بسم الله الرحمن الرحيم

فصلنامه علمی – پژوهشی علوم طبی دانشگاه خاتم‌النبیین(ص)
دانشکده‌های علوم طبی
سال هفتم، شماره دهم ، زمستان ۱۴۰۱

شناسه

صاحب امتیاز: دانشگاه خاتم‌النبیین(ص)
مدیرمسؤول: حسین رضایی
سردبیر: داود حسینی

هیأت تحریریه

پوهنوال حمیدالله راسخ	هیأت علمی دیپارتمنت میکروبیولوژی، دانشکده فارمسی دانشگاه کابل
دکتر سیدحسین موسوی	مرکز تحقیقات علوم طبی پوهنتون غالب
دکتر خانعلی محمدی	عضو هیأت علمی دانشکده طب دانشگاه خاتم‌النبیین(ص)
دکتر محمدلطیف نظری	عضو هیأت علمی دانشکده طب دانشگاه خاتم‌النبیین(ص)
دکتر حسین رحیمی	عضو هیأت علمی دانشکده تکنولوژی طبی دانشگاه خاتم‌النبیین(ص)
آدم‌خان علی‌پور	عضو هیأت علمی دانشکده تکنالوژی طبی دانشگاه خاتم‌النبیین(ص)
میثم سجادی	عضو هیأت علمی دانشکده تکنالوژی طبی دانشگاه خاتم‌النبیین(ص)
محمدحسین صداقت	دانش آموخته ارشد میکروب شناسی پزشکی دانشگاه تربیت مدرس
مرتضی حیدری	عضو دپارتمنت فیزیولوژی و آناتومی دانشگاه خاتم النبیین(ص)
دکتر امید عزیزی	عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه
دکتر رویا شریفی	عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران
دکتر محمدحسین صالحی	عضو هیأت علمی دانشکده طبی دانشگاه کابل

ویراستار فنی: مرتضی حیدری
صفحه‌آرا و طراح جلد: مجتبی‌احمدی

آدرس: دانشگاه خاتم النبیین(ص)، سرک دارالامان، کابل، افغانستان
تلفن: ۰۷۰۶۷۲۹۱۹۳
وب‌سایت: www.knu.edu.af
ایمیل: KJMS@knu.edu.af

ISSN: ۲۹۵۷-۶۳۴۲

یادداشت: هر گونه استفاده از محتویات این فصلنامه، تنها با ذکر منبع مجاز است.
مجله در ویرایش صوری و محتوایی مقالات مختار است.

فهرست مطالب

بررسی میزان شیوع دیابت نوع ۲ در مراجعه کننده‌گان به شفاخانه سیتی میدیکل کمپلکس در نیمه اول سال ۱۴۰۱ ..... ۵

بررسی اثر گیاه راف افغانستان بر روی حافظه و یادگیری در موش‌های صحرایی نر..... ۱۳

نقش میکروبیوتای روده در ایجاد آلزایمر: مطالعه مروری روایتی..... ۲۳

بررسی اثرات الکل بر مغز نوجوانان: مروری روایتی..... ۳۳

مقایسه پروتکل‌های انسانی در پوهنتون‌های استنفورد، نورث وسترن و هاروارد به منظور القای تحمل به بافت کلیه پیوندی با کمک پیوند مغز استخوان..... ۴۹

بررسی اثر بخشی زعفران و ترکیبات آن بر حجرات سرطانی: مرور روایتی..... ۶۱

-

سخن آغازین

با سلام و درود خدمت اساتید، پژوهشگران و دانشجویان گرامی؛

فصلنامه علمی-پژوهشی علوم طبی دانشگاه خاتم‌النبیین(ص)، به عنوان یکی از ارکان اصلی این دانشگاه، با هدف ترویج علم و دانش و ارتقای سطح کیفی تحقیقات در حوزه علوم طبی، گام‌های مهم و ارزنده‌ای را برداشته است. این مجله به عنوان یک مرجع علمی معتبر، بستری را فراهم آورده است تا پژوهشگران و دانشجویان بتوانند نتایج تحقیقات و پژوهش‌های خود را به جامعه علمی عرضه کنند و در توسعه و پیشرفت دانش پزشکی سهیم باشند.

دانشگاه خاتم‌النبیین(ص)، علاوه بر اینکه رسالت خود را در حوزه آموزش به نحو احسن انجام می‌دهد، همواره به اهمیت تحقیق و پژوهش به‌عنوان رکن اساسی توسعه علمی و فناوری تاکید داشته است. این دانشگاه با فراهم‌سازی زیرساخت‌های لازم و ایجاد محیطی پویا برای پژوهشگران، تلاش می‌کند تا بستری مناسب برای تولید علم و نوآوری ایجاد کند. از این رو، فصلنامه علمی-پژوهشی علوم طبی نیز به عنوان یک پل ارتباطی میان دانشگاه و جامعه علمی، نقشی کلیدی در این مسیر ایفا می‌کند.

اهمیت تحقیق و پژوهش در دنیای امروز، بر هیچ‌کس پوشیده نیست. تحقیق و پژوهش نه تنها ابزار اصلی برای کشف ناشناخته‌ها و توسعه دانش بشری است، بلکه به عنوان یکی از ارکان اصلی رشد و توسعه پایدار جوامع نیز شناخته می‌شود. دانشگاه خاتم النبیین(ص) با توجه به این مهم، همواره در تلاش است تا فرهنگ پژوهش و تحقیق را در میان دانشجویان و اعضای هیئت علمی خود ترویج دهد. این دانشگاه بر این باور است که با تکیه بر تحقیق و پژوهش‌های نوآورانه و به‌روز، می‌توان به توسعه و ارتقای کیفیت خدمات پزشکی و بهداشتی در جامعه کمک شایانی کرد.

دانشگاه خاتم‌النبیین(ص) با ارائه برنامه‌های آموزشی و پژوهشی متنوع، سعی دارد تا دانشجویان خود را به سوی تحقیق و پژوهش‌های علمی سوق دهد و آن‌ها را برای مواجهه با چالش‌های پیش‌رو در حوزه علوم طبی آماده سازد. این دانشگاه با تشویق پژوهشگران به ارائه و انتشار مقالات علمی در مجلات معتبر داخلی و بین‌المللی، سعی دارد تا جایگاه علمی خود را در سطح ملی و بین‌المللی ارتقا دهد.

یکی از اهداف اصلی فصلنامه علمی-پژوهشی علوم طبی، فراهم آوردن بستری مناسب برای انتشار پژوهش‌های اصیل و کاربردی در حوزه علوم طبی است. این مجله با بررسی دقیق مقالات و ارائه بازخوردهای سازنده به نویسندگان، سعی در ارتقای کیفیت مقالات منتشر شده دارد و تلاش می‌کند تا استانداردهای بالایی را در این زمینه رعایت کند. همچنین، این فصلنامه به عنوان یک مرجع علمی معتبر، فرصت‌های جدیدی را برای همکاری‌های علمی میان پژوهشگران و دانشگاه‌های داخلی و خارجی فراهم می‌آورد.

در پایان، لازم می‌دانم از همه اساتید، پژوهشگران و محققان که با ارسال مقالات و همکاری‌های علمی خود، ما را در نشر این فصلنامه یاری می‌رسانند، تشکر و قدردانی نمایم. امیدوارم با تلاش‌های مستمر و همت والا، بتوانیم گام‌های موثری را در جهت ارتقای سطح علمی کشور برداریم و به توسعه دانش و فناوری در حوزه علوم طبی کمک کنیم.

با آرزوی موفقیت روزافزون برای همه عزیزان

داود حسینی

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

Prevalence of type 2 diabetes among patients referd to the City Medical Complex Hospital in 1401

Mousa Bashir[1]* Bilal Salimzai[1]

1. Department of Public Health and Pharmacology, Faculty of Medical Medicine, Khatam Al-Nabieen University, Kabul, Afghanistan
Tel: +93783733411, Email: mousa.bashir22@gmail.com

Abstract

Introduction: Diabetes is a condition in which the amount of glucose in the blood is very high. Glucose is the main source of energy in the body. But when the amount of blood glucose is very high for a long time, it can damage some body parts. This study was carried out to determine the prevalence of type 2 diabetes among those who referred to the City Medical Complex Hospital in the first half of 1401.

Materials and Methods: This cross-sectional descriptive study was performed on 1700 patients in City Medical Complex in the first half of 1401. The information was collected using a register book of patients who referred to the hospital. Data were analyzed using SPSS software.

Results: The prevalence of diabetes among patients was 12.52 percent. Most of the patients were women: 128 (60.1%); men were 85 cases, which were 39.9%. In terms of age, most of the patients were in the age group of 40–60 years old.

Conclusion: The prevalence of diabetes is 12.52 percent. Among the clients, there were more women, and the age group of 40–60 years old accounted for the most cases of diabetes.

Keywords: Diabetes, City Medical Complex Hospital, Kabul.

بررسی میزان شیوع دیابت نوع ۲ در مراجعه کننده‌گان به شفاخانه سیتی میدیکل کمپلکس در نیمه اول سال ۱۴۰۱

موسی بشیر[1*] ، بلال سلیمزی[1]

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

شماره تماس: ۹۳۷۸۳۷۳۳۴۱۱+، ایمیل: mousa.bashir22@gmail.com

چکیده

هدف : دیابت به حالت گفته می‌شود که میزان گلوکوز در خون بالا باشد. گلوکوز عمده‌ترین منبع انرژی در بدن است. وقتی که میزان گلوکوز خون به مدت طولانی زیاد باشد می‌تواند به بعضی از اعضای بدن آسیب بزند. این مطالعه به هدف بررسی شیوع دیابت نوع ۲ در بین مریضان شفاخانه سیتی میدیکل کمپلکس شهر کابل در نیمه اول سال ۱۴۰۱ انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت توصیفی مقطعی انجام شده است. جامعه آماری این مطالعه شامل ۱۷۰۰ پرونده مراجعه‌کنندگان به شفاخانه سیتی میدیکل کمپلکس در شهر کابل بوده است. از بین این پرونده‌ها، ۲۱۳ پرونده مربوط به مریضان دیابت نوع ۲ در نیمه اول سال ۱۴۰۱ انتخاب شدند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS استفاده شده است.

نتایج: شیوع دیابت نوع ۲ در بین مراجعه‌کنندگان به شفاخانه سیتی میدیکل کمپلکس در شهر کابل ۵۲/۱۲٪ بود. از میان افراد مبتلا به دیابت نوع ۲: ۱۲۸ نفر (۶۰.۱٪) زن و ۸۵ نفر (۳۹.۹٪) مرد بودند. بیشترین تعداد بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در گروه سنی ۴۰ تا ۶۰ سال قرار داشتند.

نتیجه گیری: شیوع دیابت نوع ۲ در بین مراجعه‌کنندگان به شفاخانه ۵۲/۱۲٪ بود. زنان با ۱۲۸ مورد (۶۰.۱٪) بیشترین مبتلایان را تشکیل می‌دادند. گروه سنی ۴۰ تا ۶۰ سال بیشترین موارد دیابت را شامل می‌شدند. این نتایج نشان می‌دهد که دیابت نوع ۲ در جمعیت مراجعه‌کننده به این شفاخانه شیوع بالایی دارد. همچنین زنان و افراد میان‌سال بیشترین مبتلایان را شامل می‌شوند. این اطلاعات می‌تواند برای برنامه‌ریزی و ارائه خدمات صحی مناسب برای کنترل و مدیریت دیابت در این منطقه مفید باشد.

کلمات کلیدی: دیابت، انواع دیابت، شفاخانه سیتی میدیکل کمپلکس.

مقدمه

دیابت بر اساس تعریف سازمان صحت جهانی یک اختلال متابولیک مزمن است که با افزایش سطح گلوکز خون مشخص می‌شود و در طول زمان منجر به آسیب اندام‌هایی مانند قلب، عروق، چشم‌ها، کلیه‌ها و اعصاب می‌گردد. بیش از ۹۰٪ موارد دیابت را دیابت نوع ۲ تشکیل می‌دهد. دیابت نوع ۲ با کمبود افراز انسولین توسط حجرات بتا در جزایر لانگرهانس پانکراس، مقاومت به انسولین و پاسخ جبرانی افراز انسولین مشخص می‌شود. (۱, ۲).

دیابت نوع ۲ یکی از شایع‌ترین اختلالات متابولیک در سراسر جهان است و توسعه آن عمدتا به دلیل ترکیبی از دو عامل اصلی ایجاد می‌شود: افراز ناکافی انسولین توسط حجرات بتا پانکراس و ناتوانی انساج حساس به انسولین در پاسخ به انسولین. افراز و عملکرد انسولین باید دقیقا نیاز متابولیک را برآورده کند. از این رو، مکانیزم‌های مالیکولی درگیر در سنتز و افراز انسولین و همچنین پاسخ انسولین در انساج باید به شدت تنظیم شوند. بنابراین، نقص در هر یک از مکانیزم‌های درگیر می‌تواند منجر به عدم تعادل متابولیک شود که منجر به پاتوژنز دیابت نوع ۲ می‌شود (۳).

پیشرفت دیابت باعث می‌شود افراز انسولین نتواند هموستاز گلوکز را حفظ کند که در نتیجه هایپرگلیسمیا ایجاد می‌شود. افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ عمدتا با چاقی یا داشتن درصد چربی بدن بالا، عمدتا در ناحیه شکم مشخص می‌شوند. در این شرایط، نسج چربی از طریق مکانیزم‌های التهابی مختلف، از جمله افزایش آزادسازی اسید چرب آزاد و تنظیم آدیپوکین، مقاومت به انسولین را تقویت می‌کند. عوامل اصلی اپیدمی دیابت نوع ۲ افزایش چاقی، سبک زندگی کم تحرک، رژیم غذایی پرکالری و پیری جمعیت است که میزان بروز و شیوع آن را چهار برابر کرده است (٤).

با توجه به پاتوفیزیولوژی دیابت، عملکرد نادرست بازخورد بین عملکرد و افراز انسولین منجر به سطوح بالای غیرطبیعی گلوکز در خون می‌شود. در مورد اختلال عملکرد حجرات بتا، افراز انسولین کاهش می‌یابد و ظرفیت بدن برای حفظ سطوح فیزیولوژیکی گلوکز محدود می‌شود. از سوی دیگر، مقاومت به انسولین به افزایش تولید گلوکز در کبد و کاهش جذب گلوکز در عضله، کبد و انساج چربی کمک می‌کند. حتی اگر هر دو فرآیند در اوایل پاتوژنز اتفاق بیفتند و به پیشرفت دیابت کمک کنند. اختلال عملکرد حجرات بتا معمولا شدیدتر از مقاومت به انسولین است. با این حال، زمانی که هم اختلال عملکرد حجرات بتا و هم مقاومت به انسولین وجود داشته باشد، هایپرگلیسمیا تقویت می‌شود که منجر به پیشرفت دیابت نوع ۲ می‌شود (۵, ٦).

مقاومت به انسولین به کاهش پاسخ متابولیک حجرات پاسخ‌دهنده به انسولین یا در سطح انسولین سیستمیک، پاسخ ضعیف یا ضعیف به انسولین در گردش توسط سطوح گلوکز خون اشاره دارد (۷). سه دسته کلی از شرایط مقاومت به انسولین یا کمبود انسولین وجود دارد: (الف) کاهش افراز انسولین توسط حجرات بتا. (ب) آنتاگونیست‌های انسولین در پلاسما،

به دلیل هورمون‌های ضد تنظیم کننده یا عوامل غیر هورمونی که گیرنده‌های انسولین یا سیگنال‌دهی را مختل می‌کنند. (ج) اختلال در پاسخ انسولین در انساج هدف(۸). ایجاد مقاومت به گلوکز در دیابت نوع ۲ تا حد زیادی تحت تاثیر حجرات چربی (لیپولیز تسریع شده)، دستگاه گوارش (کمبود/مقاومت اینکرتین)، حجرات الفا (هایپرگلوکاگونمی)، گرده‌ها (افزایش بازجذب گلوکز) و مغز (مقاومت به انسولین) و فعل و انفعالات پیچیده‌ای که بین این عوامل و ژن‌های مرتبط با دیابت نوع ۲ رخ می‌دهد (۹).

دیابت نوع ۲ تحت تأثیر جنتیک و عوامل محیطی است. عوامل جنتیکی پس از قرار گرفتن در معرض محیطی که با رفتار کم تحرک و دریافت کالری بالا مشخص می‌شود، تأثیر خود را می‌گذارد. واریانت‌های جنتیکی گلیسمیا رایج برای دیابت نوع ۲ توسط مطالعات ارتباطی گسترده جنوم شناسایی شده‌اند، اینها ۱۰ ٪ از کل واریانس را تشکیل می‌دهند (۱۰). افراد با ریشه‌های قومی مختلف ممکن است فنوتیپ‌های خاص متفاوتی داشته باشند که مستعد ابتلا به خوشه‌هایی از عوامل خطر اختلالات قلب وعایی از جمله فشار خون بالا، مقاومت به انسولین و دیس‌لیپیدیمیا را افزایش می‌دهد (۱۱). در سطح جهانی، میزان بروز و شیوع دیابت نوع ۲ به طور گسترده‌ای بسته به قومیت و منطقه جغرافیایی متفاوت است و جاپانی‌ها، اسپانیایی‌ها و بومیان امریکایی بیشترین خطر را دارند (۱۲, ۱۳).

شاخص توده بدن (Body Mass Index) بیشتر از ۳۰ قویترین عامل خطر برای دیابت نوع ۲ است و با ناهنجاری‌های متابولیکی که منجر به مقاومت انسولین می‌شود همراه است (۱۴, ۱۵). یک رابطه خطی معکوس بین شاخص توده بدن و سن در تشخیص دیابت نوع ۲ وجود دارد (۱۶). در سال ۲۰۱۴، ۸/۵ ٪ از بزرگسالان ۱۸ سال و بالاتر به دیابت مبتلا بودند. در سال ۲۰۱۹، دیابت عامل مستقیم مرگ ۱/۵ میلیون نفر بود و ۴۸ ٪ از کل مرگ و میرهای ناشی از دیابت قبل از ۷۰ سالگی رخ داده است. ۴۶۰۰۰۰ مرگ دیگر ناشی از امراض گرده ناشی از دیابت بوده است و افزایش قند خون باعث حدود ۲۰ ٪ مرگ و میرهای قلبی عروقی می‌شود (۶). طبق گزارش فدراسیون بین المللی دیابت، در سال ۲۰۱۹، دیابت باعث مرگ ۴/۲ میلیون نفر شد و ۴۶۳ میلیون بزرگسال بین ۲۰ تا ۷۹ ساله مبتلا به دیابت بودند، این رقم احتمالا تا سال ۲۰۴۵ به ۷۰۰ میلیون خواهد رسید. بیشترین افراد مبتلا به دیابت در سنین ۴۰ تا ۵۹ سال قرار دارند. بروز و شیوع دیابت نوع ۲ با توجه به منطقه جغرافیایی متفاوت است، بیش از ۸۰٪ از مریضان در کشورهای با درآمد کم تا متوسط زندگی می‌کنند، که چالش‌های بیشتری را در تداوی موثر ایجاد می‌کند. افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با افراد بدون دیابت مبتلا به امراض قلبی وعایی به‌عنوان بزرگترین علت ناتوانی و مرگ و میر مرتبط با دیابت نوع ۲، ۱۵ ٪ افزایش خطر مرگ و میر ناشی از همه علل دارند (۱۷).

در تحقیقی که توسط گارسیا با هدف تجزیه و تحلیل اپیدمیولوژی جهانی دیابت نوع ۲ انجام شد، بروز، شیوع، و بار رنج دیابت بر اساس داده‌های اپیدمیولوجیک از مجموعه داده‌های کنونی بار جهانی

از مؤسسه معیارهای سلامت سیاتل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. روند جهانی و منطقه‌ای از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۷ دیابت نوع ۲ برای تمام سنین گردآوری شد. در سال ۲۰۱۷، تقریبا ٤٦٢ میلیون نفر به دیابت نوع ۲ مبتلا بودند که معادل ٦/۲۸٪ از جمعیت جهان است (٤/٤٪ از افراد ۱۵-٤۹ سال، ۱۵٪ از افراد ۵۰-٦۹ سال، و ۲۲٪ از افراد بالای ۷۰ سال) ، یا میزان شیوع ٦۰۵۹ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰. بیش از ۱ میلیون مرگ در سال را می‌توان به تنهایی به دیابت نسبت داد که آن را نهمین علت مرگ و میر است (۱۸).

دیابت در سراسر جهان در حال افزایش است و در مناطق توسعه یافته مانند اروپای غربی با سرعت بسیار بیشتری در حال افزایش است. توزیع جنسیتی برابر است و میزان بروز در حدود ۵۵ سالگی به اوج خود می‌رسد. پیش‌بینی می‌شود که تا سال ۲۰۳۰، شیوع جهانی دیابت نوع ۲ به ۷۰۷۹ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر افزایش یابد که نشان دهنده افزایش مداوم در تمام مناطق جهان است. روندهای نگران کننده‌ای از افزایش شیوع در کشورهای کم درآمد وجود دارد(۱۸). تحقیقی که در کشور چین انجام شد؛ سن را به چهار بخش تقسیم نمود که بیشترین شیوع را در سن ۵۵-٦٤ سال در نزد مردها ۵۹/٦٪ بوده و بیشترین فیصدی در سن ٦٤-۵۵ در نزد خانم ها ۱۱/۷ ٪ را نشان می‌دهد (۱۹). مطالعه دیگری در کشور چین بالای ٤٦۲۳۹ نفر انجام شده است. در این تحقیق شیوع دیابت را نظر به جنس، سن و وضعیت اقتصادی افراد مبتلا به دست آورد. نظر به جنس شیوع دیابت در نزد مردها ۱۰/٦ ٪ و در نزد خانم ها ۸/۸٪ بود. نظر به سن ۳.۲٪ (۲۰-۳۹)، ۵ ٪۱۱ (۵۹-٤۰) و ٤ ٪۲۰ (سن بالای ٦۰) شیوع داشت (۲۰).

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مطالعه مقطعی توصیفی می‌باشد. جمعیت مورد مطالعه شامل مبتلایان به دیابت شامل مرد و زن می‌باشد. این مطالعه در شفاخانه سیتی طبی میدیکل کمپلکس ولایت کابل با بررسی دوسیه‌های مریضان در نیمه اول سال ۱٤۰۱ انجام شد. در این مطالعه حدود ۱۷۰۰ دوسیه مورد بررسی قرار گرفت. دوسیه‌های مربوط به افراد دیابت نوع ۲ را بررسی کرده که در نتیجه به تعداد ۲۱۳ دوسیه مربوط به افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ جمع‌آوری گردید. اطلاعات مربوط به افراد مصاب به دیابت نوع ۲ به صورت دقیق بر حسب سن و جنس مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌های این تحقیق با استفاده از SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج

از جمله ۱۷۰۰ بیمار مراجعه کننده به این شفاخانه در طی ٦ ماه حدود۲۱۳ نفر به دیابت تنوع ۲ مصاب بودند. میزان شیوع دیابت نوع ۱۲/۵۲٪ بود (جدول ۱). میزان دیابت نوع ۲ برحسب سن در هر دو جنس بررسی شد؛ تعداد ابتلا در میان مردان ۸۵ نفر (۹/٪۳۹) و تعداد ابتلا در میان خانم‌ها ۱۲۸ (۱/٦۰ ٪) بود (جدول ۲). مریضان به ۳ گروه سنی ۲۰ تا ٤۰ سال، ۵۹ نفر (٦/٪۲۷)، بین ٤۰ تا ٦۰ سال، ۱۱۹ نفر (۸/٪۵۵) و بالاتر از ٦۰ سال، ۳۵ نفر (٤/٪۱٦) بود که گروه ٤۰ تا ٦۰ سال بیشترین گروه را به خود اختصاص داد (جدول۳).

جدول ۱. تعداد و فیصدی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲در مریضان مراجعه کننده به شفاخانه سیتی میدیکل کمپلکس

	تعداد	فیصدی
تعداد کل مریضان	۱۷۰۰	۱۰۰٪
افراد مبتلا به دیابت نوع ۲	۲۱۳	۱۲٪/۵۲

جدول ۲. تعداد و فیصدی شیوع دیابت نوع ۲در مردان و خانم‌های مراجعه کننده به شفاخانه سیتی میدیکل کمپلکس

	تعداد	فیصدی
تعداد کل مریضان	۲۱۳	۱۰۰٪
مردها	۸۵	۳۹٪/۹
خانم‌ها	۱۲۸	٦۰٪/۱

جدول ۳ . تعداد و فیصدی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ برحسب گروه سنی

سن	تعداد	فیصدی
بین۲۰ –٤۰ سال	۵۹	۲۷٪/۶
بین٤۰–٦۰ سال	۱۱۹	۵۵٪/۸
بالاتر از ٦۰ سال	۳۵	۱۶٪/۴
تعداد کل	۲۱۳	۱۰۰٪

بحث

در این مطالعه از مجموع ۱۷۰۰ دوسیه بررسی شده، ۲۱۳ مورد (۱۲٪/۵۲) مربوط به افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ بود. از میان افراد دیابتی، ۳۹/۹٪ مرد و ٦۰/۱٪ زن بودند. بنابراین، شیوع دیابت نوع ۲ در زنان بیشتر از مردان بوده است. بیشترین گروه سنی مبتلا به دیابت نوع ۲، گروه ٤۰ تا ٦۰ سال بوده است. این نتایج نشان می‌دهد که شیوع دیابت نوع ۲ در افراد مورد مطالعه قابل توجه است و تأثیر عوامل جنسیتی و سنی بر ابتلا به این اختلالا مشهود است. این اطلاعات می‌تواند در برنامه‌ریزی های مراقبتی و پیشگیرانه در کشور مفید باشد.

در همین راستا تحقیقی که در سال‌های ۲۰۱٤ تا ۲۰۱۵ توسط Tripatty, J.S. Thakur Jaya Prasad و همکاران وی در ایالت پنجاب هندوستان روی ۲٤٦۵ شخص انجام شد؛ حدود ۲۰۷ نفر مصاب دیابت بودند؛ شیوع دیابت در این جمعیت ۸/۳٪ بود. از لحاظ جنسیت ۷٦ مورد را مردان و ۱۳۱ مورد را خانم ها تشکیل می‌داد (۲۱). این تحقیق از نظر شیوع با مطالعه ما همخوانی ندارد ولی از نظر شیوع جنسیت با مطالعه ما همخوانی دارد. در مطالعه که یانگ در چین انجام داده شیوع دیابت ۱۵/٦٪ است که در نزد مردان ۱۰/٦٪، در نزد زنان ۸/۸ ٪ براورد شد که نه از نظر شیوع و نه از نظر مطابقت با مردان و زنان با مطالعه ما همخوانی ندارد.(۱۸). مطالعه‌ای که توسط حسینی و همکارن در ایران انجام شده شیوع شیوع دیابت نوع دو ۱۲٪ است که تقریبا با مطالعه ما همخوانی دارد. اما از نظر جنسبت در این مطالعه شیوع دیابت نوع دو در مردان بیشتر از زنان است که با مطالعه ما مطابقت ندارد(۲۲).

نتیجه‌گیری

درحدود ۱۲/۵۲ درصد مراجعه کنندگان به شفاخانه سیتی میدیکل کمپلیکس طی شش ماه اول ۱٤۰۱ به دیابت نوع ۲ مبتلا بودند. بیشترین گروه درگیر را خانم‌ها تشکیل می‌داد. گروه سنی ٤۰ تا ٦۰ سال بیشترین گروه مبتلا بود.

فهرست منابع

1. Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. The Lancet. 2005;365(9467):1333-46.
2. Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. Nature. 2019;576(7785):51-60.
3. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. The lancet. 2017;389(10085):2239-51.
4. Cerf ME. Beta cell dysfunction and insulin resistance. Frontiers in endocrinology. 2013;4:37.
5. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nature reviews endocrinology. 2018;14(2):88-98.
6. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. New England Journal of Medicine. 2003;348(5):383-93.
7. Pearson T, Wattis JA, King JR, MacDonald IA, Mazzatti DJ. The effects of insulin resistance on individual tissues: an application of a mathematical model of metabolism in humans. Bulletin of mathematical biology. 2016;78:118.۹–۲۱۷
8. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009;58(4):773-95.
9. Grarup N, Sandholt CH, Hansen T, Pedersen O. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: from genome-wide association studies to rare variants and beyond. Diabetologia. 2014;57:1528-41.
10. Wong ND, Zhao Y, Patel R, Patao C, Malik S, Bertoni AG, et al. Cardiovascular risk factor targets and cardiovascular disease event risk in diabetes :a pooling project of the Atherosclerosis Risk in Communities Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and Jackson Heart Study. Diabetes care. 2016;39(5):668-76.
11. Chan J, Cheung C, Swaminathan R, Nicholls M, Cockram C. Obesity, albuminuria and hypertension among Hong Kong Chinese with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). Postgraduate medical journal. 1993;69(809):204-10.
12. Liu LL, Yi JP, Beyer J, Mayer-Davis EJ, Dolan LM, Dabelea DM, et al. Type 1 and type 2 diabetes in Asian and Pacific Islander US youth: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Diabetes care. 2009;32(Supplement_2):S133-S40.
13. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: an exposure-wide umbrella review of meta-analyses .PloS one. 2018;13(3):e0194127.
14. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willet WC, Rosner BA, et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women: the Nurses' Health Study. American journal of epidemiology. ۱.٦۱٤–۹:(۷)۱٤٥;۹۹۷
15. Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth. Diabetes care. 2003;26(11):2999-3005.
16. Metrics I. Evaluation, Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) Results. 2017. Institute for Health Metrics and Evaluation Seattle. 2019.
17. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. International journal of molecular sciences. 2020;21(17):6275.
18. Yang W, Lu J, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, et al. Prevalence of diabetes among men and

women in China. New England journal of medicine. 2010;362(12):1090-101.

19. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. Annals of internal medicine. 2000;133(8):592-9.

20. Tripathy JP, Thakur J, Jeet G, Chawla S, Jain S, Pal A, et al. Prevalence and risk factors of diabetes in a large community-based study in North India: results from a STEPS survey in Punjab, India. Diabetology & metabolic syndrome. 2017;9:1-8.

21. Tripathy JP, Thakur, J.S., Jeet, G. et al . Prevalence and risk factors of diabetes in a large community-based study in North India: results from a STEPS survey in Punjab, India. Diabetol Metab Syndr. 2017.

٢٢.حسینی، سیدمحمدحسین، اللهی ج، انتظاری، جمال، یزدی، et al. شیوع و عوامل مرتبط با دیابت نوع دو در شهرستان میبد-١٣٩٠. طلوع بهداشت یزد. ٢٠١٥;١٤(٤):١٣٣-٤٢.

Investigating the effect of Afghanistan raff plant on memory and learning in male rats

Dawood Hossaini[1], Abdulhamid Rezai[1*]

1. Department of Biology and Microbiology, Faculty of Medical Laboratory Technology, Khatam Al-Nabieen University, Kabul, Afghanistan
2. Graduated of Faculty of Medical Laboratory Technology, Khatam Al-Nabieen University, Kabul, Afghanistan Tel: +93776245455 Email: abdulhamidrezai2016@gmail.com

Abstract

Introduction: Memory loss is the first symptom that appears in most people with Alzheimer's. Alzheimer's is one of the most important degenerative diseases of the central nervous system that causes dementia. This study was conducted to investigate the effect of Ferula assafoetida extract on learning and memory in rats.

Materials and methods: 21 rats were divided into three groups: the control group, the group receiving a dose of 200 mg/kg extract, and the group receiving a dose of 400 mg/kg extract. The extract was given orally to the treatment groups for 14 days. On the 15th day, the plus table test was performed to evaluate learning and memory.

Results: The results of this research showed that different doses of Afghanistan raff plant extract have no significant effect on increasing learning and memory in rats. But the results part of this research showed that the average time to enter the open arm on the second day was reduced compared to the first day in the extract groups.

Conclusion: In this research, the effect of Afghan Raff plant on learning and memory was investigated. The results of this research showed that the extract of Afghan Raff plant has no significant effect on the process of memory and learning according to this research.

Keywords: Memory and Learning, Raff plant, Rats, Afghanistan.

بررسی اثر گیاه راف افغانستان بر روی حافظه و یادگیری در موش‌های صحرایی نر

داودحسینی[۱]، عبدالحمید رضایی[۲*]

۱. دیپارتمنت بیولوژی و میکروبیولوژی، دانشکده تکنالوژی طبی، دانشگاه خاتم‌النبیین(ص)، کابل، افغانستان

۲. فارغ التحصیل دانشکده تکنالوژی طبی، دانشگاه خاتم‌النبیین(ص)، کابل، افغانستان

شماره تماس: ۷۷٦۲٤٥٤٥٥+ ایمیل: abdulhamidrezai2016@gmail.com

چکیده

مقدمه: از دست دادن حافظه اولین علامتی است که در اکثر افراد مبتلا به آلزایمر ظاهر می‌شود. آلزایمر یکی از مهم‌ترین امراض تحلیل برنده‌ای سیستم عصبی مرکزی است که باعث زوال عقل می‌شود. این مطالعه به منظور بررسی اثر عصاره گیاه راف افغانستان (Ferula assafoetida) بر یادگیری و حافظه در موش صحرایی انجام شد.

مواد و روش‌ها: ۲۱ سر موش‌های صحرایی به سه گروه تقسیم شدند: گروه کنترل، گروه دریافت‌کننده دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم عصاره، و گروه دریافت‌کننده دوز ٤۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم عصاره. عصاره به صورت خوراکی به مدت ١٤ روز به گروه‌های تیمار داده شد. در روز ۱۵، آزمون پلس‌میز برای ارزیابی یادگیری و حافظه انجام شد.

نتایج: نتایج این تحقیق نشان داد که دوزهای مختلف عصاره گیاه راف افغانستان اثر معنی‌دار بر افزایش یادگیری و حافظه در موش‌های صحرایی ندارد. اما قسمت نتایج این تحقیق نشان داد که میانگین زمان ورود به بازوی باز روز دوم در مقایسه به روز اول در گروه‌های عصاره کاهش یافت.

نتیجه‌گیری: در این تحقیق به بررسی اثر گیاه راف افغانستان به یادگیری و حافظه پرداخته شد. نتایج این تحقیق نشان داد که عصاره گیاه راف افغانستان نظر به این تحقیق بر روند حافظه و یادگیری اثر معنی‌دار ندارد.

واژه‌های کلیدی: حافظه و یادگیری، گیاه راف، موش‌های صحرایی، افغانستان.

١. مقدمه

یادگیری و حافظه به‌عنوان بهترین فرآیند عملکردی سیستم عصبی مرکزی در نظر گرفته می‌شود. یادگیری یک پدیده عصبی است که طی آن موجود زنده با تمرین رفتار خود را تغییر می‌دهد. در حالی که حافظه به فرآیند ذخیره اطلاعات آموخته شده اشاره دارد (١). یادگیری و حافظه شامل تغییرات گسترده در ساختار و عملکرد سیستم عصبی است که عمدتا محدود به سیناپس‌هایی است که در مسیرهای هدایت سیگنال و اطلاعات حسی در سیستم عصبی با آن مواجه می‌شوند. تغییرات ساختاری شامل تغییر در تعداد سیناپس و تغییر در گسترش غشای پس‌سیناپسی در محل تماس و تغییرات فیزیولوژیکی شامل تغییر در هدایت آیونی غشای پیش و پس از سیناپسی است (٢). ثابت شده است که حافظه کوتاه‌مدت با قشر مغز و حافظه بلند مدت با سیستم لیمبیک مرتبط است، علیرغم این واقعیت که هیچ منطقه خاصی از مغز به‌عنوان منطقه ذخیره کننده حافظه در نظر گرفته نشده است، زیرا با برداشتن چند قسمت از مغز، حافظه از بین نمی‌رود تغییرات ساختاری عمدتا در سیناپس‌ها رخ می‌دهد (٣). محققان حیوانات را وادار به انجام وظایف خاصی برای مطالعه حافظه روی آن‌ها می‌کنند. یادآوری یک کار خاص پس از مدتی به‌عنوان حافظه بلندمدت در نظر گرفته می‌شود. نشان داده شده است که در حافظه بلند مدت، تغییرات ساختاری و ثابتی در ساختار سیستم عصبی رخ می‌دهد (٤). به‌صورت کلی تغییرات ساختمانی بیشتر در روندهای یادگیری و حافظه بلندمدت و تغییرات فیزیولوژیک در یادگیری و حافظه کوتاه‌مدت مشارکت دارند (٥).

مطالعات نشان داده‌اند که دواهای زیادی بر روی حافظه و یادگیری مؤثر هستند. برای مثال دواهای کولینرژیک اثرات مثبت روی حافظه داشته در حالی که دواهای انتی‌کولینرژیک انتی‌پسیکوز، دواهای بیهوشی و... اثرات منفی بر حافظه دارند (٦). نقش نباتات طبی در یادگیری و حافظه از زمینه‌های است که توجه محققین زیادی را به خود جلب کرده است (٧-٩). در این بین نتایج مطالعات اخیر نشان دادند که عصاره گیاه راف نیز بر روند حافظه و یادگیری تاثیر مثبت دارند (١٠). راف دارای ترکیبات سولفوری است، این نبات یک عامل طعم دهنده رایج در غذاهای هند و همچنان ادعا شده است که این محرک سیستم عصبی، ضد انقباض و تشنج، ضدسرطان و دارای خواص ضد درد است (١١, ١٢). این مطالعه به منظور بررسی اثر عصاره آبی گیاه راف بر یادگیری و حافظه در موش صحرایی انجام شده است.

٢. مواد و روش‌ها

٢-١. مواد

مواد و وسایل مورد نیاز برای این مطالعه شامل عصاره آبی شیره گیاه راف (دایکندی-افغانستان) و دستگاه پلس میز می‌باشند.

٢-٢. حیوانات: در این مطالعه از موش‌های نر صحرایی سفید نژاد ویستار با وزن تقریبی ١٥٠-٢٠٠ گرم استفاده شد. ٢١ سر موش از میان جمعیت موش‌های سالم موجود در حیوانخانه مرکز تحقیقات و

فن‌آوری دانشگاه خاتم‌النبیین(ص) [1] (KNURTC) انتخاب گردیدند. تمامی موش‌ها در قفسه‌های مخصوص پلاکسی‌گلاس با ابعاد ۳۰×۴۰×۱۵ سانتی‌متر و در محیطی با شرایط کنترل‌شده در دوره‌های تکراری ۱۲ ساعت روشنی و ۱۲ ساعت تاریکی (چرخه روشنی ساعت ۷ صبح شروع می‌شود)، با دمای تقریبی ۲±۲۳ درجه سانتی‌گراید نگهداری شده و از نظر دسترسی به آب و غذا محدودیتی نداشتند. نگهداری حیوانات و رفتار با آن‌ها مطابق با راهنمای اخلاقی ذکرشده در ویرایش هشتم کتاب *راهنمای انستیتوت* ملی سلامت [2] (NIH) برای نگهداری و استفاده از حیوانات لابراتوای[3] (۱۳) و زیر نظر کمیته اخلاق دانشگاه خاتم‌النبیین(ص) صورت گرفت. تمام حیوانات با احتیاط هندل گردیدند تا اعمال استرس ناخواسته به کم‌ترین حد برسد.

۲-۳. روش‌ها

زیر عنوان روش‌ها به گروه‌های آزمایشی، روش عصاره‌گیری، پروتکل انجام آزمایش و تحلیل آماری پرداخته می‌شود.

۲-۳-۱. گروه‌های آزمایشی: موش‌ها به‌طور تصادفی به سه گروه که هر گروه شامل ۷ سر موش بود، تقسیم شدند. گروه اول به‌عنوان گروه کنترل، نرمال‌سالین دریافت نمودند. گروه‌های باقی‌مانده با دریافت دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم عصاره به‌صورت گاواژ، به‌ترتیب گروه‌های دوم و سوم را تشکیل دادند.

۲-۳-۲. روش عصاره‌گیری: شیره گیاه به‌صورت توده از منطقه تمران، ولسوالی کیتی، ولایت دایکندی در اوایل تابستان ۱۳۹۷ جمع‌آوری گردید. بعد از فراهم شدن گیاه راف، برای تهیه عصاره آن تا حد ممکن ساییده شدند و به‌صورت پودر در آمدند. عصاره‌گیری از گیاه راف در لابراتواری مالیکولی مرکز تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه خاتم‌النبیین(ص) آغاز شد. در ابتدا ۲۰ گرم از پودر خشک گیاه راف به ۱۰۰۰ سی‌سی آب مقطر اضافه گردید، به مدت یک شب باقی ماند تا خوب خیس شود و سپس از کاغذ فلتر واتمن عبور داده شد و برای استفاده آماده گردید. غلظت دوزها نظر به وزن اولیه سنجیده شدند.

۲-۳-۳. نحوه گاواژ

گاواژ عصاره بر اساس وزن موش‌ها صورت گرفت. برای تهیه گاواژ روزانه موش‌ها، در ابتدا وزن مجموعی تمام موش‌های موجود در یک گروه سنجیده شد و مقدار عصاره دریافتی نیز بر حسب میلی‌گرم تعیین شد.. با تشکیل یک تناسب ساده مقدار عصاره دریافتی در هر موش براساس وزن آن مشخص گردید. سپس عصاره دریافتی در هر موش به حجم ۱ سی‌سی رسانیده شد و به‌صورت گاواژ تطبیق گردید.

۲-۳-٤. بررسی حافظه و یادگیری

به‌منظو بررسی حافظه و یادگیری از دستگاه پلس‌میز استفاده شد. پلس‌میز دارای دو بازوی فاقد دیواره جانبی و انتهایی هستند (بازوهای باز ۱۰×۵۰ سانتی متر)؛ دو

[1] Khatam Al-Nabieen University Research and Technology Center
[2] National Institutes of Health
[3] National Institutes of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals, 8th edition, 2011

بازوی دیگر دارای دیواره جانبی و دیواره انتهایی هستند ولی سقف آن باز است (٤٠×١٠×٥٠ سانتی متر). در محل برخورد این چهار بازو یک صفحه مربع شکل به ابعاد ١٠×١٠ سانتی متر قرار دارد. ارتفاع ماز از زمین ٤٠ سانتی متر است. بررسی یادگیری و حافظه در دو مرحله انجام شد. در مرحله اول هر موش در انتهایی یک بازوی باز در مقابل مرکز قرار می‌گیرد، زمان ورود به هر یک از بازوهای بسته به زمان تاخیر انتقال ثبت شد. عبور چهارپای حیوان از خط ورودی بازوها به عنوان ورود محسوب گردید. مدت زمان گرفته شده برای هر موش ١٨٠ ثانیه بود. حیوانات که وارد بازوهای بسته نشدند از مطالعه حذف شدند. مرحله دوم، ٢٤ ساعت بعد از اولین تست ابقا (Retention test) انجام شد و زمان تاخیر انتقال مشابه مرحله اول ثبت شد. کوتاه‌تر شدن تأخیر ورود موش به بازوها به عنوان شاخص بهبود حافظه مورد توجه قرار گرفت.

٥-٢-٢. روش انجام آزمایش

دو گروه آزمایشی به مدت ١٥ روز عصاره آبی راف را به‌صورت گاواژ[1]، با دوزهای ٢٠٠، ٤٠٠ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن دریافت کردند. گروه کنترل نیز ١ سی‌سی نرمال سالین به مدت ١٥ روز از طریق گاواژ دریافت کردند. در روز پانزدهم آزمون ارزیابی شامل دو مرحله، مرحله کسب[2] که همان روز پانزدهم گرفته می‌شود، حافظه و یادگیری[3] که ٢٤ ساعت بعد از مرحله کسب گرفته می‌شود. ارزیابی رفتاری موش‌های صحرایی تحت آزمایش توسط تست میز چوبی[4] صورت گرفت. دوزهای انتخابی بر اساس مطالعات انجام شده قبلی بود.

٦-٢-٢. تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف از میانگین (Mean±SEM) ارائه شد. برای آنالیز و رسم اشکال از نرم‌افزار GraphPad prism (ورژن ٦/١٠) استفاده شد. داده‌ها با استفاده از روش آنالیز واریانس (ANOVA) یک طرفه و دو طرفه تجزیه و تحلیل شدند. همچنین برای مقایسه میانگین بین گروه‌ها از آزمون توکی (Tukey) استفاده و در صورتی‌که مقدار $p<0/05$ بود اختلاف میانگین‌ها معنی‌دار در نظر گرفته شد.

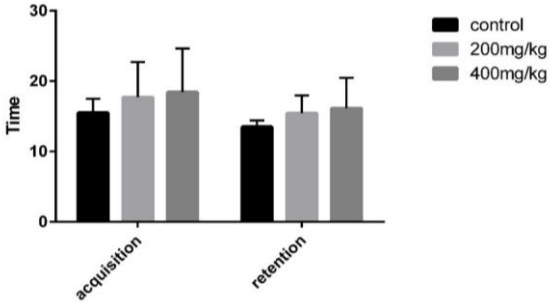
٣. نتایج

١-٣. اثر تجویز عصاره راف بر یادگیری و حافظه

اثر تجویز گاواژ عصاره آبی گیاه راف بر میزان تاخیر اولیه یا کسب (Aquisition). نتایج آنالیز آماری Two-wayANOVA نشان داد که بین میانگین تاخیر اولیه در گروه کنترل با عصاره‌های ٢٠٠ و ٤٠٠ میلی‌گرم/کیلوگرم اختلاف معنی‌دار وجود ندارد ($p>0.05$) (نمودار ١). پس می‌توان گفت که زمان ورود به بازوهای باز در گروه‌های مختلف عصاره در مقایسه با سالین تفاوت معنی‌دار وجود ندارد. اثر تجویز گاواژ عصاره‌ی آبی گیاه راف بر میزان تاخیر ثانویه یا یادگیری (Retintion). نتایج آنالیز آماری Two-wayANOVA نشان داد که بین میانگین تاخیر ثانویه در گروه‌های کنترل و عصاره‌های ٢٠٠ و ٤٠٠ میلی‌گرم/کیلوگرم نیز اختلاف

[1] Gavage
[2] Aquisition
[3] Retention
[4] Elevated Plus Maze

معنی‌دار وجود ندارد (p>0.05) (نمودار ۱). پس می‌توان گفت که زمان ورود به بازوهای باز در گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌دار وجود ندارد.



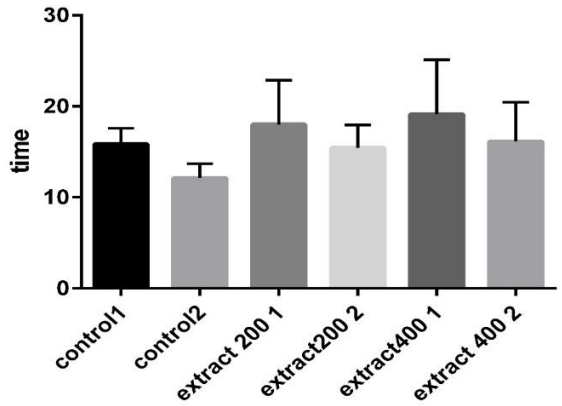
شکل ۱-۱. زمان تاخیر اولیه و ثانویه در گروه‌ها در آزمون یادگیری حافظه فضایی. داده‌ها به‌صورت Mean±SEM ارائه شده‌اند.

۳-۲. بررسی و مقایسه گروه‌های کنترل و عصاره زمان تاخیر اولیه گروه‌های کنترل و عصاره زمان تاخیر ثانویه

نتایج آنالیز آماری one-wayANOVA نشان داد که تفاوت معنی‌دار بین روز اول (زمان تاخیر اولیه) با روز دوم (زمان تاخیر ثانویه) وجود ندارد. یعنی زمان ورود به بازوهای باز در گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌دار وجود نداشت. در این تحقیق روز اول با روز دوم بین گروه‌ها باهم مقایسه گردید. همانطور که مشاهده می‌گردند، گروه کنترل روز اول با گروه کنترل روز دوم، گروه عصاره ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم روز اول با گروه عصاره ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم روز دوم و گروه عصاره ٤۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم روز اول با گروه عصاره ٤۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم روز دوم باهم مقایسه گردید. نتایج آنالیز آماری نشان داد که هیچ کدام باهم از نگاه آماری معنی‌دار نبود (P>0.05).

۳-۲. بررسی و مقایسه گروه‌های کنترل و عصاره زمان تاخیر اولیه گروه‌های کنترل و عصاره زمان تاخیر ثانویه

نتایج آنالیز آماری one-wayANOVA نشان داد که تفاوت معنی‌دار بین روز اول (زمان تاخیر اولیه) با روز دوم (زمان تاخیر ثانویه) وجود ندارد. یعنی زمان ورود به بازوهای باز در گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌دار وجود نداشت. در این تحقیق روز اول با روز دوم بین گروه‌ها باهم مقایسه گردید. همانطور که مشاهده می‌گردند، گروه کنترل روز اول با گروه کنترل روز دوم، گروه عصاره ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم روز اول با گروه عصاره ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم روز دوم و گروه عصاره ٤۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم روز اول با گروه عصاره ٤۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم روز دوم باهم مقایسه گردید. نتایج آنالیز آماری نشان داد که هیچ کدام باهم از نگاه آماری معنی‌دار نبود (P>0.05).



شکل ۱-۲. مقایسه زمان روز اول و دوم داده‌ها بین گروه‌های مختلف در آزمون یادگیری حافظه فضایی. داده‌ها به‌صورت Mean±SEM ارائه شده‌اند.

۳-۳. مقایسه داده‌های گروه‌های مختلف

چنان‌چه در جدول ۳-۱ نشان داده شده، در مقایسه‌ی داده‌های به‌دست‌آمده از گروه‌های کنترل و عصاره از نظر زمان تاخیر اولیه و ثانویه، زمان تاخیر ثانویه یا روز دوم که به معنی روز حافظه و یادگیری نیز یاد می‌گردد، میانگین زمان ورود به بازوهای باز در مقایسه به روز اول کمتر بودند، اما از نگاه آماری معنی‌دار نبود ($p>0.05$).

جدول ۱-۱. مقایسه میانگین زمان ورود به بازوهای باز در گروه‌های مختلف. داده‌های به‌صورت Mean±SEM شده‌اندو

گروه‌های	روز اول (Mean±SEM)	روز دوم (Mean±SEM)
کنترل (سالین)	۱۵/۸۶±۱/۷۴	۱۲/۱۴±۱/۵۶
عصاره راف ۲۰۰ mg/kg	۱۸±..... ۴/۸	۱۵/۴۳±۳/۵
عصاره راف ۴۰۰ mg/kg	۱۹/۱۴± ۵/۹	۱۶/۱۴±۴/۳

٤. بحث

حافظه فرایندی است که توسط آن اطلاعات اکتسابی از طریق یادگیری ذخیره شده و مجددا باز خوانی می‌شود. برای این که یک تجربه قسمتی از حافظه شود، باید تغییرات عملکردی و ساختاری ایجاد گردد که نشانه‌ای آن تجربه در مغز باشد. مطالعات رفتاری نشان می‌دهند که یادگیری و حافظه از فرایندهای متعدد مجزایی تشکیل شده‌اند. همان طور که می‌دانیم یادگیری فرایند کسب اطلاعات جدید از دنیای اطراف بوده در حالی که حافظه به قابلیت حفظ و بازخوانی این اطلاعات گفته می‌شود (۱٤, ۱۵). در این تحقیق از دوزهای مختلف عصاره راف برای بررسی حافظه یادگیری استفاده گردید. نتایج این تحقیق نشان داد که بین میانگین تاخیر اولیه در گروه کنترل با عصاره‌های ۲۰۰ و ٤۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم اختلاف معنی‌دار وجود ندارد. پس می‌توان نتیجه گرفت که تفاوت معنی‌دار زمان ورود به بازوی باز در گروه سالین در مقایسه با عصاره‌های راف وجود ندارد. علاوه بر این یافته‌های این تحقیق نشان داد که میانگین زمان ورود گروه سالین به بازوی باز در مقایسه به گروه‌های عصاره کمتر است. Vijayalakshmi و همکاران نیز اثر عصاره راف بر یادگیری و حافظه در موش صحرایی ویستار را بررسی کرده‌اند. نتایج تحقیق آن‌ها نشان می‌دهد که میانگین تاخیر در روز اول در گروه‌های عصاره‌های ۲۰۰ و ٤۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در مقایسه به گروه کنترل کاهش نشان دادند. اما از نگاه آماری معنی‌دار نبود (۱۰). بین میانگین تاخیر ثانویه در تحقیق ما در گروه کنترل با عصاره‌های ۲۰۰ و ٤۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم نیز اختلاف معنی‌دار وجود ندارد. پس می‌توان نتیجه گرفت که روز دوم به معنی روز یادگیری نیز یاد می‌گردد و توقع بر این بود که زمان تاخیر کاهش چشمگیر داشته باشد. نتایج تحقیق Vijayalakshmi نشان داد که میانگین تاخیر در روز دوم در گروه‌های عصاره‌های ۲۰۰ و ٤۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در مقایسه به گروه کنترل کاهش نشان دادند و از نگاه آماری معنی‌دار بود (۱۰). مقایسه بین گروه‌های عصاره و کنترل در روز اول و دوم نشان

داد که زمان تاخیر در روز دوم در مقایسه به روز اول در تمام گروه‌ها کاهش یافتند، اما از نگاه آماری معنی دار نبود. یعنی می‌توان گفت، روز دوم موش‌ها زودتر به بازوی باز رفتند و روند یادگیری در روز دوم به وجود آمدند. همانطور که در قسمت‌های قبلی بیان گردید، آلزایمر یک اختلال تخریب‌کننده سیستم عصبی است که عمدتا به‌صورت از دست دادن پیشرونده حافظه و اختلال شناختی ظاهر می‌شود. تعداد افرادی که مبتلا به آلزایمر تشخیص داده می‌شوند همچنان در حال افزایش است و بار سنگینی بر دوش خانواده و جامعه گذاشته است. آلزایمر یک نگرانی رو به رشد سلامت جهانی است؛ بنابراین، باید اقدامات مثبتی برای پیشگیری و تداوی آن انجام شود. پاتوژنز آلزایمر بسیار پیچیده است و علل متعددی را شامل می‌شود. در چند سال گذشته، محققان فرضیه‌هایی را در مورد توسعه الزایمر بر اساس آمیلوئید β (Aβ)، تاو فسفریله، سیستم کولینرژیک، تنظیم عصبی عروقی، التهاب عصبی، استرس اکسیداتیو، مقاومت به انسولین، متابولیسم کلسترول و آپوپتوز عصبی ارائه کرده‌اند (۱۶). مطالعات متعدد نشان می‌دهد که راف دارای اثرات بی‌دردی (۱۷)، کاهش علایم سندرم ترک مورفین (۱۸)، کاهش قند خون در دیابت (۱۹)، کاهش التهاب (۱۷) و تقویت سیستم عصبی (۲۰) هستند. از همه مهم‌تر اخیرا مطالعات نشان دادند که راف بر حافظه و یادگیری نیز اثر گذاشته و سبب افزایش یادگیری و حافظه می‌گردد (۱۰). از مطالعات گذشته می‌توان نتیجه گرفت، از آنجا که التهاب، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز عصبی در پاتوژنز الزایمر نقش دارد و از طرفی راف می‌تواند باعث کاهش این اختلالات گردد، می‌توان گفت که راف بر حافظه و یادگیری نقش دارد. اما در مطالعه ما از آنجا که تخریب حافظه صورت نگرفت و به صورت معمولی غلظت‌های عصاره راف بر حافظه و یادگیری بررسی گردید، با آنهم نتایج این تحقیق نشان داد که میانگین تاخیر روز دوم در مقایسه در روز اول در تمام گروه‌ها کمتر است. یعنی روز دوم گروه‌های که عصاره دریافت کردند در مقایسه به گروه روز زودتر وارد بازوهای باز گردیدند. به صورت کلی در مطالعه ما نمی‌توان ادعا کرد که راف باعث افزایش یادگیری گردید، اما با استناد به مطالعات گذشته که راف روند یادگیری را افزایش می‌دهد و در مطالعه ما نیز زمان تاخیر در روز دوم در مقایسه به روز اول کاهش یافت، می‌توان نتیجه گرفت که راف افغانستان ممکن است روند یادگیری را افزایش بدهد.

نتیجه‌گیری

در این تحقیق به بررسی اثر گیاه راف افغانستان بر روی حافظه و یادگیری در موش‌های صحرایی نر پرداخته شد. عصاره گیاه راف افغانستان باعث افزایش حافظه و یادگیری در موش‌ها به صورت معنی دار نشد. اما مقایسه بین گروهی روز اول با روز دوم نشان داد که روند یادگیری در گروه‌های عصاره در روز دوم در مقایسه به روز اول افزایش نشان دادند، گرچند از نگاه آماری معنی‌دار نبود.

۷. منابع

1. Gharibi A, Khalili M, Kiasalari Z, Hoseinirad M. The effect of Zingiber officinalis L. on learning and memory in rats. J Bas Clin Pathophysiol. ۲۰۱۳;.۲:۲۰۱۳-۴
2. Bracciali A, Brunelli M, Cataldo E, Degano P. Stochastic models for the in silico simulation of synaptic processes. BMC bioinformatics. ۲۰۰۸;۹(۴):.۱-۱۴
3. Blaise JH, Koranda JL, Chow U, Haines KE, Dorward EC. Neonatal isolation stress alters bidirectional long-term synaptic plasticity in amygdalo-hippocampal synapses in freely behaving adult rats. Brain research. ۲۰۰۸;.۱۱۹۳:۲۵-۳۳
4. Naderi GA, Khalili M, Karimi M, Soltani M. The Effect of Oral and Intraperitoneal Administration of Acorus calamus L. Extract on Learning and Memory in Male Rats. Journal of Medicinal Plants. ۲۰۱۰;.۹:۴۶-۵۶
5. Kandel ER, Schwartz JH. Molecular biology of learning: modulation of transmitter release. Science. ۱۹۸۲;۲۱۸(۴۵۷۱):.۴۳۳-۴۳
6. Atrens DM, Curthoys IS. The neurosciences and behaviour: An introduction: Academic Press; .۱۹۸۲
7. Chen Q, Hu Y, Xia Z. The effects of ZMS on learning and memory ability and brain choline acetyltransferase in scopolamine-induced mouse model. Zhong yao cai= Zhongyaocai= Journal of Chinese medicinal materials. ۲۰۰۱;۲۴(۷):.۴۹۶-۸
8. Vollala VR, Upadhya S, Nayak S. Effect of Bacopa monniera Linn.(brahmi) extract on learning and memory in rats: A behavioral study. Journal of veterinary behavior. ۲۰۱۰;۵(۲):.۶۹-۷۴
9. Prediger RD, Fernandes MS, Rial D, Wopereis S, Pereira VS, Bosse TS, et al. Effects of acute administration of the hydroalcoholic extract of mate tea leaves (Ilex paraguariensis) in animal models of learning and memory. Journal of ethnopharmacology. ۲۰۰۸;۱۲۰(۳):.۴۶۵-۷۳
10. Adiga S, Bhat P, Chaturvedi A, Bairy K, Kamath S. Evaluation of the effect of Ferula asafoetida Linn. gum extract on learning and memory in Wistar rats. Indian journal of pharmacology. ۲۰۱۲;۴۴(۱):.۸۲
11. Upadhyay PK. Pharmacological activities and therapeutic uses of resins obtained from Ferula asafoetida Linn.: A Review. International Journal of Green Pharmacy (IJGP). ۲۰۱۷;۱۱(.(۰۲
12. Amalraj A, Gopi S. Biological activities and medicinal properties of Asafoetida: A review. Journal of traditional and complementary medicine. ۲۰۱۷;۷(۳):۳۴۷-.۵۹
13. Clark D, Baldwin R, Bayne K, Brown M. 'National Research Council'Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Institutes of Health Bethesda, MD; .۱۹۹۶
14. Ghadiri T, Modarres Mousavi M, Alipour F, Mohammad Sadeghi S. Cellular and Molecular Pathways of Learning and Memory. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. ۲۰۱۴;۲(۲):.۸۱-۸
15. Lewis K, Lange D, Gillis L. Transactive memory systems, learning, and learning transfer. Organization Science. ۲۰۰۵;۱۶(۶):.۵۸۱-۹۸
16. Xu M, Zhang L, Li P, Wang C, Shi Y. Network pharmacology used to decode potential active ingredients in Ferula assafoetida and mechanisms for the application to Alzheimer's disease. Journal of Traditional Chinese Medical Sciences. ۲۰۲۰;۷(۲):۱۹۹-.۲۰۹
17. Bagheri SM, Hedesh ST, Mirjalili A, Dashti-R MH. Evaluation of anti-inflammatory and some possible mechanisms of antinociceptive effect of Ferula assa

foetida oleo gum resin. Journal of evidence-based complementary & alternative medicine. ٢٠١٦;٢١(٤):.٢٧١-٦

18. Yousofi A, Alami K, Mousavi SY. Effect of Afghan Ferula assa-foetida L. and Crocus Sativus L. Aqueous Extracts Combination on Withdrawal Signs in Morphine-Dependent Rats. .٢٠٢١
19. Latifi E, Mohammadpour AA, Fathi B, Nourani H. Antidiabetic and antihyperlipidemic effects of ethanolic Ferula assa-foetida oleo-gum-resin extract in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. Biomedicine & Pharmacotherapy. ٢٠١٩;.١١٠:١٩٧-٢٠٢
20. Tayeboon GS, Tavakoli F, Hassani S, Khanavi M, Sabzevari O, Ostad SN. Effects of Cymbopogon citratus and Ferula assa-foetida extracts on glutamate-induced neurotoxicity .In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal. ٢٠١٣;٤٩(٩):.٧٠٦-١٥

The role of gut microbiota in the development of Alzheimer's disease: a narrative review

Hossain Rezayee[1], Elham Akbari[2*]

1. .Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran
2. Departments of Physiology, School of Medicine, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat, Heydariyeh, Iran
   Tel: +93701637645, Email: elhamakbari500@gmail.com

Abstract

Alzheimer's disease is a devastating neurodegenerative disorder that primarily affects the nervous system, leading to progressive cognitive impairments and profound memory loss. At the core of this disease is the deposition of amyloid-beta (Aβ) protein, which causes a significant reduction in neuron growth and the disruption of synaptic connections. These synaptic disturbances are one of the most critical features of Alzheimer's disease and are directly responsible for the cognitive disorders experienced by patients. The rise in beta-amyloid levels is a driving factor in synapse dysfunction, which in turn contributes to the development and progression of Alzheimer's disease. As the disease advances, the disruption of synaptic function becomes more pronounced, leading to further cognitive decline and memory impairment in the affected individuals. Interestingly, the intestinal microbiome, which plays a vital role in the overall health of the nervous system, has also been implicated in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Disturbances in the gut microbiota can trigger an inflammatory response, which in turn leads to an increase in beta-amyloid levels. This cascade of events ultimately culminates in the onset and worsening of Alzheimer's disease. Alzheimer's disease is the most common form of dementia among the aging population worldwide, and its prevalence continues to rise. While various factors can contribute to the development of this devastating disorder, the disruption of the intestinal microbiome appears to be a significant factor in the pathogenesis of Alzheimer's disease. By understanding the intricate relationship between the gut, the nervous system, and the accumulation of amyloid beta, researchers and clinicians can work towards developing more effective interventions and treatments for this debilitating condition.

Keywords: microbiota, Alzheimer, Nervous System, Synapse, Memory.

نقش میکروبیوتای روده در ایجاد آلزایمر: مطالعه مروری روایتی

حسین رضایی[1]، الهام اکبری [2*]

۱. دیپارتمنت بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی. دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، ایران
۲*. دیپارتمنت فیزیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی. دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، ایران
شماره تماس: ۹۳۷۰۱۶۳۷۶٤٥+، ایمیل: elhmakbari500@gmail.com

چکیده

آلزایمر یک مریضی مخرب سیستم عصبی است که با اختلالات پیشرونده شناختی و کاهش حافظه همراه است. این اختلال با کاهش پیشرفت‌های نیورون و اتصالات سیناپسی پس از رسوب پروتئین آمیلوئید بتا مشخص می‌شود. اختلالات در عملکرد سیناپس‌ها یکی از مهمترین خصوصیت آلزایمر است که منجر به اختلالات شناختی در این مریضان می‌گردد. افزایش آمیلوئید بتا باعث اختلال در عملکرد سیناپس و آلزایمر می‌گردد. میکروبیوتای روده به شکل طبیعی در عملکرد سیستم عصبی نقش مهمی دارد؛ اما اختلال در میکروبیوتای روده باعث افزایش التهاب، افزایش آمیلوئید بتا و در نتیجه آلزایمر می‌گردد. در نتیجه، آلزایمر متداول‌ترین زوال عقل در جمعیت سالخورده است؛ عوامل مختلف باعث ایجاد این اختلال می‌گردد، اما بهم ریختن میکروبیوتای روده باعث اختلال در نیورون‌های عصبی و ایجاد آلزایمر می‌گردد.

کلیدواژه‌ها: میکروبیوتا، آلزایمر، سیستم عصبی، سیناپس، حافظه.

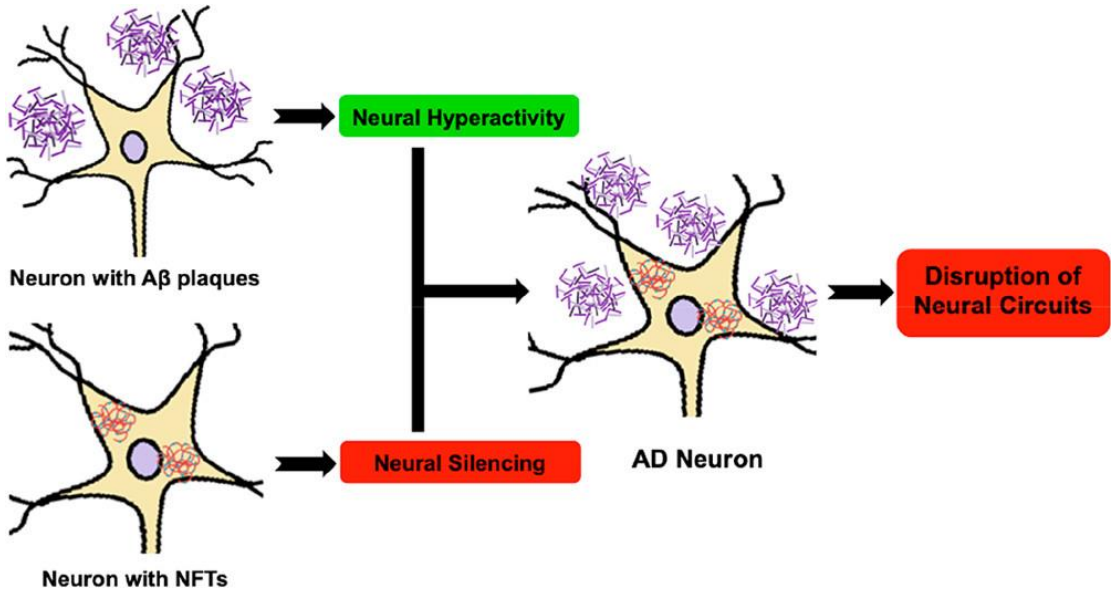
١. مقدمه

آلزایمر یک اختلال نورودژنراتیو است که با اختلالات عمیق و عملکردهای حافظه و شناختی همراه است. یکی علل شایع دمانس می‌باشد که در افراد پیر بیشتر دیده می‌شود. این اختلال اولین بار در سال ١٩٠٦ میلادی توسط یک نوروپاتولوژیست آلمانی به اسم آلویز آلزایمر شناخته شد (١, ٢). آمارها نشان می‌دهند که بیش از ٣٥ میلیون نفر در دنیا و ٥/٥ میلیون نفر در ایالات متحده امریکا به این اختلال مبتلا هستند و پیش‌بینی می‌شود که این آمار در سال ٢٠٥٠ چهار برابر افزایش خواهد یافت. آسیا با اختصاص ٤٨ درصد کل این اختلال در جهان، بالاترین آمار مبتلایان در جهان را به خود اختصاص داده است که پیش‌بینی می‌شود این میزان در سال ٢٠٥٠ به ٥٩ درصد افزایش یابد. آلزایمر یک اختلال پیشرونده است که علائم آن به صورت تدریجی شروع شده و به مرور زمان و طی چندین سال شدید می‌شوند. این اختلال بر عملکردهای مختلف مغز تاثیر می‌گذارد. اولین علامت آلزایمر معمولا با مشکلات جزئی مربوط به حافظه است. با پیشرفت، مشکلات حافظه تشدید شده و علائم بعدی به وجود می‌آیند که برخی از آن‌ها عبارتند از: سرگیجی، سردرگمی و گم‌شدن در مکان‌های آشنا، اختلال در تصمیم‌گیری و برنامه‌ریزی، اختلالات تکلمی و زبان و... می‌باشند (٣).

مهم‌ترین خصوصیات پاتوفیزیولوژیکی دخیل در آلزایمر شامل اختلال عملکرد سیستم کولینرژیک، افزایش استرس‌اکسیداتیو، التهاب، مرگ حجرات عصبی، از دست رفتن سیناپس عصبی، آتروفی مغزی، کاهش هورمون‌های استروئیدی و سمیت ناشی از نوروترانسمیتر گلوتامات می‌باشند. آلزایمر دارای دو خصوصیت نوروپاتولوژیکی مهم است که یکی تجمع پلاک در قسمت خارج نیورون‌ها بوده و آمیلوئید بتا[١] جزء اصلی این پلاک‌ها را تشکیل می‌دهند و دیگری تشکیل کلافه‌های نوروفیبریلاری در داخل نیورون‌ها است که در اثر هایپرفسفریلاسیون پروتئین تاو[٢] (شکل ١) ایجاد می‌شوند که در قسمت هایپوکمپ و سایر نواحی قشری دیده می‌شوند (٣). عوامل خطر متعددی مسبب آلزایمر می‌گردد که از جمله افزایش سن، خانواده، محیط، جنسیت، سبک زندگی و آموزش می‌باشد. این عوامل اصلی‌ترین عوامل آلزایمر می‌باشد. سایر عوامل مثل جن APO-E4 که خصوصا در خانم‌ها بیشتر بیان می‌شود می‌تواند عامل آلزایمر باشد، از طرفی مطالعات متعدد نشان می‌دهد که میکروبیوتای روده رابطه مستقیم بر آلزایمر دارد (٤).

[١] β Amyloid

[٢] Tau Proteins



شکل ۱. نقش پلاک‌های آمیلوئیدی و پروتئین تائو در ایجاد آلزایمر (۵).

مطالعات نشان می‌دهد تعداد میکروارگانیزم‌هایی که در بدن انسان زندگی می‌کنند، بالغ بر ۳۸ تریلیون برابر و بیشتر از تعداد حجرات انسانی تخمین زده می‌شود. حضور میکروبیوتا در انسان‌ها همزمان با تولد رشد می‌کند. میکروبیوتا، خصوصا میکروبیوتای روده باعث ایجاد معافیت در برابر عوامل بیماری‌زا، کمک در هضم بهتر مواد غذایی، تولید ویتامین‌ها، تحریک بلوغ حجروی، تحریک سیستم معافیت بدن در برابر عوامل پاتوجن، کمک در انتقال روده‌ای، مقاومت در برابر کلونیزاسیون میکروب‌ها و در کل تعادل میکروبیوتا در سلامتی انسان مهم و حیاتی می‌باشد (٦, ٧). میکروبیوتای روده نقش اساسی در تعدیل سیگنالینگ فعال دو طرفه محور روده–مغز دارد. مشخص شده است که دیس‌بیوزیس[۱] (عدم تعادل میکروبیوتای روده) و تغییرات ترکیب میکروبیوم روده در ایجاد چندین مریضی در انسان مانند امراض التهابی روده، عفونت‌های باکتریایی، دیابت (نوع ۱ و ۲)، سندرم متابولیک، چاقی، آلرژی، سرطان روده بزرگ، اوتیسم، پارکینسون و... نقش دارد. از طرفی مطالعات متعدد ارتباط بین آلزایمر و میکروبیوتای روده را نشان می‌دهد. اخیرا برای ارتباط امراض عصبی و میکروبوتا اصطلاح (محور روده مغز و میکروبیوتا[۲]) تعریف شده است (٤, ٧, ٨).

محور مغز–روده–میکروبیوتا، ارتباط سیستم عصبی روده‌ای و سیستم عصبی مرکزی در مغز است. این ارتباط به صورت دو طرفه است و از میکروبیوتای روده به مغز و از مغز به میکروبیوتای روده انجام می‌پذیرد. در شرایط طبیعی، میکروبیوتای روده می‌تواند از طریق محور مغز–روده–میکروبیوتا موجب بهبود اختلالات عصبی مانند اوتیسم،

[۱] Dysbiosis

[۲] Gut-Brain Axis

پارکینسون و آلزایمر شود. اما تغییر در میکروبیوتا که دیس‌بیوزیس نامیده می‌شود می‌تواند موجب عفونت‌های باکتریایی، امراض خودایمنی و متابولیکی، سرطان، اختلالات عصبی مانند اوتیسم، اسکیزوفرنی، افسردگی، پارکینسون و آلزایمر شود. عوامل مختلفی مانند رژیم غذایی نامناسب، انتی‌بیوتیک، دواهای ضد التهابی، انتی‌بیوتیک‌ها، عفونت‌های دستگاه گوارش، استرس مزمن وسایر عوامل تعادل میکروبیوتای روده را برهم زده و سبب دیس‌بیوزیس می‌گردد (۹).

در دهه گذشته، تحقیقات بیشتری در زمینه امکان هدف قرار دادن میکروبیوم روده به منظور تأثیر مثبت بر مغز، رفتار و تداوی امراض عصبی مشاهده شده است. از بین میکروب‌های متعدد همزیست روده، لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم و ساکارومایسز از طریق تنظیم فلور میکروبی روده در تنظیم سلامت میزبان نقش دارند. این باکتری‌های مفید که به طور مرسوم تحت عنوان پروبیوتیک شناخته می‌شوند، از طریق تولید مالیکول‌های انتقال‌دهنده عصبی مانند گاما-آمینو بوتیریک‌اسید، گلایسین، سروتونین و کاتکولامین باعث جلوگیری از اختلالات عصبی می‌گردند. همانطور که ذکر گردید، آلزایمر شایعترین علت زوال عقل است که با کاهش تدریجی عملکرد شناختی مشخص می‌شود. ویژگی اصلی این اختلال رسوب آمیلوئید بتا و به دنبال آن تشکیل پلاک و گره‌های عصبی-الیافی متشکل از پروتئین تاو هایپرفسفریله است. این رسوبات باعث التهاب عصبی می‌شوند که منجر به از بین رفتن سیناپس و مرگ عصبی می‌شود. هنوز بدرستی مشخص نیست که چه عواملی باعث ایجاد پلاک آمیلوئید می‌شوند، اما میکروبیوتای روده قطعا نقش مهمی در رسوب و تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی دارد. با توجه به اینکه تاو یک پروتئین محلول است که ثبات میکروتوبول‌های آکسون را تعدیل می‌کند. طبق فرضیه tau، به نظر می‌رسد اشکال تغییر یافته و تجمع یافته این پروتئین به‌عنوان محرک‌های سمی مؤثر در تخریب عصب عمل می‌کنند (۱۰). همانطور ذکر گردید، التهاب، عفونت‌ها و رژیم غذایی نادرست می‌تواند تعادل میکروبیوتای روده را برهم بزند و از طرفی برهم خوردن میکروبیوتا روده ممکن یکی از عوامل پاتولوژیکی آلزایمر باشد. این مطالعه به بررسی رابطه میکروبیوتای روده و آلزایمر پرداخته است.

۲. میکروبیوتا

پس از تکمیل پروژه جینوم انسان، تنها حدود ۲۶۶۰۰ جین کد کننده پروتئین کشف شد که بسیار کمتر از آن چیزی بود که محققان پیش از این پروژه پیش‌بینی می‌کردند. اما دانشمندان هنوز نتوانستند بیشتر این پدیده را در مورد رشد، تکامل و مرگ انسان نتیجه‌گیری کنند. از طرفی نتایج بررسی‌ها نشان می‌دهد که این تعداد حتی بسیار کمتر از جینوم برنج بود که حدود ۴۶۰۰۰ جن دارد. این نیز به معمای پیچیدگی جینوم انسان تبدیل شده است که دانشمندان سراسر جهان را متحیر کرده است. از طرفی در سال‌های اخیر، محققان به بررسی جینوم میکروب‌های همزیست انسانی پرداختند. بدن انسان زیستگاه طبیعی میکروب‌های همزیست از جمله

باکتری‌های باستانی (آرکئی باکتری‌ها)، باکتری‌ها، قارچ‌ها، وایروس‌ها و غیره است. تخمین زده می‌شود که حدود ۱۰۰۰ گونه باکتری فقط در روده وجود دارد. مطالعات نشان می‌دهند که ترکیبات میکروبیوتای روده بین افراد متفاوت است. بدن انسان در بدو تولد تقریبا استریل است، اما در مدت زمان بسیار کوتاهی پس از تولد، باکتری‌ها به سرعت در روده افزایش یافته و کلونیزه[۱] می‌شوند و در دوران کودکی و نوجوانی به رشد و بلوغ ادامه می‌دهند. بنابراین، کلونیزه شدن و توسعه میکروبیوتای روده در اوایل زندگی می‌تواند سلامت جسمی و روانی را در سنین بالا تعیین کند. مشابه رشد و بلوغ میکروبیوتای روده، دوران کودکی و نوجوانی نیز دوره‌های حیاتی برای رشد مغز هستند (۱۱, ۱۲).

۳. رابطه میکروبیوتای روده و سیستم عصبی

محور مغز –روده، ارتباط بین سیستم عصبی روده‌ای و سیستم عصبی مرکزی در مغز است. این ارتباط به صورت دوطرفه است و از میکروبیوتای روده به مغز و از مغز به میکروبیوتای روده انجام می‌پذیرد. مطالعات نشان داده است که، میکروبیوتا یا فلورای نرمال روده می‌تواند از طریق محور مغز –روده موجب بهبود اختلالات عصبی مانند اوتیسم، پارکینسون و آلزایمر شود. از طرف مقابل میکروبیوتای روده پیام‌های را در راستای عملکرد مهم بدن از مغز دریافت می‌کند. در شرایط که عملکرد مغز طبیعی است یا اینکه میکروبیوتای روده تحت تاثیر عوامل خارجی و داخلی قرار نگرفته و عملکرد طبیعی دارد، اختلال ناشی از رابطه مغز و میکروبیوتای روده نادر است. اما، در صورت ایجاد اختلال بین میزبان و میکروبیوتا ممکن است سیگنال‌های محور روده–مغز را تغییر دهد و بر سلامت تاثیر بگذارد و در نتیجه سبب ایجاد خطر در سیستم عصبی شود. ناپایداری و نابالغی میکروبیوتای روده باعث می‌شود که افراد به راحتی تحت تأثیر عوامل محیطی مانند مصرف انتی‌بیوتیک، استرس، رژیم غذایی نامناسب، عفونت و غیره قرار گیرند و منجر به ناتوازنی همزیستی میکروبیوتای روده شده و تأثیرات مضری بر روی آن‌ها خواهند داشت. در ادامه ممکن است بر سلامت جسمی و روانی که منجر به اختلالات مغزی شود، گردد (۳, ۱۳, ۱٤).

با افزایش سن و در انسان بالغ میکروبیوتای روده پایدار شده و از طرفی حجرات مغزی نیز توسعه پیدا کرده و به بلوغ می‌رسد؛ اما در این سنین نیز میلین‌سازی و تغیرات در سیناپس‌ها اعمال می‌گردد. بنابراین، تغییر میکروبیوتای روده در این دوره نیز ممکن است بر عملکرد و رفتار مغز نیز تأثیر بگذارد (۱۵).

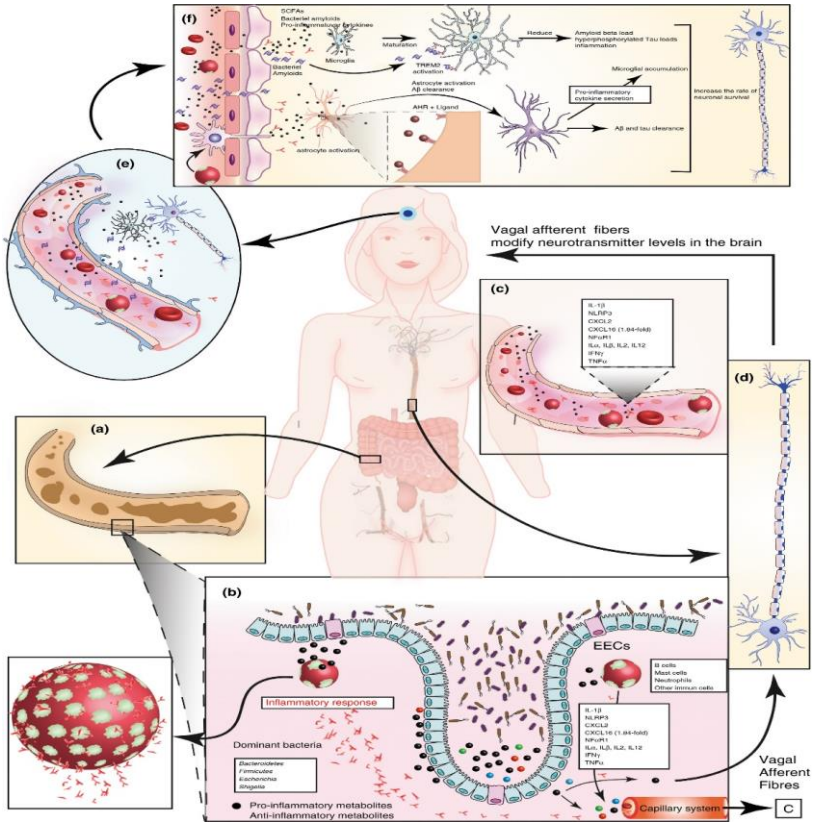
٤. میکروبیوتا و آلزایمر

آلزایمر یکی از امراض مزمن تخریب‌کننده حجرات عصبی می‌باشد. این اختلال مغزی، با شروع آهسته ولی پیش‌رونده می‌باشد. خصوصیات کلینیکی آلزایمر شامل کاهش عملکردهای شناختی، اختلال در فعالیت‌های عادی روزمره و تغییر در اعمال رفتاری فرد می‌باشد.

[۱] Colonization

آلزایمر دارای دو خصوصیت نوروپاتولوژیکی مهم است که یکی تجمع پلاک در قسمت خارج حجروی نیورون‌ها بوده و پپاتیدهای بتا آمیلوئیدی جزء اصلی این پلاک‌ها را تشکیل می‌دهند و دیگری تشکیل کلافه‌های نوروفیبریلاری در داخل نیورون‌ها است که در اثر هایپرفسفریلاسیون پروتئین‌های تاو ایجاد می‌شوند که در قسمت هایپوکمپ و سایر نواحی قشری دیده می‌شوند (۱۶, ۱۷).

دیس‌بیوز روده که با افزایش نفوذپذیری روده و التهاب همراه است، ممکن است منجر به افزایش سطح میکروب‌هایی مانند اسپیروکت، وایروس هرپس سیمپلکس نوع ۱ (HSV-1)، کلامیدیا پنومونیه و همچنین محصولات مشتق از میکروبیوتای روده مانند β-N-متیل آمینو-ال-آلانین (BMAA [1])، لیپوپلی ساکارید (LPS [2]) و آمیلوئیدهای میکروبی شود (۱۸). مطالعات نشان می‌دهند که BMAA یکی از نیوروتوکسین‌های تولید شده توسط سیانوباکتری‌های روده است که باعث تخریب عصبی، اختلال شناختی، استروگلیوز و تجمع گره‌های نوروفیبریلاری در موش‌های صحرایی بالغ پس از قرار گرفتن در معرض این نیوروتوکسین می‌شود (۱۸, ۱۹).



شکل ۲. ارتباط بین میکروبیوتای روده و آلزایمر (۲۰).

β-Methylamino-L-alanine[1]

Lipopolysaccharide[2]

از طرفی میکروبیوتای روده منبع مقدار قابل توجهی آمیلوئید است که یکی از علل اصلی آلزایمر است (شکل ۲). بهترین آمیلوئید باکتری مورد مطالعه، مواد کرلی تولید شده توسط اشریشیا کلی است. تولید پروتئین‌های آمیلوئید به حجرات باکتریایی کمک می‌کند تا به یکدیگر متصل شوند، بیوفیلم‌هایی را تشکیل دهند و در برابر تخریب توسط عوامل فیزیکی یا ایمنی مقاومت کنند. اگرچه آمیلوئیدهای باکتریایی از نظر ساختار اولیه با آمیلوئیدهای سیستم عصبی مرکزی متفاوت هستند، اما در ساختار سوم خود شباهت‌های دارند. قرار گرفتن در معرض پروتئین‌های آمیلوئید باکتریایی در روده ممکن است باعث تحریک سیستم معافیتی شود و در نتیجه پاسخ معافیتی به تولید درون‌زا آمیلوئید عصبی در مغز را افزایش دهد. قرار گرفتن سیستم معافیت در معرض پروتئین‌های آمیلوئید باکتریایی در روده ممکن است باعث تحریک سیستم ایمنی شود و در نتیجه پاسخ ایمنی به تولید درون‌زا آمیلوئید عصبی در مغز را افزایش دهد (۲۱).

مطالعات تجربی روی حیوانات تجریبوی نشان می‌دهند که تزریق لیپوپلی ساکارید این باکتری‌ها بسیاری از ویژگی‌های التهابی و پاتولوژیک دیده شده در آلزایمر را بازتولید می‌کند (۲۲). از طرفی این ساختار میکروبی باعث افزایش فاکتور آمیلوئیدی در موش‌ها گردید. مطالعات دیگر نشان می‌دهند که میزان لیپوپلی ساکارید در مغز افراد مبتلا به آلزایمر دیده شده است. از طرفی غلظت این مالیکول باکتریایی در خون افرادی آلزایمری نسبت به افراد سالم زیادتر است. به شکل کلی سایر ترکیبات باکتری‌های میکروبیوتا در مغز افراد آلزایمری نسبت به افراد سالم زیادتر دیده شده است (۱۰, ۲۳).

۵. نتیجه‌گیری

میکروبیوتا از جمله میکروارگانیزم‌های همزیست موجود در روده هستند که بر تغذیه، سیستم معافیت و فعالیت‌های مغزی و عصبی تاثیر دارد. در این مطالعه به شکل مروری روایتی به بررسی ارتباط میکروبیوتای روده و آلزایمر پرداخته شده است. آلزایمر یک اختلال مخرب مغزی است که با اختلالات پیشرونده شناختی و کاهش حافظه همراه است. در این اختلال در قسمت از مغز رسوبات پروتئینی به نام پلاک آمیلوئیدی افزایش می‌یابد. از طرفی کلافه‌های از پروتئین تائو نیز یکی از عوامل ایجاد آلزایمر گفته می‌شود. تحقیقات مختلف نشان می‌دهد که میکروبیوتای روده باعث افزایش التهاب، افزایش پلاک‌های آمیلوئیدی و به شکل کلی نقش در ایجاد آلزایمر دارد.

٦. منابع

1. Chun H, Lee CJ. Reactive astrocytes in Alzheimer's disease: a double-edged sword. Neuroscience research. 2018;126:44-52.
2. Verkhratsky A, Parpura V, Rodriguez-Arellano JJ, Zorec R. Astroglia in Alzheimer's disease. Neuroglia in Neurodegenerative Diseases: Springer; 2019. p. 273-324.
3. Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. Science China Life Sciences. 2016;59(10):1006-23.
4. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The gut microbiota and Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2017;58(1):1-15.
5. Tripathi T, Kalita P. Synergistic effect of amyloid-β and tau disrupts neural circuits. ACS Chemical Neuroscience. 2019;10(3):1129-30.
6. Salerian AJ. What is the Origin of Human Bacterial Flora? Journal of Applied & Environmental Microbiology. 2020;8(1):1-5.
7. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. Genome medicine. 2016;8(1):1-11.
8. Pistollato F, Sumalla Cano S, Elio I, Masias Vergara M, Giampieri F, Battino M. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. Nutrition reviews. 2016;74(10):624-34.
9. Szablewski L. Human gut microbiota in health and Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2018;62(2):549-60.
10. Kowalski K, Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease. Journal of neurogastroenterology and motility. 2019;25(1):48.
11. Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. Science China Life Sciences. 2016;59:1006-23.
12. Liu B-N, Liu X-T, Liang Z-H ,Wang J-H. Gut microbiota in obesity. World journal of gastroenterology. 2021;27(25):3837.
13. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. Journal of neuroinflammation. 2019;16(1):1-10.
14. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. Nature Reviews Microbiology. 2021;19(1):55-71.
15. Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. Science China Life sciences. 2016;59(10):1006-23.
16. Scheltens P, De Strooper B ,Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. The Lancet. 2021;397(10284):1577-90.
17. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. Molecular neurodegeneration. 2019;14(1):1-18.
18. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. The Lancet Neurology. 2015;14(4):388-405.
19. Karlsson O, Roman E, Berg AL, Brittebo EB. Early hippocampal cell death, and late learning and memory deficits in rats exposed to the environmental toxin BMAA (β-N-methylamino-L-alanine) during the neonatal period. Behavioural brain research. 2011;219(2):310-20.
20. Bostancikliogˇlu M. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease. Journal of applied microbiology. 2019;127(4):954-67.
21. .۲۱ Friedland RP, Chapman MR. The role of microbial amyloid in neurodegeneration. PLoS pathogens. 2017;13(12):e1006654.
22. Hauss-Wegrzyniak B, Vraniak PD, Wenk GL. LPS-induced neuroinflammatory effects do not recover with time. Neuroreport. 2000;11(8):1759-63.
23. Kahn MS, Kranjac D, Alonzo CA, Haase JH, Cedillos RO, McLinden KA, et al. Prolonged elevation in hippocampal Aβ and cognitive deficits following repeated endotoxin exposure in the mouse. Behavioural brain research. 2012;229(1):176-84.

Effects of alcohol on the adolescent brain: A narrative review

Sayed Jawad Asghari[1], Mustafa Ansari[1]*

1. Research Center, Razi Institute of Higher Education, Kabul, Afghanistan.
Tel: +93782191236, Email: mustafa72ansari72@gmail.com

Abstract

Alcohol consumption in teenagers is one of the most worrying issues, whose effects on brain health and cognitive development are still widely studied and discussed in the scientific community. Adolescence is known as a very sensitive period in the growth and development of the brain because during this period, various brain structures such as the frontal cortex, hippocampus, and other areas are forming and developing. Alcohol consumption during this critical period may negatively affect these developmental processes and lead to structural and functional changes in the brain. Considering the significant prevalence of alcohol consumption among adolescents and the growing concerns about its potential effects on brain development and cognitive function, a better understanding of the nature and extent of these effects is of great importance. This issue not only affects the physical and mental health of teenagers, but it can also have long-term health and educational consequences. Therefore, this narrative review was compiled with the aim of examining the available evidence on how alcohol consumption affects the adolescent brain. In this article, the effects of alcohol on the brain structure of teenagers will be investigated.

Keywords: Alcohol, Nervous System, Adolescents, Oxidative Stress.

بررسی اثرات الکل بر مغز نوجوانان: مروری روایتی

سیدجواد اصغری[1]، مصطفی انصاری[*]

۱. مرکز تحقیقات موسسه تحصیلات عالی رازی کابل، افغانستان

شماره تماس: ۹۳۷۸۲۱۹۱۲۳۶+، **ایمیل:** mustafa72ansari72@gmail.com

چکیده

مصرف الکل در نوجوانان یکی از مسائل بسیار نگران‌کننده است که اثرات آن بر سلامت مغز و رشد شناختی مورد مطالعه و بحث گسترده در جامعه علمی قرار دارد. نوجوانی به‌عنوان دوره‌ای بسیار حساس در رشد و تکامل مغز شناخته می‌شود؛ زیرا در این دوره ساختارهای مختلف مغز همچون قشر پیشانی، هایپوکمپ و سایر مناطق، در حال شکل‌گیری و تکامل هستند. مصرف الکل در این دوره بحرانی ممکن است به طور منفی بر این فرآیندهای تکاملی تأثیر بگذارد و به‌تغییرات ساختاری و عملکردی مغز منجر شود. با توجه به شیوع قابل توجه مصرف الکل در میان نوجوانان و نگرانی‌های فزاینده در مورد تأثیرات بالقوه آن بر رشد مغز و عملکرد شناختی، درک بهتر چگونگی و میزان این تأثیرات از اهمیت بسزایی برخوردار است. این موضوع نه تنها بر سلامت جسمی و روانی نوجوانان تأثیر می‌گذارد، بلکه می‌تواند پیامدهای صحی و آموزشی بلندمدتی را نیز به‌دنبال داشته باشد. بنابراین، این مرور روایتی با هدف بررسی شواهد موجود در مورد چگونگی تأثیر مصرف الکل بر مغز نوجوانان تدوین شده است.

کلمات کلیدی: الکل، سیستم عصبی، نوجوانان، استرس اکسیداتیو.

١. مقدمه

نوجوانی به پهنه‌ی سال‌هایی اطلاق می‌شود که کودکی را به بزرگسالی می‌پیوندند (١). نوجوانی یک نشانگر تقریبی از نوجوانی را ارائه می‌دهد و محققان بر روی تعریف دقیقی توافق ندارند. طبق برخی تعاریف دوره نوجوانی از ١٠ سالگی شروع می‌شود و تا اواخر ٢٥ یا ٢٦ سالگی به پایان می‌رسد (٢). سازمان جهانی صحت به‌طور رسمی یک نوجوان را به‌عنوان فردی بین ١٠ تا ١٩ سال تعریف می‌کند (٣). مغز در این مرحله همچنان در حال تغییر است و بالغ می‌شود، اما هنوز تفاوت‌های زیادی در نحوه تفکر نوجوانان در این مرحله دیده می‌شود. لوب‌های فرونتال در مغز افراد نقش مهمی در هماهنگی تصمیم‌گیری پیچیده، کنترل تکانه و تشخیص افکار درست و پیامدهای آن دارند. لوب‌های فرونتال تا زمانی که فرد به خوبی در ٢٠ سالگی نباشد، به طور کامل رشد نمی‌کند. برای همین نوجوانان در این سنین بیشتر تفکر انتزاعی دارند، اما نمی‌توانند ازاین تفکرات خود استفاده کنند (٤).

مغز به‌عنوان مهم‌ترین مرکز فرماندهی بدن انسان اکثر فعالیت‌های سیستم‌های مختلف بدن همچون پردازش، یکپارچه‌سازی و هماهنگ‌کردن اطلاعات دریافتی از اعضای حسی را کنترل می‌نماید و با ارسال دستورالعمل‌هایی به سایر نقاط بدن، تصمیم‌سازی می‌کند. مغز انسان از میلیون‌ها حجره عصبی (نیورون) تشکیل شده است. نورون‌ها دارای انواع و اندازه‌های متفاوتی می‌باشند. با وجود این، تمامی نورون‌ها دارای خصوصیات مشترک همانند دریافت پیام، جامعیت‌دهندگی و انتقال پیام می‌باشند. این اعمال به نیورون‌ها اجازه می‌دهد که با یکدیگر و با حجرات عمل کننده در ارتباط باشند. علاوه براین، بسیاری از نورون‌ها دارای توانایی دریافت، تولید و هدایت پتانسیل‌های عمل نیز می‌باشند. این توانایی، آن‌ها را قادر می‌سازد که با مناطق نسبتا دور بدن ارتباط برقرار کنند. انتقال پیام بین نیورون‌ها و یا بین نیورون‌ها و حجرات عمل کننده، می‌تواند الکتریکی و یا شیمیایی باشد و اثرات تحریک کننده یا مهار کننده داشته باشد (٥). پیام‌های برقی و کیمیاوی از طریق اتصالات نیورونی (سیناپس) از یک نیورون به نیورون بعدی انتقال می‌یابد، فرآیندی که زیربنای برای بسیاری از فعالیت‌های مهم نظیر یادگیری، حافظه، تفکر و سایر فعالیت‌های شناختی است (٤).

ارتباط نیورون‌ها از طریق عبور جریان الکتریکی و یا با آزادسازی انتقال دهنده‌های کیمیاوی از نیورون پیش‌سیناپسی و تأثیر روی حجرات پس‌سیناپسی صورت می‌گیرد. در هر یک از این دو روش، برقراری ارتباط سیناپسی، می‌تواند موجب تغییر در نفوذپذیری غشای حجره پس‌سیناپسی نسبت به آیون‌ها گردد، و یا این که بر سوخت و ساز حجره پس‌سیناپسی اثر می‌گذارد. این چنین برقراری ارتباط، می‌تواند سطح تحریک‌پذیری حجرات را افزایش (اثر تحریک‌کننده) و یا کاهش (اثر مهارکننده) دهد. تحریک معمولا باعث دپولاریزاسیون حجره هدف،

می‌گردد. در حالی که اثرات مهارکننده می‌توانند هیپرپولاریزاسیون را به وجود آورد. اثرات مهاری سطح آستانه پتانسیل غشاء را افزایش می‌دهد. در سیستم عصبی، علاوه بر نیورون‌ها، حجرات به‌نام نوروگلیاها نیز وجود دارند. این حجرات اعمال مهمی را در حین رشد و تکامل سیستم عصبی و نیز جهت حفظ توانایی و قابلیت نیورون‌ها، کنترل محیط یونی اطراف نیورون‌ها و دفع میانجی‌های عصبی اضافی را برعهده دارند (٤).

نیورون‌ها از نظر تولید و ترکیب مواد کیمیاوی، حجرات بسیار فعال هستند و فرآورده‌های آن‌ها در سوخت و ساز و ایجاد ارتباط بین نیورون‌ها و فعالیت‌های مختلف عصبی مانند یادگیری، نقش اساسی دارند. بعضی از این مواد در سیناپس‌ها به‌عنوان انتقال دهنده و برخی به‌عنوان عوامل تعدیل‌کننده عمل می‌کنند. جایگاه اصلی این میانجی‌ها شکاف بین آکسون و دندریت نیورون‌ها می‌باشد. انتقال دهنده‌ها که در سطح یک سیناپس اثر می‌کنند، منطقه‌ی عمل محدودتری دارند. اما تعدیل‌کننده‌های عصبی در مغز، میدان عمل وسیع‌تری دارند و میزان افرازات آن‌ها نیز بیشتر است. ساخت و افراز این مواد به تولید و افراز هورمون‌ها شباهت دارد. تاکنون ده‌ها انتقال‌دهنده و تعدیل‌کننده عصبی شناسایی شده‌اند. میانجی در وزیکول‌های حجره پیش‌سیناپسی بسته‌بندی شده و پس از آزاد شدن با گیرنده‌های اختصاصی واقع بر روی حجره پس‌سیناپسی، ترکیب می‌گردند. حجره پس‌سیناپسی، خود می‌تواند یک نورون دیگر و یا یک حجره عمل‌کننده عصب‌دهی شده توسط نیورون پیش‌سیناپسی باشد. علاوه بر این، حجره عمل‌کننده می‌تواند حجره‌ای باشد که به میانجی عصبی آزاد شده از نورون پیش‌سیناپسی، که وارد جریان خون گردیده است، پاسخ دهد(٦).

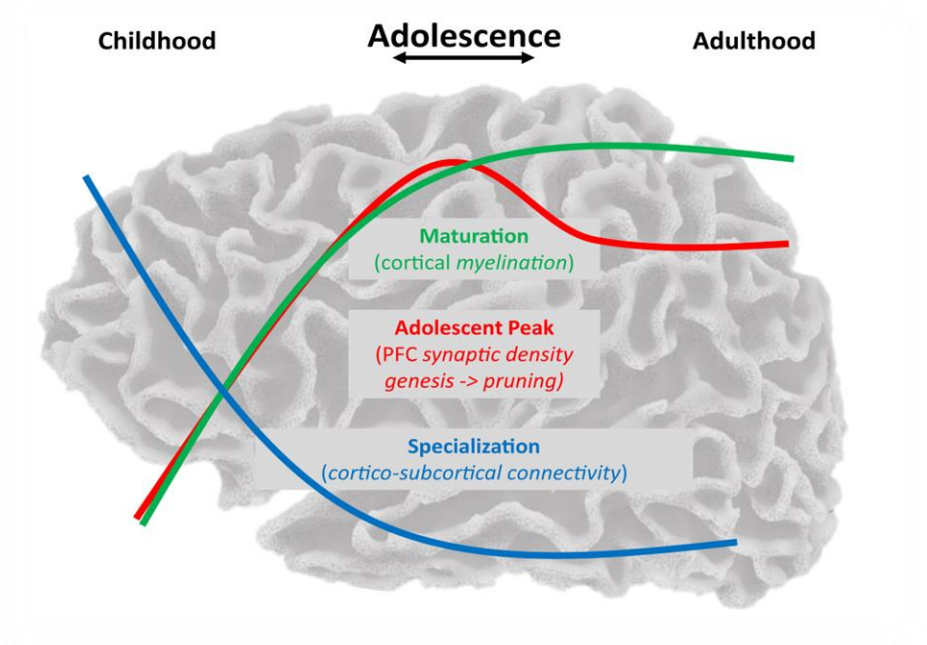
۱-۲. نوجوانان و مصرف الکل

مصرف الکل به‌طور معمول در نوجوانی (در سنین ۱۳ تا ۱۸ سالگی) آغاز می‌شود (۷). الکل یکی از رایج‌ترین و پرمصرف‌ترین دواهای روانگردان[۱] است (۸)، که به‌دلیل داشتن اثرات ضد دردی، ضد اضطراب و پاداش به‌طور گسترده استفاده می‌شود (۹). سوء مصرف اتانول حدود ۵ درصد بار امراض و نزدیک به ٦ درصد مرگ و میر در جهان را تشکیل می‌دهد (۱۰). الکل با تعدیل فعالیت انواع مختلف پروتئین‌های پیام‌رسان سیستم عصبی مرکزی (CNS)[۲]، به‌ویژه کانال‌های آیونی، فعال یا مهار مسیرهای مختلف سیستم عصبی، بیان جن‌های مرتبط با پاسخ التهاب عصبی، تولید سایتوکین‌ها، استرس‌اکسیداتیو و استرس شبکه اندوپلاسمی می‌تواند طیف وسیعی اثرات پاتولوژیک مانند اثرات رفتاری را برانگیزد (۱۱). علاوه براین الکل می‌تواند بر پردازش اطلاعات توسط هایپوکمپ و شکل‌گیری حافظه اثر بگذارد (۹).

[۱] Psychedelic drugs

[۲] Cenral Nervous System

الکل یک هایدروکربن ضعیف قطبی و الیفاتیک محلول در آب و شحم است (۱۲) که به‌دلیل اندازه‌ی مالیکولی کوچک، حلالیت در شحم و آب (۱۳)، از طریق فرایند انتشار ساده جذب می‌شود (۱٤). الکل پس از جذب، وارد گردش (ADH)[1]، سیستم اکسیدکننده الکل میکروزومی (MEOS)[2] و کاتالاز (۱۲) به استالدهید متابولیزه می‌شود. استالدهید تولیدشده متعاقبا در نتیجه عمل آلدیهاید دهایدروجناز مایتوکندریایی (آلدیهاید دهایدروجناز ۲ – (ALDH2)[3] به استات تبدیل می‌شود (۸). علاوه بر این، اکسیداسیون الکل در سایر انساج مانند مغز نیز رخ می‌دهد که در نتیجه تولید گونه‌های اکسیجن واکنش‌پذیر (ROS)[4] از جمله هایدروکسی اتیل، آنیون سوپراکساید و رادیکال‌های هایدروکسیل را افزایش می‌دهد (۱۵). الکل از طریق مسیر غیر اکسیداتیو متابولیزه می‌شود که در نتیجه، اتیل استرهای اسید چرب و فسفاتیدیل اتانول تولید می‌شود (۱۳).



شکل ۱–۱. رشد و تغییرات مغز طی سه مرحله کودکی، نوجوانی و بزرگسالی. منحی سبز نشان دهنده افزایش

فرآیندهای مانند میلیناسیون، کنترل شناختی و اسیدگاما آمینوبوتیریک قشر پیش‌پیشانی، منحر آبی نشان دهنده کاهش هرس سیناپسی، اتصالات عملکرد زیر قشری و گلوتامات قشر پیش‌پیشانی و منحی سرخ نشان دهنده تثبیت یا اوج رشد فرآیندهای مانند عملکرد دوپامین و فرآیندهای عاطفی در نوجوانی را نشان می‌دهد(۱٦).

[1] Alcohol dehydrogenase
[2] Microsomal ethanol oxidizing system
[3] Aldehyde dehydrogenase 2
[4] Reactive oxygen species

۱-۳. اثرات اتانول بر سیستم عصبی

مناطق از مغز که در دوران نوجوانی رشد قابل توجهی دارند (مانند قشر مغز، به ویژه ناحیه جلوی پیشانی، سیستم لیمبیک و مخچه) به عنوان آسیب‌پذیرترین ساختارها در برابر اثرات مصرف الکل در دوران نوجوانی شناسایی شده‌اند (۱۷). الکل باعث تغییرات مورفولوژیکی و نوروشیمیایی در سیستم عصبی (۱۸) و تغییرات ساختاری در ساختمان غشای حجرات عصبی می‌شود، این اثر احتمالا وابسته به عملکرد الکل در کانال‌های یونی، گیرنده‌ها و انزایم‌های غشایی است (۱۹). نشان داده شده است که اتانول مستقیما فعالیت کانال‌های آیونی، گیرنده‌ها و انزایم‌های مختلف را تغییر می‌دهد (۲۰). اهداف غیرمستقیم الکل شامل زیرواحدهای کانال‌های آیونی، پروتئین‌های پیام‌رسان داخل حجره‌ای، فاکتورهای رشد، فاکتورهای رونویسی و پروتئین‌های دخیل در تنظیم بیان جن است (۲۱). اختلالاتی که الکل پدید می‌آورد، ممکن است اختلالاتی سطحی و یا اختلال در رشد بدن، رشد مغز، اختلال در حافظه، عدم تمرکز و یادگیری و حتی اختلالاتی روانی شخصیتی مانند افسردگی باشند (۲۲). الکل سبب کاهش حجم قشر جلویی می‌گردد که به نوبه‌ی خود منجر به کاهش اندازه نیورون‌ها، کاهش انشعابات دندریت‌ها و تراکم حجرات گلیا می‌گردد. نشانگرهای مرگ حجره‌ای در قشر جلویی نیز افزایش می‌یابد که نشان‌دهنده‌ی دژنراسیون[1] عصبی در این ناحیه است. در نوجوانان الکل سبب القای پاسخ معافیتی عصبی در قشر جلویی می‌گردد که به آسیب مغزی مرتبط با الکل می‌انجامد (۲۳). مصرف طولانی مدت الکل منجر به تضعیف نوروژنز و تقویت بلندمدت، کاهش تعداد حجرات هرمی و گرانولی در هایپوکمپ می‌گردد (۲۳).

الکل در دراز مدت منجر به آسیب‌های مغزی، اختلالات عملکردی- شناختی و تغییرات ساختاری در مغز می‌شود. اختلالات عملکرد عصبی که معمولا در وابستگی به الکل مشاهده می شود شامل نقص در حل مسئله انتزاعی، یادگیری فضایی و کلامی- بصری، عملکرد حافظه، مهارت‌های حرکتی ادراکی و حتی عملکرد حرکتی است (۲٤). قشر جلویی، نواحی لیمبیک مغز، ماده سفید و مدارهای پاداش در دوران نوجوانی رشد فعالی دارند. این ساختارها و عملکردهای آن‌ها، شامل تنظیم رفتاری، عاطفی و شناختی ممکن است به ویژه در برابر اثرات نامطلوب قرار گرفتن در معرض الکل در دوران نوجوانی آسیب‌پذیر باشند. حجم ماده سفید یک شاخص ساختاری مربوط به درک اثرات قرار گرفتن در معرض الکل باشد. بررسی‌ها کاهش ماده سفید در میان بزرگسالان مبتلا به اختلالات مصرف الکل را گزارش کرده‌لند. ساختارهای سیستم لیمبیک، از جمله هایپوکمپ و آمیگدال، ممکن است در معرض اثرات ناشی از الکل باشند. در حیوانات، نشان داده شده است که هایپوکمپ به تأثیرات قرار گرفتن در معرض الکل به‌دلیل التهاب

[1] Degeneration

یا سایر مکانیزم‌های عصبی حساس است. حجم هایپوکمپ کوچک‌تر در بزرگسالان مبتلا به اختلال مصرف الکل در مقایسه با بزرگسالان شاهد گزارش شده است. همانطور که رشد هایپوکامپ در نوجوانی پیشرفت می‌کند، این ناحیه مغز ممکن است به‌ویژه در معرض اثرات نامطلوب درگیری الکل در این دوره رشد باشد (۲۵).

یک جنبه قابل توجه تأثیر الکل بر عملکرد مغز این است که این ترکیب کیمیاوی ساده فقط از دو کاربن و یک هایدروکسیل تشکیل شده است که می‌تواند باعث ایجاد تغییرات رفتاری طولانی مدت در انسان شود (۲۶). الکل با تعدیل فعالیت انواع مختلف پروتئین‌های پیام‌رسان سیستم عصبی مرکزی، به‌ویژه کانال‌های آیونی، فعال یا مهار مسیرهای مختلف سیستم عصبی، بیان جن‌های مرتبط با پاسخ التهاب عصبی، تولید سایتوکین‌ها، استرس‌اکسیداتیو و استرس شبکه اندوپلاسمی می‌تواند طیف وسیعی اثرات پاتولوژیک مانند اثرات رفتاری را برانگیزد (۱۱). علاوه براین نشان داده شده است که حتی مقادیر کم الکل بر توانایی پردازش اطلاعات هایپوکمپ و شکل‌گیری حافظه اثر می‌گذارد (۹). سوء مصرف الکل همچنین خطر ابتلا به امراض نظیر کبد چرب الکلی، امراض قلبی–وعایی، سکته مغزی، اختلالات غده پانکراس، اسهالات شدید و زوال عقل را افزایش می‌دهد (۱۱, ۲۷). فرزندان مادرانی که در دوران بارداری الکل مصرف می‌کنند ممکن است به سندرم جنین الکلی[1] مبتلا شوند. اختلالات سندروم جنین الکلی اصطلاح کلی است که برای انواع اختلالات ناشی از مصرف الکل بکار می‌رود. افراد مبتلا به سندرم جنین الکلی ممکن است مشکلاتی در بینایی، شنوایی، حافظه، توجه و توانایی یادگیری و برقراری ارتباط داشته باشند (۲۷).

مصرف طولانی مدت الکل می‌تواند منجر به اختلالات شناختی و عصبی شود. این تغییرات مورفولوژیکی و عصبی شیمیایی در CNS ایجاد می‌کند که با اختلالات شناختی مرتبط است. این تغییرات ساختاری در سیستم عصبی مرکزی در سراسر مغز یکنواخت نیست. تغییرات مربوط به نئوکورتکس و هایپوکمپ از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. زیرا این ساختارها در فرآیندهای یادگیری و نقش مهم دارند. الکل به‌صورت حاد و مزمن منجر به اختلال در عملکردهای می‌شود که نیاز به شناخت و درک فضایی دارند. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که الکل در کوتاه‌مدت باعث کاهش وابسته به دوز در عملکرد حافظه مرجع فضایی می‌شود (۱۸). در مسمومیت خفیف الکل، اکثر افراد ناهماهنگی حرکتی و کاهش زمان واکنش را نشان می‌دهند. اما در مسمومیت‌های شدیدتر فرایند تفکر و پردازش شناختی تغییر یافته و در برخی افراد خاموشی حافظه اتفاق می‌افتد. علاوه بر اثرات حاد، سوء مصرف مزمن اتانول با اختلالات دائمی در حافظه و شناخت همراه است که به آن زوال عقل الکلی[2] گفته می‌شود.

1 Fetal Alcohol Spectrum Disorder

2 Alcoholic Dementia

اختلالات حافظه می‌تواند ناشی از کمبودهای تغذیه‌ای مرتبط با مصرف الکل باشد که به آن سندرم ورنیکه-کورساکف[1] گفته می‌شود (۲۰).

عوامل نوروتروفیک، به‌ویژه نوروتروفین‌ها، نقش حیاتی در بقا و بلوغ نیورون ایفا می‌کنند و در تنظیم مرگ حجره از طریق مکانیزم‌های آپوپتوز مهم هستند. کاهش سطوح این عوامل می‌تواند باعث ایجاد تغییر در الگوی اتصالات سیناپسی عصبی یا مرگ حجره‌ای شود. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که الکل می‌تواند سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز را کاهش و عملکرد گیرنده آن را تغییر دهد. این تغییرات می‌تواند منجر به اختلال در مسیرهای پیام‌رسانی داخل حجره‌ای که بقا و مرگ حجره را کنترل می‌کنند شود. منطقی است که فرض کنیم تغییر این آبشارهای کیمیاوی می‌تواند زمینه‌ساز مرگ حجره عصبی و همچنین تغییرات مدارهای عصبی باشد که ممکن است با عملکرد طبیعی مغز تداخل داشته باشد و حساسیت به آسیب حجره ناشی از الکل را افزایش دهد. مکانیزم مشابهی در آسیب مغزی مرتبط با الکل به‌دنبال استرس اکسیداتیو ناشی از اتانول و آسیب DNA عصبی پیشنهاد شده است. شکستن رشته DNA ناشی از اتانول در نیورون‌ها نشان داده شده است. سمیت جنی ناشی از اتانول ممکن است به مرگ حجرات عصبی در سیستم عصبی مرکزی منجر گردد (۲٤).

استالدهید و محصولات آلدهیدی پراکسیداسیون لیپیدی می‌توانند به پروتئین‌ها متصل شوند و ترکیبات افزایشی پایدار در انساج مانند مغز ایجاد کنند. در مدل‌های حیوانی الکل، تشکیل ترکیب اضافی پروتئین استالدهید در ماده‌ی سفید و نیورون‌های بزرگ قشر پیشانی نشان داده شده است. این نشان دهنده وجود آسیب حجره ناشی از تعامل بین ترکیبات افزایشی، پروتئین‌های ساختاری حجره و مکانیزم‌های معافیتی است. کاهش ماده سفید با استفاده از فناوری ریزآرایه[2] DNA در افراد الکلی به‌خوبی بررسی شده است. این بررسی‌ها نشان می‌دهد که همراه چندین جن و چرخه حجروی، حجرات عصبی، بیان سه جن کدکننده پروتئین‌های میلین در قشر پیشانی فوقانی افراد الکلی انسان کاهش می‌یابد (۲٤).

۱-٤. اثرات اتانول بر غشای حجره

هنگامی که در مورد اثرات اتانول بر سیستم عصبی بحث می‌شود، غشای حجره عصبی مورد توجه قرار می‌گیرد. علاوه بر این، شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهند که الکل با اثر مستقیم بر غشاء حجرات تحریک‌پذیر سیستم عصبی تأثیر می‌گذارد. غشای حجره‌ای که فضای داخلی نیورون را از مایع خارج حجره‌ای جدا می‌کند یک سد غیرفعال نیست؛ بلکه دارای عملکردهایی مانند حرکت آیون‌ها، فعالیت انزایمی و انتقال اطلاعات است که برای فعالیت حجره اهمیت حیاتی دارد. الکل در

1 Wernicke–Korsakoff Syndrome

2 Microarray Technology

کوتاه‌مدت از طریق اختلال در زنجیره‌های آسیلی فسفولیپیدها در هسته آب‌گریز، سیالیت غشاء را افزایش می‌دهد. اما در درازمدت سیالیت غشاء توسط الکل کاهش می‌یابد. بنابراین الکل می‌تواند وارد غشای دو لایه شود و بر تحرک لیپیدها و پروتئین‌های غشایی، کانال‌ها و پمپ‌های آیونی و گیرنده‌های مختلف تأثیر بگذارد (۸).

۱-۵. تأثیر اتانول بر انزایم‌های متصل به غشاء

فعالیت انزایم‌های متصل به غشاء برای انتقال پیام‌های عصبی مهم است. اتانول فعالیت انزایم را مستقیما از طریق واکنش با پروتئین‌های انزایم یا به‌طور غیرمستقیم با واکنش با لیپیدهای غشایی، یعنی با تغییر ریزمحیطی که انزایم در آن قرار دارد، تحت تأثیر قرار دهد. غلظت‌های فیزیولوژیک الکل باعث تحریک وابسته به دوز انزایم آدنیلات سیکلاز می‌گردد. مونوآمین اکسیداز یکی دیگر از انزایم‌های متصل به غشاء است که تحت تأثیر الکل قرار می‌گیرد. این انزایم تخریب چندین نیوروترانسمیتر در مغز را کاتالیز می‌کند. در شرایط لابراتواری الکل فرم بتا مونوآمین اکسیداز را مهار می‌کند (۸).

۱-٦. اثرات اتانول بر فعالیت پمپ سدیم-پتاسم ATPase

پمپ سدیم-پتاسیم ATPase یک انزایم متصل به غشاء است که در تنظیم غلظت سدیم و پتاسیم، افراز و جذب نیوروترانسمیترها و پتانسیل استراحت غشای حجره‌ای نقش دارد. اثرات الکل بر فعالیت سدیم-پتاسیم ATPase شامل مرحله‌ای در واکنش انزایمی است که به دما یا سیالیت غشاء حساس است. این مرحله‌ای است که در آن پتاسیم از پمپ جدا می‌شود و ATP برای بازسازی شکل اولیه‌ی انزایم، متصل می‌شود. به‌نظر می‌رسد پمپ سدیم-پتاسیم ATPase فقط در غلظت‌هایی کشنده الکل مهار می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند که تحمل به الکل، حداقل تا حدی، به‌دلیل تغییرات در فعالیت پمپ سدیم-پتاسیم غشایی و انتقال سدیم و پتاسیم رخ می‌دهد (۸).

۱-۷. اثر اتانول بر جریان آیون‌های سدیم کلسیم

اثرات مهاری الکل بر هدایت آکسونی سدیم به‌خوبی مورد بررسی قرار گرفته است. اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی جذب سدیم رادیواکتیو توسط سیناپتوزوم‌ها[1] نشان می‌دهد که الکل جریان سدیم را از طریق غشای سیناپتوزومی در مغز مهار می‌کند. اختلال در لیپیدهای غشایی ناشی از اتانول احتمالا عامل مهمی در کاهش عملکرد کانال سدیم است. تحقیقات کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ را به‌عنوان عوامل اصلی تأثیرات الکل بر عملکرد عصبی و پاسخ‌های رفتاری به الکل شناسایی کرده است. مطالعات روی حجرات عصبی نشان داده‌اند که الکل می‌تواند سطح کلسیم داخل حجروی را تغییر داده و ولتاژ کانال‌های کلسیمی وابسته به لیگاند و پاسخ‌های کلسیم وابسته به پروتئین G را تحت تاثیر قرار دهد. در واقع، الکل اتصال یا انتقال کلسیم را در

[1] Synaptosomes

سیناپتوزوم‌ها و بافت عصبی تغییر می‌دهد. داده‌ها نشان می‌دهند در کوتاه‌مدت الکل ظرفیت باز شدن و میانگین مدت‌زمان باز کانال‌های کلسیمی را کاهش می‌دهد. این نتایج نشان می‌دهند که الکل با وضعیت غیرفعال کانال‌ها تعامل برقرار می‌کند. اثرات الکل بر سازوکارهای حجره‌ای وابسته به کلسیم پیچیده است و ممکن است اهداف متعددی داشته باشد. تداخل اتانول با عملکرد سیستم‌های تنظیم کننده کلسیم مانند کانال‌های کلسیم، جذب کلسیم، سیستم تبادل کلسیم–سدیم و ... در نیورون‌ها می‌تواند به‌طور قابل توجهی هومئوستاز کلسیم را تغییر دهد که به نوبه‌ی خود بر فرآیندهای حجره‌ای وابسته به کلسیم تأثیر بگذارد (۸).

الکل نه تنها بر انتقال کلسیم غشایی بلکه بر مکانیسم‌های کلسیم داخل حجروی مانند جذب داخل حجروی نیز اثر می‌گذارد. تعدادی از محققان گزارش کرده‌اند که الکل جذب کلسیم توسط سیناپتوزوم‌ها را در شرایط لابراتواری به‌روشی وابسته به غلظت کاهش می‌دهد. با این حال، برخی دیگر نشان داده‌اند که الکل به‌صورت مزمن، جذب کلسیم را افزایش می‌دهد. مطالعات جدیدتر نشان می‌دهند که الکل با افزایش کلسیم آزاد بر هومئوستاز کلسیم در سیستم عصبی تأثیر می‌گذارد. غلظت‌های بالای الکل جریان کلسیم سیتوزولی را افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد این افزایش حداقل تا حدی در نتیجه‌ی کاهش اتصال کلسیم به بافرهای سیتوپلاسما و مهار جذب کلسیم توسط مایتوکندری باشد. علاوه بر این، اثر مهاری اتانول بر هایدرولیز ATPase وابسته به کلسیم و جذب کلسیم وابسته به ATP در وزیکول‌ها نیز نشان داده شده است(۸).

۱-۸. اثرات اتانول بر کانال‌های آیونی وابسته به ولتاژ

یک ابرخانواده کانال‌های یونی ضروری برای پیام‌رسانی الکتروشیمیایی در حجرات تحریک‌پذیر، کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ است. این کانال‌ها به سرعت با تغییر در پتانسیل الکتریکی غشاء فعال می‌شوند و جریان آیونی را در داخل و خارج حجره هدایت می‌کنند. سه نوع کانال آیونی در این خانواده وجود دارد که عبارتند از: کانال‌های دریچه‌دار کلسیمی وابسته به ولتاژ، کانال‌های دریچه‌دار پتاسیمی وابسته به ولتاژ و کانال‌های دریچه‌دار سدیمی وابسته به ولتاژ (۸).

۱-۸ -۱. کانال‌های کلسیمی دریچه‌دار وابسته به ولتاژ

کانال کلسیمی، یک کانال یونی است که نفوذپذیری انتخابی به یون‌های کلسیم دارد و به‌ترتیب، به اتصال لیگاندها و ولتاژهای مختلف، واکنش نشان داده باز و بسته می‌شود. انواع مختلف از کانال کلسیمی دریچه‌دار وابسته به لتاژ وجود دارد. شواهد زیادی در مورد تأثیر الکل بر کانال نوع L وجود دارد. در واقع الکل کانال‌های کلسیمی نوع L را به شدت مهار و غیرفعال‌سازی آن را تقویت می‌کند. مهار سایر انواع کانال‌های کلسیمی به‌طور معمول از طریق اثر روی پروتئین کیناز A صورت می‌گیرد (۸).

۱-۸ -۲. کانال‌های پتاسیمی وابسته به ولتاژ

کانال‌های پتاسیم یک خانواده بزرگ از کانال‌های یونی با خواص متنوع را تشکیل می‌دهند. در میان آن‌ها، کانال‌های پتاسیم فعال شونده توسط کلسیم به‌دلیل ویژگی دوگانه در فعال شدن (افزایش غلظت کلسیم سیتوزولی و تغییر پتانسیل الکتریکی غشاء) مورد توجه هستند. تحقیقات صورت گرفته نشان می‌دهند که الکل در غلظت‌های فیزیولوژیک به‌عنوان یک کو-آگونیست عمل نموده و تغییرات پتانسیل غشایی روی کانال‌ها را افزایش می‌دهد(۸).

۱-۸ -۳. کانال‌های دریچه‌دار وابسته به ولتاژ سدیمی

کانال‌های سدیمی مسئول مرحله‌ی دپلاریزاسیون پتانسیل عمل در حجرات تحریک‌پذیر است. اولین گزارش‌های مربوط به اثرات الکل روی این نوع کانال‌ها اثرات بازدارنده‌ای را نشان می‌دهد که با اثرات الکل بر لیپیدهای غشا مرتبط است. مطالعات بعدی نشان دادند که الکل احتمالا پیوندهای هیدروژنی پروتئین‌های را که منافذ یونی کانال را تشکیل می‌دهند را دچار درهم گسستگی نموده و غیرفعال‌سازی کانال‌ها را تقویت می‌نماید(۸).

۱-۹. اثر اتانول بر گیرنده‌ها و نیورترانسمیترها

شواهد موجود نشان می‌دهند که الکل اثرات خود روی سیستم عصبی را با تأثیر مستقیم و یا غیر مستقیم بر سیستم‌های نیوروترانسمیتری مختلف به‌ویژه استیل‌کولین، دوپامین، گاما، گلوتامات و نیوروترانسمیترهای آمینواسیدی اعمال می‌نماید. گلوتامات یک آمینواسید غیرضروری دی‌کاربوکسیلیک است که در ساختارهای مختلف مغز به‌عنوان نیوروترانسمیتر تحریکی عمل نموده و در فرآیندهای مختلف فیزیولوژیک نظیر تکامل مغز، شکل‌پذیری سیناپسی، یادگیری و حافظه مشارکت دارد. توانایی گلوتامات برای مشارکت در وظایف وسیع و متنوع به‌دلیل گیرنده‌های بسیار زیادی است که برای انتقال پیام آن در دسترس می‌باشد. یک دسته از این گیرنده‌ها به‌صورت کانال‌های آیونی هستند که تحت عنوان گیرنده‌های یونوتروپیک گلوتامات یاد می‌شوند. این گیرنده‌ها براساس ویژگی‌های فارماکولوژیکی و الکتروفیزیولوژیکی به سه زیرواحد شامل گیرنده‌های N-متیل-D-آسپارتات (NMDA)[1]، -آلفا آمینو-۳-هیدروکسی-۵-متیل-٤-ایزوکسازول پروپیونیک اسید (AMPA)[2] و کینات تقسیم می‌شوند. دسته دیگر گیرنده‌های یونی را فعال نمی‌کنند؛ بلکه از طریق G پروتئین‌های سیستم‌های پیام‌رسان ثانویه را در نیورون‌ها فعال می‌سازند (۸).

گیرنده‌های NMDA زیرخانواده گیرنده‌های گلوتاماتی است که ارتباط آن‌ها با یادگیری و حافظه کاملا مشخص شده است. تحقیقات انجام شده نشان می‌دهند که گیرنده‌های NMDA گلوتامات جایگاه مهم الکل در CNS را تشکیل می‌دهد. مطالعات نشان می‌دهند که گیرنده‌های NMDA توسط غلظت‌های

[1] N-methyl-D-aspartate

فیزیولوژیک الکل مهار می‌شوند. الکل در واقع به‌عنوان یک آنتاگونیست انتخابی و قوی غیر وابسته به ولتاژ و غیر رقابتی گیرنده NMDA گلوتامات عمل می‌کند. همچنین مصرف حاد آن از عملکرد گیرنده‌های NMDA گلوتامات و سایر گیرنده‌های گلوتاماتی آیونوتروپیک غیر NMDA گلوتامات و زیرواحد گیرنده‌ی گلوتامات نوع ۵ [1](mGluR5) گیرنده‌های گلوتامات متابوتروپیک گروه ۱ جلوگیری می‌کند. نتایج نشان می‌دهند که قطع مصرف الکل فعالیت گیرنده NMDA گلوتامات را افزایش می‌دهد و به‌نظر می‌رسد در اختلالات حسی (مثل بیقراری) و نشانه‌های حرکتی (به‌عنوان مثال رعشه، حملات تشنجی) نقش داشته باشد. برخی مطالعات نشان می‌دهد که اثر مهاری الکل بر گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتاماترژیک، احتمالا از طریق فعال شدن پروتئین کنیاز C [2](PKC) صورت می‌گیرد. با این حال، شواهدی از تعامل مستقیم بین الکل و این گیرنده‌ها هنوز نشان داده نشده است. علاوه بر گیرنده‌های NMDA، اتانول گیرنده‌های AMPAرا به‌ویژه در ساختار مغز در حال رشد نیز مهار می‌نماید. گیرنده‌های کاینات به‌ویژه گیرنده‌های ناحیه CA3 هایپوکمپ و آمیگدال نسبت به الکل بسیار حساس هستند. نتایج برخی مطالعات نشان می‌دهد که اثر مهاری الکل بر گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتاماترژیک، احتمالا از طریق فعال شدن PKC صورت می‌گیرد (۸).

کانال‌های آیونی به ویژه کانال‌های وابسته به لیگاند (گیرنده‌های گلوتامات تحریکی و گابای مهاری) نسبت الکل به‌شدت حساس هستند. الکل با افزایش هدایت یون کلر به‌داخل حجره، اثر GABA را افزایش می‌دهد و از عملکرد سیستم گلوتاماترژیک توسط کاهش جریان کاتیون گیرنده‌ی NMDA گلوتامات جلوگیری می‌کند؛ این عملکرد با هم منجر به مسمومیت الکل و اثر پریشانی می‌شود. علاوه براین، بعد از مصرف مزمن الکل، کاهش عملکرد گابائرژیک و افزایش عملکرد گلوتاماترژیک مشاهده شده که با سازوکارهای نیوروشمیایی که اساس ایجاد تحمل و وابستگی و قطع مصرف الکل است همراه می‌شود و همچنین در ایجاد اضطراب در دوره قطع مصرف الکل نقش دارد (۸).

با وجود تأثیر گذاری الکل روی سیستم‌های نیوروترانسمیتری مختلف، به‌نظر می‌رسد اثر الکل بر سیستم کولینرژیک، به‌ویژه در ناحیه هایپوکمپ، در میانجی‌گری اثرات مخرب آن روی حافظه نقش کلیدی‌تری دارد. مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که سیستم کولینرژیک در حافظه و گیرنده‌های موسکارینی و نیکوتینی استیل‌کولین در شکل‌گیری یادگیری نقش حیاتی دارند. شواهد موجود نشان می‌دهد که الکل می‌تواند ترشح استیل‌کولین را در هایپوکمپ و قشر مغز کاهش دهد. با توجه به اینکه دواهای که سیستم کولینرژیک را در مغز تقویت می‌نمایند، باعث تسهیل حافظه شده و باالعکس

[1] Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 5

[2] Protein kinase C

موادی که سیستم کولینرژیک را تضعیف می‌کنند، نظیر آنتاگونیست‌های گیرنده‌های کولینرژیک یا مواد کاهنده افراز استیل‌کولین، باعث اختلال در حافظه می‌گردند، می‌توان نتیجه گرفت که بخش زیادی از اثرات الکل بر حافظه با کاهش افراز استیل‌کولین به‌ویژه در نواحی کلیدی مؤثر بر تثبیت حافظه نظیر هایپوکمپ بروز نماید (۸).

۱-۱۰. نتیجه‌گیری

مصرف الکل در دوره نوجوانی می‌تواند پیامدهای بسیار نگران کننده‌ای بر سلامت مغز و عملکرد شناختی داشته باشد. شواهد مرور شده در این مقاله نشان می‌دهد که الکل می‌تواند باعث تغییرات ساختاری و عملکردی قابل توجهی در مغز نوجوانان شود. این تغییرات مغزی گسترده شامل کاهش حجم قشر پیشانی و هیپوکامپ، افزایش حجم بطن‌های مغزی، اختلال در یکپارچگی و قطبش ساختارهای مغزی و تأخیر در رشد مغز است. همچنین، مصرف الکل در نوجوانی با اختلال در عملکردهای شناختی همچون حافظه، توجه، کنترل، مهار و تصمیم‌گیری همراه است. این اثرات شناختی می‌توانند بر عملکرد تحصیلی، رفتارهای پرخطر و سلامت روان نوجوانان تأثیر منفی بگذارند. بنابراین، پیامدهای صحی و آموزشی گسترده‌ای را به‌دنبال داشته باشند. با توجه به آسیب‌پذیری شدید مغز در دوران نوجوانی، هشدارها و برنامه‌های پیشگیرانه در سطح فردی، خانوادگی و جامعه می‌تواند نقش بسیار مهمی در کاهش مصرف الکل و حفظ سلامت مغز و عملکردهای شناختی نوجوانان داشته باشد. همچنین، ارائه خدمات مؤثر برای نوجوانان مبتلا به اختلالات مصرف الکل یک اولویت مهم صحی است. در مجموع، با توجه به‌شواهد مطرح شده در این مرور، تمرکز بر پیشگیری و تداوی مصرف الکل در دوران نوجوانی می‌تواند گام مهمی در ارتقای سلامت و عملکرد شناختی نسل آینده باشد.

منابع:

1. Casey BJ, Getz S, Galvan A. The adolescent brain. Developmental review. ٢٠٠٨;٢٨(١):.٦٢-٧٧
2. Jaworska N, MacQueen G. Adolescence as a unique developmental period. Journal of psychiatry & neuroscience: JPN. ٢٠١٥;٤٠(٥):.٢٩١
3. Organization WH. Adolescence: a period needing special attention-recognizing-adolescence. Retrieved September. ٢٠١٤;.٢٣:٢٠٢٠
4. Ho VM, Lee J-A, Martin KC. The cell biology of synaptic plasticity. Science. ٢٠١١;٣٣٤(٦٠٥٦):.٦٢٣-٨
5. Raichle ME. Two views of brain function. Trends in cognitive sciences. ٢٠١٠;١٤(٤):.١٨٠-٩٠
6. Wang F, Yang J, Pan F, Ho RC, Huang JH. Neurotransmitters and emotions. Frontiers Media SA; ٢٠٢٠. p. .٢١
7. Tapert SF, Schweinsburg AD. The human adolescent brain and alcohol use disorders. Recent developments in alcoholism. .٢٠٠٥:١٧٧-٩٧
8. Marin M, Morais-Silva G. ethanol Action Mechanisms in the Brain: From Lipid General Alterations to Specific Protein Receptor Binding. Addictive Substances and Neurological Disease: Elsevier; ٢٠١٧. p. .١٤٩-٦١
9. Banerjee N. Neurotransmitters in alcoholism: A review of neurobiological and genetic studies. Indian journal of human genetics. ٢٠١٤;٢٠(١):.٢٠
10. Heilig M, Augier E, Pfarr S, Sommer WH. Developing neuroscience-based treatments for alcohol addiction: A matter of choice ?Translational psychiatry. ٢٠١٩;٩(١):.١-١١
11. Wallner M, Olsen RW. Physiology and pharmacology of alcohol: the imidazobenzodiazepine alcohol antagonist site on subtypes of GABAA receptors as an opportunity for drug development? Br J Pharmacol. ٢٠٠٨;.٢٨٨-٩٨:(٢)١٥٤
12. Dasgupta A. Alcohol: Pharmacokinetics, Health Benefits with Moderate Consumption and Toxicity. Critical Issues in Alcohol and Drugs of Abuse Testing: Elsevier; ٢٠١٩. p. .١-١٦
13. Elamin EE, Masclee AA, Dekker J, Jonkers DM. ethanol metabolism and its effects on the intestinal epithelial barrier. Nutrition reviews. ٢٠١٣;٧١(٧):.٤٨٣-٩٩
14. Vale A. ethanol. Medicine. ٢٠٠٧;٣٥(١١):.٦١٥-٦
15. Zakhari S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? Alcohol research & health. ٢٠٠٦;٢٩(٤):.٢٤٥
16. Luna B, Tervo-Clemmens B, Calabro FJ. Considerations When Characterizing Adolescent Neurocognitive Development. Biol Psychiatry. ٢٠٢١;٨٩(٢):.٩٦-٨
17. Squeglia LM, Jacobus J, Tapert SF. The effect of alcohol use on human adolescent brain structures and systems. Handbook of clinical neurology. ٢٠١٤;.١٢٥:٥٠١-١٠
18. García-Moreno LM, Cimadevilla JM. Acute and chronic ethanol intake: effects on spatial and non-spatial memory in rats. Alcohol. ٢٠١٢;٤٦(٨):.٧٥٧-٦٢
19. Kash TL, Baucum AJ, Conrad KL, Colbran RJ ,Winder DG. Alcohol exposure alters NMDAR function in the bed nucleus of the stria terminalis. Neuropsychopharmacology. ٢٠٠٩;٣٤(١١):.٢٤٢٠-٩
20. Zorumski CF, Mennerick S, Izumi Y. Acute and chronic effects of ethanol on learning-related synaptic plasticity . Alcohol. ٢٠١٤;٤٨(١):.١-١٧
21. Abrahao KP, Salinas AG, Lovinger DM. Alcohol and the brain: neuronal molecular targets, synapses, and circuits. Neuron. ٢٠١٧;٩٦(٦):.١٢٢٣-٣٨
22. Coles CD. Prenatal alcohol exposure and human development. Brain development: Normal processes and the effects of alcohol and nicotine. .٢٠٠٦:١٢٣-٤٢

23. Fernandez GM, Stewart WN, Savage LM. Chronic drinking during adolescence predisposes the adult rat for continued heavy drinking: neurotrophin and behavioral adaptation after long-term, continuous ethanol exposure. PloS one. ۲۰۱۶;۱۱(۳):e.۰۱۴۹۹۸۷
24. Harper C, Matsumoto I. ethanol and brain damage. Current Opinion in Pharmacology. ۲۰۰۵;۵(۱):.۷۳-۸
25. Clark DB, Thatcher DL, Tapert SF. Alcohol, psychological dysregulation, and adolescent brain development. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. ۲۰۰۸;۳۲(۳):.۳۷۵-۸۵
26. Bodhinathan K, Slesinger PA. Alcohol modulation of G-protein-gated inwardly rectifying potassium channels: from binding to therapeutics. Frontiers in Physiology. .۵:۷۶;۲۰۱۴
27. Yang F, Luo J. Endoplasmic reticulum stress and ethanol neurotoxicity. Biomolecules. ۲۰۱۵;۵(۴):.۲۵۳۸-۵۳

Comparative Analysis of Clinical Studies at Stanford, Northwestern, and Harvard: Success Rates in Inducing Kidney Transplant Tolerance through Bone Marrow Transplantation

Ali Barbari[1*]

Medical Laboratory Department, Paramedical Faculty, Shiraz Medical University, Iran
Tel: +93 745 144 324 Email: Barbari.ali2022@yahoo.com

Abstract

Achieving the induction of tolerance to foreign tissue can be one of the greatest achievements of medical science. Although various methods have been proposed and tried for this task, in humans, the method of using donor hematopoietic stem cell transplantation has been the most successful method for inducing tolerance in kidney donation from a living donor. This method has had significant success in establishing temporary, mixed and complete chimeras and thus inducing tolerance to the transplanted kidney. Stanford, Northwestern and Harvard University in America implemented separate protocols to achieve this goal. The Stanford University protocol included MHC-matched and mismatched patients in the protocol, but achieved only significant success in establishing chimera mixing and inducing xenograft tolerance in MHC-matched patients. Northwestern University tested a protocol on MHC-mismatched patients to achieve complete chimera. This protocol was associated with relative success. Harvard University evaluated another protocol in MHC-mismatched patients to achieve temporary chimera and induce xenograft tolerance. This protocol was successful. But unfortunately, he witnessed transplant rejection in three patients. In general, these efforts achieved considerable success to achieve the goal of inducing tolerance to foreign tissue. But there are still challenges that require continuous collaboration and creative solutions for success.

Keywords: Chimera, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, kidney Transplantation, induction of tolerance to transplanted tissue.

مقایسه پروتکل‌های انسانی در پوهنتون‌های استنفورد، نورث وسترن و هاروارد به منظور القای تحمل به بافت کلیه پیوندی با کمک پیوند مغز استخوان

علی بربری[1*]

دیپارتمنت علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران

تلفن: ۹۳۷٤٥١٤٤٣٢٤+، ایمیل: Barbari.ali2022@yahoo.com

چکیده

دستیابی به القای تحمل به نسج بیگانه می‌تواند یکی از بزرگترین دستاوردهای علم طب باشد. اگرچه که روش‌های مختلفی برای این کار پیشنهاد و امتحان شده است، در انسان روش استفاده از پیوند حجرات مادر خونساز اهدا کننده موفق‌ترین روش برای القای تحمل در اهدا کلیه از اهدا کننده زنده تاکنون بوده است. این روش موفقیت قابل توجهی در برقراری کایمرای موقت، میکس و کامل و در نتیجه القای تحمل به کلیه پیوندی داشته است. پوهنتون استنفورد، نورث وسترن و هاروارد در امریکا پروتکل‌های مجزایی را برای دستیابی به این هدف اجرا کردند. پروتوکل پوهنتون استنفورد، مریضان با تطابق و عدم تطابق MHC را در پروتکل قرار داد ولی تنها به موفقیت قابل ملاحظه‌ای در برقراری میکس کایمرا و القای تحمل به پیوند بیگانه را در مریضان با تطابق MHC کسب کرد. پوهنتون نورث وسترن پروتکلی را بر روی مریضان با عدم تطابق MHC برای دستیابی به کایمرای کامل امتحان کرد. این پروتکل با موفقیت نسبی همراه بود. پوهنتون هاروارد پروتکل دیگری را بر روی مریضان با عدم تطابق MHC برای دستیابی به کایمرای موقت و القای تحمل به نسج بیگانه مورد ارزیابی قرار داد. این پروتکل با موفقیت همراه بود. اما متاسفانه شاهد رد پیوند در سه مریض بود. به‌طور کلی این تلاش‌ها موفقیت‌های قابل ملاحظه‌ای برای دستیابی به هدف القای تحمل به نسج بیگانه کسب کردند. اما هنوز چالش‌های باقی مانده است که نیاز به همکاری مستمر و راهکارهای خلاقانه برای کامیابی نیاز دارد.

واژه‌های کلیدی: کایمرا، پیوند حجرات مادر خونساز، پیوند کلیه، القای تحمل به نسج پیوندی.

مقدمه

پیوند یک گزینه مهم برای مریضانی است که اندام شان را از دست داده‌اند. علارغم پیشرفت‌های بسیاری که در زمینه پیوند صورت گرفته است، هنوز شاهد رد پیوند به گونه حاد یا مزمن هستیم. برای جلوگیری از رد پیوند دواهای سرکوبگر سیستم معافیتی به مریض داده می‌شود. این دواها تا حدود زیادی از رد پیوند حاد و به مقدار کمتر از رد پیوند مزمن جلوگیری می‌کنند. اما این دواها با کاهش سطح معافیت فرد می‌تواند منجر به افزایش عفونت و سرطان‌ها در مریضات شود (۱-٤). از این رو پیدا کردن راه جایگزین برای این دواها بسیار حائز اهمیت است. یک روش القای تحمل به نسج بیگانه از طریق پیوند مغز استخوان از شخص اهدا کننده پیوند نسج دیگر مثل کلیه، کبد و ... است. به عبارت دیگر شخص اهدا کننده هم پیوند مورد نیاز مریض و هم مغز استخوان را اهدا کند. این راه تا حدودی توانسته در تجربیات حیوانی بقای پیوند را افزایش دهد(۵-۹). بعد از مطالعات بسیار بر روی مدل‌های حیوانی و موفقیت در القای تحمل به نسج بیگانه در میزبان، دانشمندان در سه پوهنتون استنفورد، نورث وسترن و هاروارد پروتکل‌های مختلفی را بر روی مریضان پیوند کلیه از اهدا کننده زنده، انجام دادند که هر کدام از این پروتکل‌ها مزایا و معایبی داشتند (۱۰). برای دانستن جزئیات این پروتکل‌ها اول باید با مفاهیم کایمرای کامل، کایمرای میکس و کایمرای موقت آشنا شد. کایمرا (Chimera) در لغت به معنی موجودی که بخشی از بدنش، متعلق به موجود دیگر باشد، می‌باشد. در کایمرای کامل در پیوند مغز استخوان (Full chimera) حجرات مادر خونساز میزبان از بین برده می‌شوند و بعد از عمل پیوند مغز استخوان، تمامی حجرات خونی میزبان از حجرات مادر خونساز اهدا کننده پیوند منشاء می‌شود (۱۰).

در کایمرای میکس در پیوند مغز استخوان (Mix chimera)، فقط بخشی از حجرات مادر خونساز میزبان از بین برده می‌شوند و بعد از عمل پیوند مغز استخوان، حجرات خونی میزبان از حجرات مادر خونساز، از هر دو شخص اهدا کننده و میزبان با هم منشاء می‌شوند. به عبارت دیگر حجرات خونی میزبان مخلوطی از حجرات خودی و اهدا کننده می‌شود. در کایمرای موقت در پیوند مغز استخوان (Transient chimera) فقط بخشی از حجرات مادر خونساز میزبان از بین برده می‌شوند و بعد از عمل پیوند مغز استخوان، حجرات خونی میزبان از حجرات مادر خونساز، از هر دو شخص اهدا کننده و میزبان با هم منشاء می‌شوند. ولی فقط برای مدت زمان کوتاهی حجرات مادر خونساز اهدا کننده حجرات خونی را در بدن میزبان می‌سازند و بعد از مدتی تمام حجرات خونی میزبان از حجرات مادر خونساز خودش منشاء می‌شود (۱۰).

پروتوکل پوهنتون استنفورد امریکا

در سال ۱۹۸۹ پروفیسور استروبر از پوهنتون استنفورد، امریکا پیوند کلیه را در سه مریض با عدم تطابق (MHC) Major Histocompatibility Complexبا استفاده از تابش اشعه به ارگان‌های لنفاوی (TLI) Total

Lymphoid Irradiation و انتی‌بادی ضد لنفوسیت T خرگوش (rATG) Rabbit Anti Thymocyte Globulin را با موفقیت انجام داده بود. این عمل که در اوایل موفقیت‌آمیز بود، ولی در نهایت دو تا از سه مریض به علت رد پیوند مزمن، بافت کلیه پیوندی را از دست دادند. اگرچه که این عمل با موفقیت همراه نشد ولی منجر به تشکیل پروتوکل استفاده از TLI و rATG را در ترکیب با پیوند حجره مادر خونساز برای ایجاد کایمرای میکس شد. در این پروتوکل، TLI به مقدار بین ۸۰ تا ۱۲۰ cGy/day به مدت ۱۰ روز، از روز بعد از پیوند کلیه و rATG ۱/۵ mg/kg/day به مدت پنج روز، از روز پیوند کلیه استفاده می‌شود. بعد از آخرین دوز TLI، حجره بنیادی سل غنی شده از خون را که به روش آفرسیس تهیه شده را استفاده می‌کنند (ابتدا فاکتور محرک G-CSF به مدت پنج تا شش روز به دهنده تزریق و سپس خون دهنده را به روش آفرسیس جمع‌آوری کردند). گیرنده دواهای سرکوبگر سیستم معافیتی calcineurin inhibitor (CNI)، mycophenolate mofetil (MMF) و استروئید داده می‌شود. مزیت مهم این روش، قابل استفاده بودن آن برای پیوند از مریضان مرگ مغزی و قلبی (Deceased donor) است، در این پروتکل تمامی دواها و دوزهای اشعه بعد از پیوند کلیه به مریض داده می‌شود. (در پیوند از مریضان مرگ مغزی یا قلبی، نمی‌توان به دلیل زمانبر بودن پروسه مهیا کردن شرایط ایجاد کایمرا صبر کرد، پیوند کلیه قبل از عمل پیوند مغز استخوان و ایجاد کایمرا انجام می‌شود.) این پروتوکل در سه پروژه تحقیقاتی مجزا بر روی مریضان استفاده شد (۵، ۱۰–۱۲).

اولین پروژه تحقیقاتی: بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۳

این پروژه که شامل شش مریض بود که پیوند با کلیه با عدم تطابق MHC گرفته بودند. فقط در دو تا از شش مریض شاهد به وجود آمدن کایمرای موقتی برای مدت دو تا سه ماه بودند. دواهای سرکوبگر سیستم معافیتی برای این دو مریض قطع شد. متاسفانه هر دو مریض علائم رد پیوند خفیف (بر اساس طبقه بندی Banff) را در سه تا پنج ماه بعد نشان دادند و داکتران دوباره دواهای سرکوبگر سیستم معافیتی را برای آن‌ها شروع کردند (۱۳).

پروژه تحقیقاتی دوم: بین سال‌های ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۳

پروژه دوم فقط شامل مریضانی بود که پیوند حجره مادر خونساز با تطابق کامل MHC دریافت کرده بودند. در این پروژه معیار قطع دواهای سرکوبگر سیستم معافیتی را برای مریضان تغییر دادند و معیار سه گانه جدیدی را تعیین کردند که شامل:

۱. اگر در مریضی کایمرای پایدار برای مدت حداقل شش ماه به وجود می‌آمد؛

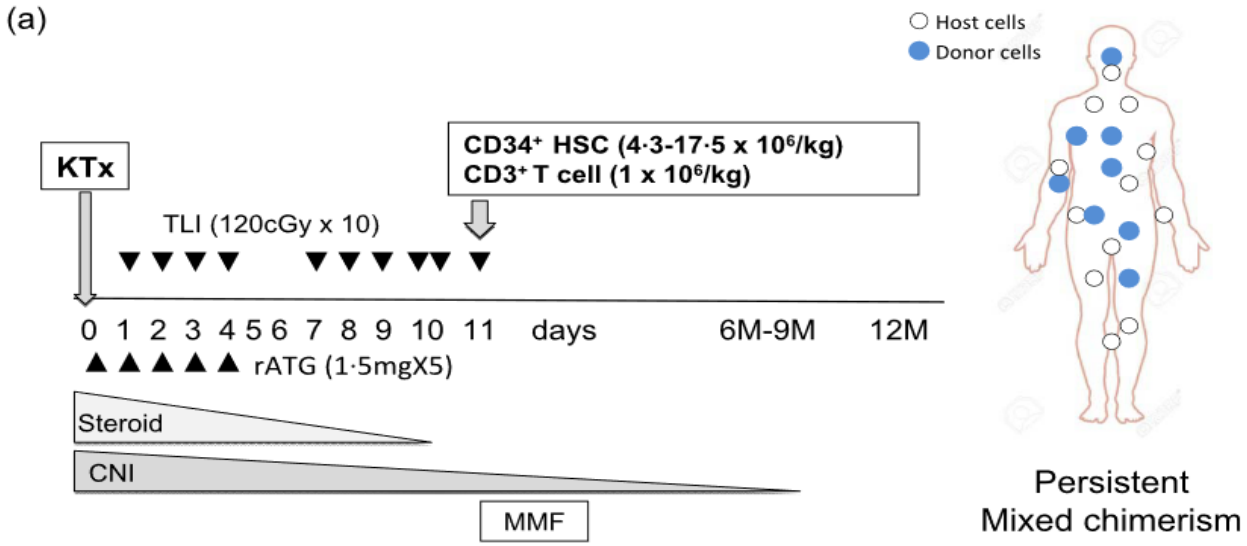
۲. نشانه‌ای از رد پیوند در بیوپسی مشاهده نمی‌شد؛

۳. نشانه از مریضی پیوند علیه میزبان دیده نمی‌شد، دواهای سرکوبگر سیستم معافیتی برایش قطع می‌شد، در غیر اینصورت این دواها ادامه پیدا می‌کرد. کایمرا در ۲۱ تا از ۲۲ مریضان به وجود آمد، که از این بین ۱۸ مریض دارای معیار سه گانه جدید را برای قطع دواهای سرکوبگر سیستم معافیتی را داشتند. از بین این ۱۸ مریض، ۱۶ مریض به مدت ۲ تا ٦٦ ماه دواهای سرکوبگر سیستم معافیتی دریافت نکردند (در هفت

مریض کایمرای پایدار و در نه مریض کایمرای موقت به وجود آمد). برای یک مریض دواهای سرکوبگر سیستم معافیتی به دلیل علائم مریضی لوپوس مجدد استفاده شد. سه مریض از ۲۱ مریض که کایمرا در آن‌ها به وجود آمده بود، سایر معیارهای قطع دوا را نداشتند و در بیوپسی و معاینات کلینیکی نشانه‌هایی از رد پیوند در آن‌ها مشاهده شد (۱۳).

پروژه تحقیقاتی سوم: بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۳

این پروژه ۱۰ مریض که پیوند حجره مادر خونساز را از شخصی که فقط یک هاپلوتایپش با مریض تطابق (Haplo-identical) داشت را شامل شد. در پروژه اول و دوم تزریق 10^6 حجره مادر خونساز به ازای هر کیلوگرم وزن دریافت کننده پیوند بود، اما در پروژه سوم تزریق حجره مادر خونساز به صورت تصاعدی $10^6 \times$ ۳،۱۰،۲۰،۵۰ انجام شد تا القای کایمرای میکس را ارتقاء دهد. کایمرای پایدار در دو مریض برای حداقل زمان ۱۲ ماه به وجود آمد. در این دو مریض دوای سرکوبگر سیستم معافیتی MMF در ماه نهم قطع شد و مریض فقط دوای سرکوبگر سیستم معافیتی tacrolimus را مصرف می‌کرد (شکل ۱). در هشت مریض دیگر کایمرای موقت به وجود آمد یا اصلا کایمرا تشکیل نشد؛ و داکتران دواهای سرکوبگر را در این شش مریض قطع نکردند (۱۲).

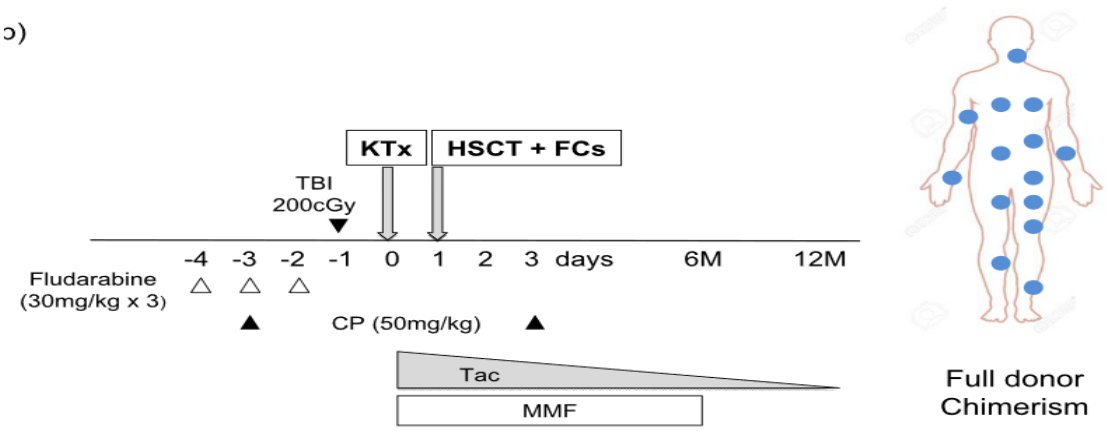


شکل ۱. پروتکل پوهنتون استنفورد

پروتوکل پوهنتون نورث وسترن امریکا

بیشتر پروتکل‌های پیوند مغز استخوان در مریضان برای القای تحمل به نسج بیگانه (کلیه، قلب، ریه، کبد و ...) اقتباس شده از پروتوکل‌هایی است که به مدت چندین سال برای مریضان با مشکلات خونی (کم خونی‌ها یا سرطان‌های خون) مواجه بودند و تنها راه تداوی آن‌ها پیوند مغز استخوان بود. تا همین چند سال اخیر پیوند مغز استخوان با عدم تطابق MHC در مریضان مبتلا به مشکلات خونی با مرگ میر بالای ۵۰٪ عمدتا به دلیل پیوند علیه میزبان

(GVHD) بود. برای حل این مشکل، پوهنتون جان‌هاپکینز امریکا یک پروتکل جدید برای پیوند مغز استخوان از دهنده با تطابق یک هاپلوتایپ را بر روی ۱۳ مریض با کم خونی داسی شکل انجام دادند که در هیچکدام پیوند علیه میزبان (GVHD) مشاهده نشد (۱٤). در پروتوکل پوهنتون نورث وسترن امریکا که اقتباس شده از پروتوکل پوهنتون جان‌هاپکینز امریکا است، دوای سرکوبگر Fludarabine با سه بار و هر بار با دوز 300mg/kg به مرییض داده می‌شود و تابش اشعه به کل بدن TBIیک روز قبل از پیوند کلیه انجام می‌شود. روز بعد از پیوند کلیه حجرات مادر خونساز HSCT به همراه حجرات تسهیل کننده FC از دهنده پیوند کلیه به مریض زرق می‌شود. مهم‌ترین مزیت این پروتکل استفاده از دواهای ساکلوسفامید cyclophosphamide، تاکرولیموس Tacrolimus در روز سوم یا چهارم بعد از پیوند به منظور حذف حجرات T است. این حجرات شامل حجرات T که علیه نسج کلیه پیوندی فعال شده‌اند هم می‌شود (شکل ۲). ۳۱ مریض با این پروتکل پیوند شدند که از بین آن‌ها، ۳۰ مریض موفق به برقراری کایمرای شدند که از این بین ۱٦ مریض موفق به قطع کامل دواها سرکوبگر و ایجاد کایمرای پایدار شدند. متاسفانه ۲ مریض به دلیل عفونت بافت پیوندی کلیه را از دست دادند. موارد پیوند علیه میزبان GVHD حتی در بین مریضان با عدم تطابق MHC به طرز چشمگیری کاهش یافته بود. فقط ۲ مریض مبتلا به GVHD شدند و یکی از آن‌ها فوت کرد (۱۵–۱۸).

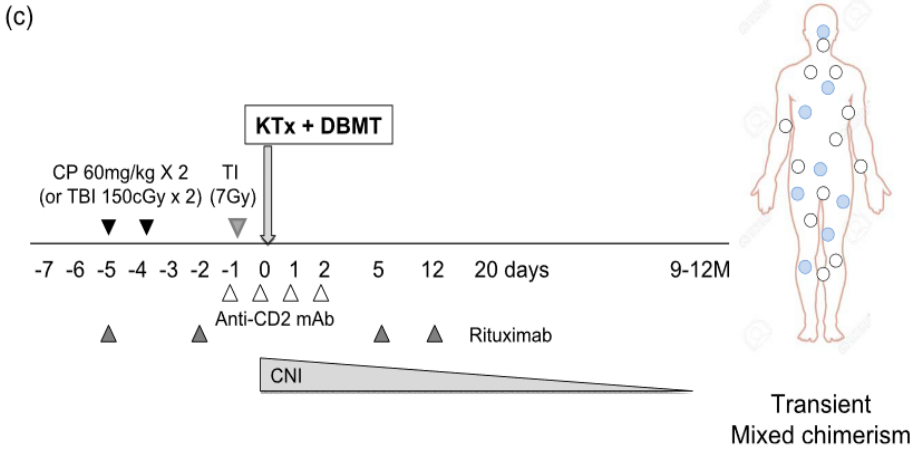


شکل ۲. پروتکل پوهنتون نورث وسترن

پروتکل پوهنتون هاروارد امریکا

پوهنتون هاروارد مراحل بالینی را بر روی مریضان که پیوند کلیه را از اهداکننده زنده با تطابق (MHC match) و عدم تطابق MHC (MHC mismatch) دریافت می‌کردند، انجام دادند. پروتکل برای مریضان با عدم تطابق MHC شامل ساکلوسفامید دوبار و هر بار با دوز 60mg/kg یا به جای آن دوبار اشعه‌تابی به کل بدن TBI چهار و پنج روز قبل از پیوند کلیه (KTx) و مغز استخوان(DBMT)، اشعه‌تابی به تیموس یک روز قبل از پیوند کلیه و انتی‌بادی مونوکلونال در روزهای قبل از

پیوند، روز پیوند و روز اول و دوم بعد از پیوند کلیه (KTx) و مغز استخوان (DBMT)، مریض بعد از پیوند دوای کلسینورین CNI (مهار فعال شدن حجرات T) را تا ۹ یا ۱۲ ماه بعد از پیوند مصرف می‌کند. بعدها به این پروتوکل دوای ریتاکسیمب Rituximab (انتی‌بادی مونوکلونال ضد لنفوسیت‌های B) اضافه شد (شکل ۳).



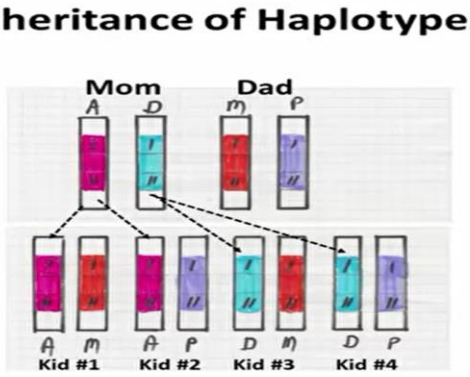
شکل ۳. پروتکل پوهنتون هاروارد

هر ۱۰ مریض در این مطالعه، موفق به برقراری کایمرای موقت شدند که دواهای سرکوبگر بسته به شرایط کلینیکی، در هشت مریض قطع شد. متاسفانه یکی از این هشت مریض، پیوند را رد کرد و مجبور به دریافت پیوند دوم، دو سال بعد از پیوند اول شد. خوشبختانه چهار تا از هشت مریض به ترتیب شش، شش، هفت و چهارده سال بعد از پیوند هنوز نیاز به دواهای سرکوبگر نداشتند. ولی سه مریض از هشت مریض به دلیل رد پیوند مزمن یا عود مجدد مجبور به استفاده از دواهای سرکوبگر شدند (۱۹-۲۱).

بحث و نتیجه‌گیری

در جدول زیر خلاصه هر سه پروتکل آمده است. پوهنتون استنفورد سه پروتکل مجزا را را اجرا کرد ۱) عدم تطابق MHC بین مریض و اهدا کننده، ۲) تطابق MHC بین مریض و اهدا کننده و ۳) تطابق یک هاپلوتایپ جن MHC بین مریض و اهدا کننده پیوند. پروژه تحقیقاتی اول (عدم تطابق MHC بین مریض و اهدا کننده) موفقیت چشمگیری نداشت. علت آن هم مشخص است. در زمان پیوند کلیه و مغز استخوان، عدم تطابق MHC بین مریض و اهدا کننده احتمال رد پیوند را بالا می‌برد. در این پروژه دو مریض موفق به ایجاد کایمرای موقت و قطع دواهای سرکوبگر شدند. دلیل اینکه چرا فقط این دو مریض پیوند موفق داشتند در این پروژه مشخص نشد و تحقیقات هنوز ادامه دارد. پروژه تحقیقاتی دوم (تطابق MHC بین مریض و اهدا کننده) موفقیت چشمگیری داشت. حدود ۷۳٪ (۱۶ مریض) مریضان موفق به ایجاد کایمرای موقت یا میکس پایدار و قطع دواهای سرکوبگر شدند. سه مریض کایمرا را سریع از دست دادند و به دلیل نداشتن معیارهای مورد

نظر، دواهای سرکوبگر در آن‌ها قطع نشد. در معاینه بیوپسی از کلیه پیوندی، نشانه‌هایی از رد پیوند در هر سه مریض مشاهده شد. پروژه تحقیقاتی سوم (تطابق یک هاپلوتایپ جن MHC بین مریض و اهدا کننده) کایمرای پایدار در دو مریض برای حداقل زمان ۱۲ ماه به وجود آمد. در این دو مریض دوای سرکوبگر MMF در ماه نهم قطع شد و مریض فقط دوای سرکوبگر tacrolimus را مصرف می‌کرد. در هشت مریض دیگر کایمرای موقت به وجود آمد داکتران دواهای سرکوبگر را در این هشت مریض قطع نکردند. اگر چه که فقط دو مریض موفق به قطع دواهای سرکوبگر شدند ولی نبود رد پیوند با توجه به تطابق یک هاپلوتایپ جن MHC بین مریض و اهدا کننده امید را برای استفاده آن در مریضان مشابه افزایش داد. به دلیل اینکه عمده پیوندها به صورت تطبیق فقط سه یا چهار و حتی کمتر از جن MHC صورت می‌گیرد (هر انسان شش جن MHC دارد که سه تا از مادر و سه تا از پدر به‌صورت هاپلوتاپ به ارث می‌برد. با توجه به این موضوع در بین برادران و خواهران ممکن است تطابق کامل، تطابق یک هاپلوتایپ



و یا عدم تطابق رخ دهد. مثلا در شکل ٤ فرزند اول و دوم یک هاپلوتایپ مشترک دارند ولی در فرزند اول و چهارم هاپلوتایپ‌ها کاملا متفاوت است. با در نظر داشت این که جن MHC پلی‌مرفیسم زیاد دارد، امکان تطابق کامل MHC بین دو فرد غریبه بسیار کم است ولی غیر ممکن نیست).

با توجه به پروتکل استفاده شده در پوهنتون نورث وسترن مهم‌ترین مزیت این پروتکل استفاده از دواهای ساکلوسفامید cyclophosphamide، تاکرولیموس Tacrolimusدر روز سوم یا چهارم بعد از پیوند به منظور حذف حجرات T بود. این حجرات شامل حجرات T که علیه نسج کلیه پیوندی فعال شده‌اند هم می‌شود. این پروتکل علاوه بر مزیت بالا، در ایجاد کایمرا هم بسیار موفق بود. از بین ۳۱ مریض، ۳۰ بیمار موفق به برقراری کایمرای شدند که از این بین ١٦ مریض موفق به قطع کامل دواهای سرکوبگر و ایجاد کایمرای کامل شدند. با توجه به عدم تطابق MHC بین مریض و اهدا کننده، حدود ۵۰٪ مریضان موفق به دستیابی به قطع کامل دواهای سرکوبگر شدند که دستاورد مهمی در این پروژه بود. متاسفانه ۲ مریض به دلیل عفونت نسج پیوندی کلیه را از دست دادند. مزیت سوم پایین بودن موارد پیوند علیه میزبان GVHD حتی در بین مریضان با عدم تطابق MHC بود که فقط ۲ مریض مبتلا به GVHD شدند و یکی از آن‌ها فوت کرد (نگرانی مهم در برقراری کایمرای کامل موارد بالای مریض پیوند علیه میزبان GVHD است که مغز استخوان پیوند شده به سایر بخش‌های بدن مریض حمله می‌کند و باعث بروز GVHD و حتی مرگ مریض می‌شود).

هر ۱۰ مریض راجیستر شده در پروژه پوهنتون هاروارد، موفق به برقراری کایمرای موقت شدند که دواهای سرکوبگر بسته به شرایط کلینیکی، در هشت مریض قطع شد. متاسفانه یکی از این هشت مریض، پیوند را رد کرد و مجبور به دریافت پیوند دوم، دوسال بعد از پیوند اول شد. خوشبختانه چهار تا از هشت مریض موفق به قطع دواهای سرکوبگر شدند. ولی سه مریض به دلیل رد پیوند مزمن یا عود مجدد کلیه مجبور به استفاده از دوا شدند. مزیت این پروتکل برقرای کایمرا و قطع دواهای سرکوبگر در ۸۰٪ مریضان بود که با توجه به عدم تطابق MHC بین مریض و اهدا کننده بود در این پروتکل بسیار حائز اهمیت است. متاسفانه رد پیوند و عود مجدد کلیه بی‌ضرر بودن این پروتکل را با تردید مواجه کرده است. به طور کلی در سه پروژه پوهنتون استنفورد، کایمرای موقت در اکثر دریافت کنندکان پیوند حجره مادر خونساز با تطابق MHC به وجود آمد و در حدود ۷۰٪ مریضان دواهای سرکوبگر با موفقیت قطع شد. اما در مریضانی که دریافت کننده پیوند حجره مادر خونساز با عدم تطابق MHC بودند، متاسفانه موفقیتی در قطع کامل دوا تا به امروز کسب نشده است. پوهنتون نورث وسترن تعداد مریضانی بیشتری نسبت به دو پوهنتون دیگر داشت و در حدود ۷۰٪ مریضان داوهای سرکوبگر با موفقیت قطع شد. اما متاسفانه یک مورد فوتی مرتبط با پروتکل و سه مورد رد پیوند داشت. پوهنتون هاروارد موفقیت ۸۰٪ در قطع دواهای سرکوبگر داشت. اما تعداد مریضان فقط ۱۰ تا بود که سه مورد رد پیوند نیز مشاهده شده بود.

	استنفورد			نورث وسترن	هاروارد
MHC	عدم تطابق	مطابق	مطابقت یک هاپلوتایت	عدم تطابق	عدم تطابق
تعداد مریضان	٦	٢٢	١٠	٣١	١٠
تعداد مریضانی که موفق به قطع دوا شدند	٢	١٦	٢	١٦	٨
مرگ مریض مرتبط با پروتکل مورد استفاده	٠	٠	٠	١	٠
رد پیوند	٢	٣	٠	٣	٣
بروز پیوند علیه میزبان	٠	٠	٠	٢	٠
برقراری کایمرا	٢	٢١*	١٠	٣٠	١٠
برقرای کایمرای موقت	٢	٩	٨	٥	١٠
برقرای کایمرا پایدار میکس	٠	٧	٢	٣	٠
برقرای کایمرای کامل	٠	٠	٠	١٦	٠

* ۲۱ بیمار موفق به برقراری کایمرا شدند که از این بین ۵ بیمار سریع حالت کایمرا را از دست دادند. از ١٦ بیمار باقی مانده، ۹ بیمار کایمرای موقت و ۷ بیمار کایمرای میکس پایدار ایجاد کردند.

منابع:

1. Ashton-Chess J, Giral M, Soulillou JP, Brouard S. Can immune monitoring help to minimize immunosuppression in kidney transplantation? Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant. 2009 Jan;22(1):110–9.
2. Karam VH, Gasquet I, Delvart V, Hiesse C, Dorent R, Danet C, et al. Quality of life in adult survivors beyond 10 years after liver, kidney, and heart transplantation. Transplantation. 2003 Dec 27;76(12):1699–704.
3. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JFJ, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. JAMA. 2011 Nov 2;306(17):1891–901.
4. Awan AA, Niu J, Pan JS, Erickson KF, Mandayam S, Winkelmayer WC, et al. Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996-2014). Am J Nephrol. 2018;48(6):472–81.
5. Fehr T, Hübel K, De Rougemont O, Abela I, Gaspert A, Güngör T, et al. Successful Induction of Specific Immunological Tolerance by Combined Kidney and Hematopoietic Stem Cell Transplantation in HLA-Identical Siblings. Front Immunol. 2022 Jan 31;13:796456.
6. HASEK M, HRABA T, HORT J. Acquired immunological tolerance of heterografts. Nature. 1959 Apr 25;183(4669):1199–200.
7. Woodley SL, Gurley KE, Hoffmann SL, Nicolls MR, Hagberg R, Clayberger C, et al. Induction of tolerance to heart allografts in rats using posttransplant total lymphoid irradiation and anti-T cell antibodies. Transplantation. 1993 Dec;56(6):1443–7.
8. Kuhr CS, Yunusov M, Sale G, Loretz C, Storb R. Long-term tolerance to kidney allografts in a preclinical canine model. Transplantation. 2007 Aug 27;84(4):545–7.
9. Kawai T, Sogawa H, Boskovic S, Abrahamian G, Smith RN, Wee SL, et al. CD154 blockade for induction of mixed chimerism and prolonged renal allograft survival in nonhuman primates. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2004 Sep;4(9):1391–8.
10. Chimerism-based tolerance in organ transplantation: preclinical and clinical studies. Clin Exp Immunol. 2017;
11. Scandling JD, Busque S, Lowsky R, Shizuru J, Shori A, Engleman E, et al. Macrochimerism and clinical transplant tolerance. Hum Immunol. 2018 May;79(5):266–71.
12. Scandling JD, Busque S, Shizuru JA, Lowsky R, Hoppe R, Dejbakhsh-Jones S, et al. Chimerism, Graft Survival, and Withdrawal of Immunosuppressive Drugs in HLA Matched and Mismatched Patients After Living Donor Kidney and Hematopoietic Cell Transplantation. Am J Transplant. 2015 Mar;15(3):695–704.
13. Millan MT, Shizuru JA, Hoffmann P, Dejbakhsh-Jones S, Scandling JD, Grumet FC, et al. Mixed chimerism and immunosuppressive drug withdrawal after HLA-mismatched kidney and hematopoietic progenitor transplantation. Transplantation. 2002 May 15;73(9):1386–91.
14. Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, Lanzkron SM, Gamper CJ, Jones RJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. Blood. 2012 Nov 22;120(22):4285–91.
15. Leventhal J, Abecassis M, Miller J, Gallon L, Ravindra K, Tollerud DJ, et al. Chimerism and tolerance without GVHD or engraftment syndrome in HLA-mismatched combined kidney and hematopoietic stem cell transplantation. Sci Transl Med. 2012 Mar 7;4(124):124ra28.
16. Leventhal JR, Ildstad ST. Tolerance induction in HLA disparate living donor kidney transplantation by facilitating cell-enriched donor stem cell Infusion: The importance of durable chimerism. Hum Immunol. 2018 May;79(5):272–6.
17. Leventhal JR, Mathew JM, Salomon DR, Kurian SM, Friedewald JJ, Gallon L, et al. Nonchimeric HLA-Identical Renal Transplant

Tolerance: Regulatory Immunophenotypic/Genomic Biomarkers. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2016 Jan;16(1):221–34.
18. Fugier-Vivier IJ, Rezzoug F, Huang Y, Graul-Layman AJ, Schanie CL, Xu H, et al. Plasmacytoid precursor dendritic cells facilitate allogeneic hematopoietic stem cell engraftment. J Exp Med. 2005 Feb 7;201(3):373–83.
19. Kawai T, Cosimi AB, Colvin RB, Powelson J, Eason J, Kozlowski T, et al. Mixed allogeneic chimerism and renal allograft tolerance in cynomolgus monkeys. Transplantation. 1995 Jan 27;59(2):256–62.
20. Kawai T, Poncelet A, Sachs DH, Mauiyyedi S, Boskovic S, Wee SL, et al. Long-term outcome and alloantibody production in a non-myeloablative regimen for induction of renal allograft tolerance. Transplantation. 1999 Dec 15;68(11):1767–75.
21. Kawai T, Sogawa H, Boskovic S, Abrahamian G, Smith RN, Wee SL, et al. CD154 blockade for induction of mixed chimerism and prolonged renal allograft survival in nonhuman primates. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2004 Sep;4(9):1391–8.

Investigating the effectiveness of saffron and its compounds on cancer cells: a narrative review

Murtaza Haidary[1]*

1. Research and Technology Center, Khatam Al-Nabieen University, Kabul, Afghanistan
Tel: +93707927247, Email: murtaza.haidary@knu.edu.af

Abstract

Introduction: The term "cancer" includes a group of dangerous diseases that can potentially affect different parts of the body. Modern medicine attributes the development of cancer to changes in DNA that lead to disruption of the natural control mechanisms governing cell growth, maturation, and death. Chemoprevention, which involves the use of food or drugs to prevent or inhibit the occurrence and progression of cancer, has emerged as a promising approach to cancer control. This study was conducted with the aim of investigating the effect of the saffron plant on cancer cells.

Methods: The present study was compiled using the method of article review, using library studies and reliable internet sources and articles published in scientific-research journals.

Results: Saffron and its components have selective effects against cancer cells and preventive effects from cancer. At the same time, they do not affect normal cells. Saffron shows toxic effects in the following amounts, which are several times the amounts used.

Discussion: Considering the observed effects of saffron in increasing the removal of cancer cells, after confirmation in clinical trial studies, capsules containing saffron extract can be used in the treatment and prevention of cancer. Saffron has a preventive role in the laboratory environment on cancer cells with the mechanism of the effect of chromosome telomeres in preventing cells from becoming cancerous. Numerous molecular cell results have shown that the use of saffron carotenoid is effective in reducing the growth and proliferation of cancer cells such as breast and stomach. Also, the effect of saffron carotenoids is to affect topoisomerase II and induce apoptosis, which causes the destruction of cancer cells.

Keywords: Cancer, Metastasis, Herbal Therapy, Saffron.

بررسی اثر بخشی زعفران و ترکیبات آن بر حجرات سرطانی: مرور روایتی

مرتضی حیدری[1*]

۱. مرکز تحقیقات و فن‌آوری، دانشگاه خاتم‌النبیین(ص)، کابل، افغانستان

شماره تماس: ۹۳۷۰۷۹۲۷۲٤۷+، ایمیل: murtaza.haidary@knu.edu.af

چکیده

مقدمه: اصطلاح سرطان شامل گروهی از امراض خطرناک است که به طور بالقوه می‌توانند بخش‌های مختلف بدن را تحت تأثیر قرار دهند. طب مدرن توسعه سرطان را به تغییرات در DNA نسبت می‌دهد که منجر به اختلال در مکانیسم‌های کنترل طبیعی حاکم بر رشد، بلوغ و مرگ حجروی می‌شود. پیشگیری از کیموتراپی، که شامل استفاده از مواد غذایی یا دواها برای جلوگیری از بروز و پیشرفت سرطان است، به‌عنوان یک رویکرد امیدوارکننده برای کنترل سرطان ظاهر شده است. این مطالعه با هدف بررسی تاثیر گیاه زعفران بر حجرات سرطانی انجام می‌شود.

روش‌ها: مطالعه حاضر به روش مقاله مروری (Article review)، با استفاده از منابع و مقالات چاپ شده در مجلات دارای اعتبار علمی – تحقیقی تدوین شده است.

نتایج: زعفران و اجزای آن اثرات انتخابی بر ضد حجرات سرطانی و اثرات پیشگیرانه از سرطان دارند. در عین حال حجرات طبیعی را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند. زعفران در مقادیر زیاد اثرات سمی از خود نشان می‌دهد که چندین برابر مقادیر مورد استفاده است.

بحث و نتیجه‌گیری: با توجه به اثرات مشاهده شده از زعفران در افزایش حذف حجرات سرطانی، پس از تأیید در مطالعات کارآزمایی کلینیکی می‌توان از محصولات حاوی عصاره زعفران در تداوی و پیشگیری از سرطان استفاده کرد. زعفران در محیط لابراتوار بر روی حجرات سرطانی با مکانیزم تاثیر تلومرهای کراموزوم نقش پیشگیری‌کننده در جلوگیری از سرطانی شدن حجرات دارد. نتایج متعدد حجروی مالیکولی نشان داده که استفاده از کارتنوئید زعفران کاهش رشد تکثیر حجرات سرطانی مثل پستان و معده موثر می‌باشد. همچنین اثر کارتنوئیدهای زعفران با تاثیر بر روی توپوایزومراز II و القای آپوپتوز سبب از بین بردن حجرات سرطانی می‌شود.

کلمات کلیدی: سرطان، متاستاز، گیاه درمانی، زعفران.

۱. مقدمه

سرطان یک اصطلاح کلی است که برای توصیف مجموعه‌ای از امراض و اختلالات خطرناک به کار می‌رود. بیش از صد نوع مختلف سرطان جود دارد، که به وسیله نوع حجرات که مبتلا می‌شوند، طبقه‌بندی می‌شود. این اختلالات توسط شکل‌گیری سریع و کنترل‌ناپذیر حجرات غیر عادی مشخص می‌شوند، که ممکن است منجر به رشد حجرات در قسمت‌های مختلف بدن گردد. اگر فرایند رشد غیر قابل کنترل حجرات متوقف نشود، به مرگ می‌انجامد. سرطان اختلال بسیار خطرناکی است، بنابراین راه‌های وقایوی، تشخیص و تداوی آن برای سلامت عمومی مهم و حائز اهمیت است (۱).

طب مدرن اغلب دلیل سرطان را تغییر در DNA حجره می‌داند، که فرایند طبیعی رشد، بلوغ و مرگ حجره را مختل و یا از بین می‌برد. این تغییرات بیشتر در افرادی که از قبل زمینه جنتیکی و یا افرادی که توسط وایروس‌های خطرناکی مانند وایروس‌های کبدی (که منجر به سرطان کبد می‌شود) و یا وایروس HIV آلوده هستند، اتفاق می‌افتد. علی‌رغم گرایش یا وجود پیش زمینه‌های جنتیکی و یا عوامل وایروسی، اغلب قرار گرفتن در معرض عوامل کیمیاوی مانند عوامل که در طبیعت یافت می‌شوند و یا پرتودرمانی شامل پرتوهای کیهانی، همچنین ضعف سیستم معافیت بدن نیز در ابتلا به این ناهنجاری نقش دارند. ضعف معافیت ممکن است سال‌ها بعد از مصرف مواد کیمیاوی و یا در معرض پرتودرمانی قرار گرفتن، به وجود آید. فاکتورهای دیگر از قبیل سیگرت کشیدن، مصرف الکل، کافئین زیاد و دیگر دواها و تابش نور آفتاب می‌تواند موجب ضعف سیستم معافیت بدن و در نتیجه افزایش خطر ابتلا به سرطان شود (۲).

سرطان یکی از دلایل اصلی مرگ و میر در دنیا است و بیش از ۹۰ درصد مرگ و میرهای سرطانی به دلیل متاستاز رخ می‌دهد. تومورهای اولیه می‌توانند توسط جراحی یا کیموتراپی به خوبی تداوی شوند، اما سرطان‌هایی که به مرحله متاستاز رسیده‌اند به تداوی مقاوم‌اند. این مقاومت، دلیل فراوانی مرگ را در میان افراد دارای متاستاز نشان می‌دهد. بنابراین تداوی مؤثر سرطان وابستگی زیادی به شناخت کامل فرایندهای ایجاد کننده متاستاز و فراهم کردن راه‌کارهایی برای مقابله با این پدیده دارد. اگرچه دانش کنونی در مورد متاستاز کم‌تر از آن است که بتوان راه‌کار کاملا موثری علیه آن طراحی نمود، مطالعات بسیاری در مورد فرایندهای موجود در سرطان، به‌ویژه متاستاز، انجام گرفته است. شایان ذکر است حدود ۸۰ فیصد از موارد سرطان‌های بدخیم، تومورهایی هستند که از انساج اپیتلیال (کارسینوماها) پدید می‌آیند (۳).

در حال حاضر سرطان عامل ۱۲ فیصد تمامی مرگ و میرها در سرتاسر جهان است. تقریبا در دوره زمانی حدود ۲۰ سال آیند، مرگ ومیر ناشی از سرطان از ٦ میلیون مرگ در سال افزایش خواهد یافت. فاکتور اصلی این افزایش رشد نسبی جمعیت

سالمند در جهان، کاهش مرگ و میر در اثر امراض واگیر و افزایش میزان بروز سرطان‌ها در اثر استعمال تنباکو است. تشخیص اولیه سرطان، هنوز برای بسیاری از مریضان یک واقعه کشنده تلقی می‌شود و بیش از یک سوم افراد مصاب حالت اضطراب و افسردگی را تجربه می‌کنند. سرطان به میزان یکسانی برای خانواده فرد نیز حالت استرس‌زا خواهد داشت و به طور عمیقی بر موقعیت‌های اقتصادی و عملکرد روزانه خانواده تاثیر می‌گذارد (۳).

۱-۲. عوامل خطر سرطان

عامل خطر، به هر عاملی که احتمال ابتلای فرد به یک اختلال را افزایش دهد گفته می‌شود. برخی از عوامل خطر قابل تغییر و برخی تغییر ناپذیرند. البته تاثیر هر یک از عوامل خطر در ایجاد سرطان متفاوت است. طوری که مصرف الکل و سیگرت مسئول بیش از ۳۰ فیصد از بروز سرطان‌ها است و غذای ناسالم بین ۳۰ درصد تا ۳۵ فیصد از عوامل سرطان را موجب می‌شود، عوامل عفونی مسبب حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد از سرطان‌ها است. البته عوامل شغلی و آلودگی‌های محیطی با هم سهم ۳ فیصد از علل سرطان‌ها را به خود اختصاص داده‌اند. افزایش سن، عامل مهم افزایش بروز سرطان‌ها است و به طور کلی مردان بیش از زنان در معرض ابتلا به سرطان قرار دارند. کمتر از ۷ تا ۱۵فیصد از سرطان‌ها به دلیل ارث بروز می‌کنند و عمدتا سرطان‌های روده‌ی بزرگ، پستان، تخمدان، پروستات و پوست به جنتیک مرتبط است (۳).

۳-۱. تداوی و راه‌های پیشگیری

امروزه یک راهکار امیدوارکننده برای مهار و پیشگیری از سرطان، کیموتراپی می‌باشد. عوامل انتی‌اکسیدانی مانند ویتامین‌ها، سلنیوم و عصاره برخی نباتات، به‌عنوان منابع اصلی تولید و توسعه ادویه کیمیاوی برای پیشگیری از سرطان، مطرح شده‌اند. از طرف دیگر، به دلیل افزایش مقاومت حجرات سرطانی به تداوی‌های رایج، کشف و شناسایی عوامل ضد سرطانی نباتی جدید مورد توجه قرار گرفته است. شکل اصلی تداوی سرطان در میان انسان‌ها اغلب به صورت جراحی است. عوامل تداوی دوایی اغلب یک تسکین موقتی از علایم سرطان، طول عمر و گاهی بهبود کامل را موجب می‌شوند. تعداد زیادی از عوامل دوایی علیه سرطان شناسایی و ساخته شده است. اما اثرات جانبی زیادی دارند. عوامل ضد سرطان مؤثر باید حجرات سرطانی را بدون این که موجب آسیب شدید به حجرات طبیعی شوند را از بین ببرند (٤).

امروزه به نقش نباتات و ترکیبات طبیعی در پیشگیری از بسیاری از امراض شامل سرطان توجه بسیاری می‌شود. استفاده از طب مکمل و جایگزین در سراسر جهان در حال افزایش است. در مطالعه انجام شده در امریکا نشان داده شده است که حدود نیمی از جمعیت این کشور از ترکیبات جایگزین یا مکمل برای تداوی امراض استفاده می‌کنند. در کانادا ۷۵ فیصد افراد مبتلا به دیابت از مکمل‌ها و ادویه جایگزین استفاده می‌کنند. اکثر افرادی که ازین روش

استفاده می‌کنند، هیچ‌گونه مراقبت صحی متداول را دریافت نمی‌کنند، و هم‌چنین طب مکمل و جایگزین به‌طور گسترده در مراکز طبی، آموزش داده می‌شود. طب گیاهی یکی از بخش‌های طب مکمل و جایگزین است که به‌صورت گسترده توسط بسیاری از مردم برای تداوی امراض مانند دیابت استفاده می‌شود. سازمان جهانی صحت نیز استفاده از نباتات طبی را برای این اختلال توصیه نموده است. نباتات طبی ممکن است به‌صورت عصاره‌های خام یا استندرد و یا ترکیبات غنی‌شده استفاده شوند. برخی از نباتات دارای خواص دیگری مانند فعالیت‌های ضد فشار خون، خواص ضد نفروپتی و رتینوپاتی نیز هستند که به کنترل بیشتر عوارض دیابت کمک می‌کنند (٥).

عوامل غذایی نقش مهمی را در مرحله شروع و نیز جلوگیری از پیشرفت سرطان ایفا می‌کنند. تعداد بی‌شماری از مریضان در سراسر دنیا از نباتات طبی به منظور حفظ سلامتی استفاده می‌کنند. بنابراین دانشمندان نگاه عمیقی بر خواص بیولوژی، قدرت درمانی و سلامتی این محصولات دارند. به عنوان مثال امروزه از هر سه نفر امریکایی یک نفر از نباتات طبی استفاده می‌کند. در فرهنگ دوایی قدیم زعفران به‌عنوان یک دوای مفید برای بسیاری از امراض شهرت داشته است. سابقه زراعت زعفران به بیش از ٢٥٠٠ سال قبل بر می‌گردد. این نبات ظاهرا بومی یونان و مناطق مدیترانه‌ای است (٥). در میان ترکیبات نباتی و دواهای مورد مطالعه در رابطه با سرطان، زعفران توجه بسیاری به خود مبذول داشته است (٦). زعفران با نام علمی .Crocus sativus L از خانواده Iridaceae می‌باشد. جنس Crocus در حدود ٩٠ گونه و بعضی از آن‌ها برای گل کاشته می‌شود. زعفران گیاه چند ساله بوده که به‌عنوان پادشاه دواهای جهان نیز معروف می‌باشد (٧، ٨). این مطالعه به‌منظور بررسی اثر بخشی زعفران و ترکیبات آن بر حجرات سرطانی انجام می‌شود.

٢. مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به روش مقاله مروری (Article review)، با استفاده از مطالعات کتابخانه‌ای، و از منابع معتبر انترنیتی و مقالات چاپ شده در مجلات دارای اعتبار علمی – تحقیقی تدوین شده است. مواد مختلف از منابع متفاوت در راستای رسیدن به نتیجه مطلوب مطالعه، بررسی نقش گیاه زعفران بر حجرات سرطانی مورد استفاده قرار گرفته که در این تحقیق از منابع کتابخانه‌یی، سایت‌های معتبر علمی Google scholar ،SID، Science direct،Pubmed و مقالات معتبر علمی–تحقیقی، جهت تعیین تأثیر زعفران بر حجرات سرطانی مورد مطالعه قرار گرفت.

٣. نتایج

زعفران در مدل‌های حجروی مختلف و بر روی طیف وسیعی از تومورها از جمله لوکمیا، کارسینوم تخمدان و پستان؛ آندوکارسینوم روده بزرگ، رابدومیوسارکوما، پاپیلما و مارسینوم حجرات سنگفرشی اثر ضدسرطانی داشته است (٩). زعفران در حالی که با دوزهای موثر در محدوده پائین میکرومولار بر حجرات بدخیم از جمله مجموعه‌های

حجرات سرطانی انسان اثر سیتوتوکسیک انتخابی داشته، معمولا قابلیت زیست حجرات سالم را تحت تاثیر قرار نداده است. زعفران به طور وابسته به دوز تشکیل کولونی حجرات توموری را مهار نموده، ولی تاثیری بر تکثیر و تمایز حجرات سالم نداشته است (۱۰). تجویز خوراکی عصاره زعفران، میزان پیدایش سرطان مصنوعی را کاهش داده، سرعت رشد تومر را مهار و عمر حیوانات تجربیوی را طولانی‌تر نموده است (۱۱). مکانیزم پیشنهادی برای اثرات ضدتوموری زعفران و اجزای آن شامل مهار نوکلئیک‌اسید و واکنش‌های زنجیره‌ی رادیکال‌های آزاد، اثر کاروتنوئدی‌ها بر توپوایزومراز II و القای آپوپتوز است (۱۲ و ۱۳).

در بیشتر موارد بروز سرطان، به علت صدمات جنتیکی مکانیزم‌های کنترل کننده رشد و تکثیر حجروی دچار نقص شده، تنظیم چرخه حجروی از بین رفته و در نتیجه بدون توجه به نیاز بدن، رشد و تقسیم حجری انجام می‌گیرد. به دلیل این که DNA نقش رونویسی و همانندسازی ماده‌ی جنتیکی هر حجره در مرحله اصلی رشد و تکثیر دارد، هدف اصلی بسیاری از واکنش‌های دوایی است. اتصال لیگاند به DNA به سه طریق متفاوت صورت می‌گیرد. واکنش با پروتئین‌هایی که از طریق اتصال به DNA، رونویسی را کنترل می‌کنند. مانند واکنش‌های دواهای ضد سرطانی آدریامایسن با هیستون و میتوکسانترون با انزایم توپوایزمراز (۱۹). واکنش با RNA متصل شونده با DNA دو رشته که ساختار سه رشته‌یی را تشکیل می‌دهد از این طریق نواحی یک رشته‌یی DNA در معرض قرار گفته و با فعالیت رونویسی تداخل می‌کند، و لیگاندهای کوچکی که به صورت مستقیم با DNA دو رشته‌ای متصل می‌شوند. لیگاندهای کوچک ممکن است بین دو رشته DNA فرو روند که در این صورت به آن‌ها فرورونده گفته می‌شود، به شکاف کوچک یا بزرگ DNA متصل شوند، واکنش‌های الکتروستاتیکی با گروه‌های فسفات DNA ایجاد و یا ترکیبی از این واکنش‌ها را با DNA برقرار کنند (۲۰). در هر یک از سازوگارهای اتصالی فوق، رج‌بندی مناسب بین بازها از بین رفته است. بسیاری از دواهای ضدسرطان مانند سیس‌پلاتین مستقیما به DNA متصل شده و با اثر بر ساختار آن، فرایندهای درون‌حجروی مرتبط، هموچون همانندسازی یا رونویسی را، مهار یا کنترل می‌کنند. واکنش کارتنوئیدها (کروستین و کروسین) و مونوترپین آلدئیدهای (سافرانال و پیکروکروسین) کلاله زعفران با DNA و الیگونوکلئوتیدهای غنی از گوانین–سیتوزین و آدنین–تایمین به وسیله روش‌های طیف سنجی مانند دورنگ نمایی دورانی و استکتروفلورومتری بررسی شده است. نتایج این مطالعات نشان داده است که این اجزا به شکاف کوچک DNA متصل و در نتیجه تغیرات ساختاری و فضایی DNA، از آرایش B به C القا شده و سپس با هم ریختن توالی بازها و کاهش پایداری DNA در غلظت‌های بالای اجزا همراه می‌باشد. پتانسیل و توانایی برقراری واکنش بین کاروتنوئیدهای زعفران و

DNA یا الیگونوکلئوتدی‌ها، بیشتر از منوترپین آلدهایدها است. در بین کاروتنوئیدها، واکنش کروسیین با DNA بیشتر از کروسین و در بین منوترپین آلدیهایدها، پیکروکرسین بیشتر از سافرانال است (۲۱).

گزارش شده است که سافرانال، کروستین و دی‌متیل کروستین به DNA متصل می‌شوند و در غلظت‌های بالای کاروتنوئیدها و سافرانال تغییر فضای DNA از B به A القا می‌شود، اما کاروتنوئیدها به دلیل نداشتن حلقه‌های ارماتیکی مسطح، نمی‌توانند به عنوان ترکیبات فرورنده بین جفت بازهای DNA مانند اتیدیوک بروماید، عمل کنند (۲۲). جالب توجه است برخی از دواهای ضدسرطانی که با DNA واکنش می‌دهند به توالی‌های نوکلئوتیدی ویژه‌ای متصل می‌شوند؛ به‌عنوان مثال، نتروپسین و دیستامایسین آ، از طریق پیوندهای هایدروجنی و واندروالس تنها به نواحی غنی از آدنین- تیمین و برخی نیز مانند اکتینومایسین دی، به توالی‌هائی، غنی از گوانین- سیتوزین متصل می‌شوند بررسی ارجحیت میانکنش کاروتنوئیدها و مونوترپن آلدئیدهای کلاله‌های زعفران با الیگونوکلئوتیدهای ویژه نشان داده است که در میزان میان کنش متابولیت‌ها به الیگونوکولئوتیدها هیچ گونه ارجحیت اتصال وجود ندارد (۲۳). سافرانال پس از واکنش با شکاف کوچک توالی دورشته‌ای الیگونوکلئوتید غنی از گوانین–سیتوزین آرایش سه رشته‌ای H-DNA را تشکیل می‌دهد. فرم H-DNA در زمان تراکم، بازشدگی، همانند سازی، رونویسی و رشد حجروی دیده می‌شود (۲٤). بنابراین القای ساختارهای مختلف DNA مانند H-DNA توسط سافرانال و یا تغییر کنفورماسیون آن توسط سایر متابولیت‌های اصلی زعفران، روی بیان جن‌های دخیل در فرایند سرطان مانند جن‌های سرطان‌زا یا سرکوبگر تومور تاثیر گذار می‌باشند (۲۵).

تلومرهای کروموزوم یوکاریوتی در بقای حجرات نقش بسیار مهمی دارند. تلومرها، تکرارهایی از یک موتیف کوتاه ۵–۸ جفت بازی و متحوای یک بلوک از ۲–٤ گوانین می‌باشند. آن‌ها در طی همانندسازی‌های پی در پی کوتاه می‌شوند. در واقع طول تلومر با بقای حجره ارتباط مستقیم دارد. در تلومر توالی‌هایی چهاررشته‌ای با ساختار ثانویه خاص وجود دارد. این ساختارهای تلومرها را پایدار و در نامیرا شدن حجروی و سرطان‌زایی آن دخالت می‌کنند. ثابت شده است لیگاندهایی که به این دو ساختار متصل می‌شوند با نقش محافظتی تلومر در DNA و بقای حجره تداخل می‌نمایند (۲٦). نتایج متعددی حجروی و مالیکولی نشان داده‌اند که استفاده از کاروتنوئیدها و مونوترپن آلدئیدهای کلاله خشک زعفران در کاهش رشد و تکثیر حجرات سرطانی مثل پستان و معده موثر بوده و تاثیر این مواد بسته به زمان و غلظت ترکیبات می‌باشد (۲۷). کروسین در یک رفتار انتخابی وابسته به غلظت زمان، تکثیر حجرات آدنوکارسینومای معده را مهار کرده، در حالی که اثر مهاری معنی‌داری بر رشد حجرات نرمال فیبروبلاست پوست ندارد (۲۸).

دواهای ضدسرطان به طور معمول با القای آپوپتوز و یا توقف در چرخه تقسیم حجروی باعث مهار شد و تکثیر حجرات می‌گردند (۲۹). مطالعات متعددی اشاره کرده‌اند که کروسین با افزایش بیان پروتئین پیش آپوپتوزی Bax و کاسپازها و کاهش بیان پروتئین ضد آپوپتوزی Bcl-2 آپوپتوز را در حجرات سرطانی القا کرده‌اند؛ از طرف دیگر توقف چرخه حجروی در حجرات سرطانی معده، پستان، پانکراس، پروستات و مثانه توسط این جزء زعفران گزارش شده است (۳۰). علاه بر این ۰/۲ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر کروسین تکثیر و سنتز اسیدنوکلئیک را در حجرات کارسینومای زیان مهار کرده و منجر به القای آپوپتوز می‌شود (۳۱). حجرات سرطانی، برخلاف حجرات نرمال به علت فعالیت زیاد انزایم DNA پلیمراز وابسته به RNA و حفظ تلومر انتهای کروموزوم، نامیرا می‌باشند. مشخص شده که فعالیت انزایم تلومراز حجرات هپاتوکارسینوما بعد از تیمار با کروسین کاهش می‌یابد (۳۲).

یکی از مشکلات که در تداوی سرطان مطرح است تهاجم نسجی و گسترش حجرات سرطانی از طریق سیستم لنفاوی و یا گردش خون با سایر نقاط بدن است (متاستاز)؛ و از عوامل تاثیرگذار بر این فرایند، افزایش بیان انزایم متالوپروتئیناز ماتریکس توسط حجرات تومور یا استرومایی می‌باشد. مطالعات نشان داده است که کروستین تهاجم رده حجرات سرطانی پستان را با کاهش بیان انزایم مسئول متاستاز مهار می‌کند (۳۲). با وجود این که اثرات انتی‌اکسیدانی سافرانال گزارش شده، اثرات ضد توموری آن مبهم است. حساسیت بالای حجرات نوروبلاستوما به مهار رشد و القای آپوپتوز به وابسته سافرانال در یک رفتار وابسته به غلظت و زمان نشان داده شده است (۳۳). همچنین سمیت ۰/۱۲ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر این جزء زعفران در رده حجروی سرطان دهانه رحم گزارش شده است (۳٤). مطالعه اثرات ضد سرطانی زعفران و متابولیت‌های اصلی آن در مدل‌های حیوانانی تائیدکننده اثر ضد تومری آن‌ها در مطالعات حجروی و مالیکولی است. در چندین مطالعه اثر کلاله زعفران و اجزای مهم آن روی سرطان پستان القا شده توسط نیتروز آمین اوره در موش‌های صحرایی ماده در مراحل پیشگیری و تداوی بررسی شده و نتیجه بیانگر موثر بودن آن در مهار رشد تومورها کاهش تعداد تومورها می‌باشد (۳۵).

۱-۳. اثر زعفران بر سرطان پستان

مشاده شده است که کروسین و آنالوگ‌های آن تکثیر حجرات سرطان پستان را مهار می‌کنند. در مطالعات یک مهار وابسته به مقدار مصرف در تکثیر حجرات سرطانی پستان توسط کروسین مشاهده شده است. اثری که مستقل از اثر بر گیرنده استروجن است (۳٦). هم‌چنین کروسین یک اثر پروآپوپتوتیک در حجرات سرطانی پستان دارد و این نشان دهنده وجود یک مسیر وابسته به کاسپاز از طریق افزایش بیان پروتئین است (۳۷).

۲-۳. اثر زعفران بر سرطان گردن رحم

مشاهده شده است که ترکیبات شبه کروستین زعفران به میزان ۱ تا ۲۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر کاهش معنی‌داری در تولید کولونی در حجرات هلا و سنتز DNA و RNA ایجاد می‌کنند. کروستین انزایم RNA پلی‌میزار II وابسته به DNA را مهار کرده و سبب مهار سنتیز RNA می‌شود. همچنین با کمک اسپکتروسکوپی UV دیده شده است که کروستین با tRNA تداخل می‌کند. لذا به نظر می‌رسد که کروستین در سطح ملکولی فعالیت باند شونده داشته باشد (۳۸).

۳-۳. اثر زعفران بر سرطان خون

در دو مطالعه دیده شده است که کروستین در یک مقدار مصرف پائین حتی ۰/۸ میکروگرم، اثرات سیتوتوکسیک علیه حجرات لوسمیای پرومیلوسیت و حجرات لوسمی میلوجن انسان دارد (۳۸). سیتوتوکسیتی کروستین در لایه‌های حجرات لوسمی دیگر نیز گزارش شده است (۳۹).

۴-۳. اثرات زعفران بر سرطان کبد

تداوی با کروستین در حجرات فیبروبلاسیت که با افلاتوکسین فعال شده‌اند، سیتوتوکسیتی و تشکیل DNA-adduct را به طور معنی‌داری مهار می‌کند. این اثر محافظتی احتمالا به علت افزایش گلوتاتیون سیتوزولی به دنبال فعال شدن تشکیل GSH-S ترانسفراز می‌باشد (۴۰). براساس نتایج مطالعات اثر مهاری کروسین بر ژنوتوکسیتی ناشی از بنزوپیرین و تبدیل نئوپلاستی در حجرات به علت افزایش فعالیت GSH، و کاهش تشکیل بنزو پیرین DNA-adduct است (۴۱). دیده شده است که کروستین تشکیل مالون‌دی‌آلدیهاید ناشی از ROS را که خود از اکنش گزانتین‌اکسیداز تشکیل می‌شود، مهار می‌کند و بنابراین جلوی آسیب اکسیداتیو را می‌گیرد. بدین ترتیب با مهار رادیکال‌های آزاد به دنبال ترانسفورماسیون نئوپلاستیک عملکرد حفاظتی اعمال می‌کند (۴۲).

۵-۳. اثر زعفران بر سرطان ریه

مطالعات نشان داده شده است که کروستین (میزان مصرف ۱۰۰ تا ۱۵۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) اثر مهاری بر سنتز نوکلئک‌اسید داخل حجروی و تشکیل کولونی حجرات A-549 (کارسینومای ریه) و VA13 (SV-40 تغییر شکل یافته فیبروبلاست ریه جنین) دارد (۴۳).

۶-۳. اثر زعفران بر سرطان پانکراس

در سال ۲۰۰۹ برای اولین بار پتانسیل ضدسرطانی کروستین را در سرطان پانکراس با استفاده از حجرات متفاوت پانکراس و هم‌چنین یک مدل حیوانی بررسی کرده است. دراین مطالعه کروستین (میزان ۵۰ تا ۲۰۰ میکرو مول بر لیتر به مدت ۷۲ ساعت) تکثیر حجرات سرطانی پانکراس را مهار کرده است. این مطالعه مهار Capanl و Asepel در حجرات سرطانی پانکراس توسط کروستین را نیز تایید می‌کند. همچنین نشان داده شده است که کاهش عدم تعادل بین پروتئین‌های ضدآپوپتوز و پروآپوپتوز ممکن است فاکتور اصلی عملکرد ضدتومورزایی کرستین باشد (۶۹ و ۴۴).

اخیرا دیده شده است که کروستین همراه با مقدار مصرف پائین پاکلیناکسول یا سیس‌پلاتین تکثیر حجرات سرطان پانکراس را مهار کرده و آپوپتوز را تحریک می‌کند. لذا می‌تواند با دواهای کیمیاوی معمولی به خوبی کار کند. براساس آنچه گفته شد کروستین در رشد تعدادی از حجرات سرطانی اثر مهاری دارد. این اثر ممکن است ناشی از کاهش سنتز DNA و RNA و پروتئین باشد. کروستین همچنین RNA پلی‌میزرا II را در حجرات نئوپلاستیک مهار کند (٤٥). در ضمن دیده شده است که کروستین با ساختار هیستون H1 مداخله کرده و تداخلی نیز با H1-DNA دارد. این مطالب نشان می‌دهد که مکانزیم‌های ضد سرطان کروستین متفاوت اند و اثرات اپی‌ژنتیک را نیز می‌توان به آن‌ها افزود (٤٦).

در کارآزمایی ۱۲ هفته‌یی برای بررسی اثر عصاره زعفران در تنظیم سرطان القا شده در موش صحرایی آلبینو انجام بررسی شده است. ۹۰ فیصد گروه کنترل پاپیلوما گرفته‌اند. درحالی که گروه زعفران (۱۹۹ میلی‌گرم در کیلوگرم) تنها ۰/۹٦ تا ۱ فیصد پاپیلوما داشته‌اند. عصاره زعفران در این مقدار مصرف بالا شروع و پیشرفت تومورهای پوستی القا شده در موش صحرایی را مهار کرده و حمله پاپیلوما را نیز به تاخیر انداخته است (٤٧). در انساج دهانی همین مقدار مصرف از عصاره زعفران، در سارکومای نسج نرم القا شده در موش صحرایی وقوع تومور را محدد می‌کند (٤٨).

مطالعات نشان می‌دهند اثرات پیشگیری‌کننده عصاره زعفران غنی از کاروتنوئیدها مربوط به تنظیم پراکسیداسیون لیپیدی، انتی‌اکسیدان‌ها و سیستم‌های سم‌زدایی است (٤٩). قبلا نشان داده شده که اثرات ضد سرطانی زعفران به صورت وریدی مؤثرتر از خوراکی است، ولی در صورت کپسوله کردن با لیپوزوم، تجویز خوراکی بهتر می‌شود. این کپسوله کردن با لیپوزوم به طور معنی‌داری اثر مهاری بر رشد حجرات تومور پیوند زده شده در موش صحرایی دارد (۵۰). تداوی خوراکی با عصاره الکلی زعفران (۲۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) طول عمر موش‌های صحرایی آلبینو که حجرات سارکوما به پشت جناغ آن‌ها پیوند زده شده بود را افزایش داده است (۵۱). تیمار خوراکی با عصاره زعفران در این حیوانات سبب افزایش در سطوح بتا-کاروتن و ویتامین A سرم شده است (۵۲). بنابراین به نظر می‌رسد کارتنوئیدهای زعفران عملکرد پیش‌سازی ویتامین A دارند و اثر ضدسرطانی آن‌ها وابسته به این عملکرد است. چرا که مطالعات از بتا کاروتن اثرات ضد سرطانی مشاهده کردند (۵۳). در سال ۲۰۱۲ برای اولین بار اثر عصاره آبی زعفران را در سرطان معده القا شده در موش صحرایی بررسی شده است. عصاره آبی زعفران (۱۰۰، ۱۵۰ ۱۷۵ میلی‌گرم در کیلوگرم) پس از ۵۰ روز به صورت وابسته به مقدار مصرف سبب مهار پیشرفت سرطان شده بود به طور که ۲۰ درصد از موش‌های صحرایی سرطانی تداوی شده با مقدار مصرف بالاتر عصاره زعفران در پایان

مطالعه کاملا طبیعی بوده‌اند و هیچ کدام از موش‌های صحرایی گروه عصاره زعفران به آدنوما مبتلا نشده‌اند. افزایش مرگ برنامه‌ریزی شده و تکثیر حجروی در اثر مصرف عصاره زعفران در این مطالعه مشاهده شد. به علاوه زعفران وضعیت انزایم‌های سیروم و انتی‌اکسیدان‌ها را نیز پس از القای سرطان دوباره طبیعی کرده است (٥٤). با وجود مطالعات ذکر شده دراین بخش که اثرات مفیدی از زعفران دیده‌اند، اما باید دانست که بشتر مطالعات لابراتواری اجزای زعفران کار کرده‌اند و روی خود زعفران کم کار شده است (٥٥). از سوی دیگر در مطالعات مختلف دیده شده عصاره زعفران (در مقدار مصرف پائینی در حد ۲ میلی‌گرم در کیلوگرم) طول عمر موش‌های درمان شده با سیس‌پلاتین را می‌افزاید و از عوارش جانبی دوا را کم می‌کند. تداوی با عصاره آبی زعفران (در مقدار مصرف ۲۰، ٤٠ ۸۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) در موش‌های آلبینو به طور معنی‌داری ژنوتوکسیتی دواهای ضدسرطان را کم کرده است (٥٦).

تداوی حیوانات با سیستئین (۲۰میلی گرم در کیلوگرم) و عصاره زعفران (۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) به طور معنی‌داری اثرات سمی ناشی از سیسپلاتین را کاهش داده است (۵۷). در مطالعه مهاجری و همکاران عصاره الکلی زعفران در طی ۳۰ روز به میزان ۸۰ میلی‌گرم در کیلوگرم به اندازه سیلیمارین سمیت کبدی ناشی از ریفامپین را در موش صحرایی کاهش داده است (۵۸) بنابراین زعفران در مدل‌های حیوانی سرطان نیز اثرات ضد سرطانی به خصوص در مورد سرطان پوست، سارکوما و سرطان معده نشان می‌دهد که آن‌ها را می‌توان به عملکرد انتی‌اکسیدانی و تقویت مرگ برنامه‌ریزی‌شده در حجرات سرطانی نسبت داد. همچنین زعفران با عملکرد پیش‌سازی ویتامین A نیز می‌تواند اثرات آنتی‌اکسیدانی اعمال کند. از سویی دیگر به نظر می‌رسد زعفران اثرات سمی داروهای سرطان را نیز با مکانیسمی ناشناخته کاهش دهد (۵۹). علاوه براین‌ها گزارش شده است که کروسین سایتوتوکسیسیتی دیازینون را در خون موش صحرایی کاهش می‌دهد، اما ژنوتوکسیسیتی را مهار نمی‌کند (٦ ۰). در مطالعه دیگر کروسین در مقدار مصرف ۱۰۰، ۲۰۰ و ٤۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سمیت حاد کلیوی ناشی از سیسپلانتین را در موش صحرایی تعدیل کرده است (٦١).

٤. بحث

یکی از نباتات مورد استفاده در تداوی سرطان زعفران می‌باشد. این گیاه دارای اثرات متنوعی از جمله ضدافسردگی، ضد تشنج، اثرات ضد آسمی، ضد دیابت، ضدالتهاب، ضد اکسیدانت و ضد سرطان می‌باشد. بیش از ۱۵۰ ترکیب مختلف از جمله قندها، مواد معدنی، چربی‌ها، ویتامین‌ها و متابولیت‌های ثانویه شامل ترپن‌ها، فلاونوئیدها، انتوسیانین و کاروتنوئیدها شناسایی شده است. اولین گزارش از خواص ضدسرطانی این گیاه توسط گاینر و همکارانش در سال ۱۹۷٦ میلادی ارائه شد. از آن زمان تاکنون مطالعات زیادی مبنی بر

اثرات انتی‌توموری آن روی سرطان‌های مختلف دهانه رحم، کبد، ریه، کلون، پوست، پانکراس، مثانه و پستان انجام شده است (۱۰). نشان داده شده است که زعفران و ترکیبات آن اثر سمی بر حجرات سرطانی از خود نشان می‌دهد. از آنجا که سافرانال، کروسین و کروستین مهم‌ترین ترکیبات زعفران است، خواص ضد سرطانی زعفران نیز بر این ترکیبات بر می‌گردد (۱۱). زعفران در مدل‌های حجروی مختلف و بر روی طیف وسیعی از تورموها از جمله لوکمی، کارسینوم تخمدان و پستان؛ آندوکارسینوم روده‌ی بزرگ، رابدومیوسارکوما، پاپیلما و مارسینوم حجرات سنگفرشی اثر ضدسرطانی داشته است (۱۲). زعفران در حالی که با دوزهای موثر در محدوده‌ی پائین میکرومولار بر حجرات بدخیم از جمله مجموعه‌های حجرات سرطانی انسانی اثر سیتوتوکسیک انتخابی داشته، معمولا قابلیت زیست حجرات سالم را تحت تاثیر قرار نداده است. زعفران به طور وابسته به دوز تشکیل کولونی حجرات توموری را مهار نموده، ولی تاثیری بر تکثیر و تمایز حجرات سالم نداشته است. تجویز عصاره زعفران از راه خوراکی و موضعی در موجود زنده، میزان پیدایش سرطان مصنوعی را کاهش داده، سرعت رشد تومر را مهار کرده و طول عمر حیوانات لابراتواری را طولانی‌تر نموده است (۱۳). مکانیزم پیشنهادی برای اثرات ضدتوموری زعفران و اجزای آن شامل مهار نوکلئیک‌اسید و واکنش‌های زنجیره‌ی رادیکال‌های آزاد، اثر کاروتنوئدی‌ها بر توپوایزومراز II و القای آپوپتوز است (۱٤ و ۱۵). مصرف زعفران همراه با سیر و کورکومین (ماده‌ی موثر زردچوبه) به طور سینرژیست خاصیت محافظتی در برابر ژنوتوکسیک سیکلوفسفامید داشته است (۱۸).

۱-٤. نتیجه‌گیری

زعفران و اجزای آن اثرات سمیت انتخابی بر ضد حجرات سرطانی و اثرات پیشگیرانه از سرطان دارند، ولی حجرات طبیعی را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند. سمیت زعفران در مقادیر مصرف بالا است که چندین برابر مقادیر مورد استفاده در فرهنگ غذای است. اما مطالعه انسانی و مطالعه با به کارگیری خود زعفران به جای اجزای آن به طور منفرد، در این زمینه کم است و انجام آن‌ها برای پژوهش‌های آینده توصیه می‌گردد. با توجه به اثرات مشاهده شده از زعفران در افزایش حذف حجرات سرطانی، پس از تأیید در مطالعات کارآزمایی بالینی می‌توان از کپسول‌های حاوی عصاره زعفران در درمان و پیشگیری از سرطان استفاده کرد.

فهرست منابع

1. Bahmani M, Zargaran A, Rafieian-kopaei M, Saki K. Ethnobotanical study of medicinal Plants used in the management of diabetes mellitus in the Urmia, Northwest Iran. Asian Pacific journal of tropical medicine. 2014 sep 1;7:S348-54.
2. Mirhoseini M, Baradaran A, Rafieian-kopaei M. Medicinal Plants, diabetes mellitus and urgent needs. Journal of herbmed Pharmacology. 2013;2(2).
3. Phillips RL. Role of life-style and dietary habits in risk of cancer among Seventh-Day Adventists. Cancer Research. 1975;35(11):3513-3522.
4. Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. Pharmaceutical research. 2008;25(9):2097-2116.
5. Molassiotis A, Fernadez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. Annals of oncology. 2005;16(4):655-63.
6. Dar RA,Shahnawaz M, Malik SB, Sangale MK, Ade AB, Qazi PH. Cultivation, taxonomy, chemical composition and medical importance of Crocus sativus. J Phytopharmacol 2017;6(6):256-358.
7. Christodoulou E, Kadoglou NP, Kostomitsopoulos N, Valsami G. Saffron: a natural product with potential pharmaceutical applications. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2015 Dec;67(12):1634-49.
8. Carradori S, Chimenti P, Fazzari M, Granese A, Angiolella L. Antimicrobial activity, synergism and inhibition of germ tube formation by Crocus sativus-derived compounds against Candida spp. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry. 2016 Nov 2;31(sup2):189-93.
9. De Monte C, Bizzarri B, Gidaro MC, Carradori S, Mollica A, Luisi G, Granese A, Alcaro S, Costa G, Basilico N, Parapini S. Bioactive compounds of Crocus sativus L. and their semi-synthetic derivatives as promising anti-Helicobacter pylori, anti-malarial and anti-leishmanial agents. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry. 2015 Nov 2;30(6):1027-33.
10. Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Samini F. Ameliorative effect of saffron aqueous extract on hyperglycemia, hyperlipidemia, and oxidative stress on diabetic encephalopathy in streptozotocin induced Das I, Chakrabarty RN and Das S. Saffron can prevent chemically induced skin carcinogenesis in Swiss albino mice. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2004; 5 (1): 70 - 6.
11. Premkumar K, Abraham SK, Santhiya ST and Ramesh A. Inhibitory effects of aqueous crude extract of saffron (Crocus sativus L.) on chemicalinduced genotoxicity in mice. Asia Pacific J. Clin. Nut. 2003; 12 (4): 474 - 6.
12. Premkumar K, Kavitha S, Santhiya ST and Ramesh AR. Interactive effects of saffron with garlic and curcumin against cyclophosphamide induced genotoxicity in mice. Asia Pacific J. Clin. Nut. 2004; 13 (3): 292 - 4.
13. Hosseinzadeh H and Sadeghnia HR. Effect of safranal, a constituent of Crocus sativus (saffron), on methyl methanesulfonate (MMS)-induced DNA damage in mouse organs: An alkaline single-cell gel electrophoresis (comet) assay. DNA and Cell Biol. 2007; 26 (12): 841 - 6.
14. Pommier Y, Leo E, Zhang H, Marchand C. DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs. Chemistry & biology. 2010;17(5):421-433.
15. Sirajuddin M, Ali S, Badshah A. Drug–DNA interactions and their study by UV–Visible, fluorescence spectroscopiesand cyclic voltametry. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. 2013;124:1-19.
16. Hoshyar R, Bathaie SZ, Ashrafi M. Interaction of safranal and picrocrocin with ctDNA and their preferential mechanisms of binding to GC-and ATrich oligonucleotides. DNA and cell biology. 2008;27(12):665-673
17. Hoshyar R, Pouyan M. Anticancer properties of saffron herb: Fekrebekr; 2015.
18. Bathaie SZ, Bolhasani A, Hoshyar R, Ranjbar B, Sabouni F, Moosavi-Movahedi AA. Interaction of saffron carotenoids as

anticancer compounds with ctDNA, Oligo (dG. dC) 15, and Oligo (dA. dT) 15. DNA and cell biology. 2007;26(8):533-540.
19. Agazie Y, Burkholder G, Lee J. Triplex DNA in the nucleus: direct binding oftriplex-specific
20. antibodies and their effect on transcription, replication and cell growth. Biochem. J. 2000 ;316:461-466
21. Hoshyar R, Bathaie SZ, Ashrafi M. Interaction of safranal and picrocrocin with ctDNA and their preferential mechanisms of binding to GC-and ATrich oligonucleotides. DNA and cell biology. 2008;27(12):665-673.
22. Aktypis A, Christodoulou ED, Manolopoulou E, Georgala A, Daferera D, Polysiou M. Fresh ovine cheese supplemented with saffron (Crocus sativus L.): Impact on microbiological, physicochemical, antioxidant, color and sensory characteristics during storage. Small ruminant research. 2018 Oct 1;167:32-8.Bathaie SZ, Tamanoi F. The enzymes: Natural products and cnacer signaling: isoprenoids, polyphenols and flavonoids: Academic Press; 2014.
23. Hoshyar R, Bathaie SZ, Sadeghizadeh M. Crocin triggers the apoptosis throughincreasing the Bax/Bcl-2 ratio and caspase activation in human gastric adenocarcinoma, AGS, cells. DNA and cell biology. 2013;32(2):50-57.
24. Bhadoriya SS, Mangal A, Dixit P, Parihar M. Herbal drugs targeting DNA and RNA. Int. Res J Pharm. App Sci. 2012; 2(1): 75-84.
25. Bakshi H, Sam S, Rozati R, Sultan P, Islam T, Rathore B, et al. DNA fragmentation and cell cycle
26. arrest: ahallmark of apoptosis induced by crocin from kashmiri saffron in a human pancreatic cancer cell line. Asian Pac J Cancer Prev. 2010;11(3):675- 679.
27. Sun J, Xu X, Ni C, Zhang H, Li X, Zhang C, et al. Crocin inhibits proliferation and nucleic acid
28. synthesis and induces apoptosis in the human tonguesquamous cell carcinoma cell line Tca8113. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12(10):2 679-2683
29. Noureini SK, Wink M. Antiproliferative effects of crocin in HepG2 cells by telomerase inhibition and hTERT down-regulation .Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(5):2305-9.
30. Chryssanthi DG, Dedes PG, Karamanos NK,Cordopatis P, Lamari FN. Crocetin Inhibits Invasiveness of MDA-MB-231 Breast Cancer Cells via Downregulation of Matrix Metalloproteinases. Planta medica. 2011;77(2):146.
31. Chryssanthi DG, Lamari FN ,Iatrou G, Pylara A, Karamanos NK, Cordopatis P. Inhibition of breast cancer cell proliferation by style constituents of different Crocus species. Anticancer Research. 2007;27(1A):357-362.
32. 4Mousavi SH, Tavakkol-Afshari J, Brook A, Jafari-Anarkooli I. Role of caspases and Bax protein in saffroninduced apoptosis in MCF-7 cells. Food and chemical toxicology. 2009;47(8):1909-1913.
33. Tavakkol-Afshari J, Brook A, Mousavi SH. Study of cytotoxic and apoptogenic properties of saffron extract in human cancer cell lines. Food and Chemical Toxicology. 2008;46(11):3443-3447.
34. Kanakis CD, Tarantilis PA, Tajmir- Riahi H-A, Polissiou MG. Interaction of tRNA with safranal, crocetin, and dimethylcrocetin .Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. 2007;24(6):537-545.
35. Garc-Olmo DC, Riese HH, Escribano J, Onta˜´ n J, Fernandez JA, Atiénzar M, et al. Effects of long-term treatment of colon adenocarcinoma with crocin, a carotenoid from saffron (Crocus sativus L.): an experimental study in the rat. Nutrition and cancer. 2000;35(2):120- 126.
36. Wang C-J, Shiah H-S, Lin J-K. Modulatory effect of crocetin on aflatoxin B1 cytotoxicity and DNA adduct formation in C3H10T12 fibroblast cell. Cancer letters. 2001 ;56(1):1-10.
37. Chang W, Lin Y, Lee M, Shiow S, Wang C. Inhibitory effect of crocetin on benzo (a) pyrene genotoxicity and neoplastic transformation in C3H10T1/2 cells. Anticancer research. 2005;16(6B):3603-3608.
38. Tseng T-H, Chu C-Y, Huang J-M, Shiow S-J, Wang C-J. Crocetin protects against oxidative damage in rat primary hepatocytes. Cancer letters. 2003;97(1):61-67.

39. Dhar A, Mehta S, Dhar G, Dhar K, Banerjee S, Van Veldhuizen P, et al. Crocetin inhibits pancreatic cancer cell proliferation and tumor progression in a xenograft mouse model. Molecular cancer therapeutics. 2009;8(2):315-323.
40. G GutheilW, Reed G, Ray A, Anant S, Dhar A. Crocetin: an agent derived from saffron for prevention and therapy for cancer. Current pharmaceutical biotechnology. 2012;13(1):173-179.
41. Ashrafi M, Bathaie S, Taghikhani M, Moosavi-Movahedi A. The effect of carotenoids obtained from saffron on histone H1 structure and H1–DNA interaction. International journal of biological macromolecules. 2005;36(4):246-52.
42. Salomi M, Nair SC, Panikkar K. Inhibitory effects of Nigella sativa and saffron (Crocus sativus) on chemical carcinogenesis in mice. 2001;16:67-72.
43. Salomi M, Nair S, Panikkar P, editors. Cytotoxicity and non-mutagenicity of Nigela sativa and saffron (Crocus sativus) in vitro. Proc Ker Sci Congr. 2000;5:244.
44. Prem-kumar K. Abraham SK, Santhiya ST, Ramesh A. Protective effects of saffron (Crocus sativus L.) ongenotoxin induced oxidative stress in Swiss albini mice. Phytother Res.2003;17(6):614- 617.
45. Nair S, Salomi M, Varghese C, Panikkar B, Panikkar K. Effect of saffron on thymocyte proliferation, intracellular glutathione levels and its antitumor activity. BioFactors (Oxford, England). 1992;4(1):51-54.
46. Nair S, Pannikar B, Panikkar K. Antitumour activity of saffron (Crocus sativus). Cancer letters. 1991;57(2):109- 114.
47. El Daly E. Protective effect of cysteine and vitamin E, Crocus sativus and Nigella sativa extracts on cisplatininduced
48. Butnariu M, Quispe C, Herrera-Bravo J, Sharifi-Rad J, Singh L, Aborehab NM, Bouyahya A, Venditti A, Sen S, Acharya K, Bashiry M, Ezzat SM, Setzer WN, Martorell M, Mileski KS, Bagiu IC, Docea AO, Calina D, Cho WC. The Pharmacological Activities of Crocus sativus L.: A Review Based on the Mechanisms and Therapeutic Opportunities of its Phytoconstituents. Oxid Med Cell Longev. 2022 Feb 14;2022:8214821. doi: 10.1155/2022/8214821. PMID: 35198096; PMCID: PMC8860555.
49. Tarantilis P, Morjani H, Polissiou M, Manfait M. Inhibition of growth and induction of differentiation of promyelocytic leukemia (HL-60) by carotenoids from Crocus sativus L. Anticancer Res. 1994;14(5A):1913- 2008.
50. Bathaie SZ, Miri H, Mohagheghi M-A, Mokhtari-Dizaji M, Shahbazfar A-A, Hasanzadeh H. Saffron aqueous extract inhibits the chemically-induced gastric cancer progression in the wistar albino rat. Iranian journal of basic medical sciences. 2013;16(1):27.
51. Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. The Journal of nutrition. 2004;134(12):3479-3485.
52. Nair SC, Salomi M, Panikkae B, Panikkar K. Modulatory effects of Crocus sativus and Nigella sativa extracts oncisplatin-induced toxicity in mice. Journal of ethnopharmacology. 2001;31(1):75-83.
53. Hosseinzadeh H, Shakib SS, Sameni AK, Taghiabadi E. Acute and Subacute Toxicity of Safranal, a Constituent of Saffron, in Mice and Rats. Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR. 2013;12(1):93.
54. Mohajeri D, Doustar Y, Rezaei A, Mesgari-Abbasi M. Hepatoprotective effect o ethanolic extract of Crocus sativus L.(Saffron) stigma in comparison with silymarin against rifampin induced hepatotoxicity in rats. Zahedan Journal of Research in Medical Sciences. 2011;12(5):53-59
55. Naghizade B, Broshki M.T, Moufidpoor H. Protective effect of crocin on cisplantin inducedacute renal toxicity in rats. Journal of basic Medical Science of Iran. 2006;9(4):281-286.
56. Magesh V, DurgaBhavani K, Senthilnathan P, Rajendran P, Sakthisekaran D. In vivo protective effect of crocetin on benzo (a) pyreneinduced lung cancer in Swiss albino mice. Phytotherapy Research. 2009;23(4):533-539.
57. Pitsikas N. The effect of Crocus sativus L. and its constituents on memory: basic studies and clinical applications. Evidence-Based

Complementary and Alternative Medicine. 2015;2015.
58. Naghibi SM, Hosseini M, Khani F, Rahimi M, Vafaee F, Rakhshandeh H, Aghaie A. Effect of aqueous extract of Crocus sativus L. on morphine-induced memory impairment. Advances in pharmacological sciences. 2012;2012.
59. Hosseinzadeh H, Jahanian Z. Effect of Crocus sativus L.(saffron) stigma and its constituents, crocin and safranal, on morphine withdrawal syndrome in mice. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives. 2010 May;24(5):726-30.
60. Nemat Shahi M, Asadi A, Behnam Talab E, Nemat Shahi M. The impact of saffron on symptoms of withdrawal syndrome in patients undergoing maintenance treatment for opioid addiction in Sabzevar Parish in 2017. Advances in medicine. 2017;2017