

علم‌نقد

نشریه دانشجویی



| Modern Science Student Journal |





پایان

1400 - 2021

علم و دانش

نشریه دانشجویی

شماره ثبت: ۲۱۱۱/۶/۴۶۵۱

تاریخ انتشار: ۱۴۰۰/۰۹/۲۷

سخن مدیر مسئول:

ن وَالْقَلَمِ وَمَا يَسْخَرُونَ

سوگند به قلم و آنچه می نویسند

سلام و عرض ادب دارم دوستان و همراهان همیشگی نشریه علم نوین امیدوارم هر جای ایران عزیزمان هستیید یا خارج از این مرز و بوم ها رو همراهی می کنید سالم و تندرست باشید.

در پرتو عنایت الهی و با استناعت از یاری دانشجویان توانمند تیم فرو گذار نبودن امروز این افتخار نصیب ما شد که شما رو با خود به دنیای پهناور علوم ببریم هرچند کوتاه ولی موثر.

در این شماره از مجله علمی ما که بیشتر موضوعات برپایه علم ژنتیک است، سعی بر آن بود که با استفاده از مطالب جذاب و پر بازده که هنوز جای تحقیق و پژوهش در آنها وفور یافت میشود

دانشجو و جامعه آکادمیک را به سمت وسوی پویایی و رشد سوق دهیم چون به عقیده بنده دانشجو و دانشگاه های یک کشور سرمایه های گرانبهای آن ملت محسوب می شوند و دانشگاه ها که زیر ساخت حیاتی یک کشور است باید زمینه را برای شکوفایی دانشجویان فراهم آورد.

تیم ما در این راستای تحقق بخشیدن به زیر ساخت های علمی کشور پای در عرصه گذاشته و با گردآوری مطالب و رفرنس های علمی روز دنیا و ایجاد سهولت در دسترسی دانشجویان به این منابع ، قدمی کوچک ولی موثر در این زمینه انجام داده است.

با امید رسیدن به پله های موفقیت از هیچ تلاشی فرو گذار نخواهیم بود و تمامی جامعه دانشگاهی را با توانایی های مختلفی که در دسترس دارند برای ثبات و پیشرفت علمی کشور به تلاش های مضاعف دعوت میکنیم تا نام میهن مان در سطوح بین المللی بدرخشد. در پناه حق موفق و سربلند باشید.

شناسنامه

- صاحب امتیاز: پیمان نادری فر
- مدیر مسئول: پیمان نادری فر
- سردبیر: هانا برزوئی
- مدیر اجرایی: آرمان حسنی
- مدیر ارتباطات: ثنا ابراهیمی
- دبیر علمی: حامد امانی
- دبیر سلامت: ثنا ابراهیمی
- گرافیست و صفحه آرا: پدram یاراحمدی

هیأت تحریریه:

حامد امانی ، پیمان نادری فر، ثنا ابراهیمی ، هیوا گشتی ، میترا فتاحی ، هانا برزوئی ، مهسا فرجی ، شقایق اصغریان ، نگین رجبی ، نیوشا محمدی ، سنا قربانی ، ماردین مهربانی ، منا حمیدی ، پدram یاراحمدی

فهرست

علمی

• ۰۱ / بیولومینسانس؛ پدیده زیست تابی

• ۱۱ / ناهنجاری های مادرزادی؛ نقایص هنگام تولد

• ۴۳ / مطالعه ای در باب زمینه های ژنتیکی سرطان

• ۶۲ / سفری در دنیای میکروارگانیسم ها

• ۷۷ / دانستنی ها

• ۸۶ / معرفی کتاب

سلامت

• ۸۹ / ویتامینک

• ۹۴ / بیماری زخم معده

• ۱۰۱ / داروشناسی

• ۱۰۵ / منابع

بیولومینسانس؛ پدیده زیست تابی

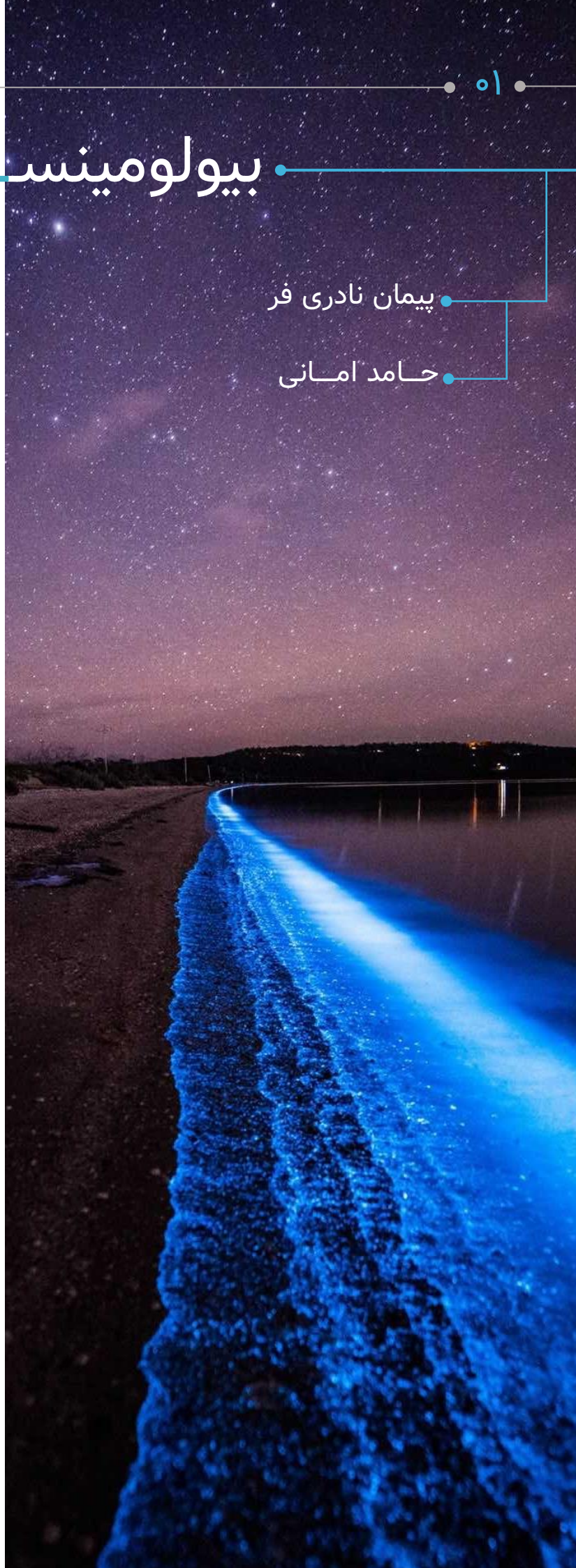
پیمان نادری فر

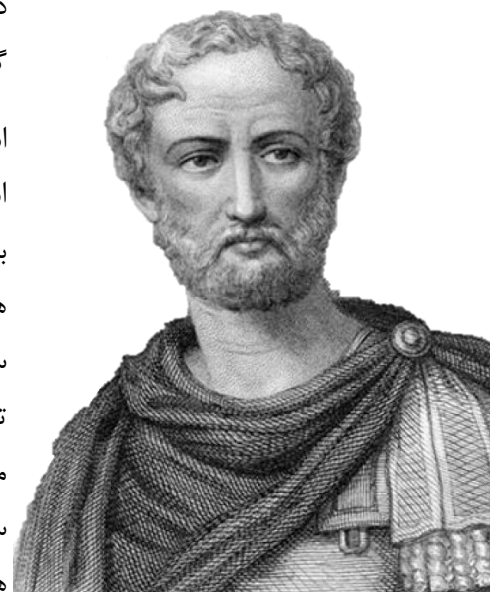
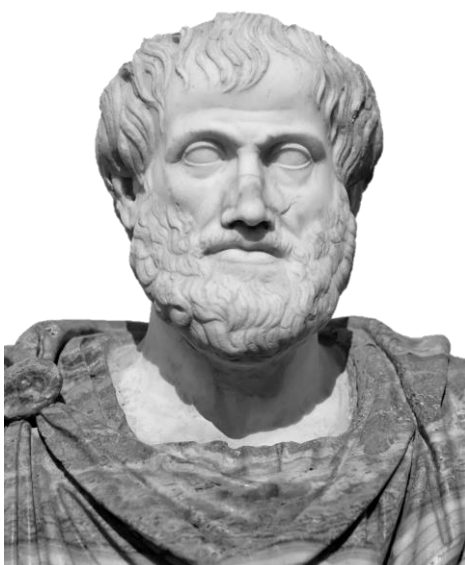
حامد امانی

بیولومینسانس تولید و انتشار نور توسط یک موجود زنده است. این، یک نوع کمولومینسانس (chemiluminescence) است. بیولومینسانس در مهره‌داران و بی‌مهرگان دریایی و همچنین در برخی قارچ‌ها، میکروارگانیسم‌ها از جمله برخی از باکتری‌های بیولومینسنت و بندپایان زمینی مانند کرم شب تاب رخ می‌دهد. در برخی از حیوانات، نور باکتری زایی است که توسط باکتری‌های همزیست مانند باکتری‌هایی از جنس *Vibrio* تولید می‌شود. در برخی دیگر، خود زاست که توسط خود جاندار تولید می‌شود.

در یک مفهوم کلی، واکنش شیمیایی اصلی در بیولومینسانس شامل یک مولکول ساطع کننده نور و یک آنزیم است که عموماً به ترتیب لوسیفیرین و لوسیفراز نامیده می‌شوند. از آنجا که این ها نام های عمومی هستند، لوسیفیرین‌ها و لوسیفرازها اغلب توسط گونه یا گروه متمایز می‌شوند. به عنوان مثال؛ لوسیفیرین کرم شب تاب.

در برخی از گونه‌ها، لوسیفراز به کوفاکتورهای دیگری مانند یون های کلسیم یا منیزیم و گاهی نیز مولکول حامل انرژی، آدنوزین تری فسفات (ATP) نیاز دارد. در تکامل، لوسیفیرین‌ها تفاوت چندانی ندارند: یکی به طور خاص، کوئلنترازین (coelenterazine)، در ۱۱ فایلوم (Phyla) مختلف حیوانی یافت می‌شود، اگرچه در برخی از این موارد، حیوانات آن را از طریق رژیم غذایی خود دریافت می‌کنند. برعکس، لوسیفرازها در گونه‌های مختلف بسیار متفاوت‌اند، که شواهدی است که نشان می‌دهد بیولومینسانس در طول زمان طی ۴۰ بار تمایز، تکامل یافته است (arisen).





ارسطو و پلینیوس بزرگتر ذکر کردند که چوب مرطوب گاهی درخشش می‌بخشد. قرن‌ها بعد رابرت بویل نشان داد که اکسیژن در این فرایند دخیل است، هم در چوب و هم در کرم‌های درخشان. در اواخر قرن نوزدهم بود که بیولومینسانس به درستی مورد بررسی قرار گرفت. این پدیده به طور گسترده بین گروه‌های جانوری، به ویژه در محیط‌های دریایی توزیع شده است. در خشکی در قارچ‌ها، باکتری‌ها و برخی از گروه‌های بی مهرگان از جمله حشرات دیده می‌شود.

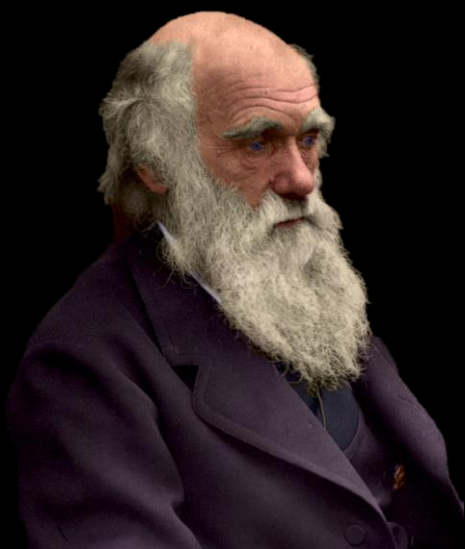
استفاده از بیولومینسانس توسط حیوانات شامل استتار ضد نور، تقلید از حیوانات دیگر، به عنوان مثال برای جلب طعمه، و علامت گذاری به سایر افراد از همان گونه، مانند جذب جفت است. در آزمایشگاه، سیستم‌های مبتنی بر لوسیفراز در مهندسی ژنتیک و تحقیقات زیست پزشکی استفاده می‌شود. محققان همچنین در حال بررسی امکان استفاده از سیستم‌های بیولومینسانس برای نورپردازی خیابانی و تزئینی هستند و یک گیاه بیولومینسانس ایجاد شده است.^[۱]

تاریخچه

ماهی و گوشت مرده اشاره می‌کند و ارسطو و پلینیوس بزرگتر (در تاریخ طبیعی خود) از نور چوب مرطوب نام می‌برند. او همچنین ثبت می‌کند که رابرت بویل روی این منابع نوری آزمایش کرده است و نشان داده که هم آنها و هم کرم درخشان برای تولید نور به هوا نیاز دارند. هاروی خاطرنشان می‌کند که در سال ۱۷۵۳، J. Baker، تاژکداری تحت عنوان *Noctiluca* را "به عنوان یک جاندار درخشان" "فقط با چشم غیر مسلح قابل مشاهده است"، شناسایی کرد.^[۵] و در سال ۱۸۵۴، یوهان فلوریان هلر (۱۸۱۳-۱۸۷۱) رشته (هایف) قارچ‌ها را به عنوان منبع نور در چوب مرده شناسایی کرد.^[۶]

قبل از توسعه چراغ ایمنی برای استفاده در معادن زغال سنگ، از پوست ماهی خشک در بریتانیا و اروپا به عنوان منبع ضعیف نور استفاده می‌شد.^[۲] این روش تجربی ایجاد نور، از ضرورت استفاده از شمع که باعث ایجاد جرقه و انفجار و آتش‌سوزی می‌شد، اجتناب می‌کرد.^[۳] منبع امن دیگری برای روشنایی معادن بطری‌های حاوی کرم شب تاب بود.^[۴] در سال ۱۹۲۰، جانورشناس آمریکایی E. Newton Harvey تک نگاری با عنوان *The Nature of Animal Light* منتشر کرد، که خلاصه ای از کارهای اولیه در زمینه بیولومینسانس بود. هاروی خاطرنشان می‌کند که ارسطو به نور تولید شده توسط

بیولومینسانس توجه نیروی دریایی ایالات متحده را در جنگ سرد به خود جلب کرد، زیرا زیردریایی‌ها در برخی از آبها می‌توانند بیداری کافی روشن (bright enough wake) برای تشخیص ایجاد کنند. یک زیردریایی آلمانی که در جنگ جهانی اول غرق شد، به این ترتیب شناسایی شد. نیروی دریایی علاقه مند بود پیش بینی کند که چنین تشخیصی چه زمانی امکان پذیر است و از این رو زیردریایی‌های خود را برای جلوگیری از شناسایی راهنمایی می‌کند.^[۸]



چارلز داروین

چارلز داروین یافته‌های خود در ارتباط با بیولومینسانس دریا را در نشریه خود شرح داده است:

"While sailing in these latitudes on one very dark night, the sea presented a wonderful and most beautiful spectacle. There was a fresh breeze, and every part of the surface, which during the day is seen as foam, now glowed with a pale light. The vessel drove before her bows two billows of liquid phosphorus, and in her wake she was followed by a milky train. As far as the eye reached, the crest of every wave was bright, and the sky above the horizon, from the reflected glare of these livid flames, was not so utterly obscure, as over the rest of the heavens."^[7]

داروین همچنین "jelly-fish" درخشان از جنس *Dianaea* را مشاهده کرد^[۷] و خاطرنشان کرد که:

"When the waves scintillate with bright green sparks, I believe it is generally owing to minute crustacea. But there can be no doubt that very many other pelagic animals, when alive, are phosphorescent."^[7]

او حدس زد "اختلال در وضعیت الکتریکی جو"^[۷] احتمالاً مسئول بوده است.

از جمله امثال ناوبری با نورپردازی زیستی می‌توان به یکی از فضانوردان آپولو ۱۳، جیم لاول اشاره کرد که به عنوان خلبان نیروی دریایی راه خود را برای بازگشت به ناو هواپیمابر خود USS Shangri-La پس از شکست سیستم‌های ناوبری خود پیدا کرده است. وی چراغ‌های کابین خود را خاموش کرد، بیداری درخشان (glowing wake) کشتی را دید و توانست به سوی آن پرواز کرده و با خیال راحت فرود آید.^[۹]



Jelly Fish



NOBEL
PRIZE
2008



Osamu Shimomura



Martin Chalfie



Roger Y. Tsien

سیر تکاملی

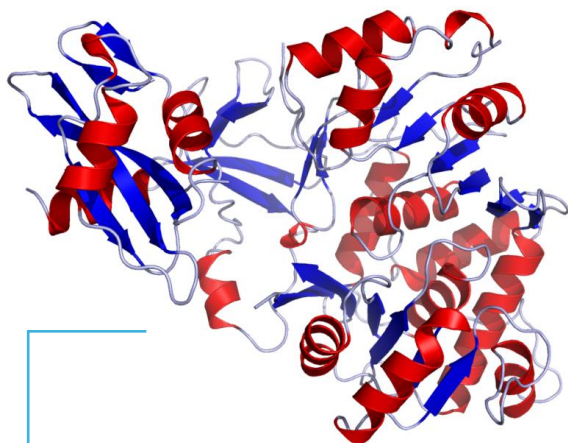
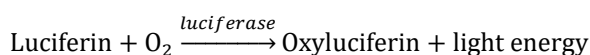
در سال ۱۹۳۲ E. N. Harvey در میان اولین کسانی بود که پیشنهاد کرد که چگونه می‌توان نورپردازی زیستی را تکامل داد.^[۱۷] در این مقاله اولیه، او پیشنهاد کرد که بیولومینسانس اولیه (proto-bioluminescence) می‌تواند از پروتئین‌های زنجیره تنفسی که دارای گروه‌های فلورسنت هستند ایجاد شده باشد. این فرضیه از آن پس رد شده است، اما به منافع قابل توجهی در ریشه‌های این پدیده منجر شده است. امروزه دو فرضیه رایج (هر دو در مورد بیولومینسانس دریایی) آنهاپی هستند که توسط هاوارد سلیگر در سال ۱۹۹۳ و ریس و همکاران در سال ۱۹۹۸ مطرح شده است.^{[۱۸][۱۹]}

نظریه سلیگر آنزیم‌های لوسیفراز را به عنوان کاتالیزور تکامل سیستم‌های بیولومینسانس مشخص می‌کند. این نشان می‌دهد که هدف اصلی لوسیفرازها اکسیژنازهای عملکرد مختلط بوده است. همانطور که اجداد اولیه بسیاری از گونه‌ها به آبهای عمیق‌تر و تیره‌تر نقل مکان کردند، انتخاب طبیعی باعث افزایش حساسیت چشم و افزایش سیگنال‌های بصری شد.^[۲۰] اگر انتخاب به نفع جهش در آنزیم اکسیژناز مورد نیاز برای تجزیه مولکول‌های رنگدانه باشد (مولکول‌هایی که اغلب با نقاطی که برای جذب همسر یا حواس پرتی مورد استفاده قرار می‌گیرد مرتبط هستند) می‌تواند در نهایت منجر به درخشندگی خارجی در بافت‌ها شود.^[۱۸]

داروساز فرانسوی رافائل دوبوآ در اواخر قرن نوزدهم روی بیولومینسانس کار کرد. او سوسک‌های کلیک (*Pyrophorus*) و نرم‌تنان دوکفه دریایی *Pholas dactylus* را مطالعه کرد. او این ایده قدیمی را که بیولومینسانس از فسفر به وجود می‌آید، رد کرد.^[۱۰] و نشان داد که این فرآیند با اکسیداسیون یک ترکیب خاص، که او آن را لوسیفیرین نامید، توسط یک آنزیم مرتبط است.^[۱۱] وی سیفون‌های (سیفون یک ساختار آناتومیک است که بخشی از بدن نرم تنان آبی در سه طبقه است: گاستروپودا، بیوالویا و سفالوپودا) هاروی را از نرم تنان نگهداری شده در قند، فرستاد. هاروی در نتیجه بازدید از اقیانوس آرام جنوبی و ژاپن و مشاهده موجودات فسفری در آنجا به بیولومینسانس علاقه مند شده بود. او سالها این پدیده را مطالعه کرد. تحقیقات او نشان داد که لوسیفیرین و آنزیم‌هایی که بر روی آن برای تولید نور عمل می‌کنند، بین گونه‌ها قابل تعویض است و نشان می‌دهد که همه موجودات زیست تابناک یک جد مشترک دارند. با این حال، او این فرضیه را نادرست دانست، زیرا موجودات مختلف در ترکیب پروتئین‌های تولید کننده نور خود تفاوت‌های عمده ای دارند. او ۳۰ سال دیگر را صرف تصفیه و مطالعه اجزا کرد، اما به نام اوسامو شیمومورا، شیمی‌دان جوان ژاپنی، اولین کسی بود که لوسیفیرین کریستالی به دست آورد. او از کرم شب تاب *Vargula hilgendorffii* استفاده کرد، اما ده سال دیگر طول کشید تا ساختار شیمیایی را کشف کرد و مقاله خود را در سال ۱۹۵۷ به نام *Crystalline Cypridina Luciferin* منتشر کرد.^[۱۲] Shimomura, Martin Chalfie و Roger Y. Tsien برنده جایزه نوبل شیمی در سال ۲۰۰۸ برای کشف و توسعه پروتئین فلورسنت سبز به عنوان ابزاری برای تحقیقات بیولوژیکی در سال ۱۹۶۱ شدند.^[۱۳] هاروی یک گزارش تاریخی مفصل در مورد همه انواع درخشندگی (luminescence) در سال ۱۹۵۷ نوشت.^[۱۴] اخیراً یک کتاب به روز شده در زمینه بیولومینسانس که شامل قرن بیستم و اوایل قرن بیست و یکم می‌شود نیز منتشر شده است.^{[۱۵][۱۶]}

مکانیسم شیمیایی

بیولوومینسانس نوعی کمولومینسانس است که در آن انرژی نوری در اثر واکنش شیمیایی آزاد می‌شود. این واکنش شامل رنگدانه ساطع کننده نور، لوسیفیرین و لوسیفراز، جزء آنزیمی است.^[۲۶] به دلیل تنوع ترکیب لوسیفیرین/ لوسیفراز، اشتراکات بسیار کمی در مکانیسم شیمیایی وجود دارد. از سیستم‌های مورد مطالعه، تنها مکانیسم متحد کننده، نقش اکسیژن مولکولی است که انرژی شیمیایی را تأمین می‌کند.^[۲۷]؛ اغلب انتشار همزمان دی اکسید کربن (CO_2) وجود دارد. به عنوان مثال، واکنش لوسیفیرین/ لوسیفراز کرم شب تاب به منیزیم و ATP نیاز دارد و CO_2 ، آدنوزین مونوفسفات (AMP) و پیروفسفات (PP) را به عنوان مواد زائد تولید می‌کند. ممکن است به کوفاکتورهای دیگر مانند کلسیم (Ca^{2+}) برای آکوورین فتوپروتئینی (photoprotein aequorin)، یا یونهای منیزیم (Mg^{2+}) و ATP برای لوسیفراز کرم شب تاب نیاز باشد.^[۲۸] به طور کلی، این واکنش را می‌توان به شرح زیر توصیف کرد:

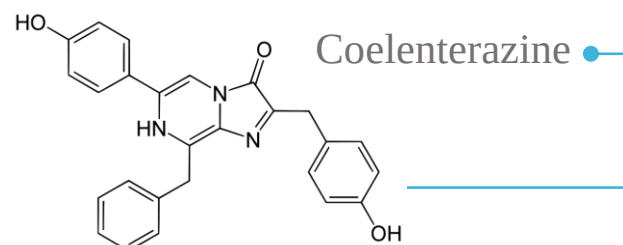


• Luciferase

ریس و همکارانش از شواهد جمع آوری شده از لوسیفیرین دریایی colenterazine استفاده می‌کنند تا نشان دهند که انتخاب روی لوسیفیرین‌ها ممکن است از فشارهایی برای محافظت از موجودات اقیانوسی در برابر گونه‌های اکسیژن واکنشی بالقوه مضر (به عنوان مثال H_2O_2 و O_2^-) ناشی شده باشد. تغییر عملکرد از آنتی اکسیداسیون به بیولوومینسانس احتمالاً زمانی رخ داد که قدرت انتخاب برای دفاع آنتی اکسیداسیون کاهش یافت زیرا گونه‌های اولیه بیشتر به سمت ستون آب حرکت کردند. در عمق بیشتر، قرار گرفتن در معرض ROS به میزان قابل توجهی کمتر است، همانطور که تولید درون زا ROS از طریق متابولیسم انجام می‌شود.^[۱۹]

در حالی که در ابتدا رایج بود، نظریه سلیگر به ویژه در مورد شواهد بیوشیمیایی و ژنتیکی مورد بررسی قرار گرفت. با این حال، آنچه روشن است این است که بیولوومینسانس حداقل ۴۰ بار به طور مستقل تکامل یافته است.^[۲۱] بیولوومینسانس در ماهی حداقل در دوره کرتاسه شروع شد. حدود ۱۵۰۰ گونه ماهی به عنوان بیولوومینسنت شناخته شده‌اند. این قابلیت حداقل ۲۷ بار به طور مستقل تکامل یافته است. از این تعداد، ۱۷ مورد شامل جذب باکتری‌های بیولوومینوس از آب اطراف بوده در حالی که در بقیه، نور ذاتی از طریق سنتز شیمیایی تکامل یافته است. این ماهی‌ها در اعماق اقیانوس به طرز شگفت آوری متنوع شده‌اند و نور خود را با کمک سیستم عصبی خود کنترل می‌کنند و از آن نه تنها برای جلب طعمه یا پنهان شدن از شکارچیان، بلکه برای ارتباط نیز استفاده می‌کنند.^{[۲۲][۲۳]}

تمام ارگانیزم‌های بیولوومینسنت در واکنش لوسیفیرین و اکسیژن که توسط لوسیفراز کاتالیز می‌شود تا نور تولید کند، مشترک هستند.^[۲۴] مک الروی و سلیگر در سال ۱۹۶۲ پیشنهاد کردند که واکنش بیولوومینسنت به موازات فتوسنتز برای سم زدایی از اکسیژن تکامل یافته است.^[۲۵]



چتر دریایی *Aequorea Victoria* به جای لوسیفراز، از نوع دیگری از پروتئین به نام فوتوپروتئین استفاده می‌کند، در این مورد به‌طور خاص آکوورین (*aequorin*).^[۲۹] هنگامی که یون‌های کلسیم اضافه می‌شوند، کاتالیز سریع برخلاف درخشش طولانی مدت تولید شده توسط لوسیفراز، یک فلش کوتاه ایجاد می‌کند. در مرحله دوم، بسیار کندتر، لوسیفرین از شکل اکسید شده (اکسیلوسیفرین) بازسازی می‌شود و به آن اجازه می‌دهد تا با آمیزش مجدد با آکوورین ترکیب شود، تا برای فلش بعدی آماده شود. بنابراین فوتوپروتئین‌ها، آنزیم هستند، اما با سینتیک واکنش‌های غیر معمول.^[۳۰] علاوه بر این، مقداری از نور آبی که در تماس با یونهای کلسیم توسط آکوورین آزاد می‌شود، توسط یک پروتئین فلورسنت سبز جذب می‌گردد، که به نوبه خود نور سبز را در فرایندی به نام انتقال انرژی رزونانس آزاد می‌کند.^[۳۱]

توزیع

بیولومینسانس به طور گسترده در بین حیوانات، به ویژه در دریای آزاد، از جمله ماهی، چتر دریایی، ژله شانه‌ای (*comb jellies*)، سخت پوستان و نرم‌تنان سفالوپود رخ می‌دهد؛ و در برخی قارچ‌ها و باکتری‌ها؛ و در بی‌مهرگان زمینی مختلف از جمله حشرات. حدود ۷۶ درصد از گونه‌های اصلی حیوانات در اعماق دریا نور تولید می‌کنند.^[۳۲] بیشترین انتشار نور دریایی در طیف نور آبی و سبز است. با این حال، برخی از ماهیان فک گشاد (*loose-jawed fish*) نور قرمز و مادون قرمز ساطع می‌کنند و جنس *Tomopteris* نور زرد را ساطع می‌کند.^{[۲۶][۳۳]}

شایع ترین موجودات زیست تابناک ممکن است *dinoflagellates* در لایه‌های سطحی دریا باشند، که مسئول فسفرسانس درخشان هستند که گاهی اوقات شب هنگام در آب آشفته و متلاطم دیده می‌شود.

حداقل ۱۸ جنس از جانداران، درخشندگی را نشان می‌دهند.^[۲۶] یک اثر متفاوت، هزاران مایل مربع از اقیانوس را در برمی‌گیرد که با نور تولید شده توسط باکتری‌های بیولومینسنت، که به ماریل (*mareel*) یا اثر دریاهای شیری معروف است، می‌درخشد.^[۳۴]



comb jellie

همزیستی باکتریایی

موجودات زنده اغلب خودشان بیولومینسانس تولید می‌کنند و به ندرت آن را از پدیده‌های خارجی تولید می‌کنند. با این حال، مواردی وجود دارد که بیولومینسانس توسط سیمبنت (symbiont) های باکتریایی ایجاد می‌شود که رابطه همزیستی با ارگانیسم میزبان دارند. اگرچه بسیاری از باکتری‌های درخشان در محیط دریایی آزاد زندگی می‌کنند، اما اکثر آنها در روابط همزیستی یافت می‌شوند که شامل ماهی، ماهی مرکب، سخت پوستان و ... به عنوان میزبان می‌شود. بیشتر باکتری‌های درخشان در محیط‌های دریایی ساکن هستند و جنس‌های فتوباکتریوم (*Photobacterium*) و ویبریو (*Vibrio*) بر محیط دریایی غالب اند.^[۳۵]

در رابطه همزیستی، باکتری از داشتن منبع تغذیه و پناهگاهی برای رشد سود می‌برد. میزبان، این همزیستی باکتریایی را یا از محیط یا تخم ریزی دریافت می‌کند یا باکتری درخشان با میزبان خود در حال تکامل است.^[۳۶] برهم کنش‌های تکاملی پیشنهاد می‌شود زیرا سازگاری‌های آناتومیکی موجودات میزبان فقط برای برخی از باکتری‌های درخشان خاص شده است، تا به وابستگی اکولوژیکی بیولومینسانس بسنده کند.^[۳۷]

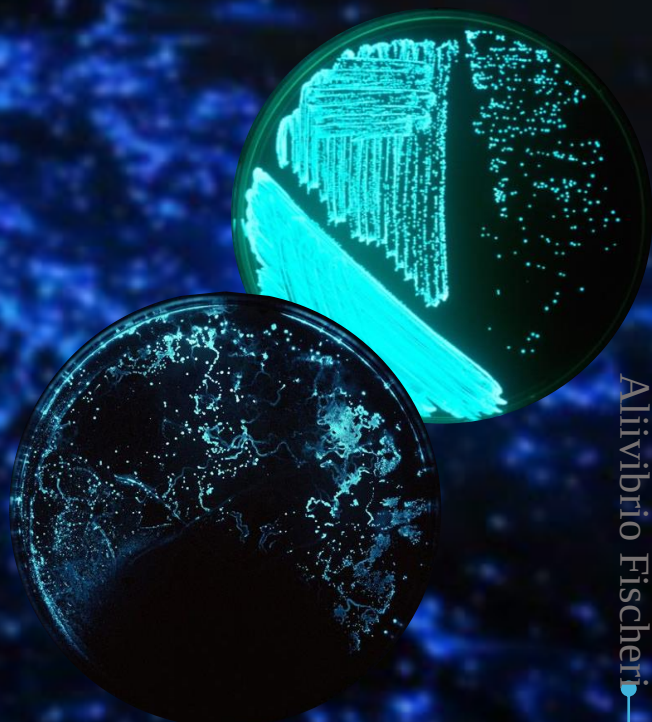
باکتری‌های بیولومینسنت

باکتری‌های بیولومینسنت باکتری‌های تولید کننده نور هستند که عمدتاً در آب دریا، رسوبات دریایی، سطح بدن ماهیان تجزیه شده و در روده حیوانات دریایی وجود دارند. در حالی که رایج نیست، بیولومینسانس باکتریایی در باکتری‌های خشکی و آب شیرین نیز یافت می‌شوند.^[۳۸] این باکتری‌ها ممکن است بصورت آزاد زندگی کنند (مانند *Vibrio harveyi*) یا در همزیستی با حیواناتی مانند ماهی مرکب Bobtail هاوایی (*Aliivibrio fischeri*) یا نماتدهای زمینی (*Photobacterium luminescens*). ارگانیسم‌های میزبان، این باکتری‌ها را در خانه‌ای امن و تغذیه کافی تأمین می‌کنند. در مقابل، میزبان از نور تولید شده توسط باکتری‌ها برای استتار، شکار طعمه و یا جذب جفت استفاده می‌کند. باکتری‌های بیولومینسنت روابط همزیستی با سایر ارگانیسم‌ها را ایجاد کرده‌اند که در آن هر دو شرکت کننده تقریباً به طور مساوی سود می‌برند.^[۳۹] دلیل احتمالی دیگری که باکتری‌ها از واکنش لومینسانس استفاده می‌کنند، تشخیص حد نصاب است، توانایی تنظیم بیان ژن در پاسخ به تراکم سلول باکتریایی.^[۴۰]

گروه‌های باکتریایی که

بیولومینسانس را نشان می‌دهند

همه گونه‌های باکتریایی که دارای بیولومینسانس هستند متعلق به خانواده *Shewanellaceae*, *Vibrionaceae* یا *Enterobacteriaceae* هستند که همه آنها به کلاس *Gammaproteobacteria* اختصاص داده شده‌اند.^[۴۱]



Aliivibrio Fischeri

خانواده	جنس	گونه‌ها
Enterobacteriaceae	Photorhabdus	<i>Photorhabdus asymbiotica</i>
		<i>Photorhabdus luminescens</i>
		<i>Photorhabdus temperata</i>
Shewanellaceae	Shewanella	<i>Shewanella woodyi</i>
		<i>Shewanella hanedai</i>
Vibrionaceae	Aliivibrio	<i>Aliivibrio fischeri</i>
		<i>Aliivibrio logei</i>
		<i>Aliivibrio salmonicida</i>
		<i>Aliivibrio sifiae</i>
		<i>Aliivibrio "thorii"</i>
		<i>Aliivibrio wodanis</i>
	Photobacterium	<i>Photobacterium aquimaris</i>
		<i>Photobacterium damsela</i>
		<i>Photobacterium kishitanii</i>
		<i>Photobacterium leiognathi</i>
		<i>Photobacterium mandapamensis</i>
		<i>Photobacterium phosphoreum</i>
	Vibrio	<i>Vibrio azureus</i>
		<i>Vibrio "beijerinckii"</i>
		<i>Vibrio campbellii</i>
		<i>Vibrio chagasii</i>
		<i>Vibrio cholerae</i>
		<i>Vibrio harveyi</i>
		<i>Vibrio mediterranei</i>
		<i>Vibrio orientalis</i>
		<i>Vibrio sagamiensis</i>
		<i>Vibrio splendidus</i>
		<i>Vibrio vulnificus</i>
	" <i>Candidatus Photodesmus</i> "	" <i>Candidatus Photodesmus katoptron</i> "

بیوتکنولوژی

موجودات بیولومینسنت هدف بسیاری از زمینه‌های تحقیقاتی هستند. سیستم‌های لوسیفراز به طور گسترده‌ای در مهندسی ژنتیک به عنوان ژن‌های گزارشگر مورد استفاده قرار می‌گیرند که هر کدام با استفاده از فلورسانس رنگ متفاوتی تولید می‌کنند^{[۴۳][۴۲]} و برای تحقیقات زیست پزشکی از تصویربرداری بیولومینسانس استفاده می‌شود.^{[۴۶][۴۵][۴۴]} به عنوان مثال، ژن لوسیفراز کرم شب تاب در سال ۱۹۸۶ برای تحقیق در مورد گیاهان تراریخته تنباکو استفاده شد.^[۴۷] همزیستی باکتری‌های ویبریو با بی مهرگان دریایی مانند ماهی مرکب هاوایی (*Euprymna scolopes*)، مدل‌های تجربی کلیدی برای بیولومینسانس هستند.^{[۴۹][۴۸]} تخریب فعال شده با بیولومینسنت یک درمان تجربی سرطان است.^[۵۰]

در تصویربرداری سلول‌ها و حیوانات در داخل بدن از رنگ‌ها و پروتئین‌های فلورسنت به عنوان کروموفور استفاده می‌شود. ویژگی‌های هر کروموفور تعیین می‌کند که کدام ناحیه (ها) مورد هدف قرار گرفته و روشن شود.^[۵۱]



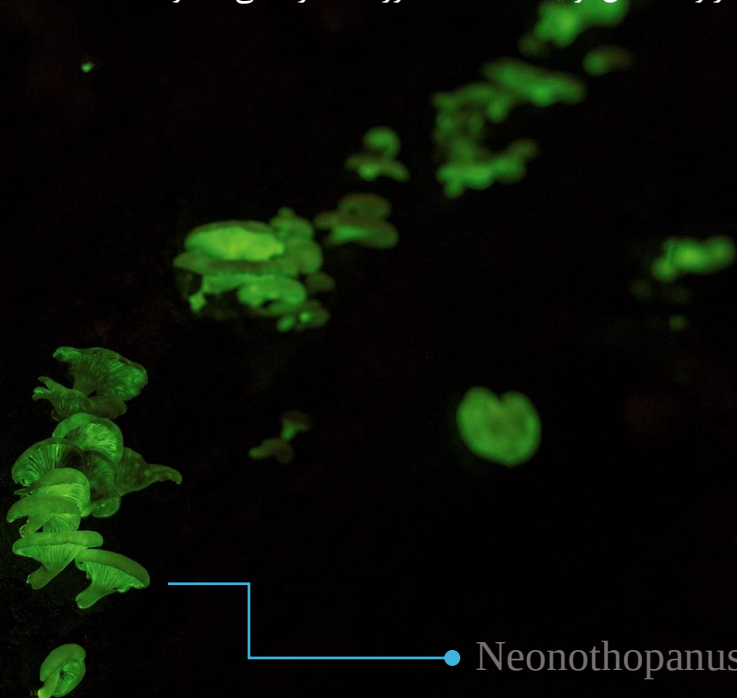
• *Euprymna scolopes fischeri*

تولید نور

ساختار فوتوفورها، اندام‌های تولید کننده نور در موجودات بیولومینسنت، توسط طراحان صنعتی در حال بررسی است. در صورت امکان تولید نور که به اندازه کافی روشن است و می‌تواند برای مدت طولانی با قیمت قابل استفاده پایدار بماند، شاید بتوان یک روز از نورافشانی مهندسی برای کاهش نیاز به روشنایی خیابان یا برای اهداف تزئینی استفاده کرد.^{[۵۳][۵۲][۵۱]} ژنی که باعث درخشش دم کرم شب تاب می‌شود به گیاهان خردل اضافه شده است. هنگامی که گیاهان لمس می‌شوند بصورت ضعیف و به مدت یک ساعت می‌درخشند، اما برای مشاهده درخشش، به یک دوربین حساس نیاز است.^[۵۴]

دانشگاه ویسکانسین - مدیسون در حال استفاده از باکتری‌های *E. coli* بیولومینسنت مهندسی ژنتیک شده، برای استفاده به عنوان باکتری‌های بیولومینسنت در یک لامپ است.^[۵۵] در سال ۲۰۱۱، فیلیپس یک سیستم میکروبی برای روشنایی محیط در خانه راه اندازی کرد.^{[۵۷][۵۶]}

یک تیم iGEM از کمبریج (انگلستان) با توسعه بخش بیوتکنولوژی ژنتیکی که کد آنزیم بازسازی کننده لوسیفیرین را از کرم شب تاب آمریکای شمالی رمزگذاری می‌کند، شروع به حل این مشکل کرده است که لوسیفیرین در واکنش تولید کننده نور مصرف می‌شود.^[۵۸]

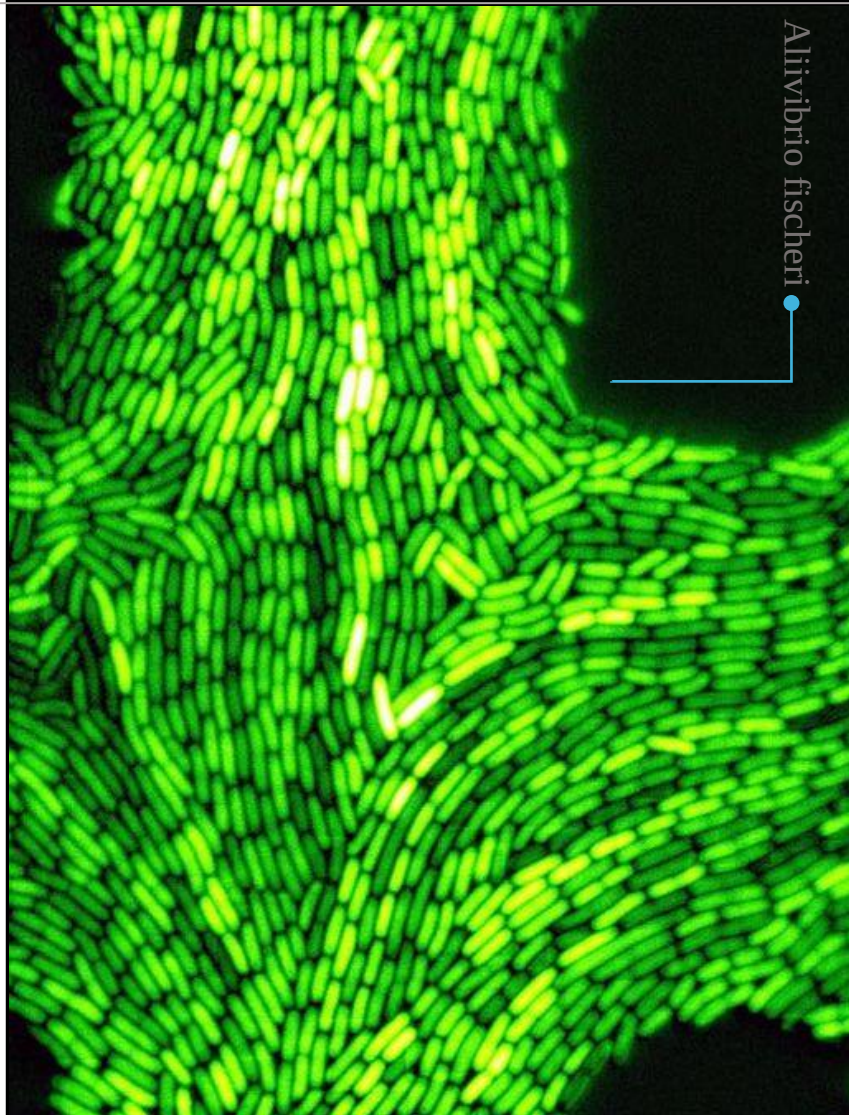


• *Neonothopanus nambi*

جمع‌بندی و چشم‌اندازهای آینده

پروتئین‌های بیولومینسانس ویژگی‌های منحصربه‌فردی برای تبدیل شدن به نشانگرهای قدرتمند موردنیاز در تکنیک‌های ایمونواسی دارند. توانایی تولید خودبخودی نور در محیط‌های تاریک، داشتن محدوده تشخیصی بسیار حساس برای غلظت‌های کمتر از پیکومولار آنالیت در نمونه و قابلیت زن این نوع پروتئین‌ها جهت دستورزی‌های گوناگون ژنتیکی بدون از دست دادن خصوصیت کلی زیست‌تابی از جمله این ویژگی‌ها می‌باشند. امروزه، با توجه به مطرح شدن و طراحی سیستم‌های تشخیصی کوچک‌سازی شده (miniaturized) همچون سیستم‌های "آزمایشگاه بر روی تراشه" یا همان lab-on-a-chip، پروتئین‌های بیولومینسانس ارزش خود را در میان نشانگرهای موجود بیشتر می‌توانند نشان دهند، زیرا این نوع سیستم‌ها غالباً حجم‌های بسیار کم از نمونه را لازم دارند. استفاده از نشانگرهای رایج در تست‌های ایمونواسی کار تشخیص آنالیت در حجم کم را با مشکل روبرو می‌کند، لذا، تکنیک بیولومینسانس-الایزا با داشتن دامنه پویای وسیع تشخیصی و بالاترین عملکرد کوانتومی (quantum yeild) در میان تمام نشانگرهای تولیدکننده فوتون، آنالیت‌ها با غلظت بسیار پایین را با دقت بالا سنجش خواهد کرد. [۶۳]

تکنیک LIPS در سال‌های اخیر در پروژه‌های تحقیقاتی به‌عنوان روشی کمکی برای تکنیک آرایه‌های پروتئینی مورد استفاده قرار گرفته است. این احتمال وجود دارد که در سال‌های آینده با بهبود و ارتقاء سطح بهره‌وری این روش، روزی جایگزین تکنیک قدرتمند آرایه‌های پروتئینی در تهیه پروفایل آنتی‌بادی جهت تشخیص عفونت‌ها، اتوانتی‌بادی‌ها و آنالیز کارایی واکسن‌ها شود. [۶۳]



Aliivibrio fischeri

در سال ۲۰۱۶، Glowee، یک شرکت فرانسوی، شروع به فروش چراغ‌های بیولومینسنت برای نمای مغازه‌ها و تابلوهای خیابانی کرد، [۵۹] برای استفاده در ساعات بین ۱ تا ۷ صبح، هنگامی که قانون، استفاده از برق را برای این منظور ممنوع کرده است. [۶۰][۶۱] آنها از باکتری بیولومینسنت *Aliivibrio fischeri* استفاده کردند، اما حداکثر طول عمر محصول آنها سه روز بود. [۵۹] در آوریل ۲۰۲۰، گیاهان با استفاده از ژن‌های قارچ *Neonothopanus nambi* برای تبدیل اسید کافئیک به لوسیفیرین، بصورت ژنتیکی مهندسی شدند تا درخشندگی بیشتری داشته باشند. [۶۱][۶۲]

• ناهنجاری ماد رزادی؛ نقایص هنگام تولد

سالانه حدود ۹/۷ میلیون نوزاد (۶ درصد از زایمان‌های دنیا) با نقایص جدی هنگام تولد، متولد می‌شوند. ناهنجاری‌های مادرزادی چیست؟ چگونه آن‌ها را تشخیص داده و از بروز آن‌ها جلوگیری کنیم؟ درمان جنین‌های مبتلا به ناهنجاری‌های مادرزادی چه می‌تواند باشد؟

نقص هنگام تولد، ناهنجاری مادرزادی و آنومالی مادرزادی واژه‌های مترادفی هستند که برای توصیف اختلالات ساختمانی، رفتاری، عملکردی و متابولیک که در هنگام تولد وجود دارند بکار می‌رود. این بیماری‌ها که اصولاً دارای منشأ پره‌ناتال هستند می‌توانند بنا به علت‌های مربوط به اختلالات تک‌ژنی، کروموزومی وراثتی، عوامل محیطی و یا به علت کمبودهای خاص تغذیه‌ای اتفاق بیافتند. واژه‌های مورد استفاده برای توصیف مطالعه این اختلالات را تراتولوژی و دیس‌مورفولوژی هستند. ناهنجاری‌های ساختمانی عمده، تقریباً در سه درصد نوزادان زنده متولد شده دیده می‌شود و از علل اصلی مرگ و میر شیرخواران هستند. ناهنجاری‌های مادرزادی وابسته به نژاد و گروه خاصی نیستند و میزان شیوع این نقایص در آسیایی‌ها، آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار، افراد دارای ریشه آمریکای لاتین، سفیدپوستان و بومیان آمریکا یکسان است.

• شقایق اصغریان

• هانا برزویی

• نگین رجبی

• مهسا فرجی



ناهنجاری های ماژور و مینور

ناهنجاری های ماژور عوارض قابل توجه پزشکی، اجتماعی و زیبایی ایجاد می کنند و طبعاً نیاز به مداخله های درمانی دارند این نوع ناهنجاری ها مسئول عمده مرگ و میر بیماری های مرتبط و معلولیت ها می باشد مانند فقدان بافت عصبی مجسمه، لبشکری، شکاف کام، شقاق مادرزادی مجسمه و ستون فقرات، فتق مغزی، فتق ناف مادرزادی و ...

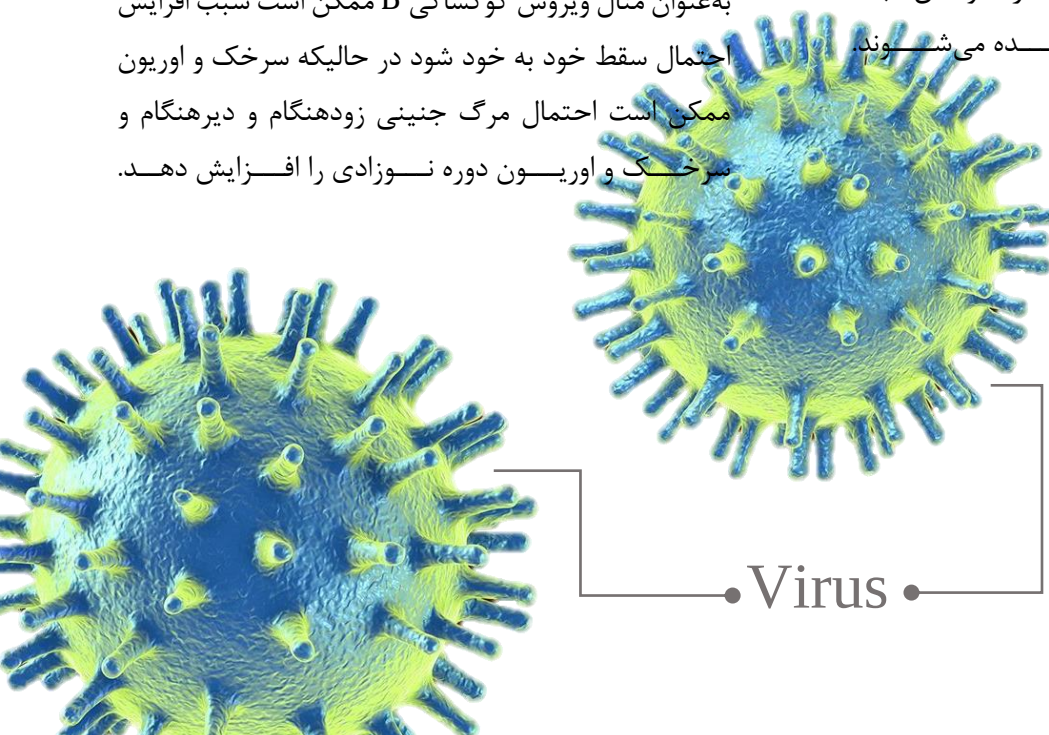
ناهنجاری های مادرزادی مینور هرچند شیوع بیش تری از انواع ماژور دارند اما اثرات و عوارض بالینی، اجتماعی و از لحاظ زیبایی ظاهری کمتری دارند و غالباً در سلامت عمومی فرد در دوره نوزادی تاثیر قابل توجهی ندارند. مانند فقدان ناخن، تراگوس (زبان) فرعی، مقعد نابجا، چاله شنوایی، وجود دندان در هنگام تولد، عدم نزول بیضه دو طرفه و یا یک طرفه، عدم تقارن در یک طرف سر و ...

احتمال ابتلاء به یکی از ناهنجاری های ماژور، در شیرخواران مبتلا به یک ناهنجاری مینور، ۳ درصد؛ در شیرخواران مبتلا به دو ناهنجاری مینور، ۱۰ درصد و در شیرخواران مبتلا به سه یا بیش از سه ناهنجاری مینور، ۲۰ درصد است. بنابراین ناهنجاری های مینور سرنخه هایی برای تشخیص نقایص زمینه ای وخیم تر هستند به ویژه ناهنجاری های گوش به عنوان شاخصی از سایر نقاط قابل شناسایی هستند و تقریباً در کودکان مبتلا به ناهنجاری های سندرومیک دیده می شوند.

علل ناهنجاری های مادرزادی در سه گروه زیر قرار می گیرند: انواع ناشی از عوامل محیطی (۱۵ درصد)؛ انواع ناشی از عوامل ژنتیکی (۳۰ درصد) و انواع ناشی از تعامل عوامل محیطی با استعداد ژنتیکی فرد (۵۵ درصد).

عوامل محیطی: در سال ۱۹۶۱ مشاهدات W.Lenz مبنی بر ارتباطات نقایص اندام ها با داروی آرام بخش تالیدومید منجر به آشکار شدن این مسئله شد که داروها نیز می توانند از جفت عبور کنند و سبب ناهنجاری های مادرزادی شوند از آن زمان به بعد بسیاری از عوامل به عنوان تراتوژن (عواملی که سبب بروز ناهنجاری های مادرزادی می شوند) شناخته شده اند.

عوامل عفونی: عوامل عفونی که سبب ناهنجاری های مادرزادی می شوند شامل تعدادی از ویروس ها هستند مانند سایتومگالوویروس، ویروس هرپس سیمپلکس، ویروس واریسلا و ویروس زیکا. ظاهراً بعد از ابتلای مادر به عفونت های سرخک، اوریون، هپاتیت، پولیومیلیت (فلج اطفال)، اکوویروس، ویروس کوکساکسی و ویروس آنفلوآنزا، ناهنجاری خاصی رخ نمی دهد، اما برخی از این عفونت ها ممکن است سبب سقط خود به خود یا مرگ جنین شوند یا به جنین انتقال پیدا کنند؛ به عنوان مثال ویروس کوکساکسی B ممکن است سبب افزایش احتمال سقط خود به خود شود در حالیکه سرخک و اوریون ممکن است احتمال مرگ جنینی زودهنگام و دیرهنگام و سرخک و اوریون دوره نوزادی را افزایش دهد.



• Virus •



پرتو تابی: پرتو یونیزان سبب مرگ سلول‌های به سرعت تکثیر یابنده می‌شود و بنابراین

تراتوژن پرقدرتی است که تقریباً تمام انواع ناهنجاری‌های مادرزادی را

بسته به دوز پرتو و مرحله‌ی تکامل رویان، در هنگام تماس

ایجاد می‌کند. پرتو تابی حاصل از انفجارهای هسته‌ای نیز،

تراتوژن است. در میان زنان حامله‌ای که

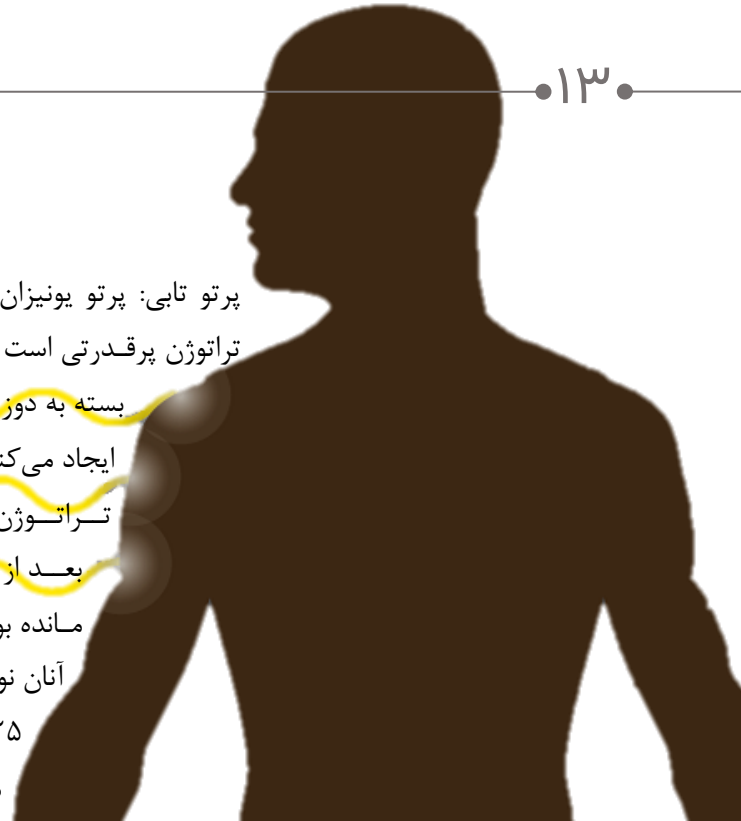
بعد از انفجار بمب اتمی هیروشیما و ناگازاکی زنده

مانده بودند، ۲۸ درصد آن‌ها دچار سقط خود به خود شدند، ۲۵ درصد

آنان نوزادانی را به دنیا آوردند که طی سال اول زندگی از بین رفتند و

۲۵ درصد آن‌ها نوزادانی را به دنیا آوردن که دچار نقص

مادرزادی شدید از جمله نقایص دستگاه عصبی مرکزی بودند.



امروز هنوز هم از تالیدومید به عنوان عامل تنظیم‌کننده ایمنی در درمان افراد مبتلا به ایدز و سایر بیماری‌های ایمنونوپاتولوژیک مانند جذام، لوپوس اریتماتو و بیماری پیوند علیه میزبان استفاده می‌شود. هنوز هم نوزادانی که در زندگی داخل رحمی با این دارو مواجه شده‌اند دچار ناهنجاری اندام‌ها می‌شود اما امروزه مشخص شده است که ناهنجاری‌های دیگری نیز در اثر این دارو به وجود می‌آیند. این ناهنجاری‌ها شامل ناهنجاری‌های قلب، شکاف‌های دهانی- صورتی (اوروفاسیال)، عقب‌ماندگی ذهنی، اوتیسم، نقایص دستگاه‌های ادراری- تناسلی و گوارشی هستند.

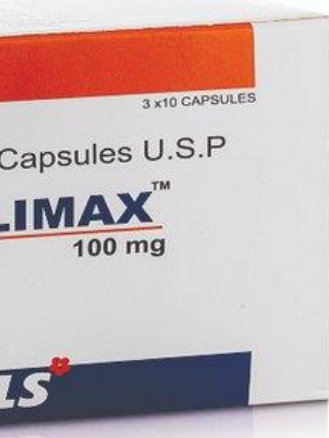
نشان داده شده‌است که ایزوترتینوئین (آکوتان) که یکی از آنالوگ‌های ویتامین A است سبب بروز الگوی مشخصی از ناهنجاری‌ها می‌شود که امبریوپاتی ایزوترتینوئین نامیده می‌شود. این دارو برای درمان آکنه‌ی کیستیک و سایر درماتوزهای مزمن تجویز می‌شود، اما بسیار تراتوژن است و تقریباً می‌تواند انواع ناهنجاری‌ها را ایجاد کند.

عوامل دارویی و عوامل شیمیایی: بررسی نقش عوامل شیمیایی و داروهای طبی در ایجاد اختلالات در انسان‌ها به دو دلیل دشوار است.

(۱) اکثر مطالعات، گذشته نگر هستند و در آن‌ها برای گرفتن شرح حال تماس، به حافظه مادر تکیه می‌شود.

(۲) زنان حامله، تعداد زیادی داروی طبی مصرف می‌کنند.

در یکی از مطالعات «مؤسسات ملی سلامت» مشخص شد که زنان حامله به طور میانگین از ۴ دارو در دوران حاملگی استفاده کرده بودند. فقط ۲۰ درصد زنان حامله از هیچ دارویی در طی حاملگی خود استفاده نکرده بودند. حتی با وجود مصرف گسترده داروها در دوران حاملگی، برای قضاوت در مورد بی‌خطری حدود ۹۰ درصد این داروها در دوران حاملگی اطلاعات کافی وجود ندارد. دارویی مانند تالیدومید می‌تواند باعث ایجاد ناهنجاری‌های مادرزادی شود. این دارو می‌تواند از جفت عبور کرده و بر روی جنین تاثیر بگذارد.





مایکوفنولات موفتیل (MMP) نوعی داروی سرکوبگر ایمنی است که برای جلوگیری از پس زدن پیوند در بیماران دریافت کننده پیوند اعضا بکار می رود. گزارش شده است که استفاده از این دارو در دوران حاملگی سبب سقط خود به خود و ناهنجاری های مادرزادی از جمله لبشکری و

شکاف کام، میکروتی (کوچکی گوش ها) و میکروسفالی و نقایص قلبی می شود. داروهای ضد انعقادی وارفارین خاصیت تراتوژنی دارد. نوزادانی که مادران آن ها در سه ماهه اول حاملگی این دارو را مصرف کرده اند به طور تبیین دچار اختلالات اسکلتی مانند هیپوپلازی (هیپوپلازی به کمبود سلول در اندام یا بافت و عدم موفقیت آنها در رسیدن به شکل کامل اشاره دارد) می شود. در مقابل چنین به نظر می رسد که داروی ضد انعقادی هپارین، تراتوژن نیست.

آن دسته از داروهای ضد فشار خون که آنزیم مبدل آنژیوتانسین را مهار می کند (مهارکننده ACE) اگر در سه ماهه دوم یا سوم حاملگی مصرف شوند، سبب وقفه رشد، اختلال عملکرد کلیه، مرگ جنین و الیگوهیدرآمنیوس (کاهش مایع دور جنین) می شوند. آثاری ناشی از تماس با این ترکیبات در سه ماهه اول کمتر دیده می شود.

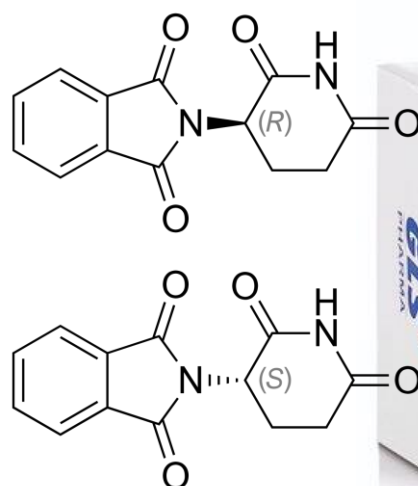
چنین به نظر می رسد آن دسته از قرص های جلوگیری از حاملگی که حاوی استروژن و پروژسترون هستند، اثر تراتوژن اندکی دارند. از سایر داروهایی که اثر بالقوه تراتوژن دارند می توان به داروهای ضد تشنج مانند دی فنیل هیدانتوئین، اسید والپروئیک و تری متادیون که در زنان مبتلا به اختلالات تشنجی مورد استفاده قرار می گیرد اشاره کرد. داروهای ضد سایکوز (ضد جنون) و ضد اضطراب (به ترتیب آرام بخش های قوی و ضعیف)، جزو علل مشکوک ناهنجاری های مادرزادی هستند. فنوتیازینو لیتیوم که جزو داروهای ضد جنون هستند، به عنوان تراتوژن مطرح شده اند.

اوندانسترون برای جلوگیری از تهوع و استفراغ به دنبال درمان سرطان و جراحی تولید شده بود اما بصورت خارج از اندیکاسیون درمانی مورد اقبال برای جلوگیری از تهوع و استفراغ مرتبط با حاملگی تبدیل شد. حدود ۷۰ الی ۸۵ درصد زنان حامله دچار تهوع و استفراغ می شوند و علائم در برخی موارد شدید هستند، این دارو، مؤثر برای این علائم است اما شواهد جدید نشان می دهد که این دارو در صورت تجویز در هفته های اول حاملگی یعنی هنگامی که معمولاً تهوع استفراغ رخ می دهد ممکن است سبب شکاف های صورت و نقایص قلبی شود.

داروهای اپیوئیدی مانند کدئین، هیدروکودون و اکسی کودون برای درمان درد شدید بکار می رود و در سال های اخیر هم مصرف و هم سوء مصرف آن ها در حال افزایش بوده است. در مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباطی بین مصرف این داروها و نقایص لوله عصبی ناهنجاری های قلبی و گاستروشیزی (نوعی نقص دیواره شکمی) دیده شده است.

MMP

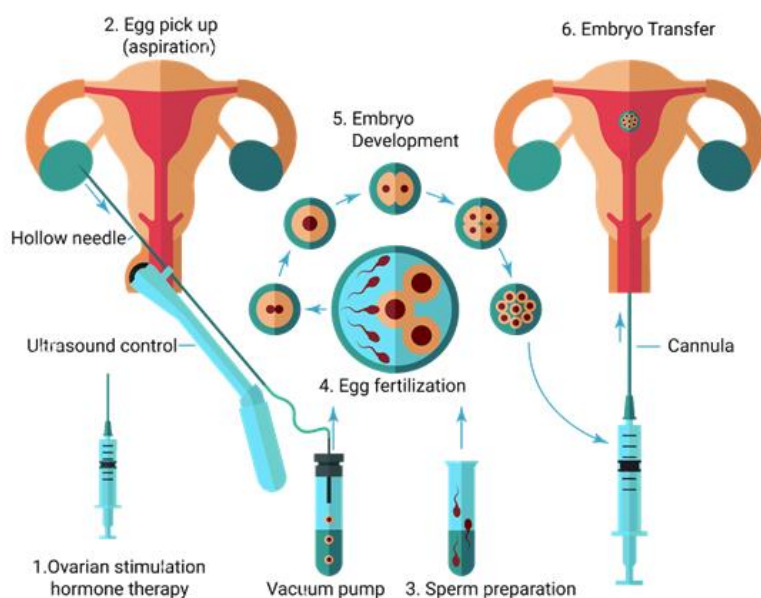
Isotretinoin





استعمال دخانیات با افزایش خطر شکاف‌های دهانی صورتی همراه است و جزو عوامل خطر متوسط نقایص قلبی از جمله جابجایی شریان بزرگ (TGA)، تنگی (دریچه) ریوی و مجرای شریانی مشترک محسوب می‌شود. همچنین استعمال دخانیات با محدودیت رشد داخل رحمی، زایمان پیش از موعد، سقط خود به خود و مرده زایی در ارتباط است. در دوره پس از تولد خطر وزن کم هنگام تولد، سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار (SIDS)، آسم و عفونت‌های تنفسی فوقانی افزایش می‌یابد. لقاح آزمایشگاهی: در برخی منابع اشاره شده است کودکانی که از طریق IVF یا ICSI متولد شده‌اند، ممکن است بیش از سایر جنین‌ها دچار ناهنجاری‌های مادرزادی شوند. (جلد اول نشریه‌ی دانشجویی علم نوین)

In Vitro Fertilization (IVF)



داروهای غیرقانونی، الکل و دخانیات: یکی از مشکلات جامعه کنونی اثر مواد غیرقانونی مانند LSD، PCP، ماری‌جوانا، کوکائین، الکل و دخانیات بر تکامل رویانی جنین است. مصرف LSD باعث ناهنجاری‌های اندام و ناهنجاری‌های دستگاه عصبی مرکزی می‌شود. کوکائین باعث لیبر پیش‌از‌موعد، محدودیت رشد داخل رحمی و سقط خود به خود می‌شود و همچنین باعث ناهنجاری‌های قلب، دستگاه‌های ادراری-تناسلی و مغز می‌شود. بین مصرف الکل توسط مادر و اختلالات مادرزادی ارتباط کاملاً ثابت شده‌ای وجود دارد و به دلیل استفاده گسترده از آن میزان بروز ناهنجاری‌های مادرزادی مرتبط با الکل زیاد است. الکل می‌تواند طیف گسترده‌ای از نقایص از عقب‌ماندگی ذهنی و اختلالات ساختمانی مغز، صورت و قلب را ایجاد کند. مشخص نیست که چه میزان الکل برای ایجاد مشکلات تکاملی لازم است. هم میزان و هم زمان مصرف در دوران حاملگی حائز اهمیت هستند اما احتمالاً هیچ میزان «بی‌خطری» وجود ندارد.

ماری‌جوانا چه بصورت استنشاقی و چه به‌صورت خوراکی با تعدادی از پیامدهای نامطلوب حاملگی همراه بوده است. در تعدادی از مطالعات دیده شده‌است که اگر این ماده در ۴ هفته اول حاملگی مصرف شود سبب افزایش آننسفال (جزو نقایص لوله عصبی) می‌شود؛ همچنین باعث افزایش اختلالات تکامل عصبی مانند اختلال کمبود توجه/بیش‌فعالی، ناتوانی‌های یادگیری و اختلال حافظه شده است. همچنین این ماده ممکن است سبب زایمان پیش از موعد و کاهش وزن هنگام تولد شود.

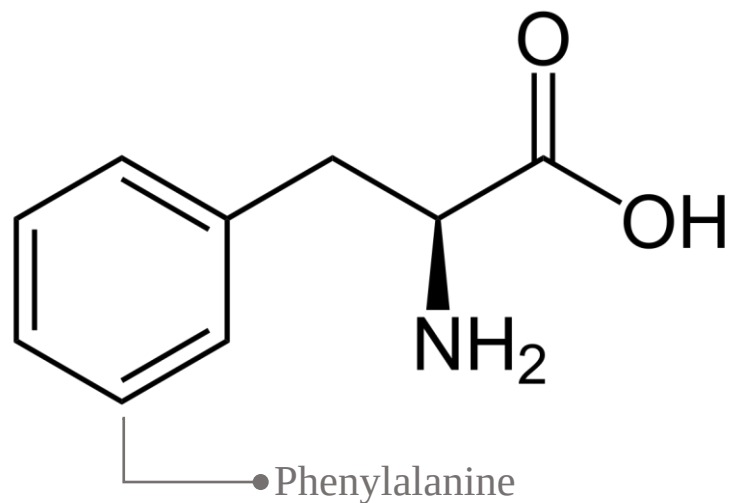
Marijuanas



بیماری های مادر

دیابت: اختلالات متابولیسم کربوهیدرات در حاملگی در مادران دیابتی سبب افزایش میزان بروز مرده زایی، مرگ در دوره نوزادی، بزرگی غیرطبیعی جثه نوزادان و ناهنجاری های مادرزادی می شود. عوامل مسئول این اختلالات مشخص نشده اند اما شواهد نشان می دهد که تغییر میزان گلوکز در بروز آن ها دخالت دارد و خود انسولین تراوژن نیست. از این نظر ارتباط مهمی بین شدت و مدت بیماری مادر و میزان بروز ناهنجاری ها وجود دارد. همچنین کنترل دقیق میزان گلوکز مادر با شروع در دوره قبل از حاملگی و ادامه در طول حاملگی، میزان وقوع ناهنجاری ها را به سطح موجود در جمعیت عمومی، کاهش می دهد.

فنیل کتونوری: در مادران مبتلا به فنیل کتونوری که در آن کمبود یا نقص آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز سبب افزایش میزان سرمی فنیل آلانین می شود، خطر ابتلای نوزادان به عقب ماندگی ذهنی، میکروسفالی (نوزادان یا کودکانی که به این بیماری مبتلا هستند، معمولاً در مقایسه با هم سن و سالان خود سایز سر کوچکتری دارند) و نقایص قلبی افزایش می یابد. در آن دسته از زنان مبتلا به این بیماری که قبل از حاملگی و همچنین در طول دوره حاملگی از رژیم حاوی مقادیر کم فنیل آلانین پیروی می کنند، میزان خطری که کودک را تهدید می کند به حد قابل مشاهده در جمعیت عمومی، کاهش می یابد.



کمبودهای تغذیه ای: مطالعات جدید نشان می دهد که نامناسب بودن وضعیت تغذیه مادر قبل از حاملگی و در دوران حاملگی در ایجاد وزن کم هنگام تولد و ناهنجاری های مادرزادی دخالت دارد و گرسنگی شدید در دوران حاملگی، سبب افزایش ۲ الی ۳ برابر میزان اسکیزوفرنی (یک اختلال روحی است که در حدود یک نفر در هر صد نفر به آن مبتلا می شوند. این بیماری در بین مردها و زنان به یک اندازه شایع است و در جوامع شهری و بین گروه های اقلیت بیشتر مشاهده شده است. قبل از سن ۱۵ سالگی بسیار نادر است اما در هر سنی پس از آن رخ می دهد و بیشتر در سنین ۱۵ تا ۳۵ سالگی مشاهده شده است) در فرزندان می شود.



نقص‌های تک ژنی: نقص‌های تک ژنی معمولاً ارثی هستند و جالب اینجاست که بسیاری از نقص‌های تک ژنی در بین گروه‌های نژادی و قومی مختلف به‌طور متغیر شایع می‌باشند. به‌عنوان مثال کم‌خونی داسی‌شکل (اختلال هموگلوبین) بیشتر در میان مردم آفریقایی، هندی و مدیترانه‌ای شایع است درحالی‌که بیماری‌های Tay-Sachs و Sandhoff (که هر دو بر سیستم عصبی تأثیر می‌گذارند) بیشتر در بین یهودیان اشکنازی رخ می‌دهد.

تأثیرات چند عاملی: در موارد خاص ترکیبی از جهش‌های ژنتیکی فرد و تراژن‌ها، منجر به ایجاد نقایص مادرزادی چند عاملی می‌شود. اگرچه علل دقیق بیشتر اختلالات چند عاملی به‌طور ضعیف شناخته شده است، پزشکان می‌توانند روندهای مشترک در شرایط مشابه را تشخیص دهند. شکاف کام و لب یک نقص مادرزادی چند عاملی است. اگرچه ژن‌ها قطعاً در ایجاد این نقص نقش دارند، عوامل محیطی از جمله سیگار کشیدن و استفاده از داروهای ضد تشنج با خطر بیشتری برای بچه دار شدن شکاف لب و یا کام مرتبط است.

چاقی: در ایالات متحده، چاقی به ابعاد اپیدمیک رسیده و شیوع آن در پانزده سال گذشته تقریباً دو برابر شده است. خطر ابتلای کودک به نقایص لوله عصبی در موارد چاقی قبل از حاملگی دو برابر می‌شود. تراژن‌ها با واسطه‌ی جنس مذکر: در بررسی‌های اپیدمیولوژیک نشان داده شده است که تماس‌های شغلی و محیطی پدر با جیوه، سرب، حلال‌ها، الكل، استعمال دخانیات و سایر ترکیبات، با سقط خود به خود، وزن کم هنگام تولد و ناهنجاری‌های مادرزادی در ارتباط است. سن بالای پدر، یکی از عوامل افزایش خطر برخی از انواع ناهنجاری‌های مادرزادی ساختمانی می‌باشد. هر چه سن پدر در هنگام بچه دار شدن بیشتر باشد، جهش‌های بیشتری در فرزندان آنها رخ می‌دهد.

عوامل ژنتیکی یا ارثی

علل ژنتیکی نقایص مادرزادی به ۳ دسته کلی تقسیم می‌شود:

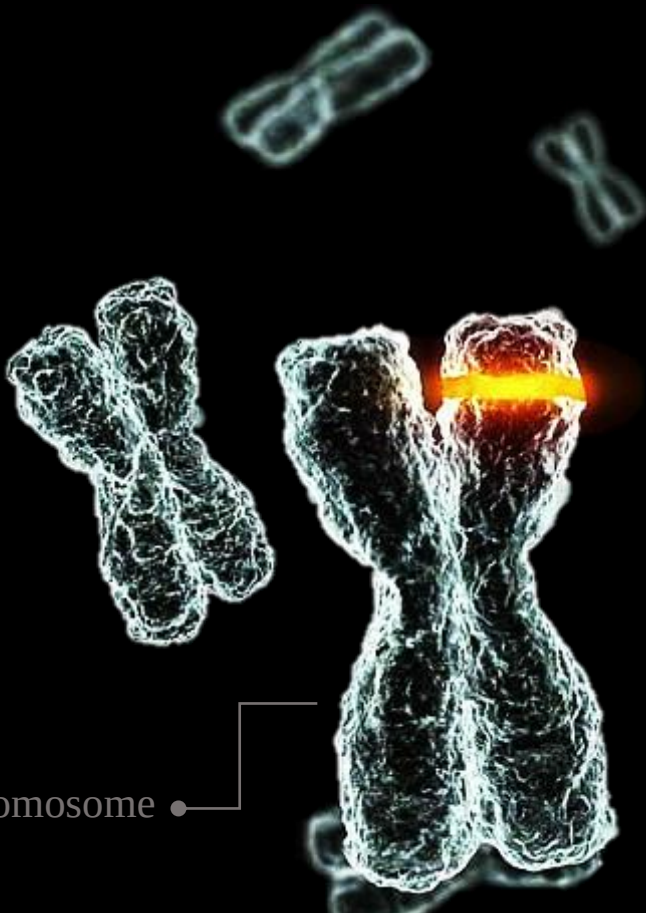
(۱) ناهنجاری‌های کروموزومی

(۲) نقص‌های تک ژنی

(۳) تأثیرات چند عاملی

محیط قبل از تولد می‌تواند نقش مهمی در ایجاد نقایص در هر سه دسته به‌ویژه مواردی که به علل چند عاملی مرتبط است ایفا کند.

ناهنجاری‌های کروموزومی: ناهنجاری‌های کروموزومی معمولاً هنگام بروز خطا در تقسیم‌های سلولی (میتوز و میوز) رخ می‌دهد که شامل ناهنجاری‌های عددی و ساختاری می‌شود. ناهنجاری‌های عددی به از دست رفتن یا بدست آوردن کروموزوم‌های کامل گفته می‌شود و ناهنجاری‌های ساختاری شامل حذف، تکثیر، جابجایی و حلقه‌های کروموزومی است.



رژیم غذایی سالم: رژیم غذایی متعادل قبل و در دوران بارداری نه تنها برای سلامت کلی مادر مفید است بلکه برای تامین مواد مغذی ضروری برای رشد و نمو جنین در حال رشد، ضروری است.



حفظ وزن سالم: زنانی که اضافه وزن دارند ممکن است مشکلات پزشکی مانند فشارخون بالا و دیابت را تجربه کنند و زمانیکه کم وزن هستند ممکن است نوزادانی با وزن کم هنگام تولد داشته باشند. همه این موارد می‌تواند اختلالاتی را برای جنین در بر داشته باشد.

مدیریت پزشکی شرایط موجود: کنترل هر گونه مشکل پزشکی فعلی مانند دیابت، فشار خون بالا و ...

اسید فولیک: مصرف ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک در روز می‌تواند خطر نقص سیستم عصبی یا نقایص مادرزادی مغز و نخاع را کاهش دهد. اسید فولیک در برخی از سبزیجات، برگ سبز، آجیل، لوبیا، مرکبات و غلات صبحانه غنی‌شده یافت می‌شود.

از قرار گرفتن در معرض الکل و مواد مخدر در دوران بارداری خودداری کنید.

حتما پزشک خود را از هر گونه دارو و مکمل‌های گیاهی که مصرف می‌کنید مطلع کنید. زیرا همه آنها می‌توانند اثرات نامطلوبی بر جنین داشته باشند.

از قرار گرفتن در معرض مواد مضر مانند سرب، آفت کش‌ها و اشعه‌ی ایکس خودداری کنید. این مواد ممکن است به جنین در حال رشد آسیب بزنند.

دوره‌های پرخطر بارداری برای ایجاد ناهنجاری‌های مادرزادی: دوره حساس برای ایجاد اکثر ناهنجاری‌های مادرزادی از لقاح تا پایان هفته هشتم حاملگی را شامل می‌شود. در دوره پس از هفته هشتم تا هنگام زایمان، در اکثر موارد، ناهنجاری‌های ساختمانی رخ نمی‌دهد چون اعضای بدن تشکیل شده‌اند و دوره‌ی حساس را پشت سر گذاشته‌اند. با این وجود، روند تمایز اعصاب به ویژه مغز در تمام این دوره، حساس باقی می‌ماند و ممکن است تحت تاثیر قرار گیرد. در نتیجه هیچ دوره‌ای از حاملگی وجود ندارد که از نظر آسیب‌های ناشی از تراتوژن‌ها، ایمن باشد.

چگونه می‌توان شانس داشتن فرزندى با نقص مادرزادى را کاهش داد ؟

گام‌های متعددی وجود دارد که یک زن می‌تواند برای کاهش جلوگیری از داشتن فرزند با نقایص مادرزادی، انجام دهد.

اقداماتی که زن حامله می‌تواند در طول دوره‌ی حاملگی یا قبل از آن انجام دهد، شامل:

ترک سیگار: نوزادانی که از مادرائی که سیگار می‌کشند متولد می‌شوند، وزن کمتری دارند. علاوه بر این قرار گرفتن در معرض دود سیگار می‌تواند به جنین آسیب برساند.



LET'S
QUIT

تشخیص قبل از تولد (پره‌ناتال)

ناهنجاری‌های مادرزادی که با استفاده از سونوگرافی قابل‌شناسایی هستند عبارت‌اند از: نقایص لوله عصبی مانند آنسفالیت اسپاینا بیفیدا؛ نقایص دیواره‌ی شکم مانند اومفالوسل و گاستروشیزی؛ نقایص قلب و نقایص صورت از جمله لب‌شکری و شکاف کام. از سونوگرافی می‌توان برای غربالگری از نظر سندروم داون و برخی دیگر از اختلالات مرتبط با کروموزوم‌ها نیز استفاده کرد.



متخصصان پريناتولوژی از رویکردهای متعددی برای بررسی و رشد و تکامل جنین در داخل رحم استفاده می‌کنند که عبارت‌اند از: سونوگرافی، آمینوسنتز و نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی (CVS). در کل این تکنیک‌ها برای شناسایی ناهنجاری‌ها، اختلالات ژنتیکی، رشد کلی جنین و عوارض حاملگی مانند اختلالات جفت یا رحم طراحی شده‌اند. هدف کلی این تست‌ها، ارائه اطلاعات به زنان در معرض خطر است تا فرصت داشته باشند در مورد حاملگی خود تصمیمات آگاهانه‌ای اتخاذ کنند.

سونوگرافی: سونوگرافی تکنیکی نسبتاً غیرتهاجمی است که در آن از امواج صوتی با فرکانس بالا استفاده می‌شود که از بافت‌ها منعکس می‌شوند و تصاویری را ایجاد می‌کند. رویکرد مورد استفاده ممکن است ترانس ابدومینال (شکمی) یا ترانس واژینال (از طریق واژن) باشد. وضوح تصاویر در سونوگرافی ترانس واژینال بیشتر است. این تکنیک بی‌خطر است و به‌طور رایج مورد استفاده قرار می‌گیرد. اجزای مهمی که با استفاده از سونوگرافی آشکار می‌شوند به‌شرح زیر است:

ویژگی‌های مربوط به سن و رشد جنین، وجود یا فقدان ناهنجاری‌های مادرزادی، وضعیت محیط رحم از جمله مقدار مایع آمنیون، موقعیت جفت و جریان خون بند ناف و وجود یا فقدان حاملگی‌های چندقلویی.

• Sonography



درمان جنین

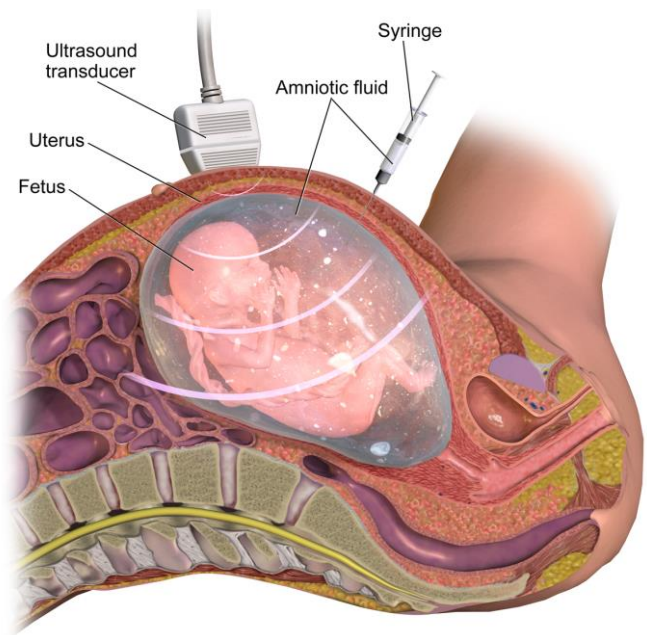
انتقال خون (ترانسفوزیون) به جنین: در موارد کم‌خونی جنین در اثر آنتی‌بادی‌های مادری یا سایر علل، می‌توان اقدام به انتقال خون به جنین کرد. از سونوگرافی برای هدایت ورود سوزن به داخل ورید بند ناف استفاده می‌شود و سپس خون به‌طور مستقیم به جنین تزریق می‌گردد.

درمان طبی جنین: درمان عفونت‌ها، آریتمی‌های قلبی جنین، اختلال عملکرد تیروئید و سایر مشکلات طبی جنین، معمولاً از طریق تجویز دارو به مادر و عبور آن از جفت و رسیدن به بخش جنینی صورت می‌گیرد. با وجود این در برخی موارد می‌توان داروها را به‌طور مستقیم از طریق تزریق داخل عضلانی به ناحیه گلوئتال و یا از طریق تزریق در ورید نافی به جنین تجویز کرد.

جراحی جنین: با توجه به پیشرفت‌هایی که در زمینه سونوگرافی و روش‌های جراحی صورت گرفته‌اند، عمل جراحی برای جنین امکان‌پذیر است. با وجود این، این روش‌ها به‌علت خطرهایی که برای مادر شیرخوار و حاملگی‌های بعدی به همراه دارد فقط در مراکزی که دارای تیم‌های کاملاً آموزش‌دیده هستند و صرفاً در صورتی که روش جایگزین منطقی دیگری وجود نداشته باشد، انجام می‌گیرد. دو نوع جراحی جنینی وجود دارد:

۱) جراحی باز جنین: که در آن رحم در معرض دید قرار می‌گیرد و برای انجام مستقیم جراحی بر روی جنین باز می‌شوند

آمניوسنتز: در جریان آمنیوسنتز سوزنی از طریق شکم در داخل حفره آمنیون قرار داده می‌شود (با هدایت سونوگرافی) و تقریباً ۲۰ الی ۳۰ میلی‌لیتر مایع کشیده می‌شود. به علت میزان مایع مورد نیاز این تست معمولاً قبل از هفته ۱۴م حاملگی انجام نمی‌شود. مطالعات جدید نشان می‌دهد که خطر سقط جنین در ارتباط با این روش کم و در حد ۱ مورد در هر ۳۰۰ الی ۵۰۰ مورد است. خود مایع از نظر عوامل بیوشیمیایی تجزیه و تحلیل می‌شود و می‌توان سلول‌های جنینی ریخته‌شده به داخل مایع آمنیون را بازیافت کرد و برای تعیین کاریوتیپ در مرحله متافاز و سایر آنالیزهای ژنتیکی مورد استفاده قرار داد. از طریق این تست می‌توان تغییرات کروموزومی مانند جابه‌جایی‌ها، شکستگی‌ها، تریزومی‌ها و مونوزومی‌ها را شناسایی کرد.



نمونه برداری از پرزهای کوریونی: برای نمونه برداری از پرزهای کوریونی سوزنی از طریق شکم یا واژن به داخل توده جفت فرو برده می‌شود و حدود ۵ الی ۳۰ میلی‌گرم بافت پرزی آسپیره می‌شود.

۲) جراحی فتوسکوپیک: که با استفاده از

برش‌های کوچک

از میان

دیواره‌ی شکم

مادر و

رحم

صورت

می‌گیرد



علایم

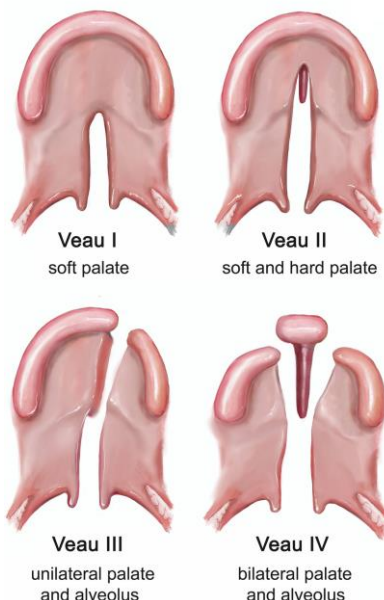
معمولاً شکاف در لب یا کام در بدو تولد بلافاصله قابل تشخیص است. شکاف لب و کام ممکن است به صورت های زیر ظاهر شود:

(الف) شکاف در لب و سقف دهان (کام) که یک یا هر دو طرف صورت را درگیر می کند

(ب) شکافی در لب که تنها به عنوان یک شکاف کوچک در لب ظاهر می شود یا از لب به لثه فوقانی کشیده می شود و کام را به پایین بینی می رساند

(ج) شکاف در سقف دهان که بر ظاهر صورت تأثیر نمی گذارد

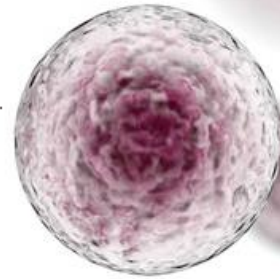
به ندرت، شکاف فقط در ماهیچه های کام نرم (شکاف کام زیر مخاطی)، که در پشت دهان قرار دارند و توسط پوشش دهان پوشانده می شود، ایجاد می شود. این نوع شکاف اغلب در بدو تولد مورد توجه قرار نمی گیرد و ممکن است تا بعداً با ظهور علائم، تشخیص داده نشود.



زمان مراجعه به پزشک

شکاف لب و کام معمولاً در بدو تولد مشاهده می شود و پزشک شما ممکن است مراقبت را در آن زمان آغاز کند. اگر نوزاد شما علائم و نشانه های شکاف کام زیر مخاطی دارد، با پزشک فرزند خود وقت بگیرید.

Stem cells



پیوند سلول بنیادی و ژن درمانی: چون تا قبل از هفته هجدهم حاملگی هیچگونه توانایی ایمنی در جنین ایجاد نمی شود، پیوند بافت ها یا سلول ها قبل از این زمان بدون پس زدن پیوند امکان پذیر است. تحقیقات در این زمینه با تمرکز بر کاربرد سلول های بنیادی هماتوپوئیتیک (خون ساز) برای درمان نقص ایمنی و اختلالات هماتولوژیک (خونی) انجام شده اند. ژن درمانی نیز در بیماری های متابولیک ارثی مانند بیماری تی ساکس و فیبروز کیستیک در حال بررسی است.

در این پژوهش سعی کرده ایم چند مورد از ناهنجاری های شایع مادرزادی را توضیح دهیم^[۱]:

شکاف لب و شکاف کام:

شکاف لب و شکاف کام، دهانه ها یا شکاف هایی در لب بالا، سقف دهان (کام) یا هر دو است. شکاف لب و کام زمانی ایجاد می شود که ساختارهای صورت در حال رشد در نوزاد متولد نشده، به طور کامل بسته نشوند. شکاف لب و کام از شایع ترین نقایص مادرزادی هستند. اغلب به عنوان نقایص مادرزادی جداگانه رخ می دهند؛ همچنین با بسیاری از سندرم های ژنتیکی ارثی همراه هستند. متولد شدن نوزاد با شکاف می تواند ناراحت کننده باشد، اما شکاف لب و شکاف کام قابل اصلاح است. در اکثر نوزادان، یکسری جراحی ها می توانند عملکرد طبیعی را بازیابی کنند.

عوامل بوجود آمدن کام شکاف دار

(الف) عوامل ژنتیکی: داشتن والدین یا خویشاوندان مبتلا به این نقص و یا سن بالای مادر در زمان حاملگی

(ب) عوامل محیطی: اعتیاد به سیگار، مصرف مشروبات الکلی، کمبود ویتامین A و اسید فولیک، ابتلای مادر به دیابت، تغذیه نامناسب مادر، مصرف برخی از داروها در زمان حاملگی و استرس و مشکلات عصبی مادر در زمان حاملگی

علل

شکاف لب و کام زمانی رخ می‌دهد که بافت‌های صورت و دهان نوزاد به درستی با هم ترکیب نمی‌شوند. به طور معمول، بافت‌های تشکیل دهنده لب و کام در ماه‌های دوم و سوم بارداری با هم ترکیب می‌شوند. اما در نوزادانی که شکاف لب و شکاف کام وجود دارد، همجوشی هرگز اتفاق نمی‌افتد یا تنها در قسمتی از راه رخ می‌دهد و یک دهانه (شکاف) باقی می‌گذارد. محققان معتقدند که بیشتر موارد شکاف لب و شکاف کام ناشی از برهم‌کنش عوامل ژنتیکی و محیطی است. در بسیاری از نوزادان، علت قطعی کشف نمی‌شود. مادر یا پدر می‌توانند ژن‌های ایجاد کننده شکاف را به تنهایی یا به عنوان بخشی از سندرم ژنتیکی که شامل شکاف لب یا شکاف کام است منتقل کنند. در برخی موارد، نوزادان ژنی را به ارث می‌برند که احتمال شکاف را در آنها افزایش می‌دهد و سپس محرک محیطی در واقع باعث ایجاد شکاف می‌شود. جنس مذکر بیشتر دچار شکاف لب و شکاف کام می‌شود. شکاف کام بدون شکاف لب بیشتر در زنان شایع است. در ایالات متحده، شکاف کام و لب بیشتر در بومیان آمریکایی و کمتر در آفریقایی-آمریکایی‌ها رایج است.

عوارض

کودکان دچار شکاف لب با / بدون شکاف کام بسته به نوع و شدت شکاف با چالش‌های مختلفی روبرو می‌شوند.

کودکان دچار شکاف لب با / بدون شکاف کام بسته به نوع و شدت شکاف با چالش‌های مختلفی روبرو می‌شوند.

الف) مشکل در تغذیه: یکی از نگرانی‌های فوری بعد از تولد، تغذیه است. در حالیکه اکثر نوزادان دارای شکاف لب می‌توانند از شیر مادر تغذیه کنند، شکاف کام ممکن است مکیدن را دشوار کند.

ب) عفونت گوش و کاهش شنوایی: نوزادان دارای شکاف کام در معرض خطر ایجاد مایع گوش میانی و کاهش شنوایی هستند.

ج) مشکلات دندانی: اگر شکاف از طریق لثه فوقانی گسترش یابد، رشد دندان ممکن است تحت تأثیر قرار گیرد.

د) چالش‌های مقابله با بیماری کودکان مبتلا به شکاف: به دلیل تفاوت در ظاهر و استرس مراقبت‌های پزشکی شدید، ممکن است با مشکلات اجتماعی، عاطفی و رفتاری روبرو شوند.

ه) اختلال گفتاری به دلیل شکاف ایجاد

شده میان بینی و دهان: این گروه از

کودکان در ادای کلمات دچار

مشکل خواهند بود و حروف

را به صورت تودماغی و نامفهوم

بیان می‌کنند.

و) اختلال در شکل ظاهری

بینی و عملکرد آن

ز) اختلال در رشد فک در آینده



تغذیه نوزاد

تغذیه شیرخوار باید در حالت نشسته و با سرپستانک‌های مخصوص این نوزادان انجام شود. در موارد دیگر می‌توان از سرنگ دارای پوار (به جای پیستون) برای تغذیه این نوزادان استفاده کرد. پس از خوردن شیر برای تسهیل هضم غذا و خروج هوای بلعده شده هنگام شیر خوردن، باید کودک را تشویق به آروغ زدن کرد. افزایش دفعات تغذیه و کاهش مقدار شیر در هر نوبت، می‌تواند تأثیر زیادی در جلوگیری از مشکلات تنفسی و تغذیه‌ای نوزاد داشته باشد. شیرخوار باید به خوابیدن به پشت و پهلوی عادت کند، زیرا بعد از عمل بستن شکاف لب تا مدتی شیرخوار نمی‌تواند روی شکم بخوابد.

مراقبت‌های بعد از عمل شکاف لب و کام

(الف) از ناحیه عمل حمایت و حفاظت کنید
(ب) حرکات کودک را مهار کنید
(ج) برای تغذیه از مایعات صاف شده استفاده کنید
(د) تغذیه را با استفاده از سرنگ یا فنجان تغذیه انجام دهید
(ه) پس از آن، خط بخیه را با پنبه آغشته به سرم شستشو (سرم فیزیولوژی) تمیز کنید
(و) در صورت تجویز پزشک از پماد آنتی بیوتیک در خط بخیه استفاده کنید
(ز) کودک را در وضعیت نیمه نشسته قرار دهید
(ح) به هیچ عنوان وسایلی مانند: دماسنج، نی، قاشق و ... را وارد دهان کودک نکنید
توضیح: بخیه معمولاً توسط جراح، پنج روز پس از عمل کشیده می‌شود.



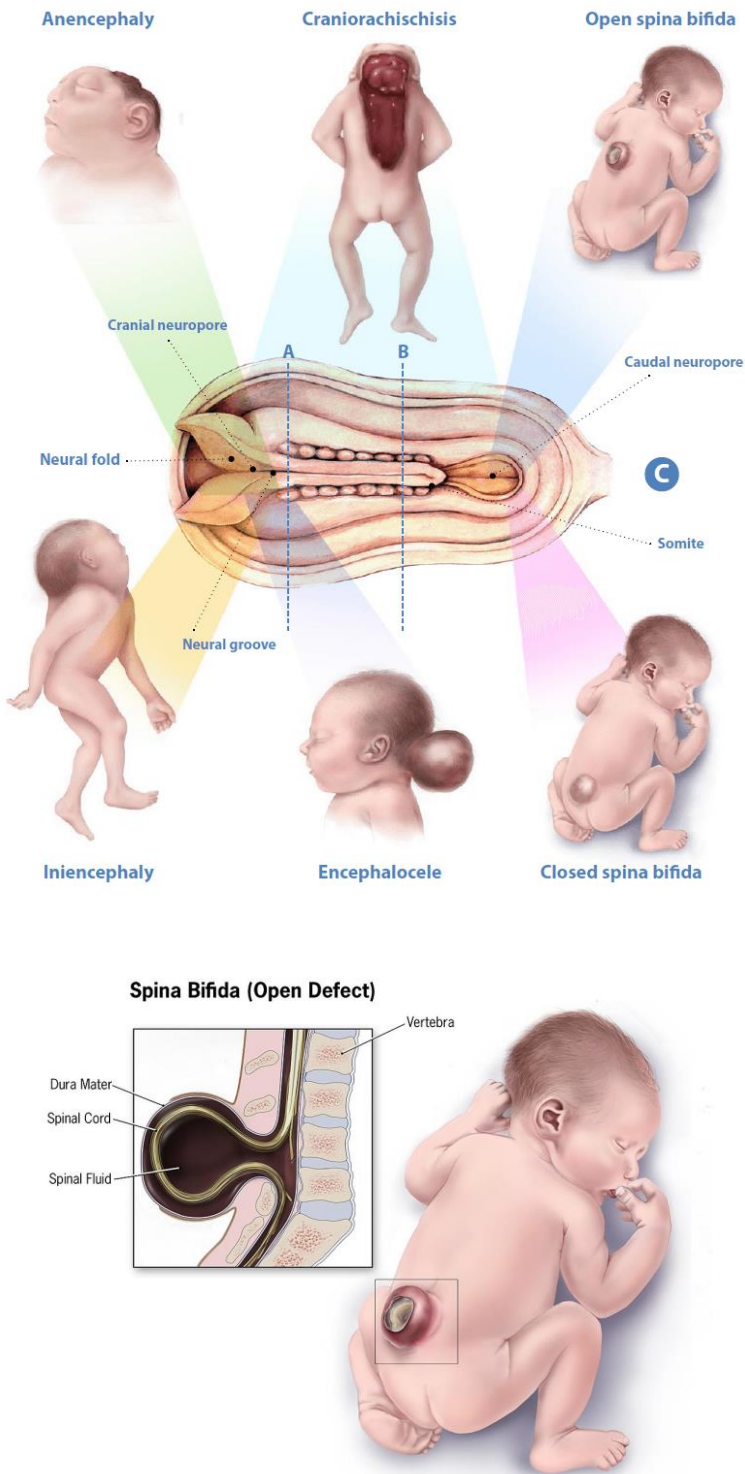
توصیه به والدین

(الف) کودکان مبتلا به شکاف لب و کام نیاز به پیگیری و حمایت مداوم دارند
(ب) برخی از آن‌ها نیاز به چند مرحله عمل جراحی خواهند داشت
(ج) به دلیل خطر زیاد عفونت گوش، آزمایش‌های شنوایی در این کودکان باید به طور کامل انجام شود
(د) برای دستیابی به تکلم صحیح، خدمات گفتار درمانی ضروری است
(ه) در اینگونه بیماران جلوگیری و درمان عفونت‌های تنفسی از اهمیت زیادی برخوردار است



Before

After



جلوگیری

پس از تولد نوزاد با شکاف، والدین به طور قابل ملاحظه‌ای نگران احتمال داشتن فرزند دیگری با همان شرایط هستند. در حالی که نمی‌توان از بسیاری از موارد شکاف لب و شکاف کام جلوگیری کرد. برای افزایش درک یا کاهش خطر، این مراحل را در نظر بگیرید:

الف) مشاوره ژنتیک را در نظر بگیرید. اگر سابقه خانوادگی شکاف لب و شکاف کام دارید، قبل از بارداری به پزشک خود اطلاع دهید. پزشک شما ممکن است شما را به یک مشاور ژنتیک ارجاع دهد که می‌تواند به شما در تعیین خطر بچه دار شدن شکاف لب و شکاف کام کمک کند.

ب) ویتامین‌های دوران بارداری مصرف کنید. اگر قصد دارید به زودی باردار شوید، از پزشک خود بپرسید که آیا باید ویتامین‌های دوران بارداری را مصرف کنید یا خیر.

ج) از تنباکو یا الکل استفاده نکنید. استفاده از مشروبات الکلی یا دخانیات در دوران بارداری خطر بچه دار شدن با نقص مادرزادی را افزایش می‌دهد.^[۲]

نقص لوله‌ی عصبی (NTDs):

NTDs نوعی اختلال مادرزادی در مغز یا نخاع است و شایع‌ترین اختلال ناتوان کننده مادرزادی می‌باشد. این اختلال در ماه اول بارداری رخ می‌دهد (پیش از آنکه مادر متوجه بارداری خود شده باشد). شایع‌ترین انواع آن اسپاینای بیفیدا، آنسفال و انسفالوسل می‌باشند.

اسپاینای بیفیدا: در این اختلال، ستون مهره‌ها بطور کامل بسته نشده است. لذا وجود شکاف در قسمتی از ستون مهره‌ها، بعلت عدم اتصال تیغه‌های مهره‌ها، می‌تواند سبب فتق پرده‌های نخاع یا طناب نخاعی شود. اسپاینای بیفیدا می‌تواند مخفی باشد که در این موارد شکاف ستون فقرات با عضله و پوست پوشیده شده است.

روی سطح پوست این ناحیه ممکن است پرمویی، تغییر رنگ، فرورفتگی، غده چربی و یا خال مادرزادی وجود داشته باشد. در این بیماران غالباً علائم نورولوژیک وجود ندارد. ولی ممکن است مشکلاتی در نخاع وجود داشته باشد. اسپاینای بیفیدای باز (کیستیک) می‌تواند بصورت مننگوسل، مننگومیلوسل و یا میلوسل بروز نماید.

آنسفالای: در این حالت قسمت بزرگی از مغز و استخوان جمجمه تشکیل نشده و آن بخش از مغز نیز که تشکیل شده، با استخوان جمجمه پوشیده نشده است. نوزادان دچار این اختلال غالباً مرده به دنیا می‌آیند و در غیر این صورت هم به فاصله کوتاهی از تولد می‌میرند.

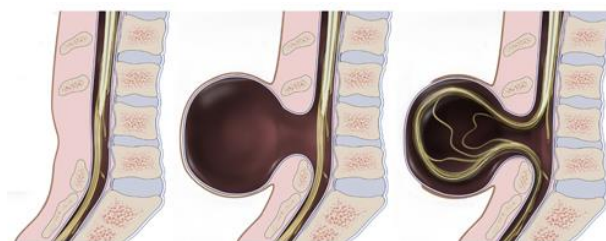


انسفالوسل: شامل بیرون زدن بخش عمده یا تمام مغز از جمجمه می‌باشد که توسط پوست یا غشای نازکی پوشیده می‌شود. این بیرون زدگی در غالب موارد در ناحیه پس‌سری رخ می‌دهد و پس از آن شیوع این اختلال در ناحیه پیشانی بیشتر است. ناحیه کام و داخل دهان از نواحی دیگری است که ممکن است بیرون زدگی در آن مشاهده شود.



اختلالات همراه این ناهنجاری عبارتند از: اختلالات ذهنی شدید، تاخیر تکامل، کوچک بودن مغز و انقباض عضلات، به ندرت ممکن است فرد مبتلا بدون مشکل باشد.

مننگوسل: حالتی است که در آن پرده دور نخاع از شکاف ستون فقرات بیرون می‌آید. غالباً آسیب نخاعی زیادی به وجود نمی‌آورد؛ ولی برای جلوگیری از آسیب‌های عصبی بعدی، نیاز به جراحی وجود دارد.

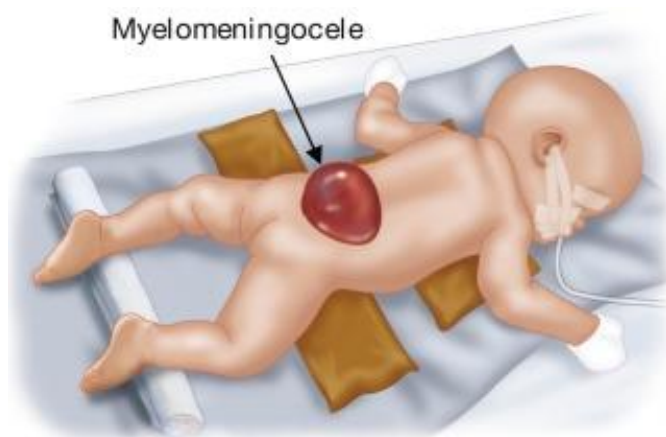


Spina bifida occulta

Meningocele

Myelomeningocele

مننگومیلوسل: نوزاد با کیسه‌ای بیرون زده از شکاف ستون فقرات متولد می‌شود. این کیسه حاوی عصب‌ها و بخشی از نخاع است. این نوزادان معمولاً زنده می‌مانند؛ ولی علائم عصبی و احیاناً درجاتی از کاهش توان عضلانی دارند که میزان آن بستگی به محل شکاف دارد؛ هر چه شکاف بالاتر باشد، شدت و وسعت فلج بیشتر خواهد بود. اختلالات حسی، بی‌اختیاری ادرار و مدفوع، تشنج و هیدروسفالای (تجمع مایع در بطن‌های مغزی) از شایع‌ترین مشکلات کلینیکی همراه این اختلال است. در ۱۰ الی ۱۵ درصد از این نوزادان عقب ماندگی ذهنی دیده می‌شود.



میلوسل: به ندرت ممکن است بافت عصبی بدون پرده‌های پوشاننده، هم سطح پوست قرار گیرد و مایع مغزی نخاعی، روی پوست ریخته شود. فلج کامل و بی‌اختیاری ادرار و مدفوع از علائم این اختلال هستند.

تالاسمی

تالاسمی یک اختلال خونی ارثی است (یعنی از والدین به فرزندان از طریق ژن منتقل می‌شود) این بیماری به دو صورت خفیف (مینور) و شدید (ماژور) دیده می‌شود. تالاسمی زمانی ایجاد می‌شود که بدن به اندازه کافی از پروتئینی به نام هموگلوبین (بخش مهمی از گلبول‌های قرمز خون) استفاده نمی‌کند. وقتی هموگلوبین کافی وجود نداشته باشد، گلبول‌های قرمز بدن به درستی عمل نمی‌کنند و مدت زمان کوتاه‌تری دوام می‌آورند، بنابراین تعداد کمتری از گلبول‌های قرمز سالم در جریان خون وجود دارد.

Red blood cell

گلبول‌های قرمز خون، اکسیژن را به تمام سلول‌های بدن منتقل می‌کنند. اکسیژن نوعی غذاست که سلول‌ها برای عملکرد از آن استفاده می‌کنند. هنگامی که گلبول‌های قرمز سالم کافی وجود ندارد، اکسیژن کافی نیز به تمام سلول‌های دیگر بدن تحویل داده نمی‌شود، که ممکن است باعث احساس خستگی، ضعف یا تنگی نفس شود. این، وضعیتی به نام کم خونی است. افراد مبتلا به تالاسمی ممکن است کم خونی خفیف یا شدید داشته باشند. کم خونی شدید می‌تواند به اندام‌ها آسیب برساند و منجر به مرگ شود.

علل ایجاد NTDs

علت اصلی ابتلا به NTDs ناشناخته است؛ اما عوامل زیر ریسک بروز این اختلال را افزایش می‌دهند:

(الف) کمبود فولات و روی

(ب) چاقی پیش از بارداری

(ج) دیابت شیرین کنترل نشده

(د) مصرف داروهای ضد تشنج (بویژه والپروات سدیم) پیش از لقاح

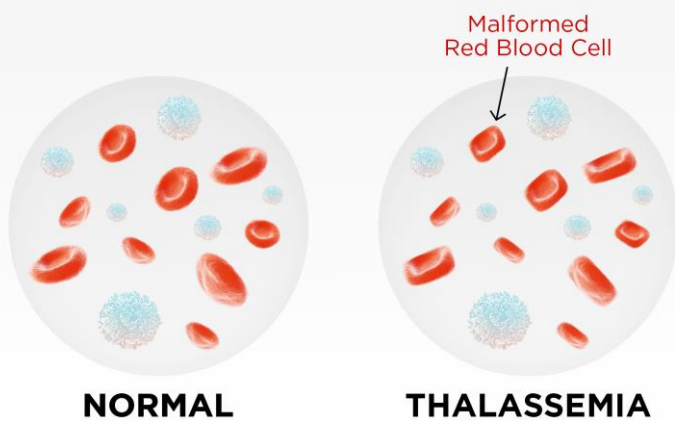
(ه) تب در اوایل بارداری

(و) سابقه تولد نوزاد با نقص لوله عصبی باز

دانشمندان در حال بررسی نقش ژن‌ها و مواد شیمیایی بر روی ایجاد این اختلال هستند. همچنین ثابت شده است که دریافت روزانه اسید فولیک (نوعی ویتامین B به طور مرتب و با دوز کافی از سه ماه پیش از بارداری)، می‌تواند از بروز موارد زیادی از نقائص لوله عصبی باز پیشگیری نماید.

تشخیص

طی غربالگری سه ماهه دوم بارداری، ماده‌ای بنام «آلفا فیتوپروتئین» در خون مادر اندازه گیری می‌شود. چنانچه این ماده بالا باشد، احتمال ابتلا به NTDs مطرح می‌شود و باید آلفا فیتوپروتئین (AFP) مایع دور جنین اندازه گیری شود. در صورتی که AFP مایع آمنیوتیک نرمال باشد، وجود نقص لوله عصبی باز رد می‌شود؛ ولی در صورت بالا بودن AFP مایع آمنیوتیک، جهت تشخیص قطعی باید ماده‌ای بنام استیل کولین استراز در مایع آمنیوتیک اندازه گیری شود. در صورت بالا بودن استیل کولین استراز مایع آمنیوتیک، تشخیص نقص لوله عصبی باز قطعی است.^[۳]

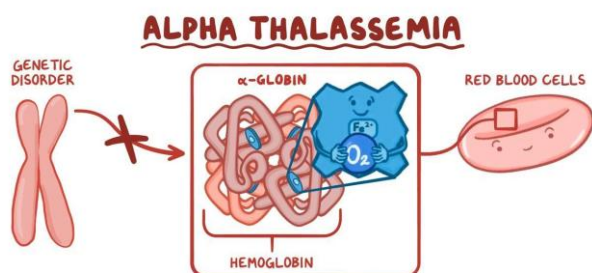


تالاسمی آلفا

افرادی که در آنها به میزان کافی زیرواحد پروتئینی آلفا تولید نمی‌شود به تالاسمی آلفا مبتلا می‌شوند. تالاسمی آلفا به طور شایع در آفریقا، خاور میانه، هند، آسیای جنوبی، جنوب چین و نواحی مدیترانه یافت می‌شود. ۴ گونه تالاسمی آلفا وجود دارد که با توجه به آثار آنها بر بدن از خفیف تا شدید تقسیم بندی می‌شود.

مرحله حامل خاموش: در این مرحله عموماً فرد سالم است زیرا کمبود بسیار کم زیرواحد پروتئینی آلفا بر عملکرد هموگلوبین تأثیر نمی‌گذارد. به علت تشخیص سخت، این مرحله، حامل خاموش نامیده می‌شود. هنگامی که فرد به ظاهر طبیعی صاحب یک فرزند با هموگلوبین H صفت تالاسمی آلفا می‌شود، مرحله حامل خاموش تشخیص داده می‌شود.

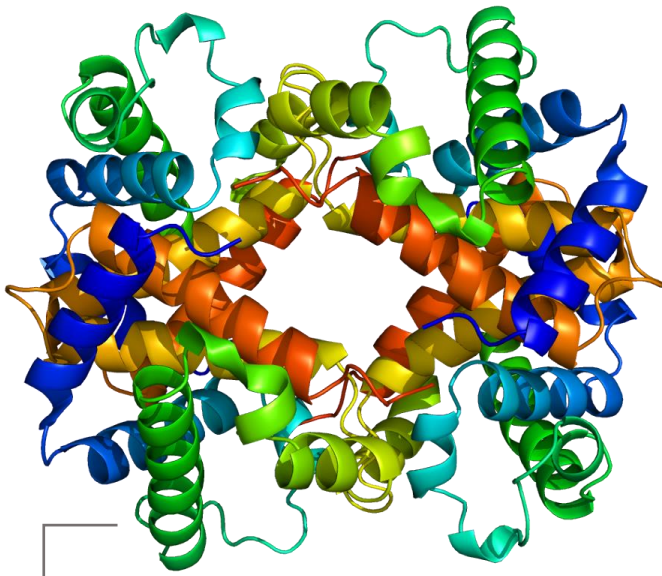
هموگلوبین کنستانت اسپرینگ: یک فرم غیرمعمول از مرحله حامل خاموش که به واسطه جهش در زیرواحد آلفا رخ می‌دهد. علت این نامگذاری آن است که این موضوع در منطقه‌ای در جامائیکا به نام کنستانت اسپرینگ کشف شده است. بیمار، همانند مرحله خاموش، هیچ‌گونه مشکلی را تجربه نمی‌کند.



انواع مختلف تالاسمی چیست؟

وقتی در مورد "انواع" مختلف تالاسمی صحبت می‌کنیم، ممکن است در مورد یکی از این دو مورد صحبت کنیم: قسمت خاصی از هموگلوبین که تحت تأثیر قرار می‌گیرد (معمولاً آلفا / بتا) یا شدت تالاسمی.

هموگلوبین، که اکسیژن را به تمام سلول‌های بدن می‌رساند، از دو قسمت مختلف به نام‌های آلفا و بتا تشکیل شده است. وقتی تالاسمی "آلفا" یا "بتا" نامیده می‌شود، این به قسمتی از هموگلوبین که ساخته نمی‌شود اشاره دارد. اگر قسمت آلفا یا بتا ساخته نشده باشد، اجزای سازنده کافی برای تولید مقادیر طبیعی هموگلوبین وجود ندارد. آلفا پایین، تالاسمی آلفا نامیده می‌شود. بتا پایین، تالاسمی بتا نامیده می‌شود. هنگامی که از کلمات "صفت"، "مینور"، "اینترمیدیا" یا "ماژور" استفاده می‌شود، این کلمات شدت تالاسمی را تشریح می‌کنند. فردی که مبتلا به بیماری تالاسمی مینور است، ممکن است هیچ علائمی نداشته باشد یا فقط دچار کم خونی خفیف باشد؛ در حالی که فرد مبتلا به تالاسمی ماژور ممکن است علائم شدیدی داشته باشد و نیاز به تزریق منظم خون داشته باشد. همانطور که ویژگی‌های رنگ مو و ساختار بدن از والدین به فرزندان منتقل می‌شود، ویژگی‌های تالاسمی نیز از والدین به فرزندان منتقل می‌شود. نوع تالاسمی که فرد مبتلا دارد بستگی به این دارد که شخص چه تعداد و چه نوع ویژگی‌هایی را از والدین خود به ارث برده است. به عنوان مثال، اگر شخصی از پدرش یک ویژگی بتا تالاسمی دریافت کند و یکی دیگر از مادرش، بتا تالاسمی ماژور خواهد داشت. اگر فردی یک ویژگی آلفا تالاسمی را از مادرش دریافت کند و قسمت‌های طبیعی آلفا را از پدرش دریافت کند، دارای ویژگی آلفا تالاسمی مینور می‌شود. داشتن یک ویژگی تالاسمی به این معنی است که ممکن است هیچ علائمی نداشته باشید، اما ممکن است این ویژگی را به فرزندان خود منتقل کرده و خطر ابتلا به تالاسمی را در آنها افزایش دهید. به چنین فردی ناقل تالاسمی گفته می‌شود.



● Hemoglobin subunit beta

تالاسمی بینابینی: در این حالت کمبود زیرواحد پروتئینی بتا در هموگلوبین به اندازه‌ای است که منجر به کم خونی نسبتاً شدید و اختلالات قابل ملاحظه‌ای در سلامت فرد نظیر بد فرمی‌های استخوانی و بزرگی طحال می‌شود. در این مرحله طیف وسیعی از علائم وجود دارد. تفاوت کم، بین علائم تالاسمی بینابینی و فرم شدیدتر (تالاسمی ماژور) یا تالاسمی بزرگ می‌تواند گیج‌کننده باشد. به دلیل وابستگی بیمار به تزریق خون، فرد را در گروه تالاسمی ماژور قرار می‌دهند. بیماران مبتلا به تالاسمی بینابینی برای بهبود کیفیت زندگی و نه برای نجات یافتن به تزریق خون نیازمندند.

تالاسمی ماژور یا کم خونی (Cooley's anemia): این مرحله شدیدترین فرم تالاسمی بتا می‌باشد که کمبود شدید زیرواحد پروتئینی بتا در هموگلوبین منجر به یک کم خونی تهدید کننده حیات می‌شود و فرد به انتقال خون منظم و مراقبت‌های طبی فراوانی نیازمند می‌شود. انتقال خون مکرر در طول عمر منجر به تجمع بیش از حد آهن می‌شود که باید توسط تجویز عوامل chelator کمک کننده در دفع جهت جلوگیری از مرگ و نارسایی ارگان‌ها درمان شوند.

صفت تالاسمی آلفا یا تالاسمی آلفا خفیف: در این مرحله کمبود زیرواحد آلفا بیشتر است. بیماران در این مرحله سلول‌های قرمز خونی کمتر و کوچک‌تری دارند، اگرچه بسیار از بیماران علائمی از بیماری را تجربه نمی‌کنند. پزشکان اغلب، تالاسمی آلفا خفیف را با کم خونی فقر آهن اشتباه می‌گیرند و برای بیماران آهن تجویز می‌کنند. آهن هیچ تأثیری بر درمان کم خونی تالاسمی آلفا ندارد.

هیدروپس جنینی یا تالاسمی آلفای ماژور: در این حالت، در بررسی DNA فرد، ژن‌های آلفا مشاهده نمی‌شود. این اختلال باعث می‌شود گلوبین گامای تولیدی در جنین، هموگلوبین غیرطبیعی بارت (Barts) ایجاد کند. بسیاری از این بیماران قبل یا در فاصله کوتاهی بعد از تولد می‌میرند. در موارد بسیار نادری که بیماری قبل از تولد تشخیص داده می‌شود، تزریق خون داخل رحمی منجر به تولد کودکی با هیدروپس جنینی می‌شود. این نوزاد در سراسر زندگی خود به تزریق خون و مراقبت‌های پزشکی نیازمند است.

تالاسمی بتا

HBB در افرادی ایجاد می‌شود که در بدن آنها زیرواحد بتا کافی تولید نمی‌گردد. تاکنون ده‌ها جهش در ژن شناخته شده‌اند که می‌تواند موجب تالاسمی بتا گردند. این بیماری در مردم نواحی مدیترانه نظیر یونان، ایتالیا، ایران، شبه جزیره عربستان، آفریقا، جنوب آسیا و جنوب چین یافت می‌شود. مطالعات زیادی انجام گرفته است تا مشخص شود که در هر یک از این نواحی کدام جهش‌های ژنتیکی در مبتلایان متداول‌تر است. سه گونه تالاسمی بتا وجود دارد که با توجه به آثار آنها در بدن از خفیف تا شدید تقسیم بندی می‌شوند.

تالاسمی مینور یا صفت تالاسمی: در این حالت کمبود پلی‌پپتید به حدی نیست که باعث اختلال در عملکرد هموگلوبین شود. یک فرد با این بیماری حامل صفت ژنتیکی تالاسمی است. این فرد به جز یک کم خونی خفیف در برخی موارد، مشکل دیگری را تجربه نخواهد کرد.

دیگر اشکال تالاسمی

به جز تالاسمی آلفا و بتا، اختلالات وابسته دیگری وجود دارند که به علت وجود ژن‌های غیرطبیعی در کنار ژن‌های آلفا و بتا یا جهش ژنی رخ می‌دهند.

هموگلوبین E یکی از شایع‌ترین هموگلوبین‌های غیر طبیعی است و اغلب در مردم آسیای جنوب شرقی نظیر کامبوج و تایلند دیده می‌شود. هنگامی که با تالاسمی بتا همراه شود بیماری بتا تالاسمی ایجاد می‌شود که نوعی کم‌خونی نسبتاً شدید است که علائم مشابه با تالاسمی بتای بینابینی دارد.

بتا تالاسمی داسی شکل

این حالت به علت وجود همزمان تالاسمی بتا و هموگلوبین (هموگلوبین غیر طبیعی که در بیماران کم‌خونی داسی شکل دیده می‌شود) رخ می‌دهد. این بیماری به طور شایع در نواحی مدیترانه‌ای نظیر ایتالیا، یونان و ترکیه دیده می‌شود. شدت بیماری به میزان تولید طبیعی توسط ژن بتا بستگی دارد.

Sickle red blood cell



Normal red blood cell

چگونه بفهمیم تالاسمی داریم؟

این علائم از ۶ ماهگی به بعد ظاهر می‌شود که شامل رنگ پریدگی، اختلال خواب، ضعف و بیحالی کودک است. افراد مبتلا به انواع متوسط و شدید تالاسمی معمولاً در دوران کودکی از وضعیت خود مطلع می‌شوند، زیرا علائم کم‌خونی شدید را در اوایل زندگی دارند. افرادی که به اشکال شدیدتری از تالاسمی مبتلا هستند ممکن است فقط به دلیل داشتن علائم کم‌خونی، یا شاید به این دلیل که پزشک در آزمایش معمول خون یا انجام آزمایش به دلایل دیگر، کم‌خونی را پیدا می‌کند. از آنجا که تالاسمی‌ها ارثی هستند، این بیماری گاهی در خانواده‌ها مشاهده می‌شود. برخی از مردم به تالاسمی خود پی می‌برند زیرا دارای خویشاوندانی با شرایط مشابه هستند. افرادی که دارای اعضای خانواده از نقاط خاصی از جهان هستند بیشتر در معرض ابتلا به تالاسمی هستند. ویژگی‌های تالاسمی در افراد کشورهای مدیترانه‌ای مانند یونان و ترکیه و در افرادی از آسیا، آفریقا و خاورمیانه شایع‌تر است. اگر شما مبتلا به کم‌خونی هستید و اعضای خانواده در این مناطق را نیز دارید، پزشک ممکن است خون شما را بیشتر آزمایش کند تا بفهمد آیا به تالاسمی مبتلا هستید یا خیر.

درمان تالاسمی

بیماران مبتلا به تالاسمی خفیف پس از تشخیص بیماری نیازی به مراقبت‌های پزشکی و درمانی ندارند. افرادی که مبتلا به تالاسمی نوع بتا هستند باید بدانند که ممکن است بیماریشان با کم‌خونی ناشی از فقر آهن که بیماری شایع‌تری نسبت به تالاسمی است اشتباه گرفته شود. این دسته از بیماران باید از مصرف مکمل‌های آهن اجتناب کنند، اگرچه امکان وقوع کمبود آهن در آن‌ها در هنگام بارداری یا خون‌ریزی‌های مزمن وجود دارد. مشاوره برای همه افرادی که دچار اختلالات ژنتیکی هستند توصیه می‌شود به خصوص زمانی که اعضای خانواده در معرض انواع شدید بیماری قرار دارند که قابل پیشگیری باشد.

آیا می‌توانم از تالاسمی جلوگیری کنم؟

از آنجاییکه تالاسمی از والدین به فرزندان منتقل می‌شود، پیشگیری از آن بسیار دشوار است. با این حال، اگر شما یا همسران از اعضای خانواده مبتلا به تالاسمی می‌دانید، یا اگر هر دوی شما دارای اعضای خانواده از نقاطی در جهان هستید که تالاسمی در آنها شایع است، می‌توانید با یک مشاور ژنتیک صحبت کنید.

پیشگیری

در حال حاضر موثرترین راه پیشگیری از بیماری تالاسمی غربالگری این بیماری در سطح جمعیتی و سپس بررسی مولکولی افرادی می‌باشد که در غربالگری در زمره افراد تحت خطر طبقه بندی شده‌اند. برای این منظور در ایران برنامه کشوری غربالگری تالاسمی توسط وزارت بهداشت در حال انجام می‌باشد.

مشاوره ژنتیک

مشاوره ژنتیک در افرادی که در غربالگری در زمره افراد تحت خطر طبقه بندی شده‌اند یا افرادی که دارای بستگان نزدیک مبتلا به تالاسمی هستند توصیه می‌شود. ریسک تکرار این بیماری در فرزندان بعدی یک زوج دارای فرزند مبتلا ۲۵٪ می‌باشد که در صورت تعیین جهش در فرزند مبتلا و تأیید ناقل بودن والدین می‌توان با تشخیص قبل تولد در طی دوران بارداری از وضعیت ابتلا یا

عدم ابتلای جنین اطمینان

حاصل نمود. [۴]

بیماران مبتلا به تالاسمی شدید نیازمند مراقبت‌های پزشکی هستند. جهت افزایش طول عمر بیماران انتقال خون به عنوان قدیمی‌ترین اقدام مؤثر مطرح است. این تزریق خون برای فراهم آوردن مقادیری از سلول‌های قرمز خونی سالم و هموگلوبین طبیعی که قادر به انتقال اکسیژن باشد، ضروری است. در صورتی که بیمار تالاسمیک در گذشته به اندازه کافی خون دریافت نکرده باشد، لازم است جهت بهبود کیفیت زندگی وی، دفعات تزریق خون افزایش یابد. امروزه بسیاری از بیماران تالاسمی ماژور در هر دو یا سه هفته خون دریافت می‌کنند، مقداری معادل ۵۲ پاینت خون در یک سال.

افزایش بیش از حد آهن

از آنجاییکه راه طبیعی جهت حذف آهن در بدن وجود ندارد، چندین بار تزریق خون می‌تواند منجر به تجمع بیش از حد آهن در بدن شود و وضعیتی به نام (افزایش غیر طبیعی آهن) ایجاد کند. آهن مازاد برای بافت‌ها و ارگان‌های بدن به ویژه قلب و کبد سمی است و منجر به مرگ زودرس یا نارسایی ارگان‌ها در فرد بیمار می‌شود. اضافه بار آهن به ویژه در قلب مهمترین علت مرگ و میر بیماران تالاسمی ماژور می‌باشد.



سندروم داون

سندرم داون یکی از شایع‌ترین علل عقب ماندگی ذهنی است. اگرچه دانش پاتوژنز ناقص است، اما تکنیک‌های بیولوژیکی مولکولی اخیر، مناطقی از کروموزوم ۲۱ را برای بیان فنوتیپ سندرم داون شناسایی کرده‌اند. سندرم داون (تریزومی ۲۱) یک اختلال ژنتیکی است که در اثر وجود تمام یا قسمتی از سومین کروموزوم ۲۱ ایجاد می‌شود که به دلیل شکست کروموزوم ۲۱ در طول گامتوژنز، رخ می‌دهد و منجر به ایجاد کروموزوم اضافی در تمام سلول‌های بدن می‌شود. سندرم داون اولین بار توسط یک پزشک انگلیسی به نام جان لنگدون داون در سال ۱۸۶۶ توصیف شد، اما ارتباط آن با کروموزوم ۲۱ تقریباً ۱۰۰ سال بعد توسط دکتر جروم لیژون در پاریس ایجاد شد. وجود تمام یا قسمتی از نسخه سوم کروموزوم ۲۱ است که باعث سندرم داون می‌شود، شایع‌ترین ناهنجاری کروموزومی که در انسان رخ می‌دهد. همچنین مشخص شده است که شایع‌ترین آنیوپلوئیدی (در زیست‌شناسی، ژن‌شناسی و زیست‌فناوری به اندامگان یا یاخته‌ای که یک یا چند کروموزوم کمتر یا بیشتر از تعداد معمول کروموزوم‌های گونه مربوط داشته باشد آنیوپلوئید یا آنوپلوئید (aneuploid) می‌گویند) متولد شده زنده، تریزومی ۲۱ است که باعث این سندرم می‌شود. اکثر بیماران مبتلا به سندرم داون یک نسخه اضافی از کروموزوم ۲۱ دارند. فرضیه‌های مختلفی در ارتباط با مبنای ژنتیکی سندرم داون و ارتباط ژنوتیپ‌های مختلف با فنوتیپ‌ها وجود دارد. وجود سه کروموزوم ۲۱ باعث تأثیر بیشتری بر بیان ژن‌های موجود در این کروموزوم دارد.

شیوع بیماری و تأثیر آن در از بین رفتن جنین

شیوع سندرم داون با افزایش سن مادر افزایش می‌یابد و بروز آن در جمعیت‌های مختلف متفاوت است (۱ در ۳۱۹ تا ۱ در ۱۰۰۰ تولد زنده). میزان بروز سندروم داون در زنان زیر ۲۵ سال تقریباً ۱ مورد در هر ۲۰۰۰ حاملگی است. خطر بروز این اختلال در مادر ۳۵ ساله، ۱ مورد در هر ۳۰۰ حاملگی و در مادر ۴۰ ساله به ۱ مورد در هر ۱۰۰ حاملگی می‌رسد. همچنین مشخص است که فراوانی جنین‌های سندرم داون در زمان لقاح بسیار زیاد است، اما حدود ۵۰ تا ۷۵ درصد از این جنین‌ها قبل از تولد از بین می‌روند.



شیوع تریزوم‌های دیگر در مقایسه با سندروم داون

وقوع تریزومی اتوزومال دیگر، بسیار شایع‌تر از ۲۱ است، اما بقای پس از زایمان در مقایسه با سندرم داون بسیار ضعیف است؛ در نتیجه در افراد جامعه، خیلی مشاهده نمی‌شود.

مشکلات مربوط به کودکان مبتلا به سندروم داون

شرایط مختلف بالینی با سندرم داون همراه است زیرا سیستم‌های مختلف تحت تأثیر آن قرار می‌گیرند. این بیماران دارای طیف وسیعی از علائم و نشانه‌ها مانند ناتوانی‌های ذهنی و رشدی یا ویژگی‌های عصبی، نقایص مادرزادی قلب (CHD)، ناهنجاری‌های گوارشی (GI)، ویژگی‌های مشخصه صورت و ناهنجاری‌ها (صورت پهن و صاف، شیارهای پلکی مایل، زبان بیرون آمده، پهن بودن دست و وجود یک شیار عرضی منفرد به نام شیار میمونی) هستند.

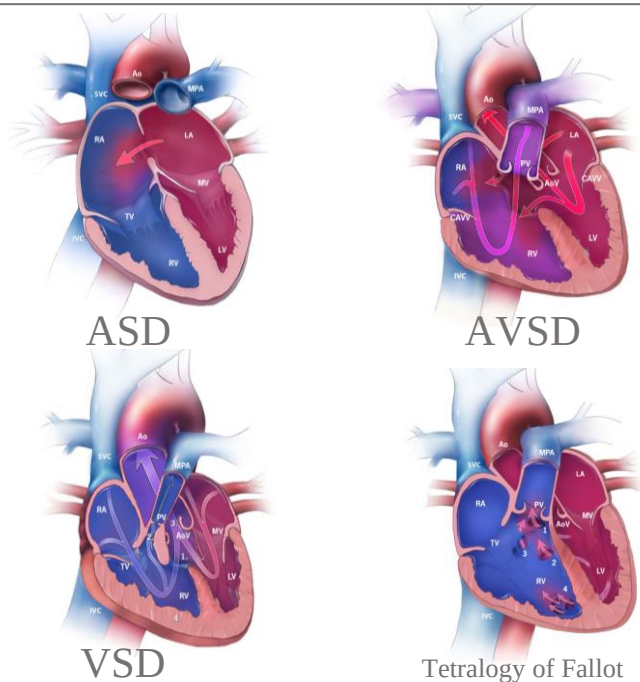
نقایص مادرزادی قلبی (CHD) در بیماران مبتلا به سندروم داون

میزان بروز CHD در نوزادان متولد شده با سندرم داون تا ۵۰٪ است.

انواع نقایص قلبی در سندروم داون

- ۱) شایع‌ترین نقص قلبی مرتبط با سندرم داون، تیغه دهلیزی - بطنی (AVSD) است. (۴۰ درصد)
- ۲) دومین نقص شایع قلبی در سندرم داون نقص دیواره بین بطنی (VSD) است. (۳۲ درصد)
- ۳) حفره‌ی بین دهلیز چپ و راست (ASD)
- ۴) تترالوژی (Fallot). (۶ درصد)
- ۵) PDA جدا شده (۴ درصد)

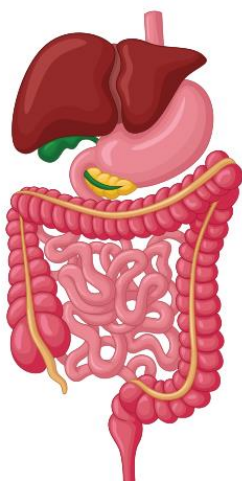




حدود ۳۰ درصد از بیماران بیش از یک نقص قلبی دارند. تنوع جغرافیایی در شیوع نقص قلبی در سندرم داون وجود دارد؛ بطوریکه VSD در آسیا شایع‌ترین و ASD در آمریکای لاتین شایع‌ترین است. دلیل این تفاوت در شیوع انواع مختلف CHD در مناطق مختلف هنوز مشخص نیست و عوامل زیادی مانند مجاورت منطقه‌ای در این امر موثر بوده است. در بیماران مبتلا به سندرم داون، به دلیل شیوع بالای CHD، توصیه شده که در چند هفته‌ی اول زندگی، اکوکاردیوگرام انجام شود.

Functional GI Disorder Overlap

in Patients with Constipation



Why?

We have very little data about the possible overlap of functional GI disorders (FGIDs) and constipation.

How?

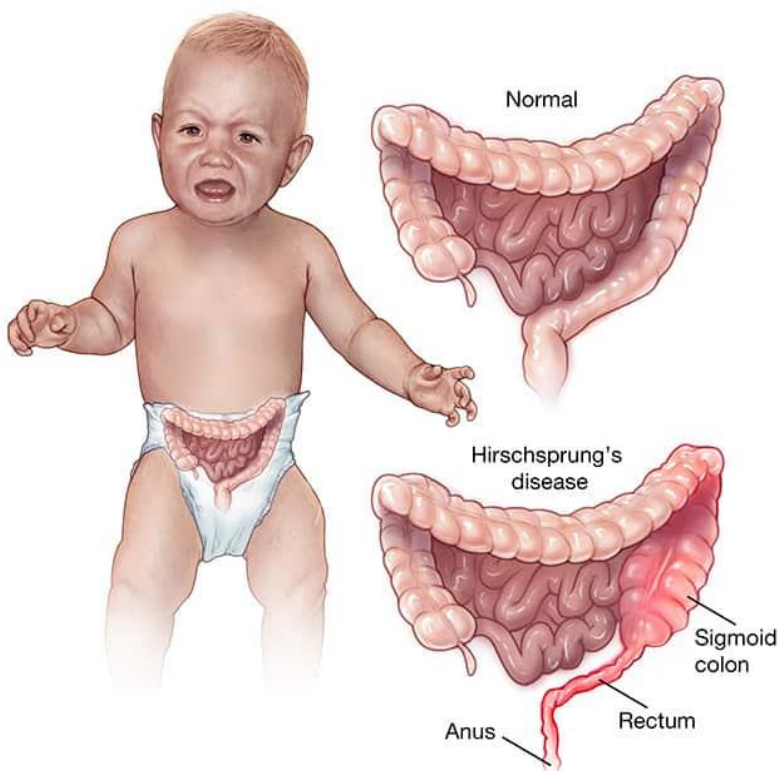
South Korean investigators conducted a nationwide, prospective 19-center questionnaire study and enrolled 759 patients with constipation.

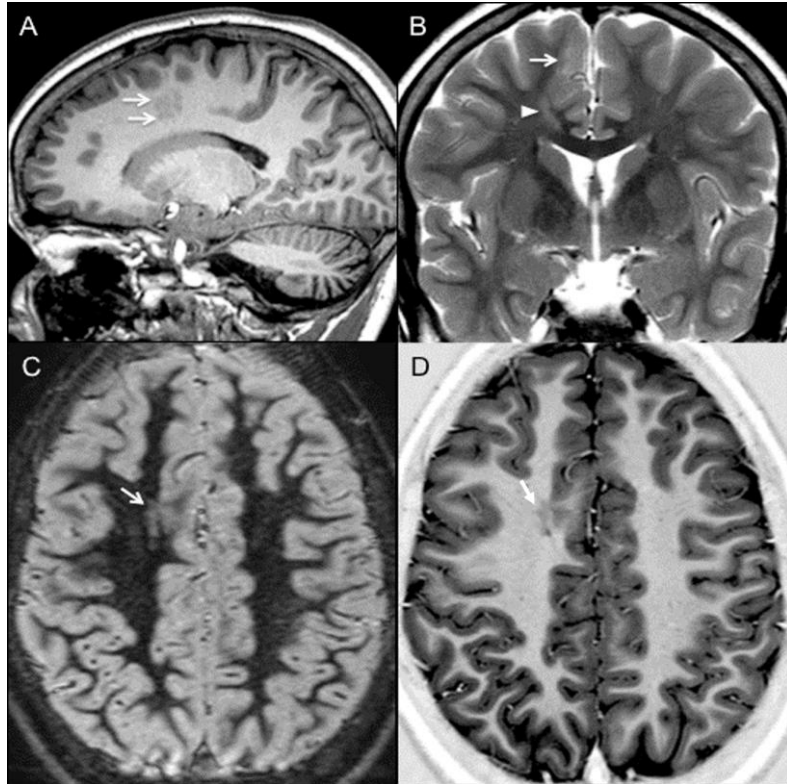
ناهنجاری های دستگاه گوارش (GI) در بیماران مبتلا به سندرم داون

بیماران مبتلا به تریزومی ۲۱ دارای بسیاری از اختلالات ساختاری و عملکردی مربوط به دستگاه گوارش هستند. نقص‌های ساختاری می‌توانند در هر جایی از دهان تا مقعد رخ دهند. مشخص شده است که نقایص خاصی مانند آترزی روده کوچک و دوازده، لوزالمعده حلقوی، مقعد ناقص و بیماری هیرشپرونک در این بیماران بیشتر از سایر افراد رخ می‌دهد.

بیماری هیرشپرونک

حدود ۲ درصد از بیماران مبتلا به سندرم داون مبتلا به بیماری هیرشپرونک هستند در حالی که ۱۲ درصد از بیماران مبتلا به بیماری هیرشپرونک سندرم داون دارند. بیماری هیرشپرونک یک اختلال عصبی - عملکردی در ناحیه شکمی بوده که طی آن تمام یا بخشی از روده بزرگ یا قسمت‌های ابتدایی دستگاه گوارش فاقد اعصاب و در نتیجه دچار اختلال عملکردی می‌شوند. بدلیل عدم وجود بافت عصبی کامل در انتهای روده، این قسمت تحرک کافی نداشته و در نتیجه مدفوع در پشت قسمتی که اعصاب کامل ندارد، تجمع پیدا می‌کند و این قسمت به طور مزمین گشاد و بزرگ می‌شود. آترزی دوازدهه و مقعد ناقص، معمولاً در دوره نوزادی وجود دارد.





Lennox gastaut syndrome

۵ تا ۱۳ درصد از کودکان مبتلا به سندرم داون دچار تشنج می‌شوند، از این تعداد، ۴۰ درصد قبل از اولین تولد خود دچار تشنج می‌شوند و در این موارد، معمولاً تشنجهای اسپاسم نوزادان است. کودکان مبتلا به سندرم داون با اسپاسم نوزادان در مقایسه با سایر کودکان با داروهای مشابه، به داروهای ضد صرع بهتر پاسخ می‌دهند و بنابراین، مداخله و درمان زودهنگام، نتیجه رشد را بهبود می‌بخشد.

سندرم لنوکس - گاستوت (LGS) یک سندرم صرع است که در دوران کودکی شروع می‌شود و با تشنجهای مکرر - اغلب روزانه - که کنترل آنها با دارو مشکل است، مشخص می‌شود. در حالیکه فرد می‌تواند در بزرگسالی و سنین بالا زندگی کند، اما به دلیل مواردی مانند آسیب، تشنج، عوارض جانبی داروها و مشکلات سلامتی مانند عفونت‌ها، خطر مرگ نسبتاً بالاتری وجود دارد.

۴۰ درصد از بیماران مبتلا به سندرم داون در ۳ دهه اول زندگی خود دچار تشنج تونیک کلونیک یا میوکلونیک می‌شوند.

به غیر از نقص‌های ساختاری بیماران مبتلا به سندرم داون، بیماران همچنین مستعد ابتلا به بسیاری دیگر از اختلالات دستگاه گوارش مانند رفلاکس معده (GERD)، یبوست مزمن، اسهال متناوب و بیماری سلپاک هستند.

اختلالات هماتولوژیک در بیماران مبتلا به سندرم داون

چندین ناهنجاری خون مرتبط با سندرم داون وجود دارد. ناهنجاری‌های خونی در نوزادان مبتلا به سندرم داون عبارتند از: نوتروفیل، ترومبوسیتوپنی و پلی‌سیتمی. که به ترتیب در ۸۰٪، ۶۶٪ و ۳۴٪ نوزادان مبتلا دیده می‌شود. بیماران مبتلا به سندرم داون ۱۰ برابر بیشتر در معرض ابتلا به سرطان خون هستند؛ که حدود ۲ درصد از کل لوسمی لنفوبلاستیک حاد کودکان (لوسمی اصطلاحی پزشکی است که برای سرطان سلول‌های خون به کار برده می‌شود) و ۱۰ درصد از کل سرطان خون میلوئید حاد کودکان را تشکیل می‌دهند. حدود ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به لوسمی میلوئید مزمن (TML) قبل از ۴ سالگی به سرطان خون لوسمی مگاکاریوبلاستیک حاد (AMKL) مبتلا می‌شوند. AMKL با ژن GATA-1 مرتبط است که یک عامل رونویسی متصل به X است که منجر به تکثیر بی‌رویه مگاکاریوسیت‌های نابالغ می‌شود.

اختلالات عصبی در بیماران مبتلا به سندرم داون

تریزومی ۲۱ با کاهش حجم مغز به ویژه هیپوکامپ و مخچه ارتباط دارد. هیپوتونی، مشخصه نوزادان مبتلا به سندرم داون است و تقریباً در همه آنها وجود دارد. هیپوتونی سبب کاهش مقاومت در برابر کشش غیرفعال عضلات می‌باشد و مسئول تاخیر در رشد حرکتی در این بیماران است. به دلیل هیپوتونیا در بیماران مبتلا به سندرم داون، سستی مفصلی وجود دارد که باعث کاهش ثبات راه رفتن و افزایش نیاز به انرژی برای انجام فعالیت بدنی می‌شود. این بیماران به دلیل سطح پایین فعالیت بدنی، مستعد کاهش توده استخوانی و افزایش خطر شکستگی هستند.

عیوب انکساری و ناهنجاری‌های بینایی در بیماران مبتلا به سندرم داون

ناهنجاری‌های چشمی و مداری در کودکان مبتلا به سندرم داون شایع است. این موارد شامل: بلفاریت (۲ الی ۷ درصد)، قوز قرنیه (۵ الی ۸ درصد)، آب مروارید (۲۵ الی ۸۵ درصد)، ناهنجاری‌های شبکیه (۰ الی ۳۸ درصد)، استرابیسم (۲۳ الی ۴۴ درصد)، آمبلیوپی (۱۰ درصد) است. نیستایوس (۵ الی ۳۰ درصد)، عیوب انکساری (۱۸ الی ۵۸ درصد)، گلوکوم (کمتر از ۱ درصد)، ناهنجاری‌های عنبیه (۳۸ الی ۹۰ درصد) و ناهنجاری‌های عصب بینایی (موارد بسیار کمی) دیده می‌شود. اگر ناهنجاری‌های چشمی درمان نشوند، می‌توانند زندگی این بیماران را به میزان قابل توجهی تحت تأثیر قرار دهند. بنابراین، همه بیماران مبتلا به سندرم داون باید معاینه چشم را در ۶ ماه اول زندگی و سپس سالانه انجام دهند.

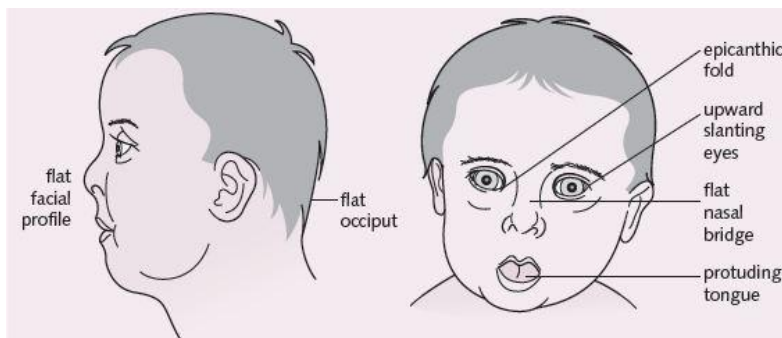
زوال عقل بیشتر در بیماران بالای ۴۵ سال مبتلا به سندرم داون رخ می‌دهد و حدود ۸۴ درصد بیشتر مستعد تشنج هستند. خطر ابتلا به بیماری آلزایمر زودرس در بیماران مبتلا به سندرم داون به طور قابل توجهی بالاست و ۵۰ تا ۷۰ درصد از بیماران در سن ۶۰ سالگی دچار زوال عقل می‌شوند.

تقریباً همه بیماران مبتلا به سندرم داون دارای اختلال یادگیری خفیف تا متوسط هستند. تریزومی چندین ژن از جمله *homolog 2 (SIM2)*, *Synaptojanin 1*, *DYRK1A* که باعث ایجاد اختلال در یادگیری و حافظه در موش‌ها می‌شود، نشان می‌دهد که این احتمال وجود دارد که بیان بیش از حد این ژن‌ها ممکن است باعث اختلال یادگیری در افراد شود.

اختلالات غدد درون ریز در بیماران مبتلا به سندرم داون

اختلال عملکرد غده تیروئید بیشتر با سندرم داون همراه است. کم کاری تیروئید می‌تواند مادرزادی یا در هر زمان از زندگی ایجاد شود. پرکاری تیروئید در بیماران مبتلا به سندرم داون در مقایسه با کم کاری تیروئید بسیار کمتر مشاهده می‌شود. ناهنجاری‌های رشد جنسی نیز با تأخیر در بلوغ در هر دو جنس قابل توجه است. در دختران، هیپوگنادیسم اولیه بصورت تأخیر در قاعدگی ظاهر می‌شود، در حالیکه در پسران می‌تواند به صورت کریپتورکیدیسم (عدم وجود یک یا هر دو بیضه در کیسه بیضه است)، اندام تناسلی مبهم، میکروپنیس، بیضه‌های کوچک، تعداد کم اسپرم و رشد اندک موهای زیر بغل و ناحیه تناسلی ظاهر شود. همچنین گفته می‌شود که عامل رشد شبه انسولین مسئول تأخیر در بلوغ اسکلتی و کوتاهی قد در بیماران مبتلا به سندرم داون است.





درمان / مدیریت

مدیریت بیماران مبتلا به سندرم داون چند رشته‌ای است. نوزادانی که مشکوک به سندرم داون هستند، باید یک کاریوتایپ برای تایید تشخیص انجام دهند. برای آزمایش ژنتیک و مشاوره والدین، خانواده باید به متخصص ژنتیک بالینی ارجاع داده شوند. آموزش والدین یکی از مهمترین جنبه‌های مربوط به مدیریت سندرم داون است، زیرا والدین باید از شرایط مختلف احتمالی مرتبط با آن آگاه باشند تا بتوان تشخیص و درمان مناسب را انجام داد. درمان مناسب، درمان اساساً علامتی است و بهبود کامل امکان پذیر نیست. این بیماران باید شنوایی و بینایی خود را ارزیابی کنند و چون مستعد ابتلا به آب مروارید هستند، بنابراین به موقع، به جراحی نیاز است. آزمایشات تیروئید باید سالانه انجام شود و در صورت اختلال باید مطابق آن مدیریت شود. رژیم غذایی متعادل، ورزش منظم و فیزیوتراپی برای رشد مطلوب و افزایش وزن مورد نیاز است، اگرچه مشکلات تغذیه بعد از جراحی قلب بهبود می‌یابد. ارزیابی قلب باید برای همه بیماران صرف نظر از علائم بالینی بیماری مادرزادی قلبی انجام شود که در صورت وجود نقایص قلبی باید در ۶ ماه اول زندگی، پیگیری شود تا از رشد و تکامل مطلوب کودک اطمینان حاصل شود. تخصص‌های دیگر شامل متخصص اطفال رشد، متخصص ریه، متخصص گوارش، متخصص مغز و اعصاب، جراح مغز و اعصاب، متخصص ارتوپدی، روانپزشک کودک، متخصص فیزیوتراپی و کار، درمانگر گفتار و زبان و شنوایی شناس است. مراقبت‌های پزشکی بهتر، افراد مبتلا به سندرم داون را سالم‌تر کرده است. ماندن در خانه تا دوران کودکی باعث افزایش عملکرد شناختی آنها شده است و در دسترس بودن تعداد بیشتری از خانه‌های گروهی و حمایت از فرصت‌های شغلی به افراد جوان مبتلا به سندرم داون اجازه داده است که زندگی مستقل‌تر و کامل‌تری داشته باشند. [۵]

اختلالات گوش و حلق و بینی در بیماران مبتلا به سندرم داون

مشکلات گوش، بینی و گلو نیز در بیماران مبتلا به سندرم داون بسیار شایع است. ساختار آناتومیکی گوش در بیماران مبتلا به سندرم داون، مستعد ابتلا به نقص شنوایی است. کاهش شنوایی حسی عصبی نیز به دلیل اختلالات ساختاری در گوش‌های داخلی مانند باریک شدن مجاری شنوایی داخلی با سندرم داون همراه است.

ارزیابی

روش‌های متفاوتی برای تشخیص سندرم داون قبل از تولد استفاده می‌شود. سونوگرافی بین ۱۴ تا ۲۴ هفته حاملگی می‌تواند به عنوان ابزاری برای تشخیص مانند افزایش ضخامت چین نخاعی، کوچک بودن یا نداشتن استخوان بینی و بطن‌های بزرگ استفاده شود. آمنیوسنتز و نمونه برداری از پرزهای کوریونی به طور گسترده‌ای برای تشخیص استفاده شده بود، اما احتمال سقط جنین بین ۰/۵ تا ۱ درصد وجود دارد. چندین روش دیگر نیز توسعه یافته است و برای تشخیص سریع تریزومی ۲۱ در طول زندگی جنینی و پس از تولید استفاده می‌شود.

روش‌های تشخیصی غیر تهاجمی قبل از تولد وجود دارد که برای تشخیص سندرم داون در دوران بارداری مورد استفاده قرار می‌گیرد. اینها بر اساس وجود سلول‌های جنین در خون مادر و وجود DNA جنین بدون سلول در سرم مادر است. DNA جنین بدون سلول ۵ تا ۱۰ درصد از پلاسمای مادر را تشکیل می‌دهد و در دوران بارداری افزایش می‌یابد و پس از زایمان پاک می‌شود.

چند روش اخیر دیگر مانند PCR دیجیتال و تعیین توالی نسل بعدی (NGS) نیز برای تشخیص سندرم داون در حال توسعه است.

فنیل کتونوری (PKU)

رژیم غذایی برای PKU چیست؟ الگوی غذایی کم فنیل آلانین شامل چه مواردی است؟

رژیم غذایی PKU شامل یک فرمول پزشکی بدون فنیل آلانین و مقدار دقیق میوه، سبزیجات، نان، ماکارونی و غلات است. بسیاری از افرادی که از الگوی غذایی فنیل آلانین کم (phe) پیروی می‌کنند از نان‌ها و پاستاهای کم پروتئین استفاده می‌کنند. آنها تقریباً فاقد فسفر هستند، آزادی بیشتری در انتخاب مواد غذایی ایجاد می‌کنند و انرژی و تنوع را در الگوی غذا به وجود می‌آورند.



چه چیزی در الگوی غذایی کم فنیل آلانین گنجانده نشده است؟

غذاهایی که حاوی مقادیر زیادی فسفات هستند باید از رژیم غذایی کم فسفر حذف شوند. این غذاها، غذاهای پروتئینی زیادی مانند شیر، لبنیات، گوشت، ماهی، مرغ، تخم مرغ، لوبیا و آجیل هستند. این غذاها باعث افزایش سطح phe خون در افراد مبتلا به PKU می‌شوند.

اثرات مستقیم و غیر مستقیم فنیل آلانین

فنیل کتونوری (PKU)، یک خطای ارثی متابولیسم است که در اثر کمبود آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز ایجاد می‌شود. از دست دادن این آنزیم منجر به عقب ماندگی ذهنی، آسیب اندام و ایجاد وضعیت غیرمعمول می‌شود. غلظت بالای فنیل آلانین در مغز به دلیل فنیل آلانین هیدروکسیلاز (PAH) ناکارآمد به عنوان عقب ماندگی ذهنی در فنیل کتونوری در نظر گرفته می‌شود.

در موارد PKU مادر، باعث ایجاد شرایط پر خطر بارداری می‌شود. PKU کلاسیک یک اختلال اتوزومال مغلوب است؛ که به دلیل جهش در هر دو آلل ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز ایجاد می‌شود. در بدن، فنیل آلانین هیدروکسیلاز، اسید آمینه فنیل آلانین را به تیروزین، اسید آمینه دیگر تبدیل می‌کند. جهش در هر دو نسخه از ژن PAH به این معنی است که آنزیم، غیرفعال است یا کارایی کمتری دارد و غلظت فنیل آلانین در بدن می‌تواند تا سطح سمی افزایش یابد. در برخی موارد، جهش در PAH منجر به شکل خفیف فنوتیپی PKU به نام هایپر فنیل آلانمی می‌شود. در مواردی که بیمار برای دو جهش PAH هتروزیگوت است (یعنی هر نسخه از ژن دارای جهش متفاوتی است)، جهش خفیف‌تری غالب خواهد بود. شکلی از PKU در موش‌ها کشف شده است و این موجودات مدل، به ما کمک می‌کنند تا بیماری را بهتر بشناسیم و راه‌های درمان آن را پیدا کنیم. با نظارت دقیق بر رژیم غذایی، کودکان متولد شده با PKU، آنها می‌توانند زندگی عادی داشته باشند و مادرانی که به این بیماری مبتلا هستند می‌توانند فرزندان سالمی به دنیا آورند.

چه مدت فرد مبتلا به PKU باید از این رژیم ویژه پیروی کند؟

برای بازگشت به "رژیم غذایی" هرگز دیر نیست.

تحقیقات نشان داده است که این رژیم باید مادام العمر رعایت شود. حفظ سطح فسفات خون در محدوده ایمن، به جلوگیری از مشکلات تفکر و حل مشکلات کمک می‌کند. در گذشته، به افراد مبتلا به PKU توصیه می‌شد که رژیم غذایی کم اسید خونی خود را در دوران کودکی متوقف کنند. اکثر جوانان مبتلا به PKU که از رژیم خارج شده بودند، سطح فسفات خون خود را کنترل نکرده و مشکلاتی را تجربه کردند. به تازگی، بسیاری از همین افراد تصمیم گرفته‌اند که به "رژیم غذایی" بازگردند و امیدوارند احساس بهتری داشته باشند. برای اینکه "رژیم بگیرند"، فرد باید از یک فرمول مخصوص بدون فنیل آلانین استفاده کند و غذاهای کم فنیل را انتخاب کند تا سطح فسفات خون در محدوده ایمن باشد.

این الگوی غذایی چگونه می‌تواند کافی باشد؟

برای کسی که از رژیم غذایی کم فنیل پیروی می‌کند، غیر معمول نیست که ۲ نوع سبزیجات و یک سیب زمینی پخته برای شام داشته باشد. با این حال، اگر این غذاها تنها غذاهایی بودند که فرد مصرف می‌کرد، رژیم غذایی او فاقد پروتئین، ویتامین‌ها و مواد معدنی بود. در اینجا فرمول ویژه وارد می‌شود. یک فرمول ویژه بدون فنیل آلانین، حاوی پروتئین، ویتامین‌ها، مواد معدنی و انرژی (کالری) بدون فنیل آلانین است. با استفاده از شیر خشک، فرد مبتلا به PKU مقدار زیادی پروتئین دریافت می‌کند؛ بدون عوارض جانبی محتوای بالای phe در اکثر غذاها. فرمول بدون فنیل آلانین مهمترین بخش رژیم غذایی برای PKU است.

! نکته عکس: هرچه غذاها از مرکز تصویر فاصله می‌گیرند، میزان فنیل آلانین بیشتری دارند. غذاهای خارج از هدف در برنامه غذایی کم فنیل آلانین گنجانده نشده است.



آلبینیسم (زالی)

طبقه بندی قبلی آلبینیسم براساس بیان فنوتیپی بود، اما اکنون زیست شناسی مولکولی، انواع آلبینیسم را با دقت بیشتری تعریف کرده‌اند. با پیشرفت‌های اخیر در تحقیقات مولکولی، می‌توان بسیاری از انواع مختلف آلبینیسم را براساس ژنتیک تشخیص داد. اصطلاح آلبینیسم (آلبوس: سفید)، شامل بیماری‌های تعیین شده ژنتیکی است که شامل اختلال در سیستم ملانین می‌شود.

هر یک از انواع آلبینیسم ناشی از جهش ژنتیکی در کروموزوم متفاوت است.

هیپوپیگمانتاسیون پوستی (به لکه‌های پوستی گفته می‌شود) که رنگی روشن‌تر از مناطق نرمال پوست دارند) در آلبینیسم از فقدان کامل ملانین تا حداقل کاهش در رنگ پوست و مو متغیر است.

خصوصیات فنوتیپی چشمی در اکثر انواع آلبینیسم نسبتاً ثابت هستند و شامل کاهش بینایی، نیستاگموس (لرزش چشم‌ها)، رنگ پریدگی‌هایی که ترانسیلومینیت (منور) می‌شوند، فونداسیون رنگدانه‌دار، حفره‌های هیپوپلاستیک و فقدان استریوپسیس (بینایی سه‌بعدی مانند بینایی انسان)، برجسته بینی می‌شوند.

پلیوتروپی (چندنمودی) توسط

همه انواع آلبینیسم نشان داده

می‌شود. جهش‌های تک ژنی

بر سیستم‌های مختلف

اندام‌ها تأثیر می‌گذارد.

رژیم غذایی کم چرب به اکثر جوانان مبتلا به PKU کمک می‌کند تا احساس بهتری داشته باشند و دامنه توجه، تمرکز و حافظه را بهبود می‌بخشد. به طور کلی، جوانانی که این تغییرات را انجام داده‌اند، گزارش می‌دهند که فکر می‌کنند و احساس بهتری دارند. تلاش برای کاهش سطح فسفات خون برای همه ارزشمند است، صرف نظر از مدت زمانی که آنها رژیم خود را کنار گذاشته‌اند.

PKU چگونه نظارت می‌شود؟

PKU با سه ابزار اصلی کنترل می‌شود:

الف) سطح ماهانه فسفات خون

ب) بازدید منظم از کلینیک PKU

ج) سوابق غذایی ماهانه

آزمایش خون ماهانه، به افراد مبتلا به PKU کمک می‌کند تا پیشرفت خود را با رژیم غذایی پیگیری کنند. این آزمایش‌های خونی میزان تجمع phe در خون را اندازه گیری می‌کند (سطوح بالا نشان می‌دهد که مقدار زیادی فسفات ناشی از غذا یا مقدار کمی فنیل وجود دارد) افراد مبتلا به PKU باید سطح phe خون خود را در محدوده ایمن، بین ۱ تا ۶ میلی گرم در دسی لیتر نگه دارند.

اندازه گیری منظم سطح فسفات خون را می‌توان به ۲ روش انجام داد :

الف) خون گیری در بیمارستان یا کلینیک، که مستقیماً فسفات خون را اندازه گیری می‌کند

ب) مجموعه‌ای از نمونه خون روی کاغذ صتافی در خانه، که برای آزمایش به آزمایشگاه ارسال می‌شود.^[۶]



آلبینیسم پوستی؛ (Oculocutaneous albinism (OCA))

"آلبینیسم پوستی" به گروهی ناهمگن از اختلالات اتوزومی مغلوب اشاره دارد که در آن ملانین کاهش می‌یابد یا وجود ندارد. پوست رنگ پریده و افزایش خطر ابتلا به سرطان پوست، همراه با فنوتیپ چشمی که قبلاً ذکر شد، وجود دارد. نوع OCA1 معمولاً باعث عدم وجود رنگدانه در پوست، مو و چشم می‌شود، اما بعضی افراد ممکن است برخی از رنگدانه‌ها را داشته باشند. نوع OCA1 همچنین باعث حساسیت به نور (فتوفوبیا)، کاهش بینایی و تکان دادن چشم (ناسیونگوم) می‌شود. نوع OCA2 سبب کاهش رنگدانه پوست، مو و چشم می‌شود. همچنین باعث ایجاد مشکلات چشم مانند OCA type 1A می‌شود. نوع OCA3 تنها به ظاهر دشوار است. معمولاً افراد مبتلا به این نوع، سیاه پوستان به ویژه سیاه پوستان آفریقای جنوبی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. افراد مبتلا به OCA3 دارای پوست قرمز مایل به قهوه‌ای، موهای قرمز و چشم‌های قرمز یا قهوه‌ای هستند.

واضح‌ترین سیستم‌های درگیر قسمت داخلی و چشم‌ها هستند، اما گاهی ممکن است سیستم عصبی، خونی، تنفسی و گوارشی تحت تأثیر قرار گیرد. سه مکانیسم اصلی وجود دارد که به وسیله آن‌ها، جهش‌ها بر روند رنگدانه سازی تأثیر می‌گذارند:

(الف) پیگمانتاسیون غیر طبیعی، ممکن است در اوایل مسیر تمایز ملانوسیت‌ها رخ دهد. ملانوبلاست‌های تاج عصبی ممکن است همراه با سلول‌های دارای یک منشأ جینی، تحت تأثیر قرار بگیرند، مانند سندرم واردنبرگ و واردنبرگ-هیرشپرونک.

(ب) یک جهش می‌تواند مسیر بیوشیمیایی ملانین را تحت تأثیر قرار دهد و باعث ایجاد یک ناهنجاری خاص‌تر می‌شود. آلبینیسم پوستی نوع ۱ نمونه‌ای از چنین شرایطی است.

(ج) بیوژنز اندامک‌های درون سلولی سلول‌های مختلف ممکن است به مجموعه ژن‌های مشترک نیاز داشته باشد و یک جهش ژنی می‌تواند بر روی انواع سلول‌های ظاهراً نامرتبط، از جمله ملانوسیت‌ها تأثیر بگذارد.

چدیاک-هیگاشی (Chediak-Higashi)

و سندرم‌های هرمانسکی - پودلاک

(Pudlak - Hermansky)

نمونه‌های بیماری هستند.



Oculocutaneous albinism



Albinism syndrome

آلبینیسم چشمی؛ (Ocular albinism)

آلبینیسم چشمی، تنها روی چشم تأثیر می‌گذارد و باعث کم شدن رنگدانه در آنها می‌شود. عنبیه ممکن است شفاف باشد و کاهش بینایی، نیستاگموس و مشکل کنترل حرکات چشم ممکن است رخ دهد. اختلال بینایی یک ویژگی کلیدی در همه انواع آلبینیسم یا زالی است. مشکلات چشمی ممکن است شامل موارد زیر باشد:

- ۱) حرکت غیرارادی و سریع چشم به جلو و عقب (نیستاگموس)
- ۲) ناتوانی هر دو چشم برای تمرکز در یک نقطه یا ناتوانی در حرکات هماهنگ هر دو چشم (استرابیسم یا لوچی)
- ۳) دوربینی یا نزدیک بینی شدید
- ۴) حساسیت به نور (فتوفوبیا)
- ۵) انحنای غیرطبیعی سطح جلویی چشم یا لنز داخل چشم (آستیگماتیسم) که موجب بروز تاری دید می‌شود
- ۶) رشد غیرطبیعی شبکیه که نتیجه آن کاهش بینایی است
- ۷) سیگنال‌های عصبی از شبکیه به مغز که مسیرهای عصبی معمول را دنبال نمی‌کنند
- ۸) ضعف ادراک عمقی

۹) کاهش بینایی (بینایی کمتر از ۲۰/۲۰) یا نابینایی کامل

تشخیص آلبینیسم

آلبینیسم در هنگام تولد وجود دارد، و معمولاً بر اساس ظاهر نوزاد تشخیص داده می‌شود. در صورت لزوم، آزمایش‌های ژنتیکی برای تأیید تشخیص انجام می‌شود، اما این به طور مرتب انجام نمی‌شود.

مکانیسم‌های اختلال بینایی در آلبینیسم

مکانیسم‌های اختلال بینایی در آلبینیسم چند عاملی هستند و بدون شک با رنگدانه‌ها مرتبط هستند. در هیپوپلازی حفره‌ای، همانطور که در آلبینیسم رخ می‌دهد، در مخروط‌های مرکزی فاصله‌ای بین آنها وجود دارد و بنابراین بینایی مرکزی کاهش می‌یابد. در حالی که حدت بینایی محیطی، طبیعی است. عیوب انکساری شایع‌تر است؛ به ویژه آستیگماتیسم. بنابراین ممکن است درجاتی از آمبلیوپی (تنبلی چشم) وجود داشته باشد. ذکر شده است که عیوب انکساری در بسیاری از نوزادان بیشتر به دلیل بینایی ضعیف است و نه به دلیل دوره آن. آلبینو خطر بالایی از استرابیسم (انحراف چشم) دارد. در نتیجه مسیر نادرست مسیرهای بینایی، استریوپسیس وجود ندارد. پراکندگی نور داخل چشم نیز باعث کاهش تصویر شبکیه می‌شود.

درمان آلبینیسم

هیچ درمانی برای آلبینیسم وجود ندارد. از آنجا که افراد مبتلا به آلبینیسم در پوست خود ملانین کم و یا هیچ ملانینی ندارند، آنها باید از یک کرم ضد آفتاب خوب استفاده کنند و برای جلوگیری از آسیب ناشی از اشعه ماوراء بنفش به پوست، لباس مناسب بپوشند. استفاده از عینک آفتابی علائم حساسیت نور را کاهش می‌دهد و باعث حفاظت از چشم می‌شود. چشم پزشک می‌تواند تا حدی علائم مربوط به ناهنجاری‌های چشمی را در بیماران مبتلا به آلبینیسم برطرف کند. افراد مبتلا به آلبینیسم باید تحت نظر متخصص پوست به طور منظم برای سرطان پوست، آزمایش شوند.^[۷]

• توجه کامل به کودکان يك جامعه از
مهم‌ترین مسایل و بهترین سرمایه‌گذاری‌ها
برای آینده آن جامعه محسوب می‌شود.



مطالعه‌ای در باب زمینه‌های ژنتیکی سرطان (علل و درمان)

تاریخچه

سرطان در تمام تاریخ بشر وجود داشته است.^[۱] اولین گزارش مکتوب در مورد سرطان مربوط به ۱۶۰۰ سال قبل از میلاد در پاپیروس ادوین اسمیت مصری (Egyptian Edwin Smith) است و سرطان سینه را توصیف می‌کند.^[۱] بقراط (Hippocrates) (حدود ۴۶۰ قبل از میلاد - حدود ۳۷۰ قبل از میلاد) انواع مختلفی از سرطان را توصیف کرد و با کلمه یونانی *καρκίνος* karkinos (خرچنگ) به آنها اشاره کرد.^[۱] این نام از ظاهر سطح بریده تومور بدخیم جامد ناشی می‌شود، با "رگ‌ها از هر طرف به عنوان خرچنگ پاهای خود را کشیده‌اند، و نام خود را از آنجا گرفته است."^[۲] جالین (Galen) اظهار داشت که "سرطان سینه به دلیل شباهت ظاهری به خرچنگ ناشی از طولانی شدن جانبی تومور و رگ‌های متسع مجاور" نامیده می‌شود.^[۳]

در قرن‌های ۱۵، ۱۶ و ۱۷، کالبد شکافی بدن برای کشف علت مرگ برای پزشکان قابل قبول شد.^[۴] پروفیسور آلمانی ویلهلم فابری (Wilhelm Fabry) معتقد بود که سرطان سینه در اثر لخته شدن شیر در مجرای پستانی ایجاد شده است. پروفیسور هلندی فرانسوا د لا بو سیلویوس (Francois de la Boe Sylvius)، یکی از پیروان دکارت، معتقد بود که همه بیماری‌های نتیجه فرایندهای شیمیایی است و مایع لنفاوی اسیدی عامل سرطان است. نیکولاس تالپ (Nicolaes Tulp) هم دوره او معتقد بود که سرطان سمی است که به آرامی گسترش می‌یابد و نتیجه گرفت که این بیماری مسری است.^[۵]

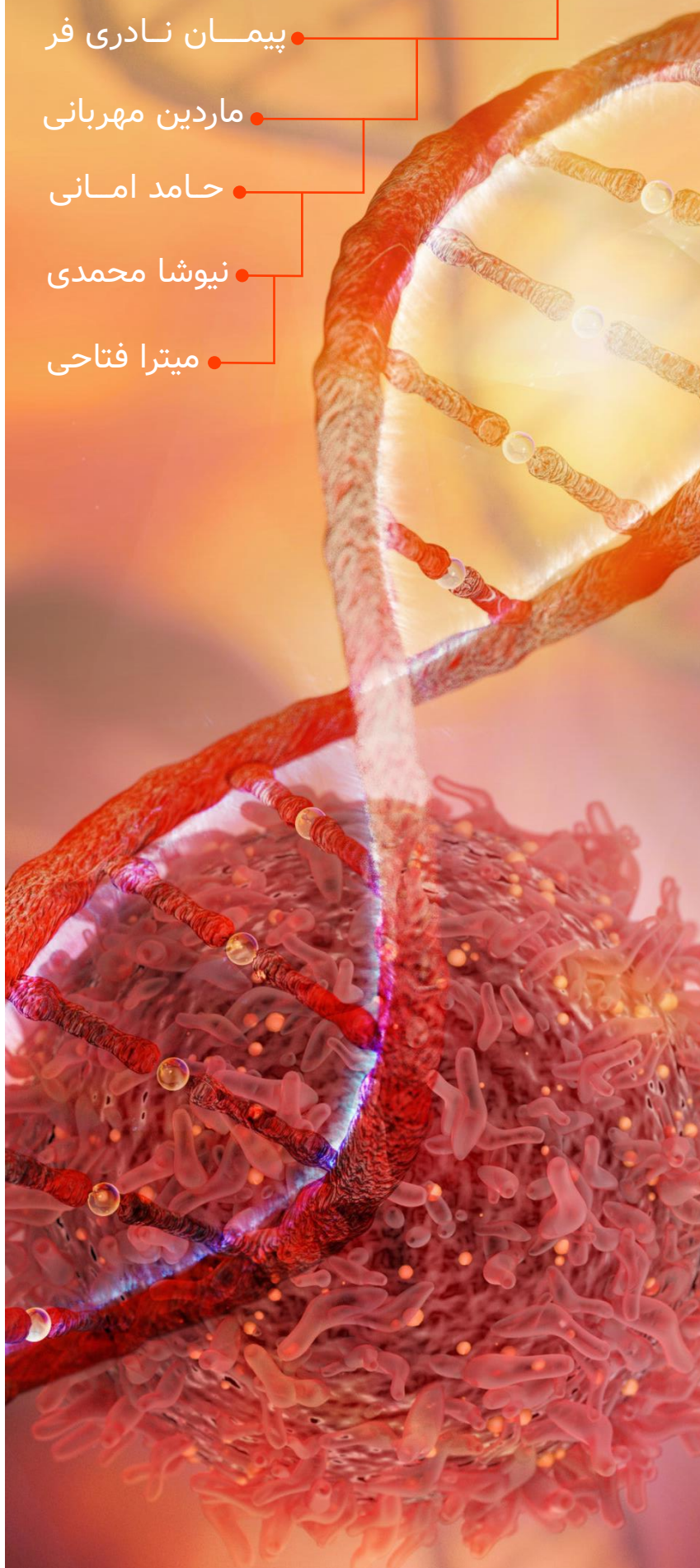
پیمان نادری فر

ماردین مهربانی

حامد امانی

نیوشا محمدی

میترا فتاحی



تغییرات ژنتیکی و سرطان

سرطان یک بیماری ژنتیکی است - یعنی سرطان در اثر تغییرات خاصی در ژن‌ها ایجاد می‌شود که نحوه عملکرد سلول‌های ما، به ویژه نحوه رشد و تقسیم آنها را کنترل می‌کند.

ژن‌ها دستورالعمل‌های لازم برای ساخت پروتئین‌ها را ارائه می‌دهند، که بیشترین کار را در سلول‌های ما انجام می‌دهند. برخی تغییرات ژنی می‌توانند باعث شوند سلول‌ها از کنترل‌های طبیعی رشد جلوگیری کرده و به سرطان تبدیل شوند. به عنوان مثال، برخی از تغییرات ژنی عامل سرطان باعث افزایش تولید پروتئینی می‌شود که باعث رشد سلول‌ها می‌شود. برخی دیگر منجر به تولید شکل نادرست و در نتیجه غیرفعال پروتئینی می‌شود که به طور معمول آسیب سلولی را ترمیم می‌کند.

در صورت وجود تغییرات در سلول‌های زایا، که سلول‌های تولید مثل بدن (تخمک و اسپرم) هستند، تغییرات ژنتیکی که سرطان را ترویج می‌کند می‌تواند از والدین ما به ارث برسد. چنین تغییراتی، به نام تغییرات ژرم‌لاین (germline)، در هر سلول از فرزندان یافت می‌شود.

تغییرات ژنتیکی سرطان‌زا نیز می‌تواند در طول زندگی فرد حاصل شود، در نتیجه خطاهایی که در تقسیم سلول‌ها ایجاد می‌شود یا از قرار گرفتن در معرض مواد سرطان‌زایی که به DNA آسیب می‌رسانند، مانند برخی مواد شیمیایی موجود در دود تنباکو، و اشعه، مانند اشعه ماوراء بنفش ناشی از آفتاب. تغییرات ژنتیکی که پس از لقاح رخ می‌دهد، تغییرات جسمانی (یا اکتسابی) نامیده می‌شوند.

پزشک جان هیل (John Hill)، تنباکو را عامل سرطان بینی در سال ۱۷۶۱ توصیف کرد.^[۴] پس از آن در سال ۱۷۷۵ جراح انگلیسی پرسیوال پات (Percivall Pott) گزارش داد که سرطان دودکش پاک‌کن‌ها، سرطان کیسه بیضه، یک بیماری شایع در میان دودکش پاک‌کن‌ها بود.^[۵] با استفاده گسترده از میکروسکوپ در قرن ۱۸، مشخص شد که "سم سرطانی" از تومور اولیه از طریق غدد لنفاوی به سایر نقاط منتقل می‌شود ("متاستاز"). این دیدگاه درباره بیماری اولین بار توسط جراح انگلیسی کمپبل مورگان (Campbell De Morgan) بین سال‌های ۱۸۷۱ تا ۱۸۷۴ صورت گرفت.^[۷]



Edwin smith papyrus

Nicolaes tulp



سندرم‌های سرطان ارثی

جهش‌های ژنتیکی موروثی نقش عمده‌ای در حدود ۵ تا ۱۰ درصد از همه سرطان‌ها ایفا می‌کنند. محققان جهش در ژن‌های خاص را با بیش از ۵۰ سندرم سرطان ارثی مرتبط دانسته‌اند، که اختلالی است که ممکن است افراد را مستعد ابتلاء به برخی سرطان‌ها کند.

آزمایشات ژنتیکی برای سندرم‌های ارثی سرطان می‌تواند نشان دهد که آیا فردی از خانواده‌ای که علائم چنین سندرمی را نشان می‌دهد یکی از این جهش‌ها را دارد یا خیر. این آزمایش‌ها همچنین می‌توانند نشان دهند که آیا اعضای خانواده بدون بیماری واضح همان جهش را به عنوان اعضای خانواده که حامل جهش مرتبط با سرطان هستند به ارث برده‌اند.

بسیاری از کارشناسان توصیه می‌کنند آزمایش ژنتیکی برای ابتلاء به سرطان زمانی مورد توجه قرار گیرد که فردی دارای سابقه شخصی یا خانوادگی باشد که نشان دهنده بیماری ارثی سرطان است، تا زمانی که نتایج آزمایش به طور مناسب تفسیر شود (یعنی آنها به وضوح می‌توانند بگویند که آیا یک تغییر ژنتیکی خاص وجود دارد یا نه) و هنگامی که نتایج اطلاعاتی را ارائه می‌دهند که به راهنمایی مراقبت‌های پزشکی آینده فرد کمک می‌کند.

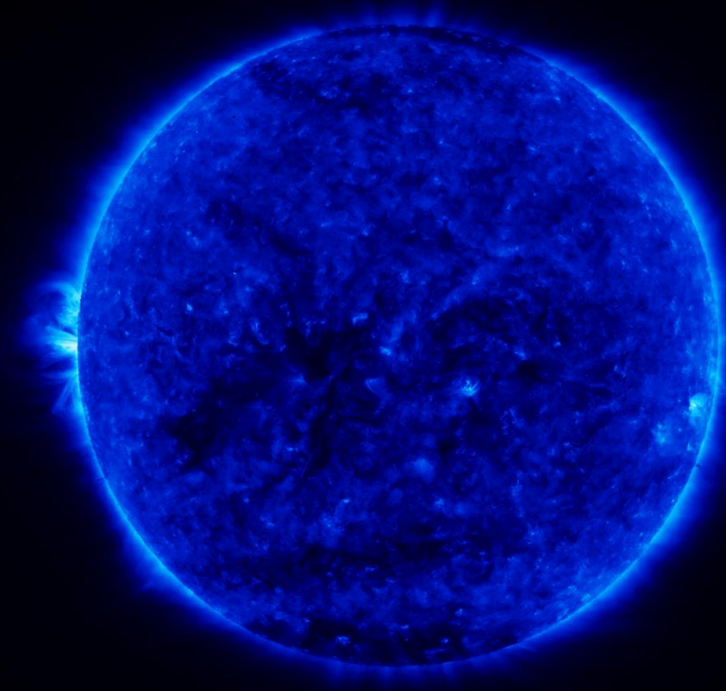
گاهی اوقات به نظر می‌رسد سرطان‌هایی که ناشی از جهش‌های ژنتیکی ارثی نیستند "در خانواده‌ها" ایجاد می‌شوند. به عنوان مثال، یک محیط مشترک یا شیوه زندگی، مانند مصرف دخانیات، می‌تواند باعث ایجاد سرطان‌های مشابه در بین اعضای خانواده شود. با این حال، الگوهای خاصی در یک خانواده - مانند انواع سرطانی که ایجاد می‌شود، سایر شرایط غیر سرطانی که دیده می‌شود و سنینی که سرطان در آنها ایجاد می‌شود - ممکن است نشان دهنده وجود سندرم سرطان ارثی باشد.

انواع مختلفی از تغییرات DNA وجود دارد. برخی تغییرات فقط بر روی یک واحد DNA، به نام نوکلئوتید، تأثیر می‌گذارد. یک نوکلئوتید ممکن است با دیگری جایگزین شود، یا ممکن است به طور کامل از بین برود. تغییرات دیگر شامل کسش‌های بزرگتر از DNA است و ممکن است شامل بازآرایی، حذف یا تکرار امتداد طولانی DNA باشد.

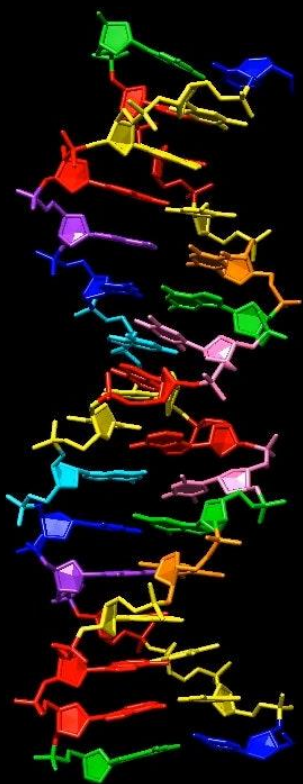
گاهی اوقات تغییرات در توالی واقعی DNA نیست. به عنوان مثال، افزودن یا حذف علائم شیمیایی، به نام تغییرات اپی‌ژنتیکی، بر روی DNA می‌تواند بر روی "بیان" ژن تأثیر بگذارد، یعنی اینکه آیا RNA پیام رسان تولید می‌شود یا خیر. (RNA پیام رسان به نوبه خود برای تولید پروتئین‌های کد شده توسط DNA ترجمه می‌شود).

به طور کلی، سلول‌های سرطانی تغییرات ژنتیکی بیشتری نسبت به سلول‌های طبیعی دارند. اما سرطان هر فرد دارای ترکیب منحصر به فردی از تغییرات ژنتیکی است. همانطور که سرطان همچنان در حال رشد است، تغییرات دیگری نیز رخ می‌دهد. حتی در داخل یک تومور، سلول‌های سرطانی ممکن است تغییرات ژنتیکی متفاوتی داشته باشند.

Ultraviolet



۳) ژن دیگری که پروتئینی تولید می‌کند که رشد تومورها را سرکوب می‌کند PTEN است. جهش در این ژن با سندرم کاودن (Cowden syndrome)، یک اختلال ارثی همراه است که خطر ابتلا به سرطان سینه، تیروئید، آندومتر و سایر انواع سرطان را افزایش می‌دهد.

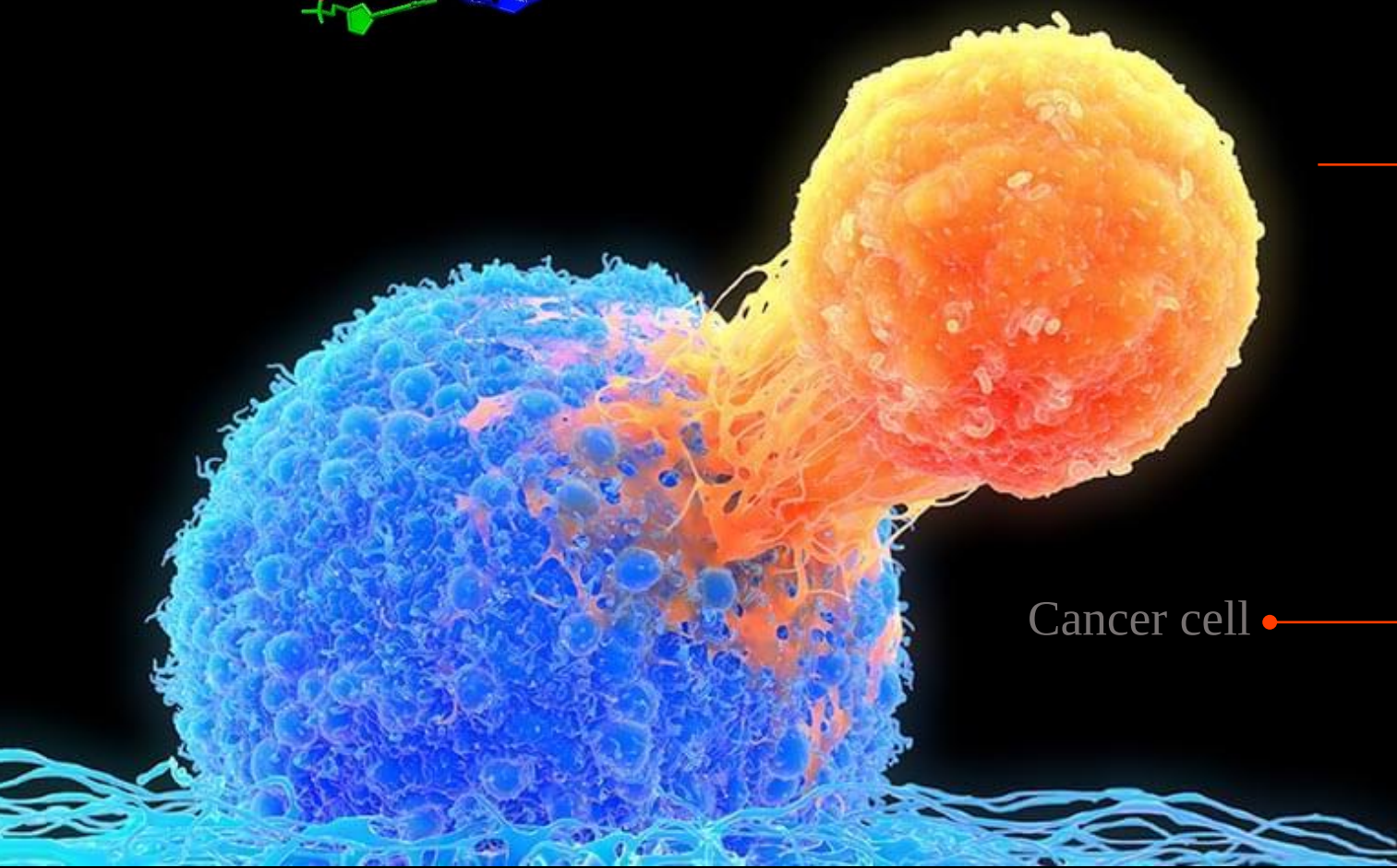


حتی اگر یک جهش مستعد ابتلا به سرطان در یک خانواده وجود داشته باشد، همه کسانی که این جهش را به ارث برده‌اند لزوماً دچار سرطان نمی‌شوند.

در اینجا نمونه‌هایی از ژن‌هایی وجود دارد که می‌توانند در سندرم‌های ارثی سرطان نقش داشته باشند:

۱) شایع‌ترین ژن جهش یافته در همه سرطان‌ها، *TP53* است که پروتئینی تولید می‌کند که رشد تومورها را سرکوب می‌کند. علاوه بر این، جهش‌های ژرم‌لاینی در این ژن می‌تواند باعث ایجاد سندرم Li-Fraumeni شود، یک اختلال نادر و ارثی که منجر به افزایش خطر ابتلا به برخی سرطان‌ها می‌شود.

۲) جهش‌های موروثی در ژن‌های *BRCA1* و *BRCA2* با سندرم ارثی سرطان سینه و تخمدان مرتبط است، این اختلال با افزایش خطر سرطان سینه و تخمدان در زنان در طول زندگی مشخص می‌شود. چندین سرطان دیگر با این سندرم در ارتباط هستند، از جمله سرطان‌های لوزالمعده و پروستات و همچنین سرطان سینه مردان.



شناسایی تغییرات ژنتیکی در سرطان

آزمایشات آزمایشگاهی موسوم به آزمایش توالی DNA می‌تواند DNA را "بخواند". با مقایسه توالی DNA در سلول‌های سرطانی با سلول‌های طبیعی مانند خون یا بزاق، دانشمندان می‌توانند تغییرات ژنتیکی در سلول‌های سرطانی را که ممکن است عامل رشد سرطان فرد باشد، شناسایی کنند. این اطلاعات ممکن است به پزشکان کمک کند تا تشخیص دهند که کدام درمان‌ها ممکن است در برابر یک تومور خاص بهتر عمل کنند.

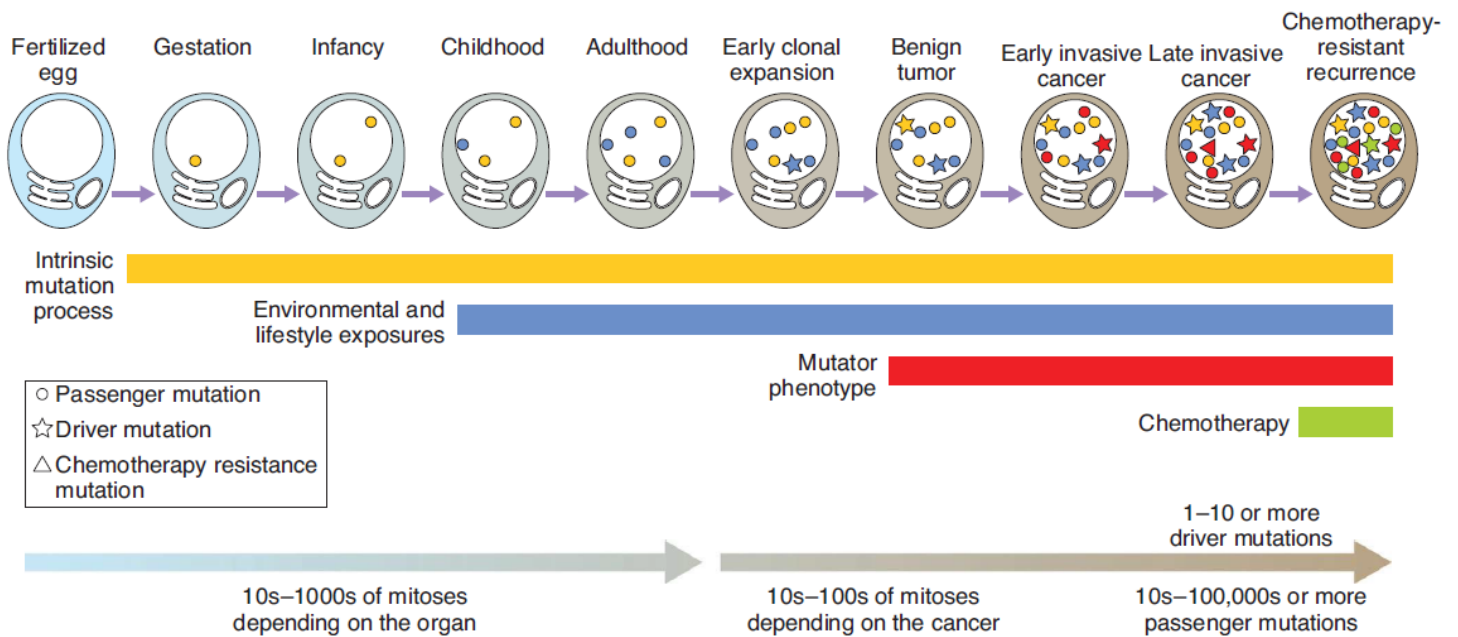
توالی‌یابی DNA تومور همچنین می‌تواند وجود جهش‌های ارثی را نشان دهد. در واقع، در برخی موارد، آزمایش ژنتیکی تومورها نشان داده است که سرطان بیمار می‌تواند با سندرم سرطان ارثی همراه باشد که خانواده از آن مطلع نبودند.

مانند آزمایش جهش‌های خاص در سندرم‌های سرطان ارثی، تعیین توالی DNA بالینی پیامدهایی دارد که بیماران باید در نظر بگیرند. به عنوان مثال، آنها ممکن است به طور اتفاقی در مورد وجود جهش‌های ارثی که ممکن است باعث بیماری‌های دیگر شوند، در آنها یا در اعضای خانواده خود بیاموزند.^[۸]

ژنتیک مولکولی و زیست‌شناسی سلولی در سال‌های اخیر به خصوص با به کارگیری روش‌های توالی‌یابی نسل آینده در آنالیز ماهیت ژنتیکی تومورها درک ما را در مورد سرطان متحول ساخته‌اند. بطور همزمان روش‌های جدید درمان سرطان از طریق درمان‌های هدفمند دارویی و ایمونوتراپی امید قابل توجهی را به اشکال مختلف در مورد پیشرفت جدی برای بیماری‌زایی و مرگ و میر ناشی از این بیماری‌ها را ایجاد کرده‌اند. این زمینه بسیار مهیج بوده و به سرعت در حال رشد می‌باشد.

تمام سرطان‌ها بیماری ژنتیکی سلول‌های سوماتیکی می‌باشند زیرا ناشی از تقسیم سلولی غیرطبیعی یا فقدان مرگ سلولی برنامه ریزی شده طبیعی می‌باشند و فرآیندها از آغاز زندگی بصورت یک زیگوت لقاح یافته تا یک سرطان پیشرفته، بصورت شماتیکی در **شکل ۱** نشان داده شده‌اند. اما بخش کمی از موارد سرطان توسط موتاسیون‌های رده زایشی توارثی، استعداد ابتلاء را افزایش داده و همانند صفات مندلی رفتار می‌کنند. با این حال این موضوع با درک سنتی ما در مورد اینکه در اتیولوژی (سبب شناسی) بسیاری از سرطان‌ها، فاکتورهای محیطی نقش بیشتری از توارث دارند، در تناقض نمی‌باشد. نقش فاکتورهای محیطی قطعاً در مورد (سرطان‌های صنعتی) مشخص شده است که ناشی از تماس بلندمدت با مواد شیمیایی کارسینوژن می‌باشند. مثال‌هایی از آن شامل سرطان پوست در کارگران آسفالت کار، سرطان مثانه در کارگرانی که با رنگ‌های آنیلین در تماس‌اند، آنژیوسارکومای کبد در کارگران تولید کننده پلی‌وینیل کلراید و سرطان ریه (مزوتلیوم) در کارگران در تماس با آزبستوز می‌باشد. حتی افرادی که در معرض این مواد قرار گرفته و آنقدر خوش شانس بوده‌اند که مبتلا نشوند، ممکن است برای فعالیت کارسینوژن دارای استعداد ژنتیکی باشند. ارتباط بین مصرف سیگار و سرطان ریه (همانند سرطان‌های دیگر) نزدیک به پنجاه سال است که شناخته شده، اما همه سیگاری‌ها بدخیمی‌های مرتبط با تنباکو را نشان نمی‌دهند. مطالعات نشان داده‌اند که سیگاری‌های دارای کروموزوم‌های با تلومرهای کوتاه نسبت به غیرسیگاری‌های با تلومرهای کوتاه یا سیگاری‌های با تلومرهای بلند شانس بیشتری برای ابتلا به سرطان‌های مرتبط با تنباکو دارند. گاهی در مورد سرطان ریه تجمع خانوادگی مشاهده شده و طیفی از جهش‌های رده زایشی، پلی‌مورفیسم‌ها و لکوس‌های مستعدکننده به عنوان عوامل خطر شناسایی شده‌اند.

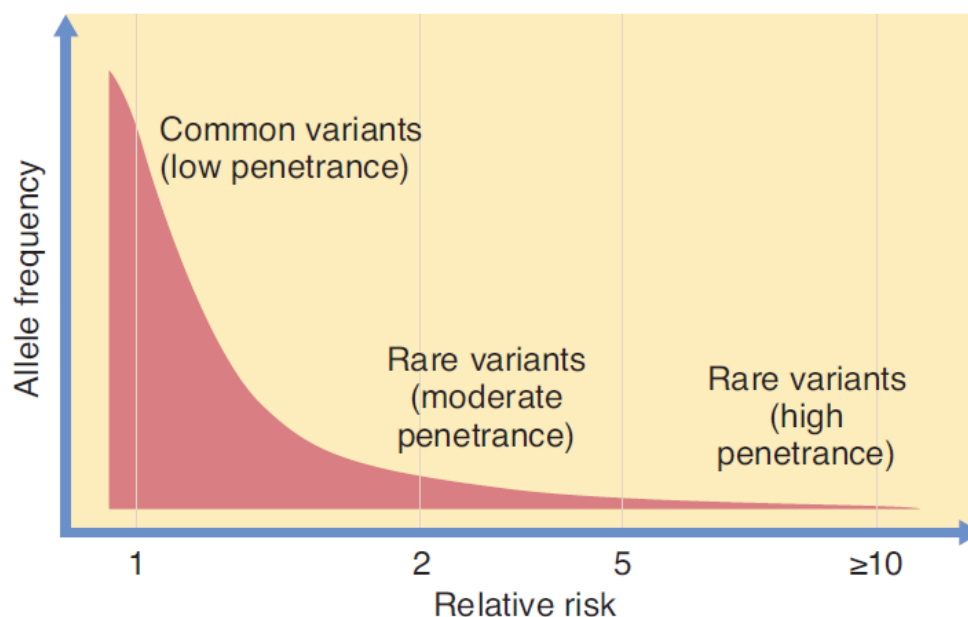
● شکل (۱)



آگاهی از اینکه تعدادی از سندرم های مستعد کننده به سرطان های نادر، همانند بخش کم اما قابل توجهی از سرطان های شایع دارای یک اساس توارثی اند، باعث شناخت بیشتر اساس ژنتیکی و بیولوژی سلولی سرطان در انسان شده است. به عنوان یک اصل کلی امروزه معلوم شده است که سرطان ها در نتیجه تجمع جهش های توارثی و سوماتیکی در ژن های سرکوبگر تومور و پروتو آنکوژن ها ایجاد می شوند. دسته سوم ژنها - ژن های تعمیر جفت باز ناچور DNA نیز حائز اهمیت اند. زیرا به نظر می رسد غیرفعال سازی آنها در ایجاد جهش در سایر ژن ها نقش داشته باشد که مستقیماً مکانیسم تعمیر DNA، کنترل چرخه سلول و مسیرهای مرگ سلولی را تحت تأثیر

قرار می دهند. موتاسیون های رده زایشی در حداقل ۱۰۰ ژن و جهش های سوماتیکی در صدها ژن دیگر شناخته شده اند که به کل موارد مربوط به سرطان های انسانی نسبت داده می شوند. ارتباط بین میزان خطر ابتلاء به سرطان و حضور جهش ها با نفوذپذیری های متغیر در شکل ۲ به صورت گرافیکی نشان داده شده است.^[۹]

Genetic architecture of cancer risk

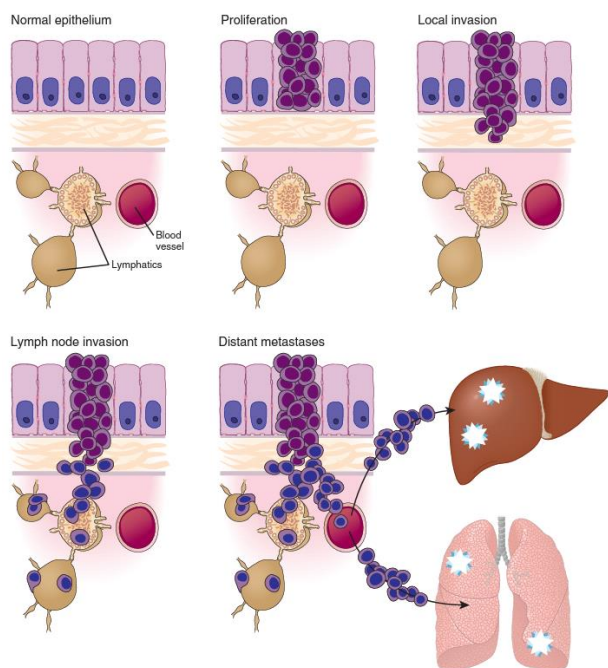


● شکل (۲)

نئوپلازی

در هر یک از این گروه‌های اصلی، تومورها براساس محل، نوع بافت، ظاهر بافت شناسی، درجه بدخیمی، آنیوپلوئیدی کروموزومی و به طور فزاینده به وسیله جهش‌های ژنی و اختلالات بیان ژن که داخل تومور یافت می‌شوند، تقسیم بندی می‌شوند.

شکل (۳)



اساس ژنتیکی سرطان

* جهش در ژن‌های Driver و Passenger

استفاده از فن آوری‌های قدرتمند جدید در حوزه توالی‌یابی ژنوم و مطالعات بیان RNA در مطالعه سرطان، به دانش ما در خصوص منشأ سرطان شفافیت قابل توجهی بخشیده است. محققان با تجزیه و تحلیل چندین هزار نمونه گرفته شده از بیش از ۳۰ نوع سرطان انسان، در حال تهیه اطلس ژنوم سرطان هستند، که فهرستی عمومی و مختصر از جهش‌ها، تغییرات اپی‌ژنومی و بیان نامناسب ژن (که در انواع مختلف سرطان‌ها یافت می‌شوند) می‌باشد.

سرطان نامی برای توصیف اشکال تهاجمی‌تر نئوپلازی می‌باشد؛ نئوپلازی عبارت است از یک روند بیمارگونه که با تکثیر کنترل نشده سلولی مشخص می‌شود که به یک توده یا تومور (نئوپلاسم) منجر می‌شود. این تجمع غیرطبیعی سلول‌ها به دلیل عدم تعادل بین تکثیر سلولی و فرسایش سلولی رخ می‌دهد. سلول‌ها با عبور از چرخه سلولی، تکثیر یافته و دستخوش میتوز می‌شوند. فرسایش در اثر مرگ برنامه ریزی شده سلولی، سلول‌ها را از یک بافت از میان بر می‌دارد. با این حال، برای اینکه یک نئوپلاسم به سمت سرطان پیش برود، باید بدخیم نیز باشد یعنی نه تنها رشد آن، غیرقابل کنترل باشد بلکه بتواند به بافت‌های مجاور که محل اصلی (ابتدایی) را احاطه می‌کنند، دست اندازی نموده و بتواند به مناطق دورتر منتشر شود (متاستاز) (شکل ۳). تومورهایی که تهاجمی نیستند یا متاستاز نمی‌دهند، سرطانی نیستند بلکه به آنها تومورهای خوش خیم گفته می‌شود، هرچند که عملکرد اندازه و محل غیرطبیعی آنها ممکن است از نظر بیمار، خوش خیم نباشد.

سرطان یک بیماری منفرد نیست بلکه به صورت اشکال و درجات مختلفی از بدخیمی رخ می‌دهد. سه نوع اصلی سرطان وجود دارد:

- (۱) سارکوم، که در آن، تومور از بافت مزانشیمی، نظیر استخوان، عضله، بافت همبند، یا بافت عصبی برخاسته است؛
- (۲) کارسینوم، که از بافت اپی‌تلیال نظیر سلول‌های پوشاننده روده، نای، یا مجاری شیری پستان نشأت می‌گیرد؛ و
- (۳) نئوپلاسم‌های بدخیم خونی و لنفاوی نظیر لوسمی و لنفوم، که در سرتاسر مغز استخوان، سیستم لنفاوی، و خون محیطی گسترش می‌یابد.

برای اینکه از یک سلول تخم منفرد، یک ارگانیسم بالغ با تعداد تخمینی 10^{14} سلول تولید شود، باید تقسیمات سلولی بسیار زیادی انجام شود. اگر فراوانی خطای همانندسازی را 10^{-10} به ازای هر باز متعلق به DNA در هر تقسیم سلولی فرض کنیم، و در طول حیات یک فرد بالغ به طور تخمینی 10^{15} تقسیم سلولی انجام شود، خطای همانندسازی به تنهایی منجر به هزاران نوکلئوتید منفرد جدید یا جهش‌های حذف و اضافه در ژنوم در هر یک از سلول‌های آن ارگانیسم خواهد شد. برخی عوامل محیطی از قبیل عوامل کارسینوژن موجود در دود سیگار یا اشعه فرابنفش یا تابش اشعه X میزان جهش‌های ژنوم را می‌افزایند. اگر به طور تصادفی، در یک سلول خاص، جهش‌ها در ژن‌های حیاتی *driver* رخ دهند، ممکن است روند سرطان‌زایی آغاز شود. جهش‌های کروموزومی و زیر کروموزومی نیز می‌توانند به صورت جهش‌های *driver* عمل کنند. گاهی جابه‌جایی‌های خاصی برای انواع مشخصی از سرطان بسیار اختصاصی بوده و دربرگیرنده‌ی ژن‌های مشخصی می‌باشند (به عنوان مثال جابه‌جایی در *BCR-ABL* در لوسمی میلوژنی مزمن)؛ در مقابل در سایر موارد سرطان، ممکن است بازآرایی‌های پیچیده‌ای اتفاق بیافتد. به این صورت که کروموزوم‌ها شکسته و به قطعات متعددی تبدیل و دوباره به هم متصل شده، از نو شکل می‌گیرند و ترکیب‌های پیچیده‌ای را می‌سازند (فرایندی که "خردشدن کروموزومی" نامیده می‌شود). در نهایت، تغییرات ژنومی بزرگ که تعداد زیادی کیلو باز از DNA را درگیر می‌کند، می‌تواند پایه‌ی کسب یا از دست دادن عملکرد در یک یا تعداد بیشتری ژن‌های *driver* باشد. تغییرات ژنومی وسیع شامل حذف‌های قسمتی از یک کروموزوم یا مضاعف شدن یک قطعه کروموزومی برای تولید مناطقی حاوی نسخه‌های متعددی از یک نوع ژن خاص (تکثیر ژن)، می‌باشد.

اگرچه این پروژه هم اکنون در حال انجام است، ولی آخرین نتایج حاصل از آن بسیار جالب توجه می‌باشد. تعداد جهش‌های یک تومور از چند، تا چند ده هزار متغیر است. به نظر می‌رسد عمده جهش‌های موجود در توالی‌یابی بافت توموری به صورت تصادفی رخ داده و مخصوص انواع خاصی از سرطان نباشند، و احتمالاً خود به طور مستقیم باعث ایجاد یا پیشرفت سرطان نمی‌شوند، بلکه پیامدی از وقوع سرطان می‌باشند. به این جهش‌ها، جهش‌های *passenger* می‌گویند. اما زیرمجموعه‌ای از چند صد ژن وجود دارند که مکرر دچار جهش‌های متعدد در بسیاری از نمونه‌های یک نوع خاص از سرطان یا حتی چند نوع متفاوت از سرطان‌ها می‌شوند. تکرار این جهش‌ها آن قدر زیاد است که نمی‌توان آنها را در گروه جهش‌های *Passenger* قرار داد. بنابراین فرض بر این است که این ژن‌ها خود در ایجاد یا پیشرفت سرطان دخیل‌اند و ژن‌های *driver* نامیده می‌شوند؛ یعنی این ژن‌ها حامل جهش‌هایی (جهش‌های ژن *driver*) هستند که احتمالاً علت ایجاد یا پیشرفت سرطان می‌باشند. اگرچه بسیاری از ژن‌های *driver* برای انواع خاصی از تومور اختصاصی هستند، برخی مانند *TP53* که پروتئین *p53* را کد می‌کند، در انواع متفاوتی از تومورهای مختلف یافت می‌شوند. با وجود اینکه در حال حاضر متداول‌ترین ژن‌های *driver* شناخته شده‌اند، به نظر می‌رسد همگام با پیشرفت اطلس ژنوم سرطان تعداد دیگری ژن *driver* (که البته فراوانی آنها به آنچه امروز می‌شناسیم نمی‌رسد) شناسایی شوند.

* دامنه جهش‌های ژن‌های Driver

تغییرات ژنی بسیار متفاوتی در حوزه جهش‌های ژن‌های *driver* جای می‌گیرند. در برخی موارد یک نوکلئوتید منفرد تغییر یافته و یا یک حذف یا اضافه کوچک به عنوان جهش *driver* عمل می‌کند.

الف) جهش‌های کسب عملکرد یا فعال کننده، شامل: تکثیر ژن، جهش‌های نقطه‌ای، و جهش‌های پیش برنده، که یک آلل متعلق به یک پروتوانکوژن را به انکوژن تبدیل می‌کنند.

ب) جهش‌های نابجا و heterochronic مربوط به پروتوانکوژن‌ها

ج) جابجایی‌های کروموزومی که باعث بروز غلط یک ژن می‌شود یا ژن‌های کایمریکی ایجاد می‌کند که پروتئین‌هایی با ویژگی‌های عملکردی نوظهور را کد می‌کنند.

د) از دست رفتن عملکرد هر دو آلل، یا یک جهش منفی غالب در یک آلل مربوط به TSGs

* پیشرفت تومور با تجمع آسیب ژنتیکی بیشتر، از طریق جهش‌ها یا خاموشی اپی‌ژنتیک ژن‌های driver ایجاد می‌شود، که سیستم ترمیم کننده DNA آسیب دیده را کد کرده و حالت عادی سیتوژنتیک را حفظ می‌کنند. پیامد دیگر آسیب ژنتیکی عبارت است از تغییر بروز ژن‌هایی که رگ‌سازی را پیش برند و نیز از طریق تهاجم موضعی و متاستاز به دوردست، تومور را گسترش می‌دهند.

* ژن‌هایی که جهش آنها باعث سرطان می‌شود را ژن‌های driver و به این جهش‌های عامل سرطان جهش‌های driver می‌گویند.

* ژن‌های driver به دو گروه مشخص تقسیم می‌شوند: انکوژن‌های فعال شده و ژن‌های سرکوبگر تومور (TSG).

* یک انکوژن فعال شده عبارت است از یک آلل جهش یافته پروتوانکوژن؛ این دسته از ژن‌ها، ژن‌های طبیعی کدکننده پروتئین سلولی هستند که به رشد و بقای سلول‌ها کمک می‌کنند. انکوژن‌ها با تحریک تکثیر یا با مهار آپوپتوز (مرگ سلولی برنامه ریزی شده)، دگرگونی به سمت بدخیمی را تسهیل می‌کنند. انکوژن‌ها پروتئین‌هایی نظیر پروتئین‌های زیر را کد می‌کنند:

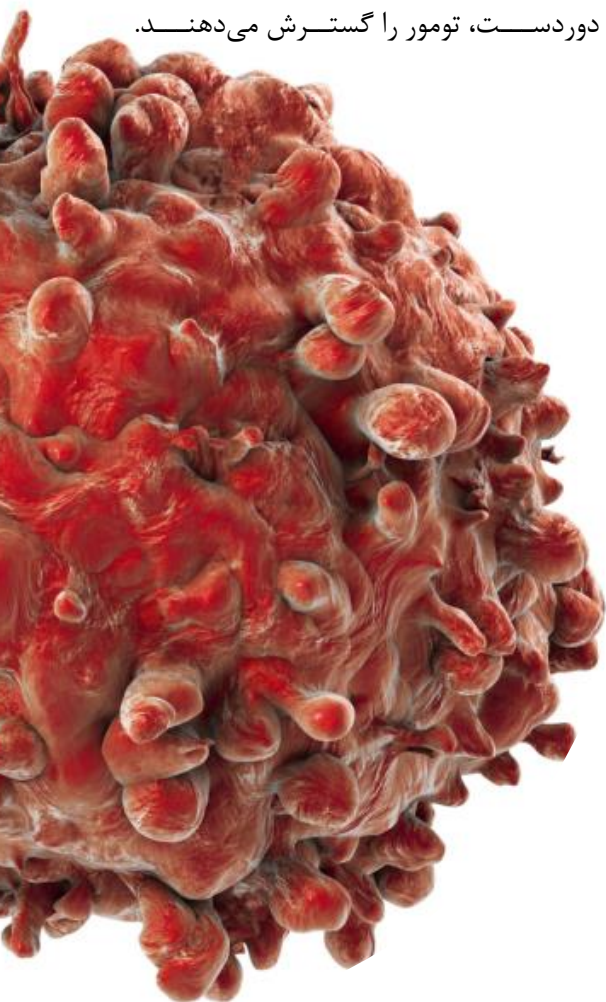
الف) پروتئین‌های علامت دهنده در مسیر تکثیر سلولی

ب) عوامل رونویسی که بروز ژن‌های محرک رشد را کنترل می‌کنند.

ج) مهارکننده‌های سیستم مرگ برنامه ریزی شده سلول

* یک TSG، ژنی است که فقدان عملکرد آن (از طریق جهش یا خاموشی اپی‌ژنومی) کنترل‌های تنظیمی مؤثر بر رشد سلولی را به طور مستقیم از بین می‌برد و یا از طریق افزایش میزان جهش‌ها یا بیان ژنی بسیار زیاد به طور غیر مستقیم باعث فقدان عملکرد می‌شود. TSGها پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که در بسیاری از اعمال سلولی دخالت دارند از جمله: حفظ صحت ساختار و تعداد کروموزوم، پروتئین‌های ترمیم DNA، پروتئین‌های دخیل در تنظیم چرخه سلولی، تکثیر سلولی، یا ممانعت تماسی.

* شروع ایجاد تومور: انواع مختلف تغییرات ژنتیکی، می‌تواند مسئول آغاز سرطان باشد. این تغییرات شامل جهش‌هایی نظیر جهش‌های زیر هستند:



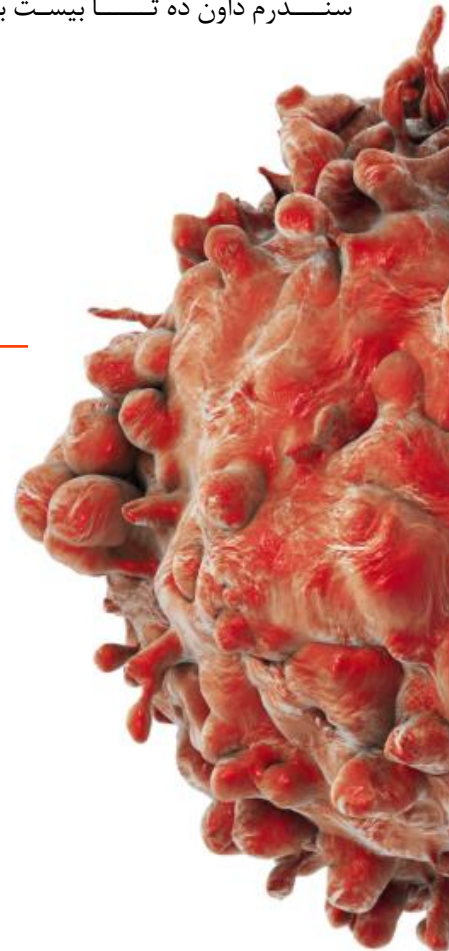


علی‌رغم این مثال‌های روشن، باید تاکید کنیم که افزایش مشخص بروز سرطان در تمام خانواده‌ها، با توارث مندلی معمول یا اختلالات ژنتیکی شناخته شده، قابل توجه نیست. به نظر می‌رسد در این قبیل خانواده‌ها هم اثر محیط و هم اثر یک یا تعداد بیشتری از واریانت‌های ژنتیکی (که باعث افزایش حساسیت می‌شوند) نقش دارند. بنابراین این نوع سرطان‌ها جزو گروه چندعاملی همراه با توارث پیچیده بوده.

اگرچه افراد مبتلا به سندرم سرطان ارثی احتمالاً کمتر از ۵٪ از کل بیماران سرطانی را تشکیل می‌دهند، ولی شناسایی یک اساس ژنتیکی برای بیماری آنها، هم از جهت تدبیر درمانی برای این افراد و هم برای درک سرطان به طور کل، از اهمیت زیادی برخوردار است. اول اینکه، می‌توان به بستگان افراد دارای استعداد ارثی قوی (که اغلب در اثر جهش در یک ژن منفرد است)، آزمایش و مشاوره ژنتیکی را پیشنهاد کرد تا بسته به نتیجه آزمایش، اطمینان خاطر کافی داد یا پایش دقیق‌تر و درمان را تدارک دید. دوم اینکه، همانطور که در مورد بسیاری از بیماری‌های رایج صدق می‌کند، درک انواع ارثی این بیماری، بصیرت چشمگیری در رابطه با مکانیسم‌هایی از بیماری که از خود انواع ارثی نادر فراتر می‌روند، فراهم می‌کند.

سرطان در خانواده ها

اگرچه لزوماً همه‌ی افراد در برخی از مراحل زندگی خود در معرض بعضی سرطان‌ها هستند، اما بسیاری از انواع سرطان در بستگان فرد بیمار بروز بیشتری نسبت به جمعیت کل دارند. در برخی موارد، این افزایش بروز خانوادگی، عمدتاً ناشی از توارث یک ژن منفرد جهش یافته همراه با نفوذ بالاست. این جهش‌ها باعث ایجاد سندرم‌های سرطان ارثی می‌شوند (برای نمونه موارد ۷، ۱۵، ۲۹، ۳۹ و ۴۸) که از الگوهای مندلی توارث تبعیت می‌کنند. از میان این سندرم‌ها، تاکنون حدود ۱۰۰ ژن متفاوت شناسایی شده‌اند که جهش‌های آسیب‌رسان در آنها خطر بروز سرطان را نسبت به جمعیت عادی چندین برابر بالا می‌برد. همچنین تعداد زیادی اختلالات ژنتیکی دیگر وجود دارد، که به طور معمول جزو سندرم‌های سرطان ارثی در نظر گرفته نمی‌شوند ولی تا حدودی به میزان استعداد ابتلا به سرطان می‌افزایند (به عنوان مثال خطر بروز لوسمی در طول زندگی یک فرد مبتلا به سندرم داون ده تا بیست برابر بیشتر است).



Cancer cell

سندرم Peutz - Jeghers (پوتز - جگرز)

- * پولیپ‌های هامارتومی تیپ پوتز - جگرز در روده‌ی باریک و نیز معده، روده بزرگ، و بخش‌های خارج روده‌ای از قبیل لگنچه کلیه، برونش، کیسه صفرا، مجاری بینی، مثانه و رحم
- * ماکول‌های پیگمانته بر روی صورت، اطراف مخاط دهانی و ناحیه پریینه، که بیشتر در بچه‌ها مشهود است.



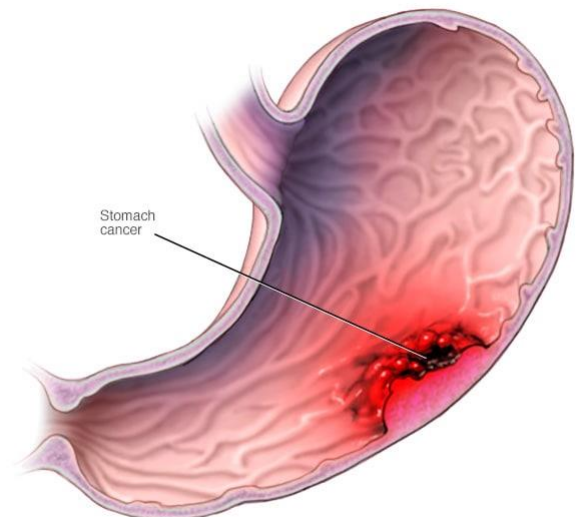
معیارهای تشخیص سندرم‌های سرطانی ارثی

Li-Fraumeni syndrome (LFS) : معیار chompret

- * بیمار مبتلا به تومور متعلق به محدوده توموری LFS (مثلاً سارکومای بافت نرم، استئوسارکوم، تومور مغزی، سرطان پستان پیش از یائسگی، کارسینومای آدنوکورتیکال، لوسمی، سرطان برونکوالوئولار ریه) که سن کمتر از ۴۶ سال داشته و حداقل یک فامیل درجه اول یا درجه دوم مبتلا به تومور LFS (به جز سرطان پستان، چنانچه بیمار سرطان پستان دارد) با سن کمتر از ۵۶ سال یا تومورهای متعدد دارد، یا:
- * بیمار مبتلا به تومورهای متعدد (به جز سرطان پستان متعدد) که دو تا از آنها متعلق به گروه LFS بوده و اولین آنها قبل از ۴۶ سالگی ایجاد می‌شود، یا:
- * بیمار مبتلا به کارسینوم آدنوکورتیکال یا تومور شبکه کروئید، صرف نظر از سابقه خانوادگی

سندرم سرطان معده منتشر ارثی

- * سابقه‌ی خانوادگی سرطان معده منتشر در دو یا تعداد بیشتری از افراد که حداقل یکی از آنها قبل از ۵۰ سالگی تشخیص داده شده باشد.
- * خانواده‌ای که سرطان پستان لوبولار متعدد در آن دیده می‌شود.



سندرم Cowden

- * سرطان پستان زود هنگام مخصوصاً قبل از ۴۰ سالگی
- * ماکروسفالی (مخصوصاً ۶۳ سانتی‌متر یا بیشتر در جنس مذکر، ۶۰ سانتی‌متر یا بیشتر در جنس مونث)
- * سرطان تیروئید، مخصوصاً تیپ فولیکولی قبل از ۵۰ سالگی
- * گواتر، تیروئیدیت هاشیموتو
- * گانگلیوسایتومای دیس‌پلاستیک مخچه (بیماری Lhermitte-Duclos)
- * هامارتوم‌های روده‌ای
- * آکانتوزیس گلیکوژنیک مری
- * یافته‌های پوستی از قبیل تریکولوما یا کک مک آلت
- * پاپیلوما در محوطه دهانی

وقوع خانوادگی سرطان

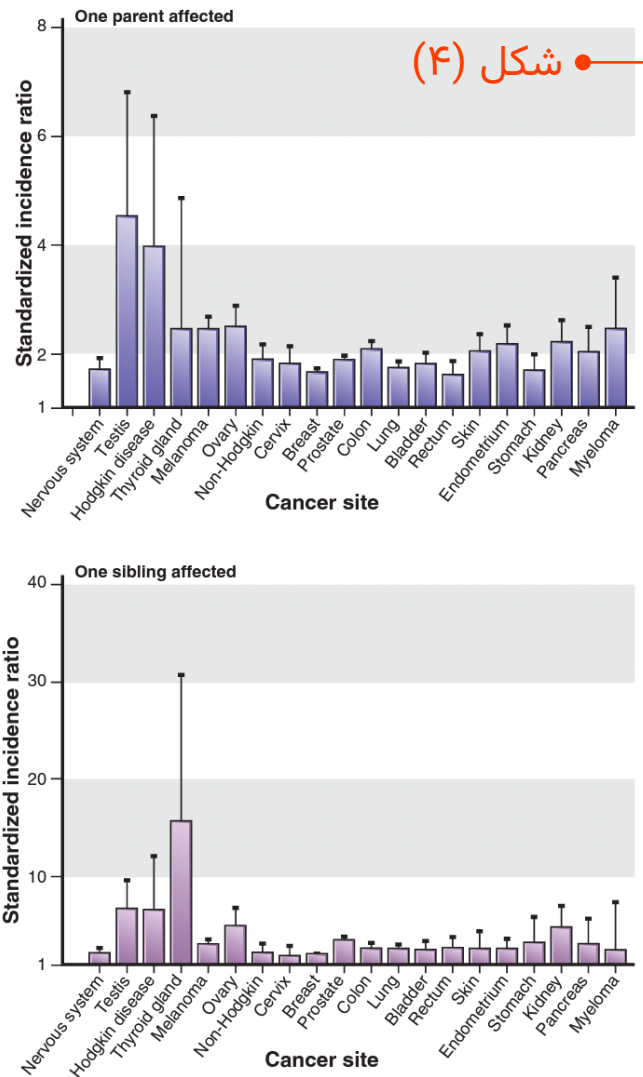
این خطر افزایش یافته در افرادی دیده شده است که بستگان درجه یک آنها (والد یا برادر /خواهر) مبتلا به انواع مختلفی از سرطان‌ها بوده‌اند و حتی در افرادی که هم والد و هم برادر یا خواهرشان مبتلا بودند میزان بروز افزایش باز هم بیشتری داشته است. به عنوان مثال، مطالعات همه‌گیرشناسی مبتنی بر جمعیت نشان داده‌اند که حدود ۵٪ از تمام افرادی که در آمریکای شمالی و اروپای غربی زندگی می‌کنند، در طول عمر خود مبتلا به سرطان کولورکتال می‌شوند، اما چنانچه یکی از بستگان درجه‌ی یک فرد، مبتلا به این سرطان باشند، خطر بروز آن در فرد، ۲ - ۳ برابر میزان متوسط جمعیت خواهد بود.

افزایش بروز سرطان در خانواده‌ها می‌تواند بدون تبعیت از یک الگوی مندلی مشخص باشد. به عنوان مثال تخمین زده شده است که ۲۰٪ از کل موارد سرطان پستان در خانواده‌هایی رخ می‌دهد که فاقد یک اختلال مندلی واضح با نفوذ بالا هستند؛ با وجود این، آنگونه که از مطالعات دوقلوها و خانواده‌ها بر می‌آید، ارتباط ژنتیک قابل توجهی دارند. این افزایش قابل ملاحظه‌ی خطر سرطان در زمانی که افراد فامیل درگیر می‌باشند، ممکن است ناشی از جهش‌هایی در یک ژن منفرد ولی با نفوذ کاهش یافته باشند که می‌تواند هر الگوی وراثت مندلی را پیچیده کنند. به عنوان مثال، در سرطان پستان جهش‌ها در ژنی مانند *PALB2* می‌توانند خطر سرطان پستان را تا سن ۵۵ سالگی به حدود ۲۵٪ و تا ۸۵ سالگی به حدود ۴۰٪ افزایش دهند. اما در مردان مبتلا به جهش‌های *PALB2* خطر سرطان پستان واضح نیست که این امر الگوی توارث آن را پیچیده‌تر می‌کند. البته در مردان دارای این ال‌ها که نفوذشان کاهش یافته، افزایش مشخص سرطان پانکراس دیده می‌شود. جهش‌ها در *BRIP1* و *RAD51C* اثرات مشابهی دارند.

البته، بخش عمده‌ی سرطان‌های خانوادگی، بیشتر اختلالات پیچیده‌ای است، که به وسیله عوامل ژنتیکی و محیطی (هر دو) ایجاد می‌شود. این میزان خطر پیچیده‌ی سرطان خانوادگی را می‌توان با مطالعات اپیدمیولوژیکی که به مقایسه میزان وقوع بیماری در بستگان در مقابل جمعیت عمومی می‌پردازد، مورد ارزیابی قرار داد. بروز بسیاری از اشکال سرطان در سنین خاص در اعضای خانواده‌ی فرد بیمار، از بروز همان سرطان در گروه سنی مشابه در جمعیت عمومی، بالاتر می‌باشد (شکل ۴).



همگام با پذیرش احتمال توارث پیچیده‌ی سرطان‌ها، مطالعات در سطح ژنومی بیش از ۱۵۰ شاخص مرتبط با انواع سرطان که از متداول‌ترین شاخص‌ها می‌باشند را شناسایی کرده است. مخصوصاً، سرطان پروستات ارتباطات متعددی را با پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (که در مناطق بین ژنی یا اینترونی بیش از ۱۲ جایگاه ژنی قرار گرفته‌اند) نشان می‌دهد. متأسفانه، نسبت‌های شانس این روابط، همگی کمتر از ۲ بوده و اغلب کمتر از ۱/۳ می‌باشند؛ بنابراین اغلب مسئول ۲۰٪ از خطر مشاهده شده خانوادگی برای سرطان پروستات می‌باشند. بنابراین به طور کلی، اگرچه نقش شاخص‌های ارثی در ژنوم واضح است، اما هنوز نمی‌توانیم این تمایل افزایش یافته‌ی خانوادگی را برای اغلب سرطان‌ها به صورت دقیق و جزئی شرح دهیم. اینکه آیا شاخص‌های متداول، همه‌ی عوامل خطر را در بر نمی‌گیرند یا اینکه تمام اعضای یک خانواده در معرض عوامل محیطی مشترک و ناشناخته قرار می‌گیرند در زمره‌ی احتمالات غیراختصاصی باقی خواهند ماند.



سرطان و محیط

اگرچه مضمون این مطالب این است که سرطان پایه ژنتیکی دارد، ولی این موضوع با در نظر گرفتن نقش محیط در سرطان‌زایی تناقضی ندارد. محیط، شامل قرار گرفتن در معرض مجموعه متنوعی از عوامل مختلف می‌گردد از جمله: غذا، پرتوهای طبیعی و مصنوعی، مواد شیمیایی، و حتی ویروس‌ها و باکتری‌هایی که در روده کلونیزه می‌شوند. احتمال خطر سرطان، تنوع چشمگیری در میان جمعیت‌های مختلف و در داخل همان جمعیت، در محیط‌های مختلف از خود نشان می‌دهد. برای مثال، سرطان معده در بین ژاپنی‌های مقیم ژاپن تقریباً ۳ برابر شایع‌تر از ژاپنی‌های ساکن هاوایی یا لس آنجلس است.

در بعضی از موارد، عوامل محیطی به عنوان جهش‌زاهایی عمل می‌کنند که باعث جهش‌های سوماتیک می‌شوند؛ این جهش‌های سوماتیک، به نوبه خود مسئول سرطان‌زایی هستند. بر طبق بعضی از تخمین‌هایی که عمدتاً بر پایه اطلاعات به دست آمده از عواقب بمباران اتمی هیروشیما و ناکازاکی می‌باشد، مشخص شده است که احتمال ابتلاء به سرطان ممکن است تا ۷۵٪ منشاء محیطی داشته باشد. در سایر موارد، به نظر می‌رسد که بین تماس‌های خاص و احتمال ابتلاء به سرطان (به عنوان مثال، اثرات مثبت فیر در رژیم غذایی یا درمان با دوز پایین آسپرین در کاهش خطر سرطان کولون) همبستگی وجود داشته باشد. ماهیت عوامل محیطی که خطر ابتلاء به سرطان را افزایش یا کاهش می‌دهند، ارزیابی احتمال خطر اضافی در ارتباط با تماس‌های محیطی، و راه‌های محافظت از جمعیت در برابر یک چنین خطراتی، موضوعات مورد علاقه وافر همگانی می‌باشند.



* تابش اشعه

مشخص شده است که پرتوهای یونیزه کننده، احتمال ابتلاء به سرطان را افزایش می‌دهند. هر فرد تا اندازه‌ای از طریق تابش زمینه‌ای (که از محلی به محل دیگر فرق می‌کند) و از طریق تماس در محیط درمانی در معرض تابش اشعه یونیزه کننده قرار می‌گیرد. این احتمال خطر، بستگی به سن زمان تماس دارد و بیشترین میزان آن در کودکان زیر ۱۰ سال و افراد سالخورده می‌باشد. هرچند هنوز نقاط مبهم زیادی در مورد وسعت اثرات تابش اشعه (به ویژه تابش به میزان کم) بر احتمال ابتلا به سرطان وجود دارد، می‌توان برخی اطلاعات را از حوادثی که در آنها آزادسازی اشعه در مقیاس وسیع به محیط زیست صورت گرفته، جمع آوری کرد. به عنوان مثال، داده‌های مربوط به بازماندگان بمباران اتمی هیروشیما و ناکازاکی یک دوره نهفته طولانی را نشان می‌دهند، که در مورد لوسمی، در محدوده ۵ سال بوده ولی برای بعضی از تومورها به ۴۰ سال می‌رسد. در مقابل، در آخرین حادثه هسته‌ای در چرنوبیل، افزایش مختصری از سرطان در میان جمعیت‌هایی که در معرفی اشعه یونیزان بودند، دیده شد. البته یک استثناء هم داشت و آن افزایش قابل توجه ۶ - ۵ برابری سرطان تیروئید در میان کودکانی بود که شدیداً در معرض اشعه بوده و در بلاروس زندگی می‌کردند. این افزایش سرطان تیروئید قریب به یقین در اثر ید رادیواکتیو (^{131}I) بود که در ماده هسته‌ای رها شده از راکتور تخریب شده وجود داشته و به وسیله غده و تیروئید جذب و در آن متراکم شد.

* سرطان‌زاهای شیمیایی

توجه به اثر سرطان‌زایی مواد شیمیایی، حداقل به قرن ۱۸ باز می‌گردد که بروز بالایی از سرطان کیسه بیضه در دودکش پاک‌کن‌های جوان مشاهده می‌شد. امروزه در مورد بسیاری از سرطان‌زاهای شیمیایی احتمالی، به ویژه تنباکو، اجزای رژیم غذایی، سرطان‌زاهای صنعتی، و فاضولات سمی، نگرانی وجود دارد.

اثبات احتمال خطر ساز بودن تماس با این مواد، اغلب دشوار است ولی میزان نگرانی از این موضوع به حدی می‌باشد که تمامی پزشکان باید دانش مقدماتی از این موضوع داشته باشند و بتوانند واقعیت‌های اثبات شده و حوزه‌های مورد شک و تردید را افتراق دهند.

مکانیسم‌های دقیق مولکولی که به وسیله آنها، اغلب سرطان‌زاهای باعث سرطان می‌شوند، هنوز موضوع تحقیقات وسیع می‌باشد. یک نمونه روشن کننده از اینکه چگونه یک ماده شیمیایی سرطان‌زا می‌تواند در تشکیل سرطان شرکت کند، کارسینوم هیپاتوسلولر می‌باشد، که در سرتاسر دنیا پنجمین سرطان شایع می‌باشد. در مناطق متعددی از دنیا، فراوانی کارسینوم هیپاتوسلولر به دلیل مصرف آفلاتوکسین B1 زیاد است؛ این ماده یک سرطان‌زای قوی است که به وسیله کپکی که بر روی بادام زمینی رشد می‌کند تولید می‌شود. ثابت شده است که آفلاتوکسین، یک باز ویژه را در ژن *TP53* جهش داده و باعث جایگزینی T به جا G در کدون ۲۴۹ می‌شود و در پروتئین مهم و حیاتی p53، کدون آرژنین را به سرین تبدیل می‌کند. این جهش در تقریباً نیمی از کارسینوم‌های هیپاتوسلولر در بیماران ساکن مناطقی از جهان که در آنجا آلودگی مواد غذایی با آفلاتوکسین زیاد است، دیده می‌شود ولی در سرطان‌های مشابه در بیمارانی که مواد غذایی آنها کمتر به آفلاتوکسین آلوده است، دیده نمی‌شود. جهش Arg249Ser در p53، رشد سلول کبدی را افزایش داده و مانع کنترل رشد و آپوپتوز مرتبط با گونه جهش نیافته p53 می‌گردد؛ LOH مربوط به *TP53* در کارسینوم هیپاتوسلولر با ظاهر بدخیم‌تری از این سرطان همراه است. اگرچه آفلاتوکسین B1 به تنهایی قادر است که کارسینوم هیپاتوسلولر ایجاد کند ولی قادر است به صورت هم‌افزا با عفونت‌های هپاتیت B و C نیز عمل کند.

با قرار گرفتن در معرض مخلوط‌های شیمیایی پیچیده نظیر بسیاری از سرطان‌زها و جهش‌زهای شناخته شده یا مشکوک موجود در دود سیگار، وضعیت پیچیده‌تری رخ می‌دهد. شواهد اپیدمیولوژیک از این جهت تأسفبار است که نشان می‌دهد دود سیگار احتمال خطر سرطان ریه و سرطان گلو و همچنین سایر سرطان‌ها را افزایش می‌دهد. دود سیگار، حاوی هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای است که به اپوکسیدهای بسیار واکنش پذیر تبدیل می‌شوند؛ این اپوکسیدها با وارد کردن آسیب مستقیم به DNA، باعث جهش می‌شوند. اهمیت نسبی این مواد و اینکه چگونه ممکن است در سرطان‌زایی با یکدیگر تعامل کنند هنوز معلوم نمی‌باشد.

سیگار کشیدن، موضوع جالب دیگری را نیز پیش می‌کشد و آن اینکه چرا تنها بعضی از افراد سیگاری به سرطان ریه مبتلا می‌شوند؟ موضوع سرطان و سیگار کشیدن، نمونه مهمی از تعامل بین محیط و عوامل ژنتیکی را در تقویت یا ممانعت از اثرات سرطان‌زایی مواد شیمیایی فراهم می‌آورد. آنزیم آریل هیدروکربن هیدروکسیلاز (AHH) یک پروتئین القاء‌پذیر است که در متابولیسم هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای (نظیر آنهایی که در دود سیگار یافت می‌شوند) دخالت دارد. AHH، هیدروکربن‌ها را به اپوکسیدی تبدیل می‌کند که از بدن راحت‌تر دفع می‌شود ولی سرطان‌زا نیز می‌باشد. فعالیت AHH توسط اعضای خانواده *CYP1* متعلق به ژن‌های سیتوکروم P450 کدگذاری می‌شود. ژن *CYP1A1* توسط دود سیگار تحریک می‌شود ولی این تحریک‌پذیری به دلیل آلل‌های متفاوت در لوکوس *CYP1A1* در جمعیت، متغیر است. به نظر می‌رسد که افراد حامل آلل با «القاءپذیری بالا»، به ویژه آنهایی که سیگاری هستند، بیشتر در معرض خطر سرطان ریه می‌باشند (با نسبت شانس ۴ به ۵ در مقایسه با افرادی که فاقد آلل‌های *lsjun* سرطان *CYP1A1*).

از طرف دیگر، به نظر می‌رسد که احتمال پیدایش سرطان ریه در افراد هوموزیگوت از نظر آلل مغلوب با «القاءپذیری کم»، کمتر باشد (احتمالاً به دلیل اینکه AHH آنها در تبدیل هیدروکربن‌ها به سرطان‌زهای بسیار واکنش پذیر کارایی کمتری دارد). به طور مشابه، به نظر می‌رسد افرادی که از نظر آلل‌های *CYP2D6* (که باعث کاهش فعالیت سیتوکروم P450 می‌شود) هوموزیگوت هستند، به اثرات بالقوه سرطان‌زای دود سیگار یا سرطان‌زهای ریوی شغلی (نظیر آزبستوز یا هیدروکربن‌های آروماتیک چندحلقه‌ای) مقاوم‌تر هستند. از سوی دیگر، احتمال ابتلا به سرطان ریه در متابولیزه کننده‌های عادی یا بسیار سریع (که حامل آلل‌هایی هستند که فعالیت آنزیم *Cyp2D6* را افزایش می‌دهد)، نسبت به متابولیزه کننده‌های آهسته، چهار برابر بیشتر است. این احتمال خطر در میان افرادی که به طور متداول در معرض عوامل سرطان‌زای ریه قرار دارند، به ۱۸ برابر افزایش می‌یابد. ارتباط مشابهی در مورد سرطان مثانه گزارش شده است. اگرچه اساس ژنتیکی و بیوشیمیایی دقیق تفاوت‌های آشکار در استعداد ابتلا به سرطان در داخل جمعیت عادی هنوز مشخص نشده است ولی این ارتباط‌ها می‌توانند پیامدهای مهمی در بهداشت عمومی داشته باشند و نهایتاً ممکن است به روشی برای شناسایی افرادی که از لحاظ ژنتیکی بیشتر در معرض خطر ابتلا به سرطان هستند، منجر شود.^[۱۰]



مدیریت

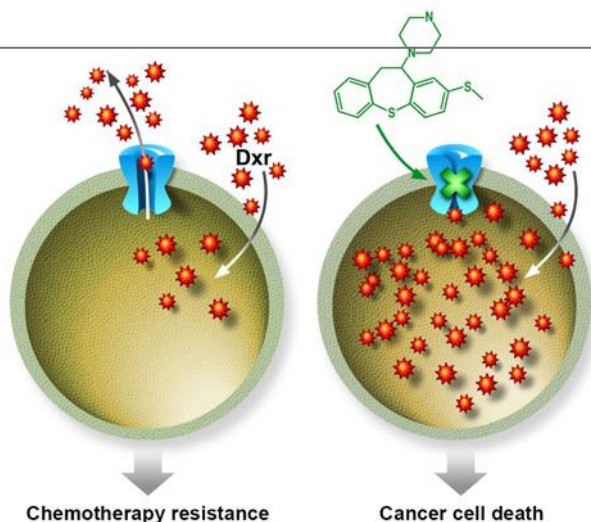
* درمان هدفمند سرطان

تا همین اواخر، اغلب درمان‌های غیرجراحی سرطان مبتنی بر عوامل سایتوتوکسیک (از قبیل مواد شیمی درمانی یا رادیاسیون) بوده است. این عوامل طوری طراحی شده‌اند که ترجیحاً سلول‌های توموری را کشته و در عین حال به بافت‌های طبیعی آسیبی وارد نکنند. با وجود موفقیت‌های بی‌نظیر در درمان بیماری‌هایی از جمله لوسمی لنفوسیتیک حاد کودکان و لنفوم هوچکین، اغلب بیماران سرطانی که امکان برداشتن کامل تومور توسط جراحی در آنان نبوده، تنها تسکین (و نه درمان) برای بیماری‌شان دریافت می‌کنند که معمولاً به بهای سمیت بالای ناشی از مواد سایتوتوکسیک است. کشف ژن‌های اختصاصی driver و جهش‌های آنها در سرطان‌ها راهی جدید برای درمان‌های کمتر سمی و کاملاً هدفمند گشوده است. انکوژن‌های فعال شده اهداف قابل قبولی برای درمان سرطان از طریق توقف مستقیم عملکرد نامناسبشان می‌باشند. این روش‌ها شامل متوقف سازی گیرنده فعال شده سطح سلولی توسط آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، یا ممانعت هدفمند از فعالیت یک کیناز اصلی داخل سلولی با داروهایی که به طور اختصاصی برای ممانعت از فعالیت‌های آنزیمی آنها طراحی شده‌اند، می‌باشد.



با ساخت imatinib (که یک ممانعت کننده بسیار مؤثر برای تعدادی از تیروزین کینازها از جمله ABL1 کیناز در CML می‌باشد) اصول این روش پایه‌گذاری شد. تسکین طولانی مدت این بیماری دیده شده است که در برخی موارد ظاهراً باعث تاخیری نامشخص در تغییر شکل بیماری به یک لوسمی حاد مهلک (بحران بلاستی) (که اغلب منجر به فوت بیمار مبتلا به CML می‌گردد) می‌شود. مهارکننده‌های دیگر کیناز برای هدف قرار دادن سایر ژن‌های driver انکوژن فعال شده در انواعی از تومورهای مختلف ساخته شده‌اند.

نتایج ابتدایی با درمان‌های هدفمند (اگرچه در برخی موارد بسیار امیدبخش هستند) در اغلب بیماران منتهی به درمان‌های همیشگی نشده‌اند، چرا که تومورها به این نوع درمان مقاومت پیدا می‌کنند. رشد بیش از حد تومورهای مقاوم مطلب عجیب و دور از ذهنی نیست. اولاً (همان طور که قبلاً بحث شد) سلول‌های سرطانی شدیداً جهش پذیرند و ژنوم‌هایشان در معرض جهش‌های مکرر می‌باشند. حتی اگر تنها بخش بسیار کوچکی از سلول‌ها مقاومت را کسب کنند (چه از طریق جهش در خود انکوژن هدف و چه از طریق جهش جبرانی در جای دیگر) تومور حتی همزمان با استفاده از عوامل ممانعت کننده‌ی انکوژن نیز می‌تواند پیشرفت کند. ترکیباتی جدیدتر که می‌توانند بر مقاومت دارویی فائق آیند در حال ساخت بوده و در کارآزمایی‌های بالینی استفاده شده‌اند. در نهایت، ممکن است درمان ترکیبی که ژن‌های driver مختلف را هدف قرار می‌دهد، نیاز باشد؛ بر این اساس که بعید است یک سلول توموری در مواجهه با ترکیبی از عوامل که از راه‌های غیرمرتبط متعدد آن را هدف قرار می‌دهند، مقاومت پیدا کند.^[۱۰]



در حال حاضر، درمان‌های هدفمند برای بسیاری از شایع‌ترین انواع سرطان از جمله سرطان مثانه، سرطان سینه، سرطان روده بزرگ، سرطان کلیه، سرطان خون، سرطان کبد، سرطان ریه، لنفوم، سرطان لوزالمعده، سرطان پروستات، سرطان پوست، سرطان تیروئید و سایر انواع سرطان وجود دارد.^[۱۵]

اثر بخشی شیمی‌درمانی بستگی به نوع سرطان و مرحله آن دارد. در ترکیب با جراحی، شیمی‌درمانی در انواع سرطان از جمله سرطان سینه، سرطان روده بزرگ، سرطان لوزالمعده، سارکوم استخوانی، سرطان بیضه، سرطان تخمدان و برخی سرطان‌های ریه مفید بوده است.^[۱۶] شیمی‌درمانی برای برخی از سرطان‌ها، مانند برخی از سرطان‌ها،^{[۱۷][۱۸]} در برخی از تومورهای مغزی بی‌اثر است،^[۱۹] و در برخی دیگر، مانند بیشتر سرطان‌های پوست غیر ملانومی، بی‌نیاز است.^[۲۰] اثر بخشی شیمی‌درمانی اغلب به دلیل سمیت آن برای سایر بافت‌های بدن محدود می‌شود. حتی زمانی که شیمی‌درمانی درمان دائمی ارائه نمی‌دهد، ممکن است کاهش علائم مانند درد یا کاهش اندازه تومور غیرقابل عمل به این امید که جراحی در آینده امکان‌پذیر شود مفید باشد.

* تابش - تشعشع

پرتودرمانی شامل استفاده از اشعه یونیزه کننده در جهت درمان یا بهبود علائم است. با آسیب رساندن به DNA بافت سرطانی، باعث مرگ آن می‌شود.

گزینه‌های درمانی زیادی برای سرطان وجود دارد. موارد اولیه شامل جراحی، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی، هورمون‌درمانی، درمان هدفمند و مراقبت تسکینی است. اینکه کدام روش درمانی مورد استفاده قرار گیرد بستگی به نوع، محل و درجه سرطان و همچنین سلامت و ترجیحات بیمار دارد. قصد درمان ممکن است درمانی باشد یا نباشد.

* شیمی‌درمانی

شیمی‌درمانی، درمان سرطان با یک یا چند داروی ضد نئوپلاستیک سیتوتوکسیک (عوامل شیمی‌درمانی) به عنوان بخشی از یک رژیم استاندارد است. این عبارت شامل انواع مختلفی از داروهاست که به دسته‌های وسیعی مانند عوامل آلکیل‌کننده و ضد متابولیت‌ها تقسیم می‌شوند.^[۱۱] عوامل شیمی‌درمانی سنتی با کشتن سلول‌هایی که به سرعت تقسیم می‌شوند عمل می‌کنند، این ویژگی مهم اکثر سلول‌های سرطانی است.

مشخص شد که ارائه داروهای ترکیبی سیتوتوکسیک بهتر از یک دارو است. فرآیندی به نام درمان ترکیبی؛ که در آمار بقا و پاسخ به تومور و پیشرفت بیماری مزیت دارد.^[۱۲] یک مرور کارکین (A Cochrane review) نتیجه گرفت که درمان ترکیبی برای درمان سرطان پستان متاستاز شده موثرتر است. با این حال، عموماً مشخص نیست که شیمی‌درمانی ترکیبی منجر به نتایج بهتر سلامتی می‌شود، در صورتی که هم بقا و هم سمیت مورد توجه قرار گیرد.^[۱۳]

درمان هدفمند نوعی شیمی‌درمانی است که تفاوت‌های مولکولی خاصی بین سرطان و سلول‌های طبیعی را هدف قرار می‌دهد. اولین درمان‌های هدفمند، مولکول گیرنده استروژن را مسدود کرده و از رشد سرطان سینه جلوگیری می‌کند. مثال رایج دیگر، کلاس مهار کننده‌های Bcr-Abl است که برای درمان سرطان خون مزمن میلوژنی (CML) استفاده می‌شود.^[۱۴]

برخلاف درمان که با هدف کشتن مستقیم سلول‌های سرطانی انجام می‌شود، هدف اصلی مراقبت تسکینی بهبود کیفیت زندگی است. افراد در تمام مراحل درمان سرطان معمولاً نوعی مراقبت تسکینی دریافت می‌کنند. در برخی موارد، سازمان‌های تخصصی پزشکی توصیه می‌کنند که بیماران و پزشکان تنها با مراقبت تسکینی به سرطان پاسخ دهند.^[۲۶] این امر در مورد بیماران به کار می‌رود که:^[۲۷]

وضعیت عملکرد پایین را نشان می‌دهند، به این معنی که توانایی محدودی برای مراقبت از خود دارند^[۲۶]

هیچ سودی از درمان‌های مبتنی بر شواهد دریافت نکرده است^[۲۶]

واجد شرایط شرکت در هیچ کارآزمایی بالینی مناسب نیستند^[۲۶]

هیچ شواهد قوی نشان نمی‌دهد که درمان موثر خواهد بود^[۲۶]

دستورالعمل‌های پزشکی ملی متعدد مراقبت‌های تسکینی اولیه را برای بیماران که سرطان آنها علائم ناراحت کننده‌ای ایجاد کرده است و یا برای مقابله با بیماری خود نیاز به کمک دارند توصیه می‌کند. در بیماران که برای اولین بار بیماری متاستاتیک تشخیص داده شد، ممکن است بلافاصله مراقبت تسکینی نشان داده شود. مراقبت تسکینی برای بیماران با پیش آگهی کمتر از ۱۲ ماه زندگی حتی با درمان تهاجمی نشان داده می‌شود.^{[۲۸][۲۹][۳۰]}

Surgery



برای محافظت از بافت‌های طبیعی (مانند پوست یا اندام‌ها، که اشعه برای درمان تومور باید از آنها عبور کند)، پرتوهای تابشی شکل از زوایای متعدد قرار گرفتن در معرض تومور قرار گرفته و دوز بسیار بیشتری را در آنجا نسبت به بافت سالم اطراف فراهم می‌کند. به مانند شیمی‌درمانی، سرطان‌ها در پاسخشان به پرتو درمانی متفاوت هستند.^{[۲۱][۲۲][۲۳]}

در حدود نیمی از موارد از پرتو درمانی استفاده می‌شود. تابش می‌تواند از منابع داخلی (برای تراپی) یا منابع خارجی باشد. این اشعه معمولاً اشعه ایکس کم انرژی برای درمان سرطان‌های پوست است، در حالی که اشعه ایکس با انرژی بیشتر برای سرطان‌های درون بدن استفاده می‌شود.^[۲۴] معمولاً از تشعشع علاوه بر جراحی و یا شیمی‌درمانی استفاده می‌شود. برای انواع خاصی از سرطان، مانند سرطان سر و گردن، ممکن است به تنهایی مورد استفاده قرار گیرد.^[۲۵] برای متاستاز استخوانی دردناک، مشخص شده است که در حدود ۷۰٪ از بیماران موثر است.^[۲۵]

* عمل جراحی

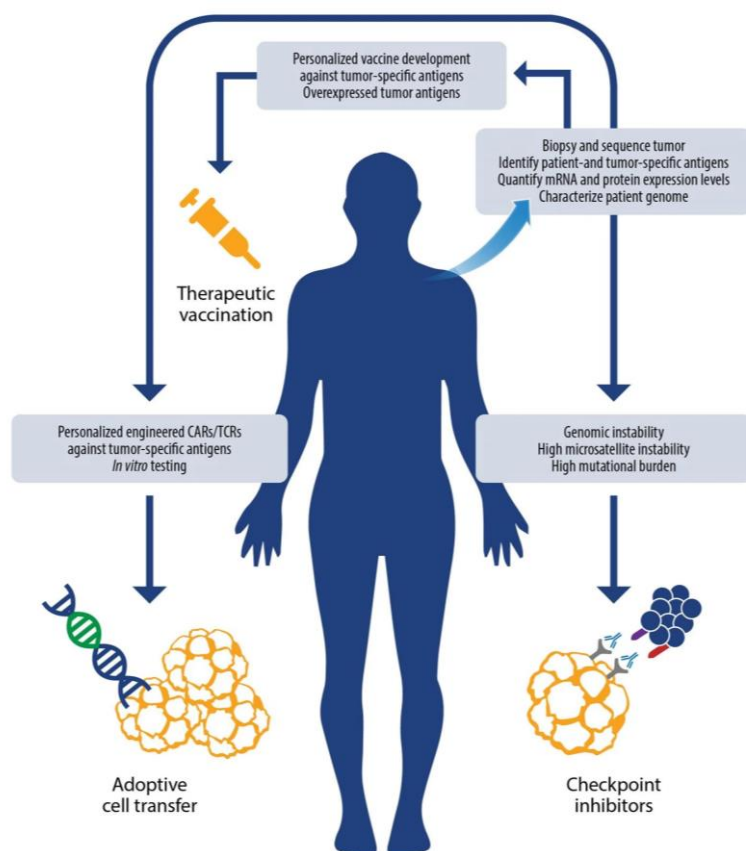
جراحی اولین روش درمانی برای اکثر سرطان‌های جدا شده و جامد است و ممکن است در تسکین و طولانی شدن بقا نقش داشته باشد. این به طور معمول بخش مهمی از تشخیص قطعی تومورها و مرحله بندی آن است، زیرا بیوپسی معمولاً مورد نیاز است. در سرطان موضعی، جراحی به طور معمول سعی می‌کند کل توده را به همراه غدد لنفاوی ناحیه (در موارد خاص) حذف کند. برای برخی از انواع سرطان این برای از بین بردن سرطان کافی است.^[۱۶]

* مراقبت تسکینی

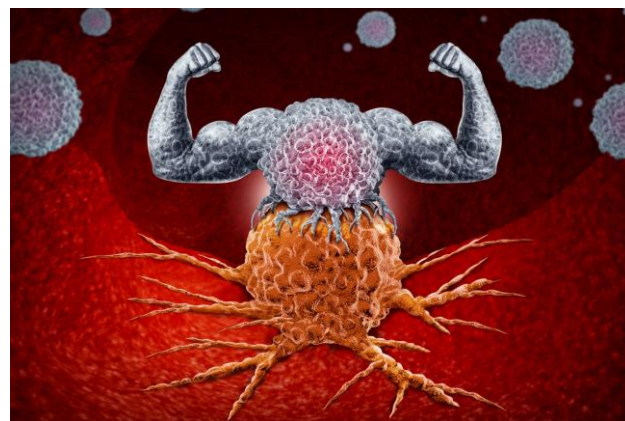
مراقبت تسکینی درمانی است که سعی می‌کند به بیمار کمک کند تا احساس بهتری داشته باشد و ممکن است با تلاش برای درمان سرطان ترکیب شود.

* ایمونوتراپی

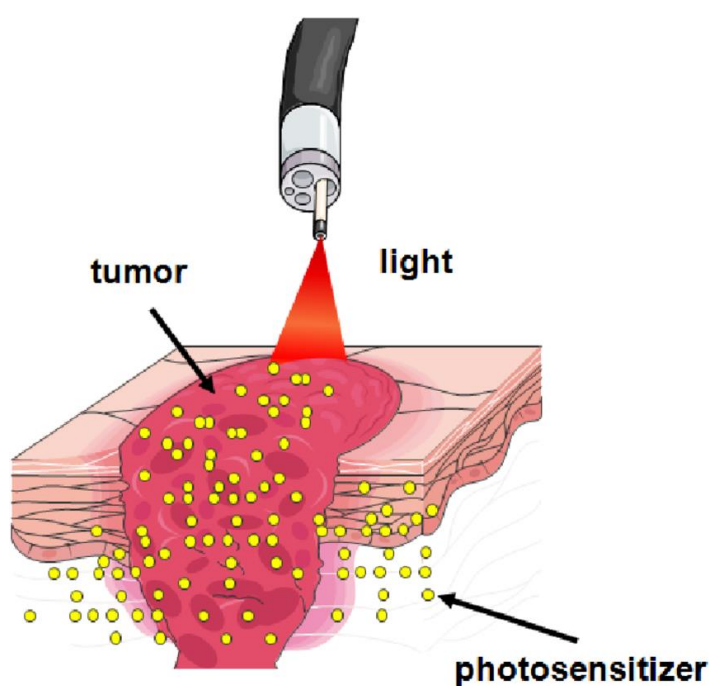
Personalized Precision Immunotherapy Strategies



انواع روش‌های درمانی با استفاده از ایمونوتراپی، تحریک یا کمک به سیستم ایمنی بدن برای مبارزه با سرطان، از سال ۱۹۹۷ مورد استفاده قرار گرفته است. رویکردها شامل آنتی‌بادی‌ها، درمان با بازرسی، و انتقال سلول‌های انتخابی (adoptive cell transfer) است.^[۳۱]



* لیزر درمانی



لیزر درمانی از نور شدید برای درمان سرطان با کوچک کردن یا از بین بردن تومورها یا رشدهای پیش سرطانی استفاده می‌کند. لیزرها بیشتر برای درمان سرطان‌های سطحی که در سطح بدن یا پوشش اندام‌های داخلی قرار دارند استفاده می‌شوند. از آن برای درمان سرطان سلول‌های پایه و مراحل اولیه دیگر سرطان‌ها مانند سرطان دهانه رحم، آلت تناسلی، واژن، فرج و سرطان سلول‌های کوچک استفاده می‌شود. اغلب با سایر درمان‌ها مانند جراحی، شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی ترکیب می‌شود. گرمادرمانی بینابینی ناشی از لیزر (LITT) یا لیزر فتوکواگولاسیون بینابینی، از لیزر برای درمان برخی از سرطان‌ها با استفاده از هایپرترمی استفاده می‌کند، که از گرما برای کوچک کردن تومورها با آسیب یا کشتن سلول‌های سرطانی استفاده می‌کند. لیزر دقیق‌تر از جراحی است و آسیب، درد، خونریزی، تورم و زخم کمتری را ایجاد می‌کند. یک عیب این است که جراحان باید آموزش‌های تخصصی داشته باشند. ممکن است گرانتر از سایر درمان‌ها باشد.^[۳۲]

• سفری در دنیای میکروارگانیسم ها

Pseudomonas یک جنس گرم منفی، *Gammaproteobacteria* متعلق به خانواده *Pseudomonadaceae* و شامل ۱۹۱ گونه معتبر توصیف شده است.^[۱] اعضای این جنس تنوع متابولیک زیادی را نشان می‌دهند و در نتیجه قادر به استعمار طیف گسترده‌ای از niche ها هستند.^[۲]

In ecology, the term “niche” describes the role an organism plays in a community. A species' niche encompasses both the physical and environmental conditions it requires (like temperature or terrain) and the interactions it has with other species (like predation or competition).

سهولت کشت آنها در شرایط آزمایشگاهی و در دسترس بودن تعداد فزاینده‌ای از توالی‌های ژنوم *Pseudomonas*، این جنس را به یک مرکز عالی برای تحقیقات علمی تبدیل کرده است. بهترین گونه‌های مورد مطالعه عبارتند از: *P. aeruginosa* در نقش آن به عنوان عامل بیماری‌زای فرصت طلب انسان؛ عامل بیماری‌زای گیاهی، *P. syringae*؛ باکتری خاک، *P. putida*؛ *P. fluorescens*، *P. lini*، *P. migulae* و *P. graminis* که باعث رشد گیاه می‌شوند.^{[۳][۴]}

به دلیل وجود گسترده آنها در آب و دانه‌های گیاهی مانند دولپه‌ای‌ها، pseudomonad ها در اوایل تاریخ میکروبیولوژی مشاهده شدند. نام عمومی *Pseudomonas* که برای این موجودات در نظر گرفته شده است توسط Walter Migula در سال‌های ۱۸۹۴ و ۱۹۰۰ به صورت مبهم به عنوان جنسیتی از باکتری‌های گرم منفی، میله‌ای شکل و پرچم‌دار با برخی از گونه‌های اسپور کننده (sporulating) تعریف شد.^{[۵][۶]} علی‌رغم توضیحات مبهم، گونه، *Pseudomonas pyocyanea* (نام مستعار *Pseudomonas aeruginosa*)، بهترین توصیف کننده است.^[۷]

• حامد امانی

• هیوا گشتی

• پدرام یاراحمدی



تاریخچه طبقه بندی

همانند اکثر جنس‌های باکتریایی، pseudomonad آخرین جد مشترک صدها میلیون سال پیش زندگی می‌کرد. آنها ابتدا در پایان قرن نوزدهم طبقه بندی شدند، زمانی که اولین بار توسط Walter Migula شناسایی شدند. ریشه شناسی نام در آن زمان مشخص نشده بود و اولین بار در هفتمین نسخه از کتابچه راهنمای سیستماتیک باکتری شناسی برجی (مرجع اصلی در نامگذاری باکتری‌ها) به عنوان نام‌های مستعار یونانی *pseudes* (ψευδής) "غلط" و *-monas* (μονάς/μονάδος) "یک واحد" که می‌تواند به معنای واحد کاذب باشد، نوشته شد. با این حال، Migula احتمالاً آن را به عنوان موناس کاذب (*false Monas*)، یک پروتیسست *nanoflagellate* در نظر گرفته است^[۷] (متعاقباً، اصطلاح "monad" در تاریخ اولیه میکروبیولوژی برای نشان دادن موجودات تک سلولی استفاده شد).

به زودی، گونه‌های دیگر مطابق با شرح اولیه تا حدودی مبهم میگولا از بسیاری از *niche*‌های طبیعی جدا شدند و در آن زمان، بسیاری از آنها به این جنس اختصاص داده شدند. با این حال، بسیاری از سویه‌ها مجدداً بر اساس روش جدیدتر و استفاده از رویکردهایی که شامل مطالعات روی درشت مولکول‌های محافظه کار است، طبقه بندی شده‌اند.^[۸]

به تازگی، تجزیه و تحلیل توالی 16S rRNA طبقه بندی بسیاری از گونه‌های باکتریایی را تعریف کرده است.^[۹] در نتیجه، جنس *Pseudomonas* شامل سویه‌هایی است که قبلاً در جنس *Chryseomonas* و *Flavimonas* طبقه بندی شده بودند.^[۱۰] سایر سویه‌هایی که قبلاً در جنس *Pseudomonas* طبقه بندی شده بودند، اکنون در جنس *Burkholderia* و *Ralstonia* طبقه بندی می‌شوند.^{[۱۱][۱۲]}

در سال ۲۰۲۰، تجزیه و تحلیل فیلوژنیوم ۴۹۴ ژنوم کامل *Pseudomonas* دو گونه کاملاً مشخص *P. chlororaphis* و *P. aeruginosa* و چهار گروه فیلوژنتیک وسیع‌تر (*P. fluorescens*، *P. stutzeri*، *P. putida*، *P. syringae*) با یک تعداد کافی پروتئوم موجود شناخته شدند.^[۱۳] چهار گروه تکاملی وسیع‌تر شامل بیش از یک گونه است که بر اساس تعریف گونه‌ها توسط سطوح هویت نوکلئوتیدی متوسط است.^[۱۴] علاوه بر این، تجزیه و تحلیل فیلوژنیوم چندین گونه را شناسایی کرد که به گونه‌های اشتباه یا گروه تکاملی اشتباه ذکر شده بود.^[۱۳]

اساس طبقه‌بندی سودوموناس‌ها

Domain	Bacteria
Phylum	Proteobacteria
Class	Gammaproteobacteria
Order	Pseudomonadales
Family	Pseudomonadaceae
Genus	<i>Pseudomonas</i>
Migula 1894	



Walter migula

ژنومیک

در سال ۲۰۰۰، توالی ژنوم یک گونه *Pseudomonas* تعیین شد. اخیراً، توالی سویه‌های دیگر تعیین شده است، از جمله گونه‌های؛

P. aeruginosa strains PAO1 (2000)

P. putida KT2440 (2002)

P. protegens Pf-5 (2005)

P. syringae pathovar tomato DC3000 (2003)

P. syringae pathovar syringae B728a (2005)

P. syringae pathovar phaseolica 1448A (2005)

P. fluorescens Pf0-1

P. entomophila L48^[۸]

تا سال ۲۰۱۶، بیش از ۴۰۰ سویه *Pseudomonas* توالی یابی شده بود.^[۱۵] توالی ژنوم صدها گونه نشان داد که گونه‌های بسیار متفاوتی در این جنس وجود دارد. در حقیقت، بسیاری از ژنوم‌های *Pseudomonas* تنها ۵۰ الی ۶۰٪ از ژن‌های خود را به اشتراک می‌گذارند. به عنوان مثال؛ *P. aeruginosa* و *P. putida* تنها ۲۹۷۱ پروتئین از ۵۳۵۰ (یا تقریباً ۵۵٪) را به اشتراک می‌گذارند.^[۱۵]

تا سال ۲۰۲۰، بیش از ۵۰۰ ژنوم کامل *Pseudomonas* در Genebank در دسترس بود. در تجزیه و تحلیل فیلوژنومی از ۴۹۴ پروتئوم کامل استفاده شد و ۲۹۷ ارتولوگ اصلی شناسایی شد که در همه سویه‌ها به اشتراک گذاشته شد.^[۱۳] این مجموعه از ارتولوگ‌های اصلی در سطح جنس برای پروتئین‌های دخیل در متابولیسم، ترجمه و رونویسی شد و برای تولید یک درخت فیلوژنیوم از کل جنس، برای ترسیم روابط بین گروه‌های تکاملی اصلی *Pseudomonas* استفاده شد.^[۱۳]

علاوه بر این، پروتئین‌های اصلی مخصوص گروه برای اکثر گروه‌های تکاملی مشخص شد، به این معنی که آنها در همه اعضای گروه خاص وجود داشتند، اما در سایر *Pseudomonad* ها وجود نداشت. به عنوان مثال، چندین پروتئین اصلی اختصاصی *P. aeruginosa* مشخص شد که نقش مهمی در بیماری‌زایی این گونه دارند، مانند؛ CntL ، CntM ، PlcB ، Acp1 ، MucE ، SrfA ، Tse1 ، Tsi2 ، Tse3 ، EsrC .^[۱۳]

مشخصات

اعضای این جنس این ویژگی‌های مشخص را نشان می‌دهند:^[۱۶]

- میله‌ای شکل

- گرم منفی

- یک یا چند فلاژل که موجب تحرک باکتری می‌شود

- هوازی

- بدون اسپور

- کاتالاز مثبت

- اکسیداز مثبت

سایر خصوصیات که با گونه‌های سودوموناس (با برخی استثنائات) مرتبط هستند شامل ترشح پیووردين (siderophore) ، ساییدروفور (pyoverdine) ، فلورسنت زرد - سبز^[۱۷] در شرایط محدود کننده آهن است. برخی از گونه‌های *Pseudomonas* همچنین ممکن است انواع دیگری از ساییدروفور را تولید کنند، مانند پیوسیانی (pyocyanin) توسط *Pseudomonas aeruginosa*^[۱۸] و تیوکینولوباکتین (*thioquinolobactin*) توسط *Pseudomonas fluorescens*.^[۱۹]

این توانایی برای رشد در شرایط سخت ناشی از دیواره‌های سلولی مقاوم آنهاست که حاوی پورین است. مقاومت آنها در برابر اکثر آنتی بیوتیک‌ها به پمپ‌های خروجی نسبت داده می‌شود، که قبل از اینکه بتوانند عمل کنند، برخی از آنتی بیوتیک‌ها را پمپ می‌کنند.

Pseudomonas aeruginosa به طور فزاینده‌ای به عنوان یک پاتوژن فرصت طلب در حال ظهور با اهمیت بالینی شناخته می‌شود. یکی از نگران کننده ترین ویژگی‌های آن حساسیت کم آنتی بیوتیکی است.^[۲۳] این حساسیت پایین به عملکرد هماهنگ پمپ‌های خروج چند دارو با ژن‌های مقاومت آنتی بیوتیکی با کد کروموزومی (به عنوان مثال، *mexXY*، *mexAB-oprM* و ...^[۲۴]) و نفوذپذیری کم پوشش‌های سلولی باکتریایی نسبت داده می‌شود. علاوه بر مقاومت ذاتی، *P. aeruginosa* به راحتی مقاومت به دست آمده را از طریق جهش در ژن‌های کدگذاری کروموزومی و یا انتقال ژنی افقی عوامل تعیین کننده مقاومت آنتی بیوتیکی ایجاد می‌کند. توسعه مقاومت چند دارویی توسط *P. aeruginosa* جداسازی شده نیازمند چندین رویداد ژنتیکی مختلف است که شامل کسب جهش‌های مختلف و/ یا انتقال افقی ژن‌های مقاومت به آنتی بیوتیک‌ها می‌شود.^[۸]

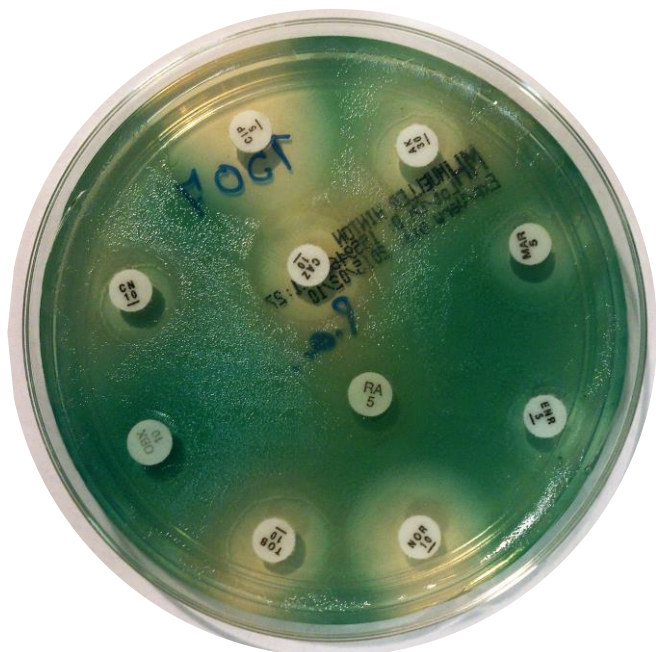
گونه‌های *Pseudomonas* همچنین به طور معمول به آزمایش اکسیداز نتیجه مثبت می‌دهند، عدم تشکیل گاز از گلوکز، گلوکز در آزمایش اکسیداسیون/تخمیر با استفاده از آزمون Hugh and Leifson O/F اکسید می‌شود، بتا همولیتیک (در بلاد آگار)، ایندول منفی، متیل رد منفی، تست Voges-Proskauer (VP) منفی و سیترات مثبت است. *Pseudomonas* ممکن است شایع‌ترین هسته کریستال‌های یخ در ابرها باشد، در نتیجه برای تشکیل برف و باران در سراسر جهان بسیار مهم است.^[۲۰]

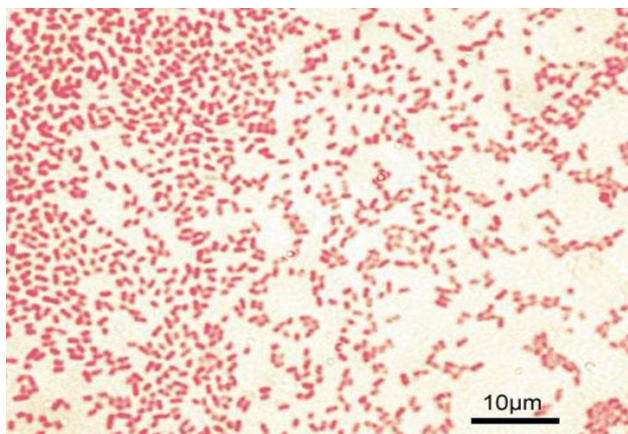
تشکیل بیوفیلم

همه گونه‌های *Pseudomonas* در طول تاریخ به عنوان هوازی اجباری طبقه بندی شده‌اند. استثنائاتی از این طبقه بندی اخیراً در بیوفیلم‌های *Pseudomonas* کشف شده است.^[۲۱] تعداد قابل توجهی سلول می‌توانند اگزوپلی ساکاریدهای مرتبط با تشکیل بیوفیلم تولید کنند. ترشح اگزوپلی ساکاریدها مانند آلژینات (alginate)، فاگوسیتوز شدن *pseudomonad* ها توسط گلبول‌های سفید خون پستانداران را مشکل می‌کند.^[۲۲] تولید اگزوپلی ساکارید همچنین به بیوفیلم‌های ساکن شده سطحی کمک می‌کند که حذف آنها از سطوح آماده سازی غذا دشوار شود. رشد *pseudomonad* ها در خراب کردن غذاها می‌تواند بوی "میوه ای" (fruity odor) ایجاد کند.

مقاومت آنتی بیوتیک

اکثر گونه‌های *Pseudomonas* به طور طبیعی در برابر penicillin و اکثر آنتی بیوتیک‌های بتا لاکتام مقاوم هستند؛ اما تعدادی به imipenem، piperacillin، ticarcillin یا ciprofloxacin حساس هستند.^[۲۳] آمینوگلیکوزیدها مانند tobramycin، gentamicin و amikacin از دیگر گزینه‌های درمانی هستند.





● *Pseudomonas aeruginosa*

ارگانیزم های شاخص

سودوموناس آئروژینوزا متحرک، باسیلی شکل و به اندازه حدود 2×0.6 میکرومتر می باشد. این باکتری ها به صورت گرم منفی بوده و در شکل باکتری های تکی، دوتایی و گاهی زنجیره های کوتاه ظاهر می شوند.

کشت

سودوموناس آئروژینوزا هوازی اجباری بوده و بر روی انواع مختلفی از محیط های کشت رشد کرده و بوی شیرینی، انگور یا ذرت مکزیکی می دهد. برخی از سویه ها، خون را همولیز می کنند. سودوموناس آئروژینوزا کلنی های صاف و گرد با فلورسانس سبز ایجاد می کند. بسیاری از سویه های سودوموناس آئروژینوزا پیگمان آبی غیرفلورسانس پیوسیانی (pyocyanin) را ایجاد می کند که به داخل آگار منتشر می شود. همانند همه سودوموناس های تولیدکننده فلورسنت، سودوموناس آئروژینوزا نیز پیگمان فلورسنت پیووردین (pyoverdine) تولید می کند که رنگ سبز به آگار می دهد. برخی از سویه ها ممکن است پیگمان قرمز پیوروبین (pyorubin) یا پیگمان سیاه پیوملانین (pyomelanin) تولید کنند.

بیماری

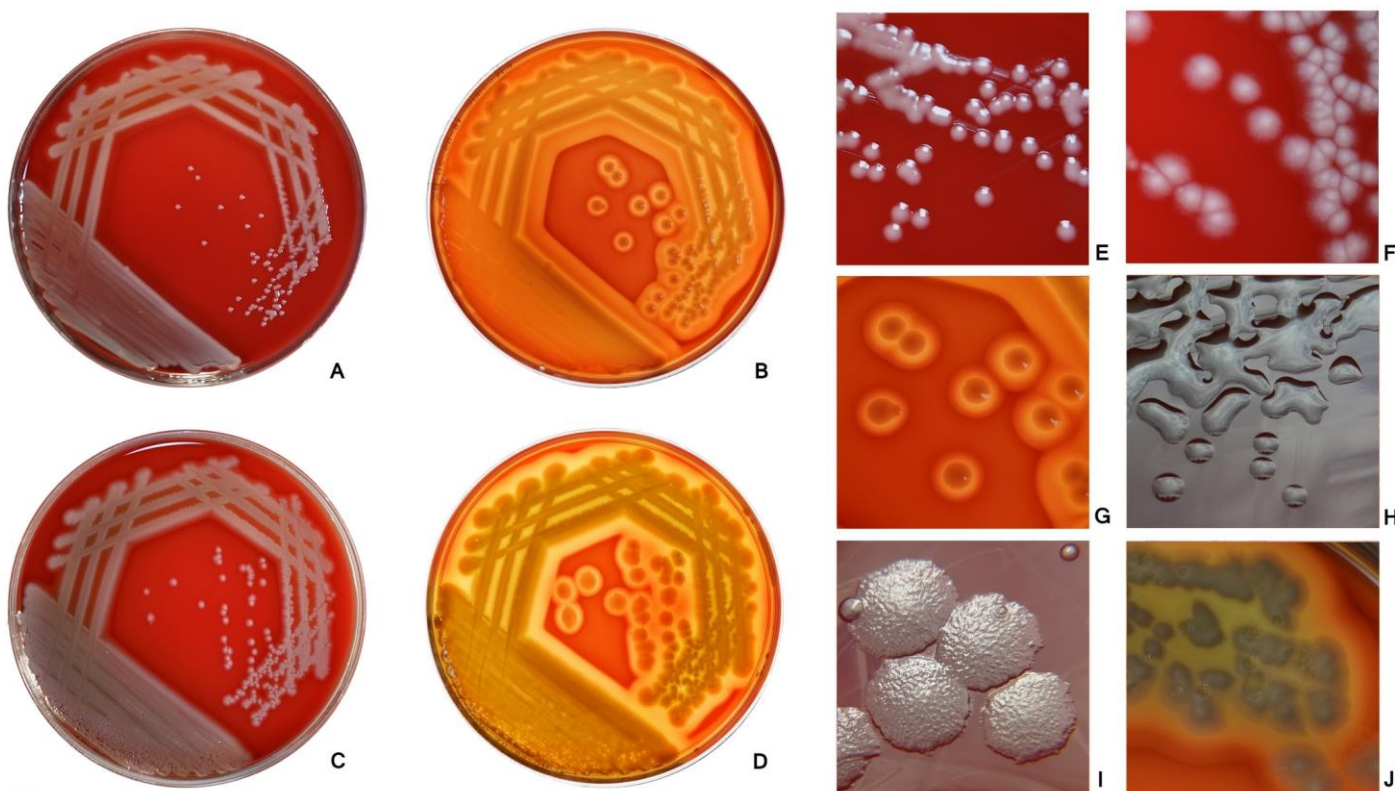
● عوامل بیماریزای جانوری

گونه های عفونی شامل *P. aeruginosa*، *P. plecoglossicida* و *P. oryzihabitans* هستند. *P. aeruginosa* در محیط های بیمارستانی رشد می کند و مشکل ویژه ای در این محیط است، زیرا دومین عفونت شایع در بیماران بستری در بیمارستان است (عفونت های بیمارستانی).^[۲۵] این پاتوژن ممکن است تا حدی به دلیل پروتئین های ترشح شده از *P. aeruginosa* باشد. این باکتری دارای طیف وسیعی از سیستم های ترشحی است که پروتئین های متعدد مربوط به پاتوژن سویه های بالینی را صادر می کند.^[۲۶] به طرز جالبی، چندین ژن دخیل در پاتوژن *P. aeruginosa* مانند: Acp1, PlcB, CntM, CntL, EsrC, Tse3, Tse1, SrfA, MucE، گروه اصلی هستند،^[۱۳] به این معنی که آنها توسط اکثریت قریب به اتفاق سویه های *P. aeruginosa* مشترک هستند، اما در سایر *Pseudomonad* ها وجود ندارند.

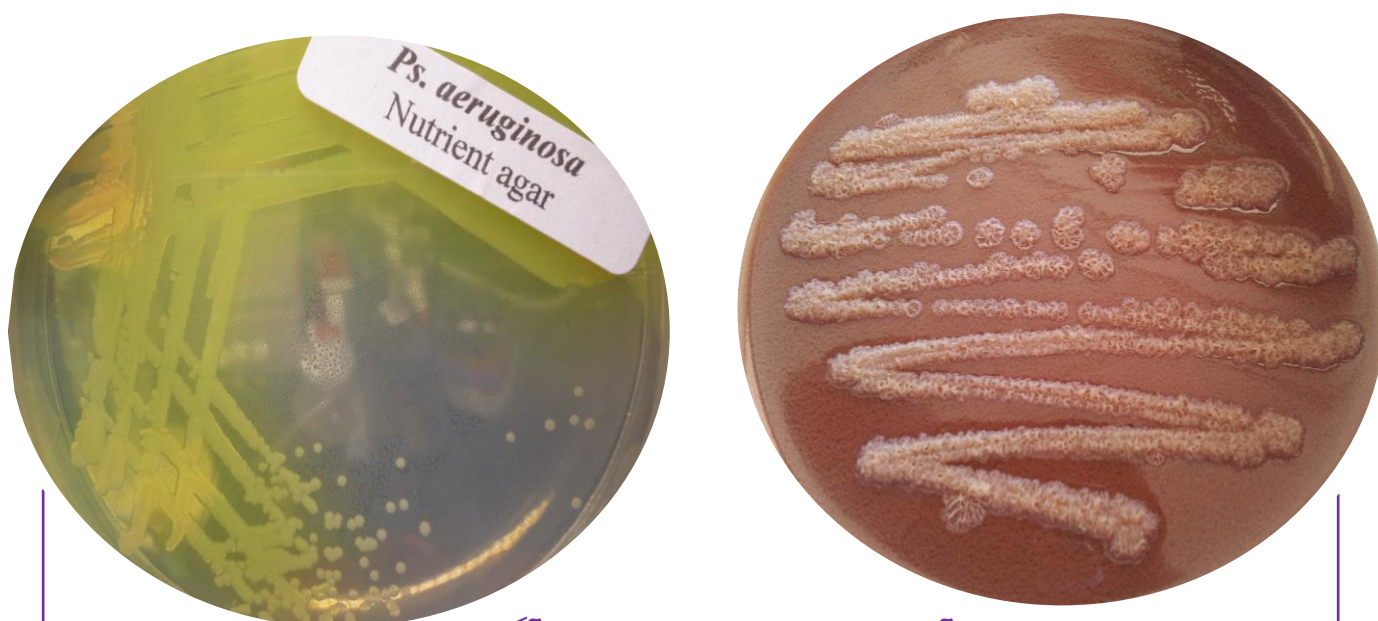
سودوموناس آئروژینوزا (*Pseudomonas aeruginosa*)

سودوموناس آئروژینوزا به طور وسیعی در طبیعت وجود داشته و به طور شایعی در محیط های مرطوب بیمارستان ها یافت می شود. سودوموناس آئروژینوزا با اینکه بخشی از میکروبیوم نرمال انسانی نیست، قادر به کلونیزاسیون بخش های مختلف بدن (مثل غشاهای مخاطی، مجاری تنفسی و مجاری گوارشی) می باشد. این باکتری سبب ایجاد بیماری در انسان، به خصوص در افراد با ایمنی تضعیف شده و تغییر یافته (مثل نوتروپنی، شیمی درمانی و زخم های سوختگی) می شود. اکتساب ارگانیزم و عفونت متعاقب آن می تواند اندوژن یا اگزوژن باشد. عفونت اندوژن بعد از کلونیزاسیون (مثل باکتری می بعد از کلونیزاسیون در مجاری گوارشی) اتفاق می افتد. عفونت اگزوژن معمولاً از یک مخزن محیطی از طریق یک راه ورودی حساس (مثل عفونت های زخم سوختگی، فولیکولیت های وان گرم) اتفاق می افتد.

سودوموناس آئروژینوزا در کشت، کلنی‌های مختلفی تولید می‌کند. این باکتری اشکال مختلف کلنی را در محیط کشت ایجاد می‌کند که ممکن است خصوصیات بیوشیمیایی و فعالیت‌های آنزیمی متفاوت و الگوی حساسیت ضد میکروبی مختلفی داشته باشند. گاهی مشخص نیست که کلنی‌های ایجاد شده مربوط به سویه‌های مختلف سودوموناس آئروژینوزا است یا انواع مختلف یک سویه است. کشت‌های مربوط به بیماران فیروز کیستیک (cystic fibrosis; CF)، (یک اگزوپلی‌ساکارید)، کلنی‌ها موکوئید تولید می‌کنند. در بیماران فیروز کیستیک (cystic fibrosis; CF)، اگزوپلی‌ساکارید تولید شده بستری برای ارگانیسم فراهم می‌کند که در داخل بیوفیلم زندگی کند.



- کشت سودوموناس آئروژینوزا روی محیط بلاد آگار



• کشت سودوموناس آئروژینوزا روی محیط شکلات آگار

• کشت سودوموناس آئروژینوزا روی محیط نوترینت آگار

خصوصیات رشد

سودوموناس آئروژینوزا در دمای ۳۷ الی ۴۲ درجه سانتی‌گراد به خوبی رشد می‌کند. توانایی رشد این ارگانیسم در ۴۲ درجه سانتی‌گراد موجب تمایز این باکتری از سایر گونه‌های سودوموناس مولد پیگمان‌های فلئورسنتی می‌گردد. سودوموناس آئروژینوزا همانند همه سودوموناس‌ها، کربوهیدرات‌ها را تخمیر نمی‌کند، اما برخی سویه‌ها گلوکز را اکسید می‌کنند. شناسایی این ارگانیسم براساس مورفولوژی کلنی، حضور پیگمان‌های مشخص، تست اکسیداز مثبت و رشد در ۴۲ درجه سانتی‌گراد صورت می‌گیرد. افتراق سودوموناس آئروژینوزا از سایر سودوموناس‌ها، براساس فعالیت‌های بیوشیمیایی صورت می‌گیرد که مستلزم انجام تست‌های تشخیصی با انواعی از سوستراهاست.

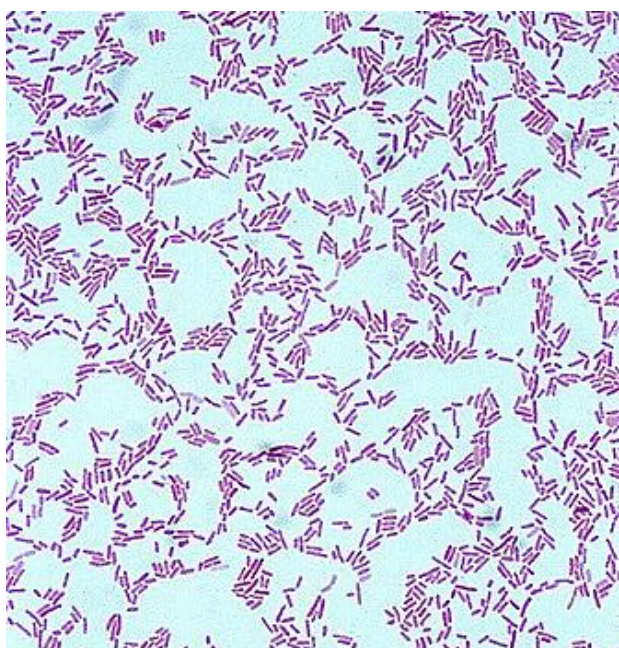
ساختار آنتی ژنی و توکسین‌ها

سودوموناس‌ها و به خصوص سودوموناس آئروژینوزا طیف وسیعی از فاکتورهای ویروالانس از جمله آدهزین (adhesin)‌ها، آنزیم‌ها و سموم را تولید می‌کنند. پیلی (فیمریه) این باکتری‌ها که از سطح سلول بیرون زده است، موجب اتصال باکتری به سلول‌های اپی‌تلیال میزبان می‌گردد. آگزوپلی‌ساکاریدی تحت عنوان آلژینات باکتری مسئول ایجاد کلنی‌های موکونید در کشت‌هایی است که از بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک جدا می‌شود؛ لیپوپلی‌ساکاریدی که در ایمونوتیپ‌های مختلف وجود دارد، مسئول خصوصیات اندوتوکسیک این ارگانیسم می‌باشد. سودوموناس آئروژینوزا را می‌توان توسط ایمونوتیپ لیپوپلی‌ساکاریدی و حساسیت پیوسین (باکتریوسین) تیپ‌بندی کرد. اغلب ایزوله‌های سودوموناس آئروژینوزا که از عفونت‌های بالینی جدا می‌شوند، آنزیم‌های خارج سلولی نظیر الاستاز، پروتئاز و دو نوع همولیزین شامل یک فسفولیپاز C حساس به حرارت و یک گلیکولپید مقاوم به حرارت تولید می‌کنند.

علاوه بر این، پیوسیائین تولید شده توسط سودوموناس آئروژینوزا مسئول تولید هیدروژن پراکسید و سوپراکسید است و آزادسازی اینترلوکین-۸ (IL-8) را تحریک می‌کند. افزایش تولید اینترلوکین-۸ به عنوان جاذب نوتروفیل‌ها عمل می‌کند. پیگمان دیگر، پیووردین به عنوان یک سایدرופور عمل می‌کند که به آهن متصل می‌شود.

بسیاری از سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا، آگزوتوکسین A تولید می‌کنند، این توکسین زمانی که به شکل خالص تزریق شود، موجب نکرور بافتی و خصوصیات کشندگی در حیوانات می‌گردد. این توکسین با مکانیسمی مشابه توکسین دیفتری مانع سنتز پروتئین می‌شود، اما ساختار این دو توکسین متفاوت است. در سرم برخی از افراد خصوصاً بیمارانی که از عفونت‌های شدید سودوموناس آئروژینوزا بهبودی یافته‌اند، آنتی توکسین بر علیه آگزوتوکسین A یافت می‌شود.

سودوموناس آئروژینوزا چهار توکسین ترشحی تیپ III تولید می‌کند که یا موجب مرگ سلول می‌شود و یا با پاسخ ایمنی میزبان به عفونت مداخله می‌نماید. آگزوانزیم S و آگزوانزیم T، آنزیم‌هایی دو عملکردی با فعالیت GTPase و ADP ریبوزیل ترانسفرازی می‌باشند؛ آگزوانزیم U یک فسفولیپاز است و آگزوانزیم Y یک آدنیلات سیکلاز می‌باشد.

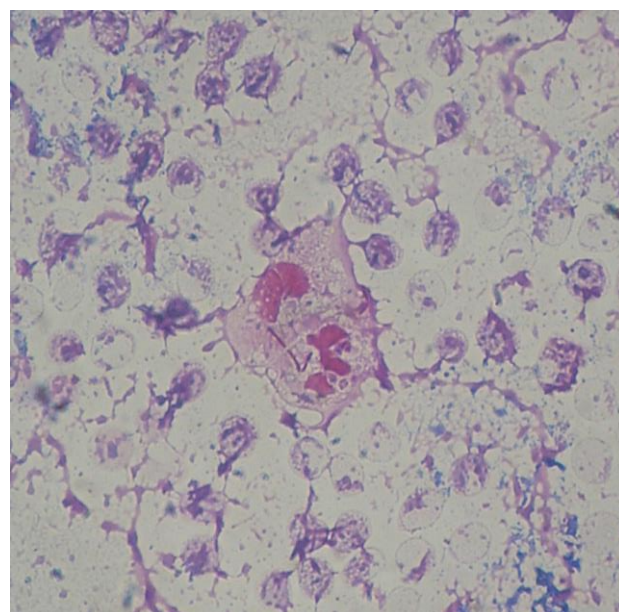


- رنگ آمیزی گرم سودوموناس آئروژینوزا

بیماری‌زایی

سودوموناس آئروژینوزا تنها زمانی بیماری‌زاست که در نواحی که دفاع طبیعی ندارند (نظیر مکان‌هایی که پوست و غشاهای مخاطی آسیب دیده‌اند) (مثلاً در مورد زخم‌های سوختگی)، استفاده از لوله‌های داخل وریدی و کاهش سلول‌های پلی‌مورفونوکلر در شیمی درمانی سرطان)، وارد شود. باکتری‌ها به پوست و غشاهای مخاطی چسبیده و کلونیزه شده، به طور موضعی تهاجم کرده و بیماری سیستمیک ایجاد می‌کنند. این روند بیماری توسط عواملی نظیر پیلی، آنزیم‌ها و توکسین‌ها ایجاد می‌شود. لیپوپلی‌ساکارید نقش مستقیمی در ایجاد تب، شوک، کاهش ادرار (اولیگوری)، لکوسیتوز و لکوپنی، انعقاد داخل عروقی منتشر و سندرم دیسترس تنفسی دارد. تمایل به تشکیل بیوفیلم در داخل لوله سوندها (کاتترها) و در ریه بیماران سیستمیک فیبروزیس توسط سودوموناس آئروژینوزا، بیشتر با بیماری‌زایی این ارگانیسم در ارتباط است.

سودوموناس آئروژینوزا و سایر سودوموناس‌ها نسبت به بسیاری از عوامل ضد میکروبی مقاوم بوده، لذا زمانی که میکروبیوتای طبیعی بدن سرکوب شود، غلبه یافته و اهمیت پیدا می‌کنند.

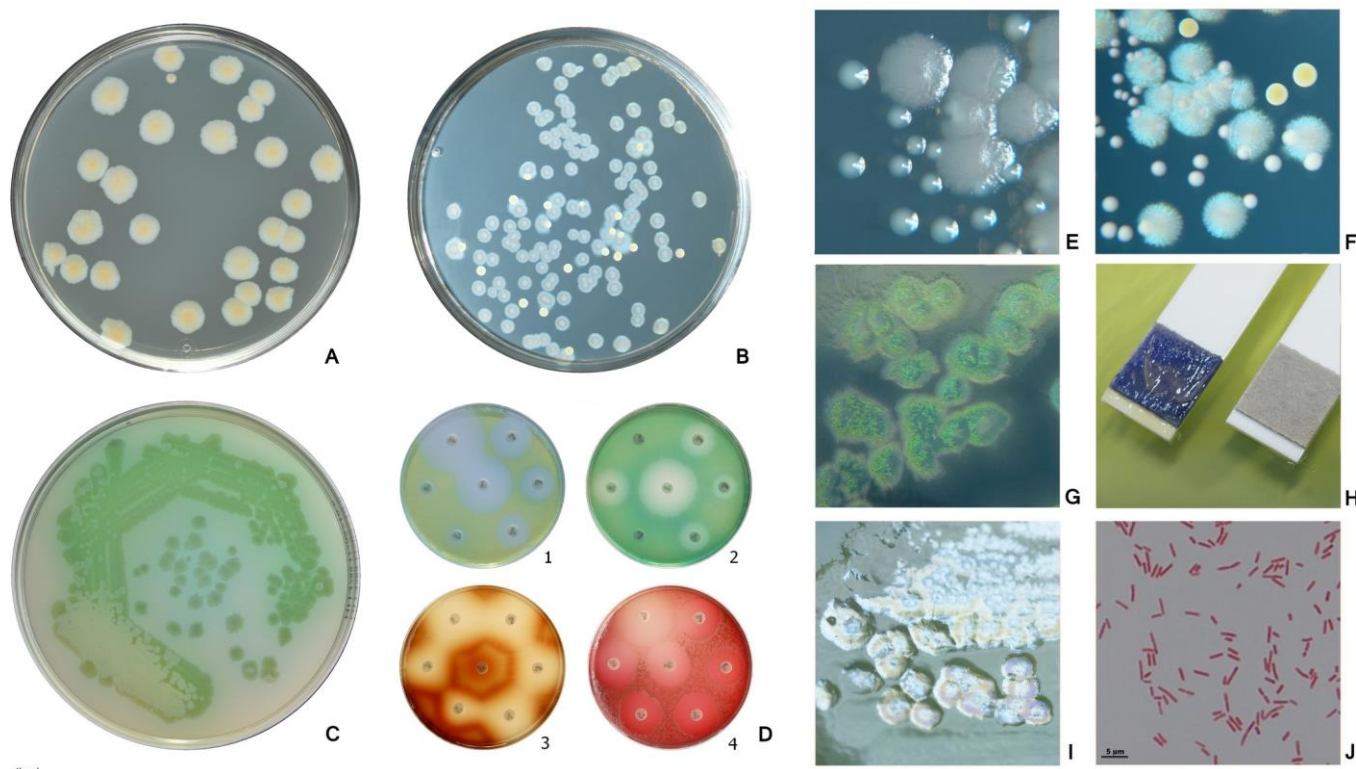


یافته‌های بالینی

سودوموناس آئروژینوزا عامل عفونت‌های زخم و سوختگی‌هاست که موجب ایجاد چرک سبز-آبی می‌شود. این باکتری هنگام کشیدن مایع نخاعی یا طی اعمال جراحی مغزی عامل مننژیت است و عاملی در عفونت‌های ادراری می‌باشد که توسط سوندهای ادراری، محلول‌های شستشو و دستگاه‌های تشخیصی در مجاری ادرار وارد می‌شود. درگیری دستگاه تنفسی خصوصاً در نتیجه رسپیراتورهای آلوده ایجاد شده و موجب پنومونی نکروز دهنده می‌شود. سودوموناس آئروژینوزا در بیماران سیستمیک فیبروزیس، پنومونی مزمن ایجاد می‌نماید و در مرگ و میر این بیماران نقش بسزایی دارد. اغلب، باکتری در عفونت‌های خفیف گوش خارجی در شناگران نیز یافت می‌شود. همچنین این باکتری در بیماران دیابتی موجب عفونت تهاجمی و بدخیم گوش خارجی می‌شود. عمدتاً بعد از جراحات بافتی یا اعمال جراحی، باکتری ممکن است موجب عفونت چشم و به دنبال آن تحریک بافت‌های چشم گردد. در نوزادان یا افراد ناتوان، سودوموناس آئروژینوزا ممکن است با تهاجم به خون، موجب سپتی‌سمی کشنده شود. این حالت بیشتر در بیماران مبتلا به لوسمی یا لنفوما که داروهای ضد سرطانی دریافت می‌کنند یا تحت اشعه درمانی هستند و یا در بیماران با سوختگی شدید دیده می‌شود. در اغلب عفونت‌های ایجاد شده توسط سودوموناس آئروژینوزا علائم بیماری به صورت غیر اختصاصی بوده و به ارگان درگیر بستگی دارد. گاهی، وردوگلوبین (محصول شکسته شدن هموگلوبین) یا پیگمان فلورسنت را می‌توان در زخم‌ها، سوختگی‌ها و یا ادرار افراد با دستگاه (فلورسانس اولتراویله) تشخیص داد. غالباً نکروز خونریزی دهنده پوست در سپتی‌سمی‌های ناشی از سودوموناس آئروژینوزا ایجاد می‌شود، به این زخم‌های پوستی اصطلاحاً اکتیما گانگرنوزوم (ecthyma gangrenosum) گویند. این زخم‌ها به وسیله اریتم احاطه شده و غالباً چرکی نیست.

- hagocytosis of *P. aeruginosa* by neutrophil in patient with bloodstream infection (Gram stain)

در نمونه‌های ضایعات اریتمی می‌توان با رنگ آمیزی گرم سودوموناس آئروژینوزا را مشاهده کرد و کشت نیز در این موارد مثبت است. بروز اکتیما گانگرنوزوم به دنبال باکتری‌می به وسیله عواملی غیر از سودوموناس آئروژینوزا، غیر معمول است. فرمی از فولیکولیت مرتبط با لوله‌های کلرزنی در آب‌های گرم در استخرهای شنا در افراد عادی دیده می‌شود.



تست‌های تشخیص آزمایشگاهی

الف) نمونه‌ها

از ضایعات پوستی، چرک، ادرار، خون، مایع نخاعی، خلط و سایر موارد، بسته به نوع عفونت، برداشت می‌شود.

ب) اسمیرها

در اغلب موارد، باسیل‌های گرم منفی در اسمیرها دیده می‌شود. در این موارد خصوصیات مورفولوژی خاصی که بتواند موجب افتراق سودوموناس‌ها در باسیل‌های روده‌ای و سایر باسیل‌های گرم منفی نمی‌گردد.

ج) کشت

نمونه‌ها در محیط‌های آگار خوندار و محیط‌های افتراقی که به طور معمول برای باسیل‌های گرم منفی روده‌ای استفاده می‌شود، کشت داده می‌شود.

سودوموناس‌ها به راحتی بر روی اغلب این محیط‌ها رشد می‌کنند، اما ممکن است رشد این باکتری‌ها نسبت به باکتری‌های روده‌ای آهسته‌تر باشد، سودوموناس آئروژینوزا کربوهیدرات‌ها از جمله لاکتوز را تخمیر نکرده و به راحتی از باکتری‌های تخمیرکننده لاکتوز افتراق داده می‌شود. کشت، تست اختصاصی برای تشخیص عفونت سودوموناس آئروژینوزا است. با این حال شناسایی قطعی و همچنین تمایز و تشخیص از سایر سودوموناس‌ها نیازمند یک سری تست‌های بیوشیمیایی است. کتابچه راهنمای مختلف و همچنین سیستم‌های ارزیابی تجاری اتوماتیک موجود هستند. در سال‌های اخیر نشان داده شده است که طیف سنجی جرمی MALDI-TOF به طور قابل اطمینانی سودوموناس‌های مختلف فلورسنت و غیرفلورسنت را شناسایی می‌کند.

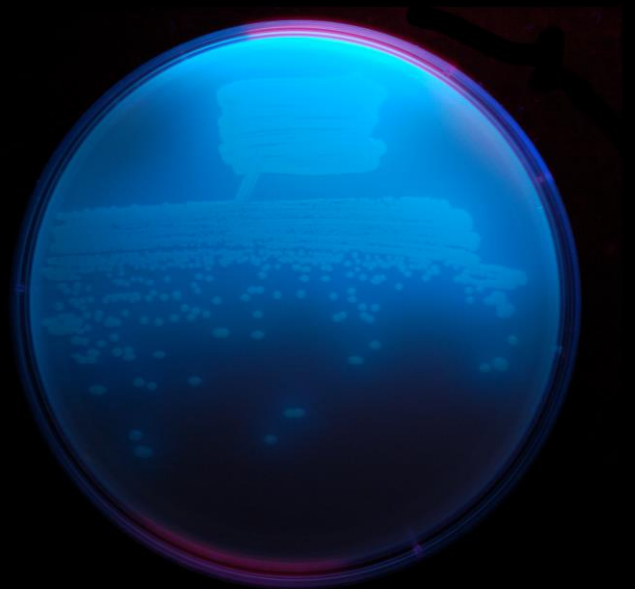
درمان

به طور سنتی درمان عفونت‌های سودوموناس آئروژینوزا با یک آنتی بیوتیک توصیه نشده است؛ درمان ترکیبی ضد میکروبی معمولاً برای درمان موفق عفونت‌های مهم، مورد نیاز است. دو دلیل برای اینکه چرا درمان ضد میکروبی عفونت‌های جدی سودوموناس آئروژینوزا با چالش روبرو است وجود دارد: بیماران دچار عفونت‌های سودوموناس آئروژینوزا معمولاً ایمنی سرکوب شده دارند و همچنین ارگانیزم غالباً مقاوم به چندین کلاس متفاوت از داروهای ضد میکروبی می‌باشد. یک پنی‌سیلین وسیع الطیف مثل پئیراسیلین که علیه سودوموناس آئروژینوزا فعال است، معمولاً در ترکیب با یک آمینوگلیکوزید، معمولاً توبرامایسین، مورد استفاده قرار می‌گیرد. سایر داروهای مؤثر علیه سودوموناس آئروژینوزا شامل آرترون‌ام، کارباپنم‌هایی چون ایمی‌پنم یا مروپنم و فلوتوروکینولون‌هایی مثل سیپروفلوکساسین می‌باشند. از سفالوسپورین‌ها، سفتازیدیم، سفوپرازون و سفپیم علیه سودوموناس آئروژینوزا مؤثر هستند؛ سفتازیدیم معمولاً با یک آمینوگلیکوزید در درمان اولیه عفونت‌های سودوموناس آئروژینوزا به خصوص در بیماران نوتروپنی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

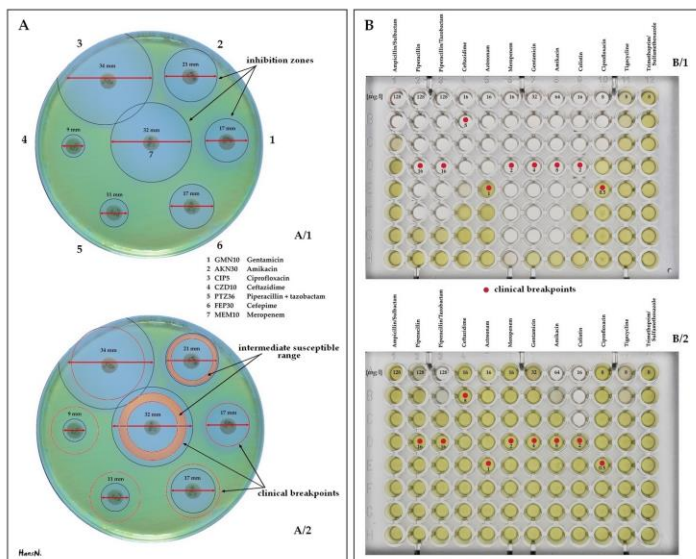
سودوموناس آئروژینوزا به طور ذاتی به بسیاری از مواد ضد میکروبی مقاوم است و می‌تواند مقاومت مضاعفی به سایر مواد ضد میکروبی از طریق انتقال افقی ژن و یا جهش کسب کند. مکانیسم‌های مسئول مقاومت ذاتی شامل افلاکس پمپ‌های چند دارویی متنوع (مثل افلاکس پمپ‌های مؤثر بر بتالاکتام‌ها، فلوتوروکینولون‌ها، ماکرولیدها و سایر آنتی بیوتیک‌ها)، و همچنین یک بتالاکتاماز AmpC کروموزومی القایی (مقاوم به آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین، آموکسی‌سیلین-کلاولانات، سفالوسپورین‌ها، نسل اول و دوم و سفتریاکسون و سفتازیدیم) می‌باشد.



The bacterium *Pseudomonas fluorescens* streaked to single colonies on Tryptone-Yeast Extract (TY) agar and visualized under white light



The bacterium *Pseudomonas fluorescens* streaked to single colonies on Tryptone-Yeast Extract (TY) agar and visualized under ultraviolet light



Examples of antibiotic susceptibility testing of *P. aeruginosa*

برای اهداف اپیدمیولوژیکی، می‌توان سویه‌ها را به وسیله روش‌های تیپ بندی مولکولی، تیپ بندی نمود. این تکنیک‌ها به خصوص در مطالعات شیوع مفید هستند.^[۲۷]

• عوامل بیماری‌زای گیاهی

P. syringae یک عامل بیماری‌زای گیاهی است. این به عنوان بیش از ۵۰ پاتووار (pathovar) مختلف وجود دارد که بسیاری از آنها درجه بالایی از ویژگی گیاه میزبان را نشان می‌دهند. بسیاری دیگر از گونه‌های سودوموناس می‌توانند به عنوان عوامل بیماری‌زای گیاهی عمل کنند، به ویژه همه اعضای زیر گروه *P. syringae*، اما *P. syringae* گسترده‌ترین و بهترین مورد مطالعه است.

A pathovar is a bacterial strain or set of strains with the same or similar characteristics, that is differentiated at infrasubspecific level from other strains of the same species or subspecies on the basis of distinctive pathogenicity to one or more plant hosts.

الگوهای مقاومت و حساسیت سودوموناس آئروژینوزا از نظر جغرافیایی متغیر است و بررسی حساسیت ضد میکروبی (AST) به طور روتین باید برای انتخاب درمان ضد میکروبی و برنامه نظارتی آنتی بیوتیکی بیمارستان انجام گردد. مقاومت به چند دارو نیز یک مسئله مهم در کنترل عفونت‌های سودوموناس آئروژینوزا کسب شده از بیمارستان به علت اکتساب بتالاکتامازهای کروموزومی، بتالاکتامازهای وسیع الطیف، کارباپنمازها و جهش‌های کانال پورین و افلاکس پمپ‌ها می‌باشد. درصد ایزوله‌های سودوموناس آئروژینوزا که مقاوم به چند دارو هستند به طور قابل توجهی براساس منطقه و کشور متفاوت است (کمتر از ۱ درصد تا بیش از ۵۰ درصد).

اپیدمیولوژی و کنترل

سودوموناس آئروژینوزا عمدتاً یک پاتوژن فرصت طلب بیمارستانی است و روش‌های کنترل آن مشابه سایر پاتوژن‌های بیمارستانی است. براساس اطلاعات به دست آمده از شبکه ملی ایمنی و مراقبت‌های بهداشتی (NHSN)، سودوموناس آئروژینوزا پنجمین پاتوژن دخیل در عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان در ایالات متحده می‌باشد. میزان عفونت به خصوص در بخش ICU و بیمارستان‌های مراقبت حاد طولانی مدت بالاست. از آنجایی که سودوموناس‌ها بیشتر در مکان‌های مرطوب دیده می‌شوند، لذا بایستی توجه خاصی در جهت نظافت سینک‌های دستشویی، حمام‌ها، دوش‌های آب، لوله‌های آب و سایر نقاط مرطوب، مبذول کرد. با این حال با توجه به حضور ارگانیزم در همه جا در محیط بیمارستان، همه تلاش‌ها برای محدود کردن حضور آن، به طور کاربردی غیر مؤثر است. پس به جای آن معیارهای پیشگیری و کنترل عفونت باید بر جلوگیری از آلودگی تجهیزات پزشکی، آلودگی متقاطع بالقوه بین بیماران و انتخاب دستورالعمل‌های مناسب درمان آنتی بیوتیکی برای جلوگیری از ظهور مقاومت دارویی، تمرکز کنند.

نقش‌های مفید گونه‌های *Pseudomonas* در صنایع

سودوموناس آئروژینوزا در صنایع مختلف صنعتی و تجاری در سراسر جهان کاربردهای مفیدی دارد. اینها شامل تخریب پسماند، پالایشگاه‌های نفت، محصولات نساجی، کشاورزی، تخمیر کاغذ، معدن و صنایع انفجاری است. آنها همچنین می‌توانند در پاک کننده‌ها و چربی گیرهای تجاری و خانگی، افزودنی‌های سپتیک تانک (septic tank additives)، محصولات نظافت کننده عمومی و محصولات کنترل بو استفاده شوند.

سویه‌های *Pseudomonas aeruginosa* مشخص شده است که نقش مهمی در صنایع در تولید ترکیبات مختلف دارند؛ مانند:

وانیلین (Vanillin)

رامنولیپیدها (Rhamnolipids)

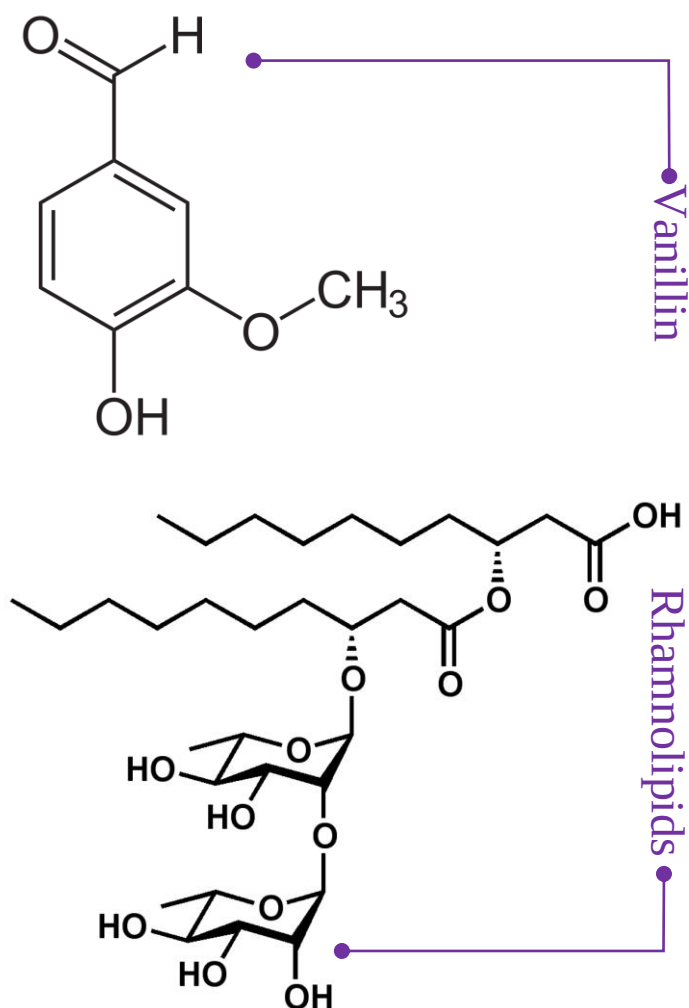
پروتئاز (Protease)

لیپاز (Lipase)

رنگدانه های زیستی (Biopigments) و ...

الف) سنتز وانیلین توسط *Pseudomonas aeruginosa* برای کاربردهای صنعتی

این، یکی از مهمترین اجزای طعم دهنده‌های طبیعی است. وانیلین به طور گسترده‌ای در صنایع غذایی، آرایشی و دارویی استفاده می‌شود. تحقیقات اخیر تولید وانیلین را از طریق تبدیل میکروبی با استفاده از ایزوژنول (isoeugenol) به عنوان پیش‌ساز توسط سویه جدیدی از *Pseudomonas aeruginosa* ISPC₂ جدا شده از خاک گزارش کرده است.



ب) رامنولیپیدهای *Pseudomonas aeruginosa* برای کاربردهای صنعتی

رامنولیپیدها یک دسته از گلیکولیپیدها هستند که توسط *Pseudomonas aeruginosa* و در بین سایر ارگانیسم‌ها تولید می‌شوند. آنها دارای یک گروه سر گلیکوزیل (glycosyl)، در این مورد یک گروه رامنوز (rhamnose)، و یک دم اسید چرب 3-(hydroxyalkanoyloxy) alkanolic acid (HAA)، مانند 3-hydroxydecanoic acid هستند. در حال حاضر، رامنولیپیدهای تولید شده توسط *Pseudomonas aeruginosa* ضروری‌ترین طبقه از بیوسورفکتانت‌ها هستند، زیرا آژانس حفاظت از محیط زیست ایالات متحده اجازه استفاده از آنها در محصولات غذایی و سایر کاربردهای صنعتی را داده است.

ترکیبات فنازین دارای ارزش بیوتکنولوژیکی خوبی هستند. جدا از کاربردهای احتمالی آنها به عنوان رنگدانه‌های زیستی و عوامل رنگ آمیزی، آنها همچنین از نظر شیمیایی به عنوان عوامل اکسیداسیون و کاهش اکسیداسیون موثر عمل می‌کنند و می‌توانند دارای پتانسیل‌های ضد میکروبی باشند.

مشارکت *Pseudomonas aeruginosa*

در محیط زیست

تنوع وسیعی از مواد شیمیایی مصنوعی در نتیجه فعالیت‌های صنعتی، کاربردهای کشاورزی و مصارف خانگی وارد اکوسیستم شده است که منجر به آلودگی محیط زیست می‌شود. علاوه بر این، مهم است که بیان کنیم آلودگی محیط زیست زمانی اتفاق می‌افتد که آلاینده‌ها محیط اطراف را آلوده می‌کنند و تغییراتی را ایجاد می‌کنند که بر زندگی عادی ما تأثیر منفی می‌گذارد. این امر منجر به ترکیب مواد ناخواسته در خاک و آب‌ها به دلیل فعالیت‌های انسانی می‌شود. این آلاینده‌ها در نتیجه نشت روغن، علف‌کش‌ها و آفت‌کش‌ها هستند. استفاده از علف‌کش‌ها و آفت‌کش‌ها در اکوسیستم خاک منجر به جذب ترکیبات نیتروژن در خاک می‌شود. در پاسخ به این، مواد مغذی ممکن است در خاک موجود باشد اما در دسترس گیاهان نباشد.

ج) کاربرد صنعتی پروتئازهای

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa برای تولید آنزیم (پروتئازها) با شماره کمیسیون آنزیم (EC 3.4.21-24 and 3.4.99; peptidyl 3.4.21-24 and 3.4.99; peptidyl peptide hydrolases) که در صنایعی که اسیدهای آمینه را از طریق افزودن آب در پیوندهای پپتیدی تجزیه می‌کنند و سنتز پپتیدها را در حلال‌های آلی و در حلال‌های با محتوای کم آب کاتالیز می‌کنند، کاربرد دارد، شناخته می‌شوند. آنزیم‌های پروتئولیتیک تا حد زیادی در همه موجودات زنده یافت می‌شوند و برای رشد سلول‌ها و تمایز سلولی ضروری هستند. *Pseudomonas aeruginosa* پروتئاز خارج سلولی را با استفاده از مالتوز به عنوان منبع اصلی کربن برای تولید، ترشح می‌کند که حداکثر فعالیت پروتئاز را در $\text{pH} = 9.5$ ، دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و زمان انکوباسیون ۴۸ ساعت دارد.

د) لیپاز *Pseudomonas aeruginosa*

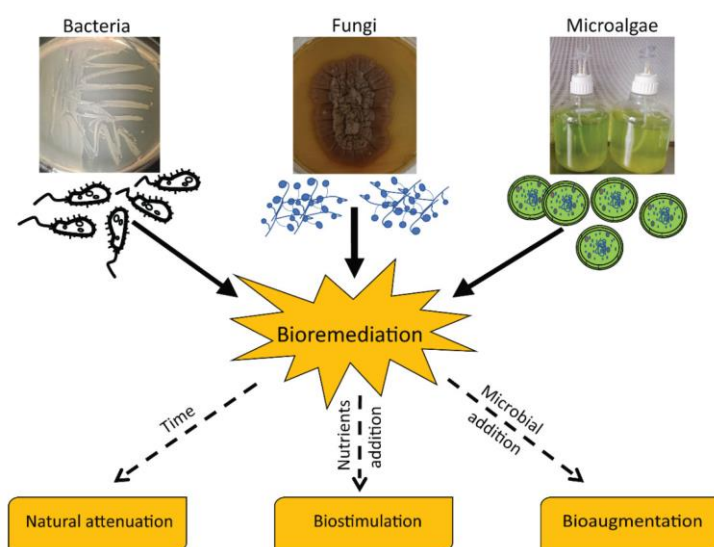
برای کاربردهای صنعتی

لیپازها، هیدرولازهای گلیسرول استر (EC 3.1.1.3) هستند که پیوندهای استری گلیسیریدها را در سطح آب و روغن هیدرولیز می‌کنند. تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که سودوموناس آئروژینوزا یکی از بهترین تولیدکنندگان آنزیم لیپاز است که با توجه به کاربرد آنها در بخش‌ها و صنایع مختلف، پتانسیل بالایی از خود نشان داده است. اهمیت تولید لیپاز میکروبی در دهه‌های اخیر افزایش یافته است.

ه) رنگدانه‌های زیستی *Pseudomonas aeruginosa*

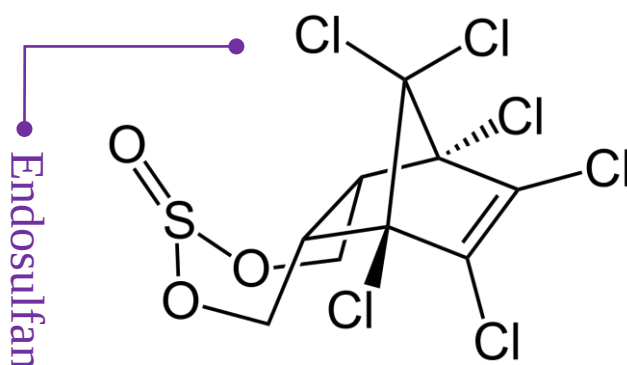
برای کاربردهای صنعتی

تولید رنگدانه‌ها توسط سویه‌های *Pseudomonas aeruginosa* به عنوان یک ناحیه تحقیقاتی در طول سال‌ها توسط محققان مختلف پیشرفت کرده است. انواع رنگدانه‌های تولید شده توسط *Pseudomonas aeruginosa* تا حد زیادی تحت نام شیمیایی فنازین (phenazine) طبقه بندی می‌شوند.



الف) تجزیه بیولوژیکی (Biodegradation) زنبیوتیکها با سویه‌های مختلف *Pseudomonas aeruginosa*

آفت کش‌ها ترکیبات آلی هستند که برای کنترل آفات تولید و مورد استفاده قرار می‌گیرند. آنها تأثیر زیادی بر سلامت انسان دارند و دارای عنصر فعال برای مدیریت و کنترل آفات گیاهی و حشرات موذی هستند. یک آفت کش سیکلودین ارگانیک (organochlorinated cyclodiene pesticide) که عموماً با نام اندوسولفان (endosulfan) شناخته می‌شود و در حال حاضر در سراسر جهان برای کنترل آفات در محصولات غذایی و غیرغذایی مورد استفاده قرار می‌گیرد، در گروه آلاینده‌های آلی پایدار (POP) طبقه بندی شده است. حلالیت اندوسولفان در آب به میزان قابل توجهی پایین است، اما بیش از ۳ تا ۶ ماه در خاک و محیط آب باقی می‌ماند. اندوسولفان فراگیر است و از نظر محیطی پایدار؛ در نتیجه وجود بقایای اندوسولفان را می‌توان در آب‌های سطحی، آبهای زیرزمینی، جو و اجسام آبی مشاهده کرد. هنگامی که این سموم دفع آفات در محیط آزاد می‌شوند، تبدیل به آلاینده می‌شوند و دارای آثار زیست محیطی هستند که نیاز به اصلاح دارند. میکروارگانیسم‌های خاک از جمله سودوموناس که بارها در معرض آفت کش‌ها قرار گرفته‌اند، ممکن است قابلیت‌های جدیدی برای تجزیه چنین مواد شیمیایی ایجاد کنند. مطالعات تحقیقی نشان داده است که فرایند تخریب میکروبی برای سم زدایی از آلودگی آفت کش‌ها می‌تواند به طور موثری برای غلبه بر مشکلات آلودگی مورد استفاده قرار گیرد. سودوموناس آئروژینوزا با استفاده از آفت کش‌ها به عنوان منبع و انرژی کربن، نقش حیاتی در تجزیه و پالایش بیولوژیکی این ترکیبات سمی موجود در خاک و آب دارد.



ب) استفاده از *Pseudomonas aeruginosa* در تجزیه بیولوژیکی و پالایش زیستی هیدروکربن‌های نفتی

محققان از گونه‌های گیاهی برای پالایش زیستی، در فرآیندی که به عنوان گیاه پالایی شناخته می‌شود، استفاده کرده‌اند، اما استفاده از میکروارگانیسم‌ها به عنوان تصفیه بیولوژیکی خاک آلوده به نفت خام هنوز با اثربخشی سیستم‌های پالایی گیاه مرتبط است. این امر در نتیجه این واقعیت است که هنوز میکروارگانیسم‌ها در ریزوسفر گیاهان برای اصلاح موثر خاک از طریق پالایش گیاهی مورد نیاز هستند. این باعث می‌شود که استفاده از میکروارگانیسم‌ها برای اصلاح خاک آلوده به نشت نفت باعث افزایش توجه محققان و ذینفعان در اصلاح خاک آلوده به نفت خام شود. یک مثال خوب از سویه‌های باکتریایی میکروب‌ها که در کارهای گزارش شده برای ترمیم موثر خاک آلوده به نفت خام استفاده می‌شود، *Pseudomonas aeruginosa* است. در تلاش برای تجزیه هیدروکربن‌های نفتی، سودوموناس به طور معمول بیوسورفکتانت آزاد می‌کند که نفت خام را از وزن مولکولی بالا به وزن مولکولی پایین کاهش می‌دهد. این امر باعث می‌شود که باکتری‌ها بتوانند از هیدروکربن نفت استفاده کنند.^[۳۰]

استفاده به عنوان عوامل بیوکنترل

از اواسط دهه ۱۹۸۰، برخی از اعضای جنس *Pseudomonas* روی دانه‌های غلات استفاده می‌شوند یا مستقیماً روی خاک‌ها به عنوان راهی برای جلوگیری از رشد یا ایجاد عوامل بیماری‌زا استفاده می‌شود. این عمل به طور کلی تحت عنوان biocontrol شناخته می‌شود. خواص کنترل بیولوژیکی سویه‌های *P. fluorescens* و *P. protegens* (برای مثال CHA0 یا Pf-5) در حال حاضر به بهترین نحو قابل درک است، اگرچه دقیقاً مشخص نیست که چگونه خواص محرک رشد گیاه *P. fluorescens* به دست می‌آید.

۴) *P. resinovorans*، که می‌تواند کاربازول را تجزیه کند.^[۳۷]

۵) *P. veronii*، که نشان می‌دهد انواع مختلفی از ترکیبات آلی معطر ساده را تخریب می‌کند.^{[۳۸][۳۹]}

۶) *P. putida*، که توانایی تجزیه حلال‌های آلی مانند تولوئن را دارد.^[۴۰] حداقل یک سویه از این باکتری قادر به تبدیل مورفین در محلول آبی به قوی‌تر و تا حدی گران قیمت برای تولید هیدرومرفون دارویی (Dilaudid) است.

۷) سویه KC از *P. stutzeri*، که قادر به تجزیه تتراکلرید کربن است.^[۴۱]

نتیجه گیری

اساساً، گونه‌های *Pseudomonas aeruginosa* به طور گسترده به عنوان عوامل بیماری‌زای بالینی هم در انسان و هم در موارد دامپزشکی دخیل بوده‌اند. علاوه بر این، آنها به عنوان عوامل ایجاد سپسیس زخم، سپتی‌سمی و عفونت‌های بیمارستانی شناخته شده‌اند. با این حال، این فصل ابعاد متفاوتی نسبت به نقش‌های مفید سویه‌های *Pseudomonas aeruginosa* در پزشکی، صنایع و محیط زیست دارد. امید به داشتن محیطی پاک از طریق تجزیه بیولوژیکی زئوبیوتیک‌ها و پالایی زیستی اکوسیستم‌های تحت تاثیر هیدروکربن با استفاده از *Pseudomonas aeruginosa* زیاد است. در صنایع، سودوموناس آئروژینوزا وعده‌های عملی زیادی در مورد تولید محصولات میانی شامل متابولیت‌هایی مانند رامنولپیدها، وانیلین‌ها، لیپازها، رنگدانه‌های زیستی و ... ارائه می‌دهد. به طور معمول، در کشورهای در حال توسعه، بیشتر این مواد از *Pseudomonas aeruginosa* وارد می‌شود و این باعث رشد و توسعه نمی‌گردد. بنابراین، تولید محلی این محصولات واسطه از *Pseudomonas aeruginosa* برای صرفه جویی در ذخایر خارجی و ارتقاء توسعه کافی است.

نظریه‌ها عبارتند از: باکتری‌ها ممکن است مقاومت سیستمیک را در گیاه میزبان ایجاد کنند، بنابراین می‌تواند بهتر در برابر حمله یک عامل بیماری‌زای واقعی مقاومت کند. باکتری‌ها ممکن است از سایر میکروب‌های خاک (بیماری‌زا) پیشی بگیرند، به عنوان مثال توسط سایدروفورها که مزیت رقابتی در جذب آهن دارند. باکتری‌ها ممکن است ترکیبات متضادی با سایر میکروب‌های خاک مانند آنتی بیوتیک‌های تیپ فنازین (phenazine-type) یا سیانید هیدروژن تولید کنند. شواهد تجربی از همه این نظریه‌ها پشتیبانی می‌کند.^[۴۱] سایر گونه‌های قابل توجه *Pseudomonas* با خواص کنترل بیولوژیکی عبارتند از *P. chlororaphis*، که عامل فعال آنتی بیوتیکی از نوع فنازین را در برابر برخی عوامل بیماری‌زای گیاهی قارچی تولید می‌کند^[۴۲] و گونه‌های نزدیک آن *P. aurantiaca*، که 4-diacetylfluoroglucylmethane.di-2 را تولید می‌کند که ترکیبی آنتی بیوتیکی در برابر ارگانسیم‌های گرم مثبت می‌باشد.^[۴۳]

استفاده به عنوان عوامل پالایش زیستی (bioremediation agents)

برخی از اعضای این جنس قادر به متابولیسم آلاینده‌های شیمیایی در محیط هستند و در نتیجه می‌توانند برای پالایش زیستی مورد استفاده قرار گیرند. گونه‌های قابل توجهی که برای استفاده به عنوان عوامل پالایش زیستی مناسب هستند عبارتند از:

۱) *P. alcaligenes*، که می‌تواند هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای آروماتیک را تخریب کند.^[۴۴]

۲) *P. mendocina*، که قادر به تجزیه تولوئن است.^[۴۵]

۳) *P. pseudoalcaligenes*، که قادر است از سیانید به عنوان منبع نیتروژن استفاده کند.^[۴۶]

دانشستنیها

- پیمان نادری فر
- حامد امانی
- ثنا ابراهیمی
- نیوشا محمدی



ساخت سلول‌های بتای پانکراس توسط سلول‌های بنیادی؛ گامی بلند در جهت درمان دیابت

محققان دریافتند که رویکرد آنها برای سلول‌های بنیادی جنینی و القایی قوی، که هر دو از رده‌های سلول بنیادی تأیید شده توسط فدراسیون مشتق شده‌اند، کار می‌کند. به گفته Lian، اثربخشی روش آنها می‌تواند نیاز به سلول‌های بنیادی جنینی انسان را در کارهای آینده کاهش دهد یا از بین ببرد. آنها نتایج خود را ۲۶ اوت در گزارش سلول‌های بنیادی منتشر کردند. Lian گفت: دیابت یک بیماری شدید در ایالات متحده و سراسر جهان است. "سلول‌های ایمنی خود بیمار، توانایی تولید انسولین و تنظیم سطح گلوکز را از بین می‌برد. ما فکر کردیم که سلول‌های بنیادی به طور بالقوه می‌توانند مشکل را حل کنند و به فرد اجازه می‌دهند سطح انسولین و گلوکز خود را دوباره به طور مناسب تنظیم کند." سلول‌های بنیادی می‌توانند از طریق شرایط محیطی یا دخالت‌های آزمایشگاهی به هر نوع سلولی تبدیل شوند. به گفته Lian، این ترفند، یافتن شرایط دقیق برای تحت تأثیر قرار دادن سلول بنیادی برای تبدیل شدن به یک نسخه کاربردی از نوع سلول مورد نظر است.

بدن انسان می‌تواند از نظر ژنتیکی متمایل به حمله به سلول‌های خود باشد و سلول‌های بتا در لوزالمعده را که انسولین می‌سازند و به تبدیل قند به انرژی کمک می‌کند، از بین می‌برد. این اختلال که دیابت نوع ۱ نامیده می‌شود، می‌تواند در هر سنی رخ دهد و اگر با تزریق انسولین یا پمپ انسولین برای متعادل سازی سطح قند بدن کنترل نشود، می‌تواند کشنده باشد. به گفته Xiaojun "Lance" Lian، دانشیار مهندسی پزشکی و زیست‌شناسی در ایالت پن (Penn)، ممکن است گزینه دیگری شخصی‌سازی شده در افق وجود داشته باشد. برای اولین بار، Lian و تیمش سلول‌های بنیادی جنینی انسان را به سلول‌های بتا تبدیل کردند که قادر به تولید انسولین تنها با استفاده از مولکول‌های کوچکی در آزمایشگاه هستند و این فرآیند را کارآمدتر و مقرون به صرفه تر می‌کند. سلول‌های بنیادی می‌توانند از طریق سیگنال‌های موجود در محیط خود به انواع دیگر سلول‌ها تبدیل شوند و برخی از سلول‌های بالغ می‌توانند به سلول‌های بنیادی تبدیل شوند.



Yuqian Jiang et al, Generation of pancreatic progenitors from human pluripotent stem cells by small molecules, Stem Cell Reports (2021) . DOI: 10.1016/j.stemcr.2021.07.021

تراشه جدید مبتنی بر DNA، می‌تواند برای حل مسائل پیچیده ریاضی برنامه ریزی شود

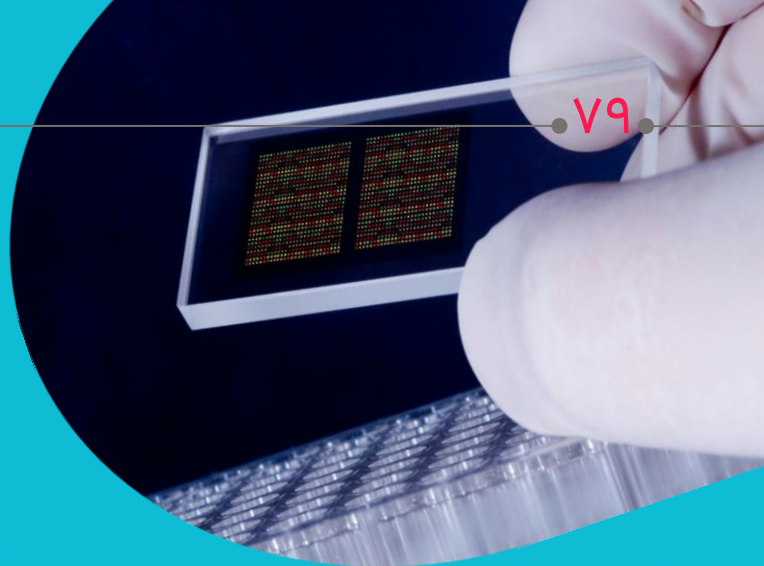
اصطلاح DNA مارپیچ دو رشته‌ای را در بر می‌گیرد که حاوی تمام اطلاعات ژنتیکی ماست. اما واحدهای جداگانه دو رشته آن جفت مولکول هستند که به صورت انتخابی و مکمل با یکدیگر پیوند خورده‌اند. به نظر می‌رسد، می‌توان از این ویژگی جفت شدن برای انجام محاسبات پیچیده ریاضی استفاده کرد و این اساس محاسبه DNA را تشکیل می‌دهد. از آنجا که DNA تنها دو رشته دارد، انجام حتی یک محاسبه ساده، نیاز به چندین واکنش شیمیایی با استفاده از مجموعه‌های مختلف DNA دارد. در اکثر تحقیقات موجود، DNA هر واکنش به صورت دستی، یکی یکی به یک لوله واکنش اضافه می‌شود، که این روند را بسیار سخت می‌کند. تراشه‌های میکروسیالی، که از کانال‌های باریک حک شده بر روی موادی مانند پلاستیک تشکیل شده‌اند، راهی برای خودکارسازی این فرآیند ارائه می‌دهند.

Lian می‌گوید: "اگر بتوانیم سلول‌های بنیادی را به سلول‌های بتا پانکراس تبدیل کنیم و آنها را به بیمار منتقل کنیم، ممکن است دیابت را درمان کنیم." "این یک سوال دشوار است. دانشمندان بیش از ۲۰ سال است که در صدد یافتن راه حل هستند. آزمایشگاه ما متوجه شد که باید رویکرد متفاوتی را اتخاذ کرد."

در تلاش‌های قبلی، به گفته Lian، محققان از عوامل رشد یا گروهی از پروتئین‌ها برای دستکاری سلول‌های بنیادی در انواع مختلف سلول‌ها استفاده کردند. با این حال، عوامل رشد گران و ناپایدار هستند و منجر به یک فرایند تولید پرهزینه و ناکارآمد می‌شوند.

محققان همچنین سلول‌های بتای لوزالمعده را با گلوکز آزمایش کردند. Lian گفت، سلول‌ها بر اساس گلوکز موجود در محیط خود انسولین تولید می‌کنند که عملکرد آنها را نشان می‌دهد. برای جلوگیری از نابودی بدن این بیماران - مشکل اولیه برای افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ - محققان قصد دارند قبل از پیوند سلول‌های بتای مهندسی شده از سلول‌های بنیادی مهندسی شده را با پلیمرهای زیستی مجهز کنند. به گفته Lian، این امر، از سلول‌ها محافظت می‌کند در حالی که به آنها اجازه می‌دهد محیط خود را حس کرده و سطح انسولین مناسب را ایجاد کنند.

Lian گفت: "رویکردمان به ما این امکان را می‌دهد که از یک ماده شیمیایی کم هزینه در دوزهای مختلف برای تولید انواع مختلف سلول‌های واسطه استفاده کنیم، که یکی از آنها می‌تواند به سلول‌های بتای پانکراس تبدیل شود." "ما در حال تلاش برای بهینه سازی این رویکرد و انتقال آن به آزمایشات بالینی هستیم، اما کار سختی را انجام داده‌ایم که هزینه را به میزان قابل توجهی کاهش داده‌ایم. سلول درمانی شگفت انگیز است، اما همه نمی‌توانند از عهده آن برآیند. هدف ما این است که آن را در دسترس قرار دهیم به همه کسانی که به آن نیاز دارند."



چیزی که تراشه طراحی شده را فوق العاده می کند یک سیستم سوپاپ با موتور است که می تواند با استفاده از رایانه شخصی یا تلفن هوشمند کار کند. تراشه و مجموعه نرم افزاری با هم یک واحد پردازش میکروسیال (MPU) را تشکیل می دهند. به لطف سیستم سوپاپ، MPU می تواند مجموعه ای از واکنش ها را برای اجرای ترکیبی از عملیات منطقی به شیوه ای سریع و راحت انجام دهد.

این سیستم دریچه ای منحصر به فرد MPU مبتنی بر DNA قابل برنامه ریزی، راه را برای آبشارهای پیچیده تری از واکنش ها که می توانند عملکردهای گسترده ای را کد کنند، هموار می کند. دکتر Song می گوید: "تحقیقات آینده روی یک راه حل محاسبه کل DNA با الگوریتم های DNA و سیستم های ذخیره DNA متمرکز خواهد شد."

Wonjin Lee et al, Programmable DNA-Based Boolean Logic Microfluidic Processing Unit, ACS Nano (2021). DOI: 10.1021/acsnano.1c02153

به سوی سیستم های رابط مغز و کامپیوتر نسل بعدی

نوع جدیدی از سیستم رابط عصبی که فعالیت صداها حسگر کوچک مغز را هماهنگ می کند، می تواند روزی درک مغز را عمیق کرده و به درمان های پزشکی جدید منجر شود. رابط های مغز و رایانه (BCI) ابزارهای کمکی در حال ظهوری هستند که ممکن است روزی به افراد مبتلا به آسیب مغزی یا نخاعی برای حرکت یا برقراری ارتباط کمک کنند. سیستم های BCI به سنسورهای قابل کاشت بستگی دارد که سیگنال های الکتریکی را در مغز ثبت می کنند و از این سیگنال ها برای هدایت دستگاه های خارجی مانند رایانه یا پروتزهای رباتیک استفاده می کنند. اکثر سیستم های BCI فعلی از یک یا دو سنسور برای نمونه برداری از چند صد نورون استفاده می کنند، اما دانشمندان علوم اعصاب به سیستم هایی علاقه مند هستند که قادر به جمع آوری داده ها از گروه های بزرگتر سلول های مغزی باشند.

اما علیرغم وعده آنها، استفاده از تراشه های میکروسیال برای محاسبه DNA هنوز کشف نشده است. در مقاله ای که اخیراً در ۷ ژوئیه ۲۰۲۱ در ACS Nano منتشر شد، تیمی از دانشمندان دانشگاه ملی اینچئون (INU) کره، یک تراشه میکروسیالی مبتنی بر DNA قابل برنامه ریزی ارائه کردند که توسط رایانه شخصی برای انجام محاسبات DNA قابل کنترل است. دکتر Youngjun Song از INU، که رهبری این مطالعه را بر عهده داشت، گفت: "امید ما این است که CPU های مبتنی بر DNA در آینده جایگزین CPU های الکترونیکی شوند زیرا انرژی کمتری مصرف می کنند که به گرم شدن کره زمین کمک می کند. CPU های مبتنی بر DNA همچنین بستری برای محاسبات پیچیده مانند راه حل های یادگیری عمیق و مدل سازی ریاضی فراهم می کند." دکتر Song و تیمش از پرینت سه بعدی برای ساختن تراشه میکروسیالی خود استفاده کردند که می تواند منطق بولی (Boolean logic) را که یکی از منطق های اساسی برنامه نویسی کامپیوتر است، اجرا کند. منطق بولی نوعی منطق درست یا غلط است که ورودی ها را مقایسه می کند و بسته به نوع عمل یا "دروازه منطقی"، مقدار "درست" یا "نادرست" را بر می گرداند. دروازه منطقی در این آزمایش شامل یک الگوی DNA تک رشته ای سپس DNA های مختلف تک رشته ای به عنوان ورودی مورد استفاده قرار گرفتند. اگر بخشی از DNA ورودی دارای توالی مکمل واتسون-کریک به DNA الگو باشد، برای ایجاد DNA دو رشته ای جفت می شود. خروجی بر اساس اندازه DNA نهایی درست یا غلط در نظر گرفته می شود.



باکتری‌های روده بر رشد مغز تأثیر می‌گذارند

نوزادان نارس در معرض خطر بالای آسیب مغزی هستند. محققان اکنون اهداف احتمالی برای درمان زود هنگام چنین آسیب‌هایی در خارج از مغز را یافته‌اند: باکتری‌های موجود در روده نوزادان نارس ممکن است نقش کلیدی داشته باشند. تیم تحقیقاتی دریافتند که رشد بیش از حد دستگاه گوارش با باکتری *Klebsiella* با افزایش حضور برخی از سلول‌های ایمنی و ایجاد آسیب عصبی در نوزادان نارس مرتبط است.

توسعه اولیه روده، مغز و سیستم ایمنی بدن ارتباط تنگاتنگی با هم دارند. محققان از این امر به عنوان محور روده، ایمنی، مغز یاد می‌کنند. باکتری‌های موجود در روده با سیستم ایمنی بدن همکاری می‌کنند، که به نوبه خود میکروب‌های روده را زیر نظر گرفته و واکنش‌های مناسبی به آنها ایجاد می‌کند. علاوه بر این، روده از طریق عصب واگ (vagus nerve) و همچنین از طریق سیستم ایمنی با مغز در تماس است.

میکروارگانیزم‌های میکروبیوم روده - که مجموعه‌ای حیاتی از صدها گونه باکتری، قارچ، ویروس و سایر میکروب‌هاست - در افراد سالم در تعادل هستند. با این حال، به ویژه در نوزادان نارس، که سیستم ایمنی و میکروبیوم آنها نتوانسته است به طور کامل رشد کند، احتمالاً تغییراتی رخ می‌دهد. این تغییرات ممکن است منجر به تأثیرات منفی بر مغز شود.

در حال حاضر، تیمی از محققان گامی کلیدی در جهت ایجاد یک مفهوم جدید برای سیستم BCI آینده برداشته‌اند؛ یکی که از شبکه‌ای هماهنگ از حسگرهای عصبی میکروسکوپی مستقل و بی‌سیم، هر کدام به اندازه یک دانه نمک، برای ثبت و تحریک فعالیت مغز استفاده می‌کند. این سنسورها که "neurogenins" نامیده می‌شوند، به طور مستقل پالس‌های الکتریکی حاصل از شلیک نورون‌ها را ثبت کرده و سیگنال‌ها را به صورت بی‌سیم به یک قطب مرکزی ارسال می‌کنند، که سیگنال‌ها را هماهنگ و پردازش می‌کند. در تحقیقی که در ۱۲ آگوست در Nature Electronics منتشر شد، تیم تحقیق، استفاده از نزدیک به ۵۰ نوع عصاره عصبی مستقل را برای ثبت فعالیت عصبی در جوندگان نشان داد. به گفته محققان، این نتایج گامی به سوی سیستمی است که روزی می‌تواند ضبط سیگنال‌های مغزی را با جزئیات بی‌سابقه‌ای فعال کند و به بینش جدیدی در مورد نحوه عملکرد مغز و درمان‌های جدید برای افرادی که دچار آسیب مغزی یا نخاعی هستند منجر شود. هدف از این مطالعه جدید نشان دادن این بود که این سیستم می‌تواند سیگنال‌های عصبی را از مغز زنده - در این مورد، مغز جوندگان - ثبت کند. این تیم ۴۸ مغز عصبی را روی قشر مخ حیوان، لایه بیرونی مغز قرار دادند و با موفقیت سیگنال‌های عصبی مرتبط با فعالیت خود به خودی مغز را ثبت کردند. این تیم همچنین توانایی دستگاه‌ها برای تحریک مغز و همچنین ثبت از آن را آزمایش کردند. تحریک با پالس‌های الکتریکی کوچک انجام می‌شود که می‌تواند فعالیت عصبی را فعال کند. محققان امیدوارند این تحریک توسط همان مرکز که ضبط عصبی را هماهنگ می‌کند، هدایت شود و می‌تواند روزی عملکرد مغز از دست رفته در اثر بیماری یا آسیب را بازیابی کند.

Jihun Lee, Vincent Leung, Ah-Hyoung Lee, Jiannan Huang, Peter Asbeck, Patrick P. Mercier, Stephen Shellhammer, Lawrence Larson, Farah Laiwalla, Arto Nurmiikko. Neural recording and stimulation using wireless networks of microimplants. Nature Electronics, 2021; DOI: [10.1038/s41928-021-00631-8](https://doi.org/10.1038/s41928-021-00631-8)



به اعتقاد دانشمندان، جهش در این ژن‌ها باعث می‌شود تومورها بدون کنترل شکوفا شوند. در حال حاضر، تیم Stephen Elledge، محقق موسسه پزشکی Howard Hughes، اقدام جدیدی را برای بسیاری از این ژن‌های معیوب کشف کرده است. Elledge، متخصص ژنتیک در بیمارستان بریگهام و زنان، ۱۶ سپتامبر ۲۰۲۱، در مجله Science گزارش می‌دهد که بیش از ۱۰۰ ژن سرکوب کننده تومور جهش یافته می‌تواند مانع از لکه‌بینی و تخریب سلول‌های بدخیم در سیستم ایمنی بدن شود. او می‌گوید: "شوک این بود که همه این ژن‌ها در مورد دور زدن سیستم ایمنی هستند، در مقابل اینکه می‌گویند "رشد، رشد، رشد!"

دانش متداول پیشنهاد کرده بود که در بیشتر ژن‌های سرکوب کننده تومور، جهش‌ها به سلول‌ها اجازه می‌دهند تا به حالت غیرقابل کنترل درآیند، به طور غیرقابل کنترل رشد کرده و تقسیم شوند. اما این توضیحات خلأهایی داشت. به عنوان مثال، نسخه‌های جهش یافته بسیاری از این ژن‌ها در واقع وقتی در سلول‌های پتری دیش قرار می‌گیرند، باعث رشد گسترده نمی‌شوند و دانشمندان نمی‌توانند توضیح دهند که چرا سیستم ایمنی بدن، که به طور معمول در حمله به سلول‌های غیرطبیعی بسیار ماهر است، برای از بین بردن تومورهای جدید در جوانه بیشتر کار نمی‌کند.

مقاله جدید Elledge پاسخ‌هایی را ارائه می‌دهد. تیم او اثرات ۷۵۰۰ ژن را بررسی کرد، از جمله ژن‌هایی که در سرطان انسان نقش دارند. یک سوم یا بیشتر از آن ژن‌های مرتبط با سرطان، وقتی جهش می‌یابند، مکانیسم‌هایی را ایجاد می‌کنند که سیستم ایمنی را از ریشه‌یابی تومورها، غالباً به روش خاص بافت، منع می‌کند. Bert Vogelstein، محقق HHMI، متخصص ژنتیک سرطان در دانشگاه جان هاپکینز که در این تحقیق شرکت نداشت، می‌گوید: "این نتایج یک رابطه جذاب و غیرمنتظره بین ژن‌های سرکوب کننده تومور و سیستم ایمنی را آشکار می‌کند."

الگوهای موجود در میکروبیوم سرنخ‌هایی برای آسیب مغزی ارائه می‌دهند. David Berry، میکروبیولوژیست و سرپرست گروه تحقیقاتی در مرکز میکروبیولوژی و علوم سیستمی محیطی (CMES) در دانشگاه وین و همچنین مدیر اجرایی تاسیسات مشترک میکروبیوم دانشگاه پزشکی وین و دانشگاه وین می‌افزاید: "در واقع، ما توانسته‌ایم الگوهای خاصی را در میکروبیوم و پاسخ ایمنی شناسایی کنیم که به وضوح با پیشرفت و شدت آسیب مغزی مرتبط است." "بسیار مهم است که چنین الگوهای اغلب قبل از تغییرات در مغز خود را نشان می‌دهند. این نشان می‌دهد که یک بازه زمانی بحرانی است که طی آن ممکن است از بدتر شدن آسیب مغزی نوزادان نارس جلوگیری شود یا حتی مانع بروز آنها شود."

David Seki, Margareta Mayer, Bela Hausmann, Petra Pjevac, Vito Giordano, Katharina Goeral, Lukas Unterasinger, Katrin Klebermaß-Schrehof, Kim De Paepe, Tom Van de Wiele, Andreas Spittler, Gregor Kasprian, Benedikt Warth, Angelika Berger, David Berry, Lukas Wisgrill. Aberrant gut-microbiota-immune-brain axis development in premature neonates with brain damage. *Cell Host & Microbe*, 2021; DOI: [10.1016/j.chom.2021.08.004](https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.08.004)

ترفندهای ژنتیکی غیر منتظره سلول‌های سرطانی برای فرار از سیستم ایمنی بدن

صدها ژن مرتبط با سرطان نقش متفاوتی در ایجاد بیماری نسبت به آنچه دانشمندان تصور می‌کردند، ایفا می‌کنند. ژن‌های موسوم به سرکوب کننده تومور از مدت‌ها قبل مانع از رشد سلول‌ها شده و از گسترش سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کنند.



مطالعه جدید از فناوری جدیدی برای جداسازی پلاسما با استفاده از آهن ربا رونمایی کرد

گروهی از محققان وابسته به UNIST به تازگی از یک بستر جداسازی پلاسمای خون بدون همولیز و بسیار کارآمد رونمایی کرده‌اند. این پیشرفت که در شماره مه ۲۰۲۱ نشریه Small منتشر شد، توسط پروفیسور Joo H. Kang و تیم تحقیقاتی وی در بخش مهندسی پزشکی در UNIST رهبری شد. تیم تحقیقاتی انتظار دارد که این فناوری جدید دقت آزمایشات خونی را که به تازگی افزایش یافته است، تا حد زیادی بهبود بخشد.

در مطالعه خود، تیم تحقیق از دافعه دیامغناطیس سلول‌های خونی برای جداسازی سلول‌های خونی و پلاسمای خون استفاده کرد. هنگامی که نانوذرات اکسید آهن فوق مغناطیسی (SPIONs) به خون کامل اضافه می‌شود، SPIONها پلاسمای خون را به حالت پارامغناطیسی تبدیل می‌کنند و بنابراین، تمام سلول‌های خون توسط آهن ربا دفع می‌شوند. تیم تحقیقاتی پلاسمای بدون همولیز را بدون از دست دادن پروتئین‌های پلاسمایی، پلاکت‌ها و اگزوزوم‌ها جمع‌آوری کردند.

مهندسی CRISPR: Elledge معتقد بود که ژن‌های معیوب سرکوب کننده تومور چیزی بیش از افزایش رشد سلولی انجام می‌دهند. تیم وی با شروع لیستی از ۷۵۰۰ ژن، از CRISPR برای مهندسی هزاران سلول تومور استفاده کردند. هر کدام فاقد نسخه عملکردی یکی از آن ژن‌ها بودند. محققان این سلول‌ها را در دو نوع موش قرار دادند: آنهایی که سیستم ایمنی دارند و آنهایی که فاقد آن هستند. سپس تیم، تومورهای بزرگ شده را مورد مطالعه قرار داد.

تجزیه و تحلیل ژنتیکی نشان داد که کدام ژن‌های جهش یافته در تومورها فراوان هستند و احتمالاً در تشکیل تومور نقش دارند. در موش‌های دارای سیستم ایمنی، ژن‌های معیوب سرکوب کننده تومور به طور مکرر خود را نشان می‌دهند. Elledge می‌گوید: این نشان می‌دهد که این ژن‌ها، حدود ۳۰ درصد از همه ژن‌های سرکوب کننده تومور، با فعال کردن (enabling) تومورها قادر به فرار از سیستم ایمنی هستند.

روش Elledge بسیاری از ژن‌های مختلف را که تومورها می‌توانند جهش کرده و از سیستم دفاعی بدن فرار کنند، آشکار کرد. برای کشف مکانیسم‌های احتمالی ناشی از جهش‌ها، محققان ژنی به نام GNA13 را خنثی کردند. تیم تحقیق نشان داد که جهش در این ژن از سلول‌های سرطانی در برابر سلول‌های T سیستم ایمنی بدن محافظت می‌کند و فضایی امن برای رشد تومور ایجاد می‌کند.

به طور کلی، Elledge امیدوار است یافته‌های وی با کشف ترفندهای جدید و متفاوت تومورها، درهای جدیدی را برای درمان سرطان باز کند. او می‌گوید: "ژن‌های زیادی وجود دارد که اکنون مردم می‌توانند آنها را مطالعه کنند."

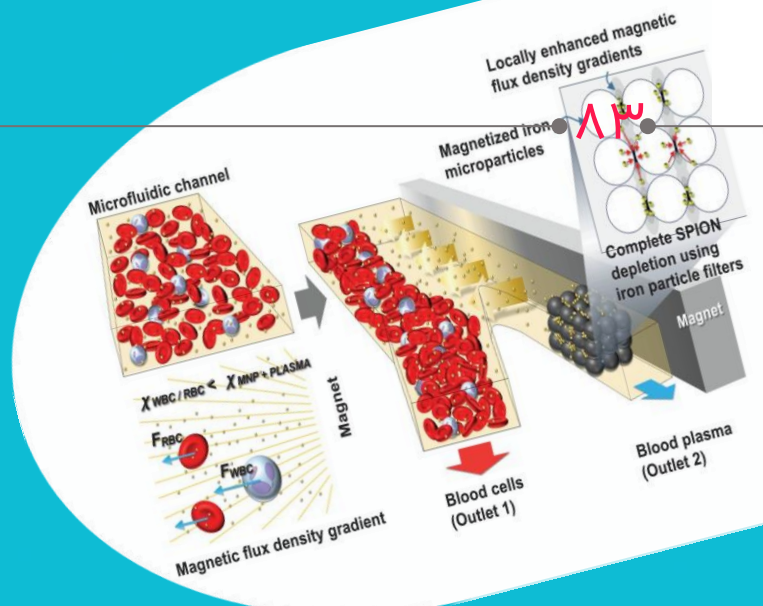
Timothy D. Martin et al., "The adaptive immune system is a major driver of selection for tumor suppressor gene inactivation." Science, 2021. doi: [10.1126/science.abg5784](https://doi.org/10.1126/science.abg5784)

مخچه ممکن است نقش مهمی در تکامل مغز انسان داشته باشد

این مطالعه تغییرات اپیژنتیکی را در DNA مخچه انسان، شامپانزه و میمون مقایسه می‌کند. مخچه؛ قسمتی از مغز که زمانی به دلیل نقش آن در هماهنگی حرکت شناخته می‌شود، دچار تغییرات تکاملی شد که ممکن است به فرهنگ، زبان و ابزار بشر کمک کرده باشد. این یافته جدید در مطالعه Elaine Guevara از دانشگاه دوک و همکارانش، که در ۶ مه در مجله PLOS Genetics منتشر شد، ظاهر می‌شود.

دانشمندان در حال مطالعه چگونگی تکامل توانایی چشمگیری انسان‌ها در تفکر و یادگیری، اغلب بر روی قشر پیش‌پیشانی (prefrontal cortex)، بخشی از مغز که برای عملکردهای اجرایی حیاتی است، مانند استدلال اخلاقی و تصمیم‌گیری متمرکز شده‌اند. اما اخیراً، مخچه به دلیل نقش خود در شناخت انسان مورد توجه بیشتری قرار گرفته است. Guevara و تیمش تکامل مخچه و قشر پیش‌پیشانی را با جستجوی تفاوت‌های مولکولی بین انسان‌ها، شامپانزه‌ها و میمون‌های رزوس ماکاک بررسی کردند. آنها به طور خاص ژنوم دو نوع بافت مغزی را در سه گونه مورد بررسی قرار دادند تا تفاوت‌های اپیژنتیکی را پیدا کنند. اینها تغییراتی هستند که توالی DNA را تغییر نمی‌دهند، اما می‌توانند بر روی ژن‌های روشن و خاموش تأثیر بگذارند و به نسل‌های آینده به ارث برده شوند.

در مقایسه با شامپانزه‌ها و ماکاک رزوس، انسان تفاوت‌های اپیژنتیکی بیشتری در مخچه نسبت به قشر پیش‌پیشانی نشان داد و اهمیت مخچه در تکامل مغز انسان را برجسته کرد. تفاوت‌های ژنتیکی به ویژه در ژن‌های دخیل در رشد مغز، التهاب مغز، متابولیسم چربی و پلاستیسیته سیناپسی، تقویت یا تضعیف ارتباط بین نورون‌ها بسته به دفعات استفاده از آنها، آشکار بود.



پروفسور Kang خاطرنشان کرد: "تلاش‌های زیادی برای توسعه روش‌های مختلف جداسازی پلاسمای خون انجام شده است. با این حال، همیشه محدودیت‌هایی مانند رقیق شدن خون، ناخالصی سلول‌های خونی در پلاسما و همولیز وجود داشته است." "رویکرد ما بر این چالش‌های برآورده نشده غلبه کرد و می‌توانیم هنگامی که این پلتفرم به یک دستگاه مراقبت تجاری تبدیل شود، تأثیر زیادی در تشخیص آزمایشگاهی داشته باشیم."

روش جداسازی پلاسمای خونی، ۱۰۰٪ خلوص پلاسما و ۸۳.۳٪ میزان بازیابی حجم پلاسما را بدون همولیز قابل توجه یا از دست دادن پروتئین در پلاسمای خون بدست آورد که با دستگاه‌های معمولی جداسازی پلاسما دست نیافتنی بود. علاوه بر این، این روش باعث بازیابی بیشتر DNA باکتریایی از خون آلوده نسبت به سانتریفیوژ و روش‌های ایمونواسی (immunoassay) در کل خون بدون جداسازی پلاسما قبلی می‌شود.

Seyong Kwon, Jieung Oh, Min Seok Lee, Eujin Um, Joonwoo Jeong, Joo H. Kang. Enhanced Diamagnetic Repulsion of Blood Cells Enables Versatile Plasma Separation for Biomarker Analysis in Blood. *Small*, 2021; 17 (23): 2100797 DOI: [10.1002/sml.202100797](https://doi.org/10.1002/sml.202100797)



نقطه شروع این پروژه شامل برداشتن سلول‌های پوستی از فیل‌های آسیایی است که در معرض نابودی قرار دارند و برنامه ریزی مجدد آنها به سلول‌های بنیادی متنوع‌تر که حامل DNA ماموت هستند. ژن‌های خاصی که مسئول موی ماموت، عایق لایه‌های چربی و سایر سازگاری‌های آب و هوایی سرد هستند، با مقایسه ژنوم ماموت استخراج شده از حیوانات بدست آمده از یخبندان دائمی با ژن‌های فیل‌های آسیایی مرتبط مشخص می‌شوند.

سپس این جنین‌ها در مادر جانشین یا به طور بالقوه به رحم مصنوعی منتقل می‌شوند. اگر همه چیز طبق برنامه پیش برود - و موانع دور از ذهن نباشند - محققان امیدوارند اولین مجموعه بچه ماموت خود را در شش سال آینده داشته باشند.

Gareth Phoenix، استاد محیط زیست گیاهان و تغییرات جهانی در دانشگاه شفیلد، می‌گوید: "در حالی که ما برای متوقف کردن تغییرات آب و هوایی به رویکردهای متفاوتی احتیاج داریم، ما همچنین باید راه حل‌های مسئولانه‌ای را برای جلوگیری از پیامدهای مخرب ناخواسته آغاز کنیم. این یک چالش بزرگ در قطب شمال وسیع است که در آن اکوسیستم‌های متفاوتی در شرایط محیطی مختلفی وجود دارد.

تفاوت‌های اپی‌ژنتیکی مشخص شده در مطالعه جدید برای درک چگونگی عملکرد مغز انسان و توانایی آن در سازگاری و ایجاد ارتباطات جدید مرتبط است. این تفاوت‌های اپی‌ژنتیکی ممکن است در پیری و بیماری نیز دخیل باشند. مطالعات قبلی نشان داده بود که تفاوت‌های ژنتیکی بین انسان و شامپانزه‌ها در قشر پیش‌پیشانی با ژن‌های درگیر در شرایط روانی و تخریب عصبی مرتبط است. به طور کلی، مطالعه جدید اهمیت گنجاندن مخچه هنگام مطالعه چگونگی تکامل مغز انسان را تأیید می‌کند.

Guevara می‌افزاید: "نتایج ما از نقش مهمی در مخچه در تکامل مغز انسان پشتیبانی می‌کند و نشان می‌دهد که ویژگی‌های اپی‌ژنتیکی شناسایی شده قبلی که نئوکورتکس انسان را متمایز می‌کند، منحصر به نئوکورتکس نیست."

Elaine E. Guevara, William D. Hopkins, Patrick R. Hof, John J. Ely, Brenda J. Bradley, Chet C. Sherwood. Comparative analysis reveals distinctive epigenetic features of the human cerebellum. *PLOS Genetics*, 2021; 17 (5): e1009506 DOI: [10.1371/journal.pgen.1009506](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009506)

بازگشت ماموت‌ها به حیات!

ده هزار سال پس از ناپدید شدن ماموت‌های پشمالو از سطح زمین، دانشمندان در حال انجام پروژه‌ای بلند پروازانه برای بازگرداندن جانوران به توندرای قطبی هستند. چشم انداز بازآفرینی ماموت‌ها و بازگرداندن آنها به طبیعت بیش از یک دهه است که مورد بحث قرار گرفته است. دانشمندان با ایجاد جنین‌هایی در آزمایشگاه که DNA ماموت را حمل می‌کنند، چشم انداز اولیه خود را برای ایجاد هیبرید فیل-ماموت بررسی کرده‌اند.

به عنوان مثال، ماموت‌ها به عنوان راه حلی برای جلوگیری از یخ زدگی دائمی پیشنهاد می‌شوند، زیرا آنها درختان را از بین می‌برند، زمین را زیر پا گذاشته و فشرده کرده و مناظر را به مرتع تبدیل می‌کنند، که می‌تواند به خنک نگه داشتن زمین کمک کند. با این حال، ما در مناطق جنگلی قطب شمال می‌دانیم که پوشش درختان و خزه‌ها می‌تواند در حفاظت از سرما ثابت باشد، بنابراین برداشتن درختان و زیر پا گذاشتن خزه آخرین کاری است که می‌خواهید انجام دهید."

<https://www.theguardian.com/science/2021/sep/13/ferm-bring-back-woolly-mammoth-from-extinction>

فیزیکدانان به طور تصادفی به کشف جدیدی در مورد سیاه چاله‌ها دست یافتند

ما حتی همه چیزهایی را که نمی‌دانیم، نمی‌دانیم؛ حقیقتی که در یک کشف جدید آشکار شده است. در حالی که معادلات مربوط به تصحیح گرانش کوانتومی برای آنتروپی یک سیاهچاله را اجرا می‌کردند، دو فیزیکدان دریافته‌اند که سیاهچاله‌ها بر فضای اطراف خود فشار وارد می‌کنند.

مطمئناً فشار زیادی وجود ندارد - اما این، یافته‌ای است که به طرز شگفت‌انگیزی با پیش‌بینی استفان هاوکینگ سازگار است که می‌گوید سیاهچاله‌ها تابش انتشار می‌دهند و بنابراین نه تنها دما ندارند، بلکه در غیاب رشد پیوسته (accretion)، به تدریج در طول زمان کوچک می‌شوند. فیزیکدان و ستاره‌شناس Xavier Calmet از دانشگاه ساسکس در انگلستان می‌گوید: "یافته‌های ما مبنی بر اینکه سیاه چاله‌های Schwarzschild دارای فشار و دما هستند بسیار هیجان‌انگیزتر است."

"اگر سیاه چاله‌ها را فقط در نسبیت عام در نظر بگیریم، می‌توان نشان داد که آنها در مراکز خود دارای یک ویژگی منحصر به فرد هستند که قوانین فیزیک که ما می‌شناسیم باید شکسته شود. "امید می‌رود وقتی نظریه میدان کوانتومی در نسبیت عام گنجانده شود، بتوانیم توصیف جدیدی از سیاه چاله‌ها پیدا کنیم."

هنگامی که آنها کشف خود را انجام دادند، Calmet و همکارش در دانشگاه ساسکس، فیزیکدان و ستاره‌شناس Folkert Kuipers، محاسبات را با استفاده از نظریه میدان کوانتومی انجام می‌دادند تا افق رویداد یک سیاهچاله را کاوش کنند. به طور خاص، آنها در تلاش بودند تا نوسانات افق رویداد یک سیاه چاله را درک کنند که آنتروپی آن را اصلاح می‌کند، معیاری از پیشرفت از نظم به بی‌نظمی. در حالی که آنها این محاسبات را انجام می‌دادند، Calmet و Kuipers با یک رقم اضافی که در معادلات آنها نشان داده می‌شد، ادامه می‌دادند، اما مدتی طول کشید تا آنها تشخیص دهند که به چه چیزی نگاه می‌کنند؛ فشار. Kuipers گفت: "لحظه‌ای که متوجه شدیم نتیجه معمایی در معادلات ما به ما می‌گوید که سیاهچاله‌ای که ما در حال مطالعه آن بودیم دارای فشاری بود - پس از ماه‌ها مبارزه با آن - هیجان‌انگیز بود." این دقیقاً همان چیزی است که به نظر می‌رسد سیاه چاله در حال کوچک شدن است، نه رشد. این با پیش‌بینی هاوکینگ مطابقت دارد، اگرچه در این مرحله نمی‌توان تعیین کرد که فشار منفی چگونه با تابش هاوکینگ ارتباط دارد یا حتی اگر این دو پدیده به هم مرتبط باشند. با این حال، این یافته می‌تواند پیامدهای جالبی برای تلاش‌های ما برای برابر سازی نسبیت عام (در مقیاس‌های کلان) با مکانیک کوانتومی (که در مقیاس‌های بسیار کوچک عمل می‌کند) داشته باشد. تصور می‌شود که سیاهچاله‌ها کلید این کار هستند. تکینگی سیاهچاله از نظر ریاضی به عنوان نقطه‌ای تک بعدی با چگالی فوق‌العاده بالا توصیف می‌شود. در آن زمان نسبیت عام از بین می‌رود اما میدان گرانشی اطراف آن را فقط می‌توان نسبی‌گرا توصیف کرد. Calmet گفت: "کار ما گامی در این راستا است" و اگرچه فشاری که سیاه چاله‌ای که ما در حال مطالعه آن بودیم اعمال می‌شود بسیار کوچک است، اما این واقعیت که وجود دارد چندین امکان جدید را باز می‌کند که شامل مطالعه اختر فیزیک، فیزیک ذرات و فیزیک کوانتوم می‌شود. "این تحقیق در Physical Review D منتشر شده

است. https://www.sciencealert.com/physicists-just-accidentally-made-a-new-discovery-about-black-holes?utm_source=feedburner&utm_medium=feed&utm_campaign=Feed%3A+sciencealert-latestnews+%28ScienceAlert-Latest%29

معارفی کتاب



حامد امانی



‘A Crack in Creation.’ Jennifer Doudna’s journey of discovery

"شکافی در خلقت." سفر اکتشافی جنیفر داودنا

بررسی‌ها

"شکافی در آفرینش، مصرانه، متقاعدکننده و بی‌پایان جذاب، سفری در گذشته، حال و آینده یکی از مهم‌ترین اکتشافات زیست‌شناسی است. داودنا و استرنبرگ با ترکیب دیدگاه‌های عمیق تاریخی، روایت شخصی و داده‌های علمی، داستان CRISPR و ویرایش ژن را با صداقت و وضوح مشخص بیان می‌کنند. اگر می‌خواهید آینده بیولوژیکی ما را درک کنید، آن را بخوانید و پیامدهای آن را درک کنید."

Siddhartha Mukherjee, Pulitzer Prize-winning author of

"The Gene and The Emperor of All Maladies"

"ترکیبی قدرتمند از علم و اخلاق. خواندن این کتاب برای هر شهروند نگران الزامی است. مطالبی که پوشش می‌دهد باید در مدارس، کالج‌ها و دانشگاه‌های سراسر کشور مورد بحث قرار گیرد."

New York Review of Books

"آینده در دستان ماست که هرگز قبلاً نبوده، و این کتاب خطرات را مانند هیچ کتاب دیگری توضیح می‌دهد."

George Lucas

"فناوری ویرایش ژن مهم‌ترین پیشرفت عصر ما خواهد بود، پیشرفتی که فرصت‌های شگفت‌انگیزی را همراه با چالش‌های اخلاقی ترسناک ایجاد می‌کند."

Walter Isaacson, best-selling author of *Steve Jobs*, *Einstein*, and *The Innovators*

"شکافی در آفرینش، توسط یکی از زنان پیشگام در علم، هم هیجان‌انگیز و هم ترسناک است. جنیفر داودنا و نویسنده همکاری ساموئل استرنبرگ ما را به چالش می‌کشند تا با خطرات احتمالی ویرایش ژن، حتی در شرایطی که پتانسیل باورنکردنی آن را در آغوش می‌گیریم، مقابله کنیم. این کتاب نقشه راه آینده ما است."

Arianna Huffington, best-selling author of *Thrive* and *The Sleep Revolution*

درباره نویسندگان

دکتر جنیفر داودنا یک آزمایشگاه و مؤسسه تحقیقاتی را در دانشگاه کالیفرنیا برکلی اداره می‌کند و یک متخصص برجسته در زمینه بیوشیمی RNA-Protein، زیست‌شناسی CRISPR و مهندسی ژنوم است. او همراه با امانوئل شُرپانتیه جایزه نوبل شیمی ۲۰۲۰ را برای تحقیقاتشان در مورد CRISPR-Cas9 دریافت کردند. دکتر ساموئل استرنبرگ یک بیوشیمیست و متخصص CRISPR است که به همراه داودنا این کتاب را نوشته است. جنیفر داودنا، محقق مشهور CRISPR، همراه با دانشجوی قبلی ساموئل استرنبرگ، گزارشی از اکتشافات CRISPR خود و امکاناتی که این فناوری به وجود می‌آورد، نوشت. کتاب "شکافی در خلقت: ویرایش ژن و قدرت غیرقابل تصور برای کنترل تکامل" از دیدگاه پروفیسور داودنا نوشته شده است. او ما را از طریق کشف، توسعه و پتانسیل CRISPR برای دستکاری زیست‌شناسی و برانگیختن مجدد بحث‌های اخلاقی در مورد ویرایش ژن راهنمایی می‌کند.



ساموئل
استرنبرگ



جنیفر
داودنا

کشف

سلول‌های ویرایش شده به داخل بدن بیمار انجام می‌شود. با این حال، استفاده از تکنیک‌هایی مانند انتقال ویروسی یا نانو ذرات می‌تواند منجر به ویرایش مستقیم سلول‌ها در بدن انسان شود. استفاده ایمن و کارآمد از فناوری‌های CRISPR می‌تواند منجر به درمان بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی مانند کم‌خونی سلولی داسی شکل یا دیستروفی عضلانی دوشن شود که برای پزشکی یک پیروزی بزرگ است. کاربرد دیگری که مزایای بالقوه زیادی برای سلامت انسان دارد، محرک‌های ژنی است. درایوهای ژنی از CRISPR-Cas9 برای انتشار سریعتر یک ژن در میان جمعیت سریعتر از آنچه که ژنتیک معمولی انتظار دارد استفاده می‌کند. اگر یک موجود زنده یک محرک ژنی را از یکی از والدین و یک مجموعه طبیعی از ژن را از والد دیگر به ارث ببرد، درایو ژنی خود را کپی می‌کند تا دو نسخه ایجاد کند. سپس آن موجودات دو نسخه از محرک ژنی دارند و آن را به هر یک از فرزندان خود منتقل می‌کنند تا دوباره کپی شوند. این نوع فناوری می‌تواند به سرعت تکامل یک گونه را تغییر دهد و برای کاربردهای بهداشتی مانند حذف یا تغییر پشه‌ها مورد استفاده قرار گیرد تا نتوانند بیماری‌هایی مانند مالاریا را گسترش دهند. از آنجایی که بیماری‌های منتقله از طریق پشه از مشکلات عمده سلامت جهانی هستند - مانند مالاریا، نیل غربی، زیکا یا تب زرد - ابزاری که می‌تواند گسترش آنها را متوقف یا تغییر دهد، بسیار قدرتمند خواهد بود. به طور کلی، فناوری‌های CRISPR راه‌های تحقیقاتی زیادی را باز کرده و به تحقیق و توسعه درمان‌های جدید بالقوه دامن زده است.

نتیجه‌گیری

ویرایش ژن و CRISPR مطمئناً به طور چشمگیری بر نحوه کنترل سلامت خود و دنیای اطرافمان تاثیر می‌گذارد. "شکافی در آفرینش" ارزش خواندن دارد تا به میدانی که به سرعت در حال حرکت است برسید، بخصوص اگر می‌خواهید نگاهی آگاهانه به سوالات اخلاقی پیرامون CRISPR بیندازید. در نهایت داودنا و استرنبرگ سعی نمی‌کنند پاسخ‌ها را به شما بدهند، بلکه شما را آماده می‌کنند تا خودتان در مورد آنها فکر کنید.

داودنا سفر خود را به عنوان یک دانشمند و سفر میدانی برای کنار هم قرار دادن تمام قطعاتی که امکان ویرایش ژن با ابزارهای CRISPR را فراهم می‌کند، توصیف می‌کند. او در همان ابتدا به تاثیر نهایی ویرایش ژنوم هنگام توصیف روزهای اولیه اشاره می‌کند، اما واقعاً باورنکردنی است که به همه برنامه‌هایی که بعداً ذکر شد فکر کنیم، با توجه به اینکه برخی از کارها برای کشف آوازه CRISPR چقدر مبهم هستند. بخش خوبی از تحقیقات اولیه در مورد چگونگی استفاده از CRISPR برای محافظت از باکتری‌ها در برابر ویروس‌ها از سوی دانشمندان بود که روی تولید ماست کار می‌کردند. ویروس‌هایی که به باکتری‌ها حمله می‌کنند، فاژ نامیده می‌شوند و می‌توانند باکتری‌های ماست را از بین ببرند و در صنعت ماست ضرر ایجاد کنند. به این ترتیب دانشمندان کشف کردند که CRISPR در سیستم دفاعی باکتریایی در برابر فاژها نقش دارد. از آنجا، محققان هنوز نیاز داشتند تا نحوه عملکرد CRISPR و اینکه چگونه می‌توان آن را برای استفاده ما به عنوان یک فناوری تغییر داد، بیابند. این کتاب به خوبی فرآیند کشف را برای ما در آینده نشان می‌دهد و نشان می‌دهد که یافتن ابزار قدرتمندی مانند فناوری CRISPR هرگز در زمینه مطالعه نحوه دفاع باکتری از خود در برابر ویروس‌ها تضمین نشده است.

تأثیرات CRISPR بر سلامت انسان

در حال حاضر CRISPR-Cas9 در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی در سراسر جهان به عنوان ابزاری برای تحقیقات زیست پزشکی استفاده می‌شود. این تحقیق می‌تواند به اکتشافات بیشتری برای اهداف دارویی و مکانیسم بیماری‌ها منجر شود. اما CRISPR همچنین پتانسیل هدف قرار دادن ژنها را در کلینیک دارد که می‌تواند مستقیماً به عنوان یک درمان عمل کند. در کلینیک، کارآزمایی‌های بالینی برای درمان‌های مبتنی بر سلول‌های سوماتیک انجام می‌شود. این به معنای ویرایش سلول‌های یک فرد بالغ است که به فرزندانش منتقل نمی‌شود. در بسیاری از موارد این کار با برداشتن سلول‌ها از بیمار، ویرایش سلول‌ها و سپس قرار دادن

ویتا مینک

سنا قربانی ، مناحمدی



سرخاله

دانه لیچی، بذر *Litchi chinensis* Sonn؛ یکی از رایج ترین روشهای طب سنتی چینی است. این گیاه دارای اثرات دارویی زیادی مانند کاهش میزان قند خون و کاهش دهنده چربی‌ها، محافظت از کبد و آنتی‌اکسیداسیون است. مطالعات اولیه ثابت کرده است که بخش فعال مشتق شده از دانه لیچی می‌تواند سطح گلوکز خون را به میزان قابل توجهی کاهش دهد، از تشکیل فیبریل آمیلوئید - β و هایپرفسفوریلاسیون - τ (Tau hyperphosphorylation) جلوگیری کرده و عملکرد رفتار شناختی بیماری آلزایمر را بهبود بخشد. از آنجاییکه که لیچی هنوز به عنوان ماده اولیه در تولید مواد غذایی مورد استفاده قرار نمی‌گیرد، نگهداری از طریق خشک کردن و ترکیب با محصولات جدید ممکن است باعث محبوبیت آنها و افزایش تولید مواد غذایی مفید شود. میوه‌های تازه و نیمه خشک لیچی به وسیله خشک کردن در هوا فرآوری شده و به شکل‌های مختلف به عنوان پرنکنده به منظور تولید پرایلین شکلاتی پیاده‌سازی می‌شوند.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31917277>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31608474>

سیر سیاه

سیر سیاه از سیر تازه (*Allium sativum* L.) بدست می‌آید که برای مدتی در دمای بالا (۶۰-۹۰ درجه سانتی‌گراد) تحت رطوبت زیاد کنترل شده (۸۰-۹۰) تخمیر شده است. در مقایسه با سیر تازه، سیر سیاه به دلیل کاهش محتوای آلیسین طعم تهاجمی قوی ایجاد نمی‌کند. چندین نوع محصول سیر سیاه نیز با حجم فروش مناسب در بازار موجود است. سیر از زمان‌های قدیم به عنوان غذای دارویی مورد استفاده قرار می‌گرفته است. با این حال، برخی از افراد به دلیل بو و طعم نامطبوع، از خوردن سیر خام خودداری می‌کنند. سیر سیاه کهنه شده (Aged Black Garlic; ABG) سیری با طعم شیرین، ترش و بدون بوی قوی است. اخیراً به عنوان یک غذای کاربردی به بازارهای آسیایی معرفی شده است. مطالعات گسترده *in vitro* و *in vivo* نشان داده است که سیر سیاه کهنه شده دارای انواع عملکردهای بیولوژیکی مانند آنتی‌اکسیدان، ضد التهاب، ضد سرطان، ضد چاقی، ضد دیابت، ضد حساسیت، محافظ قلب و محافظ کبد است. سیر سیاه در مقایسه با سیر خام دارای اثرات ضد التهابی، ضد انعقادی، تنظیم کننده سیستم ایمنی و ضد حساسیت کمتری است.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28911544>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28587168>

سایپادیل

Annona muricata عضوی از خانواده Annonaceae است و درختی میوه با سابقه طولانی استفاده سنتی است. *A. muricata* که به نام‌های graviola, soursop و guanabana نیز شناخته می‌شود، گیاهی همیشه سبز است که بیشتر در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری جهان پراکنده است. میوه‌های *A. muricata* به طور گسترده برای تهیه شربت، آب نبات، نوشیدنی، بستنی و شیک استفاده می‌شود. طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های قومی طبی در بخش‌های مختلف *A. muricata* انجام می‌شود، و جوامع بومی در آفریقا و آمریکای جنوبی به طور گسترده از این گیاه در طب سنتی خود استفاده می‌کنند. تحقیقات متعددی از جمله فعالیت‌های ضد سرطانی، ضد تشنجی، ضد آرتريت، ضد انگلی، ضد مالاریا، محافظت از کبد و ضد دیابت، این فعالیت‌ها را ثابت کرده است. مطالعات فیتوشیمیایی نشان می‌دهد که استوژن‌های Annonaceae، اجزای اصلی *A. muricata* هستند.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26184167>

دست بودا

Citri Sarcodactylis Fructus یک گونه دارویی و خوراکی است که توسط وزارت بهداشت چین مشخص شده است و سابقه طولانی در چین دارد. با توجه به تک نگاری‌های باستانی در مورد *materia medica*، مشخص شد که سوابق *Citri Sarcodactylis Fructus* روی گیاهان اصلی اشتباه بوده است. نتایج نشان داد که اسامی زیادی برای *Citri Sarcodactylis Fructus* وجود دارد. *Citri Fructus* بود. شکل اصلی گیاه اصلی، مانند دست انسان با انگشتان است. همانطور که در تک نگاری‌های باستانی در مورد *materia medica* ثبت شده است. مکان‌های اصلی منشأ *Citri Sarcodactylis Fructus* گوانگدونگ، ژجیانگ، فوجیان، سیچوان بودند که نسبتاً پایدار بودند. سوابق کمتری در مورد روش‌های فرآوری دارویی *Citri Sarcodactylis Fructus* وجود دارد. فقط روش‌های بخارپز و پخت در تک نگاری‌های باستانی در مورد مواد دارویی یافت شد و روش بخارپزی می‌توانست تحریک پذیری *Citri Sarcodactylis Fructus* را کاهش دهد. پردازش رژیم غذایی درمانی *Citri Sarcodactylis Fructus* به طور گسترده در مردم مورد استفاده قرار گرفت. طبق نسخه ۲۰۱۵ فارماکوپه چینی، *Citri Sarcodactylis Fructus* اثراتی در تسکین کبد و تنظیم گاز، تسکین درد معده، رفع رطوبت و رفع خلط داشت که اساساً با توصیفات تک نگاری‌های باستانی در مورد ماده دارویی مطابقت داشت.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32893600>



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32508631/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32936632/>

دراگون قرمز

میوه اژدهای قرمز (*Hylocereus polyrhizus*) دارای فعالیت‌های بیولوژیکی مختلفی از جمله ضد میکروبی، ضد کلسترول بالا، ضد دیابت، کاهش خطرات قلبی عروقی، مکمل سلامتی و مهار کننده سلول ملانوم است. پوست ضخیم قرمز این میوه تقریباً ضایعاتی است که احتمالاً برای حفظ سلامت مورد استفاده قرار می‌گیرد. میوه اژدهای قرمز دارای پتانسیل آنتی‌اکسیدانی برای کاهش تشکیل رادیکال‌های آزاد است.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32276891>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31592070>

پشن فروت

Passiflora edulis، به عنوان پشن فروت، به طور گسترده در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری جهان توزیع می‌شود و به دلیل تغذیه متعادل و فواید سلامتی محبوب شده است.

در حال حاضر، بیش از ۱۱۰ ترکیب فیتوشیمیایی از قسمت‌های مختلف گیاه *P. edulis* که فلاونوئیدها و تری ترپنوئیدها بیشترین سهم را در آنها داشتند، یافت و شناسایی شده است. عصاره‌های مختلف، آب میوه و ترکیبات جدا شده طیف وسیعی از اثرات سلامتی و فعالیت‌های بیولوژیکی مانند آنتی‌اکسیدان، ضد فشار خون، ضد تومور، ضد دیابت، فعالیت‌های چربی خون و ... را نشان داد. مصرف روزانه میوه شور در دوزهای معمول غیر سمی و بی خطر است.

P. edulis دارای پتانسیل توسعه و کاربرد گسترده در آینده برای این محصول مهم اقتصادی در سرتاسر جهان است و به عنوان یک محصول تازه یا فرمول غذا، محصولات مراقبت بهداشتی یا دارو تقاضای زیادی دارد.

پشن فروت را میتوان به انواع زرد و بنفش تقسیم کرد. با این حال، اطلاعات مربوط به رنگ‌آمیزی و کیفیت میوه بین دو گونه محدود است. برای آشکارسازی مکانیسم اصلی تشکیل رنگ در این میوه، تجزیه و تحلیل ترکیبی متابولوم و ترانسکریپتوم انجام شده است. نتایج نشان داده که اکثر فلاونول‌ها، آنتوسیانین‌ها و فلاونول‌های مورد بررسی در میوه‌های بنفش در مقایسه با میزان آنها در میوه‌های زرد به میزان قابل توجهی تنظیم شده است.

تجمع فلاونوئید و فلاونوئید کربنوزید در میوه‌های زرد به میزان قابل توجهی بیشتر از میوه‌های بنفش بود. علاوه بر این، پوست و تفرافه پشن فروت حاوی ترکیبات خاصی برای ارتقاء سلامت است که کاربرد بالقوه آن را به عنوان یک غذای کاربردی برجسته می‌کند.

چیکه

Manilkara zapota درخت گرمسیری همیشه سبز متعلق به خانواده Sapotaceae است. قطعات آن در طب جایگزینی برای درمان سرفه و سرماخوردگی استفاده می شود و دارای اثرات دیورتیک، ضد اسهال، آنتی بیوتیک، ضد قند خون و هیپوکلسترول می باشد. *Manilkara zapota* که معمولاً به نام Sapodilla شناخته می شود، یک درخت گرمسیری همیشه سبز با رشد نسبتاً آهسته است؛ بومی آمریکای مرکزی، جنوب مکزیک و کارائیب است. میوه های رسیده *M. zapota* به طور گسترده ای به عنوان میوه گرمسیری با طعم منحصر به فرد مصرف می شوند و تأیید شده است که دارای خواص مختلفی برای سلامتی است.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25184814>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31622090>

کارامبولا

میوه ستاره ای در آسیا و آمریکای مرکزی/جنوبی به مقدار زیاد مصرف می شود. حاوی اسید اگزالیک و کارامبوکسین است. در برخی افراد، مصرف آن ممکن است منجر به سمیت کلیوی و سمیت عصبی شود. میوه ستاره ای، متعلق به خانواده Oxalidaceae، گونه *Averrhoa carambola*، میوه ای محبوب در میان شرقی هاست. گزارش هایی از سکسکه، گیجی و پیامدهای گاه به گاه کشنده در بیماران اورمی پس از خوردن میوه ستاره ای گزارش شده است. یک نورو توکسین تحریکی از میوه ستاره ای در این امر دخیل است؛ اگرچه ماهیت دقیق این ماده سمی مشخص نشده است. گروهی متشکل از هفت بیمار از مراکز دیالیز بیمارستان های Queen Mary و Tung Wah توصیف شده اند که علائمی مانند سکسکه، گیجی، استفراغ، اختلال هوشیاری، انقباض ماهیچه ها و هایپرکالمی را بلافاصله پس از خوردن میوه ستاره ای نشان داده اند.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12823678>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32966829>

ویتامینک

پیماری زخم معده

ثنا ابراهیمی



خصوصیات کلی بیماری زخم معده	
نام های دیگر	زخم معده، زخم معده، زخم معده، زخم اثنی عشر، زخم معده عمیق
تخصص	گوارش، جراحی عمومی
علائم	سوزش سر دل، درد بالای شکم، حالت تهوع، آروغ زدن، استفراغ، خون در مدفوع، کاهش وزن، افزایش وزن، نفخ، از دست دادن اشتها ^[۱] زرد شدن پوست، سفیدی چشم، مشکل در بلع
عوارض	خونریزی، سوراخ شدن معده، انسداد معده ^[۲]
علل	بakterی هلیکوباکتر پیلوری، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs)، استعمال دخانیات، بیماری کرون ^{[۱][۳]}
روش تشخیصی	بر اساس علائم، تایید شده توسط آندوسکوپی یا بلع باریم ^[۱]
تشخیص های افتراقی	سرطان معده، بیماری عروق کرونر قلب، التهاب پوشش معده، التهاب کیسه صفرا ^[۱]
درمان	داروها ^[۱] قطع NSAID ها، ترک سیگار، قطع مصرف الکل
داروها	مهارکننده پمپ پروتون، مسدود کننده H2، آنتی بیوتیک ها ^{[۱][۴]}
فراوانی	۸۷.۴ میلیون (۲۰۱۵) ^[۵]
مرگ و میر	۲۶۷۵۰۰ (۲۰۱۵) ^[۶]

علل شایع عبارتند از باکتری هلیکوباکتر پیلوری و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs). سایر علل کمتر شایع عبارتند از: سیگار کشیدن، استرس در نتیجه سایر شرایط سلامت جدی، بیماری Behçet، سندرم زولینگر-الیسون، بیماری کرون، و سیروز کبدی.^{[۳][۱]} افراد مسن تر نسبت به اثرات ایجاد زخم NSAID ها حساس تر هستند.^[۱] تشخیص معمولاً بدلیل علائم همراه با تایید آندوسکوپی یا بلع باریم مشکوک است.^[۱] هلیکوباکتر پیلوری را می توان با آزمایش خون برای وجود آنتی بادی، آزمایش اوره، آزمایش مدفوع برای نشانه های باکتری یا بیوپسی از معده تشخیص داد.^[۱] سایر شرایطی که علائم مشابهی را ایجاد می کنند عبارتند از سرطان معده، بیماری عروق کرونر قلب، و التهاب پوشش معده یا التهاب کیسه صفرا.^[۱]

بیماری زخم پپتیک (PUD) شکستگی در پوشش داخلی معده، اولین قسمت روده کوچک، یا گاهی اوقات در قسمت تحتانی مری است.^{[۱][۷]} به زخم معده، زخم گاستریک می گویند، در حالی که زخم معده در قسمت اول روده، زخم اثنی عشر است.^[۱] شایع ترین علائم زخم اثنی عشر بیدار شدن در شب با درد بالای شکم است که با غذا خوردن بهبود می یابد.^[۱] با زخم معده، درد ممکن است با خوردن غذا بدتر شود.^[۸] این درد اغلب به عنوان یک درد سوزشی یا مبهم توصیف می شود.^[۱] علائم دیگر عبارتند از آروغ زدن، استفراغ، کاهش وزن یا کم اشتها.^[۱] حدود یک سوم افراد مسن هیچ علامتی ندارند.^[۱] عوارض ممکن است شامل خونریزی، سوراخ شدن و انسداد معده باشد.^[۲] خونریزی در ۱۵ درصد موارد رخ می دهد.^[۲]

علائم و نشانه‌ها:

علائم و نشانه‌های زخم معده می‌تواند شامل یک یا چند مورد از موارد زیر باشد:

(الف) درد شکم، اپی‌گاستریک کلاسیک، ارتباط قوی با زمان غذا خوردن دارد. در صورت زخم اثنی عشر، درد حدود سه ساعت پس از صرف غذا ظاهر می‌شود و فرد را از خواب بیدار می‌کند.

(ب) نفخ و پری شکم؛

(ج) واتربراش (هجوم بزاق بعد از یک دوره رگورژیتاسیون برای رقیق کردن اسید موجود در مری، اگرچه این بیشتر با بیماری ریفلاکس معده به مری مرتبط است).

(د) حالت تهوع و استفراغ زیاد؛

(ه) کاهش اشتها و کاهش وزن، در زخم معده؛

(و) افزایش وزن، در زخم اثنی عشر، زیرا درد با خوردن غذا تسکین می‌یابد.

(ز) استفراغ خون؛ این می‌تواند به دلیل خونریزی مستقیم از زخم معده یا آسیب به مری از استفراغ شدید/ مداوم باشد.

(ح) مدفوع قیری و بدبو به دلیل وجود آهن اکسید شده از هموگلوبین.

(ط) به ندرت، زخم می‌تواند منجر به سوراخ شدن معده یا اثنی عشر شود، که منجر به پریتونیت حاد و درد شدید و کوبنده می‌شود^[۱۳] و نیاز به جراحی فوری دارد.

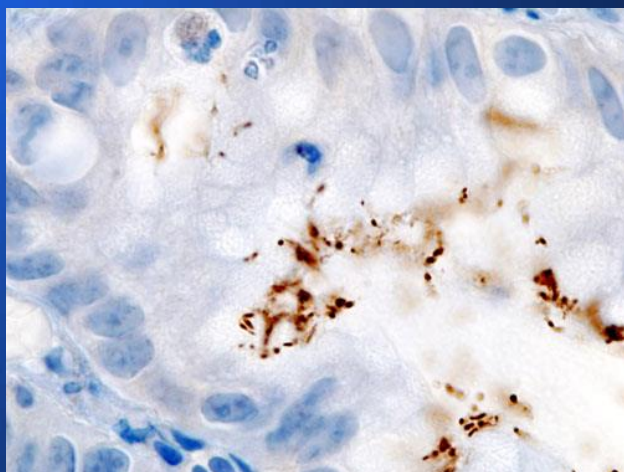
سابقه سوزش سر دل یا بیماری ریفلاکس معده به مری (GERD) و استفاده از برخی داروها می‌تواند شک به زخم معده را افزایش دهد. داروهای مرتبط با زخم پپتیک شامل NSAID ها (داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی) هستند که سیکلواکسیژناز و اکثر گلوکوکورتیکوئیدها (مانند دگزامتازون و پردنیزولون) را مهار می‌کنند.

رژیم غذایی نقش مهمی در ایجاد یا پیشگیری از زخم ندارد.^[۹] درمان شامل ترک سیگار، قطع مصرف NSAID ها، قطع الکل و مصرف داروهای کاهش اسید معده است.^[۱] دارویی که برای کاهش اسید استفاده می‌شود معمولاً یا یک مهارکننده پمپ پروتون (PPI) یا یک مسدودکننده H_2 است که در ابتدا چهار هفته درمان توصیه می‌شود.^[۱] زخم‌های ناشی از هلیکوباکتر پیلوری با ترکیبی از داروها مانند آموکسی سیلین، کلاریترومایسین و PPI درمان می‌شوند.^[۴] مقاومت آنتی‌بیوتیکی در حال افزایش است و بنابراین درمان ممکن است همیشه موثر نباشد.^[۴] زخم‌های خونریزی‌دهنده را می‌توان با آندوسکوپی درمان کرد، و معمولاً از جراحی باز فقط در مواردی استفاده می‌شود که آندوسکوپی موفقیت‌آمیز نباشد.^[۲] زخم معده در حدود ۴ درصد از جمعیت وجود دارد.^[۱] زخم‌های جدید در حدود ۸۷.۴ میلیون نفر در سراسر جهان در طول سال ۲۰۱۵ یافت شد.^[۵] حدود ۱۰ درصد از افراد در مقطعی از زندگی خود دچار زخم معده می‌شوند.^[۱۰] زخم معده منجر به مرگ ۲۶۷۵۰۰ نفر در سال ۲۰۱۵ شد که نسبت به ۳۲۷۰۰۰ در سال ۱۹۹۰ کاهش داشت.^[۶] [۱۱] اولین توصیف از زخم معده در سال ۱۶۷۰ در شاهزاده Henrietta انگلستان بود.^[۲] هلیکوباکتر پیلوری برای اولین بار توسط Barry Marshall و Robin Warren در اواخر قرن بیستم به عنوان عامل زخم معده شناسایی شد.^[۴] کشفی که به خاطر آن جایزه نوبل را در سال ۲۰۰۵ دریافت کردند.^[۱۲]



التهاب مخاطی معده می‌تواند با هیپرکلریدری (افزایش ترشح اسید معده) یا هیپوکلریدری (کاهش ترشح اسید معده) همراه باشد. سیتوکین‌های التهابی ترشح اسید سلول جداری را مهار می‌کنند. هلیکوباکتر پیلوری نیز محصولات خاصی ترشح می‌کند که هیدروژن پتاسیم ATPase را مهار می‌کند. فعال کردن نورون‌های حسی پپتیدی مرتبط با ژن کلسی‌تونین، که ترشح سوماتواستاتین را برای مهار تولید اسید توسط سلول‌های جداری افزایش می‌دهد. و ترشح گاسترین را مهار می‌کند. این کاهش تولید اسید باعث ایجاد زخم معده می‌شود.^[۱۴] از سوی دیگر، افزایش تولید اسید در آنتروم پیلور با زخم اثنی عشر در ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد عفونت هلیکوباکتر پیلوری همراه است. در این حالت تولید سوماتواستاتین کاهش می‌یابد و تولید گاسترین افزایش می‌یابد که منجر به افزایش ترشح هیستامین از سلول‌های انتروکرومافین و در نتیجه افزایش تولید اسید می‌شود. یک محیط اسیدی در آنتروم باعث متابولازی سلول‌های اثنی عشر می‌شود و باعث زخم اثنی عشر می‌شود.^[۱۴]

پاسخ ایمنی انسان به باکتری نیز ظهور بیماری زخم پپتیک را تعیین می‌کند. ژن IL1B انسانی اینترلوکین ۱ بتا را کد می‌کند و سایر ژنهایی که فاکتور نکروز تومور (TNF) و لنفوتوکسین آلفا را کد می‌کنند نیز در التهاب معده نقش دارند.^[۱۴]



همچنین علائم زخم معده ممکن است با توجه به محل زخم و سن فرد متفاوت باشد. علاوه بر این، زخم‌های معمولی تمایل به بهبود و عود دارند و در نتیجه درد ممکن است برای چند روز و چند هفته رخ دهد و سپس کاهش یابد یا ناپدید شود.^[۱۵] معمولاً کودکان و افراد مسن هیچ علامتی ندارند مگر اینکه عوارضی ایجاد شود.

احساس سوزش یا گاز گرفتن در ناحیه معده که بین ۳۰ دقیقه تا ۳ ساعت طول می‌کشد معمولاً با زخم همراه است. این درد را می‌توان به اشتباه به عنوان گرسنگی، سوء هاضمه یا سوزش سر دل تعبیر کرد. درد معمولاً در اثر زخم ایجاد می‌شود، اما ممکن است در اثر تماس اسید معده با ناحیه زخم‌شده تشدید شود. درد ناشی از زخم معده را می‌توان در هر جایی از ناف تا جناغ سینه احساس کرد، ممکن است از چند دقیقه تا چند ساعت طول بکشد و ممکن است زمانی که معده خالی است بدتر شود. همچنین، گاهی اوقات درد ممکن است در شب تشدید شود، و معمولاً می‌توان با خوردن غذاهایی که اسید معده را بافر می‌کنند یا با مصرف داروهای ضد اسید به‌طور موقت آن را تسکین داد.^[۱۶] با این حال، علائم بیماری زخم پپتیک ممکن است برای هر فرد مبتلا متفاوت باشد.^[۱۷]

علت:

• هلیکوباکتر پیلوری

هلیکوباکتر پیلوری یکی از عوامل اصلی بیماری زخم معده است. اوره آز ترشح می‌کند تا محیطی قلیایی ایجاد کند که برای بقای آن مناسب است. این باکتری آنتی‌ژن چسبنده گروه خونی (BabA) و پروتئین التهابی خارجی (OipA) را بیان می‌کند، که آن را قادر می‌سازد به اپی‌تلیوم معده بچسبد. این باکتری همچنین فاکتورهای ویروالانس مانند CagA و PicB را بیان می‌کند که باعث التهاب مخاط معده می‌شود. ژن VacA سیتوتوکسین واکوئله را کد می‌کند، اما مکانیسم آن برای ایجاد زخم معده نامشخص است.

• رژیم غذایی

تا اواخر قرن بیستم فرض بر این بود که عوامل غذایی مانند مصرف ادویه باعث ایجاد زخم می‌شوند، اما نشان داده شده است که اهمیت نسبتاً کمی دارند.^[۲۳] کافئین و قهوه که معمولاً تصور می‌شود باعث ایجاد یا تشدید زخم می‌شوند، تأثیر کمی دارند.^{[۲۴][۲۵]} به طور مشابه، در حالی که مطالعات نشان داده است که مصرف الکل خطر ابتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری را افزایش می‌دهد، به نظر نمی‌رسد که به طور مستقل خطر را افزایش دهد. حتی زمانی که با عفونت هلیکوباکتر پیلوری همراه باشد، این افزایش در مقایسه با عامل خطر اولیه اندک است.^{[۲۶][۲۷]}



• دیگر علل

سایر علل بیماری زخم معده عبارتند از ایسکمی معده، داروها، اختلالات متابولیک، سیتومگالوویروس (CMV)، رادیوتراپی قسمت فوقانی شکم، بیماری کرون، و واسکولیت.^[۱۴] گاسترینوما (سندرم زولینگر-الیسون)، یا تومورهای نادر ترشح کننده گاسترین، همچنین باعث ایجاد زخم‌های متعدد و سخت می‌شود.^[۲۸] هنوز مشخص نیست که آیا سیگار کشیدن خطر ابتلا به زخم معده را افزایش می‌دهد یا نه!^[۱۴]



• NSAID ها

مصرف داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) و آسپرین می‌تواند خطر ابتلا به زخم معده را تا چهار برابر در مقایسه با افراد غیر مصرف کننده افزایش دهد. خطر ابتلا به زخم معده برای مصرف کنندگان آسپرین دو برابر است. اگر NSAID ها با مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI)، کورتیکواستروئیدها، آنتی‌مینرالوکورتیکوئیدها و ضد انعقادها ترکیب شوند، خطر خونریزی افزایش می‌یابد. مخاط معده با لایه‌ای از مخاط از خود در برابر اسید معده محافظت می‌کند که ترشح آن توسط پروستاگلاندین‌های خاصی تحریک می‌شود. NSAID ها عملکرد سیکلواکسیژناز ۱ (COX-1) را که برای تولید این پروستاگلاندین‌ها ضروری است، مسدود می‌کنند. علاوه بر این، NSAID ها همچنین از تکثیر سلول‌های مخاطی معده و جریان خون مخاطی جلوگیری می‌کنند و ترشح بی‌کربنات و مخاط را کاهش می‌دهند که یکپارچگی مخاط را کاهش می‌دهد. نوع دیگری از NSAID ها، به نام داروهای ضد التهابی انتخابی COX-2 (مانند سلکوکسیب)، ترجیحاً COX-2 را که در مخاط معده کمتر ضروری است، مهار می‌کنند. این امر احتمال ابتلا به زخم معده را کاهش می‌دهد. با این حال، هنوز هم می‌تواند بهبود زخم را برای کسانی که قبلاً زخم گوارشی دارند به تأخیر بیندازد.^[۱۴]

• استرس

استرس ناشی از مشکلات جدی سلامتی، مانند مواردی که نیاز به درمان در بخش مراقبت‌های ویژه دارند، به خوبی به عنوان علت زخم معده توصیف می‌شود که به عنوان زخم استرسی نیز شناخته می‌شود.^[۲] در حالی که زمانی اعتقاد بر این بود که استرس مزمن زندگی عامل اصلی زخم‌ها است، اما دیگر اینطور نیست.^[۲۱] با این حال، هنوز هم گاهی اوقات اعتقاد بر این است که نقش ایفا می‌کند.^[۲۱] این ممکن است به دلیل اثرات مستند استرس بر فیزیولوژی معده باشد، که این خطر را در افراد دارای علل دیگر، مانند هلیکوباکتر پیلوری یا استفاده از NSAID افزایش می‌دهد.^[۲۲]

پیشگیری:

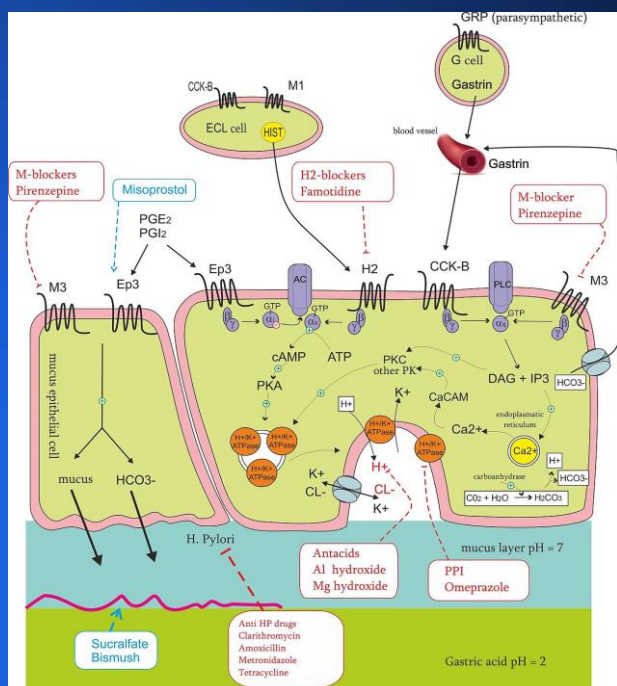
با افزودن یک مهارکننده پمپ پروتون (PPI)، یک ضد H_2 ، یا میزوپروستول، می‌توان پیشگیری از بیماری زخم پپتیک را برای کسانی که NSAID مصرف می‌کنند (با خطر قلبی عروقی کم) انجام داد.^[۱۴] NSAIDها از نوع مهارکننده‌های COX-2 ممکن است میزان زخم‌ها را در مقایسه با NSAIDهای غیرانتخابی کاهش دهند.^[۱۴] PPI محبوب‌ترین عامل در پیشگیری از زخم معده است.^[۱۴] با این حال، هیچ مدرکی مبنی بر اینکه ضدهای H_2 می‌توانند از خونریزی معده برای کسانی که از NSAID استفاده می‌کنند جلوگیری کنند، وجود ندارد.^[۱۴] اگرچه میزوپروستول در پیشگیری از زخم معده موثر است، اما خواص آن در ترویج سقط جنین و ایجاد ناراحتی‌های گوارشی، استفاده از آن را محدود می‌کند.^[۱۴] برای کسانی که خطر قلبی عروقی بالایی دارند، ناپروکسن با PPI می‌تواند یک انتخاب مفید باشد.^[۱۴] در غیر این صورت می‌توان از آسپرین، سلکوکسیب و PPI با دوز پایین نیز استفاده کرد.^[۱۴]

مدیریت و درمان:

• ریشه‌کنی

هنگامی که تشخیص هلیکوباکتر پیلوری تایید شد، خط اول درمان یک رژیم سه‌گانه است که در آن پنتوپرازول و کلاریترومایسین با آموکسی سیلین یا مترونیدازول ترکیب می‌شوند. این رژیم درمانی را می‌توان برای ۷ تا ۱۴ روز تجویز کرد. با این حال، اثربخشی آن در ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری از ۹۰٪ به ۷۰٪ کاهش یافته است. با این حال، سرعت ریشه‌کنی را می‌توان با دو برابر کردن دوز پانتوپرازول یا افزایش مدت درمان به ۱۴ روز افزایش داد. درمان چهارگانه (پانتوپرازول، کلاریترومایسین، آموکسی سیلین و مترونیدازول) نیز می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

درمان چهارگانه می‌تواند به نرخ ریشه‌کنی ۹۰٪ برسد. اگر میزان مقاومت به کلاریترومایسین در یک منطقه بالاتر از ۱۵٪ باشد، استفاده از کلاریترومایسین باید کنار گذاشته شود. در عوض می‌توان از درمان چهارگانه حاوی بیسموت (پانتوپرازول، بیسموت سیترات، تتراسایکلین و مترونیدازول) به مدت ۱۴ روز استفاده کرد. درمان بیسموت همچنین می‌تواند به نرخ ریشه‌کنی ۹۰ درصد دست یابد و زمانی که درمان سه‌گانه خط اول شکست خورد، می‌تواند به عنوان درمان خط دوم استفاده شود.^[۱۴] پس از ریشه‌کن شدن هلیکوباکتر پیلوری، با از سرگیری NSAIDها، خطر خونریزی مکرر زخم کم است.^[۱۴]



• زخم‌های ناشی از NSAIDها

زخم‌های مرتبط با NSAID در ۶ تا ۸ هفته بهبود می‌یابند، مشروط بر اینکه NSAIDها با معرفی مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) حذف شوند.^[۱۴]

• خونریزی

برای کسانی که دارای زخم گوارشی خونریزی دهنده هستند، گاهی اوقات برای حفظ حجم در رگ‌های خونی، جایگزینی مایع با کریستالوئیدها داده می‌شود.

• داروهای ضد انعقاد

طبق نظر متخصصان، برای کسانی که قبلاً داروهای ضد انعقاد مصرف می‌کردند، نسبت نرمال شده بین المللی (INR) باید ۱/۵ باشد. برای مصرف‌کنندگان آسپرین که به درمان آندوسکوپي برای زخم معده خونریزی‌دهنده نیاز داشتند، خطر خونریزی مجدد دو برابر افزایش می‌یابد، اما خطر مرگ در ۸ هفته پس از شروع مجدد آسپرین ۱۰ برابر کاهش می‌یابد. برای کسانی که از داروهای ضد پلاکتی مضاعف برای استنت ساکن در رگ‌های خونی استفاده می‌کردند، هر دو داروی ضد پلاکت نباید متوقف شوند زیرا خطر ترومبوز استنت زیاد است. برای کسانی که تحت درمان با وارفارین بودند، پلاسمای منجمد تازه (FFP)، ویتامین K، کنسانتره کمپلکس پروترومبین یا فاکتور نو ترکیب VIIa می‌تواند برای معکوس کردن اثر وارفارین تجویز شود.

برای کاهش زمان وارفارین‌ناسیون مجدد پس از قطع خونریزی معده باید از مصرف دوزهای بالای ویتامین K خودداری شود. کنسانتره کمپلکس پروترومبین برای خونریزی شدید ترجیح داده می‌شود. فاکتور نو ترکیب VIIa به دلیل خطر بالای ترومبوآمبولی برای خونریزی‌های تهدید کننده حیات محفوظ است.^[۱۴]

داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی (DOAC) به جای وارفارین توصیه می‌شود زیرا در پیشگیری از ترومبوآمبولی موثرتر هستند. در صورت خونریزی ناشی از DOAC، زغال فعال در عرض ۴ ساعت پادزهر انتخابی است. همدیالیز ممکن است برای خونریزی ناشی از دابیگاتران انجام شود. داروهای ضد انعقاد باید در اسرع وقت برای کسانی که خطر قلبی عروقی بالایی دارند از سر گرفته شود زیرا اگرچه خطر خونریزی مجدد افزایش می‌یابد، اما مرگ و میر کلی با از سرگیری داروهای ضد انعقاد کاهش می‌یابد.^[۱۴]

حفظ هموگلوبین بیش از ۷ گرم در دسی لیتر (۷۰ گرم در لیتر) از طریق انتقال خون محدود با کاهش میزان مرگ و میر مرتبط است. نمره گلاسکو-بلاشفورد برای تعیین اینکه آیا فرد باید در بیمارستان درمان شود یا به صورت سرپایی استفاده می‌شود. PPIهای داخل وریدی می‌توانند خونریزی معده را سریعتر از خوراکی‌ها سرکوب کنند. PH خنثی معده برای نگه داشتن پلاکت‌ها و جلوگیری از لیز لخته لازم است.

ترانکسامیک اسید و عوامل آنتی فیبرینولیتیک در درمان بیماری زخم معده مفید نیستند.^[۱۴] درمان آندوسکوپي اولیه می‌تواند با استفاده از کوتر، اندوکلپ یا تزریق اپی نفرین به توقف خونریزی کمک کند. اگر خونریزی فعال در معده، عروق قابل مشاهده یا لخته چسبده وجود داشته باشد، درمان نشان داده می‌شود. آندوسکوپي همچنین برای شناسایی افرادی که برای ترخیص از بیمارستان مناسب هستند مفید است. عوامل پروکینتیک مانند اریترومايسين و متوکلپرامید را می‌توان قبل از آندوسکوپي برای بهبود دید آندوسکوپي تجویز کرد. PPI با دوز بالا یا پایین به همان اندازه در کاهش خونریزی پس از آندوسکوپي موثر است. PPI داخل وریدی با دوز بالا به عنوان دوز بولوس ۸۰ میلی گرم و سپس انفوزیون ۸ میلی گرم در ساعت به مدت ۷۲ ساعت تعریف می‌شود - به عبارت دیگر، انفوزیون مداوم PPI بیش از ۱۹۲ میلی گرم در روز. هنگامی که خطر خونریزی مجدد ناشی از زخم معده وجود نداشته باشد، PPI داخل وریدی را می‌توان به خوراکی تغییر داد.^[۱۴] برای کسانی که شوک هیپوولمیک و اندازه زخم بیش از ۲ سانتی متر دارند، احتمال زیادی وجود دارد که درمان آندوسکوپي شکست بخورد. بنابراین جراحی و آمبولی آنژیوگرافی برای این موارد پیچیده در نظر گرفته شده است. با این حال، در مقایسه با آندوسکوپي مکرر، میزان عارضه بیشتری برای کسانی که تحت عمل جراحی قرار گرفتند تا محل خونریزی معده را پاک کنند، وجود دارد. آمبولیزاسیون آنژیوگرافی دارای نرخ خونریزی مجدد بالاتر است اما میزان مرگ و میر مشابه با جراحی است.^[۱۴]

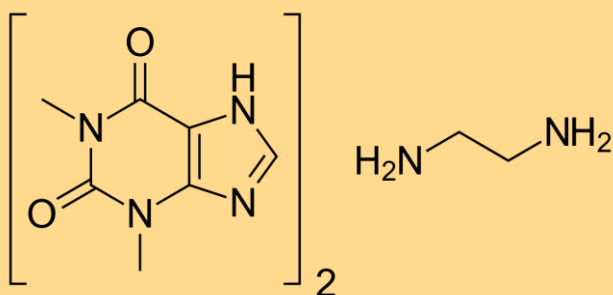


دارو شناسی

- حامد امانی
- ثنا ابراهیمی
- پیمان نادری فر

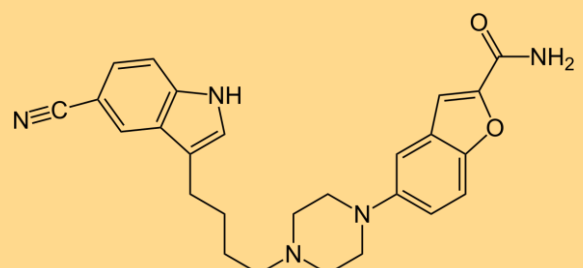
Aminophylline

آمینوفیلین ترکیبی از گشاد کننده برونش تتوفیلین با اتیلن دی آمین در نسبت ۲:۱ است. اتیلن دی آمین حلالیت را بهبود می بخشد و آمینوفیلین معمولاً به صورت دی هیدرات یافت می شود.^[۱] آمینوفیلین نسبت به تتوفیلین قوی تر است. رایج ترین کاربرد آن در درمان انسداد راه هوایی ناشی از آسم یا COPD است. آمینوفیلین یک آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده آدنوزین و مهارکننده فسفو دی استراز است.^[۲] آمینوفیلین داخل وریدی می تواند برای تشدید حاد علائم و انسداد برگشت پذیر راه هوایی در آسم و سایر بیماری های مزمن ریوی مانند COPD، emphysema و برونشیت مزمن استفاده شود. این دارو به عنوان مکملی برای آگونیست های انتخابی بتا-۲ استنشاقی و کورتیکواستروئیدهای سیستمیک استفاده می شود.^[۳] آمینوفیلین برای معکوس کردن انقباض های مبنی بر رگادنوزون، دی پیریدامول یا آدنوزین در طول تست استرس هسته ای قلب استفاده می شود. همچنین گزارش شده است که آمینوفیلین در جلوگیری از ضربان قلب آهسته در طی مداخلات پیچیده قلبی عروقی (آترکتومی شریان کرونر راست) موثر است.^[۴] همچنین در درمان بلوک قلبی ناشی از انفارکتوس حاد تحتانی میوکارد استفاده می شود. همچنین می تواند باعث ایست قلبی شود.



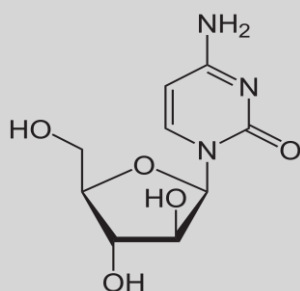
Vilazodone

Vilazodone که با نام تجاری Viibryd فروخته می شود، دارویی است که برای درمان اختلال افسردگی اساسی استفاده می شود.^[۱] عوارض جانبی شایع عبارتند از حالت تهوع، اسهال و مشکلات خواب.^[۱] عوارض جانبی جدی ممکن است شامل افزایش افکار یا اعمال خودکشی در افراد زیر ۲۵ سال، سندرم سروتونین، خونریزی، شیدایی، پانکراتیت و SIADH باشد.^[۱] Vilazodone ممکن است نسبت به SSRI ها و SNRI های معمولی باعث کاهش احساسی کمتری شود.^[۲] اگر دوز دارو به سرعت کاهش یابد، ممکن است سندرم withdrawal ایجاد شود.^[۱] استفاده در دوران بارداری و شیردهی به طور کلی توصیه نمی شود.^[۳] این دارو در دسته داروهای تعدیل کننده سروتونین قرار دارد و اعتقاد بر این است که هم به عنوان یک SSRI و هم فعال کننده گیرنده HT1A-۵ عمل می کند.^[۱] Vilazodone برای استفاده پزشکی در ایالات متحده در سال ۲۰۱۱^[۱] و در کانادا در سال ۲۰۱۸ تایید شد.^[۴] در سال ۲۰۱۷، این دارو با بیش از یک میلیون نسخه، دویست و هشتاد و پنجمین داروی رایج در ایالات متحده بود.^{[۵][۶]} هفت کارآزمایی اثربخشی کنترل شده با Vilazodone برای درمان اختلال افسردگی اساسی (MDD) انجام شد.^[۷] پنج مورد از این کارآزمایی ها تأثیر قابل توجهی از Vilazodone بر دارونما بر علائم افسردگی نشان ندادند.^[۷] در دو کارآزمایی باقی مانده، مزایای کوچک اما قابل توجهی از Vilazodone نسبت به دارونما پیدا شد.^[۷] با توجه به این دو کارآزمایی هشت هفته ای در بزرگسالان، Vilazodone پس از یک هفته درمان پاسخ ضد افسردگی دارد.^[۸] پس از هشت هفته، ۱۳ درصد بیشتر از دارونما پاسخ داده شد.^[۸] با این حال، میزان بهبودی در مقایسه با دارونما تفاوت معنی داری نداشت.^[۸]



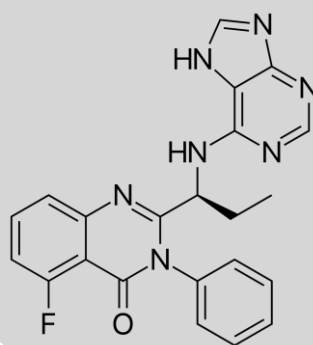
Cytarabine

Cytarabine که به نام سیتوزین آرابینوساید (ara-C) نیز شناخته می‌شود، یک داروی شیمی‌درمانی است که برای درمان لوسمی میلوئیدی حاد (AML)، لوسمی لنفوسیتی حاد (ALL)، لوسمی میلوژن مزمن (CML) و لنفوم غیر هوچکین استفاده می‌شود.^[۱] این دارو از طریق تزریق به داخل ورید، زیر پوست یا مایع مغزی نخاعی تزریق می‌شود.^[۱] یک فرمول لیپوزومی وجود دارد که شواهد آزمایشی از نتایج بهتر در لنفوم درگیر مننژهاست.^[۱] عوارض جانبی رایج شامل سرکوب مغز استخوان، استفراغ، اسهال، مشکلات کبدی، بثورات پوستی، تشکیل زخم در دهان و خونریزی است.^[۱] سایر عوارض جانبی جدی شامل از دست دادن هوشیاری، بیماری ریوی و واکنش‌های آلرژیک است.^[۱] استفاده در دوران بارداری ممکن است به جنین آسیب برساند.^[۱] Cytarabine در خانواده داروهای آنتی متابولیت و آنالوگ نوکلئوزیدی قرار دارد.^[۲] با مسدود کردن عملکرد DNA پلیمراز عمل می‌کند.^[۱] Cytarabine در سال ۱۹۶۰ ثبت اختراع شد و در سال ۱۹۶۹ برای استفاده پزشکی تأیید شد.^[۳] این دارو در فهرست داروهای ضروری سازمان بهداشت جهانی قرار دارد.^[۴] Cytarabine عمدتاً در درمان لوسمی میلوئیدی حاد، لوسمی لنفوسیتی حاد (ALL) و در لنفوم‌ها،^[۵] که ستون فقرات شیمی‌درمانی القایی است، استفاده می‌شود. Cytarabine همچنین دارای فعالیت ضد ویروسی است و برای درمان عفونت هرپس ویروس عمومی استفاده شده است. با این حال، Cytarabine در این شرایط چندان انتخابی نیست و باعث سرکوب مغز استخوان و سایر عوارض جانبی شدید می‌شود. بنابراین، ara-C به دلیل مشخصات سمی آن یک عامل ضد ویروسی مفید در انسان نیست.



Idelalisib

Idelalisib که با نام تجاری Zydelig فروخته می‌شود، دارویی است که برای درمان برخی سرطان‌های خون استفاده می‌شود.^{[۱][۲]} این ماده به عنوان یک مهارکننده phosphoinositide 3-kinase عمل می‌کند و به طور خاص، P110δ را مسدود می‌کند؛ ایزوفرم دلتا مربوط به آنزیم phosphoinositide 3-kinase.^{[۳][۴]} Gilead Sciences توسعه یافته است. Idelalisib در طول سال ۲۰۱۶ فروش سالانه ۱۶۸ میلیون دلاری (USD) داشت که از ۱۳۲ میلیون دلار (USD) در سال ۲۰۱۵ بیشتر بود.^[۵] Idelalisib یک داروی خط دوم برای بیماری‌های است که لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL) عود کرده است.^[۶] Idelalisib در ترکیب با rituximab مورد استفاده قرار می‌گیرد و در بیماری‌هایی که rituximab به تنهایی برای آنها به دلیل سایر شرایط پزشکی موجود درمان مناسب در نظر گرفته می‌شود، استفاده می‌شود. به نظر می‌رسد موثر باشد و منجر به بهبود لنفادنوپاتی و اسپلنومگالی شود. با این حال، کاهش تعداد لنفوسیت‌ها به سطوح طبیعی با Idelalisib بیشتر طول می‌کشد. به عنوان خط اول درمان توصیه نمی‌شود.^[۲]



Cefixime

Cefixime، که با نام تجاری Suprax فروخته می‌شود، یک داروی آنتی‌بیوتیکی است که برای درمان تعدادی از عفونت‌های باکتریایی استفاده می‌شود.^[۱] این عفونت‌ها شامل اوتیت میانی، گلودرد استرپتوکوکی، ذات الریه، عفونت‌های دستگاه ادراری، سوزاک و بیماری لایم است.^[۱] برای سوزاک معمولاً فقط یک دوز مورد نیاز است.^[۲] در ایالات متحده، ceftriaxone خط دوم درمان سوزاک است.^[۱] عوارض جانبی رایج شامل اسهال، درد شکم و حالت تهوع است.^[۱] عوارض جانبی جدی ممکن است شامل واکنش‌های آلرژیک و اسهال کلسترییدیوم دیفیسیل باشد.^[۱] در افرادی که سابقه حساسیت شدید به پنی‌سیلین دارند توصیه نمی‌شود.^[۲] به نظر می‌رسد در دوران بارداری نسبتاً بی‌خطر باشد.^[۳] این دارو در دسته داروهای سفالوسپورین نسل سوم قرار دارد.^[۱] این کار با ایجاد اختلال در دیواره سلولی باکتری و در نتیجه مرگ آن انجام می‌شود.^[۱] Cefixime در سال ۱۹۷۹ ثبت اختراع شد و در سال ۱۹۸۹ برای استفاده پزشکی در ایالات متحده تایید شد.^{[۱][۴]} این دارو در فهرست داروهای ضروری سازمان بهداشت جهانی قرار دارد.^[۵] این دارو به عنوان یک داروی ژنریک در ایالات متحده موجود است.^[۶] Cefixime عفونت‌های زیر را درمان می‌کند:

- (۱) دستگاه ادراری: عفونت‌های بدون عارضه دستگاه ادراری ناشی از ایزوله‌های حساس /شریشیا کلائی و پروتئوس میرابیلیس.^{[۱][۸][۷]} (۲) گوش: اوتیت میانی ناشی از هموفیلوس آنفلوآنزا، موراگسلا کاتارالیس و استرپتوکوکوس پایوژنز.^{[۱][۸][۷]} (۳) گلو: التهاب لوزه و فارنژیت ناشی از استرپتوکوکوس پایوژنز.^{[۱][۸][۷]} (۴) قفسه سینه و ریه‌ها: برونشیت مزمن ناشی از استرپتوکوکوس پنومونیه و هموفیلوس آنفلوآنزا.^{[۱][۸][۷]} (۵) دهانه رحم و مجرای ادرار: سوزاک (سرویکس/ مجرای ادرار) ناشی از ایزوله‌های حساس نایسریا گونوره/ (ایزوله‌های تولید کننده پنی‌سیلیناز و غیر پنی‌سیلیناز).^{[۱][۸][۷]} (۶) عفونت پوست و بافت نرم. (۷) همچنین برای درمان تب حصبه استفاده می‌شود.^{[۱][۱۰][۹]}

Ibuprofen

ایبوپروفن دارویی در گروه داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAID) است که برای درمان درد، تب و التهاب استفاده می‌شود.^[۱] این شامل دوره‌های قاعدگی دردناک، میگرن و آرتریت روماتوئید است.^[۱] همچنین ممکن است برای بستن مجرای شریانی باز در نوزاد نارس استفاده شود.^[۱] می‌توان آن را به صورت خوراکی یا داخل وریدی استفاده کرد.^[۱] معمولاً در عرض یک ساعت شروع به کار می‌کند.^[۱] عوارض جانبی رایج شامل سوزش سر دل و بثورات پوستی است.^[۱] در مقایسه با سایر NSAIDها، ممکن است عوارض جانبی دیگری مانند خونریزی گوارشی داشته باشد.^[۲] خطر نارسایی قلبی، نارسایی کلیه و نارسایی کبد را افزایش می‌دهد.^[۱] در دوزهای پایین، به نظر نمی‌رسد خطر حمله قلبی را افزایش دهد؛ با این حال، در دوزهای بالاتر ممکن است این اتفاق رخ دهد.^[۲] ایبوپروفن همچنین می‌تواند آسم را بدتر کند.^[۲] در حالی که مشخص نیست که آیا در اوایل بارداری بی‌خطر است،^[۱] به نظر می‌رسد در بارداری بعدی مضر باشد و بنابراین توصیه نمی‌شود.^[۳] مانند سایر NSAIDها، با مهار تولید پروستاگلاندین‌ها از طریق کاهش فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز (COX) عمل می‌کند.^[۱] ایبوپروفن یک عامل ضد التهابی ضعیف‌تر از سایر NSAIDها است.^[۲] ایبوپروفن در درجه اول برای درمان تب (از جمله تب بعد از واکسیناسیون)، درد خفیف تا متوسط (از جمله تسکین درد پس از جراحی)، قاعدگی دردناک، آرتروز، درد دندان، سردرد و درد ناشی از سنگ کلیه استفاده می‌شود. حدود ۶۰٪ از مردم به هر NSAID پاسخ می‌دهند.^[۴]



منابع

REFERENCES



- 1) Callaway, E. 2013. Glowing plants spark debate. *Nature*, 498:15–16, 4 June 2013. <http://www.nature.com/news/glowing-plants-spark-debate-1.13131>
- 2) Smiles, Samuel (1862). *Lives of the Engineers. Volume III (George and Robert Stephenson)*. London: John Murray. p. 107. ISBN 978-0-7153-4281-7. (ISBN refers to the David & Charles reprint of 1968 with an introduction by L. T. C. Rolt)
- 3) Freese, Barbara (2006). *Coal: A Human History*. Arrow. p. 51. ISBN 978-0-09-947884-3.
- 4) Fordyce, William (1973). *A history of coal, coke and coal fields and the manufacture of iron in the North of England*. Graham. ISBN 9780902833999.
- 5) Harvey cites this as Baker, J.: 1743–1753, *The Microscope Made Easy and Employment for the Microscope*.
- 6) Harvey, E. Newton (1920). *The Nature of Animal Light*. Philadelphia & London: J. B. Lippencott. p. 1.
- 7) Darwin, Charles (1839). *Narrative of the surveying voyages of His Majesty's Ships Adventure and Beagle between the years 1826 and 1836, describing their examination of the southern shores of South America, and the Beagle's circumnavigation of the globe. Journal and remarks. 1832–1836*. Henry Colburn. pp. 190–192.
- 8) "How illuminating". *The Economist*. 10 March 2011. Retrieved 6 December 2014.
- 9) Huth, John Edward (15 May 2013). *The Lost Art of Finding Our Way*. Harvard University Press. p. 423. ISBN 978-0-674-07282-4.
- 10) Reshetiloff, Kathy (1 July 2001). "Chesapeake Bay night-lights add sparkle to woods, water". Bay Journal. Retrieved 16 December 2014.
- 11) Poisson, Jacques (April 2010). "Raphaël Dubois, from pharmacy to bioluminescence". *Rev Hist Pharm (Paris)* (in French). **58** (365): 51–56. doi:10.3406/pharm.2010.22136. ISSN 0035-2349. PMID 20533808.
- 12) Pieribone, Vincent; Gruber, David F. (2005). *Aglow in the Dark: The Revolutionary Science of Biofluorescence*. Harvard University Press. pp. 35–41. ISBN 978-0-674-01921-8.
- 13) "The Nobel Prize in Chemistry 2008". 8 October 2008. Retrieved 23 November 2014.
- 14) Harvey, E. Newton (1957). *A History of Luminescence: From the Earliest Times Until 1900*. Philadelphia: American Philosophical Society.
- 15) Ancil, Michel (2018). *Luminous Creatures: The History and Science of Light Production in Living Organisms*. Montreal & Kingston, London, Chicago: McGill-Queen's University Press. ISBN 978-0-7735-5312-5.
- 16) Fulcher, Bob. "Lovely and Dangerous Lights". *Tennessee Conservationist Magazine*. Archived from the original on 14 August 2014. Retrieved 28 November 2014.
- 17) Harvey, E.N. (1932). "The evolution of bioluminescence and its relation to cell respiration". *Proceedings of the American Philosophical Society*. **71**: 135–141.
- 18) Seliger, H.H. (1993). "Bioluminescence: excited states under cover of darkness". *Naval Research Reviews*. **45**.
- 19) Rees, J. F.; et al. (1998). "The origins of marine bioluminescence: Turning oxygen defence mechanisms into deep-sea communication tools". *Journal of Experimental Biology*. **201** (Pt 8): 1211–1221. doi:10.1242/jeb.201.8.1211. PMID 9510532.
- 20) Widder, Edith A. (1999). Archer, S.; Djamgoz, M.B.; Loew, E.; Partridge, J.C.; Vallerger, S. (eds.). *Bioluminescence. Adaptive Mechanisms in the Ecology of Vision*. Springer. pp. 555–581.
- 21) Haddock, S. H. D.; et al. (2010). "Bioluminescence in the Sea". *Annual Review of Marine Science*. **2**: 443–493. Bibcode:2010ARMS....2..443H. doi:10.1146/annurev-marine-120308-081028. PMID 21141672. S2CID 3872860.
- 22) Thuesen, Erik V.; Davis, Matthew P.; Sparks, John S.; Smith, W. Leo (2016). "Repeated and Widespread Evolution of Bioluminescence in Marine Fishes". *PLOS ONE*. **11** (6): e0155154. Bibcode:2016PLoSO..1155154D. doi:10.1371/journal.pone.0155154. ISSN 1932-6203. PMC 4898709. PMID 27276229.
- 23) Yong, Ed (8 June 2016). "Surprising History of Glowing Fish". *Phenomena*. National Geographic. Retrieved 11 June 2016.
- 24) Wilson, Thérèse; Hastings, J. Woodland (1998). "Bioluminescence". *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. **14** (1): 197–230. doi:10.1146/annurev.cellbio.14.1.197. PMID 9891783.

- 25) McElroy, William D.; Seliger, Howard H. (December 1962). "Biological Luminescence". *Scientific American*. **207** (6): 76–91. [Bibcode:1962SciAm.207f..76M](#). [doi:10.1038/scientificamerican1262-76](#). [ISSN 0036-8733](#).
- 26) Haddock, Steven H.D.; Moline, Mark A.; Case, James F. (2010). "Bioluminescence in the Sea". *Annual Review of Marine Science*. **2**: 443–493. [Bibcode:2010ARMS....2..443H](#). [doi:10.1146/annurev-marine-120308-081028](#). [PMID 21141672](#). [S2CID 3872860](#).
- 27) Schmidt-Rohr, K. (2020). "Oxygen Is the High-Energy Molecule Powering Complex Multicellular Life: Fundamental Corrections to Traditional Bioenergetics" *ACS Omega* **5**: 2221–2233. <http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.9b03352>
- 28) Hastings, J. W. (1983). "Biological diversity, chemical mechanisms, and the evolutionary origins of bioluminescent systems". *Journal of Molecular Evolution*. **19** (5): 309–21. [Bibcode:1983JMoE..19..309H](#). [doi:10.1007/BF02101634](#). [ISSN 1432-1432](#). [PMID 6358519](#). [S2CID 875590](#).
- 29) Shimomura, O.; Johnson, F. H.; Saiga, Y. (1962). "Extraction, purification and properties of aequorin, a bioluminescent protein from the luminous hydromedusan, Aequorea". *J Cell Comp Physiol*. **59** (3): 223–39. [doi:10.1002/jcp.1030590302](#). [PMID 13911999](#).
- 30) Shimomura, O.; Johnson, F.H. (1975). "Regeneration of the photoprotein aequorin". *Nature*. **256** (5514): 236–238. [Bibcode:1975Natur.256..236S](#). [doi:10.1038/256236a0](#). [PMID 239351](#). [S2CID 4176627](#).
- 31) Morise, H.; Shimomura, O.; Johnson, F.H.; Winant, J. (1974). "Intermolecular energy transfer in the bioluminescent system of Aequorea". *Biochemistry*. **13** (12): 2656–2662. [doi:10.1021/bi00709a028](#). [PMID 4151620](#).
- 32) Martini, Séverine; Haddock, Steven H. D. (April 2017). "Quantification of bioluminescence from the surface to the deep sea demonstrates its predominance as an ecological trait". *Scientific Reports*. **7**: 45750. [Bibcode:2017NatSR...745750M](#). [doi:10.1038/srep45750](#). [PMC 5379559](#). [PMID 28374789](#).
- 33) Sparks, John S.; Schelly, Robert C.; Smith, W. Leo; Davis, Matthew P.; Tchernov, Dan; Pieribone, Vincent A.; Gruber, David F. (8 January 2014). "The Covert World of Fish Biofluorescence: A Phylogenetically Widespread and Phenotypically Variable Phenomenon". *PLOS ONE*. **9** (1): e83259. [Bibcode:2014PLoSO...983259S](#). [doi:10.1371/journal.pone.0083259](#). [PMC 3885428](#). [PMID 24421880](#).
- 34) Ross, Alison (27 September 2005). "'Milky seas' detected from space". BBC. Retrieved 13 March 2013.
- 35) Miyamoto, C.; Skouris, N.; Hosseinkhani, S; Lin, L. Y.; Meighen, E. A. (November 2002). "Common Features of the Quorum Sensing Systems in *Vibrio* Species". *Bioluminescence and Chemiluminescence*. World Scientific: 97–100. [doi:10.1142/9789812776624_0021](#). [ISBN 978-981-238-156-9](#).
- 36) Baker, Lydia J.; Freed, Lindsay L.; Easson, Cole G; Lopez, Jose V; Fenolio, Danté; Sutton, Tracey T.; Nyholm, Spencer V.; Hendry, Tory A (1 October 2019). "Diverse deep-sea anglerfishes share a genetically reduced luminous symbiont that is acquired from the environment". *eLife*. **8**: e47606. [doi:10.7554/eLife.47606](#). [ISSN 2050-084X](#). [PMC 6773444](#). [PMID 31571583](#).
- 37) Dunlap, Paul V.; Ast, Jennifer C.; Kimura, Seishi; Fukui, Atsushi; Yoshino, Tetsuo; Endo, Hiromitsu (October 2007). "Phylogenetic analysis of host? symbiont specificity and codivergence in bioluminescent symbioses". *Cladistics*. **23** (5): 507–532. [doi:10.1111/j.1096-0031.2007.00157.x](#). [hdl:2027.42/73754](#). [ISSN 0748-3007](#). [S2CID 31107773](#).
- 38) Nealson, K. H.; Hastings, J. W. (1979-12-01). "Bacterial bioluminescence: its control and ecological significance". *Microbiological Reviews*. **43** (4): 496–518. [doi:10.1128/mmbr.43.4.496-518.1979](#). [ISSN 0146-0749](#). [PMC 281490](#). [PMID 396467](#).
- 39) McFall-Ngai, Margaret; Heath-Heckman, Elizabeth A.C.; Gillette, Amani A.; Peyer, Suzanne M.; Harvie, Elizabeth A. (2012). "The secret languages of coevolved symbioses: Insights from the *Euprymna scolopes*–*Vibrio fischeri* symbiosis". *Seminars in Immunology*. **24** (1): 3–8. [doi:10.1016/j.smim.2011.11.006](#). [PMC 3288948](#). [PMID 22154556](#).
- 40) Waters, Christopher M.; Bassler, Bonnie L. (2005-10-07). "QUORUM SENSING: Cell-to-Cell Communication in Bacteria". *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. **21** (1): 319–346. [doi:10.1146/annurev.cellbio.21.012704.131001](#). [PMID 16212498](#).
- 41) Delong, Edward F.; Stackebrandt, Erko; Lory, Stephen; Thompson, Fabiano (2013). *The Prokaryotes* - Springer. [doi:10.1007/978-3-642-31331-8](#). [ISBN 978-3-642-31330-1](#). [S2CID 5215416](#).
- 42) Koo, J.; Kim, Y.; Kim, J.; Yeom, M.; Lee, I. C.; Nam, H. G. (2007). "A GUS/Luciferase Fusion Reporter for Plant Gene Trapping and for Assay of Promoter Activity with Luciferin-Dependent Control of the Reporter Protein Stability". *Plant and Cell Physiology*. **48** (8): 1121–31. [doi:10.1093/pcp/pcm081](#). [PMID 17597079](#).
- 43) Nordgren, I. K.; Tavassoli, A. (2014). "A bidirectional fluorescent two-hybrid system for monitoring protein-protein interactions". *Molecular BioSystems*. **10** (3): 485–490. [doi:10.1039/c3mb70438f](#). [PMID 24382456](#).

- 44) Xiong, Yan Q.; Willard, Julie; Kadurugamuwa, Jagath L.; Yu, Jun; Francis, Kevin P.; Bayer, Arnold S. (2004). "Real-Time in Vivo Bioluminescent Imaging for Evaluating the Efficacy of Antibiotics in a Rat Staphylococcus aureus Endocarditis Model". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **49** (1): 380–7. doi:10.1128/AAC.49.1.380-387.2005. PMC 538900. PMID 15616318.
- 45) Di Rocco, Giuliana; Gentile, Antonietta; Antonini, Annalisa; Truffa, Silvia; Piaggio, Giulia; Capogrossi, Maurizio C.; Toietta, Gabriele (1 September 2012). "Analysis of biodistribution and engraftment into the liver of genetically modified mesenchymal stromal cells derived from adipose tissue" (PDF). *Cell Transplantation*. **21** (9): 1997–2008. doi:10.3727/096368911X637452. PMID 22469297. S2CID 21603693.
- 46) Zhao, Dawen; Richer, Edmond; Antich, Peter P.; Mason, Ralph P. (2008). "Antivascular effects of combretastatin A4 phosphate in breast cancer xenograft assessed using dynamic bioluminescence imaging and confirmed by MRI". *The FASEB Journal*. **22** (7): 2445–51. doi:10.1096/fj.07-103713. PMC 4426986. PMID 18263704.
- 47) Ow, D. W.; Wood, K. V.; DeLuca, M.; de Wet, J. R.; Helinski, D. R.; Howell, S.H. (1986). "Transient and stable expression of the firefly luciferase gene in plant cells and transgenic plants". *Science*. **234** (4778). American Association for the Advancement of Science. p. 856. Bibcode:1986Sci...234..856O. doi:10.1126/science.234.4778.856. ISSN 0036-8075.
- 48) Altura, M.A.; Heath-Heckman, E.A.; Gillette, A.; Kremer, N.; Krachler, A.M.; Brennan, C.; Ruby, E.G.; Orth, K.; McFall-Ngai, M.J. (2013). "The first engagement of partners in the Euprymna scolopes-Vibrio fischeri symbiosis is a two-step process initiated by a few environmental symbiont cells". *Environmental Microbiology*. **15** (11): 2937–50. doi:10.1111/1462-2920.12179. PMC 3937295. PMID 23819708.
- 49) "Comprehensive Squid-Vibrio Publications List". University of Wisconsin-Madison. Archived from the original on 19 October 2014.
- 50) Ludwig Institute for Cancer Research (21 April 2003). "Firefly Light Helps Destroy Cancer Cells; Researchers Find That The Bioluminescence Effects of Fireflies May Kill Cancer Cells From Within". Science Daily. Retrieved 4 December 2014.
- 51) Monteiro, Jorge H.S.K.; Sobrinho, Josiane A.; de Bettancourt-Dias, Ana (2021). "Chapter 13. Luminescence Imaging of Cancer Cells". *Metal Ions in Bio-Imaging Techniques*. Springer. pp. 371–401. doi:10.1515/9783110685701-019.
- 52) Bioluminescence Questions and Answers. Siobolium.ucsd.edu. Retrieved on 20 October 2011.
- 53) (4 May 2013) One Per Cent: Grow your own living lights The New Scientist, Issue 2915, Retrieved 7 May 2013
- 54) Dr. Chris Riley, "Glowing plants reveal touch sensitivity", BBC 17 May 2000.
- 55) Halverson, Nic (15 August 2013). "Bacteria-Powered Light Bulb Is Electricity-Free".
- 56) Swaminathan, Miep. "Philips launches 'Microbial Home' new forward looking design concepts". Retrieved 8 May 2017.
- 57) Cha, Bonnie (28 November 2011). "Philips Bio-light creates mood lighting with bacteria".
- 58) "E.glowli Cambridge: Parts submitted". iGEM. Retrieved 6 December 2014.
- 59) Marcellin, Frances (26 February 2016). "Glow-in-the-dark bacterial lights could illuminate shop windows 2016". *New Scientist*.
- 60) "Glowee: A vision of night-time lighting". Electricite de France. 2015. Retrieved 4 March 2016.
- 61) "Glow-in-the-dark bacterial lights could illuminate shop windows". *New Scientist*. 26 February 2016.
- 62) Mitouchkina, Tatiana; Mishin, Alexander S.; Somermeyer, Louisa Gonzalez; Markina, Nadezhda M.; Chepurnyh, Tatiana V.; Guglya, Elena B.; Karataeva, Tatiana A.; Palkina, Kseniia A.; Shakhova, Ekaterina S.; Fakhranurova, Liliia I.; Chekova, Sofia V.; Tsarkova, Aleksandra S.; Golubev, Yaroslav V.; Negrebetsky, Vadim V.; Dolgushin, Sergey A.; Shalaev, Pavel V.; Shlykov, Dmitry; Melnik, Olesya A.; Shipunova, Victoria O.; Deyev, Sergey M.; Bubyrev, Andrey I.; Pushin, Alexander S.; Choob, Vladimir V.; Dolgov, Sergey V.; Kondrashov, Fyodor A.; Yampolsky, Iliia V.; Sarkisyan, Karen S. (27 April 2020). "Plants with genetically encoded autoluminescence". *Nature Biotechnology*. **38** (8): 944–946. doi:10.1038/s41587-020-0500-9. ISSN 1546-1696. PMC 7610436. PMID 32341562. S2CID 216559981.
- 63) Rowe L, Teasley K, Dikici E, Qu X, Ensor M, Deo S, et al. Recombinant Aequorin-Based Systems for Biomarker Analysis. Handbook of Biosensors and Biochips 2010.

<https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/110223/9789241548724-per.pdf&ved=2ahUKEwis48L3kYPzAhVB8hQKHfWhAQwQFnoECACQAQ&usg=AOvVaw2wbHxNA6E8uN0MTHHiQDjz>

<https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.rcpsych.ac.uk/mental-health/translations/persian/%25D8%25AC%25D9%2586%25D9%2588%25D9%2586-%25D8%25AC%25D9%2588%25D8%25A7%25D9%2586%25DB%258C&ved=2ahUKEwjrpMyHkoPzAhWpAWMBHVSOD2gQFnoECAUQAQ&usg=AOvVaw2NR4ghVaVqMU11vkju7lhT&cshid=1631783195542>

<https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Chromosome-Abnormalities-Fact-Sheet>

https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.nature.com/scitable/topicpage/birth-defects-causes-and-statistics-863&ved=2ahUKEwiOtbPd_ILzAhVQzIUkHUM7ANwQFnoECDAQAQ&usg=AOvVaw1fpFTvtVVRh37QctjapMiT&cshid=1631783100308

<https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.childrenshospital.org/conditions-and-treatments/conditions/b/birth-defects-and-congenital-anomalies/research-and-clinical-trials&ved=2ahUKEwi4hYGktYPzAhVZA2MBHazuDNwQFnoECBgQAQ&usg=AOvVaw15laOMY0aj8z-fpHN-rv5n>

(۱)

جنین شناسی پزشکی لانگمن ویراست ۱۴

<https://www.ideal.clinic/354>

hamadi.com/cleft-lip-and-palate/

Duckett JW (1986): Prune belly syndrome, In Welch KJ, Randolph JG, Raviteh MM, ONeill JA Jr, Rowe MI (eds): "Pediatric Surgery" 4th ed. vol. 2. Chicago, London: Year Book Medical Publishers, pp. ۱۱۹۳-۱۲۰۳.

Greskovich FJ 3rd, Nyberg LM Jr (1988): The prune belly syndrome: A review of its etiology, defects, treatment and prognosis. J Urol 140:707-712. Nakayama DK, Harrison MR, Chinn DH, de Lorimier AA (1984): The Wigger HJ, Blanc WA (1977): The prune belly syndrome. Pathol Annu pathogenesis of prune belly. Am J Dis Child 138:834-836. 12:17-39.

<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cleft-palate/symptoms-causes/syc-20370985>

(۲)

https://fa.wikipedia.org/wiki/%D9%86%D9%82%D8%B5_%D9%84%D9%88%D9%84%D9%87_%D8%B9%D8%B5%D8%A8%DB%8C

https://en.wikipedia.org/wiki/Neural_tube_defect

<https://www.pregnancybirthbaby.org.au/neural-tube-defect>

(۳)

<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/thalassemia/symptoms-causes/syc-20354995>

<https://www.healthline.com/health/thalassemia>

<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/thalassemias#Signs,-Symptoms,-and-Complications>

<http://www.bio.davidson.edu/Courses/Molbio/MolStudents/spring2005/Heiner/hemoglobin.html>

<http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/thalassemia/causes>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3633182> "Thalassemias | National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)." www.nhlbi.nih.gov. Retrieved 2018-11-12/

Hemoglobin Home». www.bio.davidson.edu

"Thalassemias | National Heart, Lung, and Blood Institute

(۴)

www.ncbi.nlm.nih.gov

<http://verywellhealth.com/>

<http://msdmanuals.com/>

(۵)

Bahrini, I., et al., 2015. Neuronal exosomes facilitate synaptic pruning by up-regulating complement factors in microglia. Sci. Rep. ۷۹۸۹, ۵.

J. Neurosci. Methods 37, 173-182.

(۶)

- Bauman, M.L., Kemper, T.L., 1982 .Morphologic and histoanatomic observations of the brain in untreated human phenylketonuria .Acta Neuropathol. 58, 55–63.
- G. Schlegel et al. / Experimental Neurology ٣٥٣–٣٨ (٢٠١٦) ٢٨١
- Braendgaard, H., Gundersen, H.J., 1986. The impact of recent stereological advances on quantitative studies of the nervous system .J. Neurosci. Methods 18, 39–78.
- Bramham, C.R., 2008. Local protein synthesis, actin dynamics, and LTP consolidation. Curr. Opin. Neurobiol. 18, 524–531.
- Brewer, G.J., 1997. Isolation and culture of adult rat hippocampal neurons. J. Neurosci. Methods 71, 143–155.
- Caldeira, C., et al., 2014. Microglia change from a reactive to an age-like phenotype with the time in culture. Front. Cell. Neurosci. ١٥٢ ,٨ .
- Carlier, M.F., et al., 1997. Actin depolymerizing factor (ADF/cofilin) enhances the rate of filament turnover: implication in actin-based motility. J. Cell Biol. 136, 1307–1322.
- Chen, X., et al., 2013. Isolation ,purification, and culture of primary murine microglia cells.
- Bio-protocol 3 ,(١) e314<http://www.bio-protocol.org/e314>.
- Cline, H.T., 2001. Dendritic arbor development and synaptogenesis. Curr. Opin. Neurobiol. ١٢٦–١١٨ ,١١ .
- Cordero, M.E., et al., 1983. Histological maturation of the neocortex in phenylketonuricrats. Early Hum. Dev. 8, 157–173.
- de Freitas, M.S., et al., 1997. Effect of hyperphenylalaninemia chemically induced on in vitro incorporation of 32P into cytoskeletal proteins from cerebral cortex of developing rats. Exp. Neurol. ١٩٥–١٨٨ ,١٤٣ .
- Embury, J.E., et al., 2005. Pathologic and immunohistochemical findings in hypothalamic and mesencephalic regions in the pah(enu2) mouse model for phenylketonuria. Pediatr. Res. 58, 283–287.
- Frotscher, M., et al., 1995. Development of identified neuronal types and of specific synaptic connections in slice cultures of rat hippocampus. Prog. Neurobiol. 45, vii–xxviii.
- Gavrieli, Y., et al., 1992. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. J. Cell Biol. 119, 493–501.
- Ghosh, M., et al., 2004. Cofilin promotes actin polymerization and defines the direction of cell motility. Science 304, 743–746.
- Glushakov, A.V., et al., 2002. Specific inhibition of N-methyl-D-aspartate receptor function in rat hippocampal neurons by L-phenylalanine at concentrations observed during phenylketonuria. Mol. Psychiatry 7.٣٦٧–٣٥٩ ,
- Gropper, S.S., et al., 1995. Immune status of children with phenylketonuria. J. Am. Coll. Nutr. 14, 264–270.
- Hailer, N.P., et al., 1996. Resting microglial cells in vitro: analysis of morphology and adhesion molecule expression in organotypic hippocampal slice cultures. Glia 18.٣٣١–٣١٩ ,
- Horling, K., et al., 2015. Hippocampal synaptic connectivity in phenylketonuria. Hum. Mol. Genet.
- Horster, F., et al., 2006. Phenylalanine reduces synaptic density in mixed cortical cultures from mice. Pediatr. Res. 59, 544–548.
- Irwin, S.A., et al., 2000. Dendritic spine structural anomalies in fragile-X mental retardation syndrome. Cereb. Cortex. ١٠٤٤–١٠٣٨ ,١٠ .
- Kaufmann, W.E., Moser, H.W., 2000 .Dendritic anomalies in disorders associated with mental retardation. Cereb. Cortex 10.٩٩١–٩٨١ ,
- Koenigsknecht, J., Landreth, G., 2004 .Microglial phagocytosis of fibrillar beta-amyloid through a beta1 integrin-dependent mechanism. J. Neurosci. 24, 9838–9846.
- Lachenal, G., et al., 2011. Release of exosomes from differentiated neurons and its regulation by synaptic glutamatergic activity. Mol.Cell. Neurosci. 46, 409–418.
- Leranth, C., et al., 2000. Hormonal regulation of hippocampal spine synapse density involves subcortical mediation .Neuroscience 101, 349–356.
- Livak, K.J., Schmittgen, T.D. ٢٠٠١ ,.Analysis of relative gene expression data using realtime quantitative PCR and the 2(–Delta Delta C(T)) method. Methods 25, 402–408.

- Marin-Padilla, M., 1976. Pyramidal cell abnormalities in the motor cortex of a child with Down's syndrome. A Golgi study. *J. Comp . Neurol.* 167, 63–81.
- Paolicelli, R.C., et al., 2011. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science* 333. ۱۴۵۸–۱۴۵۶ , Rajan, I., Cline, H.T., 1998. Glutamate receptor activity is required for normal development of tectal cells dendrites in vivo. *J .Neurosci.* 18, 7836–7846.
- Schafer, D.P., et al., 2012. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron* 74–۶۹۱ , ۷۰۵
- Sholl, D.A., 1953. Dendritic organization in the neurons of the visual and motor cortices of the cat. *J. Anat.* 87, 387–406.
- Stephan, A.H., et al., 2012. The complement system: an unexpected role in synaptic pruning during development and disease .*Annu. Rev. Neurosci.* 35, 369–389.
- Sterio, D.C., 1984. The unbiased estimation of number and sizes of arbitrary particles using the disector. *J. Microsc.* 134, 127–136.
- Stevens, B., et al., 2007. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell* 131, 1164–1178.
- Stoppini, L., et al., 1991. A simple method for organotypic cultures of nervous tissue.
- Ulfig, N., et al., 1998. Monoclonal antibodies SMI 311 and SMI 312 as tools to investigate the maturation of nerve cells and axonal patterns in human fetal brain. *Cell Tissue Res.* 291, 433–443.
- Vierk, R., et al., 2012. Aromatase inhibition abolishes LTP generation in female but not in male mice. *J. Neurosci.* 32, 8116–8126.
- Yang, N., et al., 1998. Cofilin phosphorylation by LIM-kinase 1 and its role in Rac-mediated actin reorganization. *Nature* 393, 809–812.
- Zhan, Y., et al., 2014. Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior .*Nat. Neurosci.* 17, 400–406.
- Zhang, Y., et al., 2007. Differential effects of phenylalanine on Rac1, Cdc42, and RhoA expression and activity in cultured cortical neurons. *Pediatr. Res.* 62, 8–1 University of Washington'

(۶)

<http://bjo.bmj.com/content/82/2/189#ref-list->

(۷)

زمینه های ژنتیکی سرطان

- 1) Hajdu SI (March 2011). "A note from history: landmarks in history of cancer, part 1". *Cancer*. **117** (5): 1097102. doi:10.1002/cncr.25553. PMID 20960499. S2CID 39667103.
- 2) Hajdu SI (March 2011). "A note from history: landmarks in history of cancer, part 1". *Cancer*. **117** (5): 1097102. doi:10.1002/cncr.25553. PMID 20960499. S2CID 39667103.
- 3) Majno G, Joris I (12 August 2004). *Cells, Tissues, and Disease : Principles of General Pathology: Principles of General Pathology*. Oxford University Press. ISBN 978-0-19-974892-1. Retrieved 11 September 2013.
- 4) Majno G, Joris I (12 August 2004). *Cells, Tissues, and Disease : Principles of General Pathology: Principles of General Pathology*. Oxford University Press. ISBN 978-0-19-974892-1. Retrieved 11 September 2013.
- 5) Majno G, Joris I (12 August 2004). *Cells, Tissues, and Disease : Principles of General Pathology: Principles of General Pathology*. Oxford University Press. ISBN 978-0-19-974892-1. Retrieved 11 September 2013.
- 6) Hajdu SI (February 2012). "A note from history: landmarks in history of cancer, part 3". *Cancer*. **118** (4): 1155–68. doi:10.1002/cncr.26320. PMID 21751192. S2CID 38892895.
- 7) Grange JM, Stanford JL, Stanford CA (June 2002). "Campbell De Morgan's 'Observations on cancer', and their relevance today". *Journal of the Royal Society of Medicine*. **95** (6): 296–99. doi:10.1258/jrsm.95.6.296. PMC 1279913. PMID 12042378.
- 8) <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics>

- 9) Peter D., Turnpenny (2017). *Emery's elements of medical genetics*. Ellard, Sian (Edition 15 ed.). [Philadelphia, Pa.]: Elsevier. [ISBN 9780702066894](#). [OCLC 965492903](#).
- 10) Nussbaum RL, McInnes RR, Huntington F (2016). *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. Philadelphia: Elsevier. [ISBN 9781437706963](#).
- 11) Lind MJ (2008). "Principles of cytotoxic chemotherapy". *Medicine*. **36** (1): 19–23. [doi:10.1016/j.mpmed.2007.10.003](#).
- 12) Emil Frei, I. I. I.; Eder, Joseph Paul (2003). *Combination Chemotherapy*. Retrieved 4 April 2020.
- 13) Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MH, Wilcken N (December 2013). "[Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer](#)". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. **2021** (12): CD008792. [doi:10.1002/14651858.CD008792.pub2](#). [PMC 8094913](#). [PMID 24347031](#).
- 14) "[Targeted Cancer Therapies](#)". *cancer.gov*. National Cancer Institute. 26 February 2018. Retrieved 28 March 2018.
- 15) "[Targeted Cancer Therapies](#)". *About Cancer*. National Cancer Institute. 26 February 2018. Retrieved 28 March 2018.
- 16) Holland Chp. 40
- 17) Nastoupil LJ, Rose AC, Flowers CR (May 2012). "Diffuse large B-cell lymphoma: current treatment approaches". *Oncology*. **26** (5): 488–95. [PMID 22730604](#).
- 18) Freedman A (October 2012). "Follicular lymphoma: 2012 update on diagnosis and management". *American Journal of Hematology*. **87** (10): 988–95. [doi:10.1002/ajh.23313](#). [PMID 23001911](#). [S2CID 35447562](#).
- 19) Freedman A (October 2012). "Follicular lymphoma: 2012 update on diagnosis and management". *American Journal of Hematology*. **87** (10): 988–95. [doi:10.1002/ajh.23313](#). [PMID 23001911](#). [S2CID 35447562](#).
- 20) Madan V, Lear JT, Szeimies RM (February 2010). "Non-melanoma skin cancer". *Lancet*. **375** (9715): 673–85. [doi:10.1016/S0140-6736\(09\)61196-X](#). [PMC 3339125](#). [PMID 20171403](#).
- 21) CK Bomford, IH Kunkler, J Walter. Walter and Miller's Textbook of Radiation therapy (6th Ed), p311
- 22) Prince, Jim McMorran, Damian Crowther, Stew McMorran, Steve Youngmin, Ian Wacogne, Jon Pleat, Clive. "[tumour radiosensitivity – General Practice Notebook](#)". Archived from the original on 24 September 2015.
- 23) Tidy C. "[Radiotherapy](#)". *Patient UK*. Archived from the original on 9 July 2017. Last Checked: 23 December 2015
- 24) Hill R, Healy B, Holloway L, Kuncic Z, Thwaites D, Baldock C (March 2014). "Advances in kilovoltage x-ray beam dosimetry". *Physics in Medicine and Biology*. **59** (6): R183–231. [Bibcode:2014PMB....59R.183H](#). [doi:10.1088/0031-9155/59/6/r183](#). [PMID 24584183](#). [S2CID 18082594](#).
- 25) Holland Chp. 41
- 26) American Society of Clinical Oncology. "[Five Things Physicians and Patients Should Question](#)". *Choosing Wisely: An Initiative of the ABIM Foundation*. Archived from the original on 31 July 2012. Retrieved 14 August 2012.
- 27) * The American Society of Clinical Oncology made this recommendation based on various cancers. See *American Society of Clinical Oncology*. "[Five Things Physicians and Patients Should Question](#)". *Choosing Wisely: An Initiative of the ABIM Foundation*. Archived from the original on 31 July 2012. Retrieved 14 August 2012.
- a) for lung cancer, see Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S, Brahmer J, Johnson DH, Laskin JL, Masters G, Milton D, Nordquist L, Pao W, Pfister DG, Piantadosi S, Schiller JH, Smith R, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Giaccone G (October 2011). "[2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer](#)". *Journal of Clinical Oncology*. **29** (28): 3825–31. [doi:10.1200/JCO.2010.34.2774](#). [PMC 3675703](#). [PMID 21900105](#). and Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, Blum MG, Chang A, Cheney RT, et al. (July 2010). "[Non-small cell lung cancer](#)". *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. **8** (7): 740–801. [doi:10.6004/jccn.2010.0056](#). [PMID 20679538](#).
- b) for breast cancer, see Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, et al. (February 2009). "[Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology](#)". *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. **7** (2): 122–92. [doi:10.6004/jccn.2009.0012](#). [PMID 19200416](#).

c) for colon cancer, see Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, Covey A, Dilawari RA, Early DS, Enzinger PC, Fakih MG, Fleshman J, Fuchs C, Grem JL, Kiel K, Knol JA, Leong LA, Lin E, Mulcahy MF, Rao S, Ryan DP, Saltz L, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous C, Thomas J, Venook AP, Willett C (September 2009). "[NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer](#)". *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. **7** (8): 778–831. doi:10.6004/jnccn.2009.0056. PMID 19755046.

d) for other general statements see Smith TJ, Hillner BE (May 2011). "[Bending the cost curve in cancer care](#)". *The New England Journal of Medicine*. **364** (21): 2060–5. doi:10.1056/NEJMs1013826. PMC 4042405. PMID 21612477. and Peppercorn JM, Smith TJ, Helft PR, Debono DJ, Berry SR, Wollins DS, Hayes DM, Von Roenn JH, Schnipper LE (February 2011). "[American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer](#)". *Journal of Clinical Oncology*. **29** (6): 755–60. doi:10.1200/JCO.2010.33.1744. PMID 21263086. S2CID 40873748.

28) "[NCCN Guidelines](#)". Archived from the original on 14 May 2008.

29) "[Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care](#)". The National Consensus Project for Quality Palliative Care (NCP). Archived from the original on 16 May 2011.

30) Levy MH, Back A, Bazargan S, Benedetti C, Billings JA, Block S, Bruera E, Carducci MA, Dy S, Eberle C, Foley KM, Harris JD, Knight SJ, Milch R, Rhiner M, Slatkin NE, Spiegel D, Sutton L, Urba S, Von Roenn JH, Weinstein SM (September 2006). "Palliative care. Clinical practice guidelines in oncology". *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. **4** (8): 776–818. doi:10.6004/jnccn.2006.0068. PMID 16948956. S2CID 44343423.

31) Waldmann TA (March 2003). "[Immunotherapy: past, present and future](#)". *Nature Medicine*. **9** (3): 269–77. doi:10.1038/nm0303-269. PMID 12612576. S2CID 9745527.

32) "[Lasers in Cancer Treatment](#)". *National Institutes of Health, National Cancer Institute*. 13 September 2011. Retrieved 15 December 2017.

سفری در دنیای میکروارگانیسم

1) *Pseudomonas* entry in [LPSN](#); Ezéby, J.P. (1997). "List of Bacterial Names with Standing in Nomenclature: a folder available on the Internet". *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. **47** (2): 590–2. doi:10.1099/00207713-47-2-590. PMID 9103655.

2) Madigan M; Martinko J, eds. (2005). *Brock Biology of Microorganisms* (11th ed.). Prentice Hall. ISBN 0-13-144329-1.

3) Padda, Kiran Preet; Puri, Akshit; Chanway, Chris (2019-11-01). "[Endophytic nitrogen fixation – a possible 'hidden' source of nitrogen for lodgepole pine trees growing at unreclaimed gravel mining sites](#)". *FEMS Microbiology Ecology*. **95** (11). doi:10.1093/femsec/fiz172. ISSN 0168-6496. PMID 31647534.

4) Padda, Kiran Preet; Puri, Akshit; Chanway, Chris P. (2018-09-20). "Isolation and identification of endophytic diazotrophs from lodgepole pine trees growing at unreclaimed gravel mining pits in central interior British Columbia, Canada". *Canadian Journal of Forest Research*. **48** (12): 1601–1606. doi:10.1139/cjfr-2018-0347. hdl:1807/92505. ISSN 0045-5067.

5) Migula, W. (1894) Über ein neues System der Bakterien. Arb Bakteriell Inst Karlsruhe 1: 235–238.

6) Migula, W. (1900) System der Bakterien, Vol. 2. Jena, Germany: Gustav Fischer.

7) Palleroni, N. J. (2010). "[The Pseudomonas Story](#)". *Environmental Microbiology*. **12** (6): 1377–1383. doi:10.1111/j.1462-2920.2009.02041.x. PMID 20553550.

8) Cornelis P, ed. (2008). *Pseudomonas: Genomics and Molecular Biology* (1st ed.). Caister Academic Press. ISBN 978-1-904455-19-6.

9) Anzai Y; Kim H; Park, JY; Wakabayashi H (2000). "Phylogenetic affiliation of the pseudomonads based on 16S rRNA sequence". *Int J Syst Evol Microbiol*. **50** (4): 1563–89. doi:10.1099/00207713-50-4-1563. PMID 10939664.

10) Anzai, Y; Kudo, Y; Oyaizu, H (1997). "The phylogeny of the genera *Chryseomonas*, *Flavimonas*, and *Pseudomonas* supports synonymy of these three genera". *Int J Syst Bacteriol*. **47** (2): 249–251. doi:10.1099/00207713-47-2-249. PMID 9103607.

- 11) Yabuuchi, E.; Kosako, Y.; Oyaizu, H.; Yano, I.; Hotta, H.; Hashimoto, Y.; Ezaki, T.; Arakawa, M. (1992). "Proposal of *Burkholderia* gen. Nov. And transfer of seven species of the genus *Pseudomonas* homology group II to the new genus, with the type species *Burkholderia cepacia* (Palleroni and Holmes 1981) comb. Nov.". *Microbiology and Immunology*. **36** (12): 1251–1275. doi:[10.1111/j.1348-0421.1992.tb02129.x](https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1992.tb02129.x). PMID [1283774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1283774/). S2CID [46648461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/46648461/).
- 12) Yabuuchi, E.; Kosako, Y.; Yano, I.; Hotta, H.; Nishiuchi, Y. (1995). "Transfer of two *Burkholderia* and an *Alcaligenes* species to *Ralstonia* gen. Nov.: Proposal of *Ralstonia pickettii* (Ralston, Palleroni and Doudoroff 1973) comb. Nov., *Ralstonia solanacearum* (Smith 1896) comb. Nov. And *Ralstonia eutropha* (Davis 1969) comb. Nov.". *Microbiology and Immunology*. **39** (11): 897–904. doi:[10.1111/j.1348-0421.1995.tb03275.x](https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1995.tb03275.x). PMID [8657018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8657018/). S2CID [28187828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28187828/).
- 13) Nikolaidis, Marios; Mossialos, Dimitris; Oliver, Stephen G.; Amoutzias, Grigorios D. (2020-07-24). "Comparative Analysis of the Core Proteomes among the *Pseudomonas* Major Evolutionary Groups Reveals Species-Specific Adaptations for *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas chlororaphis*". *Diversity*. **12** (8): 289. doi:[10.3390/d12080289](https://doi.org/10.3390/d12080289). ISSN [1424-2818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1424-2818/).
- 14) Richter, Michael; Rosselló-Móra, Ramon (2009-11-10). "Shifting the genomic gold standard for the prokaryotic species definition". *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **106** (45): 19126–19131. Bibcode:2009PNAS..10619126R. doi:[10.1073/pnas.0906412106](https://doi.org/10.1073/pnas.0906412106). ISSN [0027-8424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/0027-8424/). PMC [2776425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2776425/). PMID [19855009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19855009/).
- 15) Koehorst, Jasper J.; Dam, Jesse C. J. van; Heck, Ruben G. A. van; Saccenti, Edoardo; Santos, Vitor A. P. Martins dos; Suarez-Diez, Maria; Schaap, Peter J. (2016-12-06). "Comparison of 432 *Pseudomonas* strains through integration of genomic, functional, metabolic and expression data". *Scientific Reports*. **6** (1): 38699. Bibcode:2016NatSR...638699K. doi:[10.1038/srep38699](https://doi.org/10.1038/srep38699). ISSN [2045-2322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2045-2322/). PMC [5138606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5138606/). PMID [27922098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27922098/).
- 16) Krieg, Noel (1984). *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Volume 1*. Baltimore: Williams & Wilkins. ISBN [0-683-04108-8](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/0-683-04108-8/).
- 19) Meyer JM; Geoffroy VA; Baida N; Gardan, L.; et al. (2002). "Siderophore typing, a powerful tool for the identification of fluorescent and nonfluorescent pseudomonads". *Appl. Environ. Microbiol.* **68** (6): 2745–2753. Bibcode:2002ApEnM..68.2745M. doi:[10.1128/AEM.68.6.2745-2753.2002](https://doi.org/10.1128/AEM.68.6.2745-2753.2002). PMC [123936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/123936/). PMID [12039729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12039729/).
- 20) Lau GW; Hassett DJ; Ran H; Kong F (2004). "The role of pyocyanin in *Pseudomonas aeruginosa* infection". *Trends in Molecular Medicine*. **10** (12): 599–606. doi:[10.1016/j.molmed.2004.10.002](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2004.10.002). PMID [15567330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15567330/).
- 19) Matthijs S; Tehrani KA; Laus G; Jackson RW; et al. (2007). "Thioquinolobactin, a *Pseudomonas* siderophore with antifungal and anti-Pythium activity". *Environ. Microbiol.* **9** (2): 425–434. doi:[10.1111/j.1462-2920.2006.01154.x](https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2006.01154.x). PMID [17222140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17222140/).
- 20) Biello, David (February 28, 2008) Do Microbes Make Snow? *Scientific American*
- 21) Hassett D; Cuppoletti J; Trapnell B; Lyman S; et al. (2002). "Anaerobic metabolism and quorum sensing by *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in chronically infected cystic fibrosis airways: rethinking antibiotic treatment strategies and drug targets". *Adv Drug Deliv Rev.* **54** (11): 1425–1443. doi:[10.1016/S0169-409X\(02\)00152-7](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00152-7). PMID [12458153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12458153/).
- 22) Ryan KJ; Ray CG, eds. (2004). *Sherrie Medical Microbiology* (4th ed.). McGraw Hill. ISBN [0-8385-8529-9](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/0-8385-8529-9/).
- 23) Van Eldere J (February 2003). "Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections". *J. Antimicrob. Chemother.* **51** (2): 347–352. doi:[10.1093/jac/dkg102](https://doi.org/10.1093/jac/dkg102). PMID [12562701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12562701/).
- 24) Poole K (January 2004). "Efflux-mediated multiresistance in Gram-negative bacteria". *Clin. Microbiol. Infect.* **10** (1): 12–26. doi:[10.1111/j.1469-0691.2004.00763.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00763.x). PMID [14706082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14706082/).
- 25) Bodey, G. P.; Bolivar, R.; Fainstein, V.; Jadeja, L. (1983-03-01). "Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa*". *Clinical Infectious Diseases*. **5** (2): 279–313. doi:[10.1093/clinids/5.2.279](https://doi.org/10.1093/clinids/5.2.279). ISSN [1058-4838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1058-4838/). PMID [6405475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6405475/).
- 26) Hardie (2009). "The Secreted Proteins of *Pseudomonas aeruginosa*: Their Export Machineries, and How They Contribute to Pathogenesis". *Bacterial Secreted Proteins: Secretory Mechanisms and Role in Pathogenesis*. Caister Academic Press. ISBN [978-1-904455-42-4](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/978-1-904455-42-4/).
- 27) Jawetz, Melnick & Adelberg's *Medical Microbiology* (2019) (28th ed.). New York. ISBN [978-1-260-01202-6](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/978-1-260-01202-6/).
- 28) Brodey CL; Rainey PB; Tester M; Johnstone K (1991). "Bacterial blotch disease of the cultivated mushroom is caused by an ion channel forming lipodepsipeptide toxin". *Molecular Plant-Microbe Interactions*. **1** (4): 407–11. doi:[10.1094/MPMI-4-407](https://doi.org/10.1094/MPMI-4-407).
- 29) Young JM (1970). "Drippy gill: a bacterial disease of cultivated mushrooms caused by *Pseudomonas agarici* n. sp.". *NZ J Agric Res.* **13** (4): 977–90. doi:[10.1080/00288233.1970.10430530](https://doi.org/10.1080/00288233.1970.10430530).

- 30) The Beneficial Roles of *Pseudomonas* in Medicine, Industries, and Environment: A Review By Orji Frank Anayo, Ezeanyanso Chika Scholastica, Onyemali Chidi Peter, Ukaegbu Gray Nneji, Ajunwa Obinna and Lawal Oluwabusola Mistura; DOI: [10.5772/intechopen.85996](https://doi.org/10.5772/intechopen.85996)
- 31) Haas D; Defago G (2005). "Biological control of soil-borne pathogens by fluorescent pseudomonads". *Nature Reviews Microbiology*. **3** (4): 307–319. doi:[10.1038/nrmicro1129](https://doi.org/10.1038/nrmicro1129). PMID [15759041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15759041/). S2CID [18469703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18469703/).
- 32) Chin-A-Woeng TF; Bloembergen, Guido V.; Mulders, Ine H. M.; Dekkers, Linda C.; et al. (2000). "Root colonization by phenazine-1-carboxamide-producing bacterium *Pseudomonas chlororaphis* PCL1391 is essential for biocontrol of tomato foot and root rot". *Mol Plant Microbe Interact*. **13** (12): 1340–1345. doi:[10.1094/MPMI.2000.13.12.1340](https://doi.org/10.1094/MPMI.2000.13.12.1340). PMID [11106026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11106026/).
- 33) Esipov; Adanin, VM; Baskunov, BP; Kiprianova, EA; et al. (1975). "New antibiotically active fluoroglucide from *Pseudomonas aurantiaca*". *Antibiotiki*. **20** (12): 1077–81. PMID [1225181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1225181/).
- 34) O'Mahony MM; Dobson AD; Barnes JD; Singleton I (2006). "The use of ozone in the remediation of polycyclic aromatic hydrocarbon contaminated soil". *Chemosphere*. **63** (2): 307–314. Bibcode:2006Chmsp..63..307O. doi:[10.1016/j.chemosphere.2005.07.018](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2005.07.018). PMID [16153687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16153687/).
- 35) Yen KM; Karl MR; Blatt LM; Simon, MJ; et al. (1991). "Cloning and characterization of a *Pseudomonas mendocina* KR1 gene cluster encoding toluene-4-monooxygenase". *J. Bacteriol*. **173** (17): 5315–27. doi:[10.1128/jb.173.17.5315-5327.1991](https://doi.org/10.1128/jb.173.17.5315-5327.1991). PMC [208241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/208241/). PMID [1885512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1885512/).
- 36) Huertas MJ; Luque-Almagro VM; Martínez-Luque M; Blasco, R.; et al. (2006). "Cyanide metabolism of *Pseudomonas pseudoalcaligenes* CECT5344: role of siderophores". *Biochem. Soc. Trans*. **34** (Pt 1): 152–5. doi:[10.1042/BST0340152](https://doi.org/10.1042/BST0340152). PMID [16417508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16417508/).
- 37) Nojiri H; Maeda K; Sekiguchi H; Urata, Masaaki; et al. (2002). "Organization and transcriptional characterization of catechol degradation genes involved in carbazole degradation by *Pseudomonas resinovorans* strain CA10". *Biosci. Biotechnol. Biochem*. **66** (4): 897–901. doi:[10.1271/bbb.66.897](https://doi.org/10.1271/bbb.66.897). PMID [12036072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12036072/).
- 38) Nam; Chang, YS; Hong, HB; Lee, YE (2003). "A novel catabolic activity of *Pseudomonas veronii* in biotransformation of pentachlorophenol". *Applied Microbiology and Biotechnology*. **62** (2–3): 284–290. doi:[10.1007/s00253-003-1255-1](https://doi.org/10.1007/s00253-003-1255-1). PMID [12883877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12883877/). S2CID [31700132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31700132/).
- 39) Onaca; Kieninger, M; Engesser, KH; Altenbuchner, J (May 2007). "Degradation of alkyl methyl ketones by *Pseudomonas veronii*". *Journal of Bacteriology*. **189** (10): 3759–3767. doi:[10.1128/JB.01279-06](https://doi.org/10.1128/JB.01279-06). PMC [1913341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1913341/). PMID [17351032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17351032/).
- 40) Marqués S; Ramos JL (1993). "Transcriptional control of the *Pseudomonas putida* TOL plasmid catabolic pathways". *Mol. Microbiol*. **9** (5): 923–929. doi:[10.1111/j.1365-2958.1993.tb01222.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1993.tb01222.x). PMID [7934920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7934920/). S2CID [20663917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20663917/).
- 41) Sepulveda-Torres; Rajendran, N; Dybas, MJ; Criddle, CS (1999). "Generation and initial characterization of *Pseudomonas stutzeri* KC mutants with impaired ability to degrade carbon tetrachloride". *Arch Microbiol*. **171** (6): 424–429. doi:[10.1007/s002030050729](https://doi.org/10.1007/s002030050729). PMID [10369898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10369898/). S2CID [19916486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19916486/).

بیماری زخم معده

- 1) Najm WI (September 2011). "Peptic ulcer disease". *Primary Care*. **38** (3): 383–94, vii. doi:[10.1016/j.pop.2011.05.001](https://doi.org/10.1016/j.pop.2011.05.001). PMID [21872087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21872087/).
- 2) Milosavljevic T, Kostić-Milosavljević M, Jovanović I, Krstić M (2011). "Complications of peptic ulcer disease". *Digestive Diseases*. **29** (5): 491–3. doi:[10.1159/000331517](https://doi.org/10.1159/000331517). PMID [22095016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22095016/). S2CID [25464311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25464311/).
- 3) Steinberg KP (June 2002). "Stress-related mucosal disease in the critically ill patient: risk factors and strategies to prevent stress-related bleeding in the intensive care unit". *Critical Care Medicine*. **30** (6 Suppl): S362–4. doi:[10.1097/00003246-200206001-00005](https://doi.org/10.1097/00003246-200206001-00005). PMID [12072662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12072662/).
- 4) Wang AY, Peura DA (October 2011). "The prevalence and incidence of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease and upper gastrointestinal bleeding throughout the world". *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. **21** (4): 613–35. doi:[10.1016/j.giec.2011.07.011](https://doi.org/10.1016/j.giec.2011.07.011). PMID [21944414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21944414/).
- 5) GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (October 2016). "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015". *Lancet*. **388** (10053): 1545–1602. doi:[10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6). PMC [5055577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5055577/). PMID [27733282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27733282/).

- 6) Wang, Haidong; Naghavi, Mohsen; Allen, Christine; Barber, Ryan M.; Bhutta, Zulfiqar A.; Carter, Austin; Casey, Daniel C.; Charlson, Fiona J.; Chen, Alan Zian; Coates, Matthew M.; Coggeshall, Megan; Dandona, Lalit; Dicker, Daniel J.; Erskine, Holly E.; Ferrari, Alize J.; Fitzmaurice, Christina; Foreman, Kyle; Forouzanfar, Mohammad H.; Fraser, Maya S.; Fullman, Nancy; Gething, Peter W.; Goldberg, Ellen M.; Graetz, Nicholas; Haagsma, Juanita A.; Hay, Simon I.; Huynh, Chantal; Johnson, Catherine O.; Kassebaum, Nicholas J.; Kinfu, Yohannes; et al. (October 2016). "Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015". *Lancet*. **388** (10053): 1459–1544. doi:10.1016/s0140-6736(16)31012-1. PMC 5388903. PMID 27733281.
- 7) "Definition and Facts for Peptic Ulcer Disease". National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Archived from the original on 2 April 2015. Retrieved 28 February 2015.
- 8) Rao, S. Devaji (2014). Clinical Manual of Surgery. Elsevier Health Sciences. p. 526. ISBN 9788131238714.
- 9) "Eating, Diet, and Nutrition for Peptic Ulcer Disease". National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Archived from the original on 20 March 2015. Retrieved 28 February 2015.
- 10) Snowden FM (October 2008). "Emerging and reemerging diseases: a historical perspective". *Immunological Reviews*. **225** (1): 9–26. doi:10.1111/j.1600-065X.2008.00677.x. PMC 7165909. PMID 18837773.
- 11) GBD 2013 Mortality Causes of Death Collaborators (January 2015). "Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013". *Lancet*. **385** (9963): 117–71. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2. PMC 4340604. PMID 25530442.
- 12) "The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005". nobelprize.org. Nobel Media AB. Archived from the original on 12 May 2015. Retrieved 3 June 2015.
- 13) Bhat S (2013). SRB's Manual of Surgery. p. 364. ISBN 9789350259443.
- 14) Lanas A, Chan FK (August 2017). "Peptic ulcer disease". *Lancet*. **390** (10094): 613–624. doi:10.1016/S0140-6736(16)32404-7. PMID 28242110. S2CID 4547048.
- 15) "Peptic Ulcer". Home Health Handbook for Patients & Caregivers. Merck Manuals. October 2006. Archived from the original on 28 December 2011.
- 16) "Peptic ulcer". Archived from the original on 14 February 2012. Retrieved 18 June 2010.
- 17) "Ulcer Disease Facts and Myths". Archived from the original on 5 June 2010. Retrieved 18 June 2010.
- 18) Cullen DJ, Hawkey GM, Greenwood DC, Humphreys H, Shepherd V, Logan RF, Hawkey CJ (October 1997). "Peptic ulcer bleeding in the elderly: relative roles of Helicobacter pylori and non-steroidal anti-inflammatory drugs". *Gut*. **41** (4): 459–62. doi:10.1136/gut.41.4.459. PMC 1891536. PMID 9391242.
- 19) Gossman, William; Tuma, Faiz; Kamel, Bishoy G.; Cassaro, Sebastiano (2019). "Gastric Perforation". *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- 20) Sjøgaard, K. K.; Farkas, D. K.; Pedersen, L.; Lund, J. L.; Thomsen, R. W.; Sørensen, H. T. (2016). "Long-term risk of gastrointestinal cancers in persons with gastric or duodenal ulcers". *Cancer Medicine*. **5** (6): 1341–1351. doi:10.1002/cam4.680. PMC 4924392. PMID 26923747.
- 21) Fink G (February 2011). "Stress controversies: post-traumatic stress disorder, hippocampal volume, gastroduodenal ulceration". *Journal of Neuroendocrinology*. **23** (2): 107–17. doi:10.1111/j.1365-2826.2010.02089.x. PMID 20973838. S2CID 30231594.
- 22) Yeomans ND (January 2011). "The ulcer sleuths: The search for the cause of peptic ulcers". *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 26 Suppl 1: 35–41. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06537.x. PMID 21199512. S2CID 42592868.
- 23) For nearly 100 years, scientists and doctors thought that ulcers were caused by stress, spicy food, and alcohol. Treatment involved bed rest and a bland diet. Later, researchers added stomach acid to the list of causes and began treating ulcers with antacids. National Digestive Diseases Information Clearinghouse Archived 5 July 2006 at the Wayback Machine
- 24) Ryan-Harshman M, Aldoory W (May 2004). "How diet and lifestyle affect duodenal ulcers. Review of the evidence". *Canadian Family Physician*. **50**: 727–32. PMC 2214597. PMID 15171675.
- 25) Rubin R, Strayer DS, Rubin E (1 February 2011). *Rubin's pathology : clinicopathologic foundations of medicine* (Sixth ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. p. 623. ISBN 978-1-60547-968-2.
- 26) Salih BA, Abasiyanik MF, Bayyurt N, Sander E (June 2007). "H pylori infection and other risk factors associated with peptic ulcers in Turkish patients: a retrospective study". *World Journal of Gastroenterology*. **13** (23): 3245–8. doi:10.3748/wjg.v13.i23.3245. PMC 4436612. PMID 17589905.
- 27) Sonnenberg A, Müller-Lissner SA, Vogel E, Schmid P, Gonvers JJ, Peter P, Strohmeyer G, Blum AL (December 1981). "Predictors of duodenal ulcer healing and relapse". *Gastroenterology*. **81** (6): 1061–7. doi:10.1016/S0016-5085(81)80012-1. PMID 7026344.

Vilazodone

- 1) "Vilazodone Hydrochloride Monograph for Professionals". *Drugs.com*. American Society of Health-System Pharmacists. Retrieved 3 March 2019.
- 2) Hughes S, Lacasse J, Fuller RR, Spaulding-Givens J (2017). "Adverse effects and treatment satisfaction among online users of four antidepressants". *Psychiatry Res*. **255**: 78–86. doi:10.1016/j.psychres.2017.05.021. PMID 28531820. S2CID 4572360.
- 3) "Vilazodone (Viibryd) Use During Pregnancy". *Drugs.com*. Retrieved 21 March 2019.
- 4) Government of Canada, Health Canada (25 April 2012). "Drug Product Database Online Query". *health-products.canada.ca*. Retrieved 18 May 2020.
- 5) "The Top 300 of 2020". *ClinCalc*. Retrieved 11 April 2020.
- 6) "Vilazodone Hydrochloride - Drug Usage Statistics". *ClinCalc*. Retrieved 11 April 2020.
- 7) Kirsch I (2014). "Antidepressants and the Placebo Effect". *Z Psychol*. **222** (3): 128–134. doi:10.1027/2151-2604/a000176. PMC 4172306. PMID 25279271.
- 8) Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU (August 2013). "A review of current evidence for vilazodone in major depressive disorder". *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. **17** (3): 160–9. doi:10.3109/13651501.2013.794245. PMID 23578403. S2CID 10702028.

Aminophylline

- 1) "Aminophylline Professional Monograph". *Drugs.com*.
- 2) Mader TJ, Smithline HA, Durkin L, Scriver G (March 2003). "A randomized controlled trial of intravenous aminophylline for atropine-resistant out-of-hospital asystolic cardiac arrest". *Academic Emergency Medicine*. **10** (3): 192–7. doi:10.1197/aemj.10.3.192. PMID 12615581.
- 3) "Aminophylline Injection". *Drugs.com*. Retrieved 6 January 2018.
- 4) "Aminophylline for Preventing Bradyarrhythmias During Orbital or Rotational Atherectomy of the Right Coronary Artery". *invasivecardiology.com*. Retrieved 2018-06-15.

Idelalisib

- 1) "Zydelig EPAR". *European Medicines Agency (EMA)*. Retrieved 21 October 2020.
- 2) "Zydelig- idelalisib tablet, film coated". *DailyMed*. 22 October 2018. Retrieved 21 October 2020.
- 3) Spreitzer H (13 May 2013). "Neue Wirkstoffe – Ibrutinib und Idelalisib". *Österreichische Apothekerzeitung* (in German) (10/2013): 34.
- 4) Wu M, Akinleye A, Zhu X (May 2013). "Novel agents for chronic lymphocytic leukemia". *Journal of Hematology & Oncology*. **6**: 36. doi:10.1186/1756-8722-6-36. PMC 3659027. PMID 23680477.
- 5) "Annual Sales of Idelalisib reported using PharmaCompass' compilation of Annual Reports of Global Pharmaceutical Companies". *Pharmacompass*. Retrieved January 21, 2019.
- 6) Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. (March 2014). "Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia". *The New England Journal of Medicine*. **370** (11): 997–1007. doi:10.1056/NEJMoa1315226. PMC 4161365. PMID 24450857.

Cytarabine

- 1) "Cytarabine". The American Society of Health-System Pharmacists. Archived from the original on 11 June 2016. Retrieved 8 December 2016.
- 2) *British national formulary: BNF 69* (69 ed.). British Medical Association. 2015. p. 589. ISBN 9780857111562.
- 3) Fischer, Janos; Ganellin, C. Robin (2006). *Analogue-based Drug Discovery*. John Wiley & Sons. p. 511. ISBN 9783527607495. Archived from the original on 2016-12-20.
- 4) *World Health Organization* (2019). *World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019*. Geneva: World Health Organization. hdl:10665/325771. WHO/MVP/EMP/IAU/2019.06. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 5) Pigneux A, Perreau V, Jourdan E, et al. (October 2007). "Adding lomustine to idarubicin and cytarabine for induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: the BGMT 95 trial results". *Haematologica*. **92** (10): 1327–34. doi:10.3324/haematol.11068. PMID 18024370.

Ibuprofen

- 1) "Ibuprofen". The American Society of Health-System Pharmacists. Archived from the original on 9 September 2017. Retrieved 12 October 2016.
- 2) *British National Formulary, March 2014–September 2014* (2014 ed.). London: British Medical Association. 2014. pp. 686–688. ISBN 978-0857110862.
- 3) "Ibuprofen Pregnancy and Breastfeeding Warnings". *Drugs.com*. Archived from the original on 9 September 2017. Retrieved 22 May 2016.
- 4) "10.1.1 Non-steroidal anti-inflammatory drugs". *British National Formulary*. Archived from the original on 17 November 2016. Retrieved 13 April 2016.

Cefixime

- 1) "Cefixime". The American Society of Health—System Pharmacists. [Archived](#) from the original on 27 November 2016. Retrieved 8 December 2016.
- 2) [World Health Organization](#) (2009). Stuart MC, Kouimtzi M, Hill SR (eds.). *WHO Model Formulary 2008*. p. 107. [hdl:10665/44053](#). ISBN 9789241547659.
- 3) "Cefixime (Suprax) Use During Pregnancy". *Drugs.com*. 29 March 2019. Retrieved 24 December 2019.
- 4) Fischer, Jnos; Ganellin, C. Robin (2006). *Analogue-based Drug Discovery*. John Wiley & Sons. p. 495. ISBN 9783527607495.
- 5) [World Health Organization](#) (2019). *World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019*. Geneva: World Health Organization. [hdl:10665/325771](#). WHO/MVP/EMP/IAU/2019.06. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 6) "Generic Suprax Availability". *Drugs.com*. Retrieved 23 April 2020.
- 7) "Suprax- cefixime tablet Suprax- cefixime capsule Suprax- cefixime tablet, chewable Suprax- cefixime powder, for suspension". *DailyMed*. 26 November 2019. Retrieved 23 April 2020.
- 8) "Suprax 200 mg Tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC)". (*emc*). 20 August 2019. Retrieved 23 April 2020.
- 9) Matsumoto Y, Ikemoto A, Wakai Y, Ikeda F, Tawara S, Matsumoto K (September 2001). "Mechanism of therapeutic effectiveness of cefixime against typhoid fever". *Antimicrob. Agents Chemother.* 45 (9): 2450–4. doi:10.1128/aac.45.9.2450-2454.2001. PMC 90676. PMID 11502513.
- 10) Bhutta ZA, Khan IA, Molla AM (November 1994). "Therapy of multidrug-resistant typhoid fever with oral cefixime vs. intravenous ceftriaxone". *Pediatr. Infect. Dis. J.* 13 (11): 990–4. doi:10.1097/00006454-199411000-00010. PMID

کلیه حقوق چاپ و طراحی نشریه علم نوین محفوظ است و هرگونه کپی برداری و رعایت نکردن حق تالیف پیگرد قانونی دارد.

انتقادات و پیشنهادات شما را در رابطه با نشریه علم نوین پذیرا هستیم.



MODERN.SCIENCE.JOURNAL



MODERN.SCIENCE.JOURNAL@GMAIL.COM

Infection

BACTEREMIA MEANS THE PRESENCE OF BACTERIA IN THE BLOOD. THE IMPORTANCE OF BACTEREMIA VARIES AND IS USUALLY HARMLESS. GRAM-POSITIVE BACTEREMIA IS USUALLY LESS IMPORTANT AND HAS A BETTER PROGNOSIS THAN GRAM-NEGATIVE BACTEREMIA. SEPTICEMIA USUALLY MEANS BACTEREMIA WITH LEUKOCYTOSIS, BUT IN PRACTICE THIS DEFINITION IS NOT ENTIRELY CORRECT BECAUSE LEUKOPENIA CAN ALSO BE SEEN IN INFECTION. BACTEREMIA REFERS TO THE PRESENCE OF BACTERIA (A TYPE OF GERM) IN THE BLOOD THAT CAN BE THE RESULT OF DENTAL, MEDICAL OR INFECTION PROCEDURES. HAVING AN ARTIFICIAL JOINT OR HEART VALVE IN THE BODY MAY ALSO INCREASE THE RISK OF BACTEREMIA OR EVEN CAUSE A WIDESPREAD BACTERIAL INFECTION IN THE BODY. BACTEREMIA IS NATURALLY ASYMPTOMATIC, BUT CAN SOMETIMES CAUSE INFECTIONS AND SYMPTOMS IN BODY TISSUES.

باکتری می به معنی وجود باکتری در خون است. اهمیت باکتری می متغیر بوده، معمولاً بی خطر می باشد. باکتری می گرم مثبت معمولاً نسبت به باکتری می گرم منفی اهمیت کمتر و پیش آگهی بهتری دارد. سپتی سمی معمولاً به معنای باکتری می به همراه لکوسیتوز می باشد، اما در عمل این تعریف کاملاً صادق نیست زیرا لکوپنی نیز می تواند در عفونت دیده شود. منظور از باکتری می حضور باکتری ها (نوعی میکروب) در خون می باشد که می تواند در نتیجه ی اقدامات دندانپزشکی، پزشکی و یا عفونت ها باشد. داشتن مفصل و یا دریچه ی قلبی مصنوعی در بدن نیز ممکن است احتمال باکتری می را بیشتر کرده و یا حتی موجب عفونت منتشر باکتریایی در بدن شود. به طور طبیعی باکتری می علامت خاصی ندارد ولی گاهی اوقات می تواند در بافت های بدن موجب عفونت شده و علائم بروز کند.