

مقاله های پژوهشی

- ۲۴۹ مقایسه‌ی میزان بقای اتوگرافت غضروف گوش خرگوش در فرم‌های خرد شده، له شده و بلوک
 مریم ایران پور، علی خداحمی، ابذر پوررشیدی، محمد شفیعی، امید آذری، سجاده موحدی نیا، سقانه موحدی نیا
- ۲۵۶ شناسایی عوامل درماتوفیتوزیس در مشهد با استفاده از روش مولکولی
 (PCR Sequencing) (PCR Sequencing)
 راحله نجاتی حسینی، حسین زرین فر، محمود پریان، سعید پرهام، عبدالمجید فتی، علی رضائی مته کلانی، محمدجواد نجف زاده
- ۲۶۳ ارزیابی سطح مالون دی آلدئید در حضور سیالیک اسید در آستر و گلیبای انسانی
 رحیم مرادی، زهرا ناظری، شیرین عزیز ی دوست، مریم چراغ زاده، علیرضا خیراله
- ۲۷۰ بررسی و مقایسه‌ی عملکردهای شناختی و اجرایی در بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی
 بهروز افشاری، کیامرث خضریان، علی فتیهی

مقاله مروری

- ۲۷۸ ... مروری کلی بر مسیرهای تنظیمی احساس اکسیژن محیطی و ریزمحیطی توسط عوامل القا شده به وسیله‌ی هیپوکسی (HIF) ...
 فاطمه چوپانی، علی چوپانی، محمود تولایی، نسرین کریمی نژاد، حوری عدالت

Original Articles

- The Comparison of Survival of Diced, Crushed, and Block Ear Cartilage Grafts in Rabbit 255
 Maryam Iranpour, Ali Khodarahmi, Aboozar Purrashidi, Mohammad Shafiee, Omid Azari, Sajjاده Movahehdinia, Safaneh Movahehdinia
- Identification of Dermatophytosis Agents in Mashhad, Iran, by Using Polymerase Chain Reaction Sequencing (PCR Sequencing) Method 262
 Raheleh Nejadi-Hoseini, Hossein Zarrinfar, Mahmoud Parian, Saeid Parham, Abdolmajid Fata, Ali Rezaei-Matehkolaei, Mohammad Javad Najafzadeh
- Evaluating the Level of Malondialdehyde (MDA) in Sialic Acid-Treated Human Astroglia 269
 Rahim Moradi, Zahra Nazeri, Shirin Azidoost, Maryam Cheraghzadeh, Alireza Kheirollah
- Examination and Comparison of Cognitive and Executive Functions in Patients with Schizophrenia and Bipolar Disorders 277
 Behrooz Afshari, Kiamars Khezrian, Ali Faghihi

Review Article

- A Comprehensive Review on Environmental and Microenvironmental Oxygen Sensing Pathways Mediated by Hypoxia-Inducible Factors (HIFs) 287
 Fatemeh Chooapani, Ali Chooapani, Mahmood Tavallaei, Nasrin Kariminejad, Houri Edalat



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و هفتم، شماره (۵۲۰)، بهمن چهارم اردیبهشت ماه ۱۳۹۸

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

سر دبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی

مدیر مسؤول: دکتر سید مرتضی حیدری

سر دبیر: دکتر رضا خدیوی

ناشر:

انتشارات وسنا (فرزندگان راندیش)
Email: farapublications@gmail.com
http://farapub.com

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

نشانی: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱ تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

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

راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

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

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

- ارسال مقاله منحصراً از طریق ثبت نام در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی انجام می‌شود. لازم است فقط نویسنده مسؤول اقدام به سابمیت مقاله نماید و مقالاتی که توسط سایر نویسندگان یا اشخاص دیگر سابمیت شوند مورد بررسی قرار نخواهند گرفت.
- نویسنده‌ای که برای بار دوم اقدام به ارسال مقاله اصلاح شده خود می‌نماید، حتماً باید از طریق صفحه شخصی قبلی خود اقدام نموده و به هیچ عنوان دوباره به عنوان کاربر جدید و با ایمیل جدید در سامانه ثبت نام نکند.
- وارد کردن اسامی تمامی نویسندگان در سامانه و در محل مربوط به وارد کردن اسامی نویسندگان مقاله به همراه کد ORCID، الزامی است.
- پس از ارسال مقاله، تغییر اسامی نویسندگان امکان پذیر نمی‌باشد.
- فایل‌هایی که نویسنده در مرحله اولیه ارسال می‌کنند شامل: (۱) فایل Word دست نوشته (۲) فایل Word صفحه عنوان (۳) فرم تعهدنامه، (۴) فرم مشخصات کامل نویسندگان (Cover letter) است که به ترتیب بایستی آپلود گردند.
- نویسندگان در قسمت ارسال فایل‌ها، با ارسال یک فایل تعهد نامه که به امضای همه نویسندگان رسیده است، حق انتشار مقاله را به مجله دانشکده پزشکی اصفهان واگذار می‌نمایند. در غیر این صورت مقاله در روند داوری قرار نخواهد گرفت.
- مقالات ارسالی باید دارای فایل مجزا (Cover letter) شامل یک نامه خطاب به سردبیر حاوی عنوان مقاله، اسم، آدرس و ایمیل نویسنده مسؤول، اسامی و ایمیل سایر نویسندگان باشد. در این نامه بایستی به صراحت اعلام گردد که دست نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد.
- در مرحله دوم بعد از این که دست نوشته از نظر همراستایی و فرمت مجله مورد ارزیابی اولیه قرار گرفت و تأییدیه دفتر مجله در خصوص قابل ارجاع بودن آن دست نوشته برای شروع فرایند داوری ارسال گردید، ضروری است ۵۰ درصد کل هزینه به منظور شروع فرآیند داوری به عنوان (Processing fee) بر اساس موارد ذکر شده در بخش هزینه انتشار راهنمای نویسندگان پرداخت گردد. این هزینه غیر قابل برگشت می‌باشد. سپس فایل مربوط به تصویر اسکن شده فیش پرداختی فقط با نام نویسنده مسؤول از طریق سایت به دفتر مجله ارسال گردد. لازم به ذکر است تنظیم دست نوشته بر اساس فرمت مجله، و پرداخت وجه اولیه فقط جهت ارسال به داوران بوده و دال بر پذیرش آن نمی‌باشد.

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.

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

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

- مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در

سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.

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

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

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

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

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

ج- مقالات مروری - مقالات مروری (Review Article) از نویسندگان مجرب و صاحب مقالات پژوهشی در زمینه مورد بحث پذیرفته خواهد شد. اصول کلی

نگارش مشابه سایر مقاله‌های پژوهشی است. این نوع مقالات با حداکثر ۷۰۰۰ کلمه می‌باشند. در فهرست منابع حداقل ۶ مرجع مورد استفاده می‌بایستی متعلق به

نویسنده باشد (با حداقل چهار مقاله از شش مقاله به عنوان نویسنده اول و یا نویسنده مسؤول). برای ارسال مقالات مروری ضروری است که حتماً از قبل با سردبیر

مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست‌نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.

د- نامه به سردبیر- نامه به سردبیر می‌تواند به صورت ارایه مشاهدات علمی یا نقد یکی از مقالات چاپ شده در این مجله باشد و با بحثی کوتاه، همراه با درج

فهرست منابع نگاشته شود. نامه به سردبیر با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مأخذ ۵ عدد می‌باشد. نقد مقاله برای نویسنده

مسؤول مقاله مورد نقد، ارسال خواهد شد و همراه با پاسخ وی، در صورت تصویب شورای نویسندگان به چاپ خواهد رسید.

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

ز- گزارش مورد- گزارش‌های موردی شامل گزارش موارد نادر یا جالب است و باید شامل چکیده، مقدمه، گزارش مورد، بحث، نتیجه‌گیری، سپاس‌گزاری و منابع

باشد. گزارش مورد با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مأخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

تبصره ۳- مقاله‌های کارآزمایی بالینی پیش از ارسال برای انتشار، بایستی در یکی از مراکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی مانند مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران IRCT

به آدرس زیر ثبت شده و کد ثبت آنها به همراه مقاله ارسال شود: <http://www.irct.ir>

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

- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاقد هرگونه صفحه‌آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری، به صورت یک

ستونی، قلم B Zar و سایز ۱۱، قلم عنوان B Zar سایز ۱۱ Bold تهیه شوند. برای تایپ متن خلاصه انگلیسی و رفرنس‌ها از قلم Time New Roman سایز ۱۰ و جهت

قلم عنوان لاتین نیز از قلم Time New Roman سایز ۱۰ Bold استفاده شود.

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

ترتیب شماره‌گذاری شوند.

- دست‌نوشته باید شامل دو فایل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست‌نوشته (به ترتیب دارای چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و

تشکر و منابع) باشد. تأکید می‌گردد از ارسال فایل‌های متعدد حاوی جداول، تصاویر و غیره خودداری شود.

صفحه عنوان: این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و

همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح

پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

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

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

تبصره ۲- با توجه به سیستم الکترونیک مجله، مقاله مستقیماً برای داور ارسال میگردد، لذا توجه شود که در فایل ورد پس از صفحه عنوان، مقاله فاقد اسامی

نویسندگان باشد. در غیر این صورت تا اصلاح شدن فایل، ارسال مقاله برای داور متوقف می‌شود.

- چکیده: تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های مقدمه،

روش‌ها، یافته‌ها، بحث و واژگان کلیدی باشد. در پایان چکیده مقاله سه الی پنج کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که بایستی تنها با استفاده از راهنمای MeSH

از آدرس (<http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) استخراج گردند. چکیده انگلیسی بایستی دقیقاً معادل چکیده فارسی باشد و شامل بخش‌های

Keywords, Conclusion, Findings, Methods, Background باشد.

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

ارائه اطلاعات، یافته‌های و نتایج مطالعه خودداری گردد.

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

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

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

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

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

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

تبصره ۱- اگر شکل یا جدولی از مرجع دیگری اخذ شده است، شماره مرجع در آخر عنوان جدول یا شکل نوشته شود و مشخصات مأخذ در بخش مراجع درج شود. -تقدیر و تشکر: در این بخش تمام افرادی که به نحوی در انجام مطالعه نقش داشته ولی جزء نویسندگان نبوده‌اند مورد تقدیر قرار گیرند؛ از جمله کسانی که کمک‌های فنی، نوشتاری و مالی داده و همچنین سرپرستان و مدیران بخش‌های محل انجام مطالعه که در امر پشتیبانی‌های عمومی در اجرای تحقیق فعالیت داشته‌اند. همچنین ذکر نام سازمان(های) حمایت‌کننده یا تأمین‌کننده مالی پژوهش در این بخش ضروری است.

- در صورتی که دست‌نوشته حاصل از پایان‌نامه دانشجویی باشد حتماً بایستی در قسمت تقدیر و تشکر شماره پایان‌نامه مصوب دانشگاه و نیز نام دانشگاه ذکر گردد.

- تبصره ۱- ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان‌نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

- نمونه خوانی (**Proofreading**): یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده مسؤؤل

ارسال می‌گردد که لازم است در کوتاه‌ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

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

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

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

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

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

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

۲۴۹.....مقایسه‌ی میزان بقای اتوگرافت غضروف گوش خرگوش در فرم‌های خرد شده، له شده و بلوک.....
مریم ایران‌پور، علی خدارحمی، ابوذر پوررشیدی، محمد شفیع، امید آذری، سجاده موحدی‌نیا، سفانه موحدی‌نیا

شناسایی عوامل درماتوفیتوزیس در مشهد با استفاده از روش مولکولی **Polymerase Chain Reaction Sequencing (PCR Sequencing)**.....
۲۵۶.....

راحله نجاتی حسینی، حسین زرین‌فر، محمود پریان، سعید پرهام، عبدالمجید فتی، علی رضائی مته‌کلائی، محمدجواد نجف‌زاده

۲۶۳.....ارزیابی سطح مالون دی‌آلدئید در حضور سیالیک اسید در آستروگلیای انسانی.....
رحیم مرادی، زهرا ناظری، شیرین عزیزی دوست، مریم چراغ‌زاده، علیرضا خیراله

۲۷۰.....بررسی و مقایسه‌ی عملکردهای شناختی و اجرایی در بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی.....
بهروز افشاری، کیامرث خضریان، علی فقیهی

مقاله مروری

۲۷۸.....مروری کلی بر مسیرهای تنظیمی احساس اکسیژن محیطی و ریزمحیطی توسط عوامل القا شده به وسیله‌ی هیپوکسی (HIF).....
فاطمه چوپانی، علی چوپانی، محمود تولایی، نسرین کریمی‌نژاد، حوری عدالت

مقایسه‌ی میزان بقای اتوگرافت غضروف گوش خرگوش در فرم‌های خرد شده، له شده و بلوک

مریم ایران‌پور^۱، علی خدارحمی^۱، ابوذر پوررشیدی^۲، محمد شفیعی^۳، امید آذری^۴، سجاده موحدی‌نیا^۱، سفانه موحدی‌نیا^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: گرافت غضروفی در جراحی ترمیمی در بازسازی‌هایی که نیازمند استحکام هستند، به کار می‌رود. با توجه به نیاز به درجات متفاوت استحکام در این بازسازی‌ها، گرافت غضروفی به فرم‌های بلوک غضروفی، غضروف له شده و غضروف خرد شده استفاده می‌شود. این مطالعه، با هدف مقایسه‌ی میزان بقای اتوگرافت غضروف گوش خرگوش در فرم‌های خرد شده، له شده و بلوک انجام شد.

روش‌ها: این پژوهش، بر روی ۳۶ خرگوش نر سفید نیوزلندی با وزن تقریبی ۲۵۰۰-۲۰۰۰ گرم با سن ۱۶-۱۲ هفته انجام شد. از گوش راست هر خرگوش، سه نمونه‌ی گرافت به صورت گرافت له شده، خرد شده و بلوک به دست آمد. گرافت‌ها در سه پاکت زیرجلدی جداگانه در مجاورت ستون فقرات خرگوش قرار گرفتند و پس از سه ماه، نمونه‌ها خارج شدند و تحت بررسی هیستوپاتولوژیک با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوژین و تری کروم قرار گرفتند.

یافته‌ها: میانگین وزن نهایی گرافت در تمامی گروه‌های استفاده کننده از روش غضروف له شده، خرد شده و بلوک، افزایش یافت، اما از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. از لحاظ میزان فیبروز ($P = 0/002$)، اوسیفیکاسیون ($P < 0/001$) و کندروسیت زنده ($P = 0/002$) میان روش‌های مختلف تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت؛ به طوری که درصد کندروسیت‌های زنده، به طور معنی‌داری در گروه بلوک بیشتر بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این مطالعه، گرافت‌های غضروفی بلوک را می‌توان با اطمینان بیشتری نسبت به گرافت غضروفی خرد شده و له شده در برقراری شکل نواحی مختلف صورت و بینی به کار گرفت.

واژگان کلیدی: اتوگرافت، غضروف، میزان بقا

ارجاع: ایران‌پور مریم، خدارحمی علی، پوررشیدی ابوذر، شفیعی محمد، آذری امید، موحدی‌نیا سجاده، موحدی‌نیا سفانه. مقایسه‌ی میزان بقای اتوگرافت غضروف گوش خرگوش در فرم‌های خرد شده، له شده و بلوک. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۰): ۲۴۹-۲۵۵

مقدمه

غضروف، نوعی بافت همبند است که به طور عمده از کندروسیت‌ها، فیبرهای کلاژن نوع ۲، پروتئوگلیکان‌ها و فیبرهای الاستیک تشکیل شده است. بر اساس اجزا، غضروف به سه نوع هیالین، فیبروکارتیلیج و الاستیک تقسیم می‌شود. غضروف هیالین، محتوی مقادیر زیادی گلیکوزآمینوگلیکان است. از این رو، تحمل بالایی در برابر بار فشاری (Compressional loading) دارد. نوع فیبروکارتیلیج، دارای باندل‌های ضخیم کلاژن نوع ۴ است، اما گلیکوزآمینوگلیکان جزئی دارد و به همین دلیل، از مقاومت کششی بالایی برخوردار است.

ساختار نوع الاستیک غضروف، مشابه نوع هیالین است، اما شبکه‌ی غنی از فیبرهای الاستیک دارد. بنابراین، غضروف نوع اخیر، قابلیت انعطاف زیادی دارد (۱).

گرافت‌های غضروفی در بازسازی‌هایی که نیازمند استحکام هستند، به کار می‌رود. بازسازی نقص‌های مادرزادی یا اکتسابی در کرانیوم، بینی، گوش، مفاصل و دیسک‌های بین مهره‌ای از جمله‌ی این موارد هستند.

گرافت‌های غضروفی چهار نوع کلی دارند که در ادامه به آن‌ها اشاره می‌شود.

- ۱- استادیار، مرکز تحقیقات پاتولوژی و سلول‌های بنیادی، دانشکده‌ی پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
- ۲- دستیار، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
- ۳- استادیار، گروه جراحی و پیوند کبد، دانشکده‌ی پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
- ۴- استادیار، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده‌ی دام‌پزشکی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران
- ۵- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

Email: abz_pur@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: ابوذر پوررشیدی

با توجه به جذب قابل توجه غضروف در روش Erol که در مطالعات بعدی مشاهده شد، Daniel و Calvert استفاده از فاشیای تمپورال عمقی را پیشنهاد کردند و نتایج آن را نیز قابل اعتماد و رضایت‌بخش گزارش نمودند (۹).

در مقایسه‌ی میان غضروف له شده و خرد شده، می‌توان بیان نمود که آماده‌سازی غضروف له شده، سریع‌تر از غضروف خرد شده قابل انجام است، اما غضروف خرد شده راحت‌تر شکل محل گیرنده را به خود می‌گیرد (۱۵).

این پژوهش، با هدف مقایسه‌ی میزان بقای اتوگرافت غضروف در فرم‌های خرد شده، له شده و بلوک انجام شد؛ به طوری که تاکنون این سه روش با هم در یک مطالعه مقایسه نشده‌اند.

روش‌ها

این مطالعه، طبق استانداردها و قوانین کار با حیوانات آزمایشگاهی و همچنین، مجوز کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان با کد IR.KMU.REC.1396.1251 انجام پذیرفت. ۳۶ خرگوش نر نیوزلندی با وزن ۲۵۰۰-۲۰۰۰ گرم و سن ۱۶-۱۲ هفته انتخاب شد. خرگوش‌ها، با تزریق عضلانی زایلانین ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و کتامین ۳۵ میلی‌گرم/کیلوگرم تحت بیهوشی عمومی قرار گرفتند. قبل از هر مرحله‌ی جراحی، تزریق عضلانی سفتریاکسون با دز ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم انجام شد و پس از جراحی، این دز به صورت روزانه به مدت ۵ روز تکرار شد. در مرحله‌ی اول، تحت بیهوشی عمومی و پس از اصلاح موهای پشت خرگوش با ماشین اصلاح الکتریکی، تحت شرایط استریل، غضروف گوش راست هر خرگوش برداشته شد. سپس، غضروف به سه قطعه‌ی مساوی تقسیم شد. ۳ پاکت زیر جلدی جداگانه در سمت راست ستون مهره‌ها ایجاد شد. در Caudalترین پاکت، گرافت غضروفی پس از توزین به صورت بلوک قرار داده شد. سپس، یک قطعه از غضروف با Manual morcelizer له شد و پس از توزین در سفالیک‌ترین پاکت قرار داده شد و قطعه‌ی دیگر هم با استفاده از بیستوری ۱۱ به قطعات ۱ میلی‌متری تقسیم شد و پس از توزین در پاکت میانی قرار داده شد (شکل ۱).

ترمیم انسزیون پوستی پاکت با نخ نایلون ۳-۰ انجام شد. پس از هوشیاری خرگوش‌ها در شرایط استاندارد از نظر حرارت، نور و تغذیه در قفس‌های جداگانه به مدت ۳ ماه نگهداری شدند. بعد از ۳ ماه تحت بیهوشی عمومی، موهای پشت هر خرگوش اصلاح و پوست هر پاکت باز شد. تحت بزرگ‌نمایی ۳ لوب، غضروف از فیروز اطراف جدا و هر نمونه جداگانه توزین گردید. سپس، نمونه‌ها در محلول فرمالین ۱۰ درصد تثبیت و جهت بررسی

الف. گرافت‌های زنون، گرافت‌های غضروفی با منشأ یک رده‌ی حیوانی دیگر هستند که این گرافت‌ها در درازمدت، کمترین ماندگاری را دارند.

ب. گرافت‌های آلون که ماندگاری بیشتری نسبت به گرافت‌های زنون دارند، اما در درازمدت بقای قابل قبولی ندارند. در اوایل تا اواسط دهه‌ی ۱۹۰۰ از این گرافت‌ها به طور وسیعی برای بازسازی کرانیوفاشیال استفاده شده است.

ج. گرافت‌های اتون، بیشترین میزان بقا را دارند، اما همانند سایر گرافت‌های اتون مقداری جذب دارند که بر نتیجه‌ی جراحی تأثیر می‌گذارد و بیشترین فرم قابل کاربرد گرافت است (۲).

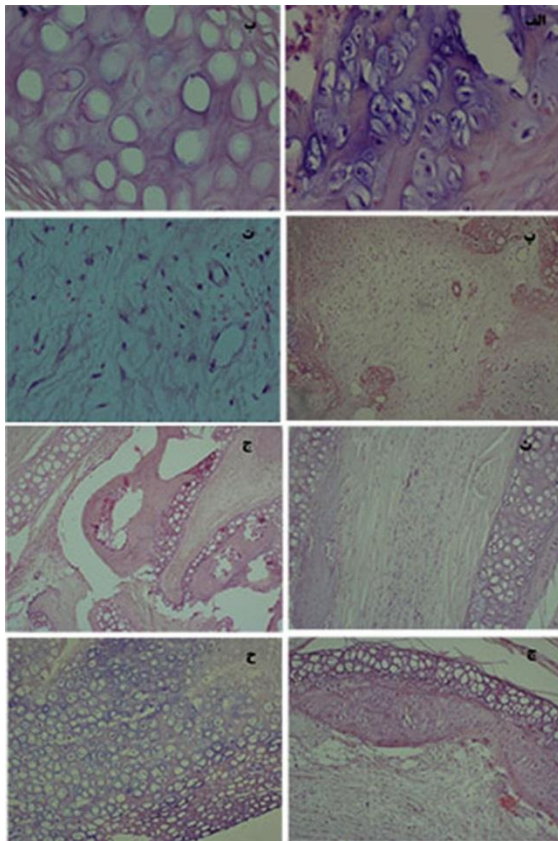
د. گرافت Engineered که به صورت اتون و در آزمایشگاه سنتز می‌شود و سپس، گرافت سنتز شده به بدن انتقال می‌یابد. تحقیقات در مورد این نوع گرافت در حال انجام است (۱).

گرافت‌های اتون را می‌توان به صورت بلوک، خرد شده و له شده استفاده کرد. فرم مورد استفاده از گرافت، بستگی به نیاز محل دیفکت از نظر استحکام، قابلیت لمس و قابلیت دیدن دارد. میزان جذب هر کدام از این فرم‌های گرافت هم در انتخاب نوع گرافت مؤثر است. بلوک غضروفی، استحکام، قابلیت لمس و قابلیت دیدن بالاتری دارد، اما احتمال جا به جا شدن آن هم بالاتر است (۲). غضروف خرد شده، کمترین قابلیت لمس و دید را دارد و می‌تواند به صورت تزریقی آماده شود. غضروف له شده، از نظر استحکام و قابلیت لمس و دید، حد وسط است (۳).

Rudderman و همکاران، نشان دادند که با خرد کردن گرافت غضروف گوش خرگوش، شانس زنده بودن غضروف ۷۰-۹۰ درصد می‌باشد (۴). Friedman و Guyron، در پژوهشی نشان دادند که خرد کردن غضروف، باعث نرمی و انعطاف‌پذیری بیشتر گرافت می‌شود که در تأیید آن، ۸۷ درصد از اعمال جراحی صورت گرفته موفقیت‌آمیز بودند (۵).

گرافت‌های غضروفی، یک جزء تفکیک‌ناپذیر در فیله‌های مختلف جراحی پلاستیک به خصوص رینوپلاستی شده است و جراحان می‌توانند از منابع مختلفی شامل سپتوم بینی، کونکای گوش و غضروف‌های دنده‌ای استفاده کنند (۶).

استفاده‌ی کاربردی از گرافت‌های غضروفی در جراحی پلاستیک از اواخر قرن ۱۹ توسط Konig و همکاران آغاز گردید. استفاده از غضروف خرد شده نیز اولین بار توسط Peer در سال ۱۹۴۴ جهت بازسازی کامل گوش در میکروشیا انجام و معرفی شد (۷)، اما سال‌ها به آن توجهی نمی‌شد، تا این که با پژوهش Erol و معرفی گرافت غضروفی خرد شده به روش Turkish Delight که غضروف خرد شده را در بین سرجی‌سل قرار می‌داد، بار دیگر مورد توجه قرار گرفت (۸).



شکل ۲. بررسی میکروسکوپی یافته‌های هیستوپاتولوژیک در بافت غضروف گرافت شده در رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-انئوزین. بافت غضروفی زنده با سلول کندروسیت زنده دارای هسته‌ی بازوفیلیک متراکم در داخل لاکونا (الف)، بزرگ‌نمایی (۴۰۰×) و بافت غضروفی فاقد کندروسیت زنده با خالی بودن فضاهای لاکونا (ب، بزرگ‌نمایی (۴۰۰×) مشخص می‌شود. بافت غضروفی دارای درصد قابل توجهی فیبروز (۸۰ درصد) و التهاب (۷۰ درصد) و اوسیفیکاسیون مختصر (۱۰ درصد) در فیلد نمایش داده شده بودند (پ)، بزرگ‌نمایی (۱۰۰×) و نواحی ارتشاح سلول‌های التهابی تک هسته‌ای همراه با الیاف کلاژن در بزرگ‌نمایی بیشتر (ت، بزرگ‌نمایی (۴۰۰×) نشان داده شده است. مناطقی از نکروز (۶۰ درصد) (ث، بزرگ‌نمایی (۱۰۰×) و اوسیفیکاسیون (۴۰ درصد) (ج، بزرگ‌نمایی (۱۰۰×) در قسمتی از بافت غضروفی گرافت شده در فیلد نمایش داده شده مشاهده می‌شود. دو غضروف یکی دارای حدود ۶۰ درصد (ج، بزرگ‌نمایی (۱۰۰×) و دیگری دارای درصد قابل توجه (حدود ۸۰ درصد) (ح، بزرگ‌نمایی (۱۰۰×) کندروسیت زنده نمایش داده شده‌اند.

یافته‌ها

در طی مطالعه، ۴ خرگوش به دلایل مختلف مانند باز شدن بخیه‌ها و از بین رفتن غضروف، از دست رفته و در نهایت ۳۲ خرگوش باقی ماندند و مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین کل وزن اولیه‌ی گرافت‌ها برابر 0.7300 ± 0.6264 گرم و میانگین وزن نهایی گرافت‌ها برابر 0.1200 ± 1.1452 گرم بود.

پاتولوژی فرستاده شدند. بعد از تهیه‌ی بلوک پارافینی از نمونه‌های غضروفی، از هر نمونه دو برش با ضخامت ۴ میکرومتر تهیه شد و بر روی آن‌ها رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-انئوزین (از نظر وجود کندروسیت‌های قابل حیات، التهاب، فیبروز و استخوانی شدن) و رنگ‌آمیزی تری‌کروم (از نظر تأیید فیبروز) انجام شد. سپس، اسلایدهای رنگ‌آمیزی شده توسط یک پاتولوژیست ماهر و با استفاده از میکروسکوپ نوری، از نظر وجود یا عدم وجود یافته‌های هیستوپاتولوژیک (نکروز، کندروسیت‌های زنده، التهاب، فیبروز و استخوانی شدن) تفسیر گردید و در موارد مثبت، میزان آن به صورت درصد گزارش شد (شکل ۲). نمونه‌ها از نظر وزن نهایی غضروف، میزان وزن‌گیری و درصد اختلاف وزن در گروه‌های مختلف خرد شده، له شده و بلوک مورد بررسی و مقایسه قرار گرفتند.



شکل ۱. جای‌گذاری غضروف‌ها در قطعات زیر جلدی.

از بین متغیرهای هیستوپاتولوژیک، یک بار میانگین متغیرهای مورد مطالعه (بر حسب درصد) به عنوان متغیرهای کمی و بار دیگر فراوانی نسبی این یافته‌های هیستوپاتولوژیک (بر اساس وجود یا عدم وجود در نمونه) به عنوان متغیر کیفی، بین گروه‌ها مقایسه گردید. اهمیت این دو نوع واکاوی در این است که هم تعداد موارد دارای یافته‌ی میکروسکوپی مطلوب یا نامطلوب مورد نظر بین گروه‌ها مقایسه شود و هم میانگین کلی وسعت یافته‌ی هیستوپاتولوژیک بین آن‌ها مقایسه گردد تا امکان تفسیر دقیق‌تر نتایج وجود داشته باشد. جهت واکاوی آماری داده‌ها، از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) استفاده گردید. برای بررسی ارتباط متغیرهای کیفی، از آزمون χ^2 و Fisher's exact و برای بررسی ارتباط متغیرهای کمی در مواردی که توزیع طبیعی داشتند، از آزمون‌های t و ANOVA و در مواردی که توزیع طبیعی نبود، از آزمون Mann-Whitney استفاده شد.

بحث

نتایج پژوهش حاضر، نشان داد که میانگین وزن نهایی گرافت در تمامی گروه‌های استفاده کننده از روش غضروف له شده، غضروف خرد شده و غضروف بلوک افزایش پیدا کرد و این افزایش وزن و همچنین، اختلاف وزن ایجاد شده معنی دار نبود که این یافته، با نتایج پژوهش‌های انجام شده توسط شاهرخ و همکاران (۱۰)، حافظی و همکاران (۱۱) و نیز فاطمی و همکاران (۱۲) همخوانی دارد. این در حالی است که در پژوهش انجام شده توسط Cakmak و همکاران (۱۳)، هیچ گونه افزایش وزنی مشاهده نگردید که ممکن است به علت تفاوت در نحوه انجام مطالعه، نوع غضروف و میزان جذب بیشتر باشد.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که اگر چه در هر سه گروه تعداد موارد دارای فیبروز یکسان بود، اما با در نظر گرفتن شدت و وسعت این عارضه، میان گروه‌های پیش گفته از نظر میزان فیبروز، اختلاف آماری معنی داری وجود داشت که این یافته، بر خلاف نتایج پژوهش Cakmak و همکاران (۱۳) و نیز شاهرخ و همکاران (۱۰) بود که تفاوت در غضروف استفاده شده و تعداد متفاوت نمونه، می‌تواند توجیه کننده‌ی این امر باشد.

نتایج پژوهش حاضر همچنین نشان داد که از نظر میزان کندروسیت زنده، میان گروه‌های مورد مطالعه اختلاف آماری معنی داری وجود داشت که این یافته با نتایج پژوهش‌های انجام شده توسط Rudderman و همکاران (۴) همخوانی دارد و این یافته، با یافته‌های پژوهش Cakmak و همکاران (۱۲) و نیز شاهرخ و همکاران (۱۰) مغایرت دارد. همچنین، این نتیجه بر خلاف یافته‌های پژوهش Yilmaz و همکاران بود که نشان دادند خرد کردن شدید

غضروف نیز تأثیری در زنده ماندن بافت غضروف ندارد (۱۴)؛ شاید طول مدت بررسی گرافت، تعداد کم نمونه و عوامل دیگر در عدم معنی داری تفاوت‌ها در این دو مطالعه تأثیرگذار بوده است.

همچنین، نتایج نشان داد که درصد کندروسیت‌های زنده با اختلاف آماری معنی داری در گروه بلوک بیشتر می‌باشد. از این رو، چنین نتیجه‌گیری می‌شود که می‌توان گرافت غضروفی بلوک را با اطمینان بیشتری نسبت به گرافت غضروفی خرد شده و له شده، در برقراری شکل نواحی مختلف صورت و بینی به کار گرفت که با نتایج مطالعه‌ی Hizel و همکاران که در آن میزان بقای گرافت با میزان له شدگی رابطه‌ی معکوس نشان داد، همخوانی دارد (۱۵).

بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، می‌توان چنین نتیجه گرفت که میزان بقای غضروف بلوک نسبت به سایر روش‌ها بیشتر است و در مواردی که جراح به مقدار زیادی غضروف برای بازسازی احتیاج دارد، استفاده از غضروف بلوک برتری دارد. البته در این گونه موارد، باید جذب احتمالی را در نظر داشت. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به دسترسی دشوار به خرگوش نر و طول مدت کم جهت ارزیابی گرافت اشاره کرد که مطالعات بیشتر، مدت طولانی‌تر کاشت غضروف و همچنین، مطالعات انسانی می‌تواند به نتیجه‌گیری دقیق‌تر کمک نماید.

تشکر و قدردانی



این مقاله حاصل از پایان‌نامه‌ی دستیاری به شماره‌ی ۹۷/۱۰/۶۰/۱۳ مصوب دانشگاه علوم پزشکی کرمان است که با حمایت مالی این دانشگاه انجام شده است. از مسؤولین مربوط و کلیه‌ی افرادی که ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

- Neligan PC. Plastic surgery. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2013. vol 1.
- Mathes SJ, Hentz VR. Plastic surgery. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2006. vol 1. p. 617.
- Sheen JH. Spreader graft: A method of reconstructing the roof of the middle nasal vault following rhinoplasty. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73(2): 230-9.
- Rudderman RH, Guyuron B, Mendelsohn G. The fate of fresh and preserved, noncrushed and crushed autogenous cartilage in the rabbit model. *Ann Plast Surg* 1994; 32(3): 250-4.
- Kelly MH, Bulstrode NW, Waterhouse N. Versatility of diced cartilage-fascia grafts in dorsal nasal augmentation. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120(6): 1654-9.
- Moss MI, Moss-Salentijn L. Vertebrate cartilages. In Hall BK, editors. *Cartilages: Structure, function and biochemistry*. New York, NY: Academic Press, 1983. p. 1-30.
- Mankin HJ. The response of articular cartilage to mechanical injury. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64(3): 460-6.
- Hunziker EB. Growth-factor-induced healing of partial-thickness defects in adult articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9(1): 22-32.
- Daniel RK, Calvert JW. Diced cartilage grafts in rhinoplasty surgery. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113(7): 2156-71.
- Shahrokh S, Emami S A, Fatemi M J, Pedram M S, Mohajeri S F, Mousavi S J, et al. The comparison between the absorption rate of rib cartilage graft with conchal cartilage graft in rabbit. *Tehran Univ Med J* 2017; 75(1): 17-23. [In Persian].
- Hafezi F, Abbaszadeh A, Fatemi MJ, Hossaini SA, Mousavi SJ, Ezadi S, et al. A Comparison between the absorption rate of unwrapped and wrapped diced cartilage in rabbit. *Iran J Surg* 2014; 22(1): 19-27. [In Persian].

12. Fatemi MJ, Hasani ME, Rahimian S, Bateni H, Pedram M, Mousavi SJ. Survival of block and fascial-wrapped diced cartilage grafts: An experimental study in rabbits. *Ann Plast Surg* 2012; 69(3): 326-30.
13. Cakmak O, Bircan S, Buyuklu F, Tuncer I, Dal T, Ozluoglu LN. Viability of crushed and diced cartilage grafts: A study in rabbits. *Arch Facial Plast Surg* 2005; 7(1): 21-6.
14. Yilmaz S, Ercocen AR, Can Z, Yenidunya S, Edali N, Yormuk E. Viability of diced, crushed cartilage grafts and the effects of Surgicel (oxidized regenerated cellulose) on cartilage grafts. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108(4): 1054-60.
15. Hizal E, Buyuklu F, Ozer O, Cakmak O. Effects of different levels of crushing on the viability of rabbit costal and nasal septal cartilages. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128(5): 1045-51.

The Comparison of Survival of Diced, Crushed, and Block Ear Cartilage Grafts in Rabbit

Maryam Iranpour¹, Ali Khodarahmi¹, Aboozar Purrashidi², Mohammad Shafiee³, Omid Azari⁴, Sajjاده Movahedinia¹, Safaneh Movahedinia⁵

Original Article

Abstract

Background: Cartilage grafts are used in plastic surgery in restorations that require strength. Due to varying degrees of strength in these regenerations, cartilage grafts from different sources are used in block, crushed, and diced forms. The aim of this study was to compare the survival rate of in crushed, diced, and block autograft cartilage forms of rabbit ear.

Methods: This study was performed on 36 New Zealand white male rabbits weighing 2000 to 2500 grams and aged 12 to 16 weeks. The cartilage of the right ear of each rabbit was harvested, and three graft samples of crushed, diced, and block forms were obtained. The grafts were put in three separate subcutaneous envelopes adjacent to the rabbit's backbone. After 3 months, the specimens were removed, stained with hematoxylin and eosinophil (H & E), and histologically examined.

Findings: The mean graft weight increased in all groups using crushed, diced, and block cartilage forms, but it was not statistically significant. There was a significant difference between the different methods in terms of the amount of fibrosis ($P = 0.002$), ossification ($P < 0.001$), and chondrocyte ($P = 0.002$); so that the percentage of the live chondrocytes was significantly higher in the block group.

Conclusion: Results show that block cartilage grafts are more reliable than diced and crushed types in the formation of various facial and nasal regions.

Keywords: Cartilage, Autograft, Survival rate

Citation: Iranpour M, Khodarahmi A, Purrashidi A, Shafiee M, Azari O, Movahedinia S, et al. **The Comparison of Survival of Diced, Crushed, and Block Ear Cartilage Grafts in Rabbit.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(520): 249-55.

1- Assistant Professor, Pathology and Stem Cell Research Center, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Resident, Department of Surgery, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Assistant Professor, Department of Surgery and Liver Transplant, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

4- Professor, Department of Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

5- General Practitioner, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Corresponding Author: Aboozar Purrashidi, Email: abz_pur@yahoo.com

شناسایی عوامل درماتوفیتوزیس در مشهد با استفاده از روش مولکولی (PCR Sequencing) Polymerase Chain Reaction Sequencing

راحله نجاتی حسینی^۱، حسین زرین‌فر^۲، محمود پریان^۳، سعید پرهام^۴، عبدالمجید فتی^۳،
علی رضائی متکلانی^۴، محمدجواد نجف‌زاده^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: درماتوفیت‌ها، گروهی از قارچ‌ها هستند که بافت‌های کراتینه‌ی پوست، مو و ناخن را در انسان و حیوان مورد حمله قرار می‌دهند و عفونت‌هایی تحت عنوان درماتوفیتوزیس (کچلی) ایجاد می‌کنند. از آن جایی که شناسایی قارچ‌های پاتوژن در سطح گونه جهت ردیابی منبع عوامل ایجاد کننده، کنترل و پیش‌گیری و اپیدمیولوژی عفونت حایز اهمیت است، استفاده از روش‌های تشخیصی اختصاصی و حساس برای شناسایی عوامل درماتوفیتوزیس ضروری به نظر می‌رسد.

روش‌ها: نمونه‌های بالینی (پوسته، ناخن و مو) مبتلایان به درماتوفیتوزیس در شهر مشهد بر روی محیط کشت مایکوزیل آگار کشت داده شد و سپس، ژنوم کلنی‌های درماتوفیت‌های به دست آمده، توسط کیت مخصوص استخراج گردید. ژن Internal transcribed spacer (ITS) توسط پرایمرهای ITS1 و ITS4، تکثیر و سپس، تعیین توالی آن‌ها انجام شد. در نهایت، نتایج توالی‌ها با نرم‌افزار SeqMan، آنالیز گردید و جواب آن‌ها با موارد موجود در پایگاه داده‌ی قارچی هلند مقایسه شد.

یافته‌ها: ۸۰ ایزوله‌ی درماتوفیتی در این مطالعه تعیین توالی شدند که شامل ۹ گونه‌ی درماتوفیتی و عبارت از ۲۳ مورد (*Trichophyton interdigitale*، ۲۸/۸ درصد)، ۱۸ مورد (*Trichophyton tonsurans*، ۲۲/۵ درصد)، ۱۰ مورد (*Epidermophyton floccosum*، ۱۲/۵ درصد)، ۱۰ مورد (*Trichophyton mentagrophytes*، ۱۰/۰ درصد)، ۸ مورد (*Microsporum canis*، ۱۰/۰ درصد)، ۴ مورد (*Trichophyton rubrum*، ۵/۰ درصد)، ۴ مورد (*Trichophyton benhamiae*، ۲/۵ درصد)، ۲ مورد (*Nannizzia fulva*، ۲/۵ درصد) و ۱ مورد (*Nannizzia persicolor*، ۱/۲ درصد) بودند.

نتیجه‌گیری: با توجه به گزارش گونه‌های نادر درماتوفیت در این مطالعه، استفاده از روش‌های مولکولی نظیر تعیین توالی ژن ITS می‌تواند تنوع گونه‌ای درماتوفیت‌ها در یک منطقه را با دقت بیشتری نسبت به روش‌های ریخت‌شناسی (Morphology) تعیین کند.

واژگان کلیدی: درماتوفیتوزیس، تعیین توالی DNA، ایران

ارجاع: نجاتی حسینی راحله، زرین‌فر حسین، پریان محمود، پرهام سعید، فتی عبدالمجید، رضائی متکلانی علی، نجف‌زاده محمدجواد.

شناسایی عوامل درماتوفیتوزیس با استفاده از روش مولکولی (PCR Sequencing) Polymerase Chain Reaction Sequencing

در مشهد - ایران. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۰): ۲۶۲-۲۵۶

را تحت عنوان درماتوفیتوزیس یا کچلی ایجاد می‌نمایند. بر طبق آخرین تاکسونومی، این قارچ‌ها شامل بیش از ۵۰ گونه می‌باشند که در جنس‌های *Trichophyton*، *Epidermophyton*، *Microsporum*، *Nannizzia*، *Arthroderma* و *Paraphyton*

مقدمه

درماتوفیت‌ها، دسته‌ای از قارچ‌های رشته‌ای کراتین‌دوست (Keratinophilic) هستند که طیفی از عفونت‌های جلدی در بافت‌های کراتینه‌ی انسان و حیوان شامل پوست، مو، ناخن، پر و شاخ

۱- گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- استادیار، مرکز تحقیقات آلرژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- استاد، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- دانشیار، گروه قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران

۵- دانشیار، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

Lophophyton قرار می‌گیرند (۱-۲).

درماتوفیتوزیس را بر حسب محل آناتومیک درگیری و ایجاد ضایعه طبقه‌بندی می‌کنند؛ به این ترتیب، درماتوفیتوزیس شامل چندین فرم بالینی نظیر کچلی سر، کچلی بدن، کشاله‌ی ران، پا، دست، ناخن و ریش می‌باشند (۳). شایع‌ترین روش مورد استفاده در آزمایشگاه‌ها جهت شناسایی عوامل درماتوفیتی، آزمایش مستقیم و کشت نمونه‌های بالینی می‌باشد (۴). آزمایش مستقیم پوسته‌ها، مو و ناخن اغلب جهت تشخیص عفونت قارچی کافی است، اما جنس و گونه‌ی قارچ را مشخص نمی‌کند. از این رو، قادر به تمایز قطعی درماتوفیت‌ها از یکدیگر و سایر کپک‌ها نمی‌باشد. گام بعدی در شناسایی جنس و گونه‌ی درماتوفیت، کشت نمونه در محیط قارچی مناسب و انجام آزمایش‌های ریخت‌شناسی (Morphology) و فیزیولوژی پس از کشت می‌باشد (۵). با این همه، به دلیل وجود گونه‌ها و تنوع‌های مختلف درماتوفیت‌ها و همچنین، گاهی رشد آهسته و عدم ثبات خصوصیات فنوتیپیک، شناسایی این قارچ‌ها با اتکا به این معیارهای ناپایدار، پیچیده و دشوار است (۶-۷).

روش‌های مرسوم، با وجود ارزشمندی، وقت‌گیر می‌باشند و به طور اصولی، مستلزم حضور کادر قارچ‌شناسی متبحر هستند. ضمن این که این روش‌ها بسیار متنوع و گاهی غیر دقیق می‌باشند، درصد قابل توجهی از ایزوله‌های درماتوفیتی ناشناخته باقی خواهند ماند. به تازگی، محققان روی روش‌های مبتنی بر اختلافات و تشابهات نواحی خاصی از DNA جهت شناسایی قارچ‌ها متمرکز شده‌اند. در این روش‌ها، تفاوت‌های پایدار و اختصاصی موجود در توالی ژن‌های قارچی مورد سنجش قرار می‌گیرد و به این ترتیب، ارگانسیم مورد نظر در سطوح جنس، گونه و حتی زیرگونه شناسایی می‌شود (۸).

روش‌های زیست‌شناسی مولکولی مختلفی جهت شناسایی درماتوفیت‌ها در سطح گونه معرفی شده‌اند که یکی از این روش‌ها، تعیین توالی (Sequencing) می‌باشد (۹). در بیشتر مطالعات مبتنی بر Polymerase chain reaction (PCR)، ژن DNA ریپوزومی (Ribosomal DNA یا rDNA) به عنوان ژن هدف جهت شناسایی گونه‌های درماتوفیتی مورد استفاده قرار گرفته است (۱۰). این ژن‌ها، در تمام قارچ‌ها و به تعداد کمی بالا وجود دارند که حساسیت ردیابی آن‌ها را افزایش داده است. کمپلکس rDNA در قارچ‌ها شامل سه بخش کد کننده‌ی 18S، 5.8S و 28S و نواحی غیر کد کننده به نام نواحی فاصله‌انداز 1 Internal transcribed spacer (ITS) و ITS2 می‌باشد که در بین نواحی کد کننده قرار دارند (۱۱). شباهت‌ها و تفاوت‌های موجود در توالی نواحی کد کننده و فاصله‌انداز، اساس ژنتیک برای تقسیم‌بندی قارچ‌ها به گروه‌های تاکسونومیک می‌باشند و این تفاوت در توالی نواحی ITS جهت شناسایی گونه‌های درماتوفیتی

نیز استفاده شده است؛ به گونه‌ای که در حال حاضر، تعیین توالی نواحی ITS1-ITS2، استاندارد طلایی شناسایی درماتوفیت‌ها در سطح گونه است (۱۴-۱۲).

در گذشته، جنبه‌های قارچ‌شناسی عفونت درماتوفیتوزیس در مشهد با اتکا به روش‌های متداول و غیر دقیق نظیر کشت، مورد بررسی قرار گرفته است؛ اما با توجه به تغییراتی که در دو دهه‌ی اخیر در تاکسونومی درماتوفیت‌ها ایجاد شده است، هیچ یک از شناسایی‌های انجام شده بر این تغییرات منطبق نبوده‌اند. از این رو، با توجه به گرایش اخیر به شناسایی گونه‌های درماتوفیتی در اغلب نقاط دنیا، مطالعه‌ی حاضر برای نخستین بار با هدف تعیین هویت گونه‌های درماتوفیت‌هایی که از بیماران مبتلا به کچلی و در محیط‌های کشت قارچی جدا شده بودند، با استفاده از روش مولکولی تعیین توالی نواحی ITS-rDNA انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه، پس از تأیید توسط کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد (با کد IR.MUMS.fm.REC.1394.251) بر روی بیماران مبتلا به انواع کچلی مراجعه کننده به آزمایشگاه قارچ‌شناسی بیمارستان قائم (عج) و امام رضا (ع) مشهد انجام شد. تمامی نمونه‌ها با استفاده از آزمایش مستقیم (Potassium hydroxide یا KOH ۲۰-۱۰ درصد) مورد بررسی قرار گرفتند و در محیط Sabouraud dextrose agar with chloramphenicol and cycloheximide (SCC) کشت داده شدند و در دمای ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۴ هفته انکوبه شدند.

ژنوم کلنی‌های درماتوفیت‌های به دست آمده، توسط کیت استخراج DNA (دنا زیست Cat. No. S-1034-1) استخراج شدند. برای تخریب هر چه بهتر دیواره‌ی سلولی، از دستگاه گریندر مدل Power Masher استفاده شد. کمیت و کیفیت DNA استخراج شده توسط دستگاه نانودراپ اندازه‌گیری شد. سپس، PCR و تعیین توالی با استفاده از پرایمرهای رفت و برگشت ITS1 و ITS4 انجام شد. توالی پرایمرها به شرح زیر بودند:

ITS1: 5'-TCCGTAGGTGAACCTGCGG-3'

ITS4: 5'-TCCTCCGCTTATTGATATGC-3'

پس از پایان PCR، نتایج بر روی ژل آگارز ۱ درصد بررسی شد و با دستگاه ABI prism BigDye TM terminator cycle sequencing kit (Applied Biosystems, Foster City, USA) تعیین توالی گردید. نتایج با استفاده از نرم‌افزارهای Chromas و SeqMan (DNASTAR, Wisconsin, USA) و اکاوی و جهت تعیین گونه‌ی قارچی، با نمونه‌های درماتوفیتی موجود در پایگاه داده‌ای قارچی هلند (www.westerdijknstitute.nl) و بانک ژن جهانی مقایسه شد.

جدول ۱. فراوانی گونه‌های درماتوفیتی با روش تعیین توالی، در بین مبتلایان به درماتوفیتوزیس مراجعه کننده به آزمایشگاه قارچ‌شناسی بیمارستان قائم (عج) و امام رضا (ع)

مورد	تعداد (درصد)
Trichophyton interdigitale	۲۳ (۲۸/۸)
Trichophyton tonsurans	۱۸ (۲۲/۵)
Epidermophyton floccosum	۱۰ (۱۲/۵)
Trichophyton mentagrophytes	۱۰ (۱۲/۵)
Microsporum canis	۸ (۱۰/۰)
Trichophyton rubrum	۴ (۵/۰)
Trichophyton benhamiae	۴ (۵/۰)
Nannizzia fulva	۲ (۲/۵)
Nannizzia persicolor	۱ (۱/۲)
کل	۸۰ (۱۰۰)

رابطه‌ی بین نوع کچلی و گونه‌ی درماتوفیتی در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲. رابطه‌ی نوع کچلی و گونه‌ی درماتوفیتی

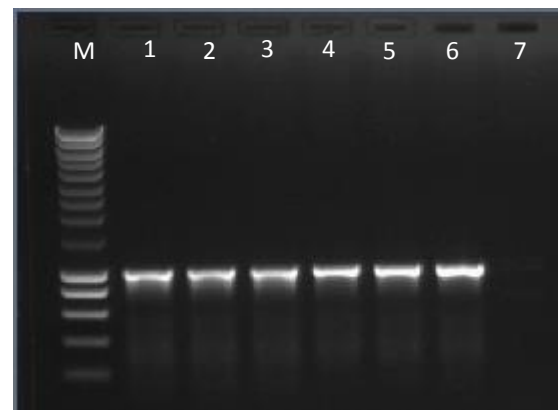
گونه	محل	کشاکی ران	پاتوژن	سخت	بدون داده	جمع
Trichophyton tonsurans	۱۶	۰	۱	۰	۰	۱۸
Trichophyton rubrum	۰	۴	۰	۰	۰	۴
Trichophyton interdigitale	۹	۲	۶	۲	۱	۲۳
Trichophyton benhamiae	۴	۰	۰	۰	۰	۴
Trichophyton mentagrophytes	۷	۱	۱	۱	۰	۹
Microsporum canis	۳	۰	۰	۲	۱	۸
Nannizzia persicolor	۱	۰	۰	۰	۰	۰
Nannizzia fulva	۰	۰	۰	۲	۰	۲
Epidermophyton floccosum	۶	۳	۰	۰	۱	۱۰
کل	۴۶	۱۰	۷	۶	۲	۸۰

بحث

درماتوفیت‌ها، شایع‌ترین پاتوژن‌ها در عفونت‌های پوستی قارچی می‌باشند (۱۵) که انتشار آن‌ها در کشورها و نواحی جغرافیایی متغیر است و به عواملی نظیر شیوه‌ی زندگی، عادات بهداشتی، مهاجرت مردم و شرایط

یافته‌ها

ژن ITS همه‌ی نمونه‌ها به خوبی تعیین توالی گردید. طول قطعه‌ی ITS بر روی ژل حدود ۵۵۰-۶۵۰ جفت‌باز بود (شکل ۱). در این مطالعه، ۸۰ ایزوله‌ی درماتوفیتی به دست آمده از بیماران مبتلا به درماتوفیتوزیس مورد ارزیابی قرار گرفت که ۵۵ مورد مرد (۶۸/۸ درصد) و ۲۲ مورد زن (۲۷/۵ درصد) و ۳ مورد (۳/۷ درصد) بدون اطلاعات و در محدوده‌ی سنی ۵-۶۰ سال بودند. بیشترین میزان عفونت در گروه سنی مورد مطالعه در افراد زیر ۲۰ سال مشاهده شد. به غیر از کچلی ریش، سایر انواع کچلی‌ها در این بیماران مشاهده شد. کچلی بدن ۴۶ مورد (۵۷/۵ درصد) شایع‌ترین شکل عفونت و بعد از آن کچلی کشاکی ران ۱۰ مورد (۱۲/۵ درصد)، کچلی ناخن ۷ مورد (۸/۸ درصد)، کچلی سر ۶ مورد (۷/۵ درصد)، کچلی دست ۶ مورد (۷/۵ درصد) و کچلی پا ۲ مورد (۲/۵ درصد) بود و در ۳ مورد (۳/۷ درصد) نیز بدون اطلاعات گزارش شد.



شکل ۱. تکثیر ژن ITS ایزوله‌های درماتوفیت بر روی ژل آگارز. M = نشانگر ۱۰۰ جفت‌باز، شماره‌های ۱-۶ نمونه‌های مثبت و شماره‌ی ۷ شاهد منفی

از بین عوامل درماتوفیتوزیس مطابق جدول ۱، ۹ گونه‌ی قارچی از بیماران مورد مطالعه جدا گردید که عبارت از ۲۳ مورد (۲۸/۸ درصد) Trichophyton interdigitale، ۱۸ مورد (۲۲/۵ درصد) Trichophyton tonsurans، ۱۰ مورد (۱۲/۵ درصد) Epidermophyton floccosum، ۱۰ مورد (۱۲/۵ درصد) Trichophyton mentagrophytes، ۸ مورد (۱۰/۰ درصد) Trichophyton rubrum، ۴ مورد (۵/۰ درصد) Microsporum canis، ۴ مورد (۵/۰ درصد) Trichophyton benhamiae، ۲ مورد (۲/۵ درصد) Nannizzia fulva و ۱ مورد (۱/۲ درصد) Nannizzia persicolor بودند. Trichophyton interdigitale بین گونه‌های شناسایی شده، بیشترین فراوانی را داشت.

کرده‌اند، مشابهت دارد. در صورتی که در مطالعه‌ی خسروی و همکاران در نواحی مختلف ایران، فقط گونه‌های *Microsporum canis*، *Trichophyton mentagrophytes* و *Epidermophyton floccosum* را جدا کردند (۲۰). با وجود این که این مطالعه هم در ایران انجام شده است، اما به نظر می‌رسد نوع روش شناسایی این درماتوفیت‌ها در تعداد گونه‌های شناسایی شده نقش مهمی را ایفا کند.

در مطالعه‌ی *Korstanje* و *Staats* در هلند، ۷۹ درصد گونه‌های جدا شده *Microsporum canis*، *Epidermophyton floccosum* و *Trichophyton violaceum* بوده است (۲۱). در تمام این مطالعات، از روش‌های مستقیم و کشت جهت شناسایی گونه‌ها استفاده شده است که در آن‌ها، نمی‌توان نوع گونه را با اطمینان و دقت بالا به دست آورد و نوع روش تشخیصی و به احتمال کمتر، موقعیت جغرافیایی می‌تواند علت محدود بودن گونه‌های جدا شده در مطالعات مختلف باشد. البته در مطالعه‌ی فلاحی و همکاران در تهران (۲۲) و نیز ناصری و همکاران در مشهد (۲۳) با روش مستقیم و کشت، ۸ گونه‌ی درماتوفیتی جدا شد که البته حجم نمونه در این مطالعات، دو برابر مطالعه‌ی حاضر بوده است. از این رو، حجم نمونه‌ی مورد مطالعه نیز از عوامل مهم تأثیرگذار در این تنوع گونه‌ای مطرح خواهد بود.

در مطالعه‌ی حاضر، تعداد ۴ مورد *Arthroderma benhamiae* گزارش گردید که این گونه توسط رضایی مته‌کلانی و همکاران در تحقیقی در اهواز به میزان (۰/۵ درصد) (۱۹) و در مطالعه‌ی در تهران ۵ مورد گزارش شده است (۲۴). در سایر مطالعات در ایران از این گونه یاد نشده است که این امر می‌تواند به دلیل عدم امکان شناسایی این گونه با روش‌های مرسوم فنوتیپی، تغییر در طبقه‌بندی درماتوفیت‌ها و عدم استفاده از روش‌های مولکولی در مطالعات گذشته باشد.

امروزه، تعیین گونه در بانک ژن جهانی بر اساس تعیین توالی ژن‌های درماتوفیت‌ها انجام می‌شود، اما در مطالعاتی که بر اساس کشت می‌باشند، گونه‌ها بر اساس ریخت‌شناسی تعیین گونه می‌شوند که با این روش افتراق گونه‌های مشتق از کمپلکس‌های گونه‌ای نظیر *Trichophyton mentagrophytes* سابق شامل *Trichophyton interdigitale*، *Trichophyton mentagrophytes*، *Trichophyton benhamiae* و *Trichophyton erinacei* غیر ممکن می‌باشد. مگر این که از روش‌های نوین مولکولی و حتی ژن‌های خاص در تعیین گونه استفاده شود. به هر حال، *Arthroderma benhamiae*، *Nannizzia persicolor* و *Nannizzia fulva* جزء گونه‌های نادر شناسایی شده در این مطالعه توسط روش *PCR sequencing* در شهر مشهد بودند که کمتر مطالعه‌ای در ایران این گونه‌ها را گزارش کرده‌اند. البته، ناصری و

اقلیمی بستگی دارد (۱۶). این بیماری، به دلیل مسری بودن، یک مشکل بهداشت عمومی محسوب می‌شود و سالانه، میلیون‌ها دلار جهت شناسایی و درمان افراد مبتلا به کچلی هزینه می‌شود (۱۷). از آن جایی که درمان عوامل غیر درماتوفیتی نسبت به عوامل درماتوفیتی متفاوت است، شناسایی عوامل ریشه‌شناسی این ضایعات پوستی قبل از شروع درمان، ضروری به نظر می‌رسد. همچنین، گونه‌های مختلف درماتوفیت‌ها نیز دارای الگوی درمانی متفاوت می‌باشند (۹).

از طرفی، افتراق درماتوفیت‌های انسان‌دوست از انواع حیوان‌دوست و خاک‌دوست جهت قطع زنجیره‌ی انتقال، کنترل و پیش‌گیری عفونت مهم می‌باشد (۶). در حال حاضر، جواب‌دهی در آزمایشگاه‌های قارچ‌شناسی بر اساس آزمایش مستقیم و کشت نمونه‌های بالینی است. این روش‌ها، با وجود ارزشمندی نیازمند کادر قارچ‌شناسی متبحر می‌باشند، ضمن این که این روش‌ها، بسیار متنوع و گاهی غیر دقیق هستند و درصد قابل توجهی از ایزوله‌های درماتوفیتی با هویت ناشناخته باقی می‌مانند. همچنین، به دلیل وجود گونه و تنوع‌های مختلف در داخل درماتوفیت‌ها و همچنین، گاهی رشد آهسته و عدم ثبات خصوصیات فنوتیپیک، شناسایی این قارچ‌ها با اتکا به معیارهای ناپایدار، پیچیده و دشوار است (۷-۶، ۱۸).

شناسایی درماتوفیت‌ها تا سطح گونه، از نقطه نظر تشخیص آزمایشگاهی و برای درمان هر چه بهتر و مؤثرتر بیماری، از لحاظ اپیدمیولوژی و اکولوژی به منظور درک راه‌های انتشار و پیش‌گیری از بیماری و نیز شناسایی عوامل درماتوفیتی بومی هر منطقه و در نهایت، از نقطه نظر زیست‌شناسی و تاکسونومی حایز اهمیت است.

به تازگی، محققان بر روش‌های مبتنی بر اختلافات و تشابهات مولکول‌های خاصی از *DNA* برای شناسایی قارچ‌ها متمرکز شده‌اند. بدین ترتیب، ارگانسیم مورد نظر در سطح جنس، گونه و حتی زیرگونه شناسایی می‌شود که بیشتر مطالعات مبتنی بر روش *PCR*، ژن *DNA* ریپوزومی و ژن‌های کدکننده‌ی بعضی از پروتئین‌ها به عنوان ژن هدف مورد بررسی قرار می‌گیرند (۱۱). این ژن‌ها، در تمام قارچ‌ها و به تعداد کمی بالا وجود دارند که حساسیت ردیابی آن‌ها را افزایش داده است. در حال حاضر، تعیین توالی نواحی *ITS1* و *ITS2* استاندارد طلایی شناسایی درماتوفیت‌ها در سطح گونه می‌باشد (۱۴).

در مطالعه‌ی حاضر، تعداد ۸۰ ایزوله‌ی درماتوفیتی به دست آمده از بیماران مبتلا به درماتوفیتوزیس مراجعه کننده به آزمایشگاه قارچ‌شناسی بیمارستان قائم (عج) و امام رضا (ع) مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه، ۱۰ گونه‌ی درماتوفیتی جدا شدند که این تنوع گونه‌ای، با ضریب اطمینان بسیار بالا در این حجم نمونه قابل توجه می‌باشد و با مطالعه‌ی رضایی مته‌کلانی و همکاران در تهران (۱۹) که مانند همین مطالعه با روش مولکولی و تعیین توالی ۱۰ گونه جدا

(۳۴)، چادگانی‌پور و همکاران در اصفهان (۳۵، ۲۸)، محمدی و همکاران در اصفهان (۳۶)، زینی و همکاران در تهران (۳۷) و رضائی متکلائی و همکاران (۱۹) که اولین و مهم ترین عامل کچلی ناخن را این گونه اعلام کرده اند، مطابقت دارد. در مطالعه ی حاضر، دو مورد کچلی پا دیده شد که ۲/۵ درصد موارد کچلی را تشکیل می‌داد و کمترین شیوع را در این مطالعه داشت. احتمال می‌رود شیوع کم این کچلی در این مطالعه و مطالعات مشابه مانند مطالعه ی امیدنیبا و همکاران (۳۸)، به این علت باشد که ضایعات تظاهرات بالینی شدیدی ندارند و به طور معمول، بیماران شکایت خاصی نداشته‌اند و حتی گاهی از آلودگی خود در بین انگشتان پا خبر ندارند و به پزشک مراجعه نمی‌کنند و به عنوان یک مخزن برای درماتوفیتوزیس محسوب می‌شوند. عامل کچلی پا در این مطالعه، *Trichophyton interdigitale* بود که با نتایج مطالعه ی فلاحتی و همکاران (۲۲) مطابقت دارد. در این مطالعه، ۶ مورد کچلی دست با شیوع ۷/۵ درصد مشاهده شد که این شیوع با مطالعه ی زارعی محمود آبادی در اهواز (۳۴) مطابقت داشت. در نهایت، مطالعه ی حاضر نشان داد که با استفاده از روش *PCR sequencing* می‌توان تنوع گونه‌ای درماتوفیت‌ها در یک منطقه را به خوبی تعیین کرد و از این طریق، جهت ردیابی منبع عوامل ایجاد کننده، کنترل و پیش‌گیری و اپیدمیولوژی آن‌ها اطلاعات دقیقی را کسب کرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد قارچ‌شناسی پزشکی به شماره‌ی آ-۰۹۹۹ و طرح پژوهشی با کد ۹۳۱۷۰۷ مصوب کمیته‌ی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و مؤسسه‌ی ملی توسعه‌ی تحقیقات پزشکی ایران (National Institute for Medical Research Development) یا (NIMAD) با شماره‌ی گرانت ۹۵۸۷۹۷ است. نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از مسؤولین مربوط به خاطر تصویب طرح و حمایت مالی از اجرای آن ابراز می‌دارند.

همکاران (۲۳) گونه‌ی *Nannizzia persicolor* را در شهر مشهد به روش ریخت‌شناسی گزارش کرده بودند. گونه‌ی *Nannizzia fulva* نیز در این مطالعه برای دومین بار در ایران گزارش گردید (۲۵).

از دلایل دیگری که می‌توان به وجود این تنوع گونه‌ای در مشهد اشاره کرد، مهاجرت و سفرهای زیارتی زیادی است که به این شهر صورت می‌گیرد و برخی گونه‌ها نیز به صورت نوپدید مشاهده شده‌اند. در تحقیق حاضر، شایع ترین کچلی، کچلی بدن بود که با یافته‌های مطالعات فلاحتی و همکاران در تهران (۲۲)، ناصری و همکاران در مشهد (۲۳)، *Hanumanthappa* و همکاران در هند (۲۶) و نیز *Panasiti* و همکاران در ایتالیا (۲۷) مطابقت دارد. در حالی که چادگانی‌پور و همکاران در اصفهان (۲۸-۲۹) و *Araj* و همکاران در لبنان (۳۰) کچلی سر، *Abanmi* و همکاران در عربستان سعودی (۳۱) کچلی ناخن و *Sahin* و همکاران در ترکیه (۳۲) کچلی پا را به عنوان شایع ترین کچلی گزارش کرده بودند.

در مورد کچلی سر در این تحقیق، ۶ نفر مبتلا به کچلی سر شناسایی شدند که از این تعداد، ۱ مورد اندوتریکس با عامل اتیولوژیک *Trichophyton tonsurans* و ۵ مورد اکتوتریکس با عوامل اتیولوژیک *Trichophyton interdigitale*، *Microsporum canis*، *Trichophyton tonsurans* و *Trichophyton mentagrophytes* بودند. شایع ترین فرم کچلی سر در این مطالعه، کچلی اکتوتریکس بود که با نتایج مطالعات ناصری و همکاران در مشهد (۲۳) و آیت‌اللهی موسوی در کرمان (۳۳) هم‌خوانی دارد.



در این تحقیق ۷ مورد کچلی ناخن مشاهده شد که ۸/۸ درصد موارد کچلی را تشکیل می‌دهد. در تمام این موارد، ناخن پا درگیر بود. ابتلای بیشتر ناخن‌های پا را به شرایط محیطی مناسب گرما و رطوبت ناشی از تعریق در کفش‌های محکم بسته شده می‌توان نسبت داد. *Trichophyton interdigitale*، اولین عامل اتیولوژیک این کچلی بود که با یافته‌های مطالعات زارعی محمودآبادی در اهواز

References

- de Hoog GS, Dukik K, Monod M, Packeu A, Stubbe D, Hendrickx M, et al. Toward a novel multilocus phylogenetic taxonomy for the dermatophytes. *Mycopathologia* 2017; 182(1-2): 5-31.
- Rezaei-Matekolaei A, Mirhendi H, Makimura K, de Hoog GS, Satoh K, Najafzadeh MJ, et al. Nucleotide sequence analysis of beta tubulin gene in a wide range of dermatophytes. *Med Mycol* 2014; 52(7): 674-88.
- Koksal F, Er E, Samasti M. Causative agents of superficial mycoses in Istanbul, Turkey: retrospective study. *Mycopathologia* 2009; 168(3): 117-23.
- Faggi E, Pini G, Campisi E, Bertellini C, Difonzo E, Mancianti F. Application of PCR to distinguish common species of dermatophytes. *J Clin Microbiol* 2001; 39(9): 3382-5.
- Brillowska-Dabrowska A, Saunte DM, Arendrup MC. Five-hour diagnosis of dermatophyte nail infections with specific detection of *Trichophyton rubrum*. *J Clin Microbiol* 2007; 45(4): 1200-4.
- Liu D, Pearce L, Lilley G, Coloe S, Baird R, Pedersen J. PCR identification of dermatophyte fungi *Trichophyton rubrum*, *T. soudanense* and *T. gourvilii*. *J Med Microbiol* 2002; 51(2): 117-22.
- Magill SS, Manfredi L, Swiderski A, Cohen B, Merz WG. Isolation of *Trichophyton violaceum* and *Trichophyton soudanense* in Baltimore, Maryland. *J Clin Microbiol* 2007; 45(2): 461-5.

8. Mirhendi H, Makimura K, de Hoog GS, Rezaei-Matehkolaei A, Najafzadeh MJ, Umeda Y, et al. Translation elongation factor 1-alpha gene as a potential taxonomic and identification marker in dermatophytes. *Med Mycol* 2015; 53(3): 215-24.
9. Balajee SA, Sigler L, Brandt ME. DNA and the classical way: identification of medically important molds in the 21st century. *Med Mycol* 2007; 45(6): 475-90.
10. Kanbe T, Suzuki Y, Kamiya A, Mochizuki T, Fujihira M, Kikuchi A. PCR-based identification of common dermatophyte species using primer sets specific for the DNA topoisomerase II genes. *J Dermatol Sci* 2003; 32(2): 151-61.
11. Iwen PC, Hinrichs SH, Rupp ME. Utilization of the internal transcribed spacer regions as molecular targets to detect and identify human fungal pathogens. *Med Mycol* 2002; 40(1): 87-109.
12. Graser Y, Scott J, Summerbell R. The new species concept in dermatophytes-a polyphasic approach. *Mycopathologia* 2008; 166(5-6): 239-56.
13. Rezaei-Matehkolaei A, Makimura K, Shidfar M, Zaini F, Eshraghian M, Jalalizand N, et al. Use of Single-enzyme PCR-restriction Digestion Barcode Targeting the Internal Transcribed Spacers (ITS rDNA) to Identify Dermatophyte Species. *Iran J Public Health* 2012; 41(3): 82-94.
14. Rezaei-Matehkolaei A, Makimura K, de Hoog GS, Shidfar MR, Satoh K, Najafzadeh MJ, et al. Multilocus differentiation of the related dermatophytes *Microsporum canis*, *Microsporum ferrugineum* and *Microsporum audouinii*. *J Med Microbiol* 2012; 61(Pt 1): 57-63.
15. Ninet B, Jan I, Bontems O, Lechenne B, Jousson O, Panizzon R, et al. Identification of dermatophyte species by 28S ribosomal DNA sequencing with a commercial kit. *J Clin Microbiol* 2003; 41(2): 826-30.
16. Maraki S, Nioti E, Mantadakis E, Tselentis Y. A 7-year survey of dermatophytoses in Crete, Greece. *Mycoses* 2007; 50(6): 481-4.
17. Roque HD, Vieira R, Rato S, Luz-Martins M. Specific primers for rapid detection of *Microsporum audouinii* by PCR in clinical samples. *J Clin Microbiol* 2006; 44(12): 4336-41.
18. Graser Y, Kuijpers AF, Presber W, de Hoog GS. Molecular taxonomy of the *Trichophyton rubrum* complex. *J Clin Microbiol* 2000; 38(9): 3329-36.
19. Rezaei-Matehkolaei A, Makimura K, de Hoog S, Shidfar MR, Zaini F, Eshraghian M, et al. Molecular epidemiology of dermatophytosis in Tehran, Iran, a clinical and microbial survey. *Med Mycol* 2013; 51(2): 203-7.
20. Khosravi AR, Aghamirian MR, Mahmoudi M. Dermatophytoses in Iran. *Mycoses* 1994; 37(1-2): 43-8.
21. Korstanje MJ, Staats CC. Fungal infections in the Netherlands. Prevaling fungi and pattern of infection. *Dermatology* 1995; 190(1): 39-42.
22. Falahati M, Akhlaghi L, Lari AR, Alaghebandan R. Epidemiology of dermatophytoses in an area south of Tehran, Iran. *Mycopathologia* 2003; 156(4): 279-87.
23. Naseri A, Fata A, Najafzadeh MJ, Shokri H. Surveillance of dermatophytosis in northeast of Iran (Mashhad) and review of published studies. *Mycopathologia* 2013; 176(3-4): 247-53.
24. Rezaei-Matehkolaei A, Rafiei A, Makimura K, Graser Y, Gharghani M, Sadeghi-Nejad B. Epidemiological Aspects of Dermatophytosis in Khuzestan, southwestern Iran, an Update. *Mycopathologia* 2016; 181(7-8): 547-53.
25. Nouripour-Sisakht S, Rezaei-Matehkolaei A, Abastabar M, Najafzadeh MJ, Satoh K, Ahmadi B, et al. *Microsporum fulvum*, an ignored pathogenic dermatophyte: a new clinical isolation from Iran. *Mycopathologia* 2013; 176(1-2): 157-60.
26. Hanumanthappa H, Sarojini K, Shilpashree P, Muddapur SB. Clinicomycological study of 150 cases of dermatophytosis in a tertiary care hospital in South India. *Indian J Dermatol* 2012; 57(4): 322-3.
27. Panasiti V, Devirgiliis V, Borroni RG, Mancini M, Curzio M, Rossi M, et al. Epidemiology of dermatophytic infections in Rome, Italy: a retrospective study from 2002 to 2004. *Med Mycol* 2007; 45(1): 57-60.
28. Chadeganipour M, Mohammadi R. Causative Agents of Onychomycosis: A 7-Year Study. *J Clin Lab Anal* 2016; 30(6): 1013-20.
29. Chadeganipour M, Mohammadi R, Shadzi S. A 10-Year Study of Dermatophytoses in Isfahan, Iran. *J Clin Lab Anal* 2016; 30(2): 103-7.
30. Araj GF, Racoubian ES, Daher NK. Etiologic agents of dermatophyte infection in Lebanon. *J Med Liban* 2004; 52(2): 59-63.
31. Abanmi A, Bakheshwain S, El Khizzi N, Zouman AR, Hantirah S, Al Harthi F, et al. Characteristics of superficial fungal infections in the Riyadh region of Saudi Arabia. *Int J Dermatol* 2008; 47(3): 229-35.
32. Sahin I, Oksuz S, Kaya D, Sencan I, Cetinkaya R. Dermatophytes in the rural area of Duzce, Turkey. *Mycoses* 2004; 47(11-12): 470-4.
33. Ayetollahi Mosavi SA, Safizadeh H, Hadizadeh S. Epidemiology of dermatophytosis in patients referred to the medical mycology laboratory of Afzalipoor Faculty of Medicine in Kerman in 2007-2011. *Dermatol Cosmet* 2012; 3(2): 114-23. [In Persian].
34. Mahmoudabadi AZ. A study of dermatophytosis in South West of Iran (Ahwaz). *Mycopathologia* 2005; 160(1): 21-4.
35. Chadeganipour M, Nilipour S, Ahmadi G. Study of onychomycosis in Isfahan, Iran. *Mycoses* 2010; 53(2): 153-7.
36. Mohammadi R, Abastabar M, Mirhendi H, Badali H, Shadzi S, Chadeganipour M, et al. Use of restriction fragment length polymorphism to rapidly identify dermatophyte species related to dermatophytosis. *Jundishapur J Microbiol* 2015; 8(6): e17296.
37. Zaini F, Mahmoudi M, Mehbod A, Kordbacheh P, Safara M. Fungal nail infections in Tehran, Iran. *Iran J Public Health* 2009; 38(3): 46-53.
38. Omidynia E, Farshchian M, Sadjjadi M, Zamanian A, Rashidpouraei R. A study of dermatophytoses in Hamadan, the governmentship of West Iran. *Mycopathologia* 1996; 133(1): 9-13.

Identification of Dermatophytosis Agents in Mashhad, Iran, by Using Polymerase Chain Reaction Sequencing (PCR Sequencing) Method

Raheleh Nejati-Hoseini¹, Hossein Zarrinfar², Mahmoud Parian¹, Saeid Parham¹, Abdolmajid Fata³, Ali Rezaei-Matehkolaei⁴, Mohammad Javad Najafzadeh⁵

Original Article

Abstract

Background: Dermatophytes are a group of fungi that attack keratinous tissues of the skin, hair, and nail in humans and animals, and cause infections called dermatophytosis (tinea). Since identification of pathogenic fungi at the species level is essential for the detection of the source, control and prevention, and identifying epidemiology of infection, it is necessary to use specific and sensitive diagnostic methods to identify the causes of dermatophytosis.

Methods: The clinical samples (skin, nail, and hair) of patients with dermatophytosis in Mashhad City, Iran, were cultured in Mycosyl Agar culture media, and the DNA of obtained dermatophyte colonies were extracted by specific kit. The internal transcribed spacer (ITS) gene was amplified and sequenced by ITS1, ITS4 primers. Finally, the sequencing results were analyzed using SeqMan software, and were compared with the data of the global genbank.

Findings: In this study, 80 dermatophyte isolates were sequenced, which included 9 dermatophyte species as 23 (28.8%) *Trichophyton* (T.) interdigital, 18 (22.5%) *T. tonsurans*, 10 (12.5%) *Epidermophyton floccosum*, 10 (12.5%) of *T. mentagrophytes*, 8 (10%) *Microsporum canis*, 4 (5%) *T. rubrum*, 4 (5%) *T. benhamiae*, 2 (2.5%) *Nannizzia* (N.) *fulvum*, 1 (1.2%) *N. persicolor*.

Conclusion: According to report the rare species of dermatophytes in this study, the use of molecular methods such as sequencing of the ITS gene can determine the diversity of dermatophytes in a region more precisely than morphological methods.

Keywords: Dermatophytosis, DNA sequencing, Iran

Citation: Nejati-Hoseini R, Zarrinfar H, Parian M, Parham S, Fata A, Rezaei-Matehkolaei A, et al. **Identification of Dermatophytosis Agents in Mashhad, Iran, by Using Polymerase Chain Reaction Sequencing (PCR Sequencing) Method.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(520): 256-62.

1- Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Assistant Professor, Allergy Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Professor, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Associate Professor, Department of Medical Mycology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

5- Associate Professor, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Corresponding Author: Mohammad Javad Najafzadeh, Email: najafzadehmj@mums.ac.ir

ارزیابی سطح مالون دی‌آلدئید در حضور سیالیک اسید در آستروگلیای انسانی

رحیم مرادی^۱، زهرا ناظری^۱، شیرین عزیزی دوست^۲، مریم چراغ‌زاده^۳، علیرضا خیراله^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سیالیک اسید در غشای سلولی همه‌ی مهره‌داران وجود دارد و میزان آن در مغز انسان، نسبت به سایر بافت‌ها بیشتر است. مطالعات نشان داده‌اند که علاوه بر استرس‌های اکسیداتیو، افزایش میزان سیالیک اسید نیز می‌تواند زمینه‌ساز بروز بیماری‌های عصبی نظیر بیماری آلزایمر شود. از این رو، مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی اثر سیالیک اسید بر میزان مالون دی‌آلدئید (MDA یا Malondialdehyde) که محصول پراکسیداسیون لیپیدی می‌باشد، در آستروگلیای انسانی طراحی و اجرا گردید.

روش‌ها: آستروگلیای انسانی در محیط Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) حاوی ۱۰ درصد Fetal bovine serum (FBS) کشت داده و سلول‌ها با غلظت‌های مختلف سیالیک اسید تیمار شدند. میزان MDA تولید شده با استفاده از روش تیوباریتوریک اسید اندازه‌گیری شد و نتایج حاصل با استفاده از نرم‌افزار SPSS واکاوی گردید.

یافته‌ها: تولید MDA در سلول‌های تیمار شده با غلظت‌های ۲۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر سیالیک اسید نسبت به گروه شاهد به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافت. همچنین، در غلظت ۲۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر سیالیک اسید در زمان‌های ۱۲، ۱۶ و ۲۴ ساعت نسبت به گروه شاهد افزایش معنی‌داری مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: مطالعات زیادی در ارتباط با بیماری‌های عصبی انجام شده است، اما با این وجود، مکانیسم ایجاد آن‌ها هنوز به طور کامل مشخص نشده است. با توجه به نقش سیالیک اسید در ایجاد التهاب، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که سیالیک اسید با ایجاد شرایط پاتولوژیک و استرس اکسیداتیو، به احتمال زیاد موجب افزایش MDA می‌شود که در بروز بیماری‌های عصبی همانند بیماری آلزایمر مؤثر می‌باشد. نقش سیالیک اسید و اثرات آن نیازمند مطالعات بیشتری است.

واژگان کلیدی: سیالیک اسید، استرس اکسیداتیو، مالون دی‌آلدئید، آستروگلیای انسانی

ارجاع: مرادی رحیم، ناظری زهرا، عزیزی دوست شیرین، چراغ‌زاده مریم، خیراله علیرضا. ارزیابی سطح مالون دی‌آلدئید در حضور سیالیک اسید در

آستروگلیای انسانی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۰): ۲۶۹-۲۶۳

مقدمه

پلی‌ساکاریدها متصل می‌شوند. نخستین بار توسط بیوشیمیست سوئدی به نام Gunner Blix در سال ۱۹۵۲ مطرح شد و بالاترین میزان آن در سطح غشای سلول‌های مغز انسان به ویژه در غشای نورون‌ها، سلول‌های گلیا و آستروسیت‌ها وجود دارد (۱). سیالیک اسید، همچنین در موارد متعددی نظیر نقل و انتقالات عصبی، ساختار گانگلیوزیدها، پلی‌سیالیک‌ها و همچنین، در فرایندهای سیناپتوز و شکل گرفتن حافظه ایفای نقش می‌کند (۲-۳).

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که سهم قابل توجهی از سیالوگلیکان‌های مغز متعلق به دو دسته‌ی گانگلیوزیدها و پلی‌سیالیک

سیالیک اسید یا N-Acetylneuraminic acid (NANA)، یکی از مشتقات استیل نورامینیک اسید می‌باشد که به طور گسترده در بافت‌ها و مایعات بدن پستانداران حضور دارد. این ترکیب، اغلب به شکل‌های متصل به پروتئین و متصل به لیپید دیده می‌شود و تنها مقدار ناچیزی از آن به فرم آزاد وجود دارد. سیالیک اسیدها، منوساکاریدهایی ۹ کربنه هستند که به ان-استیل گالاکتوز آمین، گالاکتوز و یا دیگر سیالیک اسیدهای واقع در بخش انتهایی زنجیره‌ی کربوهیدراتی گلیکوپروتئین، گلیکولیپیدها، الیگوساکاریدها و

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران

۲- دانشجوی دکتری، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران

۳- استادیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران

۴- دانشیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران

Email: akheirollah@ajums.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: علیرضا خیراله

در تغییرپذیری غشای سلول‌ها و سمیت عصبی ناشناخته مانده است (۱۲). طبق فرضیه‌ی اکسیداتیو، نشانگرهای استرس اکسیداتیو حتی می‌توانند زودتر از تغییرات پاتولوژیکی در بیماری آلزایمر دیده شوند. مطالعات زیادی در انسان و حیوانات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که استرس‌های اکسیداتیو به عنوان عامل پیش برنده در پاتوژنز برخی بیماری‌های تحلیل برنده‌ی معمول نظیر نوروپاتی‌ها، بیماری آلزایمر، دیابت نوع ۲، سرطان و فرایندهایی همچون پیری محسوب می‌شوند (۱۳-۱۵).

مطالعه‌ی دیگری نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو در محیط سلولی منجر به تشکیل لیپید پراکسیدهای ناپایدار و واکنشگر می‌شود. تجزیه‌ی پراکسیدهای ناپایدار و مشتق شده از اسیدهای چرب غیر اشباع منجر به تشکیل MDA می‌شود (۷). غلظت دقیق MDA با کروماتوگرافی تعیین می‌شود. همچنین، می‌توان میزان MDA را با روش کلرومتری و بر اساس واکنش با اسید تیوباریتوریک اندازه‌گیری نمود (۱۶).

با توجه به نقش استرس اکسیداتیو در پاتولوژی بیماری‌های نورودژنراتیو و همچنین، اهمیت سیالیک اسید، مطالعات در زمینه‌ی سیالیک اسید و پوشش‌های قندی سطح سلول و اثرات آن‌ها بر سیستم‌های بیولوژیکی و تغییرات آن‌ها در بیماری‌های مختلف نظیر بیماری‌های عصبی محدود می‌باشد. از این رو، هدف اصلی از انجام این مطالعه، بررسی تغییرات میزان MDA به عنوان یکی از شاخص‌های استرس اکسیداتیو و محصول نهایی پراکسیداسیون لیپیدی، در آستروگلیای انسانی تیمار شده با غلظت‌های مختلف سیالیک اسید بود. با این امید که بتوان گامی در جهت روشن شدن مکانیسم‌های بروز و پیش‌روی این دسته از بیماری‌ها برداشت.

روش‌ها

مواد: در این مطالعه، پودر سیالیک اسید (A0812)، آنتی‌بیوتیک‌های Pen-strep, Amphotericin A241 و تیوباریتوریک اسید از شرکت Sigma, Fetal bovine serum (FBS) از شرکت Gibco و همچنین، محیط کشت سلولی Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)، آنزیم Trypsin/Ethylendiaminetetraacetic acid (Trypsin/EDTA) از شرکت Bio-idea و رده‌ی سلولی آستروگلیای انسانی از مؤسسه‌ی پاستور ایران (NCBI Code:C118) خریداری شدند.

کشت سلول: طی مطالعه‌ی پایه‌ای و تجربی (آزمایشگاهی)، به بررسی ارتباط بین میزان تولید MDA در حضور غلظت‌های مختلف سیالیک اسید پرداخته شد. رده‌ی سلولی مورد استفاده در این آزمایش، رده‌ی سلولی آستروگلیای انسانی (NCBI Code:C118) بود. سلول‌های مورد بررسی جزء سلول‌های چسبنده به سطح هستند.

اسیدها هستند. گانگلیوزیدها، به طور گسترده‌ای حاوی سیالیک اسید در ترکیب خود می‌باشند که به مقدار فراوان در مغز یافت می‌شوند و در متابولیسم آکسون و میلین، ثبات آکسون، بازسازی و تحریک پذیری سلول‌های عصبی نقش مهمی دارند. این ترکیبات، در افراد سالم در مقایسه با بیماران درگیر اختلالات عصبی به مقدار ناچیز در سرم و یا بافت مغز دیده می‌شود، اما در مطالعات مختلفی گزارش شده است که به دنبال آسیب و التهاب مغزی، این ترکیبات افزایش نشان می‌دهد و همچنین، شواهدی وجود دارد که این ترکیبات، در بیماری‌های نورودژنراتیو التهابی نظیر بیماری آلزایمر نقش دارند (۶-۴).

استرس اکسیداتیو ناشی از عدم ظرفیت آنتی‌اکسیدانی است که با افزایش تولید رادیکال آزاد همراه می‌باشد. دو نوع دفاع آنتی‌اکسیدانی آنزیمی و غیر آنزیمی وجود دارد که دفاع آنتی‌اکسیدانی آنزیمی شامل سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوکاتایون پراکسیداز و گلوکاتایون ردوکتاز و دفاع آنتی‌اکسیدانی غیر آنزیمی مشتمل بر مولکول‌های کوچک نظیر ویتامین E، اسکوربات و گلوکاتایون می‌باشد (۷).

شرایط استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی، باعث بروز و پیشرفت بیماری‌های نورودژنراتیو می‌شود. یکی از محصولات تولید شده تحت شرایط اکسیداتیو، آلدئیدها می‌باشد که گفته می‌شود در بدن طی واکنش با پروتئین‌ها، DNA و لیپیدها با ایجاد سمیت سبب بروز پاسخ‌های بیولوژیکی و پاتولوژیکی می‌شوند. همچنین، شواهد حاکی از اختلال در تعادل اکسیداسیون- احیا در مغز بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر می‌باشد (۸-۹).

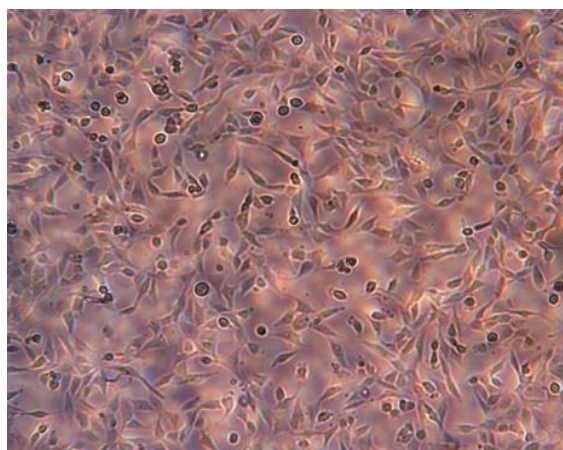
افزایش تولید رادیکال‌های آزاد، باعث تخریب اکسیداسیونی سلولی اسیدهای چرب با چند پیوند دوگانه‌ی موجود در ساختمان غشای سلولی می‌گردد و به عنوان پراکسیداسیون لیپید شناخته می‌شود. چنانچه این تخریب اکسیداسیونی شروع شود و به طور زنجیروار ادامه پیدا کند، MDA تولید می‌شود. همچنین، افزایش سطح مالون دی آلدئید باعث تخریب و آسیب سلولی می‌شود (۱۰).

مطالعات متعدد نشان می‌دهند که ایجاد پلاک‌های بتا-آمیلوئید، موجب القای استرس اکسیداتیو در سیستم عصبی مرکزی می‌شود. همچنین، مطالعه‌ی افرا مبتلا به بیماری آلزایمر، نشان می‌دهد که نشانگرهای استرس اکسیداتیو در خون این بیماران نسبت به افراد سالم افزایش معنی‌دار و چشم‌گیری دارد. این نشانگرها، شامل مالون دی آلدئید، آلبومین اکسیده و پروتئین‌های کربونیل‌ه می‌باشند (۱۱). همچنین، مطالعات دیگر نشان می‌دهند که آسیب اکسیداتیو می‌تواند از طریق افزایش نفوذپذیری غشای سلول عصبی به یون کلسیم و سایر یون‌های دو ظرفیتی دیگر، تجمع کلسیم را در داخل سلول عصبی القا کند و از این طریق، منجر به سمیت عصبی و در نتیجه، اختلال در عملکرد سلول گردد. اگر چه مکانیسم‌های مولکولی درگیر

نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) شدند و با استفاده از آزمون One-way ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey مورد واکاوی قرار گرفتند. نتایج بررسی آماری به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شد و $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

الف: کشت آستروگلیای انسانی: سلول‌های آستروگلیای انسانی در شرایط پیش‌گفته کشت داده شدند و پس از ۲۴ ساعت، سلول‌ها با میکروسکوپ معکوس مورد ارزیابی قرار گرفتند. تصویر کشت این سلول‌ها بعد از ۲۴ ساعت در شکل ۱ آمده است.



شکل ۱. سلول‌های آستروگلیای انسانی بعد از ۲۴ ساعت کشت سلولی (بزرگ‌نمایی ۱۰×)

ب- MDA تولید شده پس از تیمار با غلظت‌های مختلف

سیالیک اسید: نتایج حاصل از تیمار آستروگلیای انسانی با غلظت‌های مختلف سیالیک اسید، روند افزایشی مقدار MDA را در تمامی غلظت‌ها نشان داده است، اما این افزایش مقدار در غلظت‌های ۲۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر از سیالیک اسید در مقایسه با گروه شاهد از لحاظ آماری معنی‌دار بود. این افزایش در غلظت ۵۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر به بیش از دو برابر ($P < 0/01$) و در نهایت، در غلظت ۱۰۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر به بیش از سه برابر ($P < 0/001$) در مقایسه با گروه شاهد از لحاظ آماری رسید که می‌تواند ناشی از به هم خوردن تعادل سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی باشد (شکل ۲).

ج) میزان MDA تولید شده وابسته به زمان: میزان MDA

تولید شده در تیمار سلول‌ها با غلظت ۲۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر سیالیک اسید در شرایط وابسته به زمان، در زمان‌های مختلف

رده‌ی سلولی مورد نظر در محیط کشت DMEM (Low glucose) FBS ۱۰ درصد، استرپتومایسین، پنی‌سیلین و آمفوتریسین ۱ درصد در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، ۵ درصد CO_2 و میزان رطوبت ۹۵ درصد، در فلاسک‌های ۷۵ سی‌سی کشت و انکوبه شد. تعویض محیط سلول‌ها، هر ۳ روز یک بار انجام شد.

همچنین، جهت پاساژ سلولی، از آنزیم T rypsin/EDTA ۰/۰۱ درصد استفاده شد. در ادامه، شمارش سلولی انجام گرفت و تعداد مشخصی از سلول‌ها، به ازای هر پتری دیش با شعاع ۷ سانتی‌متر، ۳-۲/۵ میلیون سلول، جهت تیمار کردن گروه‌های مختلف با غلظت‌های ۲۰، ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر سیالیک اسید، در نظر گرفته شد. پس از رسیدن سلول‌ها به تراکم مناسب ۷۵ درصد، سلول‌ها به مدت ۲۴ ساعت تیمار شدند. جهت آماده‌سازی پودر سیالیک اسید، از محیط کشت DMEM به عنوان حلال استفاده گردید (۱۷). جهت تیمار سلول‌ها در بازه‌های زمانی مختلف ۳۰ دقیقه، ۱، ۶، ۱۲، ۱۶ و ۲۴ ساعت از غلظت ۲۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر سیالیک اسید استفاده شد. بعد از مدت زمان ۲۴ ساعت از تیمار سلول‌ها جهت بررسی میزان MDA محیط کشت سلول‌ها جمع‌آوری و برای اندازه‌گیری MDA استفاده شد. یک گروه سلولی تیمار شده با محیط DMEM فاقد سیالیک اسید نیز به عنوان شاهد مطالعه در نظر گرفته شد. همچنین، غلظت‌های مورد استفاده بر اساس تعیین میزان زیست‌پذیری سلول‌های تیمار شده با سیالیک اسید طبق مطالعات پیشین انجام شده توسط این گروه انتخاب گردید (۱۸). همچنین، آزمایش‌ها به صورت سه بار تکرار انجام شد.

اندازه‌گیری میزان MDA به روش TBA: اساس این روش،

واکنش Thiobarbituric acid (TBA) با لیپدهای پراکسیده می‌باشد. این اسید، مولکول‌های لیپیدی را در MDA می‌شکند و سپس، MDA با TBA واکنش می‌دهد و ترکیبی آزاد می‌شود که با روش اسپکتروفتومتری قابل اندازه‌گیری است. جهت اندازه‌گیری میزان MDA پس از گذشت مدت زمان ۲۴ ساعت تیمار سلول‌ها، محیط کشت رویی سلول‌ها جمع‌آوری شد. در ادامه، به ۴۵۰ میکرولیتر از محیط کشت جمع‌آوری شده، تری‌کلرواستیک اسید ۲۰ درصد اضافه شد و به مدت ۱۵ دقیقه در دور ۲۰۰۰ g سانتریفیوژ گردید. آن گاه، به محلول رویی، ۱۷۰ میکرولیتر از محلول TBA ۰/۱۲ مولار و تریس ۰/۲۶ مولار با pH معادل ۷، اضافه گردید و نمونه‌های مورد نظر در دمای ۹۰-۱۰۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه قرار داده شدند. پس از آن، نمونه‌ها به سرعت سرد شدند و جذب نوری آن‌ها در طول موج ۵۳۲ نانومتر با استفاده از اسپکترومتر خوانده شد (۱۹).

واکاوای آماری داده‌ها: در این مطالعه، داده‌ها وارد نرم‌افزار SPSS

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد که میزان MDA در گروه‌های مختلف تحت تیمار با سیالیک اسید در مقایسه با گروه شاهد، افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد که می‌تواند شاهدهی برای ایجاد استرس اکسیداتیو و در نتیجه، القای پراکسیداسیون لیپیدی در اثر افزایش غلظت سیالیک اسید باشد.

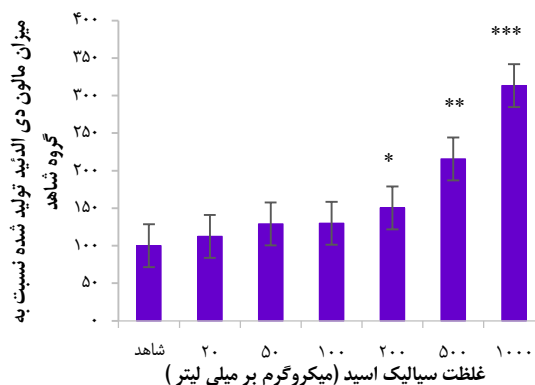
مطالعات متعددی نشان داده‌اند که سیالیک اسید، نقش‌های متعددی در اعمال سلولی در مغز ایفا می‌کند که از جمله‌ی آن‌ها، می‌توان به نقش در اتصال سلولی، متابولیسم آکسون و میلین، ثبات آکسون‌ها، بازسازی و تحریک پذیری سلول‌های عصبی، پلاستیسیتهی و بلوغ مغز اشاره کرد. همچنین، مشخص شده است که میزان این قند نه‌کربنه در بیماری‌های نورودژنراتیو افزایش قابل‌ملاحظه‌ای دارد (۱). بررسی بافت هیپوکامپ افراد مبتلا به بیماری آلزایمر، افزایش بیان نشانگرهای نورودژنراتیو مانند CD33 یا PSA-NCAM را که از مشتقات سیالیک اسید می‌باشند، نشان می‌دهد که به نظر می‌رسد با شدت بیماری ارتباط مستقیمی دارد (۲۰).

تغییرات ترکیباتی که حاوی سیالیک اسید در ساختار خود می‌باشند، در سرطان و بیماری‌های التهابی و بعد از قرار گرفتن در معرض عوامل نورودژنراتیو مانند استرس، فلزات سنگین، اتانول و مواد مخدر مشخص شده است که به دنبال آن، عدم تعادل نوروترانسمیترها و التهاب عصبی ایجاد می‌شود (۲۱-۲۲).

نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر نشان داد در تیمار آستروگلیاها با غلظت ۵۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر از سیالیک اسید، میزان MDA تولید شده نسبت به گروه شاهد، افزایش چشم‌گیر دو برابری دارد و در غلظت ۱۰۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر، میزان آن به بیش از سه برابر در مقایسه با گروه شاهد رسید. اگر چه مکانیسم دقیق سمیت ناشی از چگونگی اثر سیالیک اسید بر افزایش MDA نامشخص می‌باشد، اما مطالعه‌ی حاضر نشان دهنده‌ی این امر است که سیالیک اسید با القای پراکسیداسیون لیپیدی، باعث افزایش تولید MDA شده است. این نتایج، هم‌راستا با پژوهش Palmer و Burns می‌باشد که به بررسی بیماری آلزایمر و ارتباط آن با استرس اکسیداتیو پرداختند و نشان دادند که مقادیر قابل توجهی از MDA که محصول پراکسیداسیون لیپید می‌باشد، در مغز افراد مبتلا به AD تولید می‌شود (۲۳).

تجمع پپتید آمیلوئید بتا و عدم تعادل در تولید و پاک‌سازی آن، از شاخصه‌های اصلی بیماری آلزایمر می‌باشد که این ترکیب، از طریق مهار آنزیم‌های اصلی میتوکندریایی مانند سیتوکروم C اکسیداز و آنزیم‌های کلیدی چرخه‌ی کربس مانند آلفا-کتوگلو تارات و پیرووات دهیدروژناز، می‌تواند اثر سمی بر روی عملکرد میتوکندری‌ها داشته باشد که منجر به اختلال در مکانیسم انتقال الکترونی، ساخت آدنوزین تری‌فسفات (Adenosine triphosphate یا ATP) و متابولیسم

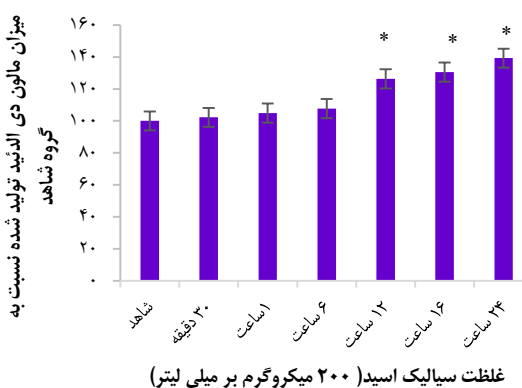
۳۰ دقیقه، ۱ و ۶ ساعت نسبت به گروه شاهد تغییر معنی‌داری نشان نداد، اما در زمان‌های ۱۲، ۱۶ و ۲۴ ساعت تیمار با سیالیک اسید در مقایسه با گروه شاهد مقدار تولید MDA افزایش معنی‌داری نشان داد ($P < 0/050$) که می‌تواند نشان دهنده‌ی افزایش پراکسیداسیون لیپیدی باشد (شکل ۳).



شکل ۲. تغییرات میزان Malondialdehyde (MDA) در آستروگلیای انسانی تیمار شده با سیالیک اسید. نتایج نشان داد که مقدار MDA در غلظت‌های مختلف ۲۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر از سیالیک اسید، به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد افزایش یافت ($P < 0/050$).

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، MDA به عنوان یکی از محصولات ناشی از پراکسیداسیون لیپیدی در محیط کشت آستروگلیا تیمار شده با سیالیک اسید اندازه‌گیری شد.



شکل ۳. تغییرات میزان Malondialdehyde (MDA) تولید شده در آستروسیت‌های تیمار شده با غلظت ۲۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر سیالیک اسید در زمان‌های ۳۰ دقیقه، ۱، ۶، ۱۲، ۱۶ و ۲۴ ساعت. واکاوی داده‌های حاصل نشان داد که در زمان‌های ۱۲، ۱۶ و ۲۴ ساعت، مقدار تولید MDA نسبت به گروه شاهد افزایش معنی‌داری یافت ($P < 0/050$).

سلول‌های عصبی شود؛ همان‌گونه که افزایش گانگلیوزیدها و پلی‌سیالیک‌ها، سبب سمیت عصبی و باعث به هم خوردن سیستم اکسیداتیو می‌شود. البته، برای اثبات این فرضیات پژوهش‌های بیشتر و مطالعه‌ی مسیرهای سیگنالینگ درگیر در فرایندهای التهابی ضروری می‌باشد که مطابق با مطالعه‌ی حاضر، افزایش میزان سیالیک اسید می‌تواند این مسیرها را فعال کند و در نهایت، تولید MDA افزایش می‌یابد.

در مطالعه‌ی مرتبطی، سیالیت شدن آمیلوئید بتا توسط گانگلیوزیدها، مشاهده شد تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی و آمیلوئیدونسیس افزایش و در نتیجه، پاک‌سازی و تجزیه‌ی آمیلوئید بتا کاهش می‌یابد و همان‌گونه که این تجمع و عدم پاک‌سازی آمیلوئید بتا با التهاب همراه می‌باشد (۲۷)، می‌تواند سبب اختلال در زنجیره‌ی انتقال الکترونی، تولید ATP و متابولیسم اکسیژن گردد. یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که احتمال می‌رود سیالیک اسید با بر هم زدن تعادل سیستم‌های اکسیداتیو/آنتی‌اکسیداتیو، موجب افزایش استرس اکسیداتیو شود و که این افزایش، یکی از شاخص‌های بیماری‌های نورودژنراتیو می‌باشد. هر چند که نقش‌های سیالیک اسید و اثرات آن بر مکانیسم‌های داخل سلولی و چگونگی افزایش MDA، نیاز به مطالعات بیشتری دارد. پیشنهاد می‌شود کنترل سطوح سیالیک اسید و یا گانگلیوزیدها، می‌تواند روش درمانی قوی در انواع بیماری‌های نورودژنراتیو باشد. هر چند بررسی میزان و اثرات سیالیک اسید در شناخت این بیماری‌ها که همچنان ناشناخته‌اند، مفید خواهد بود.

تشکر و قدردانی

این مقاله‌ی پژوهشی، بخشی از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی با شماره‌ی طرح CMRC-9703 و کد اخلاق IR.AJUMS.REC.1397.127 می‌باشد که با حمایت مالی کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی و معاونت توسعه‌ی پژوهش و فن‌آوری تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز در گروه بیوشیمی بالینی دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی اهواز انجام شده است. از همه‌ی کسانی که در انجام این طرح همکاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

اکسیژن گردد. به دنبال این فرایندها، میزان رادیکال‌های آزاد سوپر اکسید و پراکسید هیدروژن افزایش می‌یابد و استرس اکسیداتیو ایجاد می‌گردد (۲۴). همچنین، با توجه به پژوهش‌های انجام شده، مشخص شده است که افزایش گانگلیوزیدها و پلی‌سیالیک اسید در مغز، می‌تواند یکی از چندین علل ایجاد اختلال در مسیرهای مولکولی گسترش بیماری‌های نورودژنراتیو مختلف باشد. در میان این عوامل متعدد، می‌توان به تأثیر احتمالی آن‌ها بر سیتوکاین‌ها، کیموکاین‌ها، پروستاگلاندین‌ها، Reactive oxygen species (ROS) و نیز از همه جالب‌تر MicroRNAs (miRs) اشاره کرد (۲۵).

یافته‌های مطالعه‌ی Sohn و همکاران با بررسی ارتباط بین گانگلیوزیدها و مرگ سلول‌های عصبی، نشان داد که افزایش گانگلیوزید GM3 باعث افزایش ROS و رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌گردد. در نهایت، گزارش کردند که گانگلیوزیدها با اثر احتمالی بر لیپواکسیژنازاها و سیتوکروم و همچنین، با تأثیر احتمالی بر مسیر سیگنالینگ گوانوزین مونوفسفات حلقوی (Cyclic guanosine monophosphate یا cGMP) مرگ سلول‌های عصبی را القا می‌کنند (۲۶).

تاکنون مطالعه‌ای در ارتباط با اثر سیالیک اسید و نقش آن در ایجاد استرس اکسیداتیو و تولید محصولات پراکسیداسیون لیپیدی انجام نگرفته است. بدین منظور، در مطالعه‌ی حاضر ارزیابی سطح MDA به عنوان یکی از محصولات ناشی از پراکسیداسیون لیپیدی و شاخص‌های استرس اکسیداتیو اندازه‌گیری شد. به طور کلی، در مطالعه‌ی حاضر، مشاهده شد زمانی که سلول‌ها در معرض دزهای مختلف سیالیک اسید قرار می‌گیرند، میزان MDA درون سلولی در غلظت‌های ۲۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر از سیالیک اسید نسبت به گروه شاهد افزایش معنی‌داری نشان می‌دهد ($P < 0.001$). همچنین، در غلظت ۲۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر سیالیک اسید در بازه‌های زمانی مختلف، در زمان‌های ۱۲، ۱۶ و ۲۴ ساعت میزان MDA در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی‌دار آماری نشان داد ($P < 0.05$). بنابراین، با توجه به یافته‌های مطالعه‌ی حاضر احتمال می‌رود که حضور سیالیک اسید با القای تولید هر چه بیشتر سیتوکاین‌ها و سایر مولکول‌های التهابی، موجب نفوذپذیری هر چه بیشتر غشای

References

1. Wang B, Brand-Miller J. The role and potential of sialic acid in human nutrition. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(11): 1351-69.
2. Schnaar RL, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H. Sialic acids in the brain: Gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration. *Physiol Rev* 2014; 94(2): 461-518.
3. Rahmann H. Brain gangliosides and memory formation. *Behav Brain Res* 1995; 66(1): 105-16.
4. Guzel M, Kontas Askar T, Kay G, Atakisi E, Avcı G. Serum sialic acids, total antioxidant capacity, and adenosine deaminase activity in cattle with theileriosis and anaplasmosis. *Bull Vet Inst Pulawy* 2008; 52(2): 227-30.
5. Cıtil M, Gunes V, Karapehlivan M, Atalan G, Maraslı S. Evaluation of serum sialic acid as an inflammation marker in cattle with traumatic reticulo

- peritonitis. *Rev Med Vet* 2004; 155(7): 389-92.
6. Yapar K, Kart A, Karapehlivan M, Cital M. Dose-dependent effects of L-carnitine on blood sialic acid, MDA and GSH concentrations in BALB/c mice. *Acta Vet* 2007; 57(4): 321-7.
 7. Davignon J, Jacob RF, Mason RP. The antioxidant effects of statins. *Coron Artery Dis* 2004; 15(5): 251-8.
 8. Martin MG, Perga S, Trovo L, Rasola A, Holm P, Rantamaki T, et al. Cholesterol loss enhances TrkB signaling in hippocampal neurons aging in vitro. *Mol Biol Cell* 2008; 19(5): 2101-12.
 9. Nazeri Z, Azizidoost S, Cheraghzadeh M, Sepiani B, Kheirollah A. The effect of 24-hydroxy cholesterol on production of reactive oxygen species (ROS) in cultured astrocytes treated by beta amyloid. *J Isfahan Med Sch* 2018; 36(482): 607-13. [In Persian].
 10. Rosen P, Du X, Tschope D. Role of oxygen derived radicals for vascular dysfunction in the diabetic heart: prevention by alpha-tocopherol? *Mol Cell Biochem* 1998; 188(1-2): 103-11.
 11. Greilberger J, Koidl C, Greilberger M, Lamprecht M, Schroecksadel K, Leblhuber F, et al. Malondialdehyde, carbonyl proteins and albumin-disulphide as useful oxidative markers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Free Radic Res* 2008; 42(7): 633-8.
 12. Perry G, Wang X, Smith M, Zhu X. Mitochondrial abnormalities in alzheimer disease. *Microscopy and Microanalysis Microsc Microanal* 2011; 17(S2): 200-1.
 13. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad Med J* 2003; 79(930): 195-9.
 14. Engin KN, Yemisci B, Yigit U, Agachan A, Coskun C. Variability of serum oxidative stress biomarkers relative to biochemical data and clinical parameters of glaucoma patients. *Mol Vis* 2010; 16: 1260-71.
 15. Strzyzewski KW, Piorunska-Stolzmann M, Majewski W, Kasprzak M, Strzyzewski W. Effect of surgical treatment on lipid peroxidation parameters and antioxidant status in the serum of patients with peripheral arterial disease. *Dis Markers* 2013; 35(6): 647-52.
 16. Tug T, Karatas F, Terzi SM. Antioxidant vitamins (A, C and E) and malondialdehyde levels in acute exacerbation and stable periods of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Invest Med* 2004; 27(3): 123-8.
 17. Ito J, Nagayasu Y, Lu R, Kheirollah A, Hayashi M, Yokoyama S. Astrocytes produce and secrete FGF-1, which promotes the production of apoE-HDL in a manner of autocrine action. *J Lipid Res* 2005; 46(4): 679-86.
 18. Cheraghzadeh M, Azizidoost S, Nazeri Z, Saremi S, Galehdari H, Kheirollah A. The effect of sialic acid on viability and growth of mice astrocytes and human astroglia cells. *J Isfahan Med Sch* 2018; 36(472): 264-9. [In Persian].
 19. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1978; 52: 302-10.
 20. Varki A, Gagneux P. Multifarious roles of sialic acids in immunity. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1253: 16-36.
 21. Sawada M. Neuroprotective and toxic changes in microglia in neurodegenerative disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15(Suppl 1): S39-S41.
 22. Schauer R. Sialic acids as regulators of molecular and cellular interactions. *Curr Opin Struct Biol* 2009; 19(5): 507-14.
 23. Palmer AM, Burns MA. Selective increase in lipid peroxidation in the inferior temporal cortex in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1994; 645(1-2): 338-42.
 24. Babri S, Mohaddes G, Feizi I, Mohammadnia A, Niapour A, Alihemmati A, et al. Effect of troxerutin on synaptic plasticity of hippocampal dentate gyrus neurons in a beta-amyloid model of Alzheimers disease: an electrophysiological study. *Eur J Pharmacol* 2014; 732: 19-25.
 25. Ekdahl CT, Kokaia Z, Lindvall O. Brain inflammation and adult neurogenesis: the dual role of microglia. *Neuroscience* 2009; 158(3): 1021-9.
 26. Sohn H, Kim YS, Kim HT, Kim CH, Cho EW, Kang HY, et al. Ganglioside GM3 is involved in neuronal cell death. *FASEB J* 2006; 20(8): 1248-50.
 27. Yanagisawa K, Odaka A, Suzuki N, Ihara Y. GM1 ganglioside-bound amyloid beta-protein (A beta): a possible form of preamyloid in Alzheimer's disease. *Nat Med* 1995; 1(10): 1062-6.

Evaluating the Level of Malondialdehyde (MDA) in Sialic Acid-Treated Human Astroglia

Rahim Moradi¹, Zahra Nazeri¹, Shirin Azizidoost², Maryam Cheraghzadeh³, Alireza Kheirollah⁴

Original Article

Abstract

Background: Sialic acid (SA) is presented in all cells membrane of vertebrates, and its level in the human brain is much higher than other body tissues. Studies have shown that, in addition to oxidative stress, increasing the amount of SA can also lead to the development of neurological diseases including Alzheimer's disease. Therefore, the present study was designed to evaluate the effect of SA on malondialdehyde (MDA) production levels, as a lipid peroxidation product, in human astroglia.

Methods: The human astroglia were cultured in Dulbecco's Modified Eagle's medium (DMEM) with 10% fetal bovine serum (FBS), and cells were treated with different doses of SA. MDA was measured using thiobarbituric acid (TBA) protocol, and the results were analyzed using SPSS software.

Findings: The production of MDA in treated cells with 200, 500, and 1000 µg/ml of SA significantly increased compared to the control group. It also significantly increased when the cells were treated with 200 µg/ml of SA at 12, 16, and 24 hours incubation.

Conclusion: Many studies have been conducted on neurological disorders; however their mechanism of occurrence has not yet been fully elucidated. With regard to the role of SA in inflammation, our results suggest that SA can cause pathological conditions and oxidative stress followed by MDA elevation; which is effective in the development of neurological disorders like Alzheimer's. The role of SA and its effects need further studies.

Keywords: Sialic acid, Oxidative stress, Malondialdehyde, Human, Astroglia

Citation: Moradi R, Nazeri Z, Azizidoost S, Cheraghzadeh M, Kheirollah A. **Evaluating the Level of Malondialdehyde (MDA) in Sialic Acid-Treated Human Astroglia.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(520): 263-9.

1- MSc Student, Department of Biochemistry, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

2- PhD Student, Department of Biochemistry, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

3- Assistant Professor, Department of Biochemistry, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

4- Associate Professor, Department of Biochemistry, School of Medicine AND Cellular and Molecular Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Corresponding Author: Alireza Kheirollah, Email: akheirollah@ajums.ac.ir

بررسی و مقایسه‌ی عملکردهای شناختی و اجرایی در بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی

بهروز افشاری^۱، کیامرث خضریان^۱، علی فقیهی^۱

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اختلالات اسکیزوفرنیا و دوقطبی، با اختلال در عملکردهای شناختی و اجرایی مرتبط هستند. پروفایل شناختی و اجرایی این دو اختلال به هم شبیه است. با این حال، نقایص شناختی و اجرایی در این بیماران ممکن است مسیرهای متفاوتی را دنبال کنند. هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی و مقایسه‌ی مسیرهای متفاوت عملکردهای شناختی و اجرایی در بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی بود.

روش‌ها: این مطالعه، پژوهشی توصیفی بر روی بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی در سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ بود. ۳۴ بیمار مبتلا به اختلال اسکیزوفرنیا، ۵۲ بیمار مبتلا به اختلال دوقطبی و ۷۲ نفر از افراد سالم در پژوهش حاضر شرکت کردند. این پژوهش، در بیمارستان روان‌پزشکی کارگرنژاد واقع در شهر کاشان اجرا شد. در این مطالعه، از مقیاس علایم مثبت و منفی اسکیزوفرنیا (Positive and negative syndrome scale یا PANSS)، مقیاس رتبه‌بندی مانیا (Young mania rating scale) یا YMRS)، سیاهه‌ی افسردگی (Beck depression inventory-II یا BDI-II)، آزمون برج لندن، آزمون دسته‌بندی کارت Wisconsin، آزمون سرعت پردازش (Trial making test یا TMT) و آزمون زمان واکنش چهار گزینه‌ای (Four-choice) استفاده شد.

یافته‌ها: آزمون MANOVA نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین سه گروه بیماران اسکیزوفرنیا، دوقطبی و افراد سالم در تمام مقیاس‌های عملکردهای شناختی و اجرایی وجود دارد. در مجموع، عملکرد بیماران اسکیزوفرنیا در عملکردهای شناختی و اجرایی بهتر از بیماران دوقطبی است، اما هر دو گروه بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی عملکرد ضعیف‌تری نسبت به افراد سالم داشتند ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این مطالعه، عملکردهای شناختی و اجرایی در اختلالات اسکیزوفرنیا و دوقطبی تخریب شده‌اند و افراد مبتلا، عملکردهای شناختی و اجرایی ضعیف‌تری نسبت به افراد سالم دارند. همچنین، عملکردهای شناختی و اجرایی در بیماران دوقطبی ضعیف‌تر از بیماران اسکیزوفرنیا است و مسیرهای متفاوتی از بیماران اسکیزوفرنیا را دنبال می‌کند.

واژگان کلیدی: اختلال اسکیزوفرنیا، اختلال دوقطبی، عملکرد شناختی، عملکرد اجرایی

ارجاع: افشاری بهروز، خضریان کیامرث، فقیهی علی. بررسی و مقایسه‌ی عملکردهای شناختی و اجرایی در بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۰): ۲۷۷-۲۷۰

شناختی و سرعت پردازش از خود نشان می‌دهند (۲). برخی از مطالعات نیز ارتباط بین نقایص شناختی و عملکردی با علایم منفی اسکیزوفرنیا را گزارش کرده‌اند (۳).

مطالعات نشان می‌دهند که در اختلال دوقطبی نیز نقایصی در توجه، عملکرد اجرایی، عملکرد شناختی، انعطاف پذیری شناختی و حافظه وجود دارد (۴). برخی از پژوهش‌ها، نشان می‌دهند که میزان نقایص شناختی و اجرایی در بیماران دوقطبی مرتبط با سیر بیماری و مدت بستری در ارتباط است و نقایص بیماران دوقطبی در دوره‌ی مانیا گسترده‌تر از سایر دوره‌ها است (۵).

مقدمه

اختلالات اسکیزوفرنیا و دوقطبی با اختلال در عملکردهای شناختی و اجرایی مختلفی همراه می‌باشند. اسکیزوفرنیا، یک اختلال روانی است که علایم شاخص آن، طیف گسترده‌ای از کژکاری‌های شناختی، رفتاری و هیجانی را در بر می‌گیرند، اما هیچ علامت خاصی شناسه‌ی آن محسوب نمی‌شود (۱). نقایص شناختی و اجرایی به عنوان نقایص اصلی اختلال اسکیزوفرنیا شناخته می‌شوند و همبستگی بالایی با نقایص کارکردی دارند. بیماران اسکیزوفرنیا، نقایص شناختی را در طیف گسترده‌ای نظیر توجه، بازداری از پاسخ، انعطاف پذیری

۱- گروه روان‌شناسی بالینی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: بهروز افشاری

Email: behrooz.afshari71@gmail.com

فعال، ۳۴ بیمار مبتلا به اختلال اسکیزوفرنیا و ۵۲ بیمار مبتلا به اختلال دوقطبی که به بیمارستان کارگرنژاد کاشان و سایر کلینیک‌های شهر کاشان مراجعه کرده بودند، به صورت تصادفی انتخاب شدند. همچنین، ۷۲ نفر از افراد بهنجار به عنوان گروه شاهد به صورت تصادفی انتخاب شدند و با دو گروه بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی همتاسازی شدند. با افراد گروه شاهد نیز مصاحبه‌ی بالینی انجام شد تا در صورت وجود اختلال روان‌پزشکی در آن‌ها، از مطالعه خارج شوند. همه‌ی بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی توسط متخصص روان‌پزشکی و همچنین، مصاحبه‌ی بالینی ساختاریافته برای محور یک *Diagnostic and statistical manual of mental disorders-IV-text revision* (DSM-IV-TR) تشخیص‌گذاری شده بودند. از این مصاحبه‌ی تشخیصی، برای تشخیص اختلالات اسکیزوفرنیا و دوقطبی و هم‌ابتلائی در این اختلالات و همچنین، عدم وجود اختلال روان‌پزشکی در افراد گروه شاهد استفاده شد. همه‌ی بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی با استفاده از دارودرمانی کنترل شده در وضعیت باثبات بودند. در ضمن، همه‌ی بیماران دوقطبی، از نوع II این اختلال بودند و در اپیزود هیپومانیا و یا افسردگی خفیف بودند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل وجود اختلالات اسکیزوفرنیا و دوقطبی، سنین بین ۱۸-۴۵ سال و تحصیلات حداقل در سطح پایه‌ی هشتم برای پاسخ‌دهی دقیق پرسش‌نامه‌ها بودند. معیارهای خروج از مطالعه، شامل وجود دوره‌های مانیا و سایکوتیک و همچنین، وجود سایر مشکلات روان‌پزشکی درمان نشده در حین مطالعه بودند (به جز افسردگی که به دلیل همبودی زیاد با اختلال اسکیزوفرنیا و این که جزئی از اختلال دوقطبی محسوب می‌شود، در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته و نتایج آن تحلیل و مورد بحث قرار گرفت).

ملاحظات اخلاقی شامل اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کسب اجازه از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان، اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه، اطمینان دادن به بیمار مبنی بر محرمانه بودن اطلاعات دریافتی و خروج آزادانه از تحقیق در هر زمان بودند.

ابزارها

مصاحبه‌ی بالینی ساختاریافته برای اختلالات محور یک DSM-IV (*Structured clinical interview for DSM-IV یا SCID-I*): این مصاحبه، یکی از مصاحبه‌های بالینی پر کاربرد برای اختلالات محور یک اختلالات روان‌پزشکی مانند اختلالات اسکیزوفرنیا و دوقطبی است. SCID-I، ویژگی‌های روان‌سنجی مناسبی در جامعه‌ی ایران دارد. توافق تشخیصی آزمون- باز آزمون بین ارزیابان متوسط به بالا گزارش شده است. ضریب Kappa برای تشخیص فعلی ۰/۵۲ و برای تشخیص در طول عمر ۰/۵۵ گزارش شده است (۱۱).

عملکرد اجرایی شامل توانایی فرد در سازمان‌دهی، خود تنظیمی، ادراک، افکار، هیجان‌ها، اقدامات، استدلال، زبان، تغییر راهبرد، برنامه‌ریزی، تصمیم‌گیری، حل مسأله، انتخاب اهداف، نظارت بر رفتار، انعطاف‌پذیری شناختی، خودآگاهی و حساسیت اجتماعی است. تأثیر عملکرد اجرایی به قدری زیاد است که می‌توان از آن به عنوان زیربنای تمام اختلالات موجود در *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM) یاد کرد. عملکرد اجرایی به صورت معنی‌داری با عملکرد روان‌شناختی در حوزه‌هایی مانند عملکرد شغلی، ارتباط با اعضای خانواده و رضایت از زندگی در ارتباط است (۶).

دو مؤلفه‌ی عملکردهای شناختی که در این پژوهش مورد بررسی قرار گرفته‌اند، عبارت از زمان واکنش و تصمیم‌گیری و سرعت شناختی (*Cognitive speed* یا CS) می‌باشند. سرعت واکنش و تصمیم‌گیری به عنوان سرعت در قضاوت و تصمیم‌گیری بسیار ساده در موقعی که موارد در یک زمان ارایه شوند، تعریف می‌شود. افرادی که زمان واکنش در آن‌ها متغیر است، در کل عملکرد شناختی ضعیف‌تری دارند. یکی از مؤلفه‌های اصلی سرعت شناختی، سرعت پردازش است. سرعت پردازش (*Processing speed* یا Gs) به توانایی انجام سریع و سیال تکالیف شناختی ساده و تکراری اشاره دارد. زمانی که افراد با تکالیفی سروکار دارند که می‌دانند چطور آن‌ها را انجام دهند، توجه به این عامل اهمیت زیادی می‌یابد (۷).

بر این اساس، مطالعات بسیاری ارتباط بین نقایص شناختی و اجرایی و سیر پیش‌آگهی و علایم را در دو اختلال اسکیزوفرنیا و دوقطبی نشان داده‌اند و تفاوت پژوهش حاضر با مطالعات قبلی در این است که بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی در پژوهش حاضر، تحت دارودرمانی و در وضعیت باثبات بودند. نتایج پژوهش‌های قبل در مورد نقایص شناختی و اجرایی بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی بحث برانگیز است. برخی از پژوهش‌ها، از نقایص مشابه در بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی خبر داده‌اند (۸) و در حالی که پژوهش‌های بسیاری به نقایص بیشتر بیماران اسکیزوفرنیا اشاره کرده‌اند (۹)، تعدادی از پژوهش‌ها نیز بر نقایص بیشتر در بیماران دوقطبی تمرکز دارند (۱۰، ۴). همچنین، بررسی عملکردهای شناختی و اجرایی در بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی، می‌تواند به فهم آسیب‌شناسی این اختلالات کمک کند. بنابراین، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی و مقایسه‌ی عملکردهای شناختی و اجرایی در بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی است.

روش‌ها

این مطالعه، پژوهشی توصیفی بر روی بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی در سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ بود. در این مطالعه، از بین پرونده‌های درمانی

می‌گیرد. چون این تکلیف، چندین حوزه‌ی شناختی را به صورت هم‌زمان ارزیابی می‌کند، ابزار معتبری برای بررسی حوزه‌های مختلف عملکرد شناختی محسوب می‌شود. در این آزمون، آزمودنی باید پس از آرایه‌ی محرک، دکمه را فشار دهد. وقتی محرک در سمت چپ آرایه می‌شود، آزمودنی نیز باید دکمه‌ی سمت چپ را فشار دهد و هنگامی که محرک در سمت راست آرایه می‌شود، آزمودنی نیز باید دکمه‌ی سمت راست را فشار دهد (۱۹). پایایی آزمون - باز آزمون آن نیز بالاتر از ۰/۸۰ به دست آمده است (۲۰).

آزمون برج لندن (Tower of London یا TOL): آزمون برج لندن را نخستین بار Shallice (۱۹۸۲) برای ارزیابی یکی از کارکردهای اجرایی مغز یعنی برنامه‌ریزی (که به عملکرد لوب پیش پیشانی حساس است) مطرح کرد. نمره‌ی کل در این آزمون، جمع امتیازهای به دست آمده از ۱۲ مسأله است. بیشترین نمره در این آزمون، ۳۶ است. هر چه نمره‌ی فرد در این آزمون بیشتر باشد، نشان‌دهنده‌ی عملکرد اجرایی بهتر آزمودنی است (۲۱). ثبات درونی این پرسش‌نامه، بالا (Cronbach's alpha = ۰/۷۹) گزارش شده است. همچنین، پایایی آزمون - باز آزمون آن نیز بالاتر از ۰/۷۰ به دست آمده است (۲۲).

آزمون دسته‌بندی کارت Wisconsin (Wisconsin card sorting task یا WCST): آزمون دسته‌بندی کارت Wisconsin، یکی از آزمون‌های مربوط به عملکرد اجرایی است که تفکر انتزاعی و توانایی تدوین راهبردهای حل مسأله در پاسخ به تغییر محرک یا تغییر وضعیت را ارزیابی می‌کند. این آزمون، همچنین یک آزمون عصب- روان‌شناختی (Neuropsychology) است که به کارکردهای مرتبط با لوب پیش پیشانی و به خصوص انعطاف‌پذیری شناختی می‌پردازد (۲۳). اعتبار این آزمون برای نقایص شناختی به دنبال آسیب‌های مغزی بالای ۰/۸۶ و پایایی آن در نمونه‌ی ایرانی با روش بازآزمایی ۰/۸۵ بوده است (۲۴). برای مقایسه‌ی متغیرهای دموگرافیک و ویژگی‌های بالینی گروه‌ها، از آزمون‌های χ^2 ، Kolmogorov-Smirnov، ANOVA و Independent t استفاده شد. همچنین، از آزمون MANOVA برای چهار خرده‌مقیاس آزمون دسته‌بندی Wisconsin استفاده شد.

یافته‌ها

متغیرهای دموگرافیک و ویژگی‌های بالینی گروه‌های مورد مطالعه در جدول ۱ آمده است.

نتایج آزمون MANOVA تفاوت معنی‌داری بین سه گروه بیماران اسکیزوفرنیا، بیماران دوقطبی و افراد سالم در خرده‌مقیاس‌های مربوط به عملکردهای شناختی و اجرایی نشان داد ($\eta^2 = ۰/۳۲۹$ ، Pillai's Trace = ۰/۶۵۹، $F_{8,306} = ۱۸/۷۹$ ، $P < ۰/۰۰۱$).

پرسش‌نامه‌ی افسردگی Beck (Beck depression inventory-II یا BDI-II)

این پرسش‌نامه، نسخه‌ی جدید یک پرسش‌نامه‌ی ۲۱ موردی خود گزارشی برای سنجش شدت افسردگی در بین بزرگسالان و نوجوانان ۱۳ سال به بالا می‌باشد. ثبات درونی این پرسش‌نامه در دانشجویان ایرانی متوسط به بالا (Cronbach's alpha = ۰/۵۸) و پایایی آزمون - باز آزمون آن ۰/۷۳ به دست آمده است (۱۲). علت استفاده از این ابزار، بررسی و تبیین افسردگی در بین بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی بود.

مقیاس رتبه‌بندی مانیا Young (Young mania rating scale یا YMRS)

این پرسش‌نامه که توسط Young طراحی شد، دارای ۱۱ مورد است. نمره‌ی کلی بین ۰-۶۰ می‌باشد که نمرات کمتر از ۱۷ طبیعی و نمرات بیشتر از آن مانیا در نظر گرفته می‌شود. مقیاس رتبه‌بندی مانیا Young ابزاری پایا با روایی، حساسیت و ویژگی قابل قبول می‌باشد و دارای قابلیت کاربرد در مطالعات بالینی و پژوهشی است (۱۳). ضریب Cronbach's alpha این پرسش‌نامه در جامعه‌ی ایرانی برابر با ۰/۷۲ و اعتبار بین ارزشیابان ۰/۹۶ بود (۱۴). علت استفاده از این ابزار، تأیید تشخیص اختلال دوقطبی بود.

مقیاس علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنیا

(Positive and negative syndrome scale یا PANSS): این

پرسش‌نامه، جهت اندازه‌گیری شدت نشانه‌های مثبت و منفی بیماران اسکیزوفرنیا ساخته شد. این پرسش‌نامه، یک مقیاس پزشکی است که به طور گسترده در بررسی درمان‌های ضد روان‌پریشی استفاده شده است. نام این مقیاس، به دو دسته نشانه‌ی مثبت و منفی اسکیزوفرنی اشاره دارد. این پرسش‌نامه، دارای ۳۰ سؤال است و آزمودنی طی یک مقیاس هفت گزینه‌ای به آن پاسخ می‌دهد (۱۵). ثبات درونی این پرسش‌نامه برای علائم مثبت ۰/۷۳-۰/۷۵ و برای علائم منفی ۰/۶۵-۰/۷۴ و به صورت کلی ۰/۷۷-۰/۷۵ بود (۱۶). علت استفاده از این ابزار، تأیید تشخیص اختلال اسکیزوفرنیا بود.

آزمون سرعت پردازش (Trial making test یا TMT): در

آزمون سرعت پردازش، نمره‌گذاری بر اساس مجموع زمان صرف شده برای کامل کردن فرم A و فرم B انجام می‌گیرد. در بخش A، زمان کمتر از ۲۰ ثانیه طبیعی است و زمان بیشتر از ۷۸ ثانیه با نقص در سرعت پردازش دیداری مشخص می‌شود. در بخش B، زمان ۷۵ ثانیه طبیعی است و زمان بیشتر از ۲۷۳ ثانیه با نقص در سرعت پردازش دیداری مشخص می‌شود (۱۷). پایایی آزمون - باز آزمون آن ۰/۷۸-۰/۹۲ به دست آمده است (۱۸).

آزمون زمان واکنش چهار گزینه‌ای (Four-choice): این تکلیف،

یک تکلیف شناختی است و چندین کیفیت شناختی نظیر توجه، بازداری از پاسخ، انعطاف‌پذیری شناختی و سرعت پردازش را در بر

جدول ۱. ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی گروه‌ها

متغیر	بیماران اسکیزوفرنیا (n = ۳۴)	گروه بیماران دوقطبی (n = ۵۲)	گروه افراد سالم (n = ۷۲)
جنسیت (مؤنث/مذکر)	۱۷/۱۷	۲۱/۳۱	۲۶/۴۶
سن	۳۹/۰۰ ± ۶/۰۰	۳۶/۰۰ ± ۷/۰۳	۲۹/۰۷ ± ۴/۰۰
تحصیلات	۱۱/۰۵ ± ۲/۰۰	۱۰/۰۰ ± ۲/۰۰	۱۳/۰۰ ± ۲/۰۰
افسردگی	۲۵/۰۵ ± ۱۲/۰۰	۹/۰۰ ± ۵/۰۰	۷/۰۰ ± ۲/۰۰
اولین سن بستری	۲۳/۰۰ ± ۳/۰۰	۲۵/۰۱ ± ۷/۰۰	
تعداد بستری	۲/۰۰ ± ۱/۰۰	۳/۰۷ ± ۲/۰۰	
هم ابتلایی (درصد)	۲۰/۵۸	۳۰/۷۶	

بحث

این پژوهش با هدف بررسی و مقایسه‌ی عملکردهای شناختی و اجرایی در بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی انجام شد. عملکردهای شناختی شامل سرعت شناختی و زمان واکنش و تصمیم‌گیری و عملکردهای اجرایی شامل برنامه‌ریزی، حل مسأله و انعطاف‌پذیری شناختی بود. نتایج نشان دهنده‌ی عملکرد ضعیف‌تر بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی در عملکردهای شناختی و اجرایی بود، حتی در زمانی که در وضعیت نگهدارنده‌ی بیماری هستند. نقایص شناختی به طور گسترده‌ای در بیماران اسکیزوفرنیا (۲۵) و دوقطبی (۲۶) مشاهده می‌شوند. بسیاری از پژوهش‌های قبلی نشان داده‌اند که نقایص شناختی در بیماران اسکیزوفرنیا بیشتر از بیماران دوقطبی است (۸-۹). با این حال، نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که نقایص شناختی بیماران دوقطبی بیشتر از بیماران اسکیزوفرنیا است و این یافته، همسو با برخی از پژوهش‌های قبل در زمینه‌ی مقایسه‌ی علایم شناختی در بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی می‌باشد (۱۰).

مقیاس‌های مرتبط با عملکرد شناختی در بخش اول جدول ۲ آمده است. نمره‌ی گروه بیماران اسکیزوفرنیا در هر دو فرم A و B آزمون سرعت پردازش (TMT)، و مورد زمان (Time) مربوط به آزمون زمان واکنش (RT) بالاتر از گروه بیماران دوقطبی، اما پایین‌تر از افراد سالم بود. نمره‌ی بیماران دوقطبی در تعداد پاسخ‌های درست آزمون RT بالاتر از بیماران اسکیزوفرنیا و پایین‌تر از افراد سالم بود.

مقیاس‌های مرتبط با عملکرد اجرایی در بخش دوم جدول ۲ آمده است. نمره‌ی بیماران اسکیزوفرنیا در آزمون برج لندن و تعداد پاسخ‌های درست آزمون دسته‌بندی کارت Wisconsin بالاتر از بیماران دوقطبی و پایین‌تر از افراد سالم بود. در میزان پاسخ‌های غلط از نوع درجاماندگی (E-Per)، تعداد پاسخ‌های غلط بیماران دوقطبی بیشتر از بیماران اسکیزوفرنیا بود، اما در میزان پاسخ‌های غلط از نوع غیر درجاماندگی (NE-Per)، تعداد پاسخ‌های غلط بیماران اسکیزوفرنیا بیشتر از بیماران دوقطبی بود.

جدول ۲. نتایج آزمون MANOVA در آزمون‌های عملکردهای شناختی و اجرایی

آزمون	گروه	اسکیزوفرنیا (n = ۳۴)	اختلال دوقطبی (n = ۵۲)		افراد سالم (n = ۷۲)	مقدار P
			میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار		
Trial making test A		۴۷ ± ۱۹	۴۹ ± ۲۲	۲۸ ± ۸	< ۰/۰۰۱	۲۹
Trial making test B		۹۰ ± ۴۰	۱۰۶ ± ۴۸	۵۵ ± ۲۱	< ۰/۰۰۱	۳۲
Reaction time		۱۲۳۱ ± ۷۸۰	۱۴۱۳ ± ۳۲۰	۱۱۳۲ ± ۲۴۵	۰/۰۰۱	۷
Reaction time accuracy		۶۸ ± ۳۲	۹۱ ± ۵	۹۶ ± ۳	< ۰/۰۰۱	۴۲
آزمون‌های عملکرد اجرایی						
Tower of London from WCST		۲۰ ± ۷	۱۲ ± ۶	۳۷ ± ۱۱	< ۰/۰۰۱	۱۲۱
Correct responses from WCST		۷۰ ± ۲۱	۴۹ ± ۱۲	۷۵ ± ۱۸	< ۰/۰۰۱	۳۶
Perseverative errors from WCST		۹ ± ۶	۳۸ ± ۱۴	۲۹ ± ۱۳	< ۰/۰۰۱	۵۸
Non-perseverative errors from WCST		۴۸ ± ۲۵	۳۹ ± ۱۲	۲۲ ± ۱۰	< ۰/۰۰۱	۴۰

SC: Schizophrenia; BD: Bipolar disorder; HC: Healthy control; WCST: Wisconsin card sorting task

تفاوت این مطالعه با مطالعات قبلی، این است که همهی بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی شرکت کننده در پژوهش حاضر، تحت دارودرمانی و در وضعیت باثبات بودند. این مورد، می‌تواند برخی از تناقضات با مطالعات قبلی را توجیه کند؛ به این صورت که عملکردهای شناختی و اجرایی بیماران دوقطبی در وضعیت باثبات و نگهدارنده، بهتر از عملکردهای شناختی و اجرایی بیماران اسکیزوفرنیا در وضعیت باثبات و نگهدارنده می‌باشد. برخی از پژوهش‌ها نشان می‌دهند که میزان نقایص شناختی و اجرایی در بیماران دوقطبی مرتبط با سیر بیماری و مدت بستری در ارتباط است و نقایص بیماران دوقطبی در دوره‌ی مانیا، گسترده‌تر از سایر دوره‌ها می‌باشد (۵).

با توجه به این که بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا دارای بدکارکردی در دستگاه لیمبیک، عقده‌های قاعده‌ای، منخچه و لوب پیشانی هستند و همچنین، بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی دارای بدکارکردی در قشر پیشانی، دستگاه لیمبیک، عقده‌های قاعده‌ای و هیپوتالاموس می‌باشند، در نتیجه، می‌توان تبیین کرد که بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و دوقطبی در بازداری رفتاری، عملکردهای شناختی و عملکردهای اجرایی، دارای مشکلات بسیاری هستند. این نقایص در اختلال دوقطبی با قشر سینگولای قدامی و در اختلال اسکیزوفرنیا با افزایش دوپامین مرتبط بوده است (۲۷).

در پژوهش حاضر، سرعت شناختی در بیماران دوقطبی کمتر از بیماران اسکیزوفرنیا و افراد سالم بود. سرعت شناختی، یکی از حوزه‌های عملکرد شناختی است که تحت تأثیر اختلالات اسکیزوفرنیا و دوقطبی قرار می‌گیرد (۲۸-۲۹). نتایج آزمون سرعت پردازش نشان داد که سرعت شناختی در بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی ضعیف‌تر از افراد سالم است. سرعت پردازش ضعیف به صورت کلی مرتبط با شدت آسیب‌شناسی و کارکرد اجتماعی و شغلی بدتر بیماران است (۳۰). همچنین، سرعت پردازش پایین، می‌تواند خطر اضطراب و افسردگی را افزایش دهد (۳۱).

نتایج آزمون‌های زمان واکنش و تصمیم‌گیری نشان دادند که بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی در زمان واکنش و تصمیم‌گیری به صورت معنی‌داری ضعیف‌تر از افراد سالم هستند. در پژوهش حاضر، زمان واکنش و تصمیم‌گیری در بیماران اسکیزوفرنیا بهتر از بیماران دوقطبی است، اما این منجر به اشتباه در پاسخ‌ها و تعداد پاسخ صحیح کمتر شده است و اگر چه زمان واکنش و تصمیم‌گیری در بیماران دوقطبی بالاتر و بدتر از بیماران اسکیزوفرنیا است، اما دقت آن‌ها در پاسخ دادن بیشتر است و این منجر به تعداد بیشتر پاسخ‌های درست در آن‌ها شده است. در بیماران دوقطبی، نقص در زمان واکنش و تصمیم‌گیری با دوره‌های مانیا و افسردگی و همچنین، با تکانشگری مرتبط است (۳۲).

عملکرد اجرایی ارتباط زیادی با عملکرد روان‌شناختی در حوزه‌هایی مانند عملکرد شغلی، روابط با اعضای خانواده و رضایت از زندگی دارد (۳۳). نتایج آزمون‌های مرتبط با برنامه‌ریزی (TOL)، حل مسأله (WCST) و انعطاف‌پذیری شناختی (WCST) نشان دادند که برنامه‌ریزی، حل مسأله و انعطاف‌پذیری شناختی در بیماران اسکیزوفرنیا، بهتر از بیماران دوقطبی است. با این حال، این متغیرها در بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی به صورت معنی‌داری ضعیف‌تر از افراد سالم است. کرتکس پیش‌پیشانی نقش مهمی در برنامه‌ریزی، حل مسأله و انعطاف‌پذیری شناختی ایفا می‌کند (۳۴).

علاوه بر این، بسیاری از بیمارانی که دچار آسیب لوب پیشانی هستند، مشکلاتی را در حل مسأله و برنامه‌ریزی فعالیت‌های روزانه‌ی خود گزارش کرده‌اند. در یک پژوهش، نشان دادند که وقتی افراد تکالیف مربوط به برنامه‌ریزی و حل مسأله را انجام می‌دهند، فعالیت مغز آن‌ها در قسمت کورتکس پیش‌پیشانی افزایش می‌یابد (۲۱). مطالعات عصب‌شناختی که برای بررسی عملکرد اجرایی از WCST استفاده کرده‌اند، اختلال متوسط تا شدیدی را در عملکرد اجرایی بیماران اسکیزوفرنیا نشان داده‌اند (۳۵). همچنین، نقایص اجرایی متعددی در اختلال دوقطبی شناسایی شده‌اند؛ به خصوص این که نقایص اجرایی تأثیرات گسترده و برجسته‌ای در زندگی بیماران دوقطبی دارند که نشان دهنده‌ی مشکلات شدید در کنترل و تنظیم رفتار هستند (۳۶).

میزان افسردگی در بیماران اسکیزوفرنیا شدید بود؛ در حالی که در بیماران دوقطبی خفیف تا متوسط و در افراد سالم، خفیف بود. این یافته، با نتایج پژوهش‌های قبل در مورد شیوع بالای افسردگی در بیماران اسکیزوفرنیا هم‌خوانی دارد (۶). وجود افسردگی، می‌تواند بر سرعت پردازش و زمان واکنش و تصمیم‌گیری تأثیر بگذارد و پژوهش‌های قبلی نیز نشان داده‌اند که سرعت پردازش و زمان واکنش و تصمیم‌گیری در بیماران افسرده ضعیف‌تر از افراد عادی بوده است (۳۷-۳۹).

کاربرد اصلی این پژوهش این بود که بررسی عملکردهای شناختی و اجرایی در بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی می‌تواند به فهم آسیب‌شناسی این اختلالات کمک کند. یکی از محدودیت‌های پژوهش حاضر، این است که تأثیر دارودرمانی و دز دارو بر عملکردهای شناختی بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی کنترل نشد. محدودیت دیگر مطالعه‌ی حاضر این بود که بیماران اسکیزوفرنیا و دوقطبی، دوره‌ی طولانی مدتی (حدود ۱۰ سال) از اختلال خود را سپری کرده بودند. بنابراین، ممکن است نتوان نتایج این پژوهش را به بیمارانی که دوره‌ی کوتاه مدتی از اختلال خود را سپری کرده‌اند، تعمیم داد.

بیمارستان کارگرنژاد کاشان که در اجرای این مطالعه همکاری کردند، کمال تشکر و قدردانی را ابراز می‌نمایم. همچنین، از معاونت محترم تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی کاشان به خاطر تأمین منابع مالی تحقیق صمیمانه تشکر و قدردانی می‌گردد.

تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر با کد اخلاق IR.KAUMS.MEDNT.REC.1396.7 در دانشگاه علوم پزشکی کاشان ثبت شد. بدین‌وسیله، از گروه روان‌شناسی بالینی دانشگاه علوم پزشکی کاشان و گروه روان‌پزشکی

References

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). Washington, DC: APA; 2013.
- Amitai N, Markou A. Disruption of performance in the five-choice serial reaction time task induced by administration of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists: Relevance to cognitive dysfunction in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2010; 68(1): 5-16.
- Rajji TK, Miranda D, Mulsant BH. Cognition, function, and disability in patients with schizophrenia: a review of longitudinal studies. *Can J Psychiatry* 2014; 59(1): 13-7.
- Krabbendam L, Arts B, van Os J, Aleman A. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr Res* 2005; 80(2-3): 137-49.
- Dixon T, Kravariti E, Frith C, Murray RM, McGuire PK. Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol Med* 2004; 34(5): 811-21.
- Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2015.
- Flanagan DP, Genshaft JL, Harrison PL. Contemporary intellectual assessment: theories, tests, and issues. New York, NY: Guilford Press; 2011.
- Lin PY, Wang PW, Chen CS, Yen CF. Neurocognitive function in clinically stable individuals with long-term bipolar I disorder: Comparisons with schizophrenia patients and controls. *Kaohsiung J Med Sci* 2017; 33(5): 260-5.
- Daban C, Martinez-Aran A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Balanza-Martinez V, Salazar-Fraile J, et al. Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychother Psychosom* 2006; 75(2): 72-84.
- Stefanopoulou E, Manoharan A, Landau S, Geddes JR, Goodwin G, Frangou S. Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: A meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* 2009; 21(4): 336-56.
- Sharifi V, Assadi SM, Mohammadi MR, Amini H, Kaviani H, Semnani Y, et al. A Persian translation of the Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: Psychometric properties. *Compr Psychiatry* 2009; 50(1): 86-91.
- Meygoni AKM, Ahadi H. Declining the rate of major depression: Effectiveness of dialectical behavior therapy. *Procedia Soc Behav Sci* 2012; 35: 230-6.
- Yang C, Zhang T, Li Z, Heeramun-Aubeeluck A, Liu N, Huang N, et al. The relationship between facial emotion recognition and executive functions in first-episode patients with schizophrenia and their siblings. *BMC Psychiatry* 2015; 15: 241.
- Ebrahimi A, Kheyr Z, Nasiri H, Barnamanesh A. Reliability, validity, factor and discrimination power analysis of young mania rating scale among unipolar, bipolar depression and healthy people. *Jundishapur Sci Med J* 2017; 16(3): 333-44.
- Obermeier M, Schennach-Wolff R, Meyer S, Moller HJ, Riedel M, Krause D, et al. Is the PANSS used correctly? A systematic review. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 113.
- von KL, Lindstrom E. The Swedish version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. Construct validity and interrater reliability. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86(6): 463-8.
- Ojeda N, Pena J, Sanchez P, Elizagarate E, Ezcurra J. Processing speed mediates the relationship between verbal memory, verbal fluency, and functional outcome in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 101(1-3): 225-33.
- Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc* 2006; 1(5): 2277-81.
- Deary IJ, Liewald D, Nissan J. A free, easy-to-use, computer-based simple and four-choice reaction time programme: The Deary-Liewald reaction time task. *Behav Res Methods* 2011; 43(1): 258-68.
- McMillan DE. Risk assessment for neurobehavioral toxicity. *Environ Health Perspect* 1987; 76: 155-61.
- Unterrainer JM, Owen AM. Planning and problem solving: from neuropsychology to functional neuroimaging. *J Physiol Paris* 2006; 99(4-6): 308-17.
- Kostering L, Schmidt CS, Egger K, Amtage F, Peter J, Kloppel S, et al. Assessment of planning performance in clinical samples: Reliability and validity of the Tower of London task (TOL-F). *Neuropsychologia* 2015; 75: 646-55.
- Marvel CL, Paradiso S. Cognitive and neurological impairment in mood disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2004; 27(1): 19-36.
- Aliloo MM, Hamidi S, Shirvani A. Comparison of executive function and sustained attention in students with obsessive-compulsive, high schizotypal and overlapping symptoms with the normal group. *J Res Behav Sci* 2011; 9(3): 216-21. [In Persian].
- Bhattacharya K. Cognitive function in schizophrenia: A review. *J Psychiatry* 2015; 18(1):187.
- Tsitsipa E, Fountoulakis KN. The neurocognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review of data. *Ann Gen Psychiatry* 2015; 14: 42.
- Khodae M, Nikyar H, Ghorbani M. Comparing executive function and behavioral inhibition in schizophrenia, bipolar mood disorder type I and normal groups. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci*

- 2015; 23(8): 747-59. [In Persian].
28. Lahera G, Ruiz A, Branas A, Vicens M, Orozco A. Reaction time, processing speed and sustained attention in schizophrenia: impact on social functioning. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2017; 10(4): 197-205.
 29. Dev SI, Nguyen TT, McKenna BS, Sutherland AN, Bartsch H, Theilmann RJ, et al. Steeper slope of age-related changes in white matter microstructure and processing speed in bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2017; 25(7): 744-52.
 30. McKenna BS, Theilmann RJ, Sutherland AN, Eyster LT. Fusing functional MRI and diffusion tensor imaging measures of brain function and structure to predict working memory and processing speed performance among inter-episode bipolar patients. *J Int Neuropsychol Soc* 2015; 21(5): 330-41.
 31. Gale CR, Batty GD, Cooper SA, Deary IJ, Der G, McEwen BS, et al. Reaction time in adolescence, cumulative allostatic load, and symptoms of anxiety and depression in adulthood: the West of Scotland Twenty-07 Study. *Psychosom Med* 2015; 77(5): 493-505.
 32. Zepf FD, Wockel L, Poustka F, Holtmann M. Diminished 5-HT functioning in CBCL pediatric bipolar disorder-profiled ADHD patients versus normal ADHD: susceptibility to rapid tryptophan depletion influences reaction time performance. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23(4): 291-9.
 33. Cotrena C, Branco LD, Shansis FM, Fonseca RP. Executive function impairments in depression and bipolar disorder: association with functional impairment and quality of life. *J Affect Disord* 2016; 190: 744-53.
 34. Leber AB, Turk-Browne NB, Chun MM. Neural predictors of moment-to-moment fluctuations in cognitive flexibility. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(36): 13592-7.
 35. Sasabayashi D, Takayanagi Y, Nishiyama S, Takahashi T, Furuichi A, Kido M, et al. Increased frontal gyrification negatively correlates with executive function in patients with first-episode schizophrenia. *Cereb Cortex* 2017; 27(4): 2686-94.
 36. Dickinson T, Baccerra R, Coombes J. Executive functioning deficits among adults with Bipolar Disorder (types I and II): A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2017; 218: 407-27.
 37. Siegle GJ, Granholm E, Ingram RE, Matt GE. Pupillary and reaction time measures of sustained processing of negative information in depression. *Biol Psychiatry* 2001; 49(7): 624-36.
 38. Egeland J, Rund BR, Sundet K, Landro NI, Asbjornsen A, Lund A, et al. Attention profile in schizophrenia compared with depression: Differential effects of processing speed, selective attention and vigilance. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108(4): 276-84.
 39. Tsourtos G, Thompson JC, Stough C. Evidence of an early information processing speed deficit in unipolar major depression. *Psychol Med* 2002; 32(2): 259-65.

Examination and Comparison of Cognitive and Executive Functions in Patients with Schizophrenia and Bipolar Disorders

Behrooz Afshari¹ , Kiamars Khezrian¹, Ali Faghihi¹

Original Article

Abstract

Background: Schizophrenia and bipolar disorders are associated with impaired cognitive and executive functions. Cognitive and executive profile of these two disorders is similar. However, cognitive and executive deficits in these patients may follow different paths. The purpose of the present study is to examination and comparison of different paths of cognitive and executive function in patients with schizophrenia and bipolar disorders.

Methods: This was a descriptive study on patients with schizophrenia and bipolar disorders from 2016 to 2017. Thirty-four patients with schizophrenia, 52 patients with bipolar disorder, and 72 healthy individuals participated in the present study. This research was performed in Kargarnejad psychiatric hospital located in Kashan City, Iran. In this study, Positive and Negative Symptom Scale (PANSS), Young Mania Rating Scale (YMRS), Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Tower of London task, Wisconsin card sorting task, Trial Making Test (TMT), and Four-Choice reaction time test (Four-Choice) were used.

Findings: The MANOVA test showed a significant difference between the schizophrenia, bipolar disorder, and healthy groups in all scales of cognitive and executive functions. Altogether, performance of patients with schizophrenia in cognitive and executive functions were better than those with bipolar disorder; but schizophrenia and bipolar disorder groups have weaker performance than healthy persons ($P < 0.001$).

Conclusion: This study show that cognitive and executive functions are destructed in schizophrenia and bipolar disorders, and they have weaker cognitive and executive functions than healthy controls. Moreover, cognitive and executive functions in patients with bipolar disorder are weaker than patients with schizophrenia, and follow different paths from schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia, Bipolar disorder, Cognitive function, Executive function

Citation: Afshari B, Khezrian K, Faghihi A. **Examination and Comparison of Cognitive and Executive Functions in Patients with Schizophrenia and Bipolar Disorders.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(520): 270-7.

1- Department of Clinical Psychology, School of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
Corresponding Author: Behrooz Afshari, Email: behrooz.afshari71@gmail.com

مروری کلی بر مسیرهای تنظیمی احساس اکسیژن محیطی و ریزمحیطی توسط عوامل القا شده به وسیله‌ی هیپوکسی (HIF)

فاطمه چوپانی^۱، علی چوپانی^۲، محمود تولایی^۳، نسرين کریمی‌نژاد^۴، حوری عدالت^۴

مقاله مروری

چکیده

کمبود اکسیژن یا هیپوکسی، می‌تواند کمبود اکسیژن محیط بیرون از بدن (حس شده توسط سلول‌های ریوی) یا کمبود اکسیژن ریزمحیط‌های درونی بدن (حس شده توسط سایر سلول‌های بدن همچون سلول‌های سرطانی) را شامل گردد. پاسخ سلولی به نوسانات اکسیژن به طور عمده توسط عوامل القا شده به وسیله‌ی هیپوکسی (Hypoxia-inducible factors یا HIFs) میانجی‌گری می‌شوند. به طور کلی، اولین اندام که بعد از هر دم که باعث دمیدن اکسیژن محیط به داخل و تماس با آن می‌شود، ریه می‌باشد. با این وجود، هنوز مسیرهای تنفسی شناخته شده‌ی Hif برای احساس اکسیژن محیطی در ریه بسیار محدود است. از این رو، در این مقاله‌ی مروری، ابتدا نقش ایزوفرم‌های HIF1 و HIF2 در عروق و برونش‌های ریوی (مشمول بر سلول‌های عضله‌ی صاف و اندوتلیال عروق و سلول‌های اپی‌تلیال برونش‌های ریوی) و پاسخ‌های آن به ناکافی بودن اکسیژن محیطی مورد بررسی قرار می‌گیرد. سپس، به بررسی نقش HIF در احساس اکسیژن ریزمحیطی (داخلی) در سلول‌ها و بافت‌های غیر ریوی همراه با کلیه‌ی مکانیزم‌های مولکولی درگیر در آن سلول و بافت‌ها پرداخته می‌شود. آن‌گاه، از بین کلیه‌ی سلول‌های درگیر در مسیرهای احساس اکسیژن ریزمحیطی، به طور ویژه‌ای به تومورها و سلول‌های سرطانی و سلول‌های بنیادی سرطانی و نقش دقیق‌تر مولکول HIF در این سلول‌ها و بافت‌ها اشاره می‌گردد.

واژگان کلیدی: هیپوکسی، HIFs، ریه، سرطان

ارجاع: چوپانی فاطمه، چوپانی علی، تولایی محمود، کریمی‌نژاد نسرين، موخواه رسول، عدالت حوری. مروری کلی بر مسیرهای تنظیمی احساس اکسیژن محیطی و ریزمحیطی توسط عوامل القا شده به وسیله‌ی هیپوکسی (HIF). مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۰): ۲۸۷-۲۷۸.

سلول‌های غیر ریوی، می‌توانند به عنوان سلول‌های دخیل در احساس اکسیژن ریزمحیطی تلقی شوند. هر گونه نقص در عملکرد این پروتئین، منجر به از دست رفتن هموستازی سلول‌های بدن و در نهایت، باعث ایجاد بیماری‌های ریوی و غیر ریوی (به ویژه تومورها) می‌گردد.

HIF مولکول کلیدی در پاسخ سلول به نوسانات اکسیژن

انطباق با استرس کاهش اکسیژن یا هیپوکسی در سلول‌ها و بافت‌ها، منجر به القای رونویسی از یک سری ژن‌ها می‌شود که در فرایندهای رگ‌زایی، متابولیسم آهن و گلوکز و تکثیر و بقای سلولی شرکت می‌کنند. اولین عاملی که این پاسخ را میانجی‌گری می‌کند، HIF می‌باشد (۱). HIF-1 که اولین بار توسط Semenza و همکاران در

مقدمه

عامل القا شده به وسیله‌ی هیپوکسی (Hypoxia-inducible factors یا HIF) مولکول دخیل در احساس اکسیژن می‌باشد که در ایجاد سازگاری بدن و سلول با هیپوکسی (کمبود اکسیژن) ریزمحیطی (داخلی) و محیطی (خارجی) نقش مهمی را ایفا می‌کند. هیپوکسی، به دو شکل حاد و مزمن قابل تقسیم‌بندی است. عامل رونویسی HIF، این کار را با فعال کردن ژن‌های هدف متعددی در فرودست خود انجام می‌دهد. ریه‌ها، اولین اندامی هستند که در احساس اکسیژن محیطی (خارجی) نقش دارند. سلول‌های اندوتلیال و عضلات صاف در عروق ریه و سلول‌های اپی‌تلیال برونش‌های ریه، از مهم‌ترین سلول‌های دخیل در احساس اکسیژن محیطی می‌باشند. تمامی

۱- مرکز تحقیقات ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، تهران، ایران

۲- دکتری تخصصی بیوشیمی، مرکز تحقیقات نانوبیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، تهران، ایران

۳- استاد، مرکز تحقیقات ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، تهران، ایران

۴- استادیار، مرکز تحقیقات ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، تهران، ایران

مسیرهای احساس اکسیژن خارجی (محیطی) توسط HIF

۱- ریه‌ها: اولین اندامی که بدون واسطه با اکسیژن محیطی ارتباط برقرار می‌کند، ریه می‌باشد. در این مطالعه‌ی مروری به طور جزئی تری بر روی عروق و برونش‌های ریه تمرکز می‌شود. در عروق ریوی، بر روی سلول‌های عضله‌ی صاف و اندوتلیال تمرکز می‌گردد و در برونش‌ها نیز سلول‌های اپی‌تلیالی مورد بحث قرار می‌گیرند.

۱-۱- نقش عروق ریه در مواجهه با هیپوکسی حاد و مزمن:

وظیفه‌ی ریه‌ها جذب اکسیژن برای بدن است و سیستم عروقی ریه، وظیفه دارد اکسیژن کافی خون هنگام تنش‌های کاهش اکسیژن را تأمین نماید. این پاسخ‌ها، در شرایط حاد هیپوکسی آغاز می‌شوند (چند ثانیه تا چند دقیقه) و شامل مکانیسم‌هایی مانند دیپلاریزاسیون غشا و آزادسازی کلسیم به سلول‌های عضله‌ی صاف شریان‌های ریوی (Pulmonary arterial smooth muscle cells یا PAMSCs) می‌باشند که منجر به افزایش انقباض عروقی ریوی در آئوئول‌های کم اکسیژن می‌گردد. در شرایط هیپوکسی طول کشیده (چند ساعت تا چند روز)، ریه‌ها شروع به پاسخ از طریق عوامل HIF می‌کنند (۲۱). HIF، مولکولی کلیدی است که در بسیاری از بیماری‌ها نظیر بیماری‌های تنفسی (۲۳-۲۲)، بیماری‌های عصبی (۲۴) و سرطان (۲۵-۲۷) نقش بازی می‌کند. به طور مثال، یکی از ژن‌های کلیدی در القای آپوپتوز در نورون‌ها p75 یا همان گیرنده‌ی مرگ می‌باشد (۲۸-۲۹)، اما به تازگی نشان داده‌اند که در هیپوکسی مزمن کاهش بیان HIF منجر به القای آپوپتوز در نورون‌ها می‌گردد (۳۰).

شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد هیپوکسی پایدار محیطی، منجر به افزایش فشار ریوی (Pulmonary hypertension یا PH) از طریق مسیرهای وابسته به HIF می‌شود. شواهدی در انسان و موش‌ها نشان داد جهش‌های موروثی پاتولوژیکی که موجب فعالیت بیشتر HIF می‌گردند، موجب افزایش PH نیز می‌شوند. در واقع، اولین شاهد نقش HIF در افزایش فشار ریوی در موجودات زنده از جانداران دارای نقص HIF به دست آمد، موش‌های حامل حذف هتروزیگوت HIF-1 یا HIF-2 در لایه‌ی زایا که در معرض هیپوکسی مزمن بودند، پیش‌روی ناقص PH را نشان دادند که به علت نقص در بازسازی عروق ریوی بود (۳۶-۳۱).

به طور کلی، یکی از پاسخ‌های فیزیولوژیکی که به خوبی در هیپوکسی حاد یا مزمن شناخته شده است، ساخت شریان‌های ریوی کوچک می‌باشد که از مسیرهای وابسته به هیپوکسی، در سلول‌های PAMSCs و سلول‌های اندوتلیال مشتق می‌شود (۳۷-۳۸). در ریه، این مکانیسم‌های فیزیولوژیکی تحت عنوان ساخت عروق ریوی هیپوکسیک نامیده می‌شود که منجر به محدودسازی جریان خون به آئوئول‌هایی می‌شود که دارای اکسیژن کمتری می‌باشند و خون را به

سال ۱۹۹۵ شناسایی و تخلیص گردید، یک عامل رونویسی است که به عنوان یک تنظیم کننده‌ی کلیدی در القای ژن‌های تسهیل کننده‌ی انطباق و بقای سلولی و کل ارگانیزم از نورموکسی (۲۱ درصد O_2) به هیپوکسی (۱ درصد O_2) عمل می‌کند (۲). تمایل روزافزونی برای مطالعه‌ی زیست‌شناختی HIF و مسیرهای درگیر آن به علت نقش مهم آن در بیماری‌ها و سرطان وجود دارد (۷-۳، ۱).

HIF-1، یک پروتئین هتروداایمر متشکل از یک زیرواحد القا شونده به وسیله‌ی هیپوکسی به نام HIF-1 α و زیرواحد دیگری به نام HIF-1 β که به صورت دایمر در سلول بیان می‌شود، می‌باشد. در انسان، سه ایزومر مختلف از HIF- α به نام‌های HIF-1 α ، HIF-2 α و HIF-3 α وجود دارد (۱).

طبقه‌بندی ژن‌های هدف Hif-1 شامل جنبه‌های زیر می‌باشد:

۱- ژن‌های وابسته‌ی آنژیوژنز نظیر عامل رشد اندوتلیال سیاهرگی (Vascular endothelial growth factor یا VEGF) که می‌تواند باعث تکثیر سلول‌های اندوتلیال و افزایش تعداد و چگالی مویرگ‌های خونی شود، شکل القایی نیتریک اکسید سنتتاز (Inducible nitric oxide synthase یا iNOS) که باعث القای تولید نیتریک اکسید و افزایش اتساع رگ‌های خونی و فراهم‌سازی اکسیژن بافتی می‌شود و اندوتلین ۱ (Endothelin-1 یا ET-1) که یک ماده‌ی انقباضی قوی در عروق خونی است و نقش مهمی در تغییر شکل رگ‌های تنفسی دارد (۸).

۲- ژن‌های مربوط به تولید گلبول‌های قرمز نظیر ژن‌های وابسته به متابولیسم نظیر اریتروپوئین (Erythropoietin یا EPO) که می‌تواند باعث پیشبرد تمایز سلول‌های بنیادی به گلبول‌های قرمز و تکثیر و بلوغ آن‌ها شود، اکسیداز فروس و آهن، ترانسفیرین و غیره (۹-۱۲).

۳- ژن‌های وابسته به متابولیسم گلوکز که شامل پروتئین انتقالی گلوکز ۱ (Glucose transporter یا GLUT-1)، ژن‌های آنزیم‌های گلیکولیز نظیر آلدولاز A، آنولاز ۱، استات دهیدروژناز A، فسفوفروکتوکیناز L، فسفو گلیسیرات کیناز ۱ و ۳ فسفوگلیسرآلدئید دهیدروژناز می‌باشند. مهم‌ترین نقش این ژن‌ها، فعال‌سازی چرخه‌ی اسید سیتریک و تغییرات محیطی از شرایط هوازی به بیهوازی می‌باشد که گلیکولیز بتواند Adenosine triphosphate (ATP) بیشتری تولید کند (۹).

۴- ژن‌های وابسته به آپتوز مانند کاسپاز ۳ و سیتوکروم C (۱۳).

۵- ژن‌های وابسته به رشد سلولی همچون تکثیر و تمایز مانند عامل رشد فیروبلاست، عامل رشد ترانسفورم و عامل رشد شبه انسولین (۲۰-۱۴، ۳).

تأثیر، می‌تواند بر اساس نوع موش ترانس ژن Cre مورد استفاده و نیز نوع سلول‌های مورد هدف قرار گرفته به غیر از سلول‌های PSMC می‌تواند متنوع باشد. جالب است که هنوز بر طبق آخرین بررسی‌ها، نقش احتمالی HIF-2 در سلول‌های PSMC در القای PH وابسته به هیپوکسی هنوز تعیین نشده است، اما خوشبختانه، نقش Hif-2 در سلول‌های اندوتلیال در القای PH وابسته به هیپوکسی تا حدودی مشخص گردیده است (۴۸-۴۳).

۱-۱-۲- نقش سلول‌های اندوتلیال عروق ریوی در افزایش PH

القا شده توسط HIF-2 بررسی‌های گذشته، نشان داده‌اند که غیر فعال شدن کامل HIF-2 در تمام سلول‌های موشی، منجر به ایجاد PH القا شده با هیپوکسی می‌گردد، اما بررسی‌های اخیر، به طور دقیق‌تری مشخص نموده‌اند که این نقش HIF-2 α در بازآرایی عروق ریوی به بیان آن در سلول‌های اندوتلیال ریه وابسته است؛ به طوری که طبق مطالعات جدیدتر، غیر فعال‌سازی اختصاصی HIF-2 در سلول‌های اندوتلیال موش‌های ردهی L1-Cre حذف شد، PH القاشده توسط هیپوکسی و هیپرتروفی بطن راست نیز ایجاد نشد. بنابراین، به طور خلاصه، تمامی این بررسی‌ها نقش مهم فعالیت HIF-2 سلول‌های اندوتلیالی را در ایجاد PH القا شده با هیپوکسی نشان می‌دهند (۴۹).

به طور خلاصه، نقش انواع مولکول‌های HIF در ایجاد PH و بازآرایی رگی القا شده با هیپوکسی در انواع مختلف سلول‌های ریوی مشتمل بر سلول‌های اندوتلیال و PSMC عروقی و سلول‌های اپی‌تلیوم راه‌های هوایی در شکل ۱ به نمایش گذاشته شده است. بررسی‌ها به طور مثال نشان داده‌اند که فعالیت HIF-1 باعث القای B-platelet-derived growth factor (PDGF-B) در سلول‌های اندوتلیال می‌شود و در نهایت، می‌تواند بر روی سلول‌های PSMC برای پیشبرد PSMC وابسته به Kruppel-like factor 14 (KLF14) تأثیر بگذارد (۵۰).

۱-۱-۳- نقش اپی‌تلیوم ریوی در افزایش PH ریوی القا شده

توسط HIF-1 و HIF-2 همان‌طور که گفته شد، بیشتر ارتباطات مسیر HIF با زیست‌شناسی ریه در سطح عروق ریوی (مشتمل بر سلول‌های اندوتلیال و PSMC) بوده است. بیشتر مطالعات انجام شده در اپی‌تلیوم، زمان تکوین را شامل می‌شود و جالب است که هنوز مطالعات در زمینه‌ی پاسخ به مسیره‌های سیگنالینگ HIF در اپی‌تلیوم راه‌های هوایی هیپوکسیک در انسان بالغ، تا حد زیادی ناشناخته باقی مانده است. به طور مثال، در سطح مولکولی نشان داده شده است که HIF-2 α از طریق تنظیم عامل رشد اندوتلیال رگی VEGF-A در بلوغ اپی‌تلیوم آئولولار، به ویژه در تکوین، نقش بازی می‌نماید، اما در مورد نقش HIF در دوران بلوغ، همان اطلاعات کم،

آئولول‌های دارای اکسیژن بیشتر هدایت می‌کنند. اگر چه هنگامی که این شرایط هیپوکسی، مزمن و سیستمیک می‌گردند و نیز هنگامی که دریافتی اکسیژن هر آئولول به طور تقریبی به خطر افتاده باشد، این پاسخ بیولوژیکی به پاتولوژی تبدیل می‌شود و منجر به افزایش فشار ریوی پایدار یا همان PH می‌گردد. این سناریوی پاتولوژیکی تحت عنوان افزایش میانگین فشار شریانی ریوی بالای ۲۵ میلی‌مترجیوه در هنگام استراحت تعریف می‌شود (۳۹). PH با افزایش پوشش عضلانی (عضله‌سازی) صاف در شریان‌های ریوی مشخص می‌شود و به دنبال آن افزایش مقاومت عروقی ریوی رخ می‌دهد که در نهایت، منجر به هیپرتروفی بطن راست قلب و نارسایی قلبی می‌شود. PH می‌تواند با علل پاتولوژیکی مختلف آغاز شود و به ویژه، PH وابسته به هیپوکسی به عنوان افزایش فشار ریوی به دنبال بیماری‌های ریه و یا هیپوکسی دسته‌بندی شده است (۴۱-۴۰).

۱-۱-۱- نقش سلول‌های PSMC عروق ریوی در افزایش PH

القا شده توسط HIF-1 اگر چه مطالعات اولیه نشان دادند که شواهدی از نقش HIF در PH وجود دارد، تا همین اواخر نقش سلول‌های خاص ریه در این پاسخ‌ها مشخص نشده است. در چند سال اخیر، جانوران تراریخته‌ای که هر یک نوع خاصی از سلول‌ها را هدف قرار می‌دادند، نقش HIF را در ایجاد PH آشکار کرده‌اند. سلول‌های مهمی که به نظر می‌رسد در بازسازی عروقی مشتق از هیپوکسی و PH نقش دارند، PSMC و سلول‌های اندوتلیال می‌باشند؛ اگر چه، نقش سایر انواع سلولی مانند پرستیت‌ها، فیبروبلاست‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های اپی‌تلیال مسیره‌های هوایی نباید نادیده گرفته شود. هر چند نقش HIF در سلول‌های PSMC و سلول‌های اندوتلیال به خوبی در In-vivo مورد بررسی قرار نگرفته است، اما اطلاعات حاصل از آزمایش‌های تجربی کنونی، آن قدر کافی و قوی هستند تا بتوان از آن‌ها نقش کلیدی HIF در سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های PSMC را در بازآرایی عروقی القا شده با هیپوکسی و PH نتیجه‌گیری کرد (۴۲).

جالب است که برخی محققین بیان HIF-1 α را حتی تحت شرایط نورموکسی نیز نشان داده‌اند که این بیان در هیپوکسی افزایش می‌یابد.

نقش HIF-1 در سلول‌های PSMC در بازسازی عروقی و عضله‌سازی و PH از طریق غیر فعال‌سازی ژن HIF-1 در سلول‌های پیش‌گفته در موش‌های ترانس ژن ردهی Cre صورت گرفته است. به طور مثال، مطالعه‌ای آشکار کرد که غیر فعال‌سازی HIF-1 α در سلول‌های PSMCs در موش‌های ترانس ژنیک SM22-Cre، به کاهش عضله‌سازی در سرخرگچه‌های قرار گرفته در معرض هیپوکسی تمایل دارند. به طور خلاصه، HIF-1 یک محرک اصلی برای PH القا شده توسط هیپوکسی می‌باشد و اندازه و مشخصات این

حاکمی از این مسأله هستند که HIF با تکثیر راه‌های هوایی، منجر به حفاظت در برابر هیپوکسی می‌گردد (۸).

RELM β یا Resistin-like molecule β) می‌باشد. RELM β به عنوان یک عامل میتوزن محلول در سلول‌های اپی‌تلیال برونشیا در In-vitro شناخته شده است. از طرف دیگر، HIF-2 به عنوان فعال کننده‌ی ژن هدف کمپلکس ۱ راپامایسین پستانداران (Mammalian target of rapamycin یا mTORC1) در سلول‌های کارسینوم سلول روشن سلول کلیه (Clear cell renal cell carcinoma) یا ccRCC شناخته شده است. ژن mTORC1 به عنوان یک سرین/ترونین کیناز عمل می‌کند که قادر به پاسخ به دسترسی آمینواسیدها و سطح انرژی سلولی می‌باشد و نقش کلیدی را در رشد و تکثیر سلولی ایفا می‌کند. به علاوه، HIF-2 بیان عامل رونویسی Forkhead box M1 (FOXO1) را که در تکثیر و تمایز سلول‌های اپی‌تلیال نقش بازی می‌کند، القا می‌نماید (۵۵-۵۱).

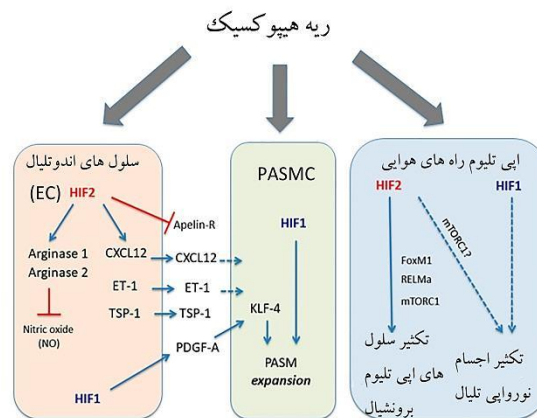
در نهایت، به طور خلاصه باید عنوان کرد که فعالیت‌های وابسته به HIF-2 در سلول‌های اپی‌تلیوم برونشیا می‌تواند موجب نه تنها سازگاری در محل اپی‌تلیوم راه‌های هوایی نسبت به هیپوکسی گردد، بلکه می‌تواند در بازسازی عروق ریوی در نواحی دورتر نیز نقش داشته باشد. در این میان، ژن RELM (که به طور عمده در سلول‌های اپی‌تلیوم برونشیا تولید می‌شود)، نقش کلیدی را بازی می‌کند. بدین نحو که RELM نه تنها از طریق مسیر اشاره شده در بالا می‌تواند به طور مستقیم با تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال در افزایش مقاومت، فشار عروق ریوی، PH و در نهایت، هیپرتروفی بطن راست نقش داشته باشد؛ بلکه می‌تواند به طور غیر مستقیم از طریق مسیرهای التهابی و فراخوانی ماکروفاژهای مشتق از مغز استخوان و افزایش بیان اینترلوکین ۶ (IL-6) در سلول‌های PAMSC و ماکروفاژهای عروقی در ایجاد PH و هیپرتروفی بطن راست دخیل باشد. در مجموع، این یافته نشان می‌دهند که ارتباط بین اپی‌تلیوم و عروق در راه‌های هوایی از طریق HIF-2 α امکان‌پذیر می‌باشد که در نهایت، به بازسازی رگی و PH در ریه‌ی هیپوکسیک منجر می‌شود (۵۸-۵۶).

باید توجه کرد که تمام این اطلاعات و نتایج پیش‌گفته، مربوط به نقش HIF در هیپوکسی مزمن و پاتولوژیک (هفته‌ها و ماه‌ها) بوده است، اما در مورد پاسخ کوتاه مدت به هیپوکسی غیر پاتولوژیک وابسته به HIF، هنوز اطلاعات چندانی در دسترس نمی‌باشد.

مسیرهای احساس اکسیژن داخلی (ریزمحیطی) توسط HIF

۲- بافت‌های غیر ریوی: هیپوکسی بافتی (غیر ریوی) که ناشی از کاهش عرضه‌ی اکسیژن می‌باشد، می‌تواند به علت کاهش در غلظت هموگلوبین (هیپوکسی آنمیک)، کاهش خروجی قلب (هیپوکسی راکد) یا کاهش غلظت هموگلوبین (هیپوکسی هیپوکسیک) اتفاق بیفتد. نتیجه‌ی محرومیت اکسیژن در بافت‌ها در سطح سلولی، سوئیچ

شکل ۱. نقش ایزوفرم‌های Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) و HIF-2 در انواع سلول‌های ریوی در پاسخ به هیپوکسی. این تصویر، فعالیت‌های بیولوژیکی اجرا شده‌ی ایزو برگه‌های HIF-1 و HIF-2 در سلول‌های اندوتلیال و PAMSCs و اپی‌تلیوم راه‌های هوایی را نشان می‌دهد. HIF-2 ترتیبی از پاسخ‌ها را القا می‌کند که منجر به انقباض عروقی مانند القای فعالیت آرژیناز می‌گردد و باعث محدودیت دسترسی به Nitric oxide (NO) و شرح Endothelin 1، CXCL12، C-X-C motif chemokine 12 (ET-1) و Thrombospondin 1 (TSP-1) و در راستای آن، موجب



ممانعت از فعالیت گیرنده‌ی apelin می‌شود. فعالیت HIF-1 در سلول‌های اندوتلیال، می‌تواند باعث شرح Platelet derived growth factor-B (PDGF-B) شود که با فعالیت HIF-1 سلول‌های PAMSC و با همکاری از طریق KLF4 Kruppel-like factor 4 موجب پیشبرد گسترش خود می‌شوند. این تصویر، همچنان نشان می‌دهد که فعالیت HIF-2 در تکثیر سلول‌های اپی‌تلیوم برونشیا از طریق واسطه‌های بالقوه مانند Mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1)، Forkhead box M1 (FOXO1) مانند نقش بالقوه HIF-1 در تکثیر اجسام نوروی‌اپی‌تلیال قرار گرفته در اپی‌تلیوم تنفسی می‌باشد. نشان دهنده‌ی فعالیت مسیرهای فعال کننده هستند و خط تیره‌های آبی، نشان دهنده‌ی عملکردهای بالقوه‌ی فعال کنندگی هستند و خطوط قرمز نشان دهنده‌ی فعالیت‌های بازدارندگی می‌باشند.

۱-۳-۱-۱- نقش مسیر سیگنالینگ HIF در تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال برونشیا: بررسی‌های ایمونوهیستوشیمی (IHC) بیان HIF-2 α در هسته‌ی سلول‌های اپی‌تلیال برونشیا موش‌های هیپوکسیک (O₂ ۱۰ درصد) را نشان داده‌اند که قادر به القای بیان ژن‌های مشهور وابسته به HIF-2 α ، همچون ژن شبه رسیستین بتا

یکی از مراحل اصلی در ایجاد EMT است که با افزایش نشانگرهای مزانشیمال و تحرک سلولی نیز همراه می‌گردد (۶۱).

HIF-1 باعث فعال کردن بیان و فعالیت چندین عامل القاکننده‌ی

EMT شامل Twist family bHLH transcription factor 1 (TWIST)، Snail، Snail family zinc finger 2 (SLUG) و

ZEB1 می‌شود و از بیان کادهرین E نیز ممانعت می‌کند. فعال‌سازی

Chromatin assembly factor-1 (CAF)ها و ژن هدف آن

–CALX– با HIF-1 α منجر به شرایط القاکننده‌ی EMT در

سلول‌های توموری می‌گردد. علاوه بر آن، HIF-1 منجر به EMT در

شرایط التهابی نیز می‌شود (۶۲). اعضای خانواده‌ی عوامل رشد

(TGF β) القاکننده‌های اصلی EMT می‌باشند. HIF-1 و TGF β اثر

افزایشی بر روی بیان یکدیگر دارند و به دنبال آن افزایش EMT القا

شده توسط هیپوکسی را موجب می‌گردند. علاوه بر آن، مسیر

پیام‌رسانی Wnt β -catenin (Wnt signaling pathway) می‌تواند

نقش عمده‌ای در EMT ایفا کند. مسیر Wnt β -catenin، نقش مهمی

در EMT القاشده توسط HIF-1 در پروستات و رده‌های سلولی

کارسینوم هیپوتوسلولار بازی می‌نماید. در سلول‌های سرطانی

پانکراس، HIF-1 از طریق Nuclear factor kappa B (NF- κ B)

پدیده‌ی EMT را میانجی‌گری می‌کند. به علاوه، مسیر پیام‌رسانی

Notch نقش مهمی را در EMT القا شده با هیپوکسی/HIF-1 در

انواع مختلفی از رده‌های سلول سرطانی مختلف بازی می‌کند. در

مجموع این بررسی‌ها، شاهد قانع‌کننده‌ای را برای نقش HIF-1 و

تعامل دو جانبه‌ی آن با سایر عوامل در EMT فراهم می‌کنند (۶۳–۶۴).

۲-۱-۲- نقش HIF-1 در سلول‌های بنیادی سرطانی

(Cancer stem cells یا CSCs): "قلب دشمن". EMT با ایجاد

ویژگی‌های شبه بنیادی در سلول‌های سرطانی وابستگی دارد که به

تازگی توجهات زیادی را به خود جلب کرده است. فرضیه‌ی اخیر،

برای CSC پیشنهاد کننده‌ی این است که زیرگروه کوچکی از

سلول‌های سرطانی دارای ویژگی‌های خود بازسازی گسترده‌ای

می‌باشند که محرک تومورسازی و پیشبرد متاستاز و مقاومت به درمان

می‌باشد. Bonnet و Dick (۱۱)، برای اولین بار مفهوم سلول‌های

بنیادی را در لوکمی بیان کردند که بعدها در سرطان سینه نیز نشان

داده شد (۶۵).

عوامل ریزمحیطی موجود در موقعیت CSC (niche) CSC

عوامل مهمی در ابقای وضعیت CSC می‌باشند. اگر چه مکانیسم‌های

تنظیم کننده‌ی تولید و ابقای CSC هنوز به طور کامل شناخته شده

نیست، اما اهمیت هیپوکسی و مسیر پیام‌رسانی HIF-1 برای تنظیم و

ابقای CSC و فنوتیپ EMT به خوبی شناخته شده است (۶۶). EMT به واسطه‌ی HIF1- α منجر به توانمندسازی جمعیت شبه

به سمت متابولیسم غیر هوازی و در نهایت، کاهش جریان خون سیستمیک و افزایش لاکتات سرم و در نتیجه، افزایش شدت بیماری و مرگ و میر در بیماران بالغ و نوزدان قرار گرفته در دستگاه تهویه‌ی مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی می‌باشد (۵۹).

ایسکمی که تحت عنوان کاهش جریان خون در یک بافت خاص

تعریف می‌شود نیز می‌تواند منجر به هیپوکسی موضعی (هیپوکسی

ایسکمیک) گردد که در نهایت، منجر به آمبولی و حمله‌ی قلبی

می‌شود و جریان خون را در کل بدن کاهش می‌دهد. به عنوان یک

مثال از این نوع هیپوکسی، می‌توان فانتقاریا را مثال زد که در بیماری

دیابت اتفاق می‌افتد (۶۰–۵۹).

یکی از مهم‌ترین بافت‌ها که مطالعات هیپوکسی فراوانی بر روی

آن صورت گرفته است، تومورها می‌باشند.

۲-۱-۱- افزایش HIF در تومورها: هیپوکسی، یکی از عوامل مهم

در محیط تومور و محرک تهاجم آن می‌باشد (۲۷–۲۶، ۶). در تومور

جامد، حدود ۶۰ درصد از تومورها حدود ۱ درصد اکسیژن در فشار

اکسیژن نسی کمتر از ۱۰ میلی‌متر جیوه را نشان می‌دهند که در

محیط‌های طبیعی هم‌جوار آن، ۴۰–۶۵ میلی‌متر جیوه می‌باشد. اگر چه

هیپوکسی گذرا در تومورهایی با خون‌رسانی نامناسب دیده می‌شود،

هیپوکسی مزمن در تومورهای بزرگ‌تر دیده می‌شود. هیپوکسی درون

تومور، موجب افزایش بیان هر دوی HIF-1 و HIF-2 می‌گردد که

HIF-1 α بیان بسیار بالاتری دارد و در همراهی با متاستاز و افزایش

مرگ و میر دیده می‌شود. بیان بسیار بالای HIF-1 در گلیوبلاستوم

مولتی‌فرم، همانژیوبلاستوم، آدنوکارسینوم کولون و در زیرگروه‌های

سرطان‌های ریه، پروستات و سینه دیده می‌شود. بیان بالای HIF-1 در این

تومورها، می‌تواند به دلایلی غیر از هیپوکسی نیز صورت پذیرد که شامل

انسولین، عوامل رشد شبه انسولین، Insulin-like growth factor 2

(IGF-2)، v-Src، لاکتات، پیرووات و تغییرات ژنتیکی شامل فعال

شدن انکوژن‌ها و غیر فعال شدن ژن‌های سرکوب کننده‌ی تومور

می‌باشد. افزایش بیان HIF-1 α در رشد تومور نقش مهمی دارد که با

فعال کردن چند نشانه‌ی اصلی سرطان نظیر رگ‌زایی، مهاجرت،

تهاجم، تنظیم pH و متابولیسم گلوکز انجام می‌پذیرد (۱۵).

۲-۱-۲- نقش HIF-1 در تبدیل اپی‌تلیال به مزانشیال یا پدیده‌ی

EMT (پیش‌نیازی برای متاستاز): در پدیده‌ی

Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) که در آن

سلول‌های اپی‌تلیال قطبیت خود را از دست می‌دهند و دارای فنوتیپ

مزانشیال می‌شوند، یکی از اصلی‌ترین تسهیل کننده‌های متاستاز

می‌باشد که توسط ریزمحیط‌های درون تومور القا می‌گردد. سرکوب

پروتئین‌های خاص اپی‌تلیال مانند کادهرین E، دسموپلاستین، پلاکوگلوبین، و زونا اکلودنس ۱ (Zona occludens 1 یا ZO1)

کارسینوم سرویکس می‌گردد (۷۵-۷۴).

از سوی دیگر، ممانعت از ایجاد ROSها به وسیلهی آنتی‌اکسیدان‌ها، موجب سرکوب EMT القا شده توسط هیپوکسی و متاستاز در سرطان پانکراس می‌شود (۷۶). به طور خلاصه، این یافته‌ها اثبات می‌کنند که HIF-1 و ROS به صورت دو طرفه به تولید و فعال‌سازی همدیگر کمک می‌کنند و در نتیجه، به دنبال آن باعث پیشرفت تومورها می‌شوند.

نتیجه‌گیری

در این مقاله، بر روی پاسخ‌های وابسته به HIF-1 و HIF-2 که بستر عروق تنفسی و اپی‌تلیوم راه‌های هوایی را محدود می‌کنند، تمرکز شد. اگر چه باید ذکر کرد که برخی از ژن‌ها که به وسیلهی مسیرهای HIF القا می‌شوند، فاکتورهای محلولی هستند که ممکن است در ارتباطات اپی‌تلیوم و عروق درگیر شوند. به عنوان مثال، عوامل محلول وابسته به HIF-2 که توسط اپی‌تلیوم راه‌های هوایی ترشح می‌شوند (مانند RELM) می‌توانند به عنوان سینرژی با سایر عوامل HIF-2 در سلول‌های اندوتلیال عمل کنند و محرک پاتولوژیکی برای بازسازی عروقی در PH باشند. غیر فعال‌سازی ژن‌های HIF-2 در انواع گونه‌ی سلولی در اپی‌تلیوم راه‌های هوایی می‌تواند به درک فهم پاسخ‌های موضعی مسیرهای هوایی مشتق از HIF-2 به بازسازی عروق دورتر در PH کمک کند. علاوه بر آن، بسیاری از مطالعات در مورد نقش HIF در زیست‌شناسی ریه بر روی PH پاتولوژیک در هیپوکسی مزمن (هفته‌ها تا ماه‌ها) متمرکز بوده است. بنابراین، تلاش بیشتری برای فهمیدن پاسخ‌های وابسته به HIF کوتاه مدت به هیپوکسی (به احتمال زیاد انواع غیر پاتولوژیک آن) می‌تواند راه حلی برای توصیف پاسخ‌های اکتسابی سلولی و مولکولی جدید به نوسانات اکسیژن تنفسی باشد. فهم مکانیزم‌های دقیق درگیر در پیشبرد تومور در مداخلات درمانی نقش مهمی را ایفا می‌کند. HIF، عامل پروتوانکوژنی است که در بسیاری از فرایندهای بیولوژیکی درگیر در تومورزایی نقش بازی می‌کند. مولکول HIF، همچنین در پیشبرد تومور نیز از طریق عواملی نظیر نگهداری سلول بنیادی سرطانی، متاستاز و مقاومت به درمان دخالت دارد. به طور مثال، هدف قرار دادن مستقیم HIF-1 به طور بالقوه‌ای مشکلات مربوط به سرطان‌های مقاوم به درمان را تا حد زیادی مرتفع نماید.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از جناب آقای خفائی مسؤول آزمایشگاه ژنتیک انسانی دانشگاه بقیه‌اله الاعظم (عج) کمال تشکر و قدردانی می‌نمایند.

بنیادی در سلول‌های سرطان پروستات و تیروئید می‌شود. مناطق هیپوکسیک و نکروتیک بافت توموری که به نظر می‌رسد موقعیت‌هایی برای CSC باشد، باعث پیشبرد القای تنظیم ژن‌های تعیین شده‌ی CSC توسط HIF-1 مانند Oct4, Sox-2, Nanog, Myc, CD44 و CD133 می‌شود. نقش هیپوکسی و HIF-1 در کنترل ظرفیت تومورزایی CSC در گلیوبلاستوما اثبات شده است (۹). در سرطان پانکراس، سرطان معده و سلول‌های نوروبلاستوم هیپوکسی متناوب (Intermittent) باعث افزایش خصوصیات شبه بنیادی در سلول‌های سرطانی و افزایش بیان HIF-1 α می‌شود. HIF-1 α نقش کلیدی در پیشبرد رشد تومور پستان و متاستاز آن از طریق تنظیم CSC دارد (۶۹-۶۷، ۲۰). اندرکنش میان HIF-1 و notch، می‌تواند موجب ابقای سلول‌های بنیادی تحت شرایط هیپوکسی و تنوع سلول‌های سرطانی شود. این مطالعات، نقش HIF-1 را در ابقای CSC به عنوان مکانیسمی برای پیشبرد تومورزایی و متاستاز برجسته می‌کند (۷۰).

۲-۳-۱-۲ HIF-1 و انواع اکسیژن واکشنر (ROS): ارتباط ذاتی:

Reactive oxygen species (ROS) در بسیاری از انواع سرطان‌ها افزایش می‌یابد و به عنوان یک محرک پیام‌رسانی حیاتی در تومورسازی است. ROS می‌تواند تمایز زدایی سلول‌های توموری را تحریک کند و منجر به EMT و متاستاز گردد. هیپوکسی مزمن، موجب یک افزایش در میزان ROS داخل سلولی در جایگاه Q0 کمپلکس III زنجیره‌ی انتقال الکترون میتوکندریایی می‌گردد. علاوه بر تأثیر بر روی زنجیره‌ی انتقال الکترون، شرایط هیپوکسی می‌تواند باعث افزایش سطوح ROS از طریق Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) اکسیداز، گزانتین اکسیداز و eNOS نیز بشود. افزایش ROS، HIF-1 α - که یک عامل حساس به ردوکس (Redox) نیز می‌باشد - را تثبیت می‌کند و در نهایت، موجب فعال‌سازی مسیرهای پایین‌دستی می‌گردد (۷۱). برای مثال، HIF-1 لیزیل اکسیداز را مورد هدف قرار می‌دهد و سلول‌های توموری را برای تهاجم توانا می‌سازد. علاوه بر آن، اندوتوکسین LPS منجر به تولید ROS وابسته به عامل TLR4/myeloid یا MyD88-88 (MyD) و فعال‌سازی HIF-1 می‌شود که برای تمایز منوسیت به ماکروفاژ در بافت‌های التهابی مورد نیاز است (۷۲). آبشار پیام‌رسانی ROS/STAT3/HIF-1 α /TWIST1/N-cadherin در پیشرفت سرطان پروستات دخیل است (۷۳). به علاوه، HIF-1 و ROS موجب مقاومت به داروهای شیمی‌درمانی مانند Doxorubicin و Etoposide در رده‌های سلولی سرطانی ملانوما، سرطان ریه و



References

1. Semenza GL. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 47-71.
2. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012; 148(3): 399-408.
3. Keith B, Johnson RS, Simon MC. HIF1alpha and HIF2alpha: Sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat Rev Cancer* 2011; 12(1): 9-22.
4. Scholz CC, Taylor CT. Targeting the HIF pathway in inflammation and immunity. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13(4): 646-53.
5. Vaupel P, Mayer A. Hypoxia in tumors: Pathogenesis-related classification, characterization of hypoxia subtypes, and associated biological and clinical implications. *Adv Exp Med Biol* 2014; 812: 19-24.
6. Zhou J, Schmid T, Schnitzer S, Brune B. Tumor hypoxia and cancer progression. *Cancer Lett* 2006; 237(1): 10-21.
7. Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, Lim M, Hilton DA, Zagzag D, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha in common human cancers and their metastases. *Cancer Res* 1999; 59(22): 5830-5.
8. Compernelle V, Brusselmans K, Acker T, Hoet P, Tjwa M, Beck H, et al. Loss of HIF-2alpha and inhibition of VEGF impair fetal lung maturation, whereas treatment with VEGF prevents fatal respiratory distress in premature mice. *Nat Med* 2002; 8(7): 702-10.
9. Mimeault M, Batra SK. Hypoxia-inducing factors as master regulators of stemness properties and altered metabolism of cancer- and metastasis-initiating cells. *J Cell Mol Med* 2013; 17(1): 30-54.
10. Dai Z, Li M, Wharton J, Zhu MM, Zhao YY. Prolyl-4 hydroxylase 2 (PHD2) deficiency in endothelial cells and hematopoietic cells induces obliterative vascular remodeling and severe pulmonary arterial hypertension in mice and humans through hypoxia-inducible factor-2alpha. *Circulation* 2016; 133(24): 2447-58.
11. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997; 3(7): 730-7.
12. Wang Y, Liu Y, Malek SN, Zheng P, Liu Y. Targeting HIF1alpha eliminates cancer stem cells in hematological malignancies. *Cell Stem Cell* 2011; 8(4): 399-411.
13. Wagner KF, Hellberg AK, Balenger S, Depping R, Dodd O, Johns RA, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor has antiapoptotic action and is upregulated in the developing lung: coexpression with hypoxia-inducible factor-2alpha. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31(3): 276-82.
14. Schmelzle T, Hall MN. TOR, a central controller of cell growth. *Cell* 2000; 103(2): 253-62.
15. Feldser D, Agani F, Iyer NV, Pak B, Ferreira G, Semenza GL. Reciprocal positive regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha and insulin-like growth factor 2. *Cancer Res* 1999; 59(16): 3915-8.
16. Jiang BH, Agani F, Passaniti A, Semenza GL. V-SRC induces expression of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and transcription of genes encoding vascular endothelial growth factor and enolase 1: Involvement of HIF-1 in tumor progression. *Cancer Res* 1997; 57(23): 5328-35.
17. McMahon S, Charbonneau M, Grandmont S, Richard DE, Dubois CM. Transforming growth factor beta1 induces hypoxia-inducible factor-1 stabilization through selective inhibition of PHD2 expression. *J Biol Chem* 2006; 281(34): 24171-81.
18. Nishi H, Nakada T, Hokamura M, Osakabe Y, Itokazu O, Huang LE, et al. Hypoxia-inducible factor-1 transactivates transforming growth factor-beta3 in trophoblast. *Endocrinology* 2004; 145(9): 4113-8.
19. Copple BL. Hypoxia stimulates hepatocyte epithelial to mesenchymal transition by hypoxia-inducible factor and transforming growth factor-beta-dependent mechanisms. *Liver Int* 2010; 30(5): 669-82.
20. Schwab LP, Peacock DL, Majumdar D, Ingels JF, Jensen LC, Smith KD, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha promotes primary tumor growth and tumor-initiating cell activity in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012; 14(1): R6.
21. Weir EK, Lopez-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL. Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med* 2005; 353(19): 2042-55.
22. Alvanegh AG, Edalat H, Fallah P, Tavallaei M. Decreased expression of miR-20a and miR-92a in the serum from sulfur mustard-exposed patients during the chronic phase of resulting illness. *Inhal Toxicol* 2015; 27(13): 682-8.
23. Ghorbani Alvanegh A, Tavallaei M, Edalat H. Evaluating the epigenetic effects of the miR17/92 cluster in noninvasive screening of genetically-based respiratory diseases. *J Mil Med* 2018; 20(1): 116-26. [In Persian].
24. Edalat H. Cell therapy and Gene therapy of Spinal Cord Injury. *J Isfahan Med Sch* 2019; [In Press]. [In Persian].
25. Edalat H, Sadeghizadeh M, Jamali Zavarehei M. Codon 12 K-ras mutation detection in Iranian patients with colorectal cancer using PCR-RFLP method. *Modares J Med Sci* 2010; 9(2): 33-8. [In Persian].
26. Ansari MH, Irani S, Edalat H, Amin R, Mohammadi RA. Deregulation of miR-93 and miR-143 in human esophageal cancer. *Tumour Biol* 2016; 37(3): 3097-103.
27. Hosseini SM, Soltani BM, Tavallaei M, Mowla SJ, Tafsiiri E, Bagheri A, et al. Clinically significant dysregulation of hsa-miR-30d-5p and hsa-let-7b expression in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Avicenna J Med Biotechnol* 2018; 10(2): 98-104.
28. Edalat H, Hajebrahimi Z, Movahedin M, Tavallaei M, Amiri S, Mowla SJ. p75NTR suppression in rat bone marrow stromal stem cells significantly reduced their rate of apoptosis during neural differentiation. *Neurosci Lett* 2011; 498(1): 15-9.
29. Edalat H, Hajebrahimi Z, Pirhajati V, Movahedin M, Tavallaei M, Soroush MR, et al. Transplanting p75-suppressed bone marrow stromal cells promotes

- functional behavior in a rat model of spinal cord injury. *Iran Biomed J* 2013; 17(3): 140-5.
30. Chen X, Liu X, Li B, Zhang Q, Wang J, Zhang W, et al. Cold inducible RNA binding protein Is involved in chronic hypoxia induced neuron apoptosis by down-regulating HIF-1alpha expression and regulated By microRNA-23a. *Int J Biol Sci* 2017; 13(4): 518-31.
 31. Bruick RK, McKnight SL. A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF. *Science* 2001; 294(5545): 1337-40.
 32. Epstein AC, Gleadle JM, McNeill LA, Hewitson KS, O'Rourke J, Mole DR, et al. C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell* 2001; 107(1): 43-54.
 33. Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, et al. HIF1alpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O2 sensing. *Science* 2001; 292(5516): 464-8.
 34. Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, Wilson MI, Gielbert J, Gaskell SJ, et al. Targeting of HIF-1alpha to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O2-regulated prolyl hydroxylation. *Science* 2001; 292(5516): 468-72.
 35. Kaelin WG, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol Cell* 2008; 30(4): 393-402.
 36. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(12): 5510-4.
 37. Bradford JR, Dean HP. The Pulmonary Circulation. *J Physiol* 1894; 16(1-2): 34-158.
 38. Yu AY, Frid MG, Shimoda LA, Wiener CM, Stenmark K, Semenza GL. Temporal, spatial, and oxygen-regulated expression of hypoxia-inducible factor-1 in the lung. *Am J Physiol* 1998; 275(4): L818-L826.
 39. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D42-D50.
 40. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37(1): 67-119.
 41. Hoeper MM, McLaughlin VV, Dalaan AM, Satoh T, Galie N. Treatment of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016; 4(4): 323-36.
 42. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Res* 2006; 99(7): 675-91.
 43. Ball MK, Waypa GB, Mungai PT, Nielsen JM, Czech L, Dudley VJ, et al. Regulation of hypoxia-induced pulmonary hypertension by vascular smooth muscle hypoxia-inducible factor-1alpha. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(3): 314-24.
 44. Bogaard HJ, Natarajan R, Henderson SC, Long CS, Kraskauskas D, Smithson L, et al. Chronic pulmonary artery pressure elevation is insufficient to explain right heart failure. *Circulation* 2009; 120(20): 1951-60.
 45. Kim YM, Barnes EA, Alvira CM, Ying L, Reddy S, Cornfield DN. Hypoxia-inducible factor-1alpha in pulmonary artery smooth muscle cells lowers vascular tone by decreasing myosin light chain phosphorylation. *Circ Res* 2013; 112(9): 1230-3.
 46. Sheikh AQ, Misra A, Rosas IO, Adams RH, Greif DM. Smooth muscle cell progenitors are primed to muscularize in pulmonary hypertension. *Sci Transl Med* 2015; 7(308): 308ra159.
 47. Sheikh AQ, Saddouk FZ, Ntokou A, Mazurek R, Greif DM. Cell autonomous and non-cell autonomous regulation of smc progenitors in pulmonary hypertension. *Cell Rep* 2018; 23(4): 1152-65.
 48. Smith KA, Yuan JX. Hypoxia-inducible factor-1alpha in pulmonary arterial smooth muscle cells and hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(3): 245-6.
 49. Cowburn AS, Crosby A, Macias D, Branco C, Colaco RD, Southwood M, et al. HIF2alpha-arginase axis is essential for the development of pulmonary hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113(31): 8801-6.
 50. Bohm F, Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2007; 76(1): 8-18.
 51. Torres-Capelli M, Marsboom G, Li QO, Tello D, Rodriguez FM, Alonso T, et al. Role of Hif2alpha oxygen sensing pathway in bronchial epithelial club cell proliferation. *Sci Rep* 2016; 6: 25357.
 52. Fang C, Meng Q, Wu H, Eid G, Zhang G, Zhang X, et al. Resistin-like molecule-beta is a human airway remodelling mediator. *Eur Respir J* 2012; 39(2): 458-66.
 53. Elorza A, Soro-Arnaiz I, Melendez-Rodriguez F, Rodriguez-Vaello V, Marsboom G, de Carcer G, et al. HIF2alpha acts as an mTORC1 activator through the amino acid carrier SLC7A5. *Mol Cell* 2012; 48(5): 681-91.
 54. Sonenberg N, Hinnebusch AG. Regulation of translation initiation in eukaryotes: Mechanisms and biological targets. *Cell* 2009; 136(4): 731-45.
 55. Ustiyani V, Wert SE, Ikegami M, Wang IC, Kalin TV, Whitsett JA, et al. Foxm1 transcription factor is critical for proliferation and differentiation of Clara cells during development of conducting airways. *Dev Biol* 2012; 370(2): 198-212.
 56. Hodson EJ, Nicholls LG, Turner PJ, Llyr R, Fielding JW, Douglas G, et al. Regulation of ventilatory sensitivity and carotid body proliferation in hypoxia by the PHD2/HIF-2 pathway. *J Physiol* 2016; 594(5): 1179-95.
 57. Macias D, Cowburn AS, Torres-Torrel H, Ortega-Saenz P, Lopez-Barneo J, Johnson RS. HIF-2alpha is essential for carotid body development and function. *Elife* 2018; 7: e38781.
 58. Angelini DJ, Su Q, Yamaji-Kegan K, Fan C, Skinner JT, Champion HC, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor (HIMF/FIZZ1/RELMalpha) induces the

- vascular and hemodynamic changes of pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 296(4): L582-L593.
59. Yu S, Christiani DC, Thompson BT, Bajwa EK, Gong MN. Role of diabetes in the development of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2013; 41(12): 2720-32.
60. Tabibiazar R, Edelman SV. Silent ischemia in people with diabetes: A condition that must be heard. *Clin Diabetes* 2003; 21(1): 5.
61. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15(3): 178-96.
62. Krishnamachary B, Zagzag D, Nagasawa H, Rainey K, Okuyama H, Baek JH, et al. Hypoxia-inducible factor-1-dependent repression of E-cadherin in von Hippel-Lindau tumor suppressor-null renal cell carcinoma mediated by TCF3, ZFH1A, and ZFH1B. *Cancer Res* 2006; 66(5): 2725-31.
63. Zhang Q, Bai X, Chen W, Ma T, Hu Q, Liang C, et al. Wnt/beta-catenin signaling enhances hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma via crosstalk with hif-1alpha signaling. *Carcinogenesis* 2013; 34(5): 962-73.
64. Lin G, Gai R, Chen Z, Wang Y, Liao S, Dong R, et al. The dual PI3K/mTOR inhibitor NVP-BEZ235 prevents epithelial-mesenchymal transition induced by hypoxia and TGF-beta1. *Eur J Pharmacol* 2014; 729: 45-53.
65. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(7): 3983-8.
66. Philip B, Ito K, Moreno-Sanchez R, Ralph SJ. HIF expression and the role of hypoxic microenvironments within primary tumours as protective sites driving cancer stem cell renewal and metastatic progression. *Carcinogenesis* 2013; 34(8): 1699-707.
67. Bhaskara VK, Mohanam I, Rao JS, Mohanam S. Intermittent hypoxia regulates stem-like characteristics and differentiation of neuroblastoma cells. *PLoS One* 2012; 7(2): e30905.
68. Miao ZF, Zhao TT, Wang ZN, Xu YY, Mao XY, Wu JH, et al. Influence of different hypoxia models on metastatic potential of SGC-7901 gastric cancer cells. *Tumour Biol* 2014; 35(7): 6801-8.
69. Zhu H, Wang D, Zhang L, Xie X, Wu Y, Liu Y, et al. Upregulation of autophagy by hypoxia-inducible factor-1alpha promotes EMT and metastatic ability of CD133+ pancreatic cancer stem-like cells during intermittent hypoxia. *Oncol Rep* 2014; 32(3): 935-42.
70. Luo Y, Cui X, Zhao J, Han Y, Li M, Lin Y, et al. Cells susceptible to epithelial-mesenchymal transition are enriched in stem-like side population cells from prostate cancer. *Oncol Rep* 2014; 31(2): 874-84.
71. Giannoni E, Parri M, Chiarugi P. EMT and oxidative stress: A bidirectional interplay affecting tumor malignancy. *Antioxid Redox Signal* 2012; 16(11): 1248-63.
72. Nishi K, Oda T, Takabuchi S, Oda S, Fukuda K, Adachi T, et al. LPS induces hypoxia-inducible factor 1 activation in macrophage-differentiated cells in a reactive oxygen species-dependent manner. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10(5): 983-95.
73. Cho KH, Choi MJ, Jeong KJ, Kim JJ, Hwang MH, Shin SC, et al. A ROS/STAT3/HIF-1alpha signaling cascade mediates EGF-induced TWIST1 expression and prostate cancer cell invasion. *Prostate* 2014; 74(5): 528-36.
74. Calvani M, Comito G, Giannoni E, Chiarugi P. Time-dependent stabilization of hypoxia inducible factor-1alpha by different intracellular sources of reactive oxygen species. *PLoS One* 2012; 7(10): e38388.
75. Seebacher NA, Richardson DR, Jansson PJ. Glucose modulation induces reactive oxygen species and increases P-glycoprotein-mediated multidrug resistance to chemotherapeutics. *Br J Pharmacol* 2015; 172(10): 2557-72.
76. Shimojo Y, Akimoto M, Hisanaga T, Tanaka T, Tajima Y, Honma Y, et al. Attenuation of reactive oxygen species by antioxidants suppresses hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition and metastasis of pancreatic cancer cells. *Clin Exp Metastasis* 2013; 30(2): 143-54.

A Comprehensive Review on Environmental and Microenvironmental Oxygen Sensing Pathways Mediated by Hypoxia-Inducible Factors (HIFs)

Fatemeh Choopani¹, Ali Choopani², Mahmood Tavallaei³, Nasrin Kariminejad¹,
Houri Edalat⁴

Review Article

Abstract

Oxygen deficiency, referred to as hypoxia, can be divided into two categories of environmental (exogenous) which is sensitized by respiratory cells, and microenvironmental (endogenous) responses by other cells in the body, like cancer cells. Cell responses to oxygen fluctuations are mediated by hypoxia-inducible factors (HIFs). Lung is known as the first organ that encounters the exogenous and environmental oxygen after breathing. However, data are limited for HIF respiratory pathways of environmental oxygen sensing inside the lung cells. Thus, we evaluated the role of both HIF-1 and HIF-2 isoforms in environmental hypoxia sensation by pulmonary vascular and bronchial cells. Then, we introduced the role of HIFs in microenvironmental and endogenous oxygen sensation in tissues and cells other than respiratory cells as well as all of involved molecular mechanisms in those non-lung cells and tissues. Next, a detailed emphasize was put on the strict role of HIF molecule in tumor cells and cancer stem cells.

Keywords: Hypoxia, Hypoxia-inducible factor 1, Hypoxia-inducible factor 2, Lung, Cancer

Citation: Choopani F, Choopani A, Tavallaei M, Kariminejad N, Moukhah R, Edalat H. A Comprehensive Review on Environmental and Microenvironmental Oxygen Sensing Pathways Mediated by Hypoxia-Inducible Factors (HIFs). J Isfahan Med Sch 2019; 37(520): 278-87.

1- Human Genetics Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- PhD in Biochemistry, Applied Biotechnology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Professor, Human Genetics Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Assistant Professor, Human Genetics Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Houry Edalat, Email: h597782@yahoo.com

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 37, No. 520, 4th Week May 2019

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Saied Morteza Heidari MD**

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

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

Owner:

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

Office:

P.O. Box 81744-176, Isfahan, Iran
Tel/fax: +98 31 37922291
Email: jims@med.mui.ac.ir
Website: <http://jims.mui.ac.ir>

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

Publisher:

Vesnu Publications

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

Tel/fax: +98 31 32224382
Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

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

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

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