس از آسیب اولیه به نخاع اتفاق می‌افتد) و مولکول‌های مرتبط با آن، نقش مهمی را در از هم‌گسیختگی سد خونی- نخاعی و ایجاد ادم از نوع وازوژنیک ایفا می‌کند. همچنین، کانال آبی آکواپورین (Aquaporin-4 یا AQP4) نقش مهمی در ایجاد هر دو نوع ادم سیتوتوکسیک و وازوژنیک دارد؛ به طوری که حذف آن، ادم را در مدت ۴۸ ساعت از بین می‌برد (۲۱).

انواع درمان‌های رایج در آسیب‌های نخاعی

درمان آسیب‌های نخاعی در مراحل مختلف، متفاوت است. در مراحل ابتدایی و حاد بیماری، بیمار با استراحت و بی‌تحرکی مطلق تمام وقت قبل و بعد از عمل تا بهبودی کامل مورد تیمار قرار می‌گیرد. در این مرحله، بیماران به منظور رفع مواردی همچون زخم‌های بستر، بی‌اختیاری ادرار و مدفوع، لخته‌های وریدی و انقباضات عضلانی تحت درمان قرار می‌گیرند. در مرحله‌ی فعال و توان‌بخشی که مرحله‌ی تحرکی نیز نام دارد، بیمار قادر است روی صندلی چرخدار قرار گیرد. مرحله‌ی ترخیص نیز تا زمان کسب استقلال بیمار به طول می‌انجامد. پس از ترخیص، بیماران به منظور انجام خدمات توان‌بخشی به مراکز بالینی مراجعه می‌نمایند. کاردرمانی از جمله روش‌های رایج بازتوانی بیماران مبتلا به آسیب‌های نخاعی می‌باشد. از بین داروهای رایج مورد استفاده برای درمان و کنترل بیماران مبتلا به آسیب‌های نخاعی می‌توان به گولوکسیل، دوفالاک یا لاکتولوز، نورماکول، آگارول، متاموسیل، سنوکوت، نولاکس، بیزاکودیل و میکرولاکس انما اشاره کرد که برای درمان بی‌اختیاری اجابت مزاج مورد استفاده قرار می‌گیرد. داروهایی همچون هایپرکس، اکسی‌بوتینین (دیتروپان)، کربنری و فنوکسی بنزآمین (دی‌بنیلین) نیز به منظور کنترل دفع ادرار مورد استفاده می‌باشد. لیورسال، تری‌پانتانول (آمی‌تریپتیلین)، تگراتول (کاربامازپین)، گاباپنتین و والیوم (دیازپام) نیز جهت کنترل درد و اسپاسم بیماران توسط پزشکان تجویز می‌شوند (۲۲).

داروها و برخی آزمایش‌های بالینی اخیر مورد استفاده در آسیب‌های نخاعی

در سال‌های اخیر، ابزارهای الکتریکی کاشته شده در زیر پوست به منظور جایگزینی عملکردهای حسی و حرکتی از دست رفته‌ی بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرند (۲۲).

پروفسور Michael G. Fehlings استاد برجسته‌ی جراحی اعصاب دانشگاه تورنتو و ریاست AOSpine آمریکای شمالی و انجمن دانش آسیب نخاعی AOSpine، در نشستی که در اورلاندوی فلوریدا در سال ۲۰۱۶ برگزار گردید، گزارش کرد که تحقیقات و یافته‌های اخیر دانشمندان شاید تا ۵ الی ۱۰ سال آینده قابل کاربرد در بالین باشد. او همچنین به مخاطبان یک شمای کلی از وضعیت کنونی اکتشافات اخیر در درمان آسیب‌های نخاعی را ارایه نمود. بدین صورت که کلیه روش‌های محافظ عصبی و همچنین، روش‌های ترمیم‌کننده باید در زمینه‌ی نخاعی که از حالت لهیدگی درآمده و مجدد بازسازی کرده است، صورت پذیرد. بدین منظور، لازم است تا شروع درمان به سرعت انجام پذیرد و روشن است که مداخله‌ی زودهنگام در آسیب نخاعی آسیب‌دیده می‌تواند مسیر را کاملاً تغییر دهد. تحقیقات نشان داده است بیمارانی که به سرعت طی مدت ۲۴ ساعت پس از ایجاد ضایعه تحت عمل جراحی ضد فشردگی نخاع قرار می‌گیرند، احتمال بهبودی آن‌ها بسیار بالا می‌باشد. علاوه بر این، استراتژی‌های حفاظت عصبی همچون مینوسایکلین (Minocycline)، ریلوزول (Riluzole) و فاکتور تحریک‌کننده‌ی کلونی گرانولوسیتی (Granulocyte-Colony stimulating factor یا G-CSF) برای درمان آسیب‌های حاد نخاعی (که به برخی از آن‌ها در ادامه اشاره شده است)، در آزمایش‌های کنترل شده‌ی بالینی تصادفی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. بقیه‌ی استراتژی‌ها مانند هیپوترمی (Hypothermia)، تحریک اپیدورال (Epidural stimulation) و منیزیم در پلی‌اتیلن گلیکول (Polyethylene glycol) در مراحل اولیه‌ی تحقیقات قرار دارند (۲۲).

مینوسایکلین، آنالوگ تتراسایکین است که جهت درمان آکنه در کودکان استفاده می‌گردد، اما استفاده آن در آسیب‌های نخاعی به دلیل خصوصیت ضد التهابی و ممانعت‌کنندگی ماتریکس متالوپروتئیناز (Matrix metalloproteinase inhibitor یا MMPI) آن می‌باشد. کاربرد این دارو در فاز ۲ آزمایش‌های بالینی، بهبود عملکردی معنی‌داری را در مقایسه با دارونماها نشان نداد، اما در مورد آسیب‌های نخاعی گردنی ناقص، بهبودی معنی‌داری مشاهده گردید (۲۲).

ریلوزول نیز یک مسدودکننده‌ی کانال سدیمی است که اغلب در درمان بیماری Amyotrophic Lateral Sclerosis (AML) مورد استفاده قرار می‌گیرد تا از دژنراسیون سلول عصبی محافظت نماید. این ماده از سمیت گلوتامات نیز جلوگیری می‌کند. در سری آزمایش‌های بالینی فاز ۱ که توسط دکتر Fehlings انجام گرفت، بهبودی معنی‌داری در گروه تیمار شده با دارو در مقایسه با گروه شاهد مشاهده گردید. بر این اساس، داروی مذکور در آزمایش‌های فاز ۳ و بر روی بیماران صورت می‌پذیرد (۲۲).

تحریک اپیدورال و سلول درمانی نیز در درمان آسیب‌های نخاعی در حال بررسی می‌باشد. از میان انواع سلول‌ها، سلول‌های شوان و سلول‌های بنیادی عصبی به تازگی توسط سازمان غذا و دارو جهت کاربرد در تحقیقات بالینی انسانی مورد تأیید قرار گرفته‌اند (۲۲). به انواع درمان‌های سلولی به صورت کامل در ادامه اشاره شده است.

استفاده از مواد یا اسکفلدهای مهندسی شده‌ی زیستی نیز در مدل‌های حیوانی پریمات‌ها نتایج مثبتی را در اتصالات سلولی و رشد نوریت‌ها نشان داده است. فاز ۱ و ۲ بالینی این مواد در انسان در حال انجام می‌باشد (۲۲).

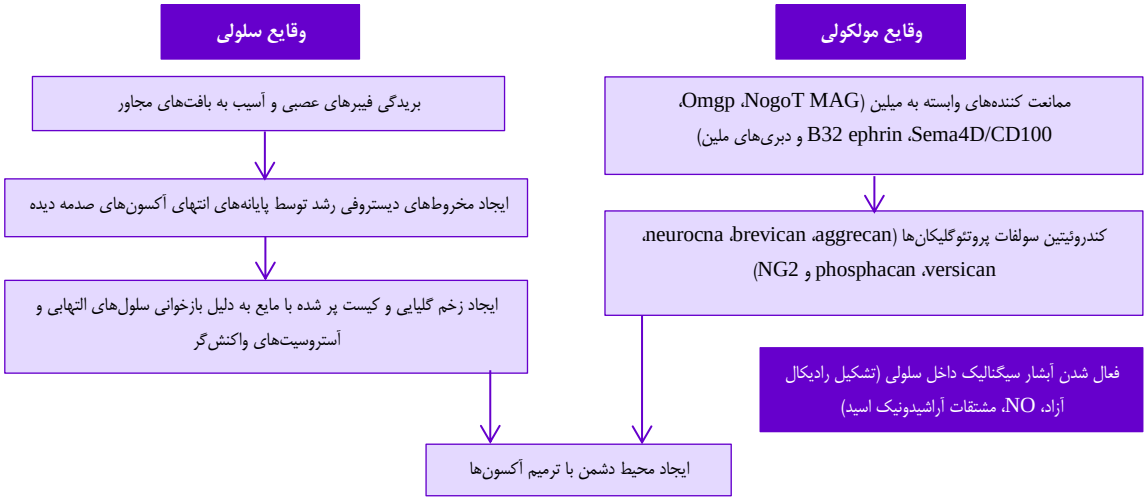
یکی از مشکلات عمده در ترمیم آسیب‌های نخاعی، نبود ترمیم سیستم عصبی مرکزی می‌باشد. در بین مولکول‌های کلیدی که از ترمیم جلوگیری می‌کند، می‌توان به ممانعت‌کننده‌های وابسته به میلین همچون Nogo، Myelin-associated glycoprotein (MAG) و Oligodendrocyte myelin glycoprotein (OMgp) اشاره نمود که می‌توانند پس از اتصال به گیرنده‌ی Nogo، یک GTPase کوچک به نام Rho را تحریک نمایند که در نهایت، سیگنال جمع شدن و پس زده شدن مخروط رشد (که جهت ترمیم سلول عصبی مورد نیاز است) را می‌دهند و موجب نقص در ترمیم می‌شوند. آنتی‌بادی علیه Nogo در حیوانات مثبت می‌باشد و فاز ۱ آن نیز در انسان در حال انجام است. همچنین، فاز ۱ و ۲ استفاده از داروی نوترکیب ممانعت‌کننده‌ی Rho که با نام تجاری Cethrin شناخته می‌شود، در بیماران بهبودی معنی‌داری را نشان داده است (۲۲).

هایپوترمی نیز به عنوان روش مؤثر و ایمنی در مطالعات بالینی فاز ۱ مشخص شده است (۲۲).

فاز اولیه‌ی آسیب

آسیب اولیه به دلیل فشردگی یا له‌شدگی نخاع توسط شکستگی یا جابه‌جایی قطعات استخوانی و ماده‌ی دیسک در نتیجه‌ی شکستگی-جابه‌جایی یا شکستگی انفجاری مهره‌ها ایجاد می‌گردد. در این حالت سلول‌های عصبی آسیب می‌بینند، آکسون‌ها پاره می‌شوند و غشاهای سلول عصبی از هم گسیخته می‌گردند (شکل ۲).

آسیب به رگ‌های خونی، با میکروهموراژی در جسم خاکستری مرکزی همراه خواهد بود که به صورت شعاعی و محوری گسترش پیدا می‌کند و منجر به تورم نخاع و ایسکمی ثانویه می‌گردد.



شکل ۲. نمای شماتیکی از وقایع سلولی و مولکولی پس از ایجاد ضایعه

ایسکمی، تعادل به هم ریخته و توکسین‌های آزاد شده از غشاهای عصبی، یک آبشار ثانویه‌ی آسیب را ایجاد می‌نماید که شرایط را در آسیب‌های نخاعی وخیم‌تر می‌کند (۲۳).

فاز ثانویه‌ی آسیب

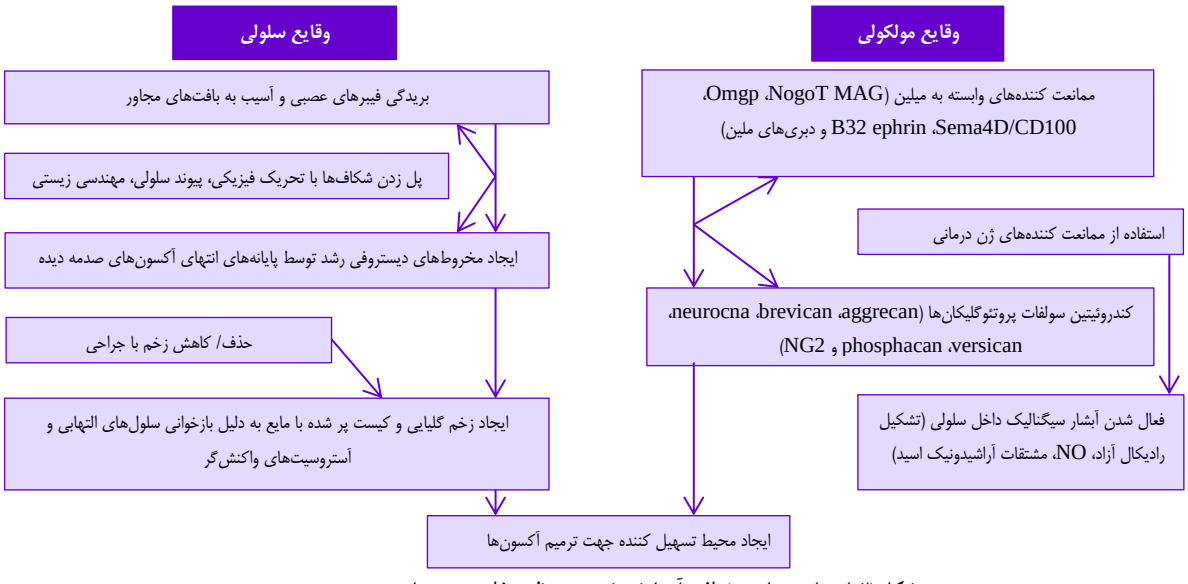
فاز ثانویه، آسیب پیچیده‌ای است که در سطح سلولی و در نتیجه‌ی یک سری فرایندهای پاتوفیزیولوژیک شامل عدم تعادل یونی، ایسکمی، اگزایتوتاکسیسیتی، استرس اکسیداتیو (Oxidative stress)، التهاب و مرگ سلولی عمده‌ای که به دلیل پاسخ ایمنی به آسیب اتفاق می‌افتد، رخ می‌دهد. آسیب ثانویه با دپلاریزاسیون و باز شدن وابسته به ولتاژ کانال‌های یونی کلسیم، سدیم و پتاسیم اتفاق می‌افتد. افزایش بار یون‌های کلسیم، موجب نقص عملکرد میتوکندری و فعال‌سازی نیتریت اکسید سنتاز سیتوپلاسمی و فسفولیپاز A2 می‌شود که در نهایت، به آسیب مویرگی و ایسکمی ختم می‌گردد. سلول‌های آسیب‌دیده، آکسون‌ها و رگ‌های خونی، مواد شیمیایی سمی همچون گلوتامات را آزاد می‌کنند که طی یک فرایند فوق مخرب، به سلول‌های سالم همسایه حمله می‌کنند و اگزایتوتاکسیسیتی شکل می‌گیرد. گلوتامات که به طور طبیعی به میزان بسیار کمی از انتهای بسیاری از آکسون‌ها ترشح می‌شود و به گیرنده‌های نورون‌های هدف خود متصل می‌گردد تا جریان الکتریکی در آن‌ها هدایت شود، پس از آسیب‌های نخاعی به مقادیر بسیار زیادی توسط آستروسیت‌ها، آکسون‌ها و نورون‌های آسیب دیده‌ی نخاع آزاد می‌شود که این امر منجر به بیش‌تحریکی نورون‌های همسایه و تحریک به تولید رادیکال‌های آزاد می‌گردد. در حین پیشرفت آسیب‌های نخاعی، میزان رادیکال‌های آزاد نیز به تدریج در محل آسیب افزایش می‌یابد و منجر به کاهش نفوذپذیری غشا می‌گردد. آبشارهای پراکسیداسیون وابسته به رادیکال، غشاهای سلولی را از طریق اکسیداسیون غشاهای دو لایه‌ی لیپیدی تحت تأثیر قرار می‌دهند و بخش زنجیره‌ی انتقال الکترون فرایند متابولیکی را متأثر می‌سازد. از دست رفتن هموستازی یونی همراه با اگزایتوتوکسیسیتی و استرس اکسیداتیو، منجر به مرگ سلولی عمده در آسیب‌های نخاعی می‌گردد. بسیاری از نورون‌های عملکردی و گلیاها شامل الیگودندروسیت‌ها (که سلول‌های سازنده‌ی میلین در سیستم عصبی می‌باشند) به دلیل نکروز یا آپوپتوز می‌میرند. هنوز مکانیزم دقیق آپوپتوز الیگودندروسیت‌ها شناخته شده نیست، اما می‌تواند در اثر مرگ سلولی اگزایتوتاکسیک در اثر گیرنده‌های گلوتامات یا در نتیجه‌ی اتصال لیگاندهای Fas ترشح شده از میکروگلیاهای فعال شده به گیرنده‌های Fas بر روی سطح الیگودندروسیت‌ها اتفاق بیفتد و جرقه‌ی آبشار مرگ سلولی آپوپتوزی وابسته به کاسپاز را در الیگودندروسیت‌ها بزنند. فقدان الیگودندروسیت‌ها به طور مؤثری منجر به شروع دمیلیناسیون آکسون‌ها و ممانعت از انتقال پتانسیل عمل می‌گردد (۲۴).

نفوذپذیری سد خونی- مغزی که به طور طبیعی به عنوان یک فیلتر بسیار انتخابی عمل می‌نماید و از شارش سلول‌های تک هسته‌ای خون به داخل سیستم عصبی مرکزی جلوگیری می‌کند، در نتیجه‌ی آسیب‌های نخاعی افزایش می‌یابد و منجر به تراوش عمده‌ی سلول‌های تک هسته‌ای به داخل بافت مدولار می‌گردد و پاسخ التهابی را تحریک می‌نماید (۲۵). در محل آسیب، میزان سیتوکین‌های پیش‌التهابی به ویژه اینترلوکین 1α و β و شاخص نکروز تومور α (Tumor necrosis factor alpha یا TNF-α) افزایش می‌یابد و منجر به فعال شدن سلول‌های میکروگلیایی می‌گردد. در سلول‌های میکروگلیایی فعال شده نیز بیان پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیتی ۱ و کموکین‌ها افزایش می‌یابد و در نتیجه، لوکوسیت‌ها را به سمت

محل آسیب هدایت می‌کند و موجب پیشرفت التهاب می‌گردد. علاوه بر این، سلول‌های میکروگلیایی فعال شده، لیگاندهای Fas را بیان می‌نمایند که با گیرنده‌های Fas بر روی نورون‌ها و الیگودندروسیت‌ها واکنش می‌دهند و شروع به القای مرگ سلولی می‌نمایند. در بیماران مبتلا به آسیب‌های نخاعی، سلول‌های میکروگلیایی، سلول‌های T را فعال می‌کنند تا از سد خونی- مغزی عبور و به داخل نخاع آسیب‌دیده تراوش نمایند. لنفوسیت‌های T و سلول‌های گلیایی از طریق آزادسازی نوروتروفین‌ها (از سلول‌های T) یا تشکیل زخم‌هایی (از سلول‌های گلیایی)، از ایجاد دژنراسیون و آسیب ثانویه به نورون‌ها جلوگیری می‌کنند (۲۶). این زخم‌ها بافت عصبی را از سلول‌های التهابی جدا می‌نماید و التهاب عصبی را کاهش می‌دهد. چندین ساعت پس از بروز آسیب‌های نخاعی، آستروسیت‌ها در محل آسیب تکثیر و محکم به یکدیگر متصل می‌شوند و زخم‌های آستروسیتی (گلیایی) را تشکیل می‌دهند. این زخم‌ها برای پایه‌گذاری مجدد تمامیت فیزیکی و شیمیایی نخاع مفید می‌باشد، اما از سوی دیگر، مسؤول جلوگیری و پیچیدگی‌های ایجاد شده در بازسازی عصبی نیز هستند. از جمله نواحی که به طور شایع در آسیب‌های نخاعی متأثر می‌شود، می‌توان به مهره‌های گردنی و کمری اشاره نمود. آسیب به نورون‌های حرکتی فوقانی، منجر به افزایش رفلاکس، افزایش حجم عضلانی و ضعف عضلانی می‌گردد؛ در حالی که آسیب به نورون‌های حرکتی تحتانی، موجب کاهش رفلاکس، کاهش حجم عضلانی و آتروفی عضلانی می‌شود.

پس از آسیب‌های نخاعی، کل سیستم عصبی باید به دقت بررسی گردد؛ چرا که آسیب به نخاع در سطوح مختلف نادر نیست و آسیب‌های نخاعی می‌تواند با آسیب شدید به مغز همراه باشد. شدت آسیب‌های نخاعی، با سنجش نورولوژیک که اغلب با استفاده از واحد اندازه‌گیری نقص پنج مرحله‌ای (A-E) که در مجمع آسیب نخاعی آمریکایی (American Spinal Injury Association یا ASIA) تدوین شده است، صورت می‌گیرد. با وجود این که عملکردهای متعددی در بدن تحت تأثیر آسیب‌های نخاعی قرار می‌گیرد، فقدان کنترل روده و مثانه، محدودیت در کاربرد دست‌ها و مشکلات تنفسی از بقیه حیاتی‌تر است. بنابراین، هدف اولیه‌ی درمان بازیابی در آسیب‌های نخاعی، بهبود این عملکردها می‌باشد که می‌تواند با جلوگیری از مرگ پیشرفته‌ی عصبی از طریق جایگزینی سلول‌های آسیب‌دیده، ترمیم غلاف میلین و ایجاد اتصال مجدد بین فیبرهای عصبی آسیب‌دیده با اهداف اصلی‌شان صورت پذیرد. وقایع مذکور می‌تواند منجر به بازتوانی کامل یا جزیی عملکرد عصب و ماهیچه گردد (۲۴).

شکل ۳ ترکیبی از وقایع پاتوفیزیولوژیک که پس از آسیب‌های نخاعی اتفاق می‌افتد را نشان می‌دهد که شامل فازهای حاد (مانند ادم و خونریزی)، تحت حاد (مانند التهاب) و مزمن (مانند ایجاد حفره) می‌باشد. مکانیزم‌های اولیه و ثانویه‌ی آسیب شامل ادم، خونریزی، التهاب، آپوپتوز، نکروز، اگزایتوتوکسیسیتی، پراکسیداسیون لیپید، عدم تعادل الکترولیت، ایسکمی/ اسپاسم رگی و انسداد عروق خونی است. در آسیب، الیگودندروسیت‌ها و نورون‌ها می‌میرند و در نتیجه، دمیلیناسیون آکسون و انقطاع انتقال سیناپسی اتفاق می‌افتد. در فازهای تحت حاد و مزمن، یک سری اشکال کیست مانند یا حفره‌ی عدسی شکلی در مرکز نخاع شکل می‌گیرد که در اطراف آن ماکروفاژها و آستروسیت‌های هایپرتروفی شده قرار گرفته‌اند.



شکل ۳. استراتژی‌های مختلف آزمایش شده به منظور غلبه بر سدهای ترمیمی

استراتژی‌های به کار رفته در جعبه‌های تیره نشان داده شده‌اند. پیکان‌ها نیز بیان‌کننده اهداف استراتژی به کار رفته می‌باشند.

این سلول‌ها و سایر سلول‌ها، ماتریکس خارج سلولی و مولکول‌های ممانعت‌کننده مانند کندروئیتین سولفات پروتئوگلیکان‌ها (Chondroitin sulfate proteoglycans یا CSPGs) را ترشح می‌کنند که زخم گلیایی را تشکیل می‌دهند و موجبات ایجاد سد فیزیکی و شیمیایی را در مقابل ترمیم ایجاد می‌نمایند.

سدهای ترمیمی پس از ایجاد آسیب‌های نخاعی

تاکنون استراتژی‌های متعددی به منظور دستیابی به ترمیم نورون‌های آسیب‌دیده به کار گرفته شده است (۲۹-۲۷)، اما هنوز یک سری سدهایی باقی مانده‌اند که باید به طور رضایت‌بخشی رفع شوند تا این که مطمئن شویم دستکاری‌های آزمایشگاهی به منظور بازسازی و ترمیم پس از آسیب‌های نخاعی موفق خواهد بود (۳۰). از جمله وقایعی که در سطح مولکولی از رشد مجدد آکسون‌ها ممانعت می‌نماید، می‌توان به ممانعت‌کننده‌های وابسته به میلین مشتق از الیگودندروسیت‌های دست نخورده، زوایدِ میلین و CSPGs مرتبط با آستروسیت‌های واکنشگر (Reactive astrocytes) مشتق از زخم گلیایی اشاره نمود. ممانعت‌کننده‌های وابسته به میلین مشتمل بر مولکول‌های Nogo، MAG، Omgp، 4D Semaphorin (Sema4D/CD100)، ephrin B32 و نیز زوایدِ یا همان دبری‌های میلینی (Myelin Debris) می‌باشد. بسیاری از آستروسیت‌های ناحیه‌ی آسیب‌دیده به صورت هایپرتروفیک درمی‌آید و شکل واکنشگری را اتخاذ می‌نماید که در آن مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی ممانعت‌کننده‌ای همچون CSPGs را آزاد می‌کند. Aggrecan، Brevican، Neurocan، Versican، Phosphacan و NG2 در دسته‌ی CSPGs جای می‌گیرند. این مواد طبقه‌ای از مولکول‌ها هستند که با یک هسته‌ی پروتئینی متصل به زنجیره‌های بزرگ سولفاته شده به نام Glycosaminoglycan (GAG) تشخیص داده می‌شوند (۳۱) (شکل ۲).

وقایع سلولی که پیش‌تر شرح داده شد، در ادامه آمده است. بدین نحو که در اثر بریدگی فیبرهای عصبی و آسیب به بافت‌های مجاور آن، مخروط‌های رشد دیستروفیک توسط پایانه‌های انتهایی آکسون‌های صدمه دیده تشکیل می‌گردند. این مخروط‌ها، کشیدگی‌های بلند بر روی نوریت‌های در حال ترمیم می‌باشند که در جستجوی هدف سیناپسی خود و با حمایت رشته‌های اکتین کشیده می‌شوند. در سیستم عصبی مرکزی به ویژه پس از ایجاد آسیب، محیطی وجود دارد که با ترمیم نورون‌ها و میلین مخالفت می‌نماید. به طور مثال، شاخص‌های رشد دیگر ترشح نمی‌شود. علاوه بر این، زخم‌های گلیایی نیز به سرعت ایجاد می‌گردد که شاخص‌هایی همچون ممانعت‌کننده‌های وابسته به میلین و آستروسیتی را تشکیل می‌دهد و از ترمیم آکسون‌ها و میلین‌سازی مجدد جلوگیری می‌کند (شکل ۳).

بازسازی نورون‌های سیستم اعصاب مرکزی بالغ، فرایندی یک مرحله‌ای نیست، بلکه نیاز دارد که نورون در ابتدا زنده بماند (جلوگیری از آپوپتوز)، زوایدش را به سمت بافت عصبی اصلی خود گسترش دهد (مهاجرت هدفدار به سوی محل)، میلین‌سازی مجدد انجام دهد و سیناپس تشکیل دهد. از این‌رو، یک سری وقایع بازسازی (شامل رشد و بقای سلولی) و وقایع غیر بازسازی (همچون فیزیکی و بیوشیمیایی) باید به صورت پشت سر هم عمل کنند تا این که عملکرد نورون‌های آسیب‌دیده را برگردانند (۲۸) (شکل ۳) (جدول ۲).

برخی مداخلات آزمایشگاهی جهت تسهیل در بهبودی

روش‌های درمانی متعددی برای آسیب‌های نخاعی پیشنهاد شده است (۵۱). وقایع سلولی و مولکولی مشخص شده در شکل ۲، اهداف بالقوه‌ی تسهیل بهبود عصبی را پس از آسیب‌های نخاعی نشان می‌دهد (۵۲). شکل ۳ نیز استراتژی‌های متعددی که به منظور غلبه بر سدهای ترمیمی مورد آزمایش قرار گرفته است (۵۳، ۲۰) را نشان می‌دهد که موارد آن در ادامه آمده است.

۱- ممانعت از کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ و جلوگیری از آسیب‌های عصبی القا شده با موج پتانسیل‌های عمل که در ابتدای فاز آسیب و پیوند سلولی اتفاق می‌افتد تا این که بتوان با این روش به کمبودهای دمیلیناسیون و هدایتی غلبه نمود.

۲- جلوگیری/ تجزیه‌ی پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی، حذف آستروسیت‌ها، عرضه‌ی موضعی نوروتروفین‌ها و هدف قرار دادن مستقیم مکانیزم‌های داخل سلولی به منظور پیشبرد رشد نوریت با بهبود محیط خارج سلولی

۳- بازیابی عملکرد با وارد نمودن سلول‌ها به منظور جایگزینی سلول‌های از دست رفته؛ با این هدف که این بافت‌ها/ سلول‌ها قادر هستند زنده بمانند و جایگزینی را به منظور ایجاد مسیر بازسازی برای نورون‌های بالغ آسیب دیده انجام دهند و در نهایت، انتگره می‌شوند یا ترمیم مدار نخاعی را پیش می‌برند و عملکرد را پس از ایجاد ضایعه بازیابی می‌نمایند (۵۴).

۴- قادر ساختن فیبرهای عصبی آسیب ندیده با این قابلیت که رشد ترمیمی یا جوانه‌زنی پهلو به پهلو را انجام دهند تا این که با ایجاد یک پل، به شکاف فیزیکی ممانعت‌کننده‌ی حاصل شده در آسیب‌های نخاعی غلبه نمایند. این می‌تواند شامل استفاده از سلول‌ها، بافت جنینی به صورت کلی و مواد/ اسکفلدهای مصنوعی شود که می‌توانند به تنهایی یا همراه با شاخص‌های رشد مختلف به کار گرفته شوند.

جدول ۲. استراتژی‌های غلبه بر سدهای ترمیم

منابع	شواهد پایه	مداخله/ واسطه‌های بررسی شده	استراتژی	نقصی که باید ترمیم شود.
۳۲	پیش‌بالینی: نجات بافت عصبی و بهبود رفتار	ممانعت‌کننده‌ی کانال سدیم تحت عنوان Tetrodotoxin (2,3-Dihydroxy-6 (nitro-7-sulfamoylbenzo(f)quinoxaline	ممانعت کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ	نقص دمیلیناسیون یا هدایتی
۳۳	بالینی: آزمایش‌های بالینی فاز II و III دز دانشگاه واشنگتن و آکوردا	ممانعت‌کننده‌ی کانال پتاسیم حساس به ولتاژ تحت عنوان 4AP	ممانعت از سرقت پتانسیل عمل	
۳۴-۳۵	پیش‌بالینی: کارایی را نشان داده است.	سلول‌های غلاف بویایی، الیگودندروسیت‌ها، سلول‌های شوان	پیوند سلول	
۳۶-۳۷	پیش‌بالینی: نجات بافت عصبی و بهبود رفتار با کندروئیتیناز	Chondroitinase ABC	جلوگیری/ تجزیه‌ی پروتئین‌های ECM	ممانعت از رشد اعصاب
	بالینی: آزمایش‌های بالینی فاز I و فاز II چند ملیتی و چند مرکزی با استفاده از آنتی‌بادی ضد Nogo-A در بیماران حاد با موفقیت به انجام رسیده است.	آنتی‌بادی IN-1 تحت عنوان ضد Nogo		
۳۸	پیش‌بالینی: با توجه به خطرات مربوط، تنها در آزمایشگاه انجام شده است	اتیدیوم بروماید، اشعه‌ی X، سیتوتوکسین‌های گلیایی	حذف آستروسیت‌ها	
۳۹	پیش‌بالینی: تزریق داخل نخاعی تا حدی موفقیت در ترمیم را در ریشه‌های پشتی قطع شده نشان داد. GDNF بهترین بهبودی رفتاری، آناتومیکی و عملکردی را نشان داد.	NGF، NT-3، GDNF، BDNF	عرضه‌ی موضعی نوروتروفین‌ها	
۴۰-۴۱	پیش‌بالینی: بهبود رشد اعصاب در in-vitro و در نخاع جوندگان	اینوزین، نوکلئوزید پورینی و cAMP	هدف قرار دادن مستقیم مکانیزم‌های داخل سلولی	
	بالینی: AIT-082، مشتق هیپوزانتین سنتتیک که محتوی جزیی از پاراآمینوبنزوئیک اسید می‌باشد و تحت عنوان Neotrofin یا NeoTherapeutics نامیده می‌شود، نشان داده شد که جوانه‌زنی آکسون و هم تولید NGF، NT-3 و bFGF را در آستروسیت‌ها در سیستم‌های کشت سلولی و in-vivo افزایش می‌دهد. چهار مرکز بازتوانی این ماده را در مراحل تحت حاد (۲۱ روز پس از ایجاد آسیب) آزمایش کرده‌اند که شامل مراکز Ranchos Los Amigos، Gaylord، Craig و Thomas Jefferson می‌باشد.			
۴۲-۴۳	سلول‌هایی که موفقیت را در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند شامل سلول‌های غلاف بویایی، الیگودندروسیت‌ها، سلول‌های شوان و سلول‌های بنیادی می‌باشند. اطلاعات پیش‌بالینی فراوانی در دسترس می‌باشد که تا حدی بهبودی عملکردی را توسط هر یک از انواع این سلول‌ها نشان داده‌اند، اما تنها تعداد اندکی آزمایش بر روی انسان انجام شده است. از آن‌جایی که در برخی موارد طراحی آزمایش مناسب نبوده است، اطلاعات کاملی در این خصوص در دسترس نمی‌باشد.	سلول‌های غلاف بویایی، سلول‌های شوان، سلول‌های شوان فرآوری شده، لوله‌های پیوندی سلول‌های شوان، گانگلیون ریشه‌ی پشتی، بافت آدرنال، هیبریدوماها، اعصاب محیطی	بازیابی عملکرد با وارد کردن سلول‌های از دست رفته در نتیجه‌ی دژنراسیون	از دست رفتن عملکرد
۴۴-۴۵	پیش‌بالینی: سلول‌های فیبروبلاستی سینژنیک جوندگان ترانسفکت شده با NGF موفقیت‌هایی را در زمینه‌ی رشد اعصاب و سلول‌هایی که به NT3 پاسخ می‌دهند، نشان داد. سایر سلول‌های ترانسفکت شده با نوروتروفین‌ها همچون سلول‌های شوان و سلول‌های پیش‌ساز عصبی جنینی نیز تا حدی بهبودی عملکردی و افزایش رشد اعصاب را نشان دادند.	سلول‌های ترانسفکت شده با NGF و NT3	ژن درمانی	اسکار گلیایی/ شکاف

جدول ۲. استراتژی‌های غلبه بر سدهای ترمیم (ادامه)

منابع	شواهد پایه	مداخله/ واسطه‌های بررسی شده	استراتژی	نقصی که باید ترمیم شود.
۴۶، ۴۳	پیش‌بالینی: شواهد امیدبخش بالینی: فقدان شاهد قوی سطح I	پیوندهای سلول، سلول‌های شوان، پیوندهای متعدد اعصاب اینترکوستال، سلول‌های پروژنیتور عصبی انسان، سلول‌های تک هسته‌ای مغز استخوان، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های بنیادی خون بند ناف، سلول‌های بنیادی جنینی	اغلب بر شکاف فیزیکی غیر مجاز با فراهم نمودن ماده‌ی پل زننده‌ی مجاز	
۴۸-۴۷، ۴۲	پیش‌بالینی: نتایج امیدبخش با استفاده از پیوندهای نخاع جنینی به داخل نخاع موش، رت و پریمات‌ها گزارش شده است. بالینی: در بیماران مبتلا به آسیب‌های نخاعی مزمن واجد سیرنگومیلیا تروماتیک استفاده شده است که به دلیل طراحی ضعیف نتایج کاملی وجود ندارد.	بافت جنینی به صورت کلی		
۴۹	پیش‌بالینی: قابلیت افزایش بقای NPCها	اسکفلد/ مواد مصنوعی		
۵۰	اغلب به صورت ترکیبی با سایر استراتژی‌های مهندسی بافت مورد استفاده قرار می‌گیرد. موفقیت‌های حاصل شده در رشد عصب محیطی، ترمیم لوله‌ی عصبی مغز متغیر بوده است. ترمیم عصب محیطی موفقیت بیشتری داشته است. افزایش ترمیم ژن‌های وابسته (c-Jun، GAP-43 و ...) حضور سلول‌های شوان (ایجاد میلین، و حتی فراهم کردن مواد غذایی و کمک به هدایت)	ابزارهای هدایت آکسونی		

4AP: 4-aminopyridine; ECM: Extracellular matrix; GDNF: Glial cell line-derived neurotrophic factor; NGF: Nerve growth factor; NT-3: Neurotrophin-3; BDNF: Brain-derived neurotrophic factor; bFGF: basic Fibroblast growth factor; cAMP: Cyclic adenosine monophosphate; NPC: Neural precursor cells; GAP-43: Growth Associated Protein

استراتژی‌های مذکور به خوبی گسترش پیدا می‌کند و از نظر ایمنی و کارایی در سطح پیش‌بالینی و حتی در برخی موارد در سطوح بالینی نیز مورد آزمایش قرار گرفته‌اند (۵۵).

نتیجه‌گیری

درمان‌های آزمایشگاهی بسیاری به مدل‌های حیوانی گسترش پیدا کرده و منجر به بهبودی عملکرد شده است. به ویژه، درمان با سلول‌های بنیادی که قابلیت بالقوه‌ای در تسهیل ترمیم/ بازسازی نخاع پس از ایجاد آسیب‌های نخاعی دارد. به هر حال، بررسی‌های پیش‌بالینی دارای محدودیت‌های ذاتی است که مرتبط با مکانیزم ایجاد ضایعه یا مدل حیوانی به کار رفته می‌باشد. کارایی گزارش شده در بیشتر آزمایش‌های بالینی منتشر شده نیز به دلیل طراحی ضعیف آزمایش و فقدان کنترل‌ها، محدود است. قبل از طراحی هر نوع آزمایش بالینی، باید اساس پیچیده‌ی پاتوفیزیولوژی مولکولی آسیب‌های نخاعی در نظر گرفته شود. پیش‌بینی می‌شود که بررسی‌های بالینی در آینده توسط شبکه‌ی همکاری جهانی متشکل از پزشکان، محققان، داروسازان و مهندسان زیست مواد صورت پذیرد تا بتوانند مسأله‌ی تسهیل ترمیم و بازسازی پس از ایجاد آسیب‌های نخاعی را بهتر حل کنند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از آزمایشگاه ژنتیک دانشگاه تربیت مدرس که در انجام این مطالعه همکاری نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید. همچنین، از جناب آقای دکتر وحید پیرحاجاتی سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Anderson R, Moses R, Lenherr S, Hotaling JM, Myers J. Spinal cord injury and male infertility-a review of current literature, knowledge gaps, and future research. Transl Androl Urol 2018; 7(Suppl 3): S373-S382.
2. Qi Z, Middleton JW, Malcolm A. Bowel dysfunction in spinal cord injury. Curr Gastroenterol Rep 2018; 20(10): 47.
3. Sweis R, Biller J. Systemic complications of spinal cord injury. Curr Neurol Neurosci Rep 2017; 17(2): 8.
4. Festoff BW. Designing drugs that encourage spinal cord injury healing. Expert Opin Drug Discov 2014; 9(10): 1151-65.
5. Karsy M, Hawryluk G. Pharmacologic management of acute spinal cord injury. Neurosurg Clin N Am 2017; 28(1): 49-62.
6. Chen X, Liu X, Li B, Zhang Q, Wang J, Zhang W, et al. Cold inducible RNA binding protein is involved in chronic hypoxia induced neuron apoptosis by down-regulating HIF-1alpha expression and regulated By microRNA-23a. Int J Biol Sci 2017; 13(4): 518-31.
7. Mousavi SA, Kooshki M, Mehrabi Kooshki A. Physical and mental illness in capable in compare to disable veterans with spinal cord injury. J Isfahan Med Sch 2011; 29(145): 831-9. [In Persian].
8. Mekki M, Delgado AD, Fry A, Putrino D, Huang V. Robotic rehabilitation and spinal cord injury: A narrative review. Neurotherapeutics 2018; 15(3): 604-17.
9. Ghorbani Alvanegh A, Tavallaei M, Edalat H. Evaluating the epigenetic effects of the miR17/92 cluster in noninvasive screening of genetically-based respiratory diseases. J Mil Med 2018; 20(1): 116-26. [In Persian].
10. Alvanegh AG, Edalat H, Fallah P, Tavallaei M. Decreased expression of miR-20a and miR-92a in the serum from sulfur mustard-exposed patients during the chronic phase of resulting illness. Inhal Toxicol 2015; 27(13): 682-8.
11. Ansari MH, Irani S, Edalat H, Amin R, Mohammadi RA. Deregulation of miR-93 and miR-143 in human esophageal cancer. Tumour Biol 2016; 37(3): 3097-103.
12. Edalat H, Hajebrahimi Z, Movahedin M, Tavallaei M, Amiri S, Mowla SJ. p75NTR suppression in rat bone marrow stromal stem cells significantly reduced their rate of apoptosis during neural differentiation. Neurosci Lett 2011; 498(1): 15-9.
13. Edalat H, Hajebrahimi Z, Pirhajati V, Tavallaei M, Movahedin M, Mowla SJ. Exogenous expression of Nt-3 and TrkC genes in bone marrow stromal cells elevated the survival rate of the cells in the course of neural differentiation. Cell Mol Neurobiol 2017; 37(7): 1187-94.
14. Edalat H, Sadeghizadeh M, Jamali Zavarehei M. Codon 12 K-ras mutation detection in Iranian patients with colorectal cancer using PCR-RFLP method. Modares J Med Sci 2010; 9(2): 33-8. [In Persian].
15. Ghorbani Alvanegh A, Tavallaei M, Edalat H. Severe decline in Mir-20a and Mir-92a in the context of the Mir-17-92 cluster: Ideal biomarkers of various COPD subtypes. Acta Med Iran 2019; 57(1):17-26.
16. Christopher and Dana Reeve Foundation. One degree of separation: paralysis and spinal cord injury in the united states. Short Hills, NJ: Christopher and Dana Reeve Foundation; 2009.
17. Farry A, Baxter D. The incidence and prevalence of spinal cord injury in canada: overview and estimates based on current evidence. Vancouver, BC, Canada: Rick Hansen Institute; 2011.
18. Wyndaele M, Wyndaele JJ. Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: what learns a worldwide literature survey? Spinal Cord 2006; 44(9): 523-9.
19. Volarevic V, Erceg S, Bhattacharya SS, Stojkovic P, Horner P, Stojkovic M. Stem cell-based therapy for spinal cord injury. Cell Transplant 2013; 22(8): 1309-23.
20. Chhabra HS, Sarda K. Clinical translation of stem cell based interventions for spinal cord injury - Are we there yet? Adv Drug Deliv Rev 2017; 120: 41-9.
21. Cho N, Hachem LD, Fehlings MG. Spinal cord edema after spinal cord injury: From pathogenesis to management. In: Badaut J, Plesnila N, editors. Brain

Edema. San Diego, CA: Academic Press; 2017. p. 261-75.
22. Badhiwala JH, Ahuja CS, Fehlings MG. Time is spine: A review of translational advances in spinal cord injury. J Neurosurg Spine 2018; 30(1): 1-18.
23. Quadri SA, Farooqui M, Ikram A, Zafar A, Khan MA, Suriya SS, et al. Recent update on basic mechanisms of spinal cord injury. Neurosurg Rev 2018.
24. Oyinbo CA. Secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury: A nugget of this multiply cascade. Acta Neurobiol Exp (Wars) 2011; 71(2): 281-99.
25. Okada S. The pathophysiological role of acute inflammation after spinal cord injury. Inflammation and Regeneration 2016; 36(1): 20.
26. Anwar MA, Al Shehabi TS, Eid AH. Inflammogenesis of secondary spinal cord injury. Front Cell Neurosci 2016; 10: 98.
27. McIntyre A, Benton B, Janzen S, Iruthayarajah J, Wiener J, Eng JJ, et al. A mapping review of randomized controlled trials in the spinal cord injury research literature. Spinal Cord 2018; 56(8): 725-32.
28. Dalamagkas K, Tsintou M, Seifalian A, Seifalian AM. translational regenerative therapies for chronic spinal cord injury. Int J Mol Sci 2018; 19(6).
29. Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, Wilson J, Kwon B, Harrop J, et al. Traumatic spinal cord injury-repair and regeneration. Neurosurgery 2017; 80(3S): S9-S22.
30. Ahuja CS, Martin AR, Fehlings M. Recent advances in managing a spinal cord injury secondary to trauma. F1000Res 2016; 5.
31. Yiu G, He Z. Glial inhibition of CNS axon regeneration. Nat Rev Neurosci 2006; 7(8): 617-27.
32. Rosenberg LJ, Teng YD, Wrathall JR. 2,3-Dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo(f)quinoxaline reduces glial loss and acute white matter pathology after experimental spinal cord contusion. J Neurosci 1999; 19(1): 464-75.
33. Hulsebosch CE, Hains BC, Waldrep K, Young W. Bridging the gap: From discovery to clinical trials in spinal cord injury. J Neurotrauma 2000; 17(12): 1117-28.
34. Lu J, Ashwell K. Olfactory ensheathing cells: Their potential use for repairing the injured spinal cord. Spine (Phila Pa 1976) 2002; 27(8): 887-92.
35. Xu XM, Chen A, Guenard V, Kleitman N, Bunge MB. Bridging Schwann cell transplants promote axonal regeneration from both the rostral and caudal stumps of transected adult rat spinal cord. J Neurocytol 1997; 26(1): 1-16.
36. Bradbury EJ, Moon LD, Popat RJ, King VR, Bennett GS, Patel PN, et al. Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury. Nature 2002; 416(6881): 636-40.
37. Zorner B, Schwab ME. Anti-Nogo on the go: from animal models to a clinical trial. Ann N Y Acad Sci 2010; 1198(Suppl 1): E22-E34.
38. McGraw J, Hiebert GW, Steeves JD. Modulating astrogliosis after neurotrauma. J Neurosci Res 2001; 63(2): 109-15.
39. Ramer MS, Priestley JV, McMahon SB. Functional regeneration of sensory axons into the adult spinal cord. Nature 2000; 403(6767): 312-6.
40. Benowitz LI, Goldberg DE, Madsen JR, Soni D, Irwin N. Inosine stimulates extensive axon collateral growth in the rat corticospinal tract after injury. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96(23): 13486-90.
41. Hulsebosch CE. Recent advances in pathophysiology and treatment of spinal cord injury. Adv Physiol Educ 2002; 26(1-4): 238-55.
42. Zompa EA, Cain LD, Everhart AW, Moyer MP, Hulsebosch CE. Transplant therapy: Recovery of function after spinal cord Injury. J Neurotrauma 1997; 14(8): 479-506.
43. Sarda K, Chhabra HS. CellularTransplantation for human spinal cord injury: An overview. In: Chhabra HS, editor. Textbook on comprehensive management of spinal cord. New Delhi, India: Wolters Kluwer; 2015. p. 1048-58.
44. Grill R, Murai K, Blesch A, Gage FH, Tuszynski MH. Cellular delivery of neurotrophin-3 promotes corticospinal axonal growth and partial functional recovery after spinal cord injury. J Neurosci 1997; 17(14): 5560-72.
45. Murray M, Fischer I. Transplantation and gene therapy: combined approaches for repair of spinal cord injury. Neuroscientist 2001; 7(1): 28-41.
46. Lammertse DP, Jones LA, Charlifue SB, Kirshblum SC, Apple DF, Ragnarsson KT, et al. Autologous incubated macrophage therapy in acute, complete spinal cord injury: results of the phase 2 randomized controlled multicenter trial. Spinal Cord 2012; 50(9): 661-71.
47. Falci S, Holtz A, Akesson E, Azizi M, Ertzgaard P, Hultling C, et al. Obliteration of a posttraumatic spinal cord cyst with solid human embryonic spinal cord grafts: first clinical attempt. J Neurotrauma 1997; 14(11): 875-84.
48. Thompson FJ, Reier PJ, Uthman B, Mott S, Fessler RG, Behrman A, et al. Neurophysiological assessment of the feasibility and safety of neural tissue transplantation in patients with syringomyelia. J Neurotrauma 2001; 18(9): 931-45.
49. Johnson PJ, Tatara A, McCreedy DA, Shiu A, Sakiyama-Elbert SE. Tissue-engineered fibrin scaffolds containing neural progenitors enhance functional recovery in a subacute model of SCI. Soft Matter 2010; 6(20): 5127-37.
50. Hollis ER. Axon guidance molecules and neural circuit remodeling after spinal cord injury. Neurotherapeutics 2016; 13(2): 360-9.
51. Aasdi A, Erfanian Omidvar A. Restoring the stepping-like movement in spinal rat by electrical micro-stimulation of motor primitive blocks. J Isfahan Med Sch 2013; 31(250): 1324-8. [In Persian].
52. Liu NK, Xu XM. Neuroprotection and its molecular mechanism following spinal cord injury. Neural Regen Res 2012; 7(26): 2051-62.
53. Cheriyan T, Ryan DJ, Weinreb JH, Cheriyan J, Paul JC, Lafage V, et al. Spinal cord injury models: A review. Spinal Cord 2014; 52(8): 588-95.
54. Edalat H. Cell therapy and gene therapy in spinal cord injuries. J Isfahan Med Sch 2019; 36(501): 1297-307. [In Persian].
55. Ahuja CS, Fehlings M. Concise review: bridging the gap: Novel neuroregenerative and neuroprotective strategies in spinal cord injury. Stem Cells Transl Med 2016; 5(7): 914-24.

DOI: *10.22122/jims.v37i521.11165* *Published by Vesnu Publications*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 37, No. 521, 1st Week, June 2019**

Received: 22.12.2018 Accepted: 11.03.2019 Published: 22.05.2019

Biochemical and Cellular Events in Spinal Cord Injury: From Pathophysiology to Treatment

Houri Edalat[1]

Review Article

Abstract

No definite treatment has been reported thus far for spinal cord injuries (SCI) that is mainly due to its complex nature and pathophysiology, specifically in chronic stages of the disease. The disease imposes lots of financial and psychological costs to the families and society. From pathophysiological aspects, the disease can be divided into two phases of primary and secondary injuries. The primary damage begins with an initial lesion which -during a series of secondary molecular events in the form of a cascade- produces a large cavity in the initial damaged area called glial scar. The glial scar creates a physical and chemical barrier against repairing the injured spinal cord. In fact, there are many barriers against recovery of neurons that regenerative treatment strategies have to overcome. Many of methods suggested to cure SCI have been shown to be successful in vitro and pre-clinical studies, and have not reached clinical trial phases. This review study provides some of the latest strategies shown to be effective for treatment of SCI.

Keywords: Spinal cord injury, Treatment, cellular aspects, Molecular models

Citation: Edalat H. **Biochemical and Cellular Events in Spinal Cord Injury: From Pathophysiology to Treatment.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(521): 316-27.

1- PhD in Molecular Genetics, Human Genetics Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Corresponding Author: Houri Edalat, Email: h597782@yahoo.com

Editorial Board (In alphabetical order)

1. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada; khosrow.adeli@sickkids.ca
2. **Ali Akhavan** MD, Assistant Professor of Radiation Oncology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran ali52akhavan@yahoo.com
3. **Mohammadreza Akhlaghi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; akhlaghi@med.mui.ac.ir
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran; aminr@sums.ac.ir
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran amra@med.mui.ac.ir
6. **Saeed A. Jortani** PhD, Professor of Pathology, University of Louisville, Louisville, KY, USA; sajort01@louisville.edu
7. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Associate Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; bagherian@med.mui.ac.ir
8. **Majid Barekatain** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran barekatain@med.mui.ac.ir
9. **Ken Bassett** MD, PhD, Professor of Therapeutics Initiative, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; bassett@chspr.ubc.ca
10. **Ahmad Chitsaz** MD, Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; chitsaz@med.mui.ac.ir
11. **Afsoon Emami-Naini** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; af_emami@med.mui.ac.ir
12. **Shahin Emami** Department of Biochemistry, Saint Antoine Hospital, Paris, France; shahin.emami@cgc.edu
13. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; esfandiari@med.mui.ac.ir
14. **Ahmad Esmaeilzadeh** PhD, Professor of Nutrition, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; esmaillzadeh@hlth.mui.ac.ir
15. **Ziba Farajzadegan** MD, Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; farajzadegan@med.mui.ac.ir
16. **Aziz Gahari** MD, Professor Plastic Surgery, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; aziz.ghahary@ubc.ca
17. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; golshahi@med.mui.ac.ir
18. **Mostafa Hashemi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mostafahashemi60@gmail.com
19. **Saied Morteza Heidari** MD, Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m_heidari@med.mui.ac.ir
20. **Ali Hekmatnia** MD, Professor of Radiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; hekmatnia@med.mui.ac.ir
21. **Fariba Iraji** MD, Professor of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; iraji@med.mui.ac.ir
22. **Faramarz Ismail-Beigi** MD, PhD, Professor of Endocrinology, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, OH, USA; faramarz.ismail-beigi@case.edu
23. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; kelishadi@med.mui.ac.ir
24. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; khani@med.mui.ac.ir
25. **Majid Kheirollahi** PhD, Associate Professor of Genetics and Molecular Biology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mkheirollahi@med.mui.ac.ir
26. **Parvin Mahzooni** MD, Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mahzouni@med.mui.ac.ir
27. **Marjan Mansourian** PhD, Assistant Professor of Epidemiology and Biostatistics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; j_mansourian@hlth.mui.ac.ir
28. **Mohammad Mardani** MD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mardani@med.mui.ac.ir
29. **Mehdi Modarres-Zadeh** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; mmodarres51@yahoo.com
30. **Etie Moghisi** MD, Associate Professor of Endocrinology, Marina Diabetes and Endocrinology Center, Marina del Rey, CA, USA; emoghissi@gmail.com
31. **Mohammadreza Nourbakhsh** PhD, Professor of Physiotherapy, North Georgia College, Dahlonega, GA, USA; reza.nourbakhsh@ung.edu
32. **Farzin Pourfarzad** PhD, Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands; f.pourfarzad@erasmusmc.nl
33. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m_pourmoghadas@med.mui.ac.ir
34. **Maryam Radahmadi** PhD, Associate Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m_radahmadi@med.mui.ac.ir
35. **Hassan Razmju** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; razmju@med.mui.ac.ir
36. **Reza Rouzbahani** MD, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; rouzbahani@med.mui.ac.ir
37. **Masih Saboori** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; saboori@edc.mui.ac.ir
38. **Mohammad Reza Safavi** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; safavi@med.mui.ac.ir
39. **Rasoul Salehi** PhD, Assistant Professor of Genetics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; r_salehi@med.mui.ac.ir
40. **Mansour Sholevar** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; sholevar@med.mui.ac.ir
41. **Mohammadreza Sharifi** MD, PhD, Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; sharifi@med.mui.ac.ir
42. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; masoud_soheilian@yahoo.com

JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 37, No. 521, 1st Week June 2019

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman**: Saied Morteza Heidari MD**

Emerita Editor-in-Chief**: Roya Kelishadi MD**

Editor-in-Chief**: Reza Khadivi MD**

Owner:
Isfahan University of Medical Sciences
Email: publications@mui.ac.ir

Office:
P.O. Box 81744-176, Isfahan, Iran
Tel/fax: +98 31 37922291
Email: jims@med.mui.ac.ir
Website: http://jims.mui.ac.ir
Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

Publisher:

Vesnu Publications

Email: farapublications@gmail.com
http://farapub.com

Tel/fax: +98 31 32224382
Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

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

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

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