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 سوم/شماره ۳۳۵/ هفته سوم تیر ۱۳۹۴

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

Weekly Vol. 33, No. 335, 3rd Week, July 2015

مقاله‌های پژوهشی

طراحی و ساخت دستگاه بیلی‌روبین‌متر غیر تهاجمی ۷۲۲
مریم حاج رسولی‌ها، دکتر مجید محمدبیگی، دکتر محمدرضا یزدچی، دکتر بهناز خانی

مقایسه‌ی ایمونوگلوبولین‌های G، M، E و A سرم در بیماران مبتلا به لیکن‌پلان و واکنش‌های لیکنوئیدی دهان ۷۳۱
دکتر پریچهر غلیانی، دکتر زهرا صابری

بررسی فراوانی و ارتباط پلی‌مورفیسم TIM-۳-۱۵۴۱C>T در افراد مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس ۷۳۹
فریبا مزروعی سبدانی، دکتر مزدک گنجعلی خانی حاکمی، دکتر رسول صالحی، دکتر فرشته آل‌صاحب فصول، دکتر مسعود اعتمادی‌فر، دکتر حمید زرکش اصفهانی

بررسی رابطه‌ی بین اختلاف فشار خون اهدا کننده و گیرنده‌ی پیوند کلیه در پایند عملکرد کلیه پیوندی در اهدا کننده‌های زنده ۷۴۷
دکتر محمد گل پرور، زهرا صالحی

مقاله مروری

تأثیر دیابت مادری بر تکامل سیستم عصبی مرکزی ۷۵۵
اکرم صادقی، دکتر شهناز رضوی، دکتر جواد حامی، دکتر ابراهیم اسفندیاری

Original Articles

Designing and Fabrication of a Noninvasive Bilirubinmeter 730
Maryam Hajrasooliha, Majid Mohammadbeigi PhD, Mohammadreza Yazdchi PhD, Behnaz Khani MD

The Comparison of Serum Immunoglobulin G, M, E and A in the Patients with Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid (Contact-Drug) Reaction 738
Parichehr Ghalayani DDS, Zahra Saberi DDS

The Frequency of TIM-3-1541C>T Polymorphisms and its Association with Multiple Sclerosis 746
Fariba Mazrouei, Mazdak Ganjalikhani-Hakemi PhD, Rasoul Salehi PhD, Fereshteh Ale-Sahebfosoul PhD, Masoud Etemadifar MD, Hamid Zarkesh-Esfahani PhD

The Effect of the Blood Pressure Difference of the Receiver and Donor in Kidney Transplantation on the Outcomes of Kidney Function 754
Mohammad Golparvar MD, Zahra Salehi

Review Article

Effect of Maternal Diabetes on Developing of Central Nervous System 769
Akram Sadeghi, Shahnaz Razavi PhD, Javad Hami PhD, Ebrahim Esfandiary MD, PhD

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و سوم، شماره (۳۳۵)، هفته سوم تیر ۱۳۹۴

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی استان اصفهان

مدیر مسؤول: دکتر منصور شعله‌ور **سردبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی**

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر رضا روزبهانی

ناشر:
انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
نشانی: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
E-mail: publications@mui.ac.ir
دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶
مسؤول دفتر: گلناز رجبی
تلفن: ۳۶۶۹۴۷۳۷-۰۳۱ **دورنگار:** ۳۷۹۲۲۲۹۱-۰۳۱
E-mail: jims@med.mui.ac.ir
وب سایت مجله: http://www.journals.mui.ac.ir/jims

امور نشر:
(ویراستاری، صفحه آرایی، طراحی و چاپ)
شرکت فرزانگان راداندیش
اصفهان، صندوق پستی ۱۷۹۸-۸۱۴۶۵
تلفن و دورنگار: ۳۶۶۸۶۳۰۲-۰۳۱

f.radandish@gmail.com
www.farzaneganco.ir
تیراژ: ۵۰۰ نسخه

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

- 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

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 مجتبی ابطحی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دکتر ابراهیم اسفندیاری	استاد، متخصص علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دکتر محمد اسماعیل اکبری	استاد، فوق تخصص جراحی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی	استاد، متخصص داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، آمریکا
۵- دکتر افسون امامی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۶- شاهین امامی	گروه بیوشیمی و غدد داخلی، بیمارستان سن آنتونیو، فرانسه
۷- دکتر علیرضا امامی	دانشیار، متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۸- دکتر بابک امرا	استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۹- دکتر رضا امین	استاد، متخصص اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۱۰- دکتر کن باست	استاد، متخصص بیماری‌های پوستی، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۱۱- دکتر رضا باقریان سرارودی	استادیار، متخصص روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۲- دکتر مجید برکتین	دانشیار، متخصص روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۳- فرزین پور فرزاد	گروه زیست شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند
۱۴- دکتر مسعود پورمقدس	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۵- دکتر احمد چیت‌ساز	دانشیار، متخصص داخلی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۶- دکتر مینا حسن رضایی	متخصص نورو ایمونولوی، دانشکده‌ی داروسازی، آمریکا
۱۷- دکتر سید مرتضی حیدری	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر مجید خزاعی	دانشیار، متخصص فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۳- دکتر منصور شعله‌ور	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۴- دکتر محمدرضا صفوی	استادیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۵- دکتر خسرو عادلی	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۲۶- دکتر سعید عندلیب	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لویس ویل، آمریکا
۲۷- دکتر غلامرضا عسکری	متخصص بیماری‌های پوستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر زیبا فرج‌زادگان	دانشیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر حمید فشارکی	دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۰- دکتر مرجانه فولادی	دکترای پرستاری، دانشگاه فلوریدا، آمریکا
۳۱- دکتر علی قیصری	استاد، فوق تخصص جراحی قلب، کالیفرنیا، امریکا
۳۲- دکتر منصور کارآموز	استاد، متخصص اورولوژی، کالیفرنیا، امریکا
۳۳- دکتر رویا کلیشادی	استاد، متخصص اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، فوق تخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۵- دکتر عزیز گهری	استاد، متخصص بیماری‌های پوستی، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزونی	دانشیار، فوق تخصص آسیب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۷- دکتر سید مهدی مدرس	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۸- دکتر محمد مردانی	دانشیار، متخصص علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۹- دکتر هوشنگ معین	استاد، متخصص جراحی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۰- دکتر اتیه مغیثی	استاد، متخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، امریکا
۴۱- دکتر مجید ملکی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴۲- دکتر محمدرضا نوربخش	دانشیار، متخصص فیزیوتراپی، آمریکا
۴۳- دکتر فریدون نوحی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
۴۴- دکتر علی محمد هنجنی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران

INSTRUCTION TO AUTHORS

1. **Aims and Scope:** The Journal of Isfahan Medical School is the official scientific **weekly** publication of the Faculty of Medicine in Isfahan Medical Sciences University.
   This Journal accepts Original Papers, Review Articles, Case Reports, Short Communications,Educational Medical Video Clips and Letters to the Editor on all aspects of medicine.
2. Manuscript **Submission is acceptable only via Journal URL: http://journals.mui.ac.ir/jims**
   Manuscript must be accompanied by a covering letter to the Editor-in-Chief, including title and author(s) name and undertaking that it has not been published or submitted elsewhere. In case the manuscript was earlier submitted to some other Journal and was rejected, the authors must provide full information for proper analysis. Manuscript should be typed in double space of the A-4 size paper with clear margins on both sides. The text should be submitted in Microsoft Word format only. Tables as well as illustrations should be typed and drawn on a separate pages. Do not submit tables as photographs.
   The figures should be sent in a format of JPEG or GIF which will produce high quality images in the online edition of the journal. Authors must declare that it is being exclusively contributed to the Journal of Isfahan Medical School.
3. The manuscript should include: **Title page**, the **Abstract** (in both Farsi and English), **Introduction**, **Materials & Methods**, **Results**, **Discussion**, **Acknowledgement and References**.
4. **The title page:** The complete title of the manuscript, the name of all the authors with their highest qualifications, the department or institution to which they are attached, address for correspondence with telephone numbers, e-mail, and Fax number.
5. The **Abstract:** All original articles must accompany a structured abstract up to 250 words. It should be structured as **Background**, **Methods**, **Results** and **Conclusion** followed by 3 **to** 5 **Keywords**. Keywords will assist indexers in cross indexing the article as they are published with abstract. Use terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list of index medicus (http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Authors need to be careful that the abstract reflects the content of the article accurately.
6. **Introduction:** This should summarize the purpose and the rationale for the study. It should neither review the subject extensively nor should it have data or conclusions of the study.
7. **Materials & Methods:** This should include exact method or observation or experiment. If an apparatus is used, its manufacturer's name and address should be given in parenthesis. If the method is established, give reference but if the method is new, give enough information so that another author is able to perform it. If a drug is used, its generic name, dose and route of administration must be given. For patients, age, sex with mean age ± standard deviation must be given. Statistical method must be mentioned and specify any general computer program used.
8. **Results:** It must be presented in the form of text, tables and illustrations. The contents of the tables should not be all repeated in the text. Instead, a reference to the table number may be given. Long articles may need sub-headings within some sections (especially the Results and Discussion parts) to clarify their contents.
9. **Discussion:** This should emphasize the present findings and the variations or similarities with other work done in the field by other workers. The detailed data should not be repeated in the discussion again. Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them. It must be mentioned whether the hypothesis mentioned in the article is true, false or no conclusions can be derived.
10. **Acknowledgement:** All contributors who do not meet the criteria for authorship should be covered in the acknowledgement section. It should include persons who provided technical help, writing assistance and departmental head who only provided general support. Financial and material support should also be acknowledged.
11. **Tables:** In limited numbers should be submitted with the **captions placed above**. Do not submit tables as photograph. Place explanatory matters in footnotes, not in the heading.
12. **Figures:** Should be in limited numbers, with high quality art work and mounted on separate pages. The captions **should be placed below**. The same data should not be presented in tables, figures and text, simultaneously.
13. **References**: Should be as **Vancouver style**. All manuscripts should be accompanied by relevant references. The author should ensure reference to locally published studies by doing proper literature search. It may not be possible for the editor and reviewers to check the accuracy of all reference citations. To minimize such

errors author should verify references against the original documents. The Reference should provide the following information as stated in the presented models as follows:

a. **Article**: Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. Brain Res. 2002;935(1-2):40-6.
b. **Chapter in a book**: Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
c. **Book**: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

14. **Proof Reading:** A computer prints out is sent to the corresponding author for proof reading before publication in order to avoid any mistakes. Corrections should be marked clearly and sent immediately to the Journal office.
15. **Abbreviations and symbols**: Use only standard abbreviations. **Avoid using them in the title and abstract**. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.
16. The **corresponding author:** Will be supplied with 1 free issue.
17. **Ethical guidelines**: Ethical considerations must be addressed in the Materials and Methods. Please state that **informed consent** was obtained from all human adult participants and from the parents or legal guardians of minors. Include the name of the appropriate institutional review board that approved the project.Indicate in the text that the maintenance and care of experimental animals complies with National Institutes of Health guidelines for the humane use of laboratory animals, or those of your Institute or agency.
18. **Conflicts of interest:** Authors must acknowledge and declare any sources of funding and potential conflicting interest, such as receiving funds or fees by, or holding stocks and shares in, an organization that may profit or lose through publication of your paper. Declaring a competing interest will not lead to automatic rejection of the paper, but we would like to be made aware of it.
19. **Page charges:** There are no charges for publication in this Journal.
20. **Copyright:** The entire contents of the Journal of Isfahan Medical School are protected under international copyrights. This Journal is for your personal noncommercial use. You may not modify copy, distribute, transmit, display, or publish any materials contained on the Journal without the prior written permission of it or the appropriate copyright owner.
21. **Peer review process:** All manuscripts are considered to be confidential. They are peer-reviewed by at least 3 anonymous reviewers selected by the Editorial Board. The corresponding author is notified as soon as possible of the editor decision to accept, reject, or require modifications. If the manuscript is completely acceptable according to the criteria set forth in these instructions, it is scheduled for the next available issue.
22. Journal has entire right for accept or reject any of received manuscripts.
23. The editors, editorial board, sponsoring organization, and publisher do not accept responsibility for the statements expressed by authors in their contributions.
24. **Communicating with the Editorial Office:** We encourage you to communicate with the JIMS Editorial Office and to check on the status of a manuscript via journal site: (http://journals.mui.ac.ir/jims) only. For more in formations you can contact with JIMS office via E-mail address (jims@med.mui.ac.ir).

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

طراحی و ساخت دستگاه بیلی‌روبین‌متر غیر تهاجمی.....۷۲۲

مریم حاج رسولی‌ها، دکتر مجید محمدبیگی، دکتر محمدرضا یزدچی، دکتر بهناز خانی

مقایسه‌ی ایمونوگلوبولین‌های G، M، E و A سرم در بیماران مبتلا به لیکن‌پلان و واکنش‌های لیکنوئیدی دهان.....۷۳۱

دکتر پریچهر غلیانی، دکتر زهرا صابری

بررسی فراوانی و ارتباط پلی‌مورفیسم TIM-۳-۱۵۴۱C>T در افراد مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس.....۷۳۹

فریبا مزروعی سبدانی، دکتر مزدک گنجعلی خانی حاکمی، دکتر رسول صالحی، دکتر فرشته آل‌صاحب فصول، دکتر مسعود اعتمادی‌فر، دکتر حمید زرکش اصفهانی

بررسی رابطه‌ی بین اختلاف فشار خون اهدا کننده و گیرنده‌ی پیوند کلیه در پیایند عملکرد کلیه پیوندی در اهدا کننده‌های زنده.....۷۴۷

دکتر محمد گل پرور، زهرا صالحی

مقاله مروری

تأثیر دیابت مادری بر تکامل سیستم عصبی مرکزی.....۷۵۵

اکرم صادقی، دکتر شهناز رضوی، دکتر جواد حامی، دکتر ابراهیم اسفندیاری

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و سوم/شماره ۳۳۵/هفته سوم تیر ماه ۱۳۹٤

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۲/۲۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۳/۸

طراحی و ساخت دستگاه بیلی‌روبین‌متر غیر تهاجمی

مریم حاج رسولی‌ها[۱]، دکتر مجید محمدبیگی[۲]، دکتر محمدرضا یزدچی[۲]، دکتر بهناز خانی[۳]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: زردی نوزادی یکی از بیماری‌های شایع نوزادی است و به طور تقریبی در ۶۰ درصد از نوزادان کامل و ۸۰ درصد نوزادان نارس دیده می‌شود. اندازه‌گیری بیلی‌روبین به سه روش ارزیابی چشمی، پوستی و سرمی انجام می‌پذیرد. روش اندازه‌گیری سرمی بیلی‌روبین به دلیل نیاز به خون‌گیری از نوزاد چندان ایده‌آل نیست. روش ارزیابی چشمی نیز معیار دقیقی نیست. به دلیل حساسیت این دسته از بیماران، محققان به دنبال روشی بوده‌اند که بتوان به‌صورت غیر تهاجمی، میزان بیلی‌روبین را اندازه گرفت. بدین ترتیب، در اولین بررسی در سال ۱۹۸۰، ضریب همبستگی بالایی میان بیلی‌روبین سرم و بیلی‌روبین پوست، به دست آمد. برخی از دستگاه‌های غیر تهاجمی، در گروه‌های ناهمگن از نظر سن حاملگی و نژادهای مختلف ضعیف عمل می‌کرد. برخی از روش‌های جدیدتر نیز برای هر نوزاد نیاز به اندازه‌گیری اولیه دارد. جدیدترین روش، بیلی‌روبین پوست را با استفاده از انعکاس چندین طیف نور مرئی از پوست، اندازه‌گیری می‌کند.

روش‌ها: در این تحقیق با استفاده از آخرین روش‌ها، طراحی و ساخت زردی‌سنج نوزادی غیر تهاجمی انجام شد؛ بدین صورت که با ارسال ۵ طیف مختلف نوری به پوست نوزاد و بررسی نور بازگشتی، غلظت بیلی‌روبین بر حسب میلی‌گرم بر دسی‌لیتر اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: آزمون کلینیکی این دستگاه بر روی ۳۲ نوزاد مختلف انجام گرفت و بین مقادیر پوستی و سرمی، همبستگی ۷۴ درصد به دست‌آمد.

نتیجه‌گیری: بین مقادیر اندازه‌گیری پوستی و سرمی، ارتباط قابل قبولی مشاهده شد. از این دستگاه، می‌توان به منظور غربال‌گری نوزادان و کاهش نوزادان نیازمند خون‌گیری، استفاده نمود.

واژگان کلیدی: زردی، بیلی‌روبین پوستی، بیلی‌روبین سرمی، بیلی‌روبین‌متر غیر تهاجمی

ارجاع: حاج رسولی‌ها مریم، محمدبیگی مجید، یزدچی محمدرضا، خانی بهناز. **طراحی و ساخت دستگاه بیلی‌روبین‌متر غیر تهاجمی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۵): ۷۳۰-۷۲۲

مقدمه

زردی نوزادی یکی از بیماری‌های شایع نوزادی است و به طور تقریبی در ۶۰ درصد نوزادان کامل و ۸۰ درصد نوزادان نارس دیده می‌شود (۱). علت بروز این زردی، تولید ماده‌ای به نام بیلی‌روبین است که افزایش مقادیر بیش از حد آن در نوزادان، می‌تواند منجر به عقب‌ماندگی ذهنی و حتی اغما و مرگ گردد (۲). جهت برخورد درمانی مناسب با زردی نوزادی، نیاز به دانستن میزان بیلی‌روبین است که به طور معمول، این کار به سه روش ارزیابی چشمی، پوستی و سرمی انجام می‌پذیرد (۳).

روش اندازه‌گیری سرمی بیلی‌روبین، به دلیل نیاز

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مهندسی پزشکی بیوالکتریک، دانشکده‌ی فنی و مهندسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استادیار، گروه مهندسی پزشکی بیوالکتریک، دانشکده‌ی فنی و مهندسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دانشیار، گروه زنان و مامایی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مجید محمدبیگی
Email: majid_beigi@yahoo.com

به خون‌گیری‌های مکرر از نوزاد و عوارضی مانند افزایش عفونت، ایجاد آنمی، درد و استرس، چندان ایده‌آل نیست. به علاوه، این روش مشکل، استرس‌زا، وقت‌گیر و پرهزینه است. روش ارزیابی چشمی نیز اگر چه ساده است، اما به تجربه‌ی فرد متکی است و معیار دقیق و قابل‌اعتمادی ندارد. علاوه بر این رنگ پوست، رنگ لباس و نور محیط معاینه نیز به طور کامل تشخیص چشمی را تحت‌الشعاع قرار می‌دهد. به همین جهت، در دهه‌های اخیر، روش‌های غیر تهاجمی ارزیابی بیلی‌روبین به منظور کاهش نیاز به خون‌گیری و کاهش استرس بیمار و هزینه‌های آزمایشگاهی مطرح شده است (۳).

اساس ترویج روش اندازه‌گیری پوستی بیلی‌روبین، همبستگی بالا بین نتایج اندازه‌گیری غلظت بیلی‌روبین به روش غیر تهاجمی از طریق پوست و غلظت بیلی‌روبین خون بوده است. این همبستگی، به دلیل تعادل دینامیکی موجود بین غلظت بیلی‌روبین در خون و بافت زیر پوستی و انتشار بیلی‌روبین بین خون و بافت است (۴). اساس کار بیلی‌روبین‌متر پوستی، هدایت نور به پوست نوزاد و اندازه‌گیری شدت طول موج خاص بازگشتی است (۱).

تعداد طول موج مورد استفاده در بیلی‌روبین‌مترهای پوستی مختلف، متفاوت است و بنابراین، دقت‌های متفاوتی دارند و به دو دسته‌ی عمده تقسیم‌بندی می‌شوند (۵):

آن‌هایی که بر اساس اندازه‌گیری میزان زردی پوست، معیاری از بیلی‌روبین پوست را اندازه می‌گیرند و برای نژادهای مختلف و سنین مختلف نیاز به جدول شاخص دارند و به طور معمول، با دو طیف سبز و آبی، زردی پوست را اندازه می‌گیرند (۶). دقت این دستگاه‌ها در گروه‌های ناهمگن از نظر نژاد و سن حاملگی، کاهش می‌یابد و بنابراین برای تعیین سطح بیلی‌روبین در نوزادان بالای ۳۵ هفته کارایی دارد (۱).

دسته‌ی دوم آن‌هایی هستند که بر اساس جذب عناصر پوستی، غلظت بیلی‌روبین را اندازه می‌گیرند و به طور مستقیم، مقدار بیلی‌روبین پوستی را به دست می‌آورند و اغلب از تعداد بیشتری طیف نور مرئی استفاده می‌کنند. در برخی از این دستگاه‌ها ادعا شده است که مستقل از نژاد و سن حاملگی، میزان بیلی‌روبین پوستی را اندازه می‌گیرند. در بعضی از دستگاه‌ها نیز برای هر نوزاد نیاز به اندازه‌گیری اولیه می‌باشد (۶).

مطالعات متعددی در زمینه‌ی ارتباط بین مقدار اندازه‌گیری شده‌ی بیلی‌روبین پوستی (TCB یا Transcutaneous bilirubin) توسط دستگاه‌های مختلف و بیلی‌روبین سرمی (TSB یا Total serum bilirubin) انجام گرفته است که هر کدام، مقادیر متفاوتی از میزان همبستگی میان نتایج ارایه داده‌اند (۹-۷). حتی در مطالعات مختلف از یک دستگاه واحد، نتایج همبستگی متفاوتی ذکر شده است.

در این تحقیق نیز با استفاده از ایده‌ی کلی تابش نور مرئی به پوست، به طراحی و ساخت دستگاه بیلی‌روبین‌متر غیر تهاجمی پرداخته شد که بر اساس تعداد عناصر پوستی، از چندین طیف نور مرئی برای اندازه‌گیری مقدار بیلی‌روبین پوستی استفاده می‌کند و مقدار همبستگی بین نتایج سرمی و پوستی، در مقایسه با سایر دستگاه‌ها مقدار قابل قبولی به دست آمد.

روش‌ها

اساس کار بیلی‌روبین‌متر پوستی، هدایت نور به پوست نوزاد و اندازه‌گیری شدت طول موج خاص بازگشتی است (۱). پوست از ۴ لایه‌ی مختلف به نام‌های اپیدرمیس، پاپیلاری درمیس، رتیکولار درمیس و هیپودرمیس تشکیل شده است که در اثر تابش نور به آن، در هر لایه جذب و انتشار و بازتاب صورت می‌پذیرد (۱۰)؛ اما آن چه که اهمیت دارد، این است که بازتاب از لایه‌ی آخر پوست به میزان قابل توجهی نسبت به بازتاب از لایه‌های داخلی‌تر، بیشتر است (۱۱).

در نتیجه، می‌توان گفت نور بازگشتی از پوست، پس از عبور از لایه‌های مختلف پوستی، از آخرین لایه بازتاب می‌کند و در لایه‌های داخلی فقط جذب نور رخ خواهد داد. شش عنصر اصلی جاذب نور در فرایند تابش نور به پوست، اکسی‌هموگلوبین، دی‌اکسی هموگلوبین، بیلی‌روبین، بتاکاروتن، یوملانین و فئوملانین می‌باشند (۱۲، ۱۰). خاصیت جذب لایه‌ی اپیدرمیس بیشتر به دلیل وجود ملانین است. همچنین در لایه‌های پاپیلاری درمیس و رتیکولار درمیس، عروق خونی، بیلی‌روبین و بتاکاروتن یافت می‌شود. لایه‌ی هیپودرمیس نیز بافت چربی زیرپوستی است و در ناحیه‌ی مرئی جذب ناچیزی دارد (۱۰).

بنابراین در تابش نور به پوست، در لایه‌ی اپیدرمیس جذب نور بیشتر توسط ملانین صورت می‌گیرد و در لایه‌ی پاپیلاری درمیس و رتیکولار درمیس، جذب نور بیشتر از هموگلوبین، بیلی‌روبین و بتاکاروتن ناشی می‌شود. هر کدام از این مواد در طیف‌های مختلف، ضریب جذب‌های متفاوتی دارند. مطالعات انجام گرفته نشان داده‌اند که در روش پوستی، سهم جذب بیلی‌روبین پوستی نسبت به بیلی‌روبین رگ‌های خونی پوست بسیار بیشتر است (۱۳).

به دلیل وجود ۶ عنصر جاذب نور، در فرایند تابش نور به پوست، نیاز به ۶ طیف نوری مختلف است که به دلیل نزدیک بودن ضرایب جذب اکسی هموگلوبین و دی‌اکسی هموگلوبین، از ۵ طیف مختلف استفاده شد. در دستگاه طراحی شده، ۵ طیف آبی، قرمز، سبز، زرد و فیروزه‌ای قرار داده شد. استفاده از این تعداد طیف، دقت دستگاه را نسبت به دستگاه‌هایی که از دو طیف استفاده می‌کنند، به مقدار قابل توجهی افزایش می‌دهد. در این طراحی، از LED (Light-emitting diode) RGB (Red green blue) به عنوان فرستنده‌ی نوری و دو عدد مقاومت متغیر با شدت نور (LDR یا Light dependent resistor) به عنوان گیرنده‌ی نوری استفاده شد که یکی از گیرنده‌ها برای دریافت نور ارسالی به پوست و دیگری برای دریافت نور منعکس شده از پوست، به کار می‌رود. ال‌ای‌دی RGB دارای سه پایه‌ی قرمز، سبز، آبی و یک پایه‌ی مشترک می‌باشد که با اعمال ترکیب‌های مختلف ولتاژی به سه پایه‌ی آن، می‌توان هر طیف رنگی را ایجاد نمود. طریقه‌ی عملکرد این دستگاه به گونه‌ای است که پس از تابش هر یک از پنج طیف نوری پیش‌گفته، نور بازتاب شده توسط گیرنده‌های نوری دریافت و به سیگنال الکتریکی تبدیل می‌شود.

انتشار نور در پوست، از قانون Beer-Lambert پیروی می‌کند و به صورت رابطه‌ی ۱ بیان می‌گردد (۱۴).

$$T = \frac{I}{Io} = ۱۰^{-l\alpha} = ۱۰^{-\varepsilon lc} \qquad (۱)$$

که در این رابطه، ε ضریب تضعیف مولار، l مسافت طی شده در ماده و c غلظت مولار ماده است. رابطه‌ی جذب بر اساس انتشار نیز از رابطه‌ی ۲ پیروی می‌کند (۱۵).

$$A\ (OD) = -\log_{10}\frac{I}{Io} = \varepsilon lc \qquad (۲)$$

یکی از گیرنده‌ها مقدار I_0 یا نور ارسالی به پوست و دیگری مقدار I یا نور بازتابی از پوست را آشکار می‌کند. سپس این دو سیگنال الکتریکی در واحد پردازشگر، به یکدیگر تقسیم می‌شوند و از این نسبت، لگاریتم گرفته می‌شود؛ بدین ترتیب، رابطه‌ی خطی جذب عناصر به صورت رابطه‌ی ۳ به دست می‌آید.

(۳)

$$C_{ph6}l_6\varepsilon + C_{e5}l_5\varepsilon + C_{c4}l_4\varepsilon + C_{do3}l_3\varepsilon + C_{oh2}l_2\varepsilon + C_{bili1}l_1\varepsilon = OD$$

رابطه‌ی ۳، در هر یک از ۵ طیف بیان شده صادق است. در رابطه‌ی ۳، تنها پارامتری که وابسته به طیف نور می‌باشد، ضریب ε است که از منحنی‌های جذب شش عنصر پوستی، استخراج می‌شود. رابطه‌ی ۳ با این فرض بیان می‌شود که هر یک از مواد شش گانه‌ی پوستی با یک ضخامت مخصوص به خود (l_1، ...، l_6)، در پوست موجود می‌باشند. به دلیل نزدیک بودن ضریب جذب هموگلوبین و اکسی‌هموگلوبین، تعداد معادلات از ۶ رابطه عدد به ۵ رابطه کاهش می‌یابد. بنابراین، از پنج طیف استفاده شد. بدین ترتیب، می‌توان معادله‌ی ۳ را در پنج طیف گفته شده، به صورت ماتریسی نوشت. بنابراین، طبق معادله‌ی ۴ داریم:

$$\begin{bmatrix} \varepsilon_{11} & \varepsilon_{12} & \varepsilon_{13} & \varepsilon_{14} & \varepsilon_{15} \\ \varepsilon_{21} & \varepsilon_{22} & \varepsilon_{23} & \varepsilon_{24} & \varepsilon_{25} \\ \varepsilon_{31} & \varepsilon_{32} & \varepsilon_{33} & \varepsilon_{34} & \varepsilon_{35} \\ \varepsilon_{41} & \varepsilon_{42} & \varepsilon_{43} & \varepsilon_{44} & \varepsilon_{45} \\ \varepsilon_{51} & \varepsilon_{52} & \varepsilon_{53} & \varepsilon_{54} & \varepsilon_{55} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} l_1c_{bili} \\ l_2c_{oh,do} \\ l_3c_c \\ l_4c_e \\ l_5c_{ph} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} OD_1 \\ OD_2 \\ OD_3 \\ OD_4 \\ OD_5 \end{bmatrix} \qquad (۴)$$

با محاسبه‌ی ماتریس معکوس ضرایب تضعیف خطی، غلظت بیلی‌روبین به دست می‌آید. بنابراین داریم:

$$\begin{bmatrix} l_1c_{bili} \\ l_2c_{oh,do} \\ l_3c_c \\ l_4c_e \\ l_5c_{ph} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \varepsilon_{11} & \varepsilon_{12} & \varepsilon_{13} & \varepsilon_{14} & \varepsilon_{15} \\ \varepsilon_{21} & \varepsilon_{22} & \varepsilon_{23} & \varepsilon_{24} & \varepsilon_{25} \\ \varepsilon_{31} & \varepsilon_{32} & \varepsilon_{33} & \varepsilon_{34} & \varepsilon_{35} \\ \varepsilon_{41} & \varepsilon_{42} & \varepsilon_{43} & \varepsilon_{44} & \varepsilon_{45} \\ \varepsilon_{51} & \varepsilon_{52} & \varepsilon_{53} & \varepsilon_{54} & \varepsilon_{55} \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} OD_1 \\ OD_2 \\ OD_3 \\ OD_4 \\ OD_5 \end{bmatrix} \qquad (۵)$$

l_1 مربوط به ضخامت بیلی‌روبین در پوست است و بیلی‌روبین بیشتر در لایه‌های پاپیلاری درمیس و رتیکولار درمیس وجود دارد. اگر ضخامت l_1 برای نوزادان یکسان فرض شود، غلظت بیلی‌روبین به دست می‌آید. می‌توان برای دو دسته نوزادان نارس و کامل، ضریب l^1 را به صورت جداگانه لحاظ نمود. بدین ترتیب، غلظت بیلی‌روبین پوستی، بر حسب میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در خروجی LCD (Liquid crystal display) نمایش داده می‌شود. دستگاه ساخته شده در شکل ۱ نشان داده شده است.

یافته‌ها

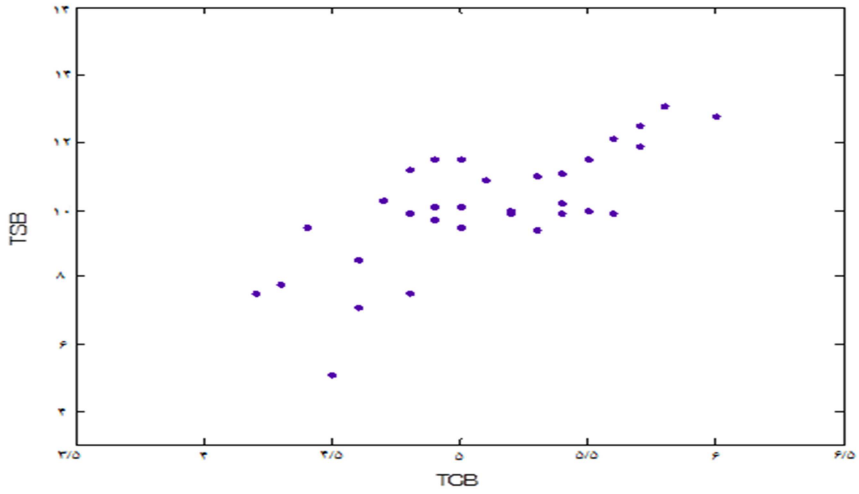
پس از طراحی و ساخت نمونه‌ی اولیه‌ی این دستگاه، به منظور ارزیابی عملکرد دستگاه، آزمایش کلینیکی آن در قسمت آزمایشگاه و قسمت مراقبت‌های ویژه‌ی

نوزادان بیمارستان عسگریه اصفهان و همچنین بخش مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان بیمارستان شهید بهشتی اصفهان انجام شد.

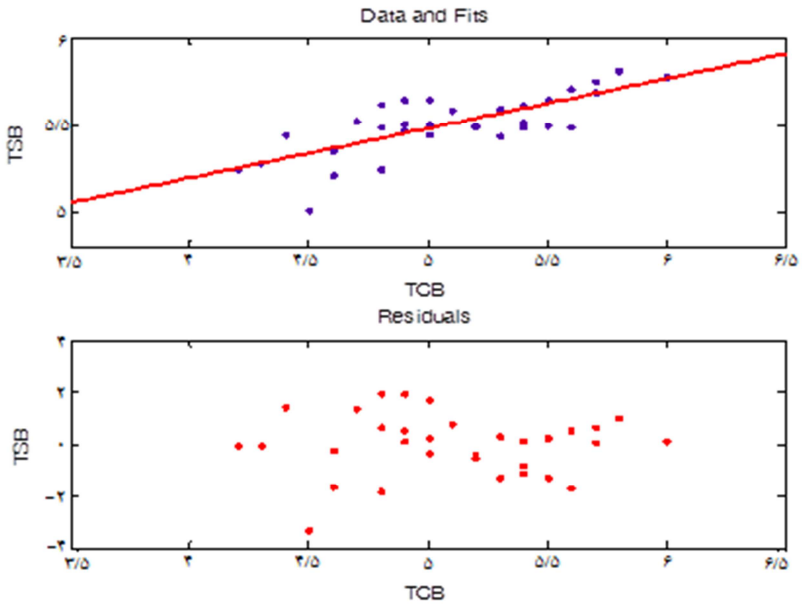
در این آزمایش کلینیکی، از ۳۲ نوزاد مختلف، هم‌زمان هم مقدار بیلی‌روبین پوستی توسط دستگاه ساخته شده و هم مقدار بیلی‌روبین سرمی با استفاده از نمونه‌گیری خون نوزاد از دست و یا پاشنه‌ی پای نوزاد و قرار دادن نمونه‌ی خون در داخل دستگاه بیلی‌روبین‌متر، ثبت شد.

با بررسی همبستگی میان نتایج به دست آمده از هر دو روش، در نرم‌افزار MATLAB، میزان همبستگی مقدار ۷۴ درصد به دست آمد. شکل ۲، مقادیر TSB (Total serum bilirubin) بر حسب مقادیر TCB (Transcutaneous bilirubin) ثبت شده توسط دستگاه را نشان می‌دهد. با اعمال برازش منحنی بر روی داده‌های گرفته شده در نرم‌افزار MATLAB و اعمال تابع چند جمله‌ای درجه‌ی اول به عنوان منحنی برازش، با ضریب اطمینان ۹۰ درصد، نتایج به صورت شکل ۳ به دست آمد و هم‌زمان با برازش منحنی، میزان خطا از مقدار واقعی نیز رسم شد.

شکل ۱. دستگاه ساخته شده در سه نمای مختلف



شکل ۲. نمایش مقادیر TSB (Total serum bilirubin) بر حسب مقادیر TCB (Transcutaneous bilirubin) ثبت شده توسط دستگاه



شکل ۳. برازش منحنی بین مقادیر TCB (Transcutaneous bilirubin) و TSB (Total serum bilirubin) و مقادیر خطا از مقادیر واقعی

پس از برازش منحنی با تابع چند جمله‌ای درجه‌ی اول با ضریب اطمینان ۹۰ درصد، ضرایب منحنی برازش بر روی داده‌های TCB اعمال شد و مقادیر مورد انتظار برای TSB به دست آمد. بدین ترتیب که میانگین TCB برابر با ۱/۷۲ ± ۱۰/۰۸ و میانگین TSB مساوی با ۳/۰۹ ± ۱۰/۰۹ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود.

بحث

در این مطالعه، هدف طراحی و ساخت دستگاه بیلی‌روبین‌متر غیر تهاجمی، برای اندازه‌گیری میزان زردی نوزادان بود؛ چرا که در بسیاری از موارد، نمونه‌گیری خون از نوزاد انجام می‌گیرد، در صورتی که نیازمند فرایندهای درمانی نیست. دیگر این که خون‌گیری از نوزادان، احتمال ایجاد عفونت‌های بعدی را در پی دارد؛ بنابراین نیاز به دستگاه‌های غیر تهاجمی برای این دسته از بیماران احساس می‌شود.

بدین ترتیب، در این تحقیق نمونه‌ی اولیه‌ی دستگاه بیلی‌روبین‌متر غیر تهاجمی ساخته شد و آزمایش کلینیکی آن در قسمت مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان بیمارستان‌های عسگریه و شهید بهشتی اصفهان انجام شد. در آزمایش کلینیکی، دستگاه که بر روی ۳۲ نوزاد مختلف انجام شد، ضریب همبستگی بین مقادیر TSB و TCB مقدار ۷۴ درصد به دست آمد که در مقایسه با سایر دستگاه‌ها مقدار قابل قبولی است.

مقادیر TCB، بیلی‌روبین نفوذ کرده به داخل پوست است که فقط شامل بیلی‌روبین غیر مستقیم است و همین بیلی‌روبین غیر مستقیم، می‌تواند اثرات زیان‌بار مغزی را برای کودک به همراه داشته باشد (۱۶)؛ در حالی که مقدار TSB، کل بیلی‌روبین خون را که شامل بیلی‌روبین مستقیم و غیر مستقیم است، نشان می‌دهد. این دو مقدار از نظر فیزیولوژیک متفاوت‌اند و بنابراین ضریب همبستگی بین این دو مقدار، هیچ گاه

۱۰۰ درصد نخواهد بود؛ اما به دلیل این که روش استانداردی برای اندازه‌گیری TCB وجود ندارد، این روش اندازه‌گیری با مقدار TSB قیاس می‌شود؛ و هم این که مقدار TSB بیشتر مورد توجه پزشکان است. این نظریه که مقدار TCB تخمین بهتری از هایپربیلی‌روبینمی دارد، نیازمند بررسی است (۱۳).

در مجموع، می‌توان گفت که استفاده از بیلی‌روبین‌متر غیر تهاجمی، مزایای زیادی را نسبت به روش‌های تهاجمی اندازه‌گیری زردی دارد که می‌توان به مواردی همچون عدم ایجاد عفونت‌های احتمالی بعدی ناشی از خون‌گیری و در نتیجه، استرس کمتر والدین، راحتی استفاده، هزینه‌ی کمتر و دریافت نتیجه‌ی آزمایش پس از چندین ثانیه نسبت به روش‌های آزمایشگاهی که بعضی نیز تا دو ساعت مشخص می‌شود، اشاره کرد.

در دستگاه طراحی شده، همبستگی ۷۴ درصد بین نتایج سرمی و جلدی، ارتباط قابل قبولی را بین نتایج نشان می‌دهد. از این دستگاه، می‌توان به منظور غربال‌گری نوزادان برای اندازه‌گیری بیلی‌روبین به روش سرمی، استفاده نمود. بنابراین تعداد نوزادان نیازمند به خون‌گیری و انجام آزمایش زردی را به مقدار قابل‌توجهی کاهش می‌دهد. دیگر این که برای پایش روند درمان زردی نوزادان که به طور مکرر نیاز به اندازه‌گیری بیلی‌روبین دارند، می‌توان از آن استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات کارکنان بخش‌های آزمایشگاه و مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان بیمارستان‌های شهید بهشتی و عسگریه اصفهان سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. WHO Newborn CC. Transcutaneous bilirubinometer [Online]. [cited 2009 May 25]; Available from: URL:http://www.newbornwhocc.org/pdf/tran.pdf
2. Babol Razi Patobiology Lab. Bilirubin (total, direct) [Online]. [cited 2015]. Available from: URL: http://www.razilab.ir/view_test.aspx?myID=MjM=
3. Saiedi R, Gholami M, Mirza Rahimi M, Amiri M. Comparison of experimental measurements of serum bilirubin and Transcutaneous bilirubinometry (TCB). J Sabzevar Univ Med Sci 2009; 16(3): 150-4. [In Persian].
4. (4)Technomedia. Non invasive transcutaneous hyperbilirubinemia analyzer [Online]. [cited 2014 Apr 10]; Available from: URL:http://www.technomedica.com/recomend.htm
5. Health Technology Assessment Section, Medical Development Division, Ministry of Health Malaysia. Non-invasive, hand held transcutaneous bilirubinometer [Online]. [citd 2014]; Available from: URL:www2.moh.gov.my/attachments/5237
6. Bertini G, Rubaltelli FF. Non-invasive bilirubinometry in neonatal jaundice. Semin Neonatol 2002; 7(2): 129-33.
7. Babaei H, Alipour AA, Sheikhi S. Comparison of transcutaneous and serum bilirubin level in term neonates with jaundice. Sci J Kurdistan Univ Med Sci 2012; 17(4): 10-6. [In Persian].
8. Hemmati F, Kiyani Rad NA. The value of bilicheck(R) as a screening tool for neonatal jaundice in the South of Iran. Iran J Med Sci 2013; 38(2): 122-8.
9. Imani M, Mohamadi T, Mohamadi M. Transcutaneous Bilirubinometery Compared with Serum Level of Bilirubin in Icteric Neonates in Zahedan. Journal of Medical Sciences 2005; 5(4): 239-42.
10. Krishnaswamy A, Baranoski GVG. A Study on skin optics [Online]. [cited 2004 Jan]; Available from: URL:https://cs.uwaterloo.ca/research/tr/2004/01/tech-rep-CS-2004-01.pdf
11. Dick JM. Non-invasive measurement of skin bilirubin level [Online]. [cited 2005 Aug 9];

Available from: URL:http://www.google.com/patents/US6927843#backward-citations. 2015
12. Frank's Hospital Workshop. Bili chek service manual [Online]. [cited 2015]; Available from:URL: http://www.frankshospitalworkshop.com/equipment/documents/various_equipment/service_manuals/various/Respironics_Bilichek_Bilirubin_Analyzer_-_Service_manual.pdf
13. Bosschaart N, Kok JH, Newsum AM, Ouweneel DM, Mentink R, van Leeuwen TG, et al. Limitations and opportunities of transcutaneous bilirubin measurements. Pediatrics 2012; 129(4): 689-94.
14. Wikipedia. Beer–Lambert law [Online]. [cited 2014 Mar 20]; Available from: URL:https://en.wikipedia.org/wiki/Beer%E2%80%93Lambert_law
15. Zimmermann R, Braun F, Achtnich T, Lambercy O, Gassert R, Wolf M. Silicon photomultipliers for improved detection of low light levels in miniature near-infrared spectroscopy instruments. Biomed Opt Express 2013; 4(5): 659-66.
16. Wikipedia. Neonatal jaundice [Online]. [cited 2014]; Available from: URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Neonatal_jaundice

Journal of Isfahan Medical School
Received: 14.03.2015
Vol. 33, No. 335, 3rd Week, July 2015
Accepted: 29.05.2015

Designing and Fabrication of a Noninvasive Bilirubinmeter

Maryam Hajrasooliha[1], Majid Mohammadbeigi PhD[2], Mohammadreza Yazdchi PhD[2], Behnaz Khani MD[3]

Original Article

Abstract

Background: Neonatal jaundice is a common disease, and has been seen in almost 60% of term and 80% of preterm infants. There are three methods of assessing bilirubin level, visual, cutaneous and serum measurement. Method of measuring serum bilirubin, due to blood sampling from the baby, is not ideal. Visual assessment method is not an accurate criterion. So, the researchers looked for a way to measure bilirubin level non-invasively. In 1980, the first review was done and high correlation was found between the skin bilirubin level and the amount of bilirubin in serum. Some of noninvasive bilirubinmeter devices poorly acted in heterogeneous groups in terms of gestational age and races. Some of the newer methods, for each infant, need an initial correction. The latest method of measuring skin bilirubin uses the reflection of the wide spectrum of visible light.

Methods: We intended the designing and construction of a noninvasive neonatal jaundice meter, using newest methods and designs. In this device, light, with five different wavelengths, transmitted to the skin and after measuring the reflection from baby's skin, the bilirubin concentration in terms of mg/dl could be obtained.

Findings: Clinical testing of the device was done on 32 infants; and correlation of 74%, between the transcutaneous (TCB) and the total serum bilirubin (TSB) values was obtained.

Conclusion: An acceptable correlation was obtained between the transcutaneous and the total serum bilirubin values. The device can be used to screen newborns for measurement of bilirubin with decreased number of blood samples.

Keywords: Jaundice, Transcutaneous bilirubin, Total serum bilirubin, Noninvasive bilirubinmeter

Citation: Hajrasooliha M, Mohammadbeigi M, Yazdchi M, Khani B. **Designing and Fabrication of a Noninvasive Bilirubinmeter.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(335): 722-30

1- MSc Student, Department of Biomedical Engineering, School of Engineering, University of Isfahan, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Department of Biomedical Engineering, School of Engineering, University of Isfahan, Isfahan, Iran
3- Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Majid Mohammadbeigi PhD, Email: majid_beigi@yahoo.com

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و سوم/شماره ۳۳۵/هفته سوم تیر ماه ۱۳۹٤

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱/۱۷
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۳/۹

مقایسه‌ی ایمونوگلوبولین‌های G، M، E و A سرم در بیماران مبتلا به لیکن‌پلان و واکنش‌های لیکنوئیدی دهان

دکتر پریچهر غلیانی[۱]، دکتر زهرا صابری[۲]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: واکنش‌های لیکنوئید نام‌گذاری کلی برای توصیف ضایعاتی است که از نظر کلینیکی و هیستوپاتولوژیک مشابه می‌باشند که به دو گروه لیکن‌پلان و واکنش‌های لیکنوئیدی (تماسی، دارویی و پیوند علیه میزبان) طبقه‌بندی می‌شوند. این مطالعه با هدف بررسی ایمونوگلوبولین‌های G، M، E و A و اثبات و یا رد تفاوت‌های ایمونولوژیکی بین دو گروه انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه به صورت توصیفی- تحلیلی انجام شد. نمونه‌ها شامل دو دسته‌ی ۲۵ نفری از بیماران مبتلا به ضایعات لیکن‌پلان و واکنش‌های لیکنوئیدی بودند که بر اساس معیارهای بالینی و هیستوپاتولوژیک ارایه شده توسط WHO (World Health Organization) تمایز داده شدند. از افراد cc ۵ خون جهت تعیین میزان ایمونوگلوبولین‌های G، M، E و A تهیه شد. اطلاعات به دست آمده توسط آزمون t و χ^2 و با استفاده از نرم‌افزار SPSS مورد تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: در این مطالعه، اگر چه اختلاف معنی‌داری از نظر تفاوت میانگین IgE (Immunoglobulin E) بین دو گروه وجود نداشت، اما میانگین سطح آن در هر دو گروه افزایش قابل توجهی را نشان داد. همچنین، میانگین سطح IgA (Immunoglobulin A) در گروه بیماران مبتلا به لیکنوئید نسبت به گروه مبتلا به لیکن‌پلان افزایش معنی‌داری را نشان داد. در مورد ایمونوگلوبولین‌های G و M بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: ارایه‌ی معیارهای بیشتر به منظور تفکیک بهتر دو دسته اختلالات لیکن‌پلان دهانی و واکنش‌های لیکنوئیدی، خط اول دستیابی به روش‌های درمانی مناسب در آینده خواهد بود.

واژگان کلیدی: واکنش‌های لیکنوئیدی، لیکن پلان، ایمونوگلوبولین

ارجاع: غلیانی پریچهر، صابری زهرا. **مقایسه‌ی ایمونوگلوبولین‌های G، M، E و A سرم در بیماران مبتلا به لیکن‌پلان و واکنش‌های لیکنوئیدی دهان.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۵): ۷۳۸-۷۳۱

مقدمه

واکنش‌های لیکنوئیدی، گروهی از ضایعات با اتیولوژی مختلف می‌باشند که نمای بالینی مشابه دارند. ارزیابی هیستوپاتولوژیک نمی‌تواند واکنش‌های لیکنوئیدی مشابه را تفکیک نماید. واکنش‌های لیکنوئیدی شامل لیکن‌پلان، واکنش‌های تماسی لیکنوئیدی، بثورات دارویی لیکنوئیدی و واکنش‌های بیماری پیوند علیه میزبان می‌باشند (۱).

معیارهای بالینی WHO (World Health Organization) (۲) برای تشخیص لیکن‌پلان دهانی (OLP یا Oral lichen planus) شامل حضور ضایعات دو طرفه و قرینه، حضور

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات دندان پزشکی پروفسور ترابی‌نژاد و گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشکده‌ی دندان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استادیار، مرکز تحقیقات دندان پزشکی پروفسور ترابی‌نژاد و گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشکده‌ی دندان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر زهرا صابری
Email: saberi_777@yahoo.com

ضایعات شبکه‌ای (Lacelike) با خطوط خاکستری-سفید (الگوی رتیکولار)، حضور اشکال بولوز، آتروفیک و اروزیو و پلاک مانند به عنوان زیر مجموعه همراه الگوی رتیکولار در هر نقطه‌ای از مخاط دهان می‌باشند. در ضایعات مشابه که تمامی معیارهای پیش‌گفته را ندارند، اصطلاح «قابل انطباق با OLP از لحاظ بالینی» اتلاق می‌شود.

معیارهای هیستوپاتولوژیک برای لیکن‌پلان، شامل حضور یک ناحیه‌ی شبه باند مشخص از ارتشاح سلولی در ناحیه‌ی سطحی بافت همبند اغلب متشکل از لنفوسیت‌ها، علایم وجود دژنرسانس میعانی در لایه‌ی بازال اپی‌تلیوم و عدم وجود دیسپلازی در اپی‌تلیوم می‌باشند.

زمانی که علایم هیستولوژیک کمتر بارزند، اصطلاح «قابل انطباق با OLP از لحاظ هیستوپاتولوژیک» اتلاق می‌شود.

برای تشخیص قطعی OLP باید تمامی معیارهای بالینی و هیستوپاتولوژیک پیش‌گفته حضور داشته باشند.

برای تشخیص قطعی واکنش لیکنوئید دهانی (OLR یا Oral lichenoid reactions) موارد زیر مطرح است:

۱- بیماران با علایم هیستوپاتولوژیکی OLP اما بدون علایم بالینی (قابل انطباق)

۲- بیماران با علایم بالینی OLP اما بدون علایم هیستوپاتولوژیک (قابل انطباق)

۳- بیماران بدون علایم بالینی و هیستوپاتولوژیک OLP اما قابل انطباق با آن (۲).

لیکن‌پلان، یک بیماری التهابی پوستی مخاطی مزمن است که پوست، مخاط دهان، مخاط ژنیتال، پوست سر و ناخن‌ها را درگیر می‌کند (۳). علت لیکن‌پلان ناشناخته است. عواملی چون استرس، دیابت، هپاتیت C، تروما و ازدیاد حساسیت به داروها و فلزات، می‌توانند از عوامل مشارکت کننده در ایجاد OLP باشند.

شواهدی وجود دارد که لیکن‌پلان یک بیماری ایمونولوژیک پیچیده با واسطه‌ی سلول‌های سیتوتوکسیک در برابر کراتینوسیت‌های لایه‌ی بازال می‌باشد (۴).

نقش ایمنی هومورال، در پاتوژنز OLP ثانویه به واکنش سلول‌های T علیه کراتینوسیت‌ها است (۴). دو نوع اصلی و جداگانه‌ی ایمنی اکتسابی وجود دارد. در یکی از آن‌ها، بدن آنتی‌بادی‌های در گردش می‌سازد که در پلاسمای خون قابلیت حمله به عوامل مهاجم را دارند. به این نوع ایمنی، ایمنی هومورال یا ایمنی سلول‌های B گفته می‌شود. نوع دوم ایمنی اکتسابی، از طریق تشکیل مقادیر بالای لنفوسیت‌های T حساس شده که به طور اختصاصی در غدد لنفاوی جهت تخریب اجسام بیگانه حضور دارند، کسب می‌شود. به این نوع ایمنی، ایمنی با واسطه‌ی سلول‌های T یا ایمنی سلولی گفته می‌شود (۴).

در ایمنی هومورال، تشکیل آنتی‌بادی توسط پلاسماسل انجام می‌شود. قبل از مواجهه با یک آنتی‌ژن خاص، کلون‌های لنفوسیت B در بافت لنفوئید حالت نهفته دارند.

با ورود یک آنتی‌ژن بیگانه، ماکروفاژهای بافت لنفوئید، آنتی‌ژن را فاگوسیته می‌کنند و سپس آن را به لنفوسیت B مجاور عرضه می‌نمایند. به علاوه، آنتی‌ژن در همان هنگام به سلول‌های T عرضه می‌شود و سلول‌های T کمکی فعال تشکیل می‌شوند. این سلول‌های کمکی، در فعال‌سازی

لنفوسیت‌های B نقش دارند. سپس لنفوسیت‌های B خاص آن آنتی‌ژن بزرگ می‌شوند و به شکل لنفوبلاست در می‌آیند. بعضی از لنفوبلاست‌ها تمایز بیشتری پیدا می‌کنند و پلاسمابلاست‌ها را تشکیل می‌دهند که پیش‌ساز پلاسماسل هستند. سپس سلول‌های پلاسماسل بالغ، آنتی‌بادی‌های گاما گلوبولین می‌سازند، آنتی‌بادی‌ها به لنف ترشح می‌شوند و وارد جریان خون می‌گردند. این روند به مدت چندین روز تا چند هفته ادامه دارد (۴).

آنتی‌بادی‌ها، گاماگلوبولین‌هایی به نام ایمونوگلوبولین می‌باشند که وزن مولکولی آن‌ها بین ۹۷۰۰۰۰-۱۶۰۰۰۰ دالتون است. آن‌ها به طور معمول، ۲۰ درصد کل پروتئین‌های پلاسما را تشکیل می‌دهند (۴-۵).

Sklavounou و همکاران میانگین سطح سرمی ایمونوگلوبولین‌ها را در ۵۰ بیمار مبتلا به لیکن‌پلان اروزیو- آتروفیک (گروه مورد) و ۲۰ فرد سالم (گروه شاهد) بررسی کردند و به افزایش سطح سرمی IgG (Immunoglobulin G) و کاهش سطح IgA (Immunoglobulin A) در گروه بیمار اشاره نمودند (۶). Lundstrom در تحقیقی با ۳۴ بیمار مبتلا به لیکن‌پلان اروزیو- آتروفیک (گروه مورد) و ۲۳ فرد سالم (گروه شاهد)، میانگین سطح سرمی ایمونوگلوبولین‌ها را بررسی کرد. نتایج ایمونوالکتروفورز نشان داد که میانگین سطح سرمی IgG به طور بارزی در بیماران OLP در مقایسه با گروه شاهد افزایش پیدا کرد (۷).

Sun و همکاران در تحقیقی، ایمنی هومورال را در ۴۶ بیمار مبتلا به لیکن‌پلان کراتوتیک و ۳۶ فرد سالم بررسی کردند. نتایج تحقیق، افزایش میانگین IgG و IgM (Immunoglobulin M) را نشان داد (۸). Albanidou-Farmaki و همکاران، میانگین سطح سرمی ایمونوگلوبولین‌ها را در دو گروه مورد (مبتلا به لیکن‌پلان کراتوتیک) و شاهد (سالم) مقایسه نمودند. نتایج نشان داد که میانگین سطح سرمی IgA به طور مشخصی افزایش پیدا کرد؛ در حالی که در میانگین سطح IgG و IgM، هیچ تفاوتی دیده نشد (۹).

Gandolfo و همکاران میانگین سطح ایمونوگلوبولین‌ها را بین دو گروه مورد (مبتلا به لیکن‌پلان کراتوتیک) و گروه شاهد (سالم) بررسی کردند. نتایج نشان داد که میانگین سطح سرمی IgG به طور بارز و مشخصی افزایش پیدا کرد (۱۰). مهدی‌پور و همکاران، میزان IgG، IgM و IgA سرم را در مبتلایان به نوع اولسراتیو و غیر اولسراتیو لیکن‌پلان دهانی و گروه شاهد بررسی نمودند. در نوع اولسراتیو، IgG سرم افزایش نشان داد؛ در صورتی که سطوح IgM و IgA در گروه اولسراتیو و غیر اولسراتیو لیکن‌پلان دهانی و گروه شاهد تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشت (۱۱).

مطالعه‌ی Divya و Sathasivasubramanian میزان IgG و IgA سرم را در مبتلایان به لیکن‌پلان دهانی وگروه شاهد بررسی نمودند. میزان IgG سرم در گروه لیکن‌پلان از گروه شاهد بیشتر بود. همچنین، میزان IgA سرم در گروه لیکن‌پلان، کمتر از گروه شاهد بود. با این حال، از لحاظ آماری هیچ کدام از نتایج تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند (۱۲).

با توجه به قابلیت تفکیک لیکن‌پلان از واکنش‌های لیکنوئیدی بر اساس معیارهای پیشنهاد شده توسط WHO و توجه به این که در اتیوپاتوژنز OLP نقش

اختلالات ایمنی (هومورال و سلولی) مطرح شده است، قصد بر آن شد که با بررسی ایمونوگلوبولین‌های سرم در دو نوع لیکن‌پلان دهانی و واکنش‌های لیکنوئیدی تماسی و دارویی، تشابه و یا اختلاف بیشتر این دو گروه بیماری که از نظر نمای کلینیکی و هیستوپاتولوژیک بسیار مشابه می‌باشند، مشخص شود تا بتوان این دو نوع اختلال مشابه را بهتر دسته‌بندی نمود و شیوه‌ی درمانی مطلوب‌تری برای آن‌ها یافت.

روش‌ها

این مطالعه توصیفی– تحلیلی و از نوع مقطعی بود که در سال ۱۳۸۹ بر روی بیماران مراجعه کننده به بخش تشخیص دانشکده‌ی دندانپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد خوراسگان اصفهان صورت گرفت. جامعه‌ی آماری این تحقیق را ۲۵ فرد مبتلا به لیکن‌پلان دهانی و ۲۵ فرد مبتلا به ضایعات لیکنوئید تشکیل دادند که به روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند و در مجموع، حجم نمونه‌ی مورد مطالعه ۵۰ نفر بود. شرایط ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود:

۱– داشتن ضایعات سفید و قرمز، سفید یا قرمز

۲– عدم استفاده از داروهای اثرگذار بر سطح ایمونوگلوبولین‌های خون (مثل کورتیکو استروئیدها و داروهای سیتوتوکسیک) و نیز داروهای مؤثر بر وضعیت OLP و OLR (قرار داشتن بیمار در وضعیت‌های درمانی اعم از درمان‌های موضعی و یا سیستمیک)

۳– عدم داشتن بیماری‌های سیستمیک.

از ۵۰ بیمار مبتلا، پس از کسب رضایت‌نامه مبنی بر انجام بیوپسی و نیز لزوم انجام آزمایش خون، بیوپسی انجام شد و نمونه‌ها با تشخیص بالینی مبنی بر OLP یا OLR جهت بررسی هیستوپاتولوژیک به بخش آسیب‌شناسی دهان ارجاع گردید (بدین ترتیب که بیماران با ضایعات یک طرفه، زخمی، اروزیو و همچنین داشتن علت مشخص از جمله دارو و وجود ترمیم‌های آمالگام در کنار ضایعات، در گروه بیماران با واکنش‌های لیکنوئید قرار گرفتند).

تشخیص هیستوپاتولوژیک در این مرحله، بر اساس معیارهای ارایه شده توسط WHO صورت گرفت.

پس از آن، در مرحله‌ی بررسی ایمونوگلوبولین‌ها، از کلیه‌ی بیماران هر دو گروه، نمونه‌ی خون به میزان ۵ cc گرفته و به آزمایشگاه ارسال شد تا میزان IgG، IgM و IgA با روش ایمونوتوربیدومتری و میزان IgE (Immunoglobulin E) با روش ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) اندازه‌گیری شود. مقادیر به دست آمده از ایمونوگلوبولین‌ها در دو گروه، با استفاده از آزمون t در نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

آزمون t نشان می‌دهد که میانگین IgA به طور معنی‌داری در گروه واکنش لیکنوئیدی بیشتر از گروه لیکن‌پلان بود ($P < ۰/۰۵۰$). اما در مقایسه‌ی میانگین IgG، IgM و IgE، در بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد ($P < ۰/۰۵۰$) (جدول ۱).

البته باید به این نکته اشاره کرد که میانگین IgE در گروه OLP برابر ۴۰/۰۰ و در گروه OLR برابر با ۶۵/۳۰ بود که در هر دو گروه بیمار از میانگین طبیعی (< ۲۰ mg/dl) بالاتر بود. در ضمن مقادیر در معرض خطر IgE ۱۰۰–۲۰ می‌باشد.

جدول ۱. مقایسه‌ی میانگین ایمونوگلوبولین‌های سرم در گروه **Oral lichen planus** (**OLP**) و **Oral lichenoid reactions** (**OLR**) بر حسب **mg/dl**

ایمونوگلوبولین	OLP	OLR	مقدار P
	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	
IgG	۱۳/۴۶ ± ۱۰/۵۶	۱۲/۲۴ ± ۳/۹۸	۰/۵۹۰
IgM	۱/۰۸ ± ۰/۴۸	۱/۲۳ ± ۰/۶۲	۰/۳۶۰
IgA	۱/۷۶ ± ۰/۶۵	۲/۳۹ ± ۱/۱۷	۰/۰۲۰
IgE	۵۳/۶۸ ± ۴۰/۰۰	۹۷/۳۴ ± ۶۵/۳۰	۰/۲۶۰

OLR: Oral lichenoid reactions; OLP: Oral lichen planus

بحث

هدف از این تحقیق، اثبات وجود یا عدم وجود اختلاف معنی‌دار آماری در میزان ایمونوگلوبولین‌های سرمی شامل G، M، A و E در دو گروه بیماران مبتلا به OLP و OLR دهانی بود. دلایل انتخاب این موضوع، به دست آوردن معیارهای تفکیکی بین دو دسته ضایعات OLP و OLR بود که هر دو از نظر کلینیکی به طور کامل مشابه می‌باشند.

اکنون WHO جهت تفکیک این دو دسته اختلالات مشابه کلینیکی، معیارهای بالینی و هیستوپاتولوژیک را بیان نموده است (۲). دستیابی به معیارهای بیشتر کلینیکی، پاتولوژیک، ایمونولوژیک و غیره، از اهداف پژوهش حاضر بوده است؛ از این رو، یکی از این معیارهای ایمونولوژیکی، وضعیت‌های پیش گفته است که جهت این تحقیق در نظر گرفته شد.

در تحقیق حاضر، در بررسی نمونه‌های سرمی جدا شده از هر دو گروه بیماران، اختلاف معنی‌داری بین میانگین سطح ایمونوگلوبولین‌های G، M و E به دست نیامد. اگر چه میانگین سطح IgE در هر دو گروه بیمار نسبت به میانگین طبیعی آن به طور بارزی افزایش یافته بود. در مورد میانگین IgA بین دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری مشاهده شد؛ به طوری که میانگین سطح آن در گروه بیماران OLR نسبت به گروه OLP بالاتر بود.

اساس مطالعات قبلی بر پایه‌ی مقایسه‌ی میانگین سطح ایمونوگلوبولین‌ها در بیماران مبتلا به OLP در مقایسه با گروه شاهد سالم بوده است، در حالی که مطالعه‌ی اخیر، از این ویژگی برخوردار است که مقادیر و نیز تفاوت در میزان ایمونوگلوبولین‌ها را در بین دو گروه بیماران مبتلا به لیکن‌پلان و واکنش‌های لیکنوئیدی بررسی نموده است و نه در گروه سالم.

Sklavounou و همکاران در مطالعه‌ی مقایسه‌ای خود مبنی بر تغییرات ایمونوگلوبولین‌های سرم بین بیماران مبتلا به OLP و افراد سالم و البته با انتخاب انواع اروزیو– آتروفیک، افزایش معنی‌داری را در میزان IgG و کاهش معنی‌داری را در میزان IgA مشاهده نمودند (۶).

Lundstrom در مطالعه‌ی خود، افزایش معنی‌دار IgG را در بیماران مبتلا به OLP انواع ضایعات اروزیو– آتروفیک نسبت به گروه شاهد سالم مشاهده نمود (۷).

Sun و همکاران افزایش میزان IgG و IgM را در بیماران مبتلا به نوع کراتوتیک OLP در مقایسه با گروه شاهد سالم نشان دادند (۸). این در حالی است که در مطالعه‌ی حاضر، بر خلاف سه مطالعه‌ی پیش گفته، میزان IgG و IgM در هر دو گروه افزایش

قابل ملاحظه نشان نداد و همچنین میزان IgA نیز در گروه لیکن‌پلان، کمتر از گروه لیکنوئید بود.

Albanidou-Farmaki و همکاران میانگین سطح سرمی ایمونوگلوبولین‌ها را در دو گروه مبتلا به لیکن‌پلان کراتوتیک و گروه سالم مقایسه نمودند. نتایج این تحقیق نشان داد که میانگین سطح سرمی IgA به طور مشخصی در گروه OLP افزایش پیدا کرد؛ در حالی که در میانگین سطح IgG و IgM هیچ تفاوتی دیده نشد (۹). این نتیجه با یافته‌ی مطالعه‌ی حاضر در مورد سطح IgG و IgM هم‌خوانی دارد.

Gandolfo و همکاران میانگین سطح ایمونوگلوبولین‌ها را بین دو گروه لیکن‌پلان اروزیو-آتروفیک و گروه سالم بررسی کردند. نتایج نشان دادند که میانگین سطح سرمی IgG به طور بارز و مشخصی افزایش پیدا کرد (۱۰). این در حالی است که در مطالعه ی حاضر، میزان IgG در هر دو گروه بیماران افزایش قابل ملاحظه نشان نداد.

مهدی‌پور و همکاران، میزان IgG، IgM و IgA سرم را در مبتلایان به نوع اولسراتیو و غیر اولسراتیو لیکن‌پلان دهانی و گروه شاهد بررسی نمودند. بر اساس این مطالعه، در نوع اولسراتیو IgG سرم افزایش نشان داد، اما دو نوع دیگر، تفاوتی در گروه بیمار و سالم نشان ندادند (۱۱). در مطالعه‌ی حاضر، میزان IgG در هر دو گروه بیماران افزایش قابل ملاحظه نشان نداد.

در مطالعه‌ی Divya و Sathasivasubramanian با این که میزان IgG و IgA در گروه OLP به ترتیب بیشتر و کمتر از گروه شاهد بوده است، اما تفاوت معنی‌داری گزارش نشده است (۱۲) و با مطالعه‌ی حاضر مغایرت دارد.

نتیجه‌گیری

افزایش میزان IgE در هر دو گروه را شاید بتوان به این مسأله ارتباط داد که هر دو بیماری، به هر حال نوعی واکنش آلرژیک محسوب می‌شوند که در جواب به آنتی‌ژن خاص شناخته شده یا ناشناخته پاسخ ایمنی بدن به صورت افزایش سطح IgE خون می‌باشد. احتمال می‌رود افزایش میزان IgA در گروه بیماران OLR نسبت به گروه OLP، به این نکته اشاره داشته باشد که با توجه به این که به طور اساسی برای OLR علت یا علل مشخصی ذکر شده است (مانند داروها یا آنتی‌ژن‌های ویروسی) بنابراین بدن سعی دارد تا با افزایش IgA سرمی و به دنبال آن با افزایش مشابه این آنتی‌بادی در بزاق، نوعی واکنش دفاعی صورت دهد و مانع از اتصال آنتی‌ژن‌های مختلف به گلیکوپروتئین‌های سلول‌های اپی‌تلیالی شود و به عبارت دیگر، بیماری را مهار سازد و از شدت یافتن آن جلوگیری کند و از ورود آنتی‌ژن‌ها به نواحی عمیق‌تر بافت‌های مخاط دهان ممانعت کند.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی تحقیقاتی مصوب دانشگاه آزاد اسلامی اصفهان واحد خوراسگان، دانشکده ی دندانپزشکی، به شماره ی ۴۵۲ می‌باشد. بدین وسیله از تمامی کسانی که در اجرای این پژوهش همکاری داشتند، قدردانی می‌گردد.

References

1. Greenberg M, Glick M, Ship JA. Burket's oral medicine. 11th ed. Shelton, CT: People's Medical Publishing House; 2008. p. 89-95.
2. Rad M, Hashemipoor MA, Mojtahedi A, Zarei MR, Chamani G, Kakoei S, et al. Correlation between clinical and histopathologic diagnoses of oral lichen planus based on modified WHO diagnostic criteria. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009; 107(6): 796-800.
3. Chew A, Stefanato CM, Savarese I, Neill SM, Fenton DA, Lewis FM. Clinical patterns of lichen planopilaris in patients with vulval lichen planus. Br J Dermatol 2014; 170(1): 218-20.
4. Ding M, Zeng J, Sroussi H, Yu J, Xu J, Cheng X, et al. Interactions between Golli-MBP and Th1/Th2 cytokines in patients with oral lichen planus. Oral Dis 2014; 20(2): 205-11.
5. Schaub S, Honger G, Amico P. The complexity of the humoral immune response against HLA antigens. Transpl Int 2014; 27(3): 249-50.
6. Sklavounou AD, Laskaris G, Angelopoulos AP. Serum immunoglobulins and complement (C'3) in oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1983; 55(1): 47-51.
7. Lundstrom IM. Serum immunoglobulins and autoantibodies in patients with oral lichen planus. Int J Oral Surg 1985; 14(3): 259-68.
8. Sun A, Wu YC, Liang LC, Kwan HW. Serum immunoglobulins, complements and circulating immune complexes in oral lichen planus. Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi 1986; 19(1): 46-51.
9. Albanidou-Farmaki E, Kayavis I, Sideropoulos I, Papanayiotou P, Polymenidis Z. Serum immunoglobulins IgA, IgG and IgM, and oral lichen planus. Stomatologia (Athenai) 1990; 47(2): 114-20. [In Greek, Modern].
10. Gandolfo S, Carrozzo M, Carbone M, Broccoletti R, Cascio G. Humoral immunological parameters in Italian patients with oral lichen planus. Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol 1994; 37(3-4): 71-7.
11. Mehdipour M, Eslami H, Taghavi Zenooz A, Babaloo Z. Comparative evaluation of IgG, IgM and IgA serum levels in patients with lichen planus referring to Tabriz Faculty of Dentistry. J Isfahan Dent Sch 2013; 9(3): 232-41. [In Persian].
12. Divya VC, Sathasivasubramanian S. Estimation of serum and salivary immunoglobulin G and immunoglobulin A in oral pre-cancer: A study in oral submucous fibrosis and oral lichen planus. J Nat Sci Biol Med 2014; 5(1): 90-4.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 06.04.2015
Vol. 33, No. 335, 3rd Week, July 2015
Accepted: 30.05.2015

The Comparison of Serum Immunoglobulin G, M, E and A in the Patients with Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid (Contact-Drug) Reaction

Parichehr Ghalayani DDS[1], Zahra Saberi DDS[2]

Original Article

Abstract

Background: Oral lichenoid reaction is the general nomenclature for explanation of the lesions that have the same clinical and histological appearance. These reactions include lichen planus and oral lichenoid reactions [lichenoid contact reaction, lichenoid drug eruption, and (graft-versus-host disease GVHD)]. This study tried to document the differences between these two groups lesions based on immunological criteria such as immunoglobulins (Ig) G, M, E and A.

Methods: The method of this research was descriptive and analytic. The statistical samples included two groups of 25 patients who had lichen planus or lichenoid reactions differentiated from each other via clinical and histopathological criteria of World Health Organization (WHO). 5 cc of blood was taken from each patient. Then, all of the achieved data were analyzed using t and chi-square tests.

Findings: The level of IgE increased in two groups, but there was not significant difference between oral lichen planus (OLP) and oral lichenoid reaction (OLR). The level of IgA was increased in oral lichen planus patients ($P < 0.05$). There were not significant differences between IgG and IgM in two groups.

Conclusion: Suggestion of criteria for distinguishing oral lichen planus from oral lichenoid reaction is the first line for obtaining favorable treatment planning for all the patients.

Keywords: Lichenoid reaction, Lichen planus, Immunoglobulin

Citation: Ghalayani P, Saberi Z. **The Comparison of Serum Immunoglobulin G, M, E and A in the Patients with Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid (Contact-Drug) Reaction.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(335): 731-8

1- Associate Professor, Torabinejad Dental Research Center AND Department of Oral and Maxillofacial Medicine, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Torabinejad Dental Research Center AND Department of Oral and Maxillofacial Medicine, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Zahra Saberi DDS, Email: saberi_777@yahoo.com

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و سوم/شماره ۳۳۵/هفته سوم تیر ماه ۱۳۹٤

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱/۹
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۳/۱۵

بررسی فراوانی و ارتباط پلی‌مورفیسم TIM-۳-۱۵۴۱C>T در افراد مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس

فریبا مزروعی سبدانی[۱]، دکتر مزدک گنجعلی خانی حاکمی[۲]، دکتر رسول صالحی[۳]، دکتر فرشته آل‌صاحب فصول[۴]، دکتر مسعود اعتمادی‌فر[۵]، دکتر حمید زرکش اصفهانی[۶]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مولتیپل اسکلروزیس، یک بیماری خود ایمنی ویژه‌ی عضو می‌باشد که حدود ۲/۵ میلیون نفر در سرتاسر جهان به آن مبتلا هستند. عوامل مختلف محیطی و ژنتیک در بروز این بیماری نقش دارند. ژن TIM (T cell immunoglobulin and mucin) از جمله عوامل ژنتیکی می‌باشد که در سال‌های اخیر، نقش آن در بروز بیماری‌های خود ایمنی مورد توجه قرار گرفته است. این مطالعه، بر اساس نتایج مطالعات قبلی در زمینه‌ی ارتباط پلی‌مورفیسم TIM-۳-۱۵۴۱C>T با بروز بیماری آرتریت روماتوئید و با توجه به مکانیسم بیماری‌زایی مشابه دو بیماری آرتریت روماتوئید و مولتیپل اسکلروزیس، با هدف بررسی فراوانی و ارتباط پلی‌مورفیسم TIM-۳-۱۵۴۱C>T در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس در مقایسه با افراد سالم در جمعیت اصفهان انجام شد.

روش‌ها: از ۱۴۰ بیمار مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس در استان اصفهان به عنوان گروه مورد و ۱۳۸ فرد سالم به عنوان گروه شاهد نمونه‌گیری انجام شد. ژنوتیپ‌های متفاوت TIM-۳-۱۵۴۱C>T از DNA استخراج شده با استفاده از تکنیک PCR-RFLP (Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) مورد بررسی قرار گرفت. واکاوی نتایج با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ CT در افراد مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس، بیشتر از افراد سالم بود و ارتباط معنی‌داری بین TIM-۳-۱۵۴۱C>T و بروز بیماری مولتیپل اسکلروزیس در جمعیت اصفهان وجود داشت (OR = ۴/۰۸، P = ۰/۰۰۹).

نتیجه‌گیری: ژن TIM بر روی کروموزوم ۵q۳۳/۲ انسان قرار گرفته است و نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی از جمله آلرژی، تحمل پیوند و بیماری‌های خود ایمنی دارد. این مطالعه، نشان داد که پلی‌مورفیسم TIM-۳-۱۵۴۱C>T با بروز بیماری مولتیپل اسکلروزیس در جمعیت اصفهان در ارتباط می‌باشد.

واژگان کلیدی: ژن T cell immunoglobulin, and mucin، مولتیپل اسکلروزیس، پلی‌مورفیسم

ارجاع: مزروعی سبدانی فریبا، گنجعلی خانی حاکمی مزدک، صالحی رسول، آل‌صاحب فصول فرشته، اعتمادی‌فر مسعود، زرکش اصفهانی حمید. **بررسی فراوانی و ارتباط پلی‌مورفیسم TIM-۳ -۱۵۴۱C>T در افراد مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۵): ۷۴۶-۷۳۹

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استادیار، مرکز تحقیقات ایمونولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دانشیار، گروه ژنتیک، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- استادیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۵- استاد، گروه بیماری‌های اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۶- دانشیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مزدک گنجعلی خانی حاکمی
Email: mghakemi@med.mui.ac.ir

مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس (Multiple sclerosis یا MS) یک بیماری خود ایمنی ویژه‌ی عضو و یکی از شایع‌ترین بیماری های التهابی در سیستم عصبی مرکزی می‌باشد که در آن، سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی، به غلاف میلین سلول‌های عصبی حمله می‌کنند (۱). بر اساس آمار موجود، در حدود ۲/۵ میلیون نفر در سرار جهان از این بیماری رنج می‌برند (۱). بیماری MS تحت تأثیر عوامل مختلف محیطی، ژنتیک و تغییرات اپی‌ژنتیک ایجاد می‌شود (۲). از جمله عوامل محیطی، می‌توان به عفونت‌ها، موقعیت جغرافیایی، وضعیت تغذیه‌ای و تماس با نور خورشید اشاره نمود. عوامل ژنتیک نیز در بروز بیماری MS نقش مهمی دارند (۳).

با استفاده از (Genome-wide association studies) GWAS تا سال ۲۰۱۰ حدود ۶ GWAS برای بیماری MS انجام شده است که در آن‌ها، چندین ژن به عنوان عوامل ژنتیک افزایش دهنده‌ی خطر ابتلا به بیماری MS شناسایی شدند. از جمله می‌توان به پلی‌مورفیسم در ژن‌های IL-۷R، IL-۲R، CD۵۸ و STAT۳ اشاره نمود (۳).

ژن T cell immunoglobulin and mucin (TIM) یکی از عوامل ژنتیکی است که در سال‌های اخیر، نقش آن در بروز بیماری‌های مختلف مانند بیماری‌های آلرژیک و بیماری‌های خود ایمنی مورد توجه قرار گرفته است (۴). TIM در انسان شامل سه عضو TIM-۱، TIM-۳ و TIM-۴ روی کروموزوم ۵q۳۳/۲ است که این جایگاه، مرتبط با جایگاه ژن‌های دخیل در آلرژی، آسم و بیماری‌های خود ایمنی می باشد (۵). این ژن گلیکوپروتئین سطحی نوع یک را با ساختار مشابه ایجاد می‌کند (۶) و با تنظیم سلول‌های Th۱ (T helper)، Th۲ و کارگزار، نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی دارند (۷).

الگوی بروز TIM-۱، TIM-۳ و TIM-۴ بر روی سلول‌ها متفاوت است. بنابراین، اثرات متفاوتی را در تنظیم پاسخ‌های ایمنی دارند (۸). در انسان، TIM-۱ بر روی لنفوسیت‌های $TCD4^+$ (Thermal conductivity detector4^+) تمایز یافته به Th۲، بروز می‌یابد و به عنوان یک سیگنال کمک محرک برای فعال شدن این سلول‌ها و تولید سایتوکاین‌های مرتبط عمل می‌کند. همچنین، TIM-۱ روی ماست‌سل‌ها، iNKT (Invariant natural killer T)، زیر گروهی از سلول‌های B و سلول‌های اپی‌تلیال توبولار کلیوی بارز می‌شود (۸).

مولکول TIM-۳ بر روی لنفوسیت‌های Th۱، Tc۱ (T cell۱) و به میزان کم روی لنفوسیت‌های Th۱۷ بروز می‌یابد و به عنوان یک تنظیم کننده‌ی منفی برای پاسخ ایمنی ایجاد شده توسط این سلول‌ها عمل می‌نماید (۸). همچنین، TIM-۳ بر روی سلول‌های ایمنی ذاتی از جمله DCها بروز می‌یابد که باعث فاگوسیتوز سلول‌های آپوپتوز و نیز عرضه‌ی جابه‌جای آنتی‌ژن‌ها می‌گردد (۵).

Galectin-۹، یک لکتین نوع S است که بر روی لنفوسیت‌های B، لنفوسیت‌های T، ماست‌سل‌ها و برخی از سلول‌های غیر ایمنی بارز می‌شود و یکی از لیگاندهای مورد شناسایی توسط TIM-۳ به شمار می‌آید (۸)، که با اتصال به TIM-۳ می‌تواند باعث مرگ سلول‌ها گردد (۱۰-۹).

مسیر Galectin-۹–TIM-۳ یک تنظیم کننده‌ی مهم پاسخ ایمنی با واسطه‌ی Th۱ و ایجاد تحمل

می‌باشد. عدم کنترل و تنظیم پاسخ‌های ایمنی ایجاد شده توسط لنفوسیت‌های Th۱، منجر به بروز عوارضی مانند واکنش‌های ازدیاد حساسیت تأخیری (نوع ۴) و همچنین، بیماری‌های خود ایمنی می‌شود (۸).

مطالعات مختلفی در رابطه با نقش تغییر در میزان و الگوی بیان و ردیف نوکلئوتیدی ژن TIM-۳در بروز بیماری‌های مختلف خود ایمنی انجام شده است که نتایج متناقصی را در بر داشته‌اند. از آن جایی که پلی‌مورفیسم‌های مختلف این ژن می‌توانند بر توانایی اتصال به لیگاند و همچنین مسیرهای پیام‌رسانی درون سلولی و عملکرد لکوسیت‌ها تأثیر بگذارد، بنابراین مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم ۱۵۴۱C>T- در ژن TIM-۳ با بیماری MS انجام شد.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی مورد- شاهدی ۱۴۰ بیمار غیر خویشاوند مراجعه کرده به بیمارستان الزهرا (س) اصفهان که بیماری آن‌ها به تأیید متخصص نورولوژی رسیده بود، در مرحله‌ی RRMS (Relapsing-remitting multiple sclerosis) با حداقل دو عود و بهبودی نسبی یا کامل، با درجه‌ی ناتوانی Expanded disability status scale یا (EDSS) از ۱۰-۰ به عنوان گروه مورد (جدول ۱) و ۱۳۸ فرد سالم غیر حامله، بدون سابقه‌ی بیماری خود ایمن والتهابی و بدون سابقه‌ی پیوند اعضا که برای اهدای خون به سازمان انتقال خون مراجعه نموده بودند، به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. هر دو گروه از نظر سن و جنس همسان‌سازی شدند. این مطالعه، توسط پروتکل کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأیید شد و از همه‌ی افراد شرکت کننده رضایت‌نامه‌ی کتبی اخذ گردید.

از هر فرد به مقدار ۲ cc خون در لوله‌های حاوی EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) (Cinagen Co, Iran) گرفته شد و DNA آن با استفاده از کیت Genomic DNA extraction Qiagen (Qiagen Inc, Germany) مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده استخراج گردید.

جدول ۱. اطلاعات توصیفی گروه‌های مورد مطالعه

متغیر		گروه مورد تعداد (درصد)	گروه شاهد تعداد (درصد)	مقدار P
سن (میانگین ± انحراف معیار)		۳۲/۱ ± ۸/۴	۳۱/۳ ± ۶/۶	۰/۳۶۰
جنس	مرد	۵۲ (۳۷/۱۴)	۶۰ (۴۳/۶۶)	۰/۲۰۰
	زن	۸۸ (۶۲/۶۷)	۷۸ (۵۶/۳۳)	
EDSS	۱	۹۲ (۶۵/۷۰)	-	-
	۱/۵	۲۴ (۱۷/۱۰)		
	۲	۱۵ (۱۰/۷۰)		
	۳-۵	۹ (۶/۴۰)		
جمع کل		۱۴۰ (۱۰۰)	۱۳۸ (۱۰۰)	

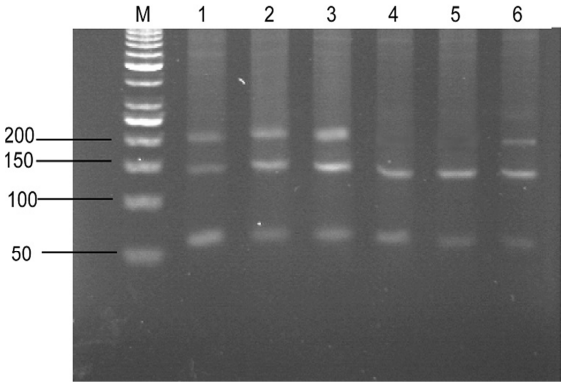
EDSS: expanded disability status score

ژنوتیپ TIM-۳-۱۵۴۱C>T به وسیله‌ی روش PCR-RFLP (Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) مورد مطالعه قرار گرفت. ابتدا با استفاده واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) و پرایمرهای طراحی شده شامل ۵´-TCCAGCCTGAGGCTCTTGTTT-۳´ و ۵´-ATGCTCATTGTTGTTGGAACAG-۳´، قطعه‌ی ۱۹۹ bpدر برگیرنده‌ی پلی‌مورفیسم مورد نظر تکثیر شد.

واکنش در حجم ۳۰ µl حاوی ۳ µl از بافر ۱۰X، ۲۰۰ µM از (Deoxynucleotide triphosphate) dNTP، ۰/۵ µM از هر پرایمر ۱۵ pmol، ۱/۵ mM از $MgCl_2$، ۰/۳ µl از TaqDNA-Polymerase و ۱۵۰ ng از DNA انجام شد (Cinnagen Co, Iran).

برنامه‌ی PCR توسط دستگاه (Techne Co, UK) به صورت یک مرحله پیش دناتوراسیون در دمای ۹۴ °C به مدت ۵ دقیقه و سپس ۳۰ چرخه شامل ۹۴ °C به مدت ۳۰ ثانیه، ۵۸ °C به مدت ۳۰ ثانیه و ۷۲ °C به مدت ۳۰ ثانیه و در انتها مرحله‌ی طویل‌سازی انتهایی در ۷۲ °C به مدت ۵ دقیقه اجرا شد. به منظور اطمینان از صحت انجام PCR، ۵ µl از تمامی محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد الکتروفورز شد. وجود باندهای ۱۹۹ bp در زیر نور UV (Ultraviolet) نشان از درستی انجام کار بود. رنگ فلورسنت Green viewer (Afratoos, Iran) جهت مشاهده‌ی باندها مورد استفاده قرار گرفت.

پس از اطمینان از صحت واکنش PCR، ۱۰ µl از محصول PCR به منظور تعیین ژنوتیپ با ۱ µl از آنزیم محدودالاثر BsaJI (Fermentas Co., Germany) به مدت ۲ ساعت در ۵۶ °C انکوبه گردید. در الکتروفورز محصول RFLP بر روی ژل آگارز ۲ درصد، قطعات ۶۱ bp و ۱۳۸ bp نشانگر ژنوتیپ هموزیگوس CC، قطعه‌ی ۱۹۹ bp ژنوتیپ هموزیگوت TT و قطعات ۶۱ bp، ۱۳۸ bp و ۱۹۹ bp، نشانگر ژنوتیپ هتروزیگوت CT می‌باشد (شکل ۱).



شکل ۱. نتایج مربوط به PCR-RFLP پلی‌مورفیسم TIM-۳ -۱۵۴۱C > T

خط M: bp DNA ladder ۵۰، ۱، ۲، ۳ و ۶: ژنوتیپ هتروزیگوت CT، ۴ و ۵: ژنوتیپ هموزیگوت CC

PCR-RFLP: Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism

به منظور اطمینان از صحت نتایج، چندین نمونه با ژنوتیپ‌های مختلف به صورت تصادفی انتخاب و جهت تعیین توالی به شرکت تکاپو زیست ایران (نماینده‌ی Bioneer; Korea) ارسال شد. نتایج تعیین توالی با نتایج به دست آمده در آزمایشگاه مطابقت داشت.

در این مطالعه نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) به منظور واکاوی نتایج مورد استفاده قرار گرفت. از آزمون χ^2 جهت مقایسه‌ی توزیع فراوانی سن و جنس و همچنین، مقایسه‌ی توزیع فراوانی آلل و ژنوتیپ‌های

مختلف در دو گروه استفاده شد. جهت بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم TIM-۳ -۱۵۴۱C > T با بیماری مولتیپل اسکلروزیس از آزمون Logistic regression استفاده گردید. P < ۰/۰۵۰ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این پژوهش ۱۴۰ بیمار مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس و ۱۳۸ فرد سالم به عنوان گروه‌های مورد و شاهد، مورد مطالعه قرار گرفتند. ویژگی‌های هر دو گروه در جدول ۱ آمده است. هر دو گروه، از نظر سن و جنس همسان‌سازی شدند. توزیع ژنوتیپی در دو گروه مورد و شاهد با معادله‌ی Hardy-Weinberg سازگاری داشت. فراوانی ژنوتیپی در دو گروه از طریق آزمون χ^2 مقایسه گردید.

فراوانی ژنوتیپ CT با بروز بیماری MS ارتباط معنی‌داری را نشان داد (OR = ۴/۰۸، P = ۰/۰۰۹) (جدول ۲). این نتایج نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم TIM-۳ -۱۵۴۱C > T، می‌تواند باعث افزایش استعداد ابتلا به بیماری MS گردد. همچنین، در جدول ۳ مقایسه‌ی فراوانی آلل‌ها در دو گروه انجام گرفته است که نشان می‌دهد فراوانی آلل T در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود؛ همچنین، شانس ابتلا به بیماری در افراد حامل آلل T در مقایسه با افراد فاقد این الل، ۴ برابر بیشتر بود.

بحث

مولتیپل اسکلروزیس یک بیماری خود ایمنی ویژه‌ی عضو و یکی از شایع‌ترین بیماری‌های التهابی در سیستم عصبی مرکزی محسوب می‌شود که در آن، سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی به غلاف میلین سلول‌های عصبی حمله می‌کند و با تخریب و کاهش الیگودندروسیت‌ها و اختلال در هدایت پیام‌های عصبی، مشخص می‌شود (۱۱).

جدول ۲. مقایسه‌ی فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف TIM-۳-۱۵۴۱C>T در افراد مورد و شاهد

ژنوتیپ	گروه مورد تعداد (درصد)	گروه شاهد تعداد (درصد)	مقدار P	OR (CI ٪۹۵)
CC	۱۲۵ (۸۹/۱۰)	۱۳۴ (۹۷/۱۰)	۰/۰۰۹	۴/۰۸ (۱/۳۲-۱۲/۶۴)
CT	۱۵ (۱۰/۹۰)	۴ (۲/۹۰)		
TT	-	-		
جمع کل	۱۴۰ (۱۰۰)	۱۳۸ (۱۰۰)		

OR: odds ratio; CI: Confidence interval

جدول ۳. مقایسه‌ی فراوانی آلل‌های مختلف TIM-۳-۱۵۴۱C>T در افراد مورد و شاهد

آلل	گروه مورد تعداد (درصد)	گروه شاهد تعداد (درصد)	مقدار P	OR (CI ٪۹۵)
C	۲۶۱ (۹۴/۶۰)	۲۷۲ (۹۸/۶۰)	۰/۰۰۹	۴/۰۸ (۱/۳۲-۱۲/۶۴)
T	۱۵ (۱۰/۹۰)	۴ (۲/۹۰)		
جمع کل	۲۷۶ (۱۰۰)	۲۷۶ (۱۰۰)		

OR: odds ratio; CI: Confidence interval

تعادل بین سلول‌های Th۱/Th۲ در پاسخ‌های ایمنی مهم می‌باشد. مطالعات انجام شده، نقش تعادل Th۱/Th۲ را در تحریک و تنظیم پاسخ‌های ایمنی اثبات کرده‌اند (۱۲). عوامل مختلفی می‌توانند این تعادل را تحت تأثیر قرار دهند، از جمله ژن TIM که در مطالعات اخیر، نقش آن در تنظیم تعادل سلول‌های Th۱/Th۲ و در نتیجه، تنظیم پاسخ‌های ایمنی و شکل‌گیری بیماری‌های خود ایمنی مانند مولتیپل اسکلروزیس به اثبات رسیده است و بنابراین می‌تواند به عنوانی هدفی در درمان این گروه از بیماری‌ها نیز مطرح گردد (۱۴-۱۳).

TIM-۳ یکی از اعضای خانواده‌ی ژن TIM می‌باشد که در تنظیم پاسخ‌های ایمنی نقش دارد و وجود جهش در ژن آن، ممکن است شکل و عملکرد مولکول را تحت تأثیر قرار دهد و به بروز بیماری‌های خود ایمنی کمک نماید (۱۶-۱۵).

در این مطالعه، فراوانی ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم TIM-۳-۱۵۴۱C>T در بیماران مبتلا به MS در مقایسه با افراد سالم و همچنین ارتباط آن با بروز بیماری در جمعیت اصفهان مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که فراوانی ژنوتیپ CT در بیماران مبتلا به MS بیشتر از افراد سالم می‌باشد و ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ CT با بروز این بیماری وجود دارد (OR = ۴/۰۸ ،P = ۰/۰۰۹).

بر اساس جستجوهای در پایگاه‌های علمی معتبر، هیچ گزارشی مبنی بر همبستگی میان پلی مورفیسم ژن TIM-۳ با بیماری مولتیپل اسکلروزیس وجود نداشت؛ اما مطالعات اندکی در مورد ارتباط این پلی‌مورفیسم، با بیماری آرتریت روماتوئید موجود بود که نتایج آن‌ها متناقض می‌باشد. مطالعه‌ی انجام شده بر روی جمعیت Hui در چین نشان داده است که ژنوتیپ CT با بروز بیماری آرتریت روماتوئید در ارتباط می‌باشد که این نتیجه با نتیجه‌ی به دست آمده در پژوهش حاضر همسو است. این در حالی است که مطالعه بر روی جمعیت Han چین، هیچ گونه ارتباط معنی‌داری را بین این ژنوتیپ با بروز بیماری آرتریت روماتوئید نشان نداد که بر خلاف نتایج پژوهش حاضر می‌باشد (۱۷).

یافته‌های متناقض می‌تواند در نتیجه‌ی تفاوت‌های نژادی و همچنین عوامل محیطی متفاوت باشد. از آن جایی که مولکول TIM-۳ روی سلول‌های Th۱، Th۱۷، ماکروفاژ و سلول‌های دندریتیک بیان می‌شوند و این سلول‌ها در پاتوژنیسیتی بیماری‌های خود ایمنی از جمله MS نقش دارند، پس تأثیر جهش در این ژن بر روی بیماری MS دور از انتظار نیست (۱۸). با توجه به این که مکانیسم بیماری‌زایی در مولتیپل اسکلروزیس مشابه با آرتریت روماتوئید می‌باشد، بنابراین در این مطالعه بر آن شدیم تا به بررسی نقش این پلی‌مورفیسم در بیماری MS بپردازیم.

در مجموع، یافته‌های ما در این پژوهش بیانگر ارتباط بین TIM-۳-۱۵۴۱C > T با بیماری MS می‌باشد؛ اما مطالعات بیشتر با جمعیت‌های بزرگ‌تر به منظور بررسی دقیق‌تر نقش این ژن در بروز بیماری MS ضروری می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد فریبا مزروعی سبدانی به شماره‌ی پایان‌نامه‌ی ۳۹۲۲۶۶ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است و دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منابع مالی اجرای آن را

تأمین کرده است. بدین وسیله از جناب آقای شهرام نکوییان و سرکار خانم سهیلا پولادیان و تمامی افرادی که در این مطالعه حضور داشته‌اند، سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Alatab S, Hossein-nezhad A, Mirzaei K, Mokhtari F, Shariati G, Najmafshar A. Inflammatory profile, age of onset, and the MTHFR polymorphism in patients with multiple sclerosis. J Mol Neurosci 2011; 44(1): 6-11.
2. Lorentzen AR, Melum E, Ellinghaus E, Smestad C, Mero IL, Aarseth JH, et al. Association to the Glypican-5 gene in multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2010; 226(1-2): 194-7.
3. Sadovnick AD. Genetic background of multiple sclerosis. Autoimmun Rev 2012; 11(3): 163-6.
4. Freeman GJ, Casasnovas JM, Umetsu DT, DeKruyff RH. TIM genes: a family of cell surface phosphatidylserine receptors that regulate innate and adaptive immunity. Immunol Rev 2010; 235(1): 172-89.
5. Rodriguez-Manzanet R, DeKruyff R, Kuchroo VK, Umetsu DT. The costimulatory role of TIM molecules. Immunol Rev 2009; 229(1): 259-70.
6. Lee J, Phong B, Egloff AM, Kane LP. TIM polymorphisms--genetics and function. Genes Immun 2011; 12(8): 595-604.
7. Zhao W, Li Y, Wang Z, Li K, Yang S. Molecular characterization of the porcine TIM-3 gene. Scand J Immunol 2011; 73(1): 29-35.
8. Yeung MY, McGrath M, Najafian N. The emerging role of the TIM molecules in transplantation. Am J Transplant 2011; 11(10): 2012-9.
9. Zhu C, Anderson AC, Schubart A, Xiong H, Imitola J, Khoury SJ, et al. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity. Nat Immunol 2005; 6(12): 1245-52.
10. Hastings WD, Anderson DE, Kassam N, Koguchi K, Greenfield EA, Kent SC, et al. TIM-3 is expressed on activated human CD4+ T cells and regulates Th1 and Th17 cytokines. Eur J Immunol 2009; 39(9): 2492-501.
11. Xu G, Cheng L, Lu L, Zhu Y, Xu R, Yao X, et al. Expression of T-cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule-1 (TIM-1) is increased in a mouse model of asthma and relationship to GATA-3. Life Sci 2008; 82(11-12): 663-9.
12. Weinshenker BG. Epidemiology of multiple sclerosis. Neurol Clin 1996; 14(2): 291-308.
13. Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. Altern Med Rev 2003; 8(3): 223-46.
14. Meyers JH, Sabatos CA, Chakravarti S, Kuchroo VK. The TIM gene family regulates autoimmune and allergic diseases. Trends Mol Med 2005; 11(8): 362-9.
15. Khademi M, Illes Z, Gielen AW, Marta M, Takazawa N, Baecher-Allan C, et al. T Cell Ig- and mucin-domain-containing molecule-3 (TIM-3) and TIM-1 molecules are differentially expressed on human Th1 and Th2 cells and in cerebrospinal fluid-derived mononuclear cells in multiple sclerosis. J Immunol 2004; 172(11): 7169-76.
16. Nuchnoi P, Ohashi J, Kimura R, Hananantachai H, Naka I, Krudsood S, et al. Significant association between TIM1 promoter polymorphisms and protection against cerebral malaria in Thailand. Ann Hum Genet 2008; 72(Pt 3): 327-36.
17. Xu J, Yang Y, Liu X, Wang Y. The -1541 C>T and +4259 G>T of TIM-3 polymorphisms are associated with rheumatoid arthritis susceptibility in a Chinese Hui population. Int J Immunogenet 2011; 38(6): 513-8.
18. Monney L, Sabatos CA, Gaglia JL, Ryu A, Waldner H, Chernova T, et al. Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease. Nature 2002; 415(6871): 536-41.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 29.03.2015
Vol. 33, No. 335, 3rd Week, July 2015
Accepted: 05.06.2015

The Frequency of TIM-3-1541C>T Polymorphisms and its Association with Multiple Sclerosis

Fariba Mazrouei[1], Mazdak Ganjalikhani-Hakemi PhD[2], Rasoul Salehi PhD[3], Fereshteh Ale-Sahebfosoul PhD[4], Masoud Etemadifar MD[5], Hamid Zarkesh-Esfahani PhD[6]

Original Article

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) is an organ-specific autoimmune disease in central nervous system, which about 2.5 million people around the world are suffering from it. Various factors including environmental and genetic factors are involved in the incidence of the disease. T cell immunoglobulin and mucin (TIM) gene is one of the genetic factors which recently demonstrated that has critical role in autoimmune diseases. In this study, the frequency and the association of TIM-3-1541C>T polymorphisms with multiple sclerosis disease in Isfahan, Iran, population were investigated.

Methods: Blood samples were collected from 140 patients with multiple sclerosis and 138 healthy controls. After DNA extraction, the TIM-3-1541C>T polymorphism was detected via polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) techniques. The results were analyzed with the $SPSS_{16.0}$ software package.

Findings: The frequency of CT genotype in patients with multiple sclerosis was higher than the control group and there was a significant association between multiple sclerosis and TIM-3-1541C>T polymorphism in Isfahan population (P = 0.009, OR = 4.08).

Conclusion: T cell immunoglobulin and mucin gene family (TIM) is located on human chromosome 5q33.2 and play a critical role in regulating immune responses including allergy, transplant tolerance and autoimmunity. This study was done based on the results of previous studies about the association of TIM-3-1541C>T with rheumatoid arthritis, since the mechanisms of pathogenesis of this disease and multiple sclerosis are similar. Our results showed that TIM-3-1541C>T polymorphism is associated with multiple sclerosis in Isfahan population.

Keywords: Multiple sclerosis, T cell immunoglobulin and mucin (TIM) gen, Polymorphism

Citation: Mazrouei F, Ganjalikhani-Hakemi M, Salehi R, Ale-Sahebfosoul F, Etemadifar M, Zarkesh-Esfahani H. **The Frequency of TIM-3-1541C>T Polymorphisms and its Association with Multiple Sclerosis.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(335): 739-46

1- MSc Student, Department of Immunology, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Cellular and Molecular Immunology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Associate Professor, Department of Cellular and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
5- Professor, Department of Neurosciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
6- Associate Professor, Department of Biology, School of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Mazdak Ganjalikhani-Hakemi PhD, Email: mghakemi@med.mui.ac.ir

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و سوم/شماره ۳۳۵/هفته سوم تیر ماه ۱۳۹٤

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱/۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۳/۲۳

بررسی رابطه‌ی بین اختلاف فشار خون اهدا کننده و گیرنده‌ی پیوند کلیه در پایاند عملکرد کلیه پیوندی در اهدا کننده‌های زنده

دکتر محمد گل پرور[۱]، زهرا صالحی[۲]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مطالعات و بررسی‌ها نشان داده است که اخذ پیوند از دهنده‌ی مبتلا به فشار خون بالا، به گیرنده‌ی دارای فشار خون طبیعی و یا پایین، به علت کاهش پرفیوژن بافتی و همچنین اخذ پیوند از دهنده‌ی دارای فشار خون طبیعی به گیرنده‌ی مبتلا به فشار خون بالا، به علت افزایش پرفیوژن بافتی، بر بقای کلیه‌ی پیوندی تأثیرگذار خواهد بود. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین تأثیر فشار خون دهنده و گیرنده‌ی پیوند، بر پایاند کلیه‌ی پیوند شده به انجام رسید.

روش‌ها: طی یک مطالعه‌ی توصیفی- تحلیلی، تعداد ۳۰ مورد پیوند کلیه از فرد زنده مورد مطالعه قرار گرفت و فشار خون افراد دهنده و گیرنده به همراه اطلاعات دموگرافیک و اطلاعات مربوط به بیماری بررسی و ثبت شد. بیماران تحت پیوند، تا ۴۸ ساعت بعد پیوند بررسی شدند و پایاند کلیه‌ی پیوندی بر اساس سطح کراتینین خون و برون‌ده ادراری تعیین شد و ارتباط آن با اختلاف فشار خون دهنده و گیرنده‌ی پیوند، مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: بررسی سطح کراتینین بیماران گیرنده‌ی پیوند نشان داد در ۲ ساعت بعد پیوند، سطح کراتینین بیمارانی که دارای فشار متوسط شریانی بالاتری نسبت به دهندگان بوده‌اند، ۱/۲۰ ± ۴/۱۵ و در بیمارانی که فشار متوسط پایین‌تری داشتند، ۱/۶۹ ± ۵/۲۷ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود (P = ۰/۰۴۴). در ۶ ساعت بعد عمل، سطح کراتینین در دو گروه پیش‌گفته، به ترتیب ۰/۸۹ ± ۳/۸۴ و ۱/۷۲ ± ۴/۶۵ بود؛ اما اختلاف مشاهده شده معنی‌دار نبود (P = ۰/۱۰۰). در ۲۴ ساعت بعد عمل، سطح کراتینین دو گروه، به ترتیب ۰/۸۴ ± ۲/۵۴ و ۲/۲۴ ± ۴/۰۵ بود (P = ۰/۰۱۲) و در ۴۸ ساعت بعد عمل، سطح کراتینین در دو گروه، به ترتیب ۱/۱۴ ± ۱/۹۶ و ۲/۱۰ ± ۲/۷۶ بود؛ اما این تفاوت معنی‌دار نبود (P = ۰/۱۸۰).

نتیجه‌گیری: اختلاف فشار خون دهنده و گیرنده‌ی کلیه‌ی پیوندی، یک عامل مؤثر در میزان کارکرد کلیه و پایاند عمل پیوند می‌باشد و لازم است در بررسی‌های قبل از پیوند کلیه، موضوع اختلاف فشار خون گیرنده و دهنده، بیش از پیش مورد توجه قرار گیرد.

واژگان کلیدی: پیوند کلیه، فشار خون، زمان بقا

ارجاع: گل پرور محمد، صالحی زهرا. **بررسی رابطه‌ی بین اختلاف فشار خون اهدا کننده و گیرنده‌ی پیوند کلیه در پایاند عملکرد کلیه پیوندی در اهدا کننده‌های زنده.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۵): ۷۵۴-۷۴۷

مقدمه

نارسایی مزمن کلیوی، روندی است که با تداوم کاهش قابل توجه و غیر قابل برگشت عملکرد کلیه مشخص می‌شود و به طور معمول، در نهایت به ESRD (End-stage renal disease) ختم می‌گردد و در صورت عدم درمان جایگزین کلیه، سبب مرگ می‌شود (۳-۱).

نارسایی مزمن کلیوی، با علایم و نشانه‌های

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: زهرا صالحی
Email: salehiz54@yahoo.com

طولانی مدت اورمی مشخص می‌شود و نتیجه‌ی نهایی تمام بیماری‌های کلیوی می‌باشد (۴).

تخمین زده می‌شود حداقل ۴/۵ درصد جمعیت بالغ (ایالات متحده‌ی آمریکا) مبتلا به CKD (Chronic kidney disease) مراحل ۳ و ۴ هستند (۶-۵).

پیوند کلیه‌ی انسانی، درمان جایگزین انتخابی و مؤثرترین درمان نارسایی مزمن کلیه در مراحل پیشرفته می‌باشد که با استفاده از بافت‌های اهدا کننده‌های مرگ مغزی صورت می‌گیرد (۹-۷).

در کشور ما، اهدای کلیه توسط افراد زنده شایع می‌باشد و نتایج به نسبت خوبی نیز به دنبال داشته است. در دریافت کلیه از افراد زنده، قدرت انتخاب در صورت وجود تعداد کافی اهدا کننده‌ی عضو، می‌تواند نسبت به دریافت بافت از فرد دچار مرگ مغزی افزایش یابد (۱۰). از این رو، شناخت هر چه بیشتر عوامل مؤثر در عملکرد کلیه‌ی پیوندی، می‌تواند به انتخاب صحیح‌تر بافت کمک نماید و در نهایت، پایند بهتری برای بیمار به دنبال داشته باشد.

عوامل مؤثر بر عملکرد کلیه‌ی پیوندی شامل سن، ابتلا یا عدم ابتلای فرد اهدا کننده به بیماری‌های سیستمیک از جمله هیپرتانسیون، دیابت، بیماری‌های قلبی- عروقی، نارسایی کلیه، دیالیز و ... شناخته شده است (۱۳-۱۱).

هیپرتانسیون، به صورت فشار خون سیستولی ≤ ۱۴۰ میلی‌متر جیوه یا فشار خون دیاستولی ≤ ۹۰ میلی‌متر جیوه تعریف می‌شود (میانگین حداقل ۲ اندازه‌گیری در حالت نشسته در دو ویزیت سرپایی). هیپرتانسیون اولیه، ۹۵-۸۰ درصد موارد آن را شامل می‌شود که شامل طیفی از اختلالات، با پاتوفیزیولوژی‌های متفاوت می‌باشد (۱۵-۱۴).

در اکثر مبتلایان به هیپرتانسیون، مقاومت محیطی افزایش و برونده قلبی، طبیعی یا کاهش یافته است. این افزایش مقاومت محیطی، می‌تواند جریان خون Down stream را تحت تأثیر قرار دهد. به عبارت دیگر، پرفیوژن بافت‌ها در فرد دچار هیپرتانسیون با سطح فشار خون و تنگ شدن عروق توسط این افزایش مقاومت محیطی به تعادل می‌رسد و در نهایت، پرفیوژن بافت در سطح میکرو واسکولار، طبیعی خواهد بود. حال اگر فشار خون به طور حاد در فرد دچار هیپرتانسیون به سطح طبیعی کاهش داده شود، احتمال هیپوپرفیوژن در بافت مورد نظر وجود خواهد داشت (۱۷-۱۶).

با این مقدمه، در صورتی که کلیه‌ی اهدا شده از فردی مبتلا به هیپرتانسیون درمان نشده باشد و کلیه اهدا شده، در بدن فردی با فشار خون طبیعی پیوند زده شود، احتمال دارد این هیپوپرفیوژن بافتی رخ دهد و می‌تواند پایند این پیوند را تحت تأثیر قرار دهد. از طرف دیگر، در صورتی که کلیه، از فردی با فشار خون طبیعی به فرد دچار هیپرتانسیون پیوند زده شود، احتمال دارد کلیه‌ی مورد نظر با هیپرپرفیوژن بافتی مواجه شود که این هیپرپرفیوژن نیز می‌تواند بر روی پایند کلیه‌ی پیوندی تأثیرگذار باشد و این تأثیر در صورت شدید بودن هیپرپرفیوژن می‌تواند زیان‌بار گردد.

بر این اساس، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین تأثیر اختلاف فشار خون اهدا کننده و گیرنده‌ی پیوند بر پایند عملکرد کلیه‌ی پیوندی، به انجام رسید.

روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه‌ی مورد- هم‌گروهی

(Case cohort study) بود که در سال‌های ۹۱-۱۳۹۰ در مرکز آموزشی درمانی الزهرا (س) اصفهان به انجام رسید. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه، بیماران کاندیدای عمل پیوند کلیه و اهدا کنندگان عضو پیوندی در این مرکز بودند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل انجام عمل پیوند کلیه و موافقت گیرنده و دهنده‌ی عضو برای شرکت در مطالعه بود. همچنین، مقرر شد در صورت عدم امکان اندازه‌گیری هر یک از پارامترهای مورد نیاز به علل مختلف و یا عدم همکاری بیمار در ارایه‌ی اطلاعات، بیمار از مطالعه خارج گردد.

روش نمونه‌گیری به شیوه‌ی سرشماری بود و طی آن، تمامی بیماران تحت عمل کلیه طی سال‌های ۹۱-۱۳۹۰ مورد مطالعه قرار گرفتند.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز این مطالعه، با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مطالعات همبستگی، و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد و همبستگی بین فشار خون و برون‌ده ادراری که به میزان ۰/۵ در نظر گرفته شد، به تعداد ۳۰ بیمار تعیین شد.

پس از قرار گرفتن بیماران (گیرنده و دهنده‌ی پیوند) در بخش، ابتدا میانگین فشار خون متوسط شریانی قبل از ورود به اتاق عمل، به عنوان فشار خون در بخش، بررسی و ثبت گردید. سپس دستگاه مانیتورینگ (Saadat-alborz-B۵، تهران، ایران) لازم به بیمار متصل شد و پس از برقراری آرامش کافی در بیمار، فشار خون بر روی تخت عمل اندازه‌گیری شد و به عنوان فشار خون قبل از عمل ثبت گردید. در نهایت، میانگین فشار خون متوسط شریانی بیمار در طول عمل جراحی (پس از القای بیهوشی تا قبل از اکستوبیشن) هر ۵ دقیقه محاسبه شد و به عنوان میانگین فشار خون حین عمل ثبت گردید.

اطلاعات به دست آمده در نهایت وارد رایانه شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های χ^2، t و ANOVA (Analysis of variance) با تکرار مشاهدات مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۳۰ مورد عمل پیوند کلیه مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت. میانگین سن گیرنده و دهنده‌ی پیوند به ترتیب ۱۶/۳ ± ۴۲/۵ و ۴/۲ ± ۳۰/۶ سال بود. اختلاف میانگین دو گروه گیرنده و دهنده‌ی پیوند، ۳/۳ ± ۱۱/۹ سال بود و طبق آزمون t زوجی، اختلاف میانگین سن دو گروه معنی‌دار بود (P = ۰/۰۰۱). ۲۰ نفر (۶۶/۷ درصد) از گیرندگان پیوند مرد و ۱۰ نفر (۳۳/۳ درصد) زن بودند. میانگین مدت زمان عمل در گیرندگان و دهندگان پیوند، به ترتیب ۱۲/۳ ± ۱۳۴/۰ و ۱۱/۱ ± ۱۱۷/۳ دقیقه بود و طبق آزمون t، میانگین مدت عمل در گیرندگان، به طور معنی‌داری بیشتر بود (P < ۰/۰۰۱).

در جدول ۱، میانگین فشار خون سیستول، دیاستول و متوسط دو گروه دهنده و گیرنده‌ی کلیه آمده است. بر حسب آزمون t، گیرندگان پیوند نسبت به دهندگان، از فشار خون سیتول، دیاستول و متوسط بالاتری برخوردار بودند. همچنین، فشار خون سیتول گیرندگان کلیه در ۲۰ مورد (۶۶/۷ درصد) بالاتر و در ۱۰ مورد (۳۳/۳ درصد) پایین‌تر از فشار سیستول دهندگان کلیه بود. فشار خون دیاستول نیز در ۲۱ مورد (۷۰ درصد) بیشتر و در ۹ مورد (۳۰ درصد)

کمتر از دهندگان بود و فشار متوسط شریانی گیرندگان کلیه نیز در ۲۰ مورد (۶۶/۷ درصد) بالاتر و در ۱۰ مورد (۳۳/۳ درصد) پایین‌تر از دهندگان بود.

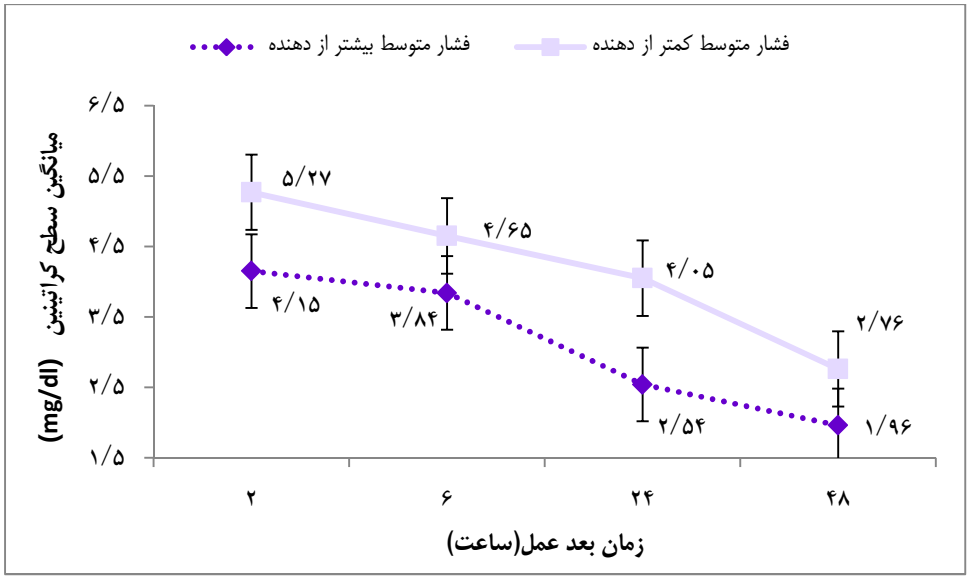
بررسی سطح کراتینین بیماران گیرنده‌ی پیوند، نشان داد که در ۲ ساعت بعد پیوند، بیمارانی که دارای فشار متوسط شریانی بالاتری نسبت به دهندگان بودند، از سطح کراتینین پایین‌تری برخوردار بودند و طبق آزمون t، اختلاف مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار بود (P = ۰/۰۴۴). همچنین، در ۶ ساعت بعد عمل، سطح کراتینین در بیماران با فشار متوسط بالاتر، کمتر بود؛ اما اختلاف مشاهده شده طبق آزمون t معنی‌دار نبود (P = ۰/۱۰۰).

در ۲۴ ساعت بعد عمل، سطح کراتینین بیمارانی که فشار متوسط بالاتری نسبت به دهندگان داشتند، پایین‌تر بود و طبق آزمون t، اختلاف مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار بود (P = ۰/۰۱۲).

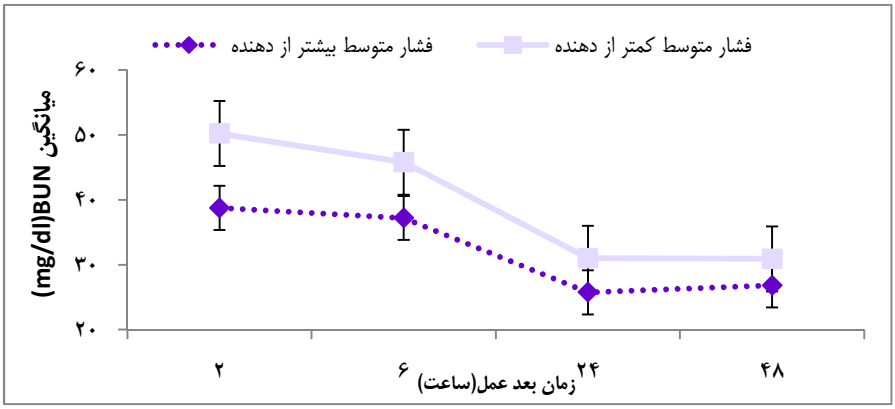
در ۴۸ ساعت بعد از عمل، هر چند که سطح کراتینین بیماران با فشار متوسط بالاتر، کمتر بود؛ اما طبق آزمون t، تفاوت حاصل معنی‌دار نبود (P = ۰/۱۸۰). آزمون ANOVA با تکرار مشاهدات بر روی داده‌های به دست آمده نیز نشان داد در بیماران دارای فشار متوسط شریانی بالاتر نسبت به دهندگان، به طور معنی‌داری تا ۴۸ ساعت بعد از عمل، سطح کراتینین پایین‌تر بود (P = ۰/۰۲۶) (شکل ۱).

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار فشار خون گیرندگان و دهندگان کلیه

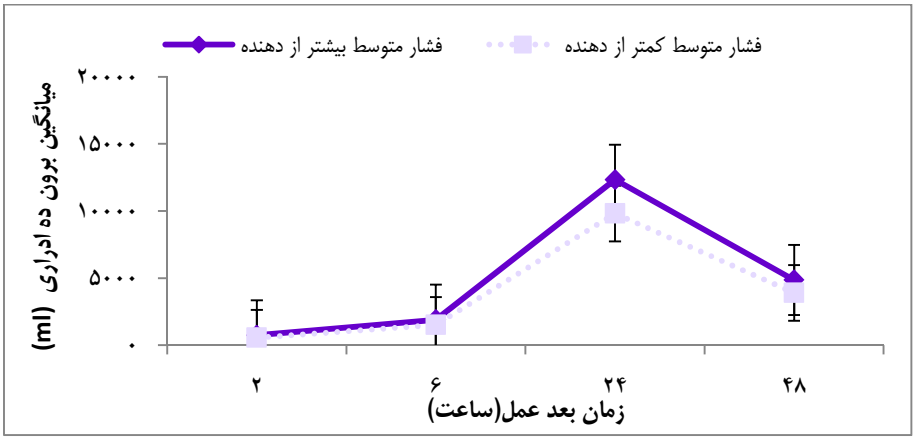
گروه / فشار خون	گیرنده	دهنده	مقدار P
سیستول (میلی‌متر جیوه)	۱۲۶/۲ ± ۱۹/۳	۱۱۵/۲ ± ۱۵/۳	۰/۰۳۱
دیاستول (میلی‌متر جیوه)	۷۹/۶ ± ۲۰/۹	۶۶/۹ ± ۱۳/۳	۰/۰۱۳
متوسط شریانی (میلی‌مترجیوه)	۹۵/۱ ± ۲۰/۲	۸۲/۶ ± ۱۳/۳	۰/۰۱۳



شکل ۱. میانگین سطح کراتینین گیرندگان پیوند بر حسب وضعیت فشار خون



شکل ۲. میانگین سطح BUN (Blood urea nitrogen) گیرندگان پیوند بر حسب وضعیت فشار خون



شکل ۳. میانگین برونده ادراری گیرندگان پیوند بر حسب وضعیت فشار خون

بررسی سطح BUN (Blood urea nitrogen) در دو گروه با فشار خون بالاتر و پایین‌تر از دهندگان، نشان داد بیمارانی که دارای فشار خون بالاتری نسبت به دهندگان پیوند بودند، سطح BUN پایین‌تری داشتند؛ اما تفاوت مشاهده شده، تنها در ۲ ساعت بعد عمل معنی‌دار بود (P = ۰/۰۴۳) و بر حسب آزمون ANOVA با تکرار مشاهدات، روند تغییرات BUN تا ۴۸ ساعت بعد از عمل، اختلاف دو گروه معنی‌دار بود و در کل، بیماران با فشار خون بالاتر نسبت به دهندگان، از سطح BUN پایین‌تری برخوردار بوده‌اند (P = ۰/۰۴۸) (شکل ۲).

محاسبه‌ی برونده ادراری بیماران از ۲ ساعت تا ۴۸ ساعت بعد از عمل، نشان داد بیمارانی که از فشار خون بالاتری نسبت به دهندگان کلیه برخوردار بودند، دارای برونده ادراری بیشتری بودند؛ اما در هیچ یک از زمان‌ها، تفاوت بین دو گروه معنی‌دار نبود. آزمون ANOVA نیز نشان داد که میزان برونده ادراری در دو گروه با فشار خون بالاتر و پایین‌تر از دهندگان، اختلاف معنی‌دار ندارد (P = ۰/۱۸۰) (شکل ۳).

بحث

هدف کلی از انجام این مطالعه، تعیین تأثیر اختلاف فشار خون دهندگان و گیرندگان کلیه‌ی پیوندی، بر

پایند پیوند کلیه بود. بر حسب نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر، کراتینین ادرار (به عنوان علامت کارکرد مناسب کلیه‌ی پیوند شده) در بیمارانی که از فشار خون بالاتری نسبت به دهندگان کلیه برخوردار بودند، در سطح پایین‌تری قرار داشت و این اختلاف، به طرز مشابه در مورد سطح BUN نیز وجود داشت. از این رو، می‌توان چنین نتیجه‌گیری نمود که گیرندگان کلیه که فشار خون بالاتری نسبت به اهدا کننده‌ی خود داشته باشند، از کارکرد مناسب‌تر کلیه‌ی پیوندی برخوردار می‌باشند. با این نتیجه‌گیری، در صورتی که کلیه‌ی اهدا شده از فردی مبتلا به هیپرتانسیون درمان نشده باشد و در بدن فردی با فشار خون طبیعی پیوند زده شود، احتمال دارد این هیپوپرفیوژن بافتی رخ دهد و می‌تواند پایند پیوند را تحت تأثیر قرار دهد.

از طرف دیگر، در صورتی که کلیه از فردی با فشار خون طبیعی به فرد دچار هیپرتانسیون پیوند زده شود، احتمال می‌رود کلیه‌ی مورد نظر با هیپرپرفیوژن بافتی مواجه گردد که این هیپرپرفیوژن نیز می‌تواند بر روی پایند کلیه‌ی پیوندی تأثیرگذار باشد و شدت این تأثیر بر هیپرپرفیوژن، زیانبار خواهد بود. از این رو، شناخت هر چه بیشتر عوامل مؤثر در عملکرد کلیه‌ی پیوندی، می‌تواند به انتخاب صحیح‌تر بافت، کمک نماید و در نهایت، پایند بهتری برای بیمار به دنبال داشته باشد.

عوامل متعدد مؤثر بر عملکرد کلیه‌ی پیوندی از جمله سن اهدا کننده، ابتلا یا عدم ابتلای فرد اهدا کننده به بیماری‌های سیستمیک مانند هیپرتانسیون، دیابت، بیماری‌های قلبی- عروقی، نارسایی کلیه، دیالیز مزمن، زمان ایسکمی کلیه‌ی پیوندی، سازگاری HLA (Human leukocyte antigen)، روش جراحی و ... شناخته شده است (۱۳-۱۱) که در این بین، اختلاف فشار خون دهنده و گیرنده‌ی کلیه، می‌تواند یک عامل مؤثر در عملکرد مناسب کلیه‌ی پیوندی باشد.

در مطالعه‌ی احمدی و همکاران، اختلاف فشار خون بین دهنده و گیرنده‌ی پیوند، یک عامل مؤثر در عملکرد کند کلیه‌ی پیوند شده است (۱۱). در مطالعه‌ی Torregrosa و همکاران نیز اختلاف فشار خون گیرنده و دهنده‌ی پیوند در میزان بقای کلیه‌ی پیوند شده اهمیت آماری داشته است (۱۲).

به طور کلی، تا کنون چندین عامل به عنوان عوامل مؤثر در نارسایی و بقای کلیه‌ی پیوندی معرفی شده‌اند که مهم‌ترین آن‌ها عبارت از منشأ کلیه (دهنده‌ی زنده و جسد)، وجود آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های لنفوسیتی و عدم تطابق مدت زمان ایسکمی کلیه، سن، HLA-DR (Human leukocyte antigen) A و B شامل HLA آنتی‌ژن‌های دهنده، بیماری‌های زمینه‌ای و سن گیرنده، عفونت‌ها به خصوص سیتومگالوویروس، نوع و شدت ایمونوساپرشن، فشار خون، هیپرلیپیدمی و عود بیماری اولیه‌ی گلومرولی می‌باشند (۱۴-۱۳). از این رو، در نتیجه‌گیری کلی از این مطالعه، استنباط می‌شود که اختلاف فشار خون دهنده و گیرنده‌ی کلیه‌ی پیوندی، یک عامل مؤثر در میزان کارکرد کلیه و پایند عمل پیوند می‌باشد و لازم است در بررسی‌های قبل از پیوند کلیه، موضوع اختلاف فشار خون گیرنده و دهنده، بیش از پیش مورد توجه قرار گیرد.

قابل ذکر است، تعداد کم بیماران تحت پیوند کلیه و موارد اندک پیوند از فرد زنده و از طرف دیگر، اندازه‌گیری پارامترهای ادراری کلیوی، از جمله

محدودیت‌های این مطالعه بود که سعی گردید تا حد امکان، از ورود خطا در اطلاعات نمونه‌های موجود جلوگیری شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله‌ی حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای زهرا صالحی با شماره‌ی پایان‌نامه‌ی ۳۹۱۱۹۲ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است که در معاونت تحقیقات و فناوری این دانشگاه تصویب و با حمایت و پشتیبانی این معاونت به انجام رسید. بدین وسیله، نویسندگان مقاله از همکاری صمیمانه و بی‌دریغ ایشان تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References

1. Bargman JM, Skorecki K. Chronic kidney disease. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; 2011. p. 2308.
2. Mitch WE. Chronic kidney disease. In: Goldman L, Schafer AI, editors. Goldman's Cecil medicine. 24th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2011. p. 810-26.
3. Yu HT. Progression of chronic renal failure. Arch Intern Med 2003; 163(12): 1417-29.
4. Alpers CE, Fogo AB. Kidney and its collecting system. In: Kumars B, Robbins S, editors. Robbins basic pathology. 8th ed. Philadephia, PA: Saunders/Elsevier; 2007. p. 542.
5. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA 2007; 298(17): 2038-47.
6. Lezaic V, Bajcetic S, Perunicic-Pekovic G, Bukvic D, Dimkovic N, Djukanovic L. Screening of elderly for chronic kidney disease. Kidney Blood Press Res 2012; 35(6): 497-503.
7. Fourtounas C. Phosphorus metabolism in chronic kidney disease. Hippokratia 2011; 15(Suppl 1): 50-2.
8. Kanbay A, Buyukoglan H, Ozdogan N, Kaya E, Oymak FS, Gulmez I, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is related to the progression of chronic kidney disease. Int Urol Nephrol 2012; 44(2): 535-9.
9. Milford EL, Sayegh MH, Chandraker A. Transplantation in the treatment of renal failure. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; 2011. p. 2327.
10. Hasanzadeh J, Salahi H, Rajaeefard A, Zeighami B, Almasi-ahshiani A. 10-year graft survival analysis of renal transplantation and factors affecting it in patients transplanted from live donor in Shiraz Transplant Research Center during 1999-2009. J Kerman Univ Med Sci 2010; 18(1): 28-39. [In Persian].
11. Ahmadi F, Alimadadi A, Lesan Pezeshki M. Slow graft function and related risk factors in living donor kidney transplantation. Tehran Univ Med J 2008; 65(10): 30-5. [In Persian].
12. Torregrosa JV, Campistol JM, Fenollosa B, Montesinos M, Romar A, Martinez de Osaba MJ. Role of secondary hyperparathyroidism in the development of post-transplant acute tubular necrosis. Nephron 1996; 73(1): 67-72.
13. Salvatierra O, Amend W, Vincenti F, Potter D, Stoney R, Duca R, et al. 1,500 renal transplants at one center: evolution of a strategy for optimal success. Am J Surg 1981; 142(1): 14-20.
14. Woo YM, Jardine AG, Clark AF, MacGregor MS, Bowman AW, Macpherson SG, et al. Early graft function and patient survival following cadaveric renal transplantation. Kidney Int 1999; 55(2): 692-9.

Journal of Isfahan Medical School Received: 23.3.2015

Vol. 33, No. 335, 3rd Week, July 2015 Accepted: 13.06.2015

The Effect of the Blood Pressure Difference of the Receiver and Donor in Kidney Transplantation on the Outcomes of Kidney Function

Mohammad Golparvar MD[1], Zahra Salehi[2]

Original Article

Abstract

Background: As a result of studies, kidney transplantation from a donor with high blood pressure to a receiver with normal blood pressure and kidney transplantation from a donor with normal blood pressure to a patient with high blood pressure may lead to tissue hypo- and hyper-perfusion and finally, effect on the survival of the transplanted kidney. The aim of this study was determining the effect of blood pressure difference between the receiver and donor in kidney transplantation on the outcome of kidney function.

Methods: In a cross-sectional study, 30 kidney transplantations were studied. Blood pressure of donor and receiver was measured before the transplantation and with demographic data entered to special checklist. All the patients were followed after 48 hours after the surgery for outcome of kidney transplantation based on creatinine level and urine output. The effect of the difference in blood pressure between the donor and receiver on the survival of transplanted kidney was evaluated.

Findings: The mean creatinine level of the receivers with higher and lower blood pressure amounts was 4.15 ± 1.20 and 5.27 ± 1.69 mg/dl, respectively, and the difference between the two groups was statistically significant (P = 0.044). Six hours after the surgery, the mean level of creatinine was 3.84 ± 0.89 and 4.65 ± 1.72 mg/dl in higher and lower blood pressure receivers, respectively with no statistically difference (P = 0.100). The mean level of creatinine, 24 hours after surgery, was 2.54 ± 0.84 and 4.05 ± 2.24 mg/dl in higher and lower blood pressure receivers, respectively, and the difference was not statistically significant (P = 0.180).

Conclusion: According to the results of this study, the difference between blood pressure of donor and receiver is one of the important factors on survival of transplanted kidney. Thus, before the transplantation, investigations about the difference between the blood pressure of donor and receiver mast be noticed.

Keywords: Kidney transplantation, Blood pressure, Survival time

Citation: Golparvar M, Salehi Z. **The Effect of the Blood Pressure Difference of the Receiver and Donor in Kidney Transplantation on the Outcomes of Kidney Function.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(335): 747-54

1- Associate Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Zahra Salehi, Email: salehiz54@yahoo.com

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و سوم/شماره ۳۳۵/هفته سوم تیر ماه ۱۳۹٤

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۱/۱۸
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۲/۹

تأثیر دیابت مادری بر تکامل سیستم عصبی مرکزی

اکرم صادقی[۱]، دکتر شهناز رضوی[۲]، دکتر جواد حامی[۳]، دکتر ابراهیم اسفندیاری[۲]

مقاله مروری

چکیده

دیابت حاملگی، یکی از شایع‌ترین و مهم‌ترین اختلالات متابولیک است و می‌تواند باعث چندین ناهنجاری جنینی شود. افزایش قند خون در مادر، می‌تواند اثرات تراتوژنیک بر تکامل سیستم اعصاب مرکزی جنین داشته باشد. شواهد متعددی مشخص کرده است که بچه‌های متولد شده از مادران مبتلا به دیابت، اختلال در رفتار و عملکردهای هوشی را نشان می‌دهند. تشکیلات هیپوکامپ، یکی از نواحی حساس به گلوکز و ناحیه‌ی اصلی در تشکیل و تداوم حافظه‌ی درازمدت است. نوروژنز نیز در هیپوکامپ زمینه‌ی اصلی برای پلاستیسیتی نورونی بوده و با تشکیل حافظه و عملکردهای شناختی در ارتباط است. در این مقاله‌ی مروری، به بررسی اثرات دیابت بر سیستم عصبی در دوره‌ی بارداری پرداخته می‌شود.

واژگان کلیدی: دیابت مادری، نوروژنزیس، هیپوکامپ، نوزاد رت

ارجاع: صادقی اکرم، رضوی شهناز، حامی جواد، اسفندیاری ابراهیم. **تأثیر دیابت مادری بر تکامل سیستم عصبی مرکزی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۵): ۷۶۹-۷۵۵

دیابت و انواع آن

دیابت شیرین (Diabetes mellitus) گروهی از اختلالات متابولیکی است که مشخصه‌ی آن، افزایش میزان قند خون می‌باشد. این اختلال، به علت عدم ترشح کافی انسولین از پانکراس و یا به دلیل ناتوانی سلول‌های هدف در پاسخ به انسولین ایجاد می‌گردد (۱). بالا بودن سطح گلوکز خون یا هیپرگلیسمی به معنی افزایش میزان قند خون به سطحی بالاتر از ۱/ ۱۱ میلی‌مول در لیتر یا ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر است؛ هر چند منابع علمی مختلف سطح گلوکز خون بین ۱۲۶-۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر را به عنوان هیپرگلیسمی و سطح گلوکز خون بالاتر از ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر را به معنای دیابت تلقی می‌نمایند (۲).

امروزه سه نوع اصلی دیابت شناخته شده است که شامل دیابت نوع یک، نوع دو و دیابت حاملگی می‌باشد. در دیابت نوع یک یا دیابت وابسته به انسولین (Insulin dependent diabetes mellitus یا IDDM)، سلول‌های بتای تولید کننده‌ی انسولین توانایی لازم جهت ساخت و ترشح انسولین را دارا نبوده و بنابراین، افراد مبتلا به این نوع دیابت، نیاز به تزریق انسولین دارند. به دلیل این که این نوع دیابت در افراد با سنین پایین‌تر دیده می‌شود، به دیابت جوانی (Juvenile diabetes) یا دیابت دوران کودکی

۱- دانشجوی دکتری، گروه علوم تشریح و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استاد، گروه علوم تشریح و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- استادیار، گروه علوم تشریح، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر شهناز رضوی
Email: razavi@med.mui.ac.ir

(Childhood onset diabetes) نیز شناخته می‌شود (۳).

در دیابت نوع دو یا دیابت غیر وابسته به انسولین (Non-insulin-dependent diabetes mellitus یا NIDDM)، که به دیابت مقاوم به انسولین نیز شهرت یافته است، سلول‌های دریافت کننده‌ی انسولین قادر به مصرف صحیح آن و انجام پاسخ مناسب نیستند. این نوع دیابت، افراد با سنین بالاتر را مبتلا می‌نماید و برای آن، عوامل خطری از جمله چاقی و فشار خون بالا شناخته شده است. از این رو، به دیابت مرتبط با چاقی (Obesity related diabetes) یا دیابت بزرگسالی (Adult onset diabetes) نیز مشهور است (۵-۴).

دیابت حاملگی (Gestational diabetes)، در مادران باردار که از قبل سابقه‌ی بیماری دیابت را نداشته‌اند، اتفاق می‌افتد. دیابت حاملگی در ۵-۲ درصد موارد رخ می‌دهد و ممکن است با اتمام بارداری، بیماری پیشرفت کند و یا بهبود یابد. دیابت حاملگی به طور کامل قابل درمان بوده، اما نیاز به تجویز پزشکی دقیقی در طول دوره‌ی بارداری دارد. اگر دیابت حاملگی تحت درمان قرار نگیرد، می‌تواند برای جنین و مادر آسیب‌زا باشد. با این حال، حدود ۵۰-۲۰ درصد از مادران مبتلا به دیابت حاملگی، بعد از پایان دوره‌ی بارداری به سمت دیابت نوع ۲ پیشرفت می‌کنند (۶).

شیوع دیابت

بررسی‌های انجام شده نشان داده‌اند که تا سال ۲۰۱۰، به طور کلی ۲۸۵ میلیون نفر در سطح جهان به دیابت مبتلا می‌باشند که ۹۰ درصد آن‌ها دیابت نوع دو دارند. همین تحقیقات پیش‌بینی کرده‌اند که این میزان تا سال ۲۰۳۰ به دو برابر افزایش خواهد یافت (۷). علاوه بر این، نتایج آماری نشان می‌دهند که شیوع دیابت نوع دو در کشورهای در حال توسعه‌ی آسیایی و افریقایی، به مراتب بیشتر از کشورهای توسعه یافته است. در رابطه با میزان شیوع دیابت در بارداری نیز گزارش‌ها نشان داده‌اند که در انگلیس، دیابت مادری در هر یک مورد از ۲۵۰ حاملگی دیده شده است؛ این در حالی بود که دو سوم این جمعیت به دیابت نوع یک و یک سوم آن‌ها به دیابت نوع دو مبتلا بودند. به هر حال، آمارهای مختلف بازگو کننده‌ی افزایش شیوع دیابت در طول دوره‌ی بارداری در دهه‌های آتی است (۸).

لازم به ذکر است که با توجه به شیوع دیابت در کشور ما ایران و افزایش قابل پیش‌بینی آن، تعداد کلی جنین‌های متولد شده از مادران مبتلا به دیابت در دهه‌های آینده همچنان رو به افزایش است (۹).

تأثیر دیابت بر سیستم عصبی

سیستم عصبی به شکل مستقیم و غیر مستقیم تحت تأثیر عوارض ناشی از دیابت قرار دارد؛ چرا که تنها منبع سوخت مغز در شرایط طبیعی، گلوگز است. بنابراین در مواردی که سطح گلوگز خون بسیار بالا و یا بر عکس بسیار پایین باشد، بر عملکردهای مغزی به صورت مستقیم تأثیر خواهد گذاشت. بررسی‌ها نشان داده‌اند که مغز توانایی بیشتری برای تحمل سطح گلوگز بالا نسبت به سطح گلوگز پایین دارد؛ به طوری که سطح قند خون بیش از چهار برابر حالت طبیعی (اگر چه شرایط مناسبی برای عملکردهای مغزی نیست)، اما آسیبی به مغز وارد نمی‌کند. با این وجود، کاهش قند خون به یک چهارم شرایط طبیعی،

تهدید کننده‌ی حیات می‌باشد و می‌تواند منجر به تشنج، کما و مرگ گردد (۱۰).

علاوه بر این، دیابت با به جا گذاشتن عوارض غیر مستقیم از جمله ایجاد آترواسکلروز، خطر بروز سکته‌ی مغزی و قلبی، آنژیوما و انفارکتوس میوکارد را افزایش می‌دهد. یکی از عوارض مستقیم دیابت، نوروپاتی است و محققین «نوروپاتی دیابتی» را یک عنوان کلی برای عوارض ناشی از دیابت بر روی سیستم عصبی به شمار می‌آورند. این نوع نوروپاتی، به دو شکل حاد و مزمن دیده می‌شود.

نوروپاتی دیابتی حاد یا التهابات نورونی (Neuritis)، اغلب به صورت احساس سوزش در پاها ظاهر می‌شود که در شب تشدید می‌گردد. این نوع نوروپاتی، در صورت کنترل دیابت، می‌تواند بهبود یابد. نوع مزمن نوروپاتی دیابتی، دارای عوارض جدی‌تری می‌باشد. علت این شکل از نوروپاتی، قند خون بالایی است که باعث آسیب عروق تغذیه کننده‌ی اعصاب بدن گردیده است. در مجموع، چهار نوع نوروپاتی دیابتی مزمن شناخته شده است: نوروپاتی محیطی (Peripheral neuropathy)، نوروپاتی اتونومیک (Autonomic neuropathy)، نوروپاتی پروکسیمال (Proximal neuropathy) و نوروپاتی فوکال (Focal neuropathy).

در نوروپاتی محیطی، آسیب عصبی در ناحیه‌ی پا، بازوها و دست‌ها ایجاد می‌شود که با علایمی از جمله احساس سوزش، بی‌حسی، حساسیت بیش از حد به لمس، عدم درک حس گرما و سرما، درد و کرامپ‌های عضلانی مشخص می‌گردد. این نوع نوروپاتی، می‌تواند باعث ضعف عضلانی و از دست دادن رفلکس‌ها شود و از این رو، می‌تواند منجر به تغییر در میزان تحرک، وزن و تعادل فرد شود. تغییر در الگوی راه رفتن، باعث بد شکل شدن پاها می‌شود و حتی در موارد شدید می‌تواند منجر به قطع پا گردد (۱۱).

در نوروپاتی اتونومیک، آسیب به اعصاب تنظیم کننده‌ی عملکرد ارگان‌های داخلی بدن دیده می‌شود و بنابراین، هضم غذا، تنفس، سیستم ادراری و مسایل جنسی در فرد با اشکال مواجه خواهد شد. این نوع نوروپاتی، در برخی موارد حتی غدد عرق و عضلات صاف چشم را نیز درگیر می‌کند. نوروپاتی پروکسیمال، بیشتر در دیابت نوع دو و در افراد میان‌سال به چشم می‌خورد (۱۲). اثرات این نوع از نوروپاتی بر روی استخوان لگن، ناحیه‌ی اینگوینال و پاها ایجاد می‌شود و در ابتدای امر، در یک طرف بدن اتفاق می‌افتد. در موارد شدیدتر، این شکل از نوروپاتی سبب از بین رفتن تون عضلانی فرد و حتی عدم توانایی فرد در تغییر وضعیت از حالت نشسته به ایستاده خواهد شد. آسیب عصبی در نوروپاتی پروکسیمال، بسیار دردناک است. در نوروپاتی فوکال سر، قسمت فوقانی بدن و پاها ممکن است تحت تأثیر قرار گیرد که به صورت ناگهانی و دردناک ظاهر می‌شود. علایم این نوع از نوروپاتی شامل ناتوانی در تمرکز، دو بینی، درد در پشت چشم، فلج بل (Bell's palsy)، سندرم تونل کارپال و احساس درد در جلوی بازو، قسمت پایینی پشت، ناحیه‌ی لگن و قفسه‌ی سینه است (۱۳).

از سوی دیگر، طبق بررسی‌های انجام شده، دیابت باعث بروز تغییرات مورفولوژیک در پایانه‌های عصبی رشته‌های خزه‌ای پیش سیناپسی (Presynaptic mossy fiber) می‌شود. این رشته‌ها،

اتصالات سیناپسی تحریکی با دندریت‌های ناحیه‌ی Cornu ammonis (CA۳) برقرار می‌کند. از این رو، نقص در یادگیری فضایی (Spatial learning) و حافظه، در مدل‌های حیوانی مبتلا به هر دو نوع دیابت یک و دو دیده شده است (۱۴). استرس اکسیداتیو تولید شده در هیپرگلیسمی مزمن و دیابت، در ایجاد عوارض مغزی-عروقی (Cerebrovascular deficit) نقش دارد. Aragno و همکاران بیان داشتند که دیابت ملیتوس با افزایش خطر بیماری‌های مغزی-عروقی در ارتباط است (۱۵).

علاوه بر این، Artola در بررسی خود نشان داد که استرس اکسیداتیو تولید شده در اثر هیپرگلیسمی مزمن نقش کلیدی در اختلالات ماکرو واسکولار و نیز میکرو واسکولار در دیابت دارد (۱۶). Ristow ابراز داشت که استرس اکسیداتیو با واسطه‌ی وقایع متعددی سبب آسیب نورونی در دیابت می‌شود. به دلیل سطوح بالای لیپیدهای غیر اشباع در مغز، اکسیداسیون لیپیدی، باعث آسیب غشای نورونی و در نتیجه، نورودژنراسیون می‌گردد (۱۷). در مطالعه‌ای دیگر، آسیب پذیری انتخابی به خصوص در قشر مغز و هیپوتالاموس (هسته‌های پره‌اپتیک و سوپرا کیاسماتیک) در رت مبتلا به دیابت گزارش شده است (۱۴).

اثرات متابولیک دیابت بر جنین و نوزاد تازه متولد شده

به علت این که دیابت در حاملگی از مهم‌ترین و شایع‌ترین اختلالات متابولیکی دوران بارداری به حساب می‌آید، تلاش‌های زیادی جهت فهم فرایندهای بیولوژیک تکاملی آن بر روی جنین‌ها و نوزادان چه به صورت In vivo و چه به شکل In vitro انجام گرفته است. با این وجود، هنوز مکانیسم دقیق برای تأثیرات دیابت بارداری بر روی جنین شناخته نشده است. با این وجود، در مدل‌های تجربی دیابت، هیپرگلیسمی، هیپوکلسمی، هیپرکتونمی، گلیکوزیله شدن غیر آنزیمی پروتئین‌ها و اختلال در متابولیسم اسید آرشیدونیک و پروستاگلاندین‌ها، به عنوان دلایلی جهت بروز اختلالات تکاملی و رشد در نوزادان مادران مبتلا به دیابت معرفی گردیده‌اند (۱۹-۱۸).

در جنین‌های رت مبتلا به دیابت، افزایش سطح رادیکال‌های آزاد داخل سلولی نیز با ایجاد ناهنجاری مرتبط شناخته شده است (۲۰). بنابراین، استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها و برداشت کننده (Scavenger)های رادیکال‌های آزاد، در کاهش خطرات تراتوژنیک هیپرگلیسمی در مدل‌های تجربی مؤثر است (۲۳-۲۱).

در مطالعه‌ی اخیر، مشخص شده است که ناهنجاری‌های ایجاد شده به وسیله‌ی هیپرگلیسمی در جنین موش و رت، با جهش در DNA رابطه دارد. نتایج چندین مطالعه بازگو کننده‌ی این نکته بوده‌اند که هیپرگلیسمی همراه با افزایش گلیکوزیلاسیون در هموگلوبین A در زمان لقاح یا ابتدای حاملگی، باعث افزایش ناهنجاری در نوزادان مادران مبتلا به دیابت می‌شود. از این رو، ارتباط خطی هیپرگلیسمی با ناهنجاری‌های مادرزادی به طور واضحی مشخص شده است (۲۴).

در سه ماهه‌ی سوم بارداری، قندها (به خصوص گلوکز)، آمینواسیدها، اسیدهای چرب، اجسام کتونی و گلیسرول، به عنوان منابع اصلی انرژی مادری در

جهت فراهم کردن محیط مساعد برای رشد جنین به کار گرفته می‌شوند. در شرایط طبیعی، حاملگی سبب هیپرپلازی جزایر لانگرهانس پانکراس و بنابراین، افزایش سطح انسولین در گردش می‌گردد. از طرف دیگر، در مراحل اولیه‌ی بارداری، افزایش حساسیت به انسولین و در ماه‌های بعد، حالت مقاومت به انسولین در مادران باردار به چشم می‌خورد. این افزایش مقاومت به انسولین مادران به علت ترشح هورمون‌های جفتی دیابتوژنیک شامل هورمون رشد، لاکتوژن جفتی و هورمون آزاد کننده‌ی کورتیکوتروپین و پروژسترون ایجاد می‌شود. بنابراین، سطح گلوکز ناشتا در مادران باردار ۲۰-۱۰ درصد پایین‌تر از حد طبیعی است که البته بخشی از آن در ارتباط با افزایش برداشت گلوکز توسط جنین از خون مادری است. کاهش گلوکونئوژنز کبدی همراه با افزایش جذب گلوکز محیطی و گلوکوژنز نیز در مادران باردار در شرایط طبیعی اتفاق می‌افتد.

از طرف دیگر، در مادران مبتلا به دیابت بارداری، نیاز به انسولین به دنبال فرایند حاملگی افزایش پیدا می‌کند. این میزان افزایش تا مرحله‌ی سوم زایمان همچنان بالا باقی می‌ماند و سپس به سرعت کاهش می‌یابد (۲۵). در بررسی Pedersen و همکاران، ارتباط بین غلظت گلوکز خون مادری و هیپوگلیسمی نوزاد تازه متولد شده، تأیید و نتیجه‌گیری شد که هیپرگلیسمی مادر با هیپرگلیسمی جنین به صورت موازی در ارتباط است؛ این امر سبب تحریک پانکراس جنینی شده و بنابراین، منجر به هیپرتروفی و هیپرپلازی سلول‌های بتای جزایر پانکراس و افزایش محتوای سلولی و میزان ترشح انسولین در این سلول‌ها خواهد گردید. هیپرانسولینمی جنین بر روی ارگان‌های مختلف تأثیر می‌گذارد و در نتیجه، جنین با جثه‌ی بزرگ و ارگانومگالی جنینی به خصوص در قلب و کبد را به دنبال دارد (۲۶).

هر چند ویسرومگالی در کلیه و مغز این نوزادان گزارش نشده است، افزایش میزان چربی بدن و سطح اریتروپوئتین به طور واضح در این جنین‌ها دیده می‌شود. ذکر این نکته ضروری است که انسولین به عنوان یک هورمون آنابولیک در رشد جنین مؤثر است و دارای ویژگی‌های میتوژنیک و لیپوژنیک می‌باشد. هیپرانسولینمی ایجاد شده در جنین، با قطع جریان خون جفتی (و بنابراین عدم انتشار آزاد گلوکز از خون مادر به جنین) همچنان ادامه دارد. این وضعیت باعث افت شدید گلوکز پلاسما در نوزاد تازه متولد شده خواهد شد.

در تحقیقات صورت گرفته، بسیاری از عوارض ایجاد شده بر روی سیستم عصبی نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به دیابت را به دلیل هیپوگلیسمی بعد از تولد می‌دانند (۲۸-۲۷). Freinkel بر اساس مطالعات آزمایشگاهی و مطالعات انجام شده بر روی حیوانات تجربی، فرضیه‌ی هیپوگلیسمی و هیپرانسولینمی نوزادان مادران مبتلا به دیابت را تأیید کرد. در این مطالعات، مشخص شده است که تغییری در گلوکوکورتیکوئیدها و هورمون‌های رشد در نوزادان مادران مبتلا به دیابت ایجاد نمی‌شود و همچنین، سوماتومدین‌ها شامل عوامل رشد شبه انسولینی یک و دو، در پلاسمای طناب نافی افزایش نداشته است (۲۹).

هیپرگلیسمی و هیپرانسولینمی باعث افزایش رشد در دوره‌ی جنینی می‌شود که خود دلیلی برای افزایش نیازهای متابولیک در جنین و به دنبال آن افزایش نیاز

به اکسیژن خواهد بود. این عارضه، سبب افزایش سطح گلبول‌های قرمز خون در جنین‌ها می‌شود و در نتیجه، نیاز به افزایش استفاده از ذخایر آهنی در بدن جنین نیز ایجاد می‌شود (۳۰).

Teramo و همکاران و نیز Petry و همکاران گزارش کردند که در کودکان مادران مبتلا به دیابت، منابع آهن کبد تنها ۶/۶ درصد، در قلب ۹/۴۳ درصد و در مغز ۶۰ درصد است. بنابراین با استفاده از منابع آهن موجود در بدن جنین، به خصوص در مغز، سبب کاهش سطح آهن مغز می‌شود که در نهایت، منجر به آسیب تکاملی و عملکرد و ساختار در کورتکس مغز می‌شود (۳۲-۳۱).

علاوه بر این، در مدل‌های حیوانی گزارش شده است که کمبود آهن، منجر به ناهنجاری‌هایی در اعصاب دوپامینرژیک و میلین‌سازی در مغز می‌شود. مطالعات اخیر، همچنین نشان داده‌اند که کمبود آهن قبل از تولد، فعالیت سیتوکروم اکسیداز C را در هیپوکامپ کاهش می‌دهد. در مطالعات جدید، مدارکی دال بر توانایی عبور TNF (Tumor necrosis factor) تولید شده از بافت‌های مادر مبتلا به دیابت از سد جفتی پیدا شده است که به عنوان یک عامل توکسیک برای تکامل سیستم عصبی به شمار می‌رود و باعث افزایش آسیب به ماده‌ی سفید و فلج مغزی می‌شود (۳۵-۳۳).

شیوع و ناهنجاری‌های مادرزادی در نوزادان مادران مبتلا به دیابت

در نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به دیابت، خطر بروز ناهنجاری‌های مادرزادی افزایش می‌یابد و منجر به افزایش مرگ و میر (Mortality) در نوزادان می‌شود (۸). میزان مرگ و میر نوزادان مادران مبتلا به دیابت، به وسیله‌ی چندین مطالعه‌ی منطقه‌ای در انگلیس نشان داده است که میزان مرگ و میر قبل از تولد بین ۱۰-۳ برابر و میزان ناهنجاری‌های مادرزادی بین ۱۰-۴ برابر نسبت به حالت طبیعی افزایش یافته است (۳۸-۳۶).

نتایج بزرگ‌ترین برنامه‌ی غربالگری زنان حامله‌ی مبتلا به دیابت نوع یک و دو که توسط EMACH (Confidential enquiry into maternal and child health) در انگلیس انجام شد، نیز افزایش میزان مرگ و میر قبل از تولد را نزدیک ۴ برابر اعلام کرد. در این بررسی، تفاوتی در میزان مرگ و میر نوزادی در بین مادران مبتلا به دیابت نوع یک و دو گزارش نشد (۳۹). در مطالعه‌ی دیگر، کاهش میزان مرگ و میر قبل از تولد در مادران مبتلا به دیابت وابسته به انسولین در پنج سال اخیر، از ۳۰ درصد به ۴-۲ درصد گزارش شده است و اساس این کاهش، با کنترل دیابت قبل و حین حاملگی و همچنین با مراقبت‌های حین حاملگی مرتبط است (۲۴).

شدت ناهنجاری‌های مادرزادی در زنان باردار مبتلا به دیابت بر روی نتایج مطالعات بر روی مرگ و میر قبل از تولد تأثیر دارد؛ به طوری که ۴۰-۳۰ درصد مرگ‌های قبل از تولد در فنلاند به علت ناهنجاری‌های مادرزادی گزارش شده است (۸). وقوع کلی ناهنجاری‌های مادرزادی در نوزادان حاملگی همراه با دیابت وابسته به انسولین، ۱۳-۶ درصد است که ۴-۲ برابر بیشتر از جمعیت طبیعی را شامل می‌شود. با این حال، اشکالات ساختاری بزرگ یعنی نقص‌های کشنده و یا نیازمند

به جراحی در نوزادان مادران مبتلا به دیابت، ۱۰ برابر بیشتر از نوزادان مادران طبیعی است (۲۴).

از مهم‌ترین ناهنجاری‌های تیپیک ناشی از دیابت مادری قابل مشاهده در نوزادان مادران مبتلا به دیابت ناهنجاری‌های قلبی، سیستم عصبی و ادراری می‌باشند (۴۰). البته میزان بروز نقایص اندام‌ها و دنده‌ها و نخاع، به خصوص دیس‌ژنزی کودال در کودکان مادران مبتلا به دیابت افزایش می‌یابد (۴۱).

در یک مطالعه، دیابت در حاملگی را علت ۳۰-۲۰ درصد تولدهای قبل از موعد مقرر و ۳۰-۲۰ درصد دیسترس‌های تنفسی (Respiratory distress) داخل رحمی بیان داشته‌اند (۲۴). دیابت در طول حاملگی، به عنوان نتیجه‌ای از اختلالات متابولیک و عوارض قبل از تولد، ممکن است با ناهنجاری‌های مغز در حال تکامل نیز در ارتباط باشد. این ناهنجاری‌ها شامل نقایص نورولوژیک طولانی مدت است که به صورت نقص در تعادل و تطابق حرکتی، نقص در تمرکز و حافظه، بیش‌فعالی و رفتارهای اجتماعی تغییر یافته بوده است (۴۲).

مطالعه‌ی قبلی ارتباط منفی بین عملکرد کودکان متولد شده از مادران مبتلا به دیابت در آزمون‌های رفتاری و تکاملی- عصبی (Neurodevelopment) را نشان داد و میزان شیوع اختلالات تکاملی و مسایل رفتاری در کودکان متولد شده از مادران مبتلا به دیابت و کودکان متولد شده از مادران غیر مبتلا به دیابت با یکدیگر مقایسه شد. نتایج این تحقیق، نشان دهنده‌ی افزایش شیوع بیش‌فعالی و کاهش تمرکز، به عنوان دو مسأله‌ی رفتاری قابل توجه مشاهده شده در کودکان متولد شده از مادران مبتلا به دیابت بود. با این حال، عدم رشد مهارت‌های حرکتی، گفتار و تأخیر تکلم، مهم‌ترین مسأله‌ی تکاملی بود که می‌توانست با دیابت مادری ارتباط داشته باشد (۴۳).

Rizzo و همکاران پیشنهاد کردند که دیابت بارداری ممکن است بعدها بر روی عملکردهای رفتاری و شناختی فرزندان با اثر بر روی سلول‌های مغز در حین تکامل تأثیر داشته باشد (۴۲). سایر مطالعات نشان داد که کودکان متولد شده از مادران مبتلا به دیابت دارای تأخیر تکاملی و اختلالات یادگیری در مدرسه و میزان بالایی از اختلالات بیش‌فعالی و تمرکز هستند (۴۵-۴۴).

در مطالعه‌ی دیگر، Ornoy و همکاران نشان دادند که کودکان در سن مدرسه کمتر از ۹ سال که از مادران با دیابت حاملگی متولد شده‌اند، میزان بالاتری از نقایص تمرکز، نمره‌ی شناختی پایین‌تر و شاخص پایین‌تری از استعدادهای حرکتی در مقایسه با گروه شاهد دارند. با این حال، مطالعات قبلی مشخص کرده‌اند که دیابت نوع یک در طول حاملگی، می‌تواند تأثیر منفی بر روی حرکات کلی قبل و بعد از تولد داشته باشد (۴۶).

Ratzon و همکاران نشان دادند که کودکان ۱۲-۵ ساله‌ی متولد شده از مادران مبتلا به دیابت، عملکردهای با شاخص حرکتی پایین‌تری نسبت به گروه شاهد دارند و نتیجه‌گیری کردند که دیابت در طول حاملگی می‌تواند بر روی تکامل مغز تأثیر بگذارد که نتیجه‌ی آن، کاهش عملکردهای حرکتی خفیف و طولانی مدت می‌باشد (۴۷). مطالعه‌ی دیگر به وسیله‌ی Petersen و همکاران نشان داد کودکان مادران مبتلا به دیابت، عملکردهای ضعیف‌تری در آزمایش‌های غربالگری تکاملی Denver (DDST یا Denver developmental screening test) نسبت به

کودکان مادران طبیعی دارند و در تکامل شخصیت اجتماعی و تکامل حرکتی به ویژه زبان و تکامل گفتاری دچار نقص هستند. مطالعات دیگر تطابق چشم و دست ضعیف و فعالیت‌های ادراکی و تأخیر هوشی در کودکان ۵-۴ ساله‌ی متولد از مادران مبتلا به دیابت را گزارش نمودند (۴۸).

همچنین، Kainer و همکاران نشان دادند دیابت نوع یک، می‌تواند اثرات منفی بر روی حرکات عمومی جنینی مشاهده شده از هفته‌ی ۱۶ تا زایمان داشته باشد. مطالعات مختلفی مشخص کرده است که دیابت در حاملگی، می‌تواند باعث القای اختلالات تکاملی در سیستم عصبی مرکزی شود و در نتیجه، منجر به تغییر در وقایع تکاملی مثل نوروژنزیس، مهاجرت نورونی، تمایز و بقای سلولی گردد. این بررسی‌ها پیشنهاد می‌کنند که دیابت در حاملگی می‌تواند بر روی بیان برخی از ژن‌ها که تکامل و رشد مغز را تنظیم می‌کند، اثر سوء داشته باشد. یکی دیگر از عوارض ناشی از دیابت در حاملگی، ایجاد اختلال یا تغییر در EEG (Electroencephalogram) کودکان ۸-۷ ساله‌ی متولد شده از این مادران است (۴۹).

اثرات دیابت در بارداری بر روی عملکرد مغز فرزندان

در ارتباط با اختلالات نوروفیزیولوژیک ناشی از دیابت مادری بر روی فرزندان آن‌ها، شواهد موجود نشان داده‌اند که دیابت مادری سبب بروز اختلالات رفتاری (Behavioral disorders)، شناختی (Cognitive disorders)، هوش (Intellectual disabilities) و حافظه (Memory disorders) در کودکان می‌شود. با توجه به این که تکامل سیستم عصبی مرکزی فرایند بسیار پیچیده‌ای است و به وسیله‌ی تعداد زیادی از مولکول‌های مخابراتی و فاکتورهای ترجمه‌ای تنظیم می‌شود، مکانیسم دقیق ایجاد این قبیل از اختلالات، همچنان ناشناخته باقی مانده است. پیشنهاد شده است که تغییر در متابولیسم مادری در طول حاملگی بر روی جنبه‌های عالی عملکردی مغزی در جنین اثر می‌گذارد و باعث تغییر در تکامل مغز می‌شود. Yssing گزارش نمود که ۳۶ درصد از کودکان به اختلال عملکرد مغزی دچار بودند که این آمار، نسبت به کودکان عادی ۵-۳ برابر بیشتر بود. در این بررسی، فلج مغزی (Cerebral palsy) و صرع (Epilepsy) نیز از عوارض دیابت مادری بر کودکان ذکر شد. با این وجود، در کودکان متولد شده از مادران دیابتی، تفاوتی از نظر میزان عقب‌افتادگی ذهنی (Mental retardation) با جمعیت طبیعی وجود نداشت (۵۰).

Deregnier و همکاران نشان دادند که نقص در یادگیری، حافظه و اختلالات ذهنی و حرکتی در کودکان مادران مبتلا به دیابت نوع یک، بسیار شایع است (۵۱). در مطالعات Haworth و همکاران مشخص گردید که در نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به دیابت، ناهنجاری‌های نورولوژیک یا تکامل ذهنی ناقص ۳۰ درصد افزایش یافته است (۵۲). Rizzo و همکاران ارتباط مشخصی را بین دیابت حاملگی و سطح ضریب هوشی (Intelligence quotient یا IQ) پایین کودکان گزارش کردند. گزارش‌های اخیر، همچنین ارتباط نزدیکی را بین دیابت مادری و خطر اختلالات روانی (Psychological disorders) مثل اسکیزوفرنی و آلزایمر

در نوزادان مشخص کرده‌اند (۵۳).

Stehbens و همکاران در مطالعه‌ی خود به ارزیابی کودکان ۳-۱ و ۵ ساله‌ی متولد شده از مادران مبتلا به دیابت پرداختند. نتایج نشان داد که کودکان ۳ و ۵ ساله، مستعد نقص‌های هوشی هستند (۵۴). در یک مطالعه نشان داده شد که وجود دیابت در دو ماه اول حاملگی، می‌تواند سبب کاهش اندازه‌ی دور سر نوزاد و کاهش عملکردهای ذهنی وی گردد (۵۵). در مطالعه‌ی انسانی دیگری میانگین ضریب هوشی و میزان تکامل گفتار در سن سه سالگی در بچه‌های مادران مبتلا به دیابت نسبت به گروه شاهد کاهش نشان داده است (۵۶). نوزادان مادران مبتلا به دیابت، دچار تأخیر در بلوغ رفتاری و اختلال در عملکردهای هوشی و رفتاری در دوره‌ی کودکی هستند (۵۳، ۵۵، ۵۷-۵۹، ۶۳).

در مطالعه‌ی مشابه، آزمون عملکردهای شناختی در کودکان مادران مبتلا به دیابت، نشان دهنده‌ی عملکرد ضعیف‌تر نسبت به کودکان مادران طبیعی بوده است (۵۳). همچنین تأثیر منفی دیابت مادری بر تکامل حرکتی و رشد شخصیتی، اجتماعی کودکان نیز به تأیید رسیده است (۵۲، ۵۷-۶۰). با توجه به مطالعات متعدد انجام شده، می‌توان این گونه نتیجه‌گیری کرد که دیابت مادری قادر است عملکردهای عالی مغز را تحت تأثیر قرار دهد.

اثرات تراتوژنیک دیابت در بارداری بر روی ساختار مغز نوزادان

مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که دیابت در طول دوره‌ی بارداری، باعث نقص‌های ساختاری و عملکردی هم در سیستم عصبی مرکزی و هم در سیستم عصبی محیطی جنین‌ها و نوزادان می‌گردد. در نوروپاتوژنز این نقایص، چندین عامل دخالت دارد و ممکن است با نقص عملکرد میکرو واسکولار و استرس اکسیداتیو همراه باشد (۱۴، ۱۶-۱۷). تشکیلات هیپوکامپ، ساختار مهمی در پردازش حافظه است و منطقه‌ی مستعد و حساسی از مغز است که در یادگیری و حافظه‌ی فضایی مهم است. نورون‌های هیپوکامپ مستعد تشنج، شوک و تروما هستند و همچنین در پاسخ به شرایط استرس‌زا مستعد هستند و در عین حال، پلاستیسیتی قابل توجهی را نشان می‌دهند که در تقویت سیناپسی طولانی مدت (Long term synaptic potentiation یا LTP)، افسردگی (Depression) و تغییر شکل دندریتی (Dendritic remodeling)، بازسازی سیناپسی و نوروژنزیس دخالت دارند. آسیب‌های هیپوکامپ اغلب نقایص حافظه‌ی کوتاه مدت ایجاد می‌کنند.

هیپوکامپ، به طور وسیعی مستعد آسیب در برابر بیماری‌ها و عوامل توکسیک شامل هیپوکسی، ایسکمی، هیپوگلیسمی و هیپرگلیسمی هستند. اختلالات متابولیک مثل دیابت و چاقی، با افزایش استعداد به استرس و اختلالات شناختی در ارتباط هستند (۱۴، ۶۱). در مطالعات دیگر، مشخص شده است که تشکیلات هیپوکامپ، یکی از نواحی حساس به گلوکز و ناحیه‌ی اصلی در تشکیل و تداوم حافظه‌ی درازمدت است که در جریان دیابت مادری تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۴۹، ۶۲-۶۳).

در یک مطالعه، برای نشان دادن نقش دیابت مادری بر روی تراکم سلولی در نواحی مختلف هیپوکامپ نوزادان، بعد از القای دیابت توسط

استرپتوزوتوسین در رت، تراکم سلول‌های هرمی در نواحی CA۱، CA۲ و CA۳ هیپوکامپ نوزادان روز اول پس از تولد با استفاده از روش‌های استریولوژیک محاسبه گردید. نتایج این بررسی نشان داد که افزایش قند خون در مادران، توانسته است سبب کاهش نورونی معنی‌داری به خصوص در ناحیه‌ی CA۳ نوزادان شود (۱۴).

علاوه بر این، در تحقیقی دیگر پس از القای دیابت به نوزادان رت تازه متولد شده با استفاده از استرپتوزوتوسین، مشاهده شد که در روزهای ۷ و ۲۱ پس از تولد، تعداد سلول‌های هرمی در نواحی CA۱ و CA۳ هیپوکامپ نوزادان گروه مبتلا به دیابت کاهش یافته است، هر چند در نوزادان گروه مبتلا به دیابت، ضخامت لایه‌های سلولی در همین نواحی و در روزهای مشابه افزایش غیر معنی‌داری نشان داد (۶۴).

بیان ژن‌های گیرنده‌ی انسولین و IGF-۱ به عنوان دو عامل مؤثر در تکثیر و تمایز نورونی، سیناپتوژنریس و مهار کننده‌ی آپوپتوز در طی تکوین هیپوکامپ نوزادان رت که از مادران مبتلا به دیابت متولد شده بودند، در مطالعه‌ی حامی و همکاران مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه، محققین نشان دادند که دیابت مادری به صورت مشخص در تنظیم تکاملی هر دوی این گیرنده‌ها در هیپوکامپ چپ و راست در حال تکوین موش صحرایی نقش دارد (۶۱). نوروژنزیس پدیده‌ی تولید نورون‌های جدید از سلول‌های اجدادی و سلول‌های بنیادی عصبی است (۶۵).

هر چند این پدیده به خصوص در طی دوره‌ی تکاملی مغز، بسیار فعال جلوه می‌کند؛ با این حال، مطالعات فراوان و گوناگون نشان دهنده‌ی وقوع نوروژنزیس در برخی از قسمت‌های محدود در مغز پستانداران از جمله هیپوکامپ در مراحل بعدی تکامل و حتی تا زمان بلوغ است (۶۷-۶۵). این امر زمینه‌ی اصلی برای پلاستیسیته‌ی نورونی است و با تشکیل حافظه و عملکردهای شناختی در ارتباط است (۷۲-۶۸).

مطالعات حیوانی گذشته نشان می‌دهند که هر چند تولید سلول‌های هرمی در هیپوکامپ در دوره‌ی پیش از تولد در رت رخ می‌دهد؛ اما بیشتر سلول‌های گرانولار در شکنج دندانه‌ای تشکیلات هیپوکامپ رت در دو هفته‌ی اول پس از تولد ظهور می‌یابند (۷۷-۷۳، ۶۶). علاوه بر این، تحقیقات صورت گرفته نشان داده‌اند که نوروژنزیس به صورت دایم در تمام طول زندگی در شکنج دندانه‌ای رت رخ می‌دهد و گزارش‌های اخیر نیز نشان داده‌اند که هیپوکامپ، توانایی تولید نورون‌های جدید را در سرتاسر زندگی دارا می‌باشد (۷۹-۷۸). گزارش‌های بسیاری نیز به تأثیرات مثبت یا منفی برخی عوامل از جمله آموزش و یادگیری، تمرین‌های ورزشی، سن، استرس، تشنج و برخی از بیماری‌های عصبی-روانی بر روی پدیده‌ی نوروژنز پرداخته‌اند و عوامل بسیاری نیز که این پدیده را تحریک یا مهار می‌نمایند، شناخته شده‌اند (۸۰، ۶۵).

نتیجه‌گیری

به طور کلی، می‌توان دریافت که ارتباط مستقیمی بین دیابت مادری و اختلالات مغزی و عملکردهای شناختی، عصبی و روانی فرزندان آن‌ها وجود دارد و دیابت مادری، قادر است عملکردهای عالی مغز را تحت تأثیر قرار دهد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله، نویسندگان مقاله از مسؤولین محترم معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان کمال تقدیر و تشکر خود را ابراز می‌نمایند.

References

1. Aerts L, van Assche FA. Rat foetal endocrine pancreas in experimental diabetes. J Endocrinol 1977; 73(2): 339-46.
2. Giugliano D, Marfella R, Coppola L, Verrazzo G, Acampora R, Giunta R, et al. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. Circulation 1997; 95(7): 1783-90.
3. Banhidy F, Acs N, Puho EH, Czeizel AE. Congenital abnormalities in the offspring of pregnant women with type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus: a population-based case-control study. Congenit Anom (Kyoto) 2010; 50(2): 115-21.
4. Hunt KJ, Schuller K. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2007; 34(2): 173-vii.
5. Rother KI. Diabetes treatment--bridging the divide. N Engl J Med 2007; 356(15): 1499-501.
6. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. Diabetes Care 2008; 31(5): 899-904.
7. Cederberg J, Picard J, Eriksson JU. Maternal diabetes in the rat impairs the formation of neural-crest derived cranial nerve ganglia in the offspring. Diabetologia 2003; 46(9): 1245-51.
8. Hatfield L, Schwoebel A, Lynyak C. Caring for the infant of a diabetic mother. MCN Am J Matern Child Nurs 2011; 36(1): 10-6.
9. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27(5): 1047-53.
10. Jiang HL, Niu JJ, Zhang WF, Huang WJ, Zhou MY, Sha WJ, et al. The role of central nervous system on hypoglycemia and the feasibility of the brain theory in traditional Chinese medicine on treatment of diabetes mellitus. J Integr Med 2014; 12(1): 1-6.
11. Charnogursky G, Lee H, Lopez N. Diabetic neuropathy. Handb Clin Neurol 2014; 120: 773-85.
12. Wang D, Couture R, Hong Y. Activated microglia in the spinal cord underlies diabetic neuropathic pain. Eur J Pharmacol 2014; 728: 59-66.
13. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. Curr Neurol Neurosci Rep 2014; 14(8): 473.
14. Tehranipour M, Khakzad MR. Effect of maternal diabetes on hippocampus neuronal density in neonatal rats. Journal of Biological Sciences 2008; 8: 1027-32.
15. Aragno M, Parola S, Brignardello E, Mauro A, Tamagno E, Manti R, et al. Dehydroepiandrosterone prevents oxidative injury induced by transient ischemia/reperfusion in the brain of diabetic rats. Diabetes 2000; 49(11): 1924-31.
16. Artola A. Diabetes-, stress- and ageing-related changes in synaptic plasticity in hippocampus and neocortex--the same metaplastic process? Eur J Pharmacol 2008; 585(1): 153-62.
17. Ristow M. Neurodegenerative disorders associated with diabetes mellitus. J Mol Med (Berl) 2004; 82(8): 510-29.
18. Cousins L. Etiology and prevention of congenital anomalies among infants of overt diabetic women. Clin Obstet Gynecol 1991; 34(3): 481-93.
19. Meur S, Mann NP. Infant outcomes following diabetic pregnancies. Paediatrics and Child Health 2007; 17(6): 217-22.
20. Eriksson UJ, Borg LA. Diabetes and embryonic malformations. Role of substrate-induced free-oxygen radical production for dysmorphogenesis in cultured rat embryos. Diabetes 1993; 42(3): 411-9.
21. Lee AT, Reis D, Eriksson UJ. Hyperglycemia-induced embryonic dysmorphogenesis correlates with genomic DNA mutation frequency in vitro and in vivo. Diabetes 1999; 48(2): 371-6.
22. Hagay ZJ, Weiss Y, Zusman I, Peled-Kamar M, Reece EA, Eriksson UJ, et al. Prevention of diabetes-associated embryopathy by overexpression of the free radical scavenger copper zinc superoxide dismutase in transgenic mouse embryos. Am J Obstet Gynecol 1995; 173(4): 1036-41.
23. Wentzel P, Thunberg L, Eriksson UJ. Teratogenic effect of diabetic serum is prevented by supplementation of superoxide dismutase and N-acetylcysteine in rat embryo culture. Diabetologia 1997; 40(1): 7-14.

24. Schwartz R, Teramo KA. Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn. Semin Perinatol 2000; 24(2): 120-35.
25. Lepercq J. Pre-existing diabetes and pregnancy. Rev Prat 2012; 62(7): 917-20. [In French].
26. Pedersen O, Beck-Nielsen H, Klebe JG. Insulin receptors in the pregnant diabetic and her newborn. J Clin Endocrinol Metab 1981; 53(6): 1160-6.
27. Salvesen DR, Freeman J, Brudenell JM, Nicolaides KH. Prediction of fetal acidaemia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus by biophysical profile scoring and fetal heart rate monitoring. Br J Obstet Gynaecol 1993; 100(3): 227-33.
28. Schwartz R, Gruppuso PA, Petzold K, Brambilla D, Hiilesmaa V, Teramo KA. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. Diabetes Care 1994; 17(7): 640-8.
29. Freinkel N. Diabetic embryopathy and fuel-mediated organ teratogenesis: lessons from animal models. Horm Metab Res 1988; 20(8): 463-75.
30. Widness JA, Susa JB, Garcia JF, Singer DB, Sehgal P, Oh W, et al. Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. J Clin Invest 1981; 67(3): 637-42.
31. Teramo KA, Widness JA, Clemons GK, Voutilainen P, McKinlay S, Schwartz R. Amniotic fluid erythropoietin correlates with umbilical plasma erythropoietin in normal and abnormal pregnancy. Obstet Gynecol 1987; 69(5): 710-6.
32. Petry CD, Eaton MA, Wobken JD, Mills MM, Johnson DE, Georgieff MK. Iron deficiency of liver, heart, and brain in newborn infants of diabetic mothers. J Pediatr 1992; 121(1): 109-14.
33. Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, Phillips TM. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. Ann Neurol 1998; 44(4): 665-75.
34. Eidelman AI, Samueloff A. The pathophysiology of the fetus of the diabetic mother. Semin Perinatol 2002; 26(3): 232-6.
35. Yoon B, Jun JK, Romero R, Park K, Gomez R, Choi J, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1ß, and tumor necrosis factor-a), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1997; 177(1): 19-26.
36. Rudge MV, Calderon IM, Ramos MD, Abbade JF, Rugolo LM. Perinatal outcome of pregnancies complicated by diabetes and by maternal daily hyperglycemia not related to diabetes. A retrospective 10-year analysis. Gynecol Obstet Invest 2000; 50(2): 108-12.
37. Hawthorne G, Robson S, Ryall EA, Sen D, Roberts SH, Ward Platt MP. Prospective population based survey of outcome of pregnancy in diabetic women: results of the Northern Diabetic Pregnancy Audit, 1994. BMJ 1997; 315(7103): 279-81.
38. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharoah PO, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. BMJ 1997; 315(7103): 275-8.
39. Michael WA. Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. Semin Fetal Neonatal Med 2009; 14(2): 111-8.
40. Penney GC, Mair G, Pearson DW. Outcomes of pregnancies in women with type 1 diabetes in Scotland: a national population-based study. BJOG 2003; 110(3): 315-8.
41. Martinez-Frias ML. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in diabetic mothers: identification of the most characteristic and most frequent congenital anomalies. Am J Med Genet 1994; 51(2): 108-13.
42. Rizzo T, Freinkel N, Metzger BE, Hatcher R, Burns WJ, Barglow P. Correlations between antepartum maternal metabolism and newborn behavior. Am J Obstet Gynecol 1990; 163(5 Pt 1): 1458-64.
43. Haghir H, Rezaee AA, Sankian M, Kheradmand H, Hami J. The effects of induced type-I diabetes on developmental regulation of insulin & insulin like growth factor-1 (IGF-1) receptors in the cerebellum of rat neonates. Metab Brain Dis 2013; 28(3): 397-410.
44. Ornoy A, Ratzon N, Greenbaum C, Peretz E, Soriano D, Dulitzky M. Neurobehaviour of school age children born to diabetic mothers. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998; 79(2): F94-F99.
45. Mulder EJ, Visser GH. Growth and motor development in fetuses of women with type-1 diabetes. I. Early growth patterns. Early Hum Dev 1991; 25(2): 91-106.
46. Ornoy A, Ratzon N, Greenbaum C, Wolf A, Dulitzky M. School-age children born to diabetic mothers and to mothers with gestational diabetes exhibit a high rate of inattention and fine and gross motor impairment. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14(Suppl 1): 681-9.
47. Ratzon N, Greenbaum C, Dulitzky M, Ornoy A. Comparison of the motor development of

school-age children born to mothers with and without diabetes mellitus. Phys Occup Ther Pediatr 2000; 20(1): 43-57.
48. Petersen MB, Pedersen S, Greisen G, Pedersen J, Molsted-Pedersen L. Early growth delay in diabetic pregnancy: relation to psychomotor development at age 4. Br Med J 1988; 296(6622): 598-600.
49. Kainer F, Prechtl HF, Engele H, Einspieler C. Assessment of the quality of general movements in fetuses and infants of women with type-I diabetes mellitus. Early Hum Dev 1997; 50(1): 13-25.
50. Yssing M. Long-term prognosis of children born to mothers diabetic when pregnant. In: Camerini-Dávalos R, Cole HS, editors. Early diabetes in early life. New York, NY: Academic Press, 1975. p. 575-86.
51. Deregnier RA, Nelson CA, Thomas KM, Wewerka S, Georgieff MK. Neurophysiologic evaluation of auditory recognition memory in healthy newborn infants and infants of diabetic mothers. J Pediatr 2000; 137(6): 777-84.
52. Haworth JC, McRae KN, Dilling LA. Prognosis of infants of diabetic mothers in relation to neonatal hypoglycaemia. Dev Med Child Neurol 1976; 18(4): 471-9.
53. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence. N Engl J Med 1991; 325(13): 911-6.
54. Stehbens JA, Baker GL, Kitchell M. Outcome at ages 1, 3, and 5 years of children born to diabetic women. Am J Obstet Gynecol 1977; 127(4): 408-13.
55. Churchill JA, Berendes H, Nemore J. Neuropsychological deficits in children of diabetic mothers. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1969; 105(2): 257-68.
56. Sells CJ, Robinson NM, Brown Z, Knopp RH. Long-term developmental follow-up of infants of diabetic mothers. J Pediatr 1994; 125(1): S9-17.
57. Georgieff MK. The effect of maternal diabetes during pregnancy on the neurodevelopment of offspring. Minn Med 2006; 89(3): 44-7.
58. Rizzo TA, Ogata ES, Dooley SL, Metzger BE, Cho NH. Perinatal complications and cognitive development in 2- to 5-year-old children of diabetic mothers. Am J Obstet Gynecol 1994; 171(3): 706-13.
59. Yamashita Y, Kawano Y, Kuriya N, Murakami Y, Matsuishi T, Yoshimatsu K, et al. Intellectual development of offspring of diabetic mothers. Acta Paediatr 1996; 85(10): 1192-6.
60. Nelson CA, Wewerka S, Thomas KM, Tribby-Walbridge S, de Regnier R, Georgieff M. Neurocognitive sequelae of infants of diabetic mothers. Behav Neurosci 2000; 114(5): 950-6.
61. Hami J, Sadr-Nabavi A, Sankian M, Balali-Mood M, Haghir H. The effects of maternal diabetes on expression of insulin-like growth factor-1 and insulin receptors in male developing rat hippocampus. Brain Struct Funct 2013; 218(1): 73-84.
62. Kinney BA, Rabe MB, Jensen RA, Steger RW. Maternal hyperglycemia leads to gender-dependent deficits in learning and memory in offspring. Exp Biol Med (Maywood) 2003; 228(2): 152-9.
63. McNay EC, Fries TM, Gold PE. Decreases in rat extracellular hippocampal glucose concentration associated with cognitive demand during a spatial task. Proc Natl Acad Sci U S A 2000; 97(6): 2881-5.
64. Golalipour MJ, Kafshgiri SK, Ghafari S. Gestational diabetes induced neuronal loss in CA1 and CA3 subfields of rat hippocampus in early postnatal life. Folia Morphol (Warsz) 2012; 71(2): 71-7.
65. Lagace DC, Donovan MH, de Carolis NA, Farnbauch LA, Malhotra S, Berton O, et al. Adult hippocampal neurogenesis is functionally important for stress-induced social avoidance. PNAS 2009; 107(9): 4436-41.
66. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. J Comp Neurol 1965; 124(3): 319-35.
67. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nat Med 1998; 4(11): 1313-7.
68. Kempermann G. Why new neurons? Possible functions for adult hippocampal neurogenesis. J Neurosci 2002; 22(3): 635-8.
69. Goldman SA. Adult neurogenesis: from canaries to the clinic. J Neurobiol 1998; 36(2): 267-86.
70. Kempermann G, Wiskott L, Gage FH. Functional significance of adult neurogenesis. Curr Opin Neurobiol 2004; 14(2): 186-91.
71. Shors TJ, Miesegaes G, Beylin A, Zhao M, Rydel T, Gould E. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. Nature 2001; 410(6826): 372-6.
72. van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. Nature 2002; 415(6875): 1030-4.
73. Hine RJ, Das GD. Neuroembryogenesis in the hippocampal formation of the rat. An autoradiographic study. Z Anat Entwicklungsgesch 1974; 144(2): 173-86.

74. Muramatsu R, Ikegaya Y, Matsuki N, Koyama R. Neonatally born granule cells numerically dominate adult mice dentate gyrus. Neuroscience 2007; 148(3): 593-8.
75. Bayer SA. Development of the hippocampal region in the rat. I. Neurogenesis examined with 3H-thymidine autoradiography. J Comp Neurol 1980; 190(1): 87-114.
76. Schlessinger AR, Cowan WM, Gottlieb DI. An autoradiographic study of the time of origin and the pattern of granule cell migration in the dentate gyrus of the rat. J Comp Neurol 1975; 159(2): 149-75.
77. Thompson CL, Pathak SD, Jeromin A, Ng LL, MacPherson CR, Mortrud MT, et al. Genomic anatomy of the hippocampus. Neuron 2008; 60(6): 1010-21.
78. Brewer GJ. Regeneration and proliferation of embryonic and adult rat hippocampal neurons in culture. Exp Neurol 1999; 159(1): 237-47.
79. Lie DC, Song H, Colamarino SA, Ming GL, Gage FH. Neurogenesis in the adult brain: new strategies for central nervous system diseases. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004; 44: 399-421.
80. de Carolis NA, Eisch AJ. Hippocampal neurogenesis as a target for the treatment of mental illness: a critical evaluation. Neuropharmacology 2010; 58(6): 884-93.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 07.02.2015
Vol. 33, No. 335, 3rd Week, July 2015
Accepted: 29.04.2015

Effect of Maternal Diabetes on Developing of Central Nervous System

Akram Sadeghi[1], Shahnaz Razavi PhD[2], Javad Hami PhD[3], Ebrahim Esfandiary MD, PhD[2]

Review Article

Abstract

Diabetes in pregnancy is the most common and the most important metabolic condition, since it can result in several fetal malformations. Maternal hyperglycemia may have teratogenic effect for developing of fetal central nervous system (CNS). Several lines of evidence indicate that the children born to diabetic mothers, exhibit disturbances in behavioral and intellectual functioning. The hippocampus subserves important behavioral and physiological functions such as memory consolidation, and particularly vulnerable to changes in glucose concentration. Hippocampal neurogenesis might underlie particular aspects of neuronal plasticity and might play an important role for the memory and cognitive functions. We reviewed the current understanding of the effect of diabetes on developing of central nervous system during the pregnancy.

Keywords: Maternal diabetes, Neurogenesis, Hippocampus, Rat neonate

Citation: Sadeghi A, Razavi Sh, Hami J, Esfandiary E. **Effect of Maternal Diabetes on Developing of Central Nervous System.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(335): 755-69

1- PhD Student, Department of Anatomical Sciences and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Professor, Department of Anatomical Sciences and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
Corresponding Author: Shahnaz Razavi PhD, Email: razavi@med.mui.ac.ir

errors author should verify references against the original documents. The Reference should provide the following information as stated in the presented models as follows:

a. **Article**: Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. Brain Res. 2002;935(1-2):40-6.
b. **Chapter in a book**: Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
c. **Book**: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

14. **Proof Reading:** A computer prints out is sent to the corresponding author for proof reading before publication in order to avoid any mistakes. Corrections should be marked clearly and sent immediately to the Journal office.
15. **Abbreviations and symbols**: Use only standard abbreviations. **Avoid using them in the title and abstract**. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.
16. The **corresponding author:** Will be supplied with 1 free issue.
17. **Ethical guidelines**: Ethical considerations must be addressed in the Materials and Methods. Please state that **informed consent** was obtained from all human adult participants and from the parents or legal guardians of minors. Include the name of the appropriate institutional review board that approved the project.Indicate in the text that the maintenance and care of experimental animals complies with National Institutes of Health guidelines for the humane use of laboratory animals, or those of your Institute or agency.
18. **Conflicts of interest:** Authors must acknowledge and declare any sources of funding and potential conflicting interest, such as receiving funds or fees by, or holding stocks and shares in, an organization that may profit or lose through publication of your paper. Declaring a competing interest will not lead to automatic rejection of the paper, but we would like to be made aware of it.
19. **Page charges:** There are no charges for publication in this Journal.
20. **Copyright:** The entire contents of the Journal of Isfahan Medical School are protected under international copyrights. This Journal is for your personal noncommercial use. You may not modify copy, distribute, transmit, display, or publish any materials contained on the Journal without the prior written permission of it or the appropriate copyright owner.
21. **Peer review process:** All manuscripts are considered to be confidential. They are peer-reviewed by at least 3 anonymous reviewers selected by the Editorial Board. The corresponding author is notified as soon as possible of the editor decision to accept, reject, or require modifications. If the manuscript is completely acceptable according to the criteria set forth in these instructions, it is scheduled for the next available issue.
22. Journal has entire right for accept or reject any of received manuscripts.
23. The editors, editorial board, sponsoring organization, and publisher do not accept responsibility for the statements expressed by authors in their contributions.
24. **Communicating with the Editorial Office:** We encourage you to communicate with the JIMS Editorial Office and to check on the status of a manuscript via journal site: (http://journals.mui.ac.ir/jims) only. For more in formations you can contact with JIMS office via E-mail address (jims@med.mui.ac.ir).

INSTRUCTION TO AUTHORS

1. **Aims and Scope:** The Journal of Isfahan Medical School is the official scientific **weekly** publication of the Faculty of Medicine in Isfahan Medical Sciences University.
   This Journal accepts Original Papers, Review Articles, Case Reports, Short Communications,Educational Medical Video Clips and Letters to the Editor on all aspects of medicine.
2. Manuscript **Submission is acceptable only via Journal URL: http://journals.mui.ac.ir/jims**
   Manuscript must be accompanied by a covering letter to the Editor-in-Chief, including title and author(s) name and undertaking that it has not been published or submitted elsewhere. In case the manuscript was earlier submitted to some other Journal and was rejected, the authors must provide full information for proper analysis. Manuscript should be typed in double space of the A-4 size paper with clear margins on both sides. The text should be submitted in Microsoft Word format only. Tables as well as illustrations should be typed and drawn on a separate pages. Do not submit tables as photographs.
   The figures should be sent in a format of JPEG or GIF which will produce high quality images in the online edition of the journal. Authors must declare that it is being exclusively contributed to the Journal of Isfahan Medical School.
3. The manuscript should include: **Title page**, the **Abstract** (in both Farsi and English), **Introduction**, **Materials & Methods**, **Results**, **Discussion**, **Acknowledgement and References**.
4. **The title page:** The complete title of the manuscript, the name of all the authors with their highest qualifications, the department or institution to which they are attached, address for correspondence with telephone numbers, e-mail, and Fax number.
5. The **Abstract:** All original articles must accompany a structured abstract up to 250 words. It should be structured as **Background**, **Methods**, **Results** and **Conclusion** followed by 3 **to** 5 **Keywords**. Keywords will assist indexers in cross indexing the article as they are published with abstract. Use terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list of index medicus (http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Authors need to be careful that the abstract reflects the content of the article accurately.
6. **Introduction:** This should summarize the purpose and the rationale for the study. It should neither review the subject extensively nor should it have data or conclusions of the study.
7. **Materials & Methods:** This should include exact method or observation or experiment. If an apparatus is used, its manufacturer's name and address should be given in parenthesis. If the method is established, give reference but if the method is new, give enough information so that another author is able to perform it. If a drug is used, its generic name, dose and route of administration must be given. For patients, age, sex with mean age ± standard deviation must be given. Statistical method must be mentioned and specify any general computer program used.
8. **Results:** It must be presented in the form of text, tables and illustrations. The contents of the tables should not be all repeated in the text. Instead, a reference to the table number may be given. Long articles may need sub-headings within some sections (especially the Results and Discussion parts) to clarify their contents.
9. **Discussion:** This should emphasize the present findings and the variations or similarities with other work done in the field by other workers. The detailed data should not be repeated in the discussion again. Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them. It must be mentioned whether the hypothesis mentioned in the article is true, false or no conclusions can be derived.
10. **Acknowledgement:** All contributors who do not meet the criteria for authorship should be covered in the acknowledgement section. It should include persons who provided technical help, writing assistance and departmental head who only provided general support. Financial and material support should also be acknowledged.
11. **Tables:** In limited numbers should be submitted with the **captions placed above**. Do not submit tables as photograph. Place explanatory matters in footnotes, not in the heading.
12. **Figures:** Should be in limited numbers, with high quality art work and mounted on separate pages. The captions **should be placed below**. The same data should not be presented in tables, figures and text, simultaneously.
13. **References**: Should be as **Vancouver style**. All manuscripts should be accompanied by relevant references. The author should ensure reference to locally published studies by doing proper literature search. It may not be possible for the editor and reviewers to check the accuracy of all reference citations. To minimize such

Editorial Board (In alphabetical order)

1. **Mojtaba Abtahi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada
3. **Mohammad Esmaeil Akbari** MD, Professor of Thoracic Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
6. **Saeid Andalib Jortani** MD, Professor of Pathology, Leuis Weil University, USA
7. **Gholam Reza Askari** MD, PhD of Nutrition, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
8. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Assistant Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
9. **Majid Barekatain** MD, Associate Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
10. **Ken Bassett** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
11. **Ahmad Chitsaz** MD, Associate Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
12. **Afsoon Emami** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
13. **Ali Reza Emami** MD, Associate Professor of Infectious Diseases, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
14. **Shahin Emami** Biochemistry and Endocrinology, Saint Antoine Hospital, France
15. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
16. **Faramarz Esmaeil beigi** MD, Professor of Internal Medicine, School of Medicine, USA
17. **Ziba Farajzadegan** MD, Associate Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
18. **Hamid Fesharaki** Associate Professor of Ophtalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
19. **Marjane Foladi** PhD of Nursing, University of Flourida, USA
20. **Aziz Gahari** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
21. **Ali Gheisari** MD, Professor of Cardiovascular Surgery, California, USA
22. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
23. **Ali Mohammad Hanjani** MD, Professor of Cardiology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
24. **Mina Hasanrezaei** MD, NeuroImmunology, School of Pharmacy, USA
25. **Saied Morteza Heidari** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
26. **Mansour karamooz** MD, Professor of Urology, California, USA
27. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
28. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics & Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
29. **Majid Khazaei** MD, PhD, Associate Professor of Medical Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
30. **Parvin Mahzooni** MD, Associate Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
31. **Majid Maleki** MD, Professor of Cardiology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
32. **Mohammad Mardani** MD, Associate Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
33. **Atiye Moghisi** MD, Professor of Endocrinology, Endocrine and Metabolism Research Center, USA
34. **Mehdi Modares** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
35. **Hoshang Moein** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
36. **Fereydoun Nouhi** MD, Professor of Cardiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
37. **Mohammadreza Nourbakhsh** Associate Professor of Physiotherapy, USA
38. **Farzin Pourfarzad** Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands
39. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
40. **Hassan Razmju** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
41. **Mohammad Reza Safavi** MD, Assistant Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
42. **Reza Rouzbahani** MD, MPH, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
43. **Mansour Sholevar** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
44. **Masoud Soheilian.** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 33, No. 335, 3rd Week, July 2015

Isfahan University of Medical Sciences

Responsible**: Mansour Sholehvar MD** Emerita Editor-in-Chief**: Roya Kelishadi MD**

Editor-in-Chief**: Majid Barekatain MD**

Associate Editor: **Reza Rouzbahani MD, MPH**

Published by:
Isfahan University of Medical Sciences
E-mail: publications@mui.ac.ir

Office:
P.O. Box 81744-176, Isfahan, I.R. IRAN
Telefax: +98 31 37922291
E-mail: jims@med.mui.ac.ir
Website: http://www.journals.mui.ac.ir/jims
Office Secretary: Golnaz Rajabi

Copy edit, Layout edit, Design and Print:
Farzanegan Radandish Co.
P.O. Box 81465-1798, Isfahan, I.R. IRAN
Telefax: +98 31 36686302
E-mail: esfahanfarzanegan@yahoo.com
f.radandish@gmail.com
www.farzaneganco.ir
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.