

طنین البرز

تابان

نشریه علمی پژوهشی

طنین البرز

سال یازدهم

شماره ۴۳

پاییز ۱۴۰۲



TANIN ALBORZ



صاحب امتیاز: کمیته تحقیقات دانشجویی

مدیر مسئول نشریه: دکتر فاطمه کرمانیان مجرّد

سر دبیر نشریه: حورا حاجی ملا اسداله

تیم تحریریه: زهرا قاسم زاده، نسترن جهانشاهی

ملینا زنجانی، ارشیا ایرانی، فاطمه فهیمی

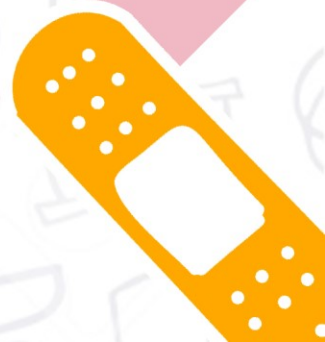
طراحی جلد، صفحه آرا و گرافیک: محمد خوشبخت

نوبت چاپ: ۴۳

نشریه علمی دانشجویی طنین البرز

سال یازدهم - شماره ۴۳ پاییز ۱۴۰۲

کرج ۴۵ متری گلشهر، کوچه صفاریان، معاونت تحقیقات و فناوری دی کد پستی: ۳۱۹۸۷۶۴۶۵۳



سم الله الرحمن الرحيم

TANIN ALBORZ

۱ دانشکده داروسازی

- ۱ ژورنال کلاب
- ۷ انفولانزا
- ۸ پنجمین کنگره

۱۱ دانشکده پزشکی

- ۱۱ اثر بیماری قلبی مادرزادی بر رشد مغز
- ۲۱ بیست و چهارمین کنگره

۲۴ دانشکده دندانپزشکی

- ۲۴ بزرگ شدن لثه در اثر داروهای CCB

۲۷ دانشکده بهداشت

- ۲۷ اپیدمیولوژی بیماری های قلبی-عروقی در ایران و جهان
- ۲۸ عوامل خطر

۳۴ ترجمان دانش

- ۳۴ فرم تهیه گزارش

۳۶ دانشکده پیراپزشکی

- ۳۶ سندرم زجر تنفسی حاد
- ۴۰ HIV
- ۴۹ HPV INFECTION
- ۵۴ Diagnosis of mucormycosis
- ۵۸ NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS IN ASTHMA
- ۶۵ Typhoid Fever
- ۷۱ Wiskott Aldrich syndrome
- ۷۴ علل عدم پذیرش بی حسی اسپینال در عمل جراحی سزارین توسط زنان باردار

برگزاری سلسله جلسات ژورنال کلاب در حیطه های تخصصی داروسازی زیر نظر اعضای هیات علمی دانشکده



کمیته تحقیقات و فناوری دانشکده
داروسازی البرز برگزار می کند



«ژورنال کلاب»



ژورنال کلاب ، راهی برای ارتباط با اساتید و انجام طرح تحقیقاتی !!!

کمیته تحقیقات و فناوری دانشکده داروسازی اقدام به برگزاری ژورنال کلاب کرده است که هدف از برگزاری این

ژورنال کلاب ها:

- آشنایی با موضوعات نوین حیطه های تخصصی داروسازی
 - افزایش سطح اطلاعات دانشجویان جدا از کوریکولوم آموزشی
 - ایده پردازی
 - مشارکت و انجام کار تیمی
 - مقاله نویسی
- می باشد.

روند ژورنال کلاب ها به این صورت است که:

✓ هر دو هفته با کمک یکی از اساتید دانشکده به یکی از موضوعات نوین حیطه های مختلف اعم از داروسازی بالینی، فارماسیوتیکس، فارماکولوژی، بیوتکنولوژی و پرداخته می شود.

✓ برای هر موضوع دو جلسه طی دو هفته (هر هفته یک جلسه) برگزار می شود و دانشجویان علاقه مند علوم پزشکی از هر رشته ایی می توانند در این جلسات حضور داشته و با آمادگی وارد بحث و بررسی موضوع شوند .

✓ در جلسه آخر، دانشجویان واجد شرایط که در هر دو جلسه شرکت کرده اند و حضور فعالی داشته اند، گروه بندی شده و با استاد مربوطه اقدام به ایده پردازی و مقاله نویسی می کنند.

کمیته تحقیقات گروهی تحت عنوان مقاله نویسی تشکیل داده تا دانشجویان علاقه مند و واجد شرایط، با استاد مورد نظر خود در ارتباط باشد و اقدام به انجام طرح تحقیقاتی کنند.

تا به امروز جلساتی از این ژورنال کلاب ها با حضور اساتید و دانشجویان برگزار شد.

گزارش اولین ژورنال کلاب

اولین ژورنال کلاب در حوزه داروسازی بالینی و با موضوع بررسی گایدلاین تشخیص و درمان عفونت پای دیابتی ۲۰۲۳ بود که طی دوجلسه در دانشکده داروسازی البرز برگزار شد. جلسه اول به شکل میزگرد دانشجویی و با ارائه خانم المیرا مجیدزاده، عضو تیم کمیته تحقیقات دانشکده و جلسه دوم با حضور خانم دکتر علیه قدردان، عضو هیات علمی گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی، برگزار شد. در ادامه به مطالب ذکر شده در این دو جلسه به طور خلاصه خواهیم پرداخت:

موضوع: گایدلاین تشخیص و درمان عفونت پای دیابتی ۲۰۲۳

از نظر آماری حدود ۵۳۷ میلیون نفر مبتلا به دیابت نوع ۲ هستند که میانگین سنی این افراد بین ۲۰ الی ۷۹ سال است. متأسفانه تمامی این افراد در خطر ابتلا به زخم و به تبع آن عفونت زخم دیابتی، نیاز به مراقب روزانه، معاینه مرتب توسط افراد متخصص، دریافت درمان ضد میکروبی و در صورت نیاز بستری شدن و جراحی می باشند. آمارهای مطالعات آینده نگر در این زمینه نشان می دهد که بعد از یک سال دریافت درمان توسط این افراد، فقط ۴۶٪ بیماران بهبودی کامل داشته اند و ۱۵٪ بیماران نیز فوت کرده اند و ۱۷٪ مبتلایان به عفونت پای دیابتی مجبور به قطع عضو شده اند.



داروسازی بالینی

شنبه
۱۴۰۲ آذر ۲۴
۱۳ تا ۱۲ عصر



با حضور
دکتر علیه قدردان
هیئت علمی گروه داروسازی بالینی

کمیته تحقیقات و فناوری با همکاری انجمن
زبان دانشکده داروسازی البرز برگزار می کند

ABZUMS_PSRC

برای مدیریت عفونت زخم پای دیابتی حتما باید نمونه مناسب برای کشت به دست آید و درمان اصلی آن آنتی بیوتیک ها است؛ بنابراین نیازمند همکاری بین متخصصین میکروب شناسی بالینی، پزشکی و داروسازی است. همچنین در کنار درمان عفونت باید اقدامات دیگری از جمله تخلیه فشار، ارزیابی عروق محیطی و کنترل قند خون صورت بگیرد؛ در غیر این صورت منجر به شکست درمان می شود.

DFI جزء عفونت های بافت نرم است که اپی درم و بخشی از درم را درگیر می کند. این عارضه اغلب در افراد مبتلا به نوروپاتی محیطی بروز می کند. در واقع رشد و کلونیزاسیون میکروارگانیسم های فلورنرمال پوست سبب عفونت می شوند. علاوه بر نوروپاتی محیطی، هایپرگلیسمی، اختلالات ایمنی مرتبط با دیابت به ویژه اختلال در عملکرد نوتروفیل و هم چنین نارسایی مزمن کلیوی هم می تواند از عوامل ایجاد کننده زخم پای دیابتی باشند.

اکثر DFI ها سطحی هستند اما می توانند بافت های زیرجلدی از جمله فاسیا، تاندون، عضله، مفصل و استخوان را نیز درگیر کنند. پاسخ التهابی ناشی از عفونت می تواند از فشارخون داخل مویرگ بیشتر شود و منجر به نکروز در اثر ایسکمی بافتی شود بنابراین تخلیه عفونت برای برداشتن و رفع فشار لازم است.

گاهی به جای قطع عضو، عضو را خالی می کنند برای مثال بافت استخوان یا مفصل را بر میدارند. استئومیلیت معمولا عفونت بافت نرم است که به درمان فوری ضد میکروبی و مداخله و جراحی نیاز دارد.

بیمار مبتلا به عفونت پای دیابتی را باید از لحاظ دو پارامتر بررسی کنیم:

۱- ارزیابی فردی که شامل عوامل مختلف ابتلا به نوروپاتی، بیماری عروق محیطی، سابقه مصرف دارو، بیماری های عصبی خاص، وضعیت قند خون و سطح متابولیک است و همچنین تست های آزمایشگاهی روتین دیگر نیز بررسی شود.

۲- ارزیابی زخم از نظر التهاب، نیاز به جراحی، نمونه گیری برای کشت، نیاز به عکس برداری و رادیوگرافی (برای بررسی عمق زخم، تمیزی و دبرده).

اکنون تغییرات گایدلاین ۲۰۲۳ نسبت به گایدلاین های قدیمی را ذکر می کنیم:

Table 1. The classification system for defining the presence and severity of foot infection in a person with diabetes.^a

Clinical classification of infection, definitions	IWGDF/IDSA classification
No systemic or local symptoms or signs of infection	1/Uninfected
Infected: At least two of these items are present: <ul style="list-style-type: none"> • Local swelling or induration • Erythema >0.5 but <2 cm^b around the wound • Local tenderness or pain • Local increased warmth • Purulent discharge And, no other cause of an inflammatory response of the skin (e.g., trauma, gout, acute charcot neuro-arthropathy, fracture, thrombosis, or venous stasis)	2/Mild
Infection with no systemic manifestations and involving: <ul style="list-style-type: none"> • Erythema extending ≥ 2 cm^b from the wound margin, and/or • Tissue deeper than skin and subcutaneous tissues (e.g., tendon, muscle, joint, and bone)^c 	3/Moderate
Infection involving bone (osteomyelitis)	Add "(O)"
Any foot infection with associated systemic manifestations (of the systemic inflammatory response syndrome [SIRS]), as manifested by ≥ 2 of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Temperature, $> 38^{\circ}\text{C}$ or $< 36^{\circ}\text{C}$ • Heart rate, > 90 beats/min • Respiratory rate, > 20 breaths/min, or $\text{PaCO}_2 < 4.3$ kPa (32 mmHg) • White blood cell count $> 12,000/\text{mm}^3$, or $< 4\text{G/L}$, or $> 10\%$ immature (band) forms 	4/Severe
- Infection involving bone (osteomyelitis)	Add "(O)"
The presence of clinically significant foot ischaemia makes both diagnosis and treatment of infection considerably more difficult.	
^a infection refers to any part of the foot.	
^b in any direction, from the rim of the wound.	
^c if osteomyelitis is demonstrated in the absence of ≥ 2 signs/symptoms of local or systemic inflammation, classify the foot as either grade 3(O) (if < 2 SIRS criteria) or grade 4(O) if ≥ 2 SIRS criteria) (see text).	

_ تقسیم بندی ایدزا (IDSA) ذکر شده

برای زخم پای دیابتی در این گایدلاین

نسبت به گایدلاین های قبلی برتری هایی

دارد برای مثال در تقسیم بندی های قبلی

فقط خود زخم را در نظر می گرفتند ولی در

اینجا کل ناحیه پا را در نظر می گیرند ؛ یکی

از خوبی های این تقسیم بندی جدید این است

که به عارضه استئومیلیت جدا از سایر علائم

نگاه کرده است ؛ پس ما می توانیم در کنار

علائم بالینی بیمار و آزمایشات او ، از این

Classification استفاده بکنیم .

_ این گایدلاین برای تشخیص ذکر می کند که

در مواقعی که ما نتوانستیم به صورت واضح

علائم را مشاهده کنیم به عنوان مثال زخم

آنقدر واضح نیست و یا اینکه فرد علائم شدید

را ندارد ، مارکر هایی از جمله **ESR**، **CRP**،

Procalcitonin، را اندازه میگیریم؛ پس در

مواقعی که تشخیص ما نمی تواند به تنهایی بر مبنای آن علائم بالینی اولیه و **Classification** انجام بشود، حتما

مارکر های ذکر شده را اندازه می گیریم و در شرایط زخم پای دیابتی انتظار داریم که همه مارکر ها افزایش پیدا

بکند.

_ در گایدلاین های قدیم گفته شده بود که تمام کسانی که شدت بیماری شان از **moderate** تا **severe** است باید

بستری شوند اما در گایدلاین ۲۰۲۳ ذکر شده است که افراد با زخم **severe** حتما نیاز به بستری شدن دارند ولی

لازم نیست که همه افراد **moderate** بستری شوند؛ افراد **moderate** ایی که **comorbidity** هایی دارند نیاز به

بستری شدن دارند به عنوان مثال کسی که مشکل عروقی دارد (به واسطه دیابت دچار مشکلات عروقی شده

است)، این بیمار حتما باید بستری شود چون نیاز دارد تا درمان تزریقی دریافت کند. همچنین در ادامه می گوید

افراد **moderate** ایی که استئومیلیت و درگیری استخوان دارد لزومی ندارد که بستری شود.(برخلاف گایدلاین

های قدیم که می گفت افرادی که استئومیلیت و درگیری استخوان دارند باید بستری شوند)

_ برای انجام کشت گرفته می شود که برای نمونه گیری از زخم، اگر سواب روی زخم کشیده شود کافی نیست و باید از بافت نمونه گرفته شود؛ در واقع با کشیدن سواب روی زخم فقط باکتری های سطحی برداشته می شود. برای بررسی وجود یا عدم وجود عفونت در استخوان نیز نیاز به بیوپسی از خود بافت استخوان داریم. پس نمونه گیری درست و اصولی از بافتها از اهمیت زیادی برخوردار است.

_ همان طور که در جدول درمان empiric یا تجربی زخم پای دیابتی مشاهده می شود درمان عفونت خفیف در حد پوشش باکتری های گرم مثبت و شامل داروهای سفالکسین و کلوزاکسایلین است و در صورت سابقه حساسیت به بتالاکتام ها، داروهای کلیندامایسین و فلوروکینولون ها برای بیمار تجویز می شود.

Table 4. Proposals for the empirical antibiotic therapy according to clinical presentation and microbiological data (from Lipsky et al.¹¹).^a

Infection severity	Additional factors	Usual pathogen(s) ^b	Potential empirical regimens ^c
Mild	No complicating features	GPC	Semisynthetic penicillinase-resistant penicillin (cloxacillin) 1 st generation cephalosporin (cephalexin)
	β -lactam allergy or intolerance	GPC	Clindamycin; fluoroquinolone (levo/moxi-floxacin); trimethoprim-sulfamethoxazole; doxycycline
	Recent antibiotic exposure	GPC + GNR	β -lactam- β lactamase inhibitor ¹ (amoxicillin/clavulanate, ampicillin/sulbactam) Fluoroquinolone (levo/moxi-floxacin); trimethoprim-sulfamethoxazole
	High risk for MRSA	MRSA	Linezolid; trimethoprim-sulfamethoxazole; clindamycin; doxycycline, fluoroquinolone (levofloxacin, moxifloxacin)
Moderate or severe ^d	No complicating features	GPC \pm GNR	β -lactam- β lactamase inhibitor ¹ (amoxicillin/clavulanate, ampicillin/sulbactam) 2 nd , 3 rd generation cephalosporine (cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxone)
	Recent antibiotics	GPC \pm GNR	β -lactam- β lactamase inhibitor ² (ticarcillin/clavulanate, piperacillin/tazobactam) 2 nd , 3 rd generation cephalosporine (cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxone) group 1 carbapenem (ertapenem); (depends on prior therapy; seek advice)
	Macerated ulcer or warm climate	GNR, including <i>Pseudomonas</i> sp.	β -lactam- β lactamase inhibitor ² (ticarcillin/clavulanate, piperacillin/tazobactam) semisynthetic penicillinase-resistant penicillin (cloxacillin) + ceftazidime or ciprofloxacin group 2 carbapenem (mero/imi-penem)
	Ischaemic limb/necrosis/gas forming	GPC \pm GNR \pm strict anaerobes	β -lactam- β lactamase inhibitor ¹ (amoxicillin/clavulanate, ampicillin/sulbactam) or β -lactam- β lactamase inhibitor ² (ticarcillin/clavulanate, piperacillin/tazobactam) Group 1 (ertapenem) or 2 (mero/imi-penem) carbapenem 2 nd (cefuroxime)/3 rd (cefotaxime, ceftriaxone) generation cephalosporin + clindamycin or metronidazole
	MRSA risk factors	MRSA	Consider adding, or substituting with, glycopeptides (vancomycin, teicoplanin); Linezolid; daptomycin; fusidic acid, trimethoprim-sulfamethoxazole; doxycycline
	Risk factors for resistant GNR	ESBL	Carbapenem (erta/mero/imi-penem); fluoroquinolone (ciprofloxacin); Aminoglycoside (amikacin); colistin

Antibiotics enclosed in brackets are cited as examples. High risk for MRSA: previous MRSA infection or colonisation. MRSA risk factors: prolonged hospitalisation, intensive care admission, recent hospitalisation, recent antibiotic use, invasive procedures, HIV infection, admission to nursing homes, open wounds, haemodialysis, discharge with long-term central venous access. Abbreviations: ESBL, extended-spectrum β -lactamase; GNR, gram-negative rod; GPC, gram-positive cocci (staphylococci and streptococci); HIV, human immunodeficiency virus; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

^aRecommendations are based upon theoretical considerations and results of available clinical trials.

^bRefers to isolates from an infected foot ulcer, not just colonisation at another site.

^cGiven at the usual recommended doses for serious infections. Where more than one agent is listed, only one of them should be prescribed unless otherwise indicated. Consider modifying doses or agents selected for patients with comorbidities such as azotaemia, liver dysfunction, and obesity.

^dOral antibiotic agents should generally not be used for severe infections, except as a follow-on (switch) after initial parenteral therapy.

پس برای بیمار با عفونت پای دیابتی خفیف در ابتدا درمان علیه باکتری های گرم مثبت در نظر گرفته می شود اما در صورت سابقه مصرف اخیر آنتی بیوتیک توسط بیمار وجود داشت درمان با پوشش باکتری های گرم منفی هم باید گذاشته شود. در صورتی که شدت عفونت moderate و یا severe باشد از ابتدا درمان اگر پوشش گرم منفی ها و در راس آنها استافیلوکوکوس اورئوس هم در نظر گرفته شود بهتر است.

_ این گایدلاین Negative pressure therapy را (که مانند یک جاروبرقی محتویات زخم را بیرون می کشد) توصیه نمی کند و اثربخشی آن اثبات نشده است .

_ طبق گایدلاین آنتی بیوتیک های موضعی و محصولات موضعی چون عسل، پماد فنی توئین و پمادهای سیلور جایگاهی در درمان عفونت پای دیابتی ندارند.

لینک گایدلاین بررسی شده :

<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciad527/7287196?login=false>

نویسنده: ارشیا ایرانی ترم ۷ داروسازی

ویراستار: المیرا مجیدزاده ترم ۹ داروسازی



گزارش کمپین آگاهی و پیشگیری از آنفلانزا

تقریباً همه ما تا حدودی با بیماری آنفلانزا، روش های پیشگیری و درمانی آن آشنا هستیم ولی اکثریت مردم جامعه اطلاعات بسیار کم و حتی اشتباهی نسبت به این بیماری دارند، تا حدی که آن را با سرماخوردگی اشتباه میگیرند!

علاوه بر این، هر ساله همه گیری آنفلانزا در سطح جهانی از اواخر شهریور شروع میشود و تا اوایل زمستان ادامه پیدا میکند و تقریباً ۴ میلیون نفر به این بیماری مبتلا میشوند. به همین خاطر، کمیته سلامت عمومی ایفسا با همکاری دانشکده داروسازی البرز، کمپینی را در جهت آگاهی و پیشگیری از بیماری آنفلانزا در تاریخ هفتم و یازدهم مهرماه امسال و در اماکن پر تجمع شهر کرج مثل بوستان ها و مراکز خرید برگزار کرد. در این کمپین، دانشجویان طیف وسیعی از مردم از جمله سالمندان و کودکان را با این بیماری آشنا کردند و روش های پیشگیری مورد نیاز را معرفی کردند و با استقبال پرشوری از طرف مردم مواجه شدند. در این کمپین مردم شایعات و مطالبی را که در مورد این بیماری و واکسن های آن شنیده بودند با تیم ایفسا در میان گذاشتند و با راهنمایی آن ها توانستند اطلاعات خود را به روز کنند و سطح آگاهی خود را بالا ببرند.



نویسنده: مجتبی اکبری ترم ۷ داروسازی

پنجمین کنگره گزارش های موردی بالینی و انتخاب غرفه دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی البرز به عنوان غرفه برتر

این کنگره، به این دلیل که برای اولین بار در کشور توسط دانشگاه علوم پزشکی البرز به شکل یک کنگره گزارش های موردی بالینی به نمایش در آمد، از افتخارات این دانشگاه است که امسال در تاریخ ۷ تا ۹ آذر برای پنجمین بار در پردیس دانشگاه علوم پزشکی البرز برگزار شد.

با توجه به اهمیتی که گزارش های موردی بالینی می توانند در آگاه سازی کادر درمان در تمامی رشته ها داشته باشند، این کنگره حائز اهمیت است.

در این کنگره دانشکده های مختلف دانشگاه علوم پزشکی البرز حضور داشتند و در غرفه های خود، دستاورد های آموزشی و پژوهشی جدید خودشان را به نمایش گذاشته بودند؛ همچنین اعضای هیئت علمی و کادر درمان، کیس ریپورت های خودشان را در کنگره ارائه دادند.

دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی البرز نیز در نمایشگاه کنگره گزارش های موردی بالینی حضور داشت؛ در این غرفه دستاورد های آموزشی و پژوهشی اعضا محترم هیئت علمی، دانشجویان و کارکنان دانشکده به نمایش گذاشته شد. این موارد شامل:

۱- سری کتاب های ارتباط با صنعت که با عنوان های غذاهای فراسودمند، کشف دارو و فرآورده های آرایشی بهداشتی چاپ شده اند و این اتفاق در نتیجه برگزاری کارگاه های ارتباط با صنعت ایمی بوده است که در خود دانشکده برگزار شد. این کتاب ها مطالبی را در بر می گیرند که در کوریکولوم درسی دانشجویان داروسازی جا داده نشده ولی دانستن آن ها برای یک دانشجوی داروسازی الزامی هست و می تواند او را با مهارت های لازم برای ورود به صنعت آشنا بکند. علاوه بر موارد گفته شده، کتاب های تالیف شده توسط اعضای هیئت علمی مانند کتاب



فارماکوگنوزی پیشرفته، کتاب نام های ماندگار داروسازی، کتاب گیاهان دارویی و بیماری های شایع پوستی، کتاب گزیده فارماکوگنوزی تریس و اوانس و نیز در غرفه به نمایش گذاشته شده بود.



گرفته دانشکده داروسازی البرز در پنجمین کنگره گزارش های موردی بالینی با حضور رئیس و معاون آموزشی محترم دانشکده

۲- افتخارات دانشکده داروسازی مربوط به ثبت اختراع اعضاء محترم هیئت علمی دانشکده داروسازی البرز.

۳- دستاورد های پژوهش های محصول محور از جمله شیاف زنجبیل، فرآورده های ضد برص، فرآورده موضعی روغن عقرب، فرمولاسیون ماسک peel off با منشا عصاره سویا، فرمولاسیون قرص جوشان ضد عفونی کننده، فرمولاسیون خمیر دندان بر پایه عسل و صمغ عربی و پرسیکا و دارچین، فرمولاسیون قرص گونه ای مخاط چسب هیدروکورتیزون.

۴- پمفلت های آموزشی دانشکده داروسازی که شامل پمفلت پیشگیری از آنفونزا و پمفلت مربوط به هسته فناور مشاوران فناوری های دارویی البرز است.



۵- نشریات دانشجویی دانشکده داروسازی؛ شامل نسخه اول و دوم و سوم نشریه کادوسه که در نتیجه زحمات این دانشجویان به چاپ رسیده است و نشریه ایی است که می تواند در بخش های مختلف آموزشی، پژوهشی، علمی، صنفی، هنری و اجتماعی برای دانشجویان علوم پزشکی جذاب و آموزنده باشد.

۶- یکی از جذابیت های مهم این غرفه برگزاری مسابقه علمی و دانشجویی بود که در آن طی سه روز، دانشجویانی که مسابقه را شرکت کرده بودند باید به ۳ سوال علمی پاسخ صحیح می دادند و از بین کسانی که پاسخ صحیح داده بودند در روز آخر کنگره قرعه کشی انجام شد و به ۳ نفر منتخب یک بهداشتی اهدا شد. ایجاد انگیزه در دانشجویان برای مطالعه بیشتر، از اهداف برگزاری این مسابقه بود.



و در نهایت افتخاری که با تلاش و همت آقای دکتر بقایی رئیس دانشکده و خانم دکتر شایسته معاون آموزشی دانشکده و خانم کمالی و خانم شیخ از مسئولین دانشکده، نصیب دانشکده داروسازی شد و از بین غرفه های موجود در کنگره به عنوان غرفه برتر انتخاب شد.



نقایص قلبی مادرزادی (CHD) از شایع ترین نقایص مادرزادی می باشند که به دلیل نقش مهم و حیاتی سیستم قلبی عروقی، بسیاری از نقایص و اختلالات دیگر را به همراه دارند. نقایص مرتبط با تکوین و رشد دستگاه عصبی شایع ترین این نواقص می باشند. بخش عمده ای از اختلالات در تکوین دستگاه عصبی در سه ماهه دوم و مخصوصا سوم به دلیل رشد قابل توجه مغز در این دوران و لزوم دریافت مقادیر کافی اکسیژن و مواد مغذی رخ می دهد. از بین انواع CHD سندرم قلب چپ هایپوپلاستیک (HLHS)، جابجایی عروق بزرگ (TGA) و تترالوژی فالوت به دلیل تغییراتی که در سیستم قلبی عروقی ایجاد می کنند، نقش بیشتری در اختلالات تکوین مغز دارند. از این ناهنجاری ها می توان به کاهش حجم مغز و ساختار های آن مانند هیپوکامپ و تالاموس و مخچه، افزایش مایع مغزی نخاعی و بزرگ شدگی بطنی اشاره کرد. مبتلایان به برخی اختلالات ژنتیکی مانند سندرم داون، ویلیامز، آلزایل و نونان شیوع بیشتری از نقایص قلبی عروقی و نقایص عصبی را به طور همزمان دارند. از بین عوامل اکتسابی، استرس و اضطراب در مادران این دسته از نوزادان نیز دارای تاثیر قابل توجهی بر رشد مغز می باشد.

معرفی:

نقایص قلبی مادرزادی^۱ بزرگترین گروه نقایص مادرزادی در انسان هستند و در یک درصد نوزادان زنده متولد شده دیده می شوند (۱). از دیگر نواقص همراه با CHD می توان به دیابت شیرین، آترزی مری، آسم، عقب ماندگی ذهنی و ناهنجاری های صورت اشاره کرد که از بین این نواقص، نواقص مرتبط با تکوین دستگاه عصبی شایع ترین و مهم ترین آن ها می باشند (۱-۴). از بین نواقص قلبی سندرم قلب چپ هایپوپلاستیک^۲، تترالوژی فالوت^۳ و جابجایی عروق بزرگ^۴ خطر ایجاد اختلال در در تامین اکسیژن و مواد مغذی را به طور قابل توجهی افزایش می دهند و می توانند نقش مهمی در اختلالات مربوط به تکوین دستگاه عصبی داشته باشند (۳، ۵، ۶). با توجه به اهمیت این موضوع، مقالات قابل توجهی به این مهم پرداخته اند. در این مقاله قصد داریم به طور مختصر با جنبه های مختلف این تاثیر آشنا شویم؛ در ابتدا مختصری به جنین شناسی و نحوه تکوین دستگاه قلبی عروقی و دستگاه عصبی پرداخته و سپس مروری بر تعدادی از پژوهش های انجام شده پیرامون این موضوع خواهیم داشت.

^۱ congenital heart defects(CHD)

^۲ hypoplastic left heart syndrome(HLHS)

^۳ tetralogy of Fallot(TOF)

^۴ transposition of the great arteries(TGA)

خلاصه ای از روند تکوین و رشد دستگاه قلبی عروقی و دستگاه عصبی:

دستگاه قلبی عروقی در اواسط هفته سوم تکوین شروع به تشکیل شدن می کند. سپس دو تجمع سلولی تحت عنوان ناحیه قلبی اولیه^۵ و ناحیه قلبی ثانویه^۶ بوجود می آیند که اولی، بخش هایی از دهلیزها و کل بطن چپ و دومی، بطن راست و راه خروجی^۷ قلب (مخروط قلبی^۸ و تنه شریانی^۹) را تشکیل می دهند. در اثر تمایز سلول های PHF به پیش ساز سلول های عضلانی قلبی و جزایر خونی و پیوستن جزایر خونی به یکدیگر، ناحیه ای لوله ای شکل به نام ناحیه قلب ساز^{۱۰} ایجاد می شود. در هفته چهارم تکوین لوله قلبی خمیده شده و قوس قلبی ایجاد و متسع می شود، به طوری که از بخش سری به بخش دمی به ترتیب پیاز قلبی^{۱۱} (تشکیل دهنده بخشی از بطن راست، مخروط قلبی و تنه شریانی)، بطن ها، دهلیزها و سینوس وریدی را ایجاد می کند (شکل ۱). در هفته پنجم دیواره های اصلی قلب ایجاد شده و بطن ها و دهلیزها و تنه شریانی را از هم مجزا می کند. همزمان با تشکیل قلب، سیستم شریانی و سیستم وریدی نیز شروع به تشکیل و تکوین می کنند (۱).

دستگاه عصبی در آغاز هفته سوم تکوین به صورت صفحه ای برجسته تحت عنوان صفحه عصبی^{۱۲} شروع به تشکیل شدن می کند؛ کناره های طرفی این صفحه تحت عنوان چین های عصبی^{۱۳} به هم پیوسته و یک لوله تو خالی تحت عنوان لوله عصبی^{۱۴} را خواهند ساخت. همزمان با این اتفاق، دسته ای از سلول های چین های عصبی خاصیت مزانشیمی پیدا کرده تحت عنوان سلول های ستیغ عصبی^{۱۵} قبل از تشکیل لوله عصبی یا بعد از تشکیل آن به نواحی دیگر بدن مهاجرت می کنند. این سلول ها در تشکیل طیف وسیعی از ساختارهای بدن مانند غده فوق کلیه، ساختار های صورت، گانگلیون های سمپاتیک و همچنین دیواره قلب (مخروط قلبی و تنه شریانی) نقش دارند؛ به طوری که این سلول ها را چهارمین لایه زایا نامیده اند؛ بنابراین در صورت نقص در مهاجرت یا عملکرد این سلول ها شاهد طیف وسیعی از اختلالات از جمله اختلالات قلبی مادرزادی خواهیم بود.

پس از تشکیل لوله عصبی، بخش سری آن عریض شده و مغز را می سازد؛ در حالی که بخش دمی آن طویل بوده و نخاع را تشکیل می دهد. در انتهای سری لوله عصبی سه اتساع به نام های پروزنسفالون^{۱۶} (مغز قدامی^{۱۷})

⁵ primary heart field (PHF)

⁶ secondary heart field (SHF)

⁷ outflow tract

⁸ conus cordis

⁹ truncus arteriosus

¹⁰ cardiogenic field

¹¹ bulbus cordis

¹² neural plate

¹³ neural fold

¹⁴ neural tube

¹⁵ neural crest cells

¹⁶ Prosencephalon

¹⁷ forebrain

مزنسفالون^{۱۸} (مغز میانی^{۱۹}) و رومبنسفالون^{۲۰} (مغز خلفی^{۲۱}) ایجاد می شود که وزیکل های مغزی اولیه^{۲۲} نام دارند. در هفته پنجم وزیکل های مغزی اولیه به ۵ وزیکل مغزی ثانویه^{۲۳} تبدیل می شوند: تلنسفالون^{۲۴} و دینسفالون^{۲۵} (منشا گرفته از پروزنسفالون)، مزنسفالون (بدون تغییر باقی می ماند) و متنسفالون^{۲۶} و میلنسفالون^{۲۷} (منشا گرفته از رومبنسفالون) (شکل ۲). تلنسفالون به نیمکره های مغزی، دینسفالون به وزیکل های بینایی (بوجود آورنده چشم)، تالاموس، هیپوتالاموس و بخش خلفی هیپوفیز و مزنسفالون به برجستگی های چهارگانه تمایز می یابند. همچنین متنسفالون مخچه و پل مغزی و میلنسفالون بصل النخاع را بوجود می آورد.

حفره موجود در ناحیه رومبنسفالون بطن چهارم و حفره موجود در دینسفالون بطن سوم و حفرات موجود در نیمکره های مغزی دو بطن طرفی را بوجود می آورند. نیمکره های مغزی تا اواسط ماه دوم در ناحیه قاعده ای خود شروع به رشد کرده و به تدریج رشد خود را تکمیل می کند. بخش عمده و قابل ملاحظه رشد مغز در سه ماهه آخر زندگی جنینی صورت می گیرد و شیارها^{۲۸} و شکنج های^{۲۹} مغزی ایجاد می شوند (۷).

تغییرات قشر مخ و حجم مغز و فضای داخل جمجمه ای و مایع مغزی نخاعی در CHD:

با توجه به رشد عمده مغز در سه ماهه سوم زندگی جنینی و نیاز بیش از پیش آن به مواد مغذی و اکسیژن، تاثیر CHD بر رشد مغز در این بازه زمانی چشمگیر است. البته تغییرات پاتولوژیک حجم مغز و اندازه سر در بیماران مبتلا به CHD می تواند از سه ماهه دوم یا اول زندگی جنینی نیز آغاز گردد (۸). با استفاده از تکنیک هایی نظیر اولتراسوند و MRI مشخص شده است که در سه ماهه سوم، در جنین های مبتلا به CHD حجم کلی مغز^{۳۰} و حجم حفره داخل جمجمه ای^{۳۱} نسبت به افراد نرمال کمتر است؛ همچنین اختلاف مقادیر TBV و ICV در دو گروه کنترل و مبتلایان به CHD با افزایش سن جنین افزایش می یابد (شکل ۳) (۹، ۱۰). لازم به ذکر است که بیماران مبتلا به HLHS حجم مخ و تالاموس کمتری دارند که این کاهش حجم در لوب فرونتال بیشتر از سایر نواحی مخ گزارش شده است (۱۱). با وجود حجم کمتر مغز در نوزادان مبتلا به CHD نسبت به افراد نرمال، حجم ساقه مغز در مبتلایان به CHD نسبت به گروه کنترل بیشتر است و حجم مخچه تغییر محسوسی نمی کند (۱۲)؛ البته در مطالعه ای بعد از لوب فرونتال، حجم مخچه بیشترین کاهش حجم را در مبتلایان به CHD داشته است (۱۱). علت افزایش حجم ساقه مغز در مبتلایان به CHD نسبت به گروه کنترل می تواند به دلیل نقش مهم ساقه مغز در عملکرد های حیاتی پایه ای چون ضربان قلب و ریتم تنفس باشد که در شرایطی مانند هایپوکسی یا اختلال در سیستم قلبی عروقی، خون رسانی به آن در اولویت قرار می گیرد که این موضوع در مطالعات حیوانی نیز تأیید شده است (۵، ۱۳).

¹⁸ mesencephalon

¹⁹ midbrain

²⁰ rhombencephalon

²¹ hindbrain

²² Primary brain vesicles

²³ secondary brain vesicles

²⁴ telencephalon

²⁵ diencephalon

²⁶ metencephalon

²⁷ myelencephalon

²⁸ sulci (sulcus: مغرد)

²⁹ Gyri (gyrus: مغرد)

³⁰ total brain volume (TBV)

³¹ intracranial cavity volume (ICV)

سیستم قلبی عروقی، خون رسانی به آن در اولویت قرار می گیرد که این موضوع در مطالعات حیوانی نیز تأیید شده است (۵، ۱۳). مبتلایان به CHD چین خوردگی قشر مخ کمتر و شیارهای قشر مخ کم عمق تری نیز دارند (۱۴). در مقیاس جزئی تر نیز کاهش حجم، آسیب و تکوین ناکامل ماده سفید مغز و اختلال های مربوط به آن مانند لکومالاسی اطراف بطنی^{۳۲} (آسیب و نکروز ماده سفید در اطراف بطن ها) و همچنین کاهش حجم ماده خاکستری قشر مخ و در مبتلایان به CHD مشاهده شده است (۱۵-۲۰). به طور کل اختلالات ذکر شده در میان انواع CHD، در سندرم قلب چپ هایپوپلاستیک (HLHS) به میزان بیشتر (۲۱)، تترالوژی فالوت (TOF)، هایپوپلازی آئورت و جابجایی عروق بزرگ (TGA) بیشتر مشاهده شده است (۱۱، ۱۵، ۱۹).

از تغییرات دیگر مغز در مبتلایان به CHD تغییرات حجم بطن ها و میزان مایع مغزی نخاعی (CSF) است. مطالعات نشان داده اند که در مبتلایان به CHD حجم مایع مغزی نخاعی و فضاهای مربوط به آن افزایش می یابد (شکل ۳) (۹، ۱۸، ۲۰، ۲۲). علت احتمالی این موضوع می تواند پاسخی به کاهش رشد بافت مغز جهت حفظ حجم طبیعی جمجمه یا اختلال در گردش خون و متعاقب آن اختلال در میزان و عملکرد مایع مغزی نخاعی باشد. (۲۲) همچنین در سه ماهه دوم و سوم نقایص مرتبط با بطن ها مانند نامتقارنی بطن ها^{۳۳}، بزرگ شدگی بطن^{۳۴} و کیست های بطنی^{۳۵} در مبتلایان به CHD مشاهده شده است (۲۰، ۲۲، ۲۳)؛ که بزرگ شدگی بطن شایع ترین این اختلالات است و میتواند به صورت دو طرفه یا یک طرفه باشد که نوع یک طرفه آن شایع تر است (۲۲، ۲۴).

تغییرات متابولیک و گردش خون و جفت در CHD و اثر آن ها بر مغز:

با استفاده از تکنیک هایی نظیر^{۳۶} MRS که میزان متابولیت های مغز را می سنجد مشاهده شده است که در مغز جنین های مبتلا به CHD با افزایش طول عمر جنین نسبت N-استیل آسپاراتات (NAA) به کولین (Cho) در مقایسه با گروه کنترل به طور آهسته تری افزایش می یابد که نشان دهنده کاهش رشد دندریت ها و تشکیل سیناپس در مغز است. همچنین وجود لاکتات در مغز جنین های مبتلا به CHD و فقدان آن در مغز گروه کنترل نشان دهنده انجام متابولیسم بی هوازی توسط سلول های مغز در پی اختلال در دریافت اکسیژن توسط مغز می باشد (۹). در مطالعه ای دیگر مشخص شده است که نسبت NAA به Cho در لوب پیشانی و عقده های قاعده ای^{۳۷} در مبتلایان به CHD نسبت به گروه کنترل کمتر و نسبت اینوزیتول (Ino) به Cho در این دو ناحیه بیشتر است (۲۵). افزایش میزان Ino نشان دهنده افزایش فعالیت آستروسیت و تکثیر فعال سلول های گلیا است که در مدل های حیوانی در پاسخ به هایپوکسی و آسیب سلول های عصبی به منظور ترمیم و ادامه رشد بافت عصبی بوجود می آید (۲۶).

³² periventricular leukomalacia (PVL)

³³ asymmetrical ventricles

³⁴ ventriculomegaly

³⁵ ventricular cysts

³⁶ magnetic resonance spectroscopy

³⁷ Basal ganglia

شکل ۴ تغییرات گردش خون در حالت نرمال و TGA و HLHS و TOF را نشان می دهد (۲۷). همانطور که از شکل مشخص است، در TGA به دلیل اینکه آئورت از بطن راست منشأ می گیرد، میزان اکسیژن دریافتی مغز و نواحی فوقانی بدن نسبت حالت نرمال به شدت کاهش می یابد؛ در HLHS به دلیل تکوین ناکامل بطن چپ، شریان ریوی از طریق بطن راست خون وریدی کل بدن که با خون سرشار از اکسیژن دریافت شده توسط ورید نافی مخلوط شده است را به ریه ها و از طریق مجرای شریانی به آئورت منتقل می کند و به دلیل این جریان رو به عقب^{۳۸} خون در آئورت، حجم خون دریافتی توسط مغز و اندام های فوقانی بدن کاهش می یابد. در ترالوژی فالوت (که شامل چهار نقص: تنگی شریان ریوی، آئورت سوار بر هر دو بطن، نقص دیواره بین بطنی و هایپرتروفی بطن راست می باشد) به دلیل سوار بودن آئورت بر هر دو بطن و تنگی شریان ریوی و نقص دیواره بین بطنی، آئورت خون دریافتی از هر دو بطن را دریافت میکند و فشار خون بالایی را در آئورت مشاهده می کنیم.

کمبود میزان اکسیژن خون و کاهش دریافت اکسیژن و مواد مغذی توسط مغز در HLHS و TGA منجر به اتساع عروقی شده تا جریان خون را افزایش داده و نیاز های بافتی مغز را برآورده کند. به دلیل افزایش فشار خون آئورت در TOF، انقباض عروقی ایجاد شده در پاسخ به فشار افزایش یافته آئورت می تواند اثر اتساع عروقی ایجاد شده در پاسخ به کمبود اکسیژن خون را خنثی کند (۱۸). در معاینات انجام شده با اولتراسونوگرافی داپلر^{۳۹} شاخصی به نام pulsatility index (PI) توسط دستگاه محاسبه می شود که شاخصی مهم در بررسی مقاومت عروقی است و با این فرمول محاسبه می گردد:

$$PI = (PSV - EDV) / TAV$$

در این فرمول PSV، pulsatility index PI، ماکزیمم سرعت جریان خون سیستولی^{۴۰}، EDV سرعت جریان خون پایان دیاستولی^{۴۱} و TAV مخفف سرعت جریان خون میانگین^{۴۲} است. افزایش PI نشان دهنده افزایش مقاومت عروقی و کاهش آن به معنای کاهش مقاومت عروقی است. به طور معمول، شریان مغزی میانی^{۴۳} به دلیل در دسترس بودن و حساسیت به هایپوکسی برای بررسی PI مورد استفاده قرار می گیرد (۲۸). در هفته ۳۰ ام دوران جنینی، به طور طبیعی به دلیل افزایش رشد مغز و نیاز آن به اکسیژن و مواد مغذی، PI شریان مغزی میانی (MCA-PI) کاهش می یابد تا نیاز مغز را برآورده کند (۲۹). همانطور که ذکر شد، در بیماران مبتلا به HLHS، TGA اتساع عروقی رخ می دهد. متعاقباً در جنین های مبتلا به این بیماری ها، کاهش MCA-PI بیشتر از حالت طبیعی رخ می دهد (۱۴، ۲۵، ۳۰، ۳۱). در HLHS به دلیل جریان رو به عقب خون در آئورت و کاهش جریان خون بیشتر نسبت به سایر نقایص ذکر شده، کاهش MCA-PI در این دسته از بیماران بیشتر و رخ می دهد (۳۲، ۳۳).

³⁸ retrograde

³⁹ Doppler ultrasonography

⁴⁰ peak systolic velocity

⁴¹ end-diastolic velocity

⁴² time-averaged (mean)

⁴³ middle cerebral artery (MCA)

در مورد TGA هم مقدار کمتر MCA-PI در مبتلایان نسبت به گروه کنترل و هم عدم وجود اختلاف معنادار در MCA-PI بین مبتلایان و گروه کنترل گزارش شده است (۳۲، ۳۴). در بیماران مبتلا به TOF تغییر معنا داری در MCA-PI نسبت به افراد نرمال گزارش نشده است (۳۵، ۳۶).

ناهنجاری های جفت مانند پرزهای کوریونی تکوین نیافته و وزن کمتر جفت نسبت به حالت طبیعی در مبتلایان به CHD مشاهده شده است (۳۷) که البته ارتباطی بین نقایص جفت در این بیماران و نقایص مغز مشاهده نشده است (۱۲). لازم به ذکر است که pulsatility index شریان نافی (UA-PI)^{۴۴} در مبتلایان به CHD بیشتر از حالت نرمال گزارش شده است که نشان دهنده افزایش مقاومت این شریان در برابر جریان خون می باشد (۳۲، ۳۸).

نقش ژنتیک و استرس:

مشاهده شده است که بیماری های ژنتیکی مثل سندرم داون، سندرم ویلیامز (دارای علائمی مانند اختلالات یادگیری و مشکلات قلبی و ناهنجاری های صورت (۳۹))، سندرم آلزایل (شکل ۵)، سندرم نونان (در برگیرنده مشکلاتی مانند نقایص قلبی عروقی، عقب ماندگی ذهنی و پیشانی بلند (۴۰)) و توالی دی جورج (در پی حذف بخشی از بازوی بلند کروموزوم ۲۲ بوجود می آید و شامل ناهنجاری های قلبی و نقایص مرتبط با ستیغ عصبی می باشد (۱)) نقایص دستگاه عصبی و نقایص قلبی را به طور هم زمان در بر می گیرند (۴۱).

در مورد استرس در مطالعه ای مشخص شده است که میزان استرس و اضطراب در مادران دارای نوزاد مبتلا به CHD دارای شیوع بالایی است و در این نوزادان رشد هیپوکامپ و مخچه کمتر از حد طبیعی است (۴۲). شکل شماره ۶ مروری جامع بر عوامل خطر مرتبط با تکوین دستگاه عصبی در افراد مبتلا به CHD در طول زندگی این افراد می باشد (۴۳).

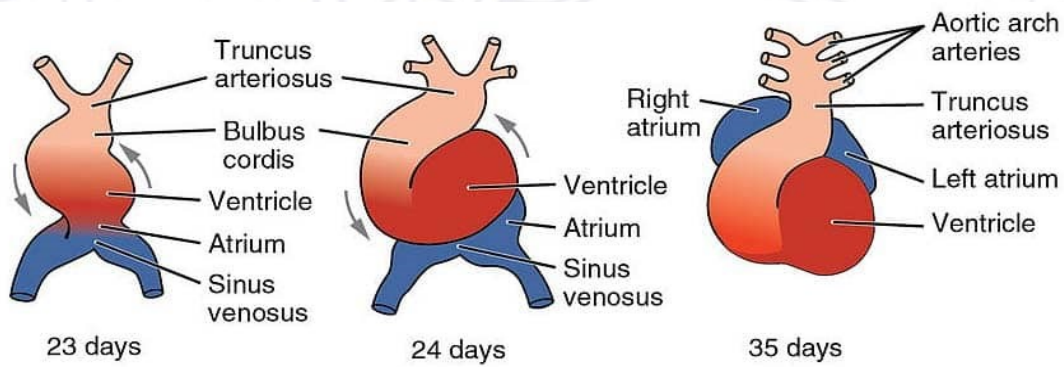
نتیجه گیری:

در بیماران مبتلا به CHD به دلیل تغییر در فیزیولوژی گردش خون و قلب و ناتوانی سیستم گردش خون در ایفای عملکرد طبیعی خود، گستره وسیعی از اختلالات تکوین دستگاه عصبی قابل مشاهده است. از این اختلالات می توان به کاهش حجم کلی مغز، کاهش و تکوین ناکامل ماده سفید و خاکستری مغز، افزایش حجم مایع مغزی نخاعی و بزرگ شدگی بطن ها، کاهش رشد برخی قسمت های خاص از مغز مانند هیپوکامپ و تالاموس و لوب فرونتال اشاره کرد. برخی اختلالات ژنتیکی نیز میتوانند ریسک ایجاد نقایص تکوین دستگاه عصبی را در مبتلایان به CHD افزایش دهند. همچنین اضطراب و استرس در مادران نوزادان مبتلا به CHD تاثیر قابل توجهی بر رشد مغز در این نوزادان دارد.

⁴⁴umbilical artery(UA)

1. Sadler TW. Cardiovascular System. Langman's Medical Embryology. 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. p. 179-222.
2. Massin MM, Astadicko I, Dessy H. Noncardiac comorbidities of congenital heart disease in children. *Acta Paediatr.* 2007;96(5):753-55.
3. eyvandi S, Rollins C. Fetal Brain Development in Congenital Heart Disease. *Can J Cardiol.* 2023;39(2):115-22.
4. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(9):1143-72.
5. ee F-T, Seed M, Sun L, Marini D. Fetal brain issues in congenital heart disease. *Translational Pediatrics.* 2020;10(8):2182-2196.
6. Rollins CK, Ortinau CM, Stopp C, Friedman KG, Tworetzky W, Gagoski B, et al. Regional Brain Growth Trajectories in Fetuses with Congenital Heart Disease. *Ann Neurol.* 2021;89(1):143-57.
7. adler TW. Central Nervous System. Langman's Medical Embryology. 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. p. 313-50.
8. auridsen MH, Uldbjerg N, Petersen OB, Vestergaard EM, Matthiesen NB, Henriksen TB, et al. Fetal Heart Defects and Measures of Cerebral Size. *J Pediatr.* 2019;210:146-53.
9. imperopoulos C, Tworetzky W, McElhinney DB, Newburger JW, Brown DW, Robertson RL, Jr., et al. Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Circulation.* 2010;121(1):26-33.
10. kotting MB, Eskildsen SF, Ovesen AS, Fonov VS, Ringgaard S, Hjortdal VE, et al. Infants with congenital heart defects have reduced brain volumes. *Scientific Reports.* 2021;11(1):4191.
11. eng S, Zhou QC, Zhou JW, Li M, Long C, Peng QH. Volume of intracranial structures on three-dimensional ultrasound in fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(2):174-81.
12. Andescavage N, Yarish A, Donofrio M, Bulas D, Evangelou I, Vezina G, et al. 3-D volumetric MRI evaluation of the placenta in fetuses with complex congenital heart disease. *Placenta.* 2015;36(9):1024-30.
13. zymonowicz W, Walker AM, Cussen L, Cannata J, Yu VY. Developmental changes in regional cerebral blood flow in fetal and newborn lambs. *Am J Physiol.* 1988;254(1 Pt 2):H52-8.
14. eng Q, Zhou Q, Zang M, Zhou J, Xu R, Wang T, et al. Reduced fetal brain fissures depth in fetuses with congenital heart diseases. *Prenat Diagn.* 2016;36(11):1047-53.
15. louchoux C, du Plessis AJ, Bouyssi-Kobar M, Tworetzky W, McElhinney DB, Brown DW, et al. Delayed cortical development in fetuses with complex congenital heart disease. *Cereb Cortex.* 2013;23(12):2932-43.
16. Mulkey SB, Ou X, Ramakrishnaiah RH, Glasier CM, Swearingen CJ, Melguizo MS, et al. White matter injury in newborns with congenital heart disease: a diffusion tensor imaging study. *Pediatr Neurol.* 2014;51(3):377-83.
17. Dimitropoulos A, McQuillen PS, Sethi V, Moosa A, Chau V, Xu D, et al. Brain injury and development in newborns with critical congenital heart disease. *Neurology.* 2013;81(3):241-8.
18. chellen C, Ernst S, Gruber GM, Mlczech E, Weber M, Brugger PC, et al. Fetal MRI detects early alterations of brain development in Tetralogy of Fallot. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):392.e1-7.
19. Hinton RB, Andelfinger G, Sekar P, Hinton AC, Gendron RL, Michelfelder EC, et al. Prenatal head growth and white matter injury in hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Res.* 2008;64(4):364-9.
20. laessens NHP, Khalili N, Isgum I, Ter Heide H, Steenhuis TJ, Turk E, et al. Brain and CSF Volumes in Fetuses and Neonates with Antenatal Diagnosis of Critical Congenital Heart Disease: A Longitudinal MRI Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40(5):885-91.
21. Hayek C, Rajagopalan V, Meouchy J, Votava-Smith J, Miller D, Del Castillo S, et al. Ventricular and total brain volumes in infants with congenital heart disease: a longitudinal study. *J Perinatol.* 2020;40(9):1383-8.

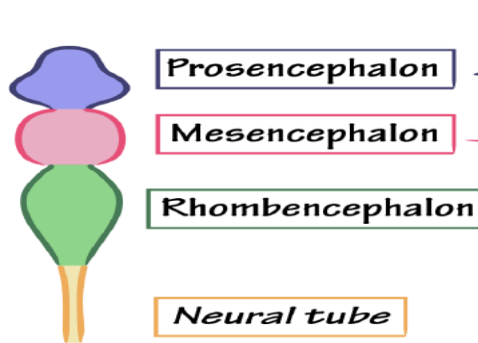
22. Brossard-Racine M, du Plessis AJ, Vezina G, Robertson R, Bulas D, Evangelou IE, et al. Prevalence and spectrum of in utero structural brain abnormalities in fetuses with complex congenital heart disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(8):1593-9.
23. Mlczech E, Brugger P, Ulm B, Novak A, Frantal S, Prayer D, et al. Structural congenital brain disease in congenital heart disease: results from a fetal MRI program. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(2):153-60.
24. khalil A, Bennet S, Thilaganathan B, Paladini D, Griffiths P, Carvalho JS. Prevalence of prenatal brain abnormalities in fetuses with congenital heart disease: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):296-307.
25. Masoller N, Sanz-Corté SM, Crispi F, Gómez O, Bennasar M, Egaña-Ugrinovic G, et al. Mid-gestation brain Doppler and head biometry in fetuses with congenital heart disease predict abnormal brain development at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(1):65-73.
26. Sizonenko SV, Camm EJ, Dayer A, Kiss JZ. Glial responses to neonatal hypoxic-ischemic injury in the rat cerebral cortex. *Int J Dev Neurosci*. 2008;26(1):37-45.
27. Sun L, Macgowan CK, Sled JG, Yoo SJ, Manhiot C, Porayette P, et al. Reduced fetal cerebral oxygen consumption is associated with smaller brain size in fetuses with congenital heart disease. *Circulation*. 2015;131(15):1313-23.
28. Brennand J. Middle cerebral artery Doppler. *Australas J Ultrasound Med*. 2009;12(3):35-8.
29. Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med*. 1990;18(3):165-72.
30. Itsukaichi M, Kikuchi A, Yoshihara K, Serikawa T, Takakuwa K, Tanaka K. Changes in fetal circulation associated with congenital heart disease and their effects on fetal growth. *Fetal Diagn Ther*. 2011;30(3):219-24.
31. Williams IA, Fifer C, Jaeggi E, Levine JC, Michelfelder EC, Szwaast AL. The association of fetal cerebrovascular resistance with early neurodevelopment in single ventricle congenital heart disease. *Am Heart J*. 2013;165(4):544-50.e1.
32. Yamamoto Y, Khoo NS, Brooks PA, Savard W, Hirose A, Hornberger LK. Severe left heart obstruction with retrograde arch flow influences fetal cerebral and placental blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(3):294-9.
33. Berg C, Gembruch O, Gembruch U, Geipel A. Doppler indices of the middle cerebral artery in fetuses with cardiac defects theoretically associated with impaired cerebral oxygen delivery in utero: is there a brain-sparing effect? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(6):666-72.
34. Jouannic JM, Benachi A, Bonnet D, Fermont L, Le Bidois J, Dumez Y, et al. Middle cerebral artery Doppler in fetuses with transposition of the great arteries. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(2):122-4.
35. Man T, He Y, Zhao Y, Sun L, Liu X, Ge S. Cerebrovascular hemodynamics in fetuses with congenital heart disease. *Echocardiography*. 2017;34(12):1867-1871.
36. Kaltman JR, Di H, Tian Z, Rychik J. Impact of congenital heart disease on cerebrovascular blood flow dynamics in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(1):32-6.
37. Jones HN, Olbrych SK, Smith KL, Cnota JF, Habli M, Ramos-Gonzales O, et al. Hypoplastic left heart syndrome is associated with structural and vascular placental abnormalities and leptin dysregulation. *Placenta*. 2015;36(10):1078-86.
38. Abeysekera JB, Gyenes DL, Atallah J, Robertson CMT, Bond GY, Rebeyka IM, et al. Fetal Umbilical Arterial Pulsatility Correlates With 2-Year Growth and Neurodevelopmental Outcomes in Congenital Heart Disease. *Can J Cardiol*. 2021;37(3):425-32.
39. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/15174-williams-syndrome>
40. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17926-noonan-syndrome>.
41. Fahed AC, Nemer GM. Genetic causes of syndromic and non-syndromic congenital heart disease. *Mutations in human genetic disease*. 2012;52(2):119-48.
42. Wu Y, Kapse K, Jacobs M, Niforatos-Andescavage N, Donofrio MT, Krishnan A, et al. Association of Maternal Psychological Distress With In Utero Brain Development in Fetuses With Congenital Heart Disease. *JAMA Pediatr*. 2020;174(3):e195316.
43. Morton PD, Ishibashi N, Jonas RA. Neurodevelopmental Abnormalities and Congenital Heart Disease: Insights Into Altered Brain Maturation. *Circ Res*. 2017;120(6):960-77..



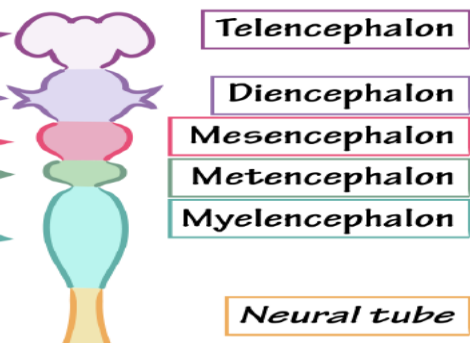
شکل ۱

CORONAL VIEW

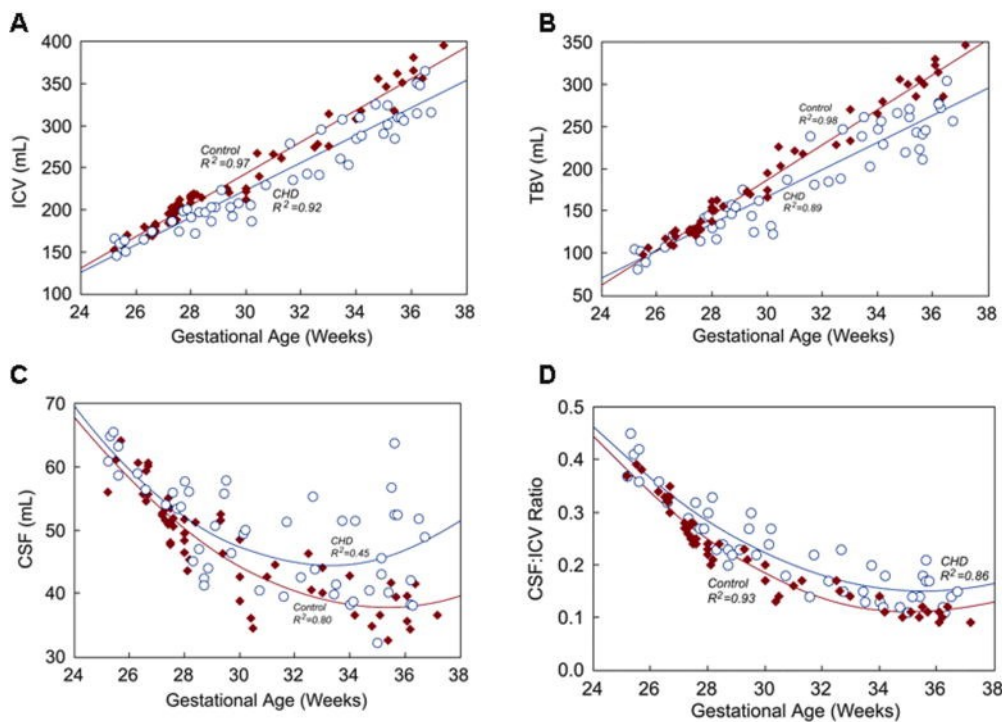
4 WEEKS
Primary
brain vesicles



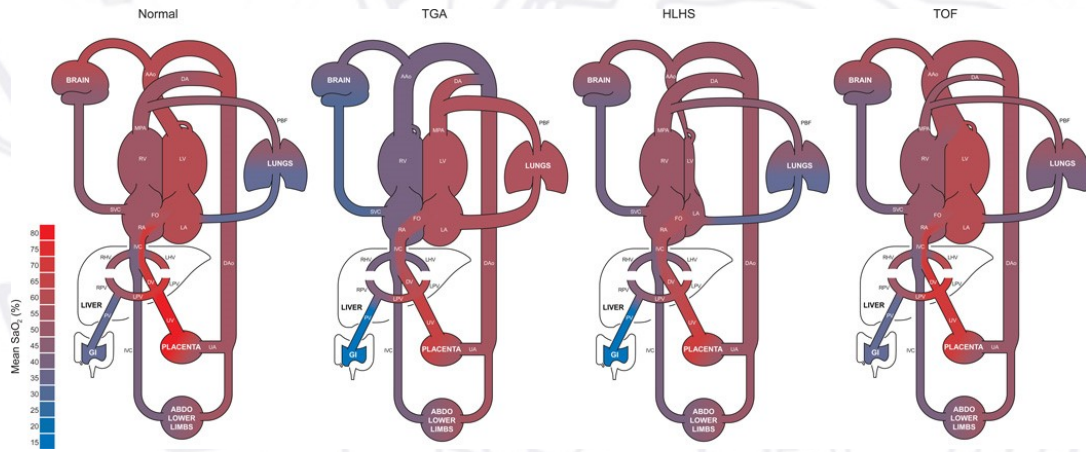
5 WEEKS
Secondary
brain vesicles



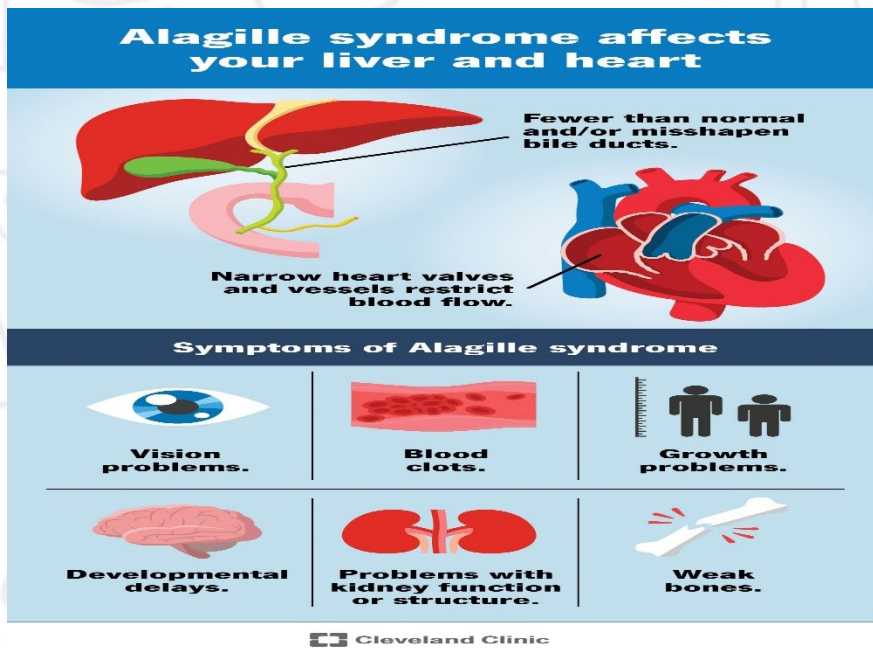
شکل ۲



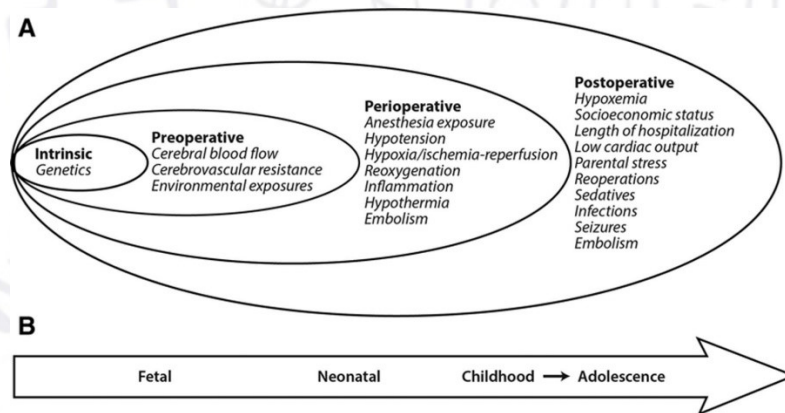
شکل ۳-متعلق به رفرنس شماره ۹



شکل ۴-متعلق به رفرنس شماره ۲۷



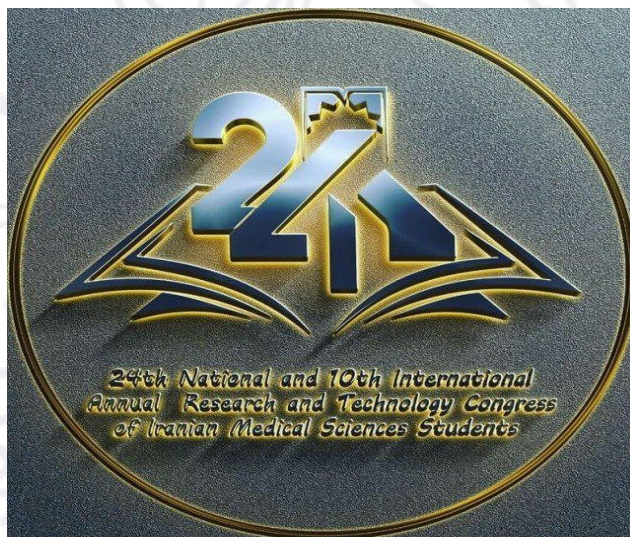
شکل ۵



شکل ۶-متعلق به رفرنس شماره ۴۲

روزبه پورعباس-ترم سه پزشکی

طین البر اسل دهم پلیر، ۳۰، شماره ۴، ۱۴۰۳



بیست و چهارمین کنگره ملی و دهمین کنگره بین المللی سالیانه دانشجویان علوم پزشکی کشور به میزبانی تهران، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله در مکان سالن همایش های برج میلاد به مدت سه روز (۱۲ الی ۱۴ مهر ماه)

با محور های :

پرستاری و مامایی، پژوهش در علوم بالینی، طب سنتی و طب ایرانی، اخلاق پزشکی و سلامت معنوی مطالعات سلامت دهان و دندان، طب مسافرتی و توریسم سلامت، بیماری کووید - ۱۹ آسیب ها و چالشها نوآوری و کار آفرینی در حوزه سلامت علوم پایه پزشکی و مطالعات حیوانی پژوهش در نظام سلامت، اقتصاد و آموزش پزشکی سلول های بنیادی، فناوری های همگرای و نانو تکنولوژی (NBICS) روشهای نوین پیشگیری، تشخیصی و درمانی (حوزه فناوری و مهندسی پزشکی)

و با محور های ویژه:

پزشکی شخصی سازی شده ژنتیک انسانی و رویکرد های نوین درمانی هوش مصنوعی، بیگ دیتا و آینده پژوهی در سلامت تله مدیسین و فناوری اطلاعات در سلامت طراحی، ارزیابی و ساخت واکسن ها و داروی جدید (نوآوری دارویی) برگزار شد مقالاتی که پذیرفته می شدند در قالب های سخنرانی، پوستر حضوری و پوستر آنلاین ارائه شدند. خلاصه مقالات پذیرفته شده به صورت ساپلمنتری در ژورنال تروما مانثلی و همچنین مقالات برگزیده و برتر به صورت کامل و پس از طی داوری در همین مجله ایندکس شد. همچنین مقالات ارائه شده به صورت E-poster نیز در ژورنال IJSS ایندکس شدند. در این کنگره ۸۲ طرح فناورانه ارائه شده و ۴۸ اختراع در بین دانشجویان به ثبت رسیده است. علاوه بر دانشجویان علوم پزشکی دانشجویان رشته های دیگر نیز امکان حضور داشتند، همچنین شرکت به صورت آزاد (با هزینه ۸۰۰ هزار تومان (بدون اسکان) نیز فراهم بود.

ثبت نام از طریق سایت کنگره ARCIM24.IR از ۶ شهریور الی ۱۷ شهریور انجام شد.

پکیج حضور شامل:

سرتیفیکت شرکت در کنگره حضور اختتامیه (با حضور علی زندوکیلی) و افتتاحیه، حضور در پنل های علمی، حضور در جلسات انتقال تجربه با اساتید برجسته ناهار به همراه میان وعده های محل برگزاری و استفاده رایگان از تور های تفریحی، علمی و فرهنگی میشد.

این کنگره با حضور بیش از ۱۵۰۰ نفر از دانشجویان من جمله دانشجویان علوم پزشکی البرز برگزار شد.



آقای نیما گودرزی و آقای عرشیا هراتی در پنل پوستر کووید -۱۹ با موضوع Interferon lambda as a diagnostie biomarker and novel drug for COVID-19: a systematic review

از دانشکده پزشکی علوم پزشکی البرز حضور یافتند. این سیستماتیک ریویو با محوریت اثر اینترفرون لاندا بر میزان بستری شدن و مرگ و میر بیماران کووید_۱۹ نشان داد که بیمارانی که اینترفرون لاندا را دریافت کرده بودند به دلایل مختلف نسبت به گروه کنترل به میزان کمتری بستری شدند و مرگ و میر کمتری داشتند، از دلایل این تاثیر اینترفرون لاندا می توان به سازوکار تعدیلی ای آن برای طوفان سایتوکایینی ای که در کووید -۱۹ اتفاق می افتد و مشکلات ایمنی ای که ایجاد می کند و در نهایت باعث از بین رفتن ریه میشود اشاره کرد که کمک میکند بیماری به سمت وخیم شدن نرود. همچنین بیست و چهارمین کنگره ملی و دهمین کنگره بین المللی سالیانه دانشجویان علوم پزشکی کشور با همکاری کمیته مرکزی دانشجویی توسعه آموزش علوم پزشکی وزارت بهداشت جشنواره علم و هنر در محورهای، عکاسی، نقاشی، کاریکاتور و اینفوگرافی نیز برگزار شد.

1-<http://www.yjc.ir/00Zw1i>

2-<https://t.me/ARCIMS24> Teh

3-<https://www.isna.ir/news>

بزرگ شدن لثه در اثر داروهای CCB

بزرگ شدن لثه (GES) می تواند در اثر بیماری های موضعی، سیستمیک یا داروها ایجاد شود. سه داروی اصلی می توانند مسئول GE ها باشند: سیکلواسپورین، فنی توئین و مسدود کننده های کانال کلسیم (CCB).

CCB ها می توانند باعث رشد بیش از حد لثه در برخی از بیماران شوند. این رشد بیش از حد بافت لثه یک عارضه جانبی شناخته شده CCB های خاص مانند نیفدیپین و آملودیپین است. تصور می شود که به اثرات داروها بر کانال های کلسیم در لثه مربوط می شود. از طرفی رشد بیش از حد لثه ممکن است با ایجاد ناحیه بیشتر برای تجمع پلاک و رشد باکتری، التهاب لثه (التهاب لثه) از قبل را بدتر کند. بنابراین CCB ها ممکن است به طور غیر مستقیم التهاب لثه را تشدید کنند. (برخی تحقیقات نشان می دهد که به ویژه نیفدیپین ممکن است مستقیماً با تغییر پاسخ های سلولی و تولید سیتوکین در سلول های لثه بر التهاب و خونریزی ژنژیویت تأثیر بگذارد).

به طور کلی، تحقیقات نشان می دهد که نیفدیپین و آملودیپین به احتمال زیاد باعث ایجاد عوارض لثه می شوند، در حالی که وراپامیل و برخی از CCB های جدیدتر ممکن است چندان روی لثه ها تأثیر نگذارند. اما تحقیقات بیشتری برای مقایسه CCB های مختلف مورد نیاز است.

آملودیپین: یک مسدود کننده کانال کلسیمی (CCB) است که معمولاً برای شرایطی مانند فشار خون بالا تجویز می شود. شناخته شده است که گاهی اوقات باعث رشد بیش از حد لثه ناشی از دارو می شود. مکانیسم دقیق نامشخص است اما آملودیپین احتمالاً باعث افزایش تولید ماتریکس خارج سلولی لثه و تغییر نوسانات یون کلسیم در فیبروبلاست های لثه می شود. البته همه بیماران که آملودیپین مصرف می کنند دچار رشد بیش از حد لثه نمی شوند، اما کسانی که از قبل ژنژیویت یا پریودنتیت دارند در معرض خطر بیشتری قرار دارند. میزان شیوع بر اساس دوز و مدت زمان بین ۱۰ تا ۸۳ درصد متغیر است. اگر رشد بیش از حد لثه رخ دهد، قطع آملودیپین ممکن است آن را برطرف کند، اما گزینه های دیگر شامل برداشتن بافت اضافی با جراحی/لیزر یا تغییر به CCB متفاوتی مانند وراپامیل است. در مجموع، در حالی که آملودیپین به طور مستقیم باعث التهاب لثه نمی شود، عارضه جانبی رشد بیش از حد لثه آن می تواند باعث تشدید لثه زمینه ای شود.

- بهداشت ضعیف دهان ممکن است خطر التهاب و خونریزی بافت های بزرگ شده لثه را در مصرف کنندگان آملودیپین افزایش دهد. اما رعایت بهداشت دهان و دندان می تواند عوارض لثه را به حداقل برساند. پس اقدامات خوب بهداشت دهان می تواند به کاهش خطر رشد بیش از حد لثه و التهاب در صورت مصرف CCB کمک کند. از طرفی در صورت تجویز طولانی مدت CCB، بیماران باید به دندانپزشک خود اطلاع دهند.

در اینجا به بررسی یک گزارش موردی میپردازیم، مرد ۵۶ ساله‌ای که برای سال‌ها تحت درمان با آملودیپین، (برای فشار خون بالا) قرار گرفته و اخیراً دچار GE شدیدی شده است که هم قوس‌های فک پایین و هم فک بالا را تحت تأثیر قرار می‌دهد و باعث ایجاد ناهنجاری دندانی می‌شود. بررسی بافت شناسی التهاب غیر اختصاصی با غلبه لنفوسیت‌ها را نشان داد. بعد از تاریخچه پریشکی و دندانپزشکی گرفتن، پزشک به داروی مریض مشکوک شد. یک ماه بعد، بزرگی به طور قابل توجهی کاهش یافت، اما GE آنقدر شدید بود و ناهنجاری دندانی آنقدر مشخص بود که بیمار مجبور به کشیدن تعدادی از دندان‌ها شد. یک سال بعد هیچ عودی مشاهده نشد.



عکس داخل دهانی در اولین تشخیص (A) بزرگ شدن لثه در لثه دندان‌های قدامی مندیبل و نواحی بی دندانی فک بالا در اولین تشخیص مشاهده شد. تجمع پلاک فراوان، التهاب بافت‌های پریودنتال و مهاجرت پاتولوژیک دندان به دلیل پیشرفت پریودنتیت در آن زمان مشاهده شد. (B) بعد عمودی پایین صورت به دلیل پروتزهای ناسازگار کاهش یافت.

طبق گزارش‌هایی که در طی ۱۰ سال گذشته در مقالات معتبر منتشر شده است، پزشکان باید عوارض داروهای ذکر شده را و جایگزینی آنها در صورت بروز عوارض لثه‌ای را مدنظر قرار دهند. از طرفی بیماران مصرف‌کننده این دسته از داروها باید بیش از پیش بهداشت و کنترل پلاک را جدی بگیرند و تحت نظارت منظم دندانپزشک قرار بگیرند.

1-Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:223–37. 10.1038/s41581-019-0244-2 - DOI - PMC - PubMed

2-Hidehiko Kamei , Maria Furui , Tatsuaki Matsubara , Koji Inagaki. Gingival enlargement improvement following medication change from amlodipine to benidipine and periodontal therapy. 2022 May 19;15(5):e249879.

3-Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, et al. . Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol* 2018;89 Suppl 1:S17–27. 10.1002/JPER.17-0095 - DOI - PubMed

نویسنده : فاطمه فهیمی ترم ۱۰ دندانپزشکی



اپیدمیولوژی بیماری های قلبی-عروقی در ایران و جهان

امروزه بیماری های غیرواگیر (non-communicable disease) به علل افزایش طول عمر، افزایش و طولانی تر شدن زمان مواجهه با عوامل خطر و تغییر الگوی زندگی مردم، روند صعودی دارد. بر اساس آمار سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۴، سالیانه حدود ۳۸ میلیون مرگ در جهان فقط به علت بیماری های غیرواگیر رخ می دهد. در راس علل مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته، بیماری های قلبی-عروقی، دیابت، سرطان ها و بیماری های مزمن ریوی قرار دارند؛ که بیشترین آمار مرگ و میر و ناتوانی در جهان مربوط به مشکلات قلبی-عروقی می باشد.



نشست کشورهای عضو سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۲ منجر به این هدف نهایی شد که ^۱کشورها باید مرگ های زودرس ناشی از بیماری های غیرواگیر را تا سال ۲۰۲۵ تا ۲۵٪ کاهش دهند؛^۲ که به شعار ۲۵ تا ۲۵ معروف گردید.

بیماری های قلبی-عروقی



- براساس آمارها در سال ۲۰۰۴، بیماری های قلبی-عروقی مسئول ۱۲.۹ میلیون مرگ در جهان شناخته شده اند که حدود ۲۲٪ کل مرگ ها را شامل می شود.
- مهمترین عامل ایجاد بیماری های قلبی-عروقی، پدیده ای بنام آترواسکلروز (سفت شدگی غیرطبیعی عروق شریانی) است؛ که عوامل خطر متعددی سبب بروز این پدیده می گردند.

(۱) دخانیات

دخانیات به ویژه سیگار مهمترین عامل خطر برای بیماری های قلبی-عروقی به شمار می آید.

سیگار، مهمترین عامل قابل پیشگیری از بیماری های قلبی-عروقی در آمریکا می باشد که در صورت پیشگیری می تواند مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی-عروقی را تا ۴۰۰۰۰۰ مورد در سال کاهش دهد. براساس گزارش سازمان جهانی بهداشت (WHO) در سال ۲۰۰۸، بیش از ۱ میلیارد فرد سیگاری در جهان وجود دارد.

آثار مخرب مصرف سیگار، گریبان گیر افرادی که در کنار افراد سیگاری زندگی می کنند نیز است که این اتفاق غالبا در سنین کودکی رخ می دهد و به این افراد، سیگاری غیرفعال یا دست دوم اطلاق می شود.

آمارها نشان می دهند قطع مصرف سیگار می تواند سبب کاهش چشمگیر خطر بروز بیماری های کرونر قلب در طی چند ماه و نصف شدن این خطر در طی دو سال شود.

(۲) تغذیه نامناسب، چاقی و بی تحرکی

مطالعات نشان داده اند که کربوهیدرات ها به ویژه کربوهیدرات های موجود در نان، برنج و نوشیدنی های شیرین مضر بوده و با افزایش مرگ و میرهای قلبی-عروقی همراه هستند.

از طرفی افزایش مصرف چربی های ترانس نیز با افزایش مرگ و میرهای قلبی-عروقی همراه است در حالیکه افزایش مصرف روغن ماهی (امگا-۳) با کاهش آن همراه است.

مصرف لبنیات و گوشت تازه، افزایش ریسک بیماری های قلبی-عروقی را در پی ندارد اما گوشت های فرآوری شده می توانند سبب افزایش مرگ و میر ناشی از اختلالات های قلبی-عروقی گردند.

در ایران اضافه وزن و چاقی شیوع بالایی دارد و در زنان بیشتر از مردان گزارش شده است.

فعالیت بدنی منظم علاوه بر کاهش وزن، نقش اتساع کنندگی عروقی داشته و منجر به کاهش التهاب می گردد.

همچنین فعالیت بدنی، سبب کاهش LDL و تری گلیسیرید و افزایش HDL خون می گردد.

۳) اختلالات چربی خون

وجود اختلالات چربی در سنین کودکی ناشی از تغذیه نامناسب و چاقی با افزایش شیوع و بروز آترواسکلروز در بزرگسالی همراه بوده است.

۴) پرفشاری خون

به صورت فشار سیستولیک یا دیاستولیک برابر یا بالاتر از ۹۰/۱۴۰ میلیمتر جیوه در نظر گرفته می شود.

افرادی که فشارخون بین ۸۰/۱۲۰ تا ۹۰/۱۴۰ دارند، در گروه **prehypertensive** قرار می گیرند که نسبت به افرادی که فشارخون پایین تر از ۸۰/۱۲۰ دارند، با احتمال دو برابری وقایع کرونری قلب و سکته مغزی رو به رو هستند.

پرفشاری خون، عامل اصلی بیماری های رگ های کرونری، رگ های کاروتید و رگ های محیطی می باشد.

پرفشاری خون تحت عنوان بیماری خاموش (قاتل خاموش) نامگذاری می شود.

شیوع آن در سنین زیر ۴۵ سال در مردان بیش از زنان است اما در سنین بالاتر از ۶۵ سال شیوع آن در زنان بیشتر می باشد.

به عبارتی با افزایش سن در زنان شایع تر از مردان است.

در کل جهان حدود ۱ میلیارد نفر مبتلا به پرفشاری خون هستند که اکثرشان در کشورهای در حال توسعه زندگی می کنند. (این رقم در حال افزایش است)

۳ عامل مهم در بحث پیشگیری از پرفشاری خون، رژیم غذایی متعادل، کاهش وزن و افزایش فعالیت بدنی شمرده می شود.

۵) دیابت شیرین و سندروم متابولیک

شیوع دیابت در ایران و جهان به دلیل افزایش سن، چاقی و بی تحرکی رو به افزایش است؛ به طوریکه پیش بینی شده است تا سال ۲۰۳۰ حدود ۳۶۰ میلیون نفر به جمع مبتلایان به دیابت افزوده می شود.

در سال ۲۰۱۴، شیوع دیابت در ایران حدود ۴ میلیون نفر گزارش شده است که نشانگر افزایش ۳۵٪ شیوع آن از سال ۲۰۰۵ می باشد.

شیوع دیابت در زنان و مردان برابر است.

۶) التهاب

التهاب عروقی، عامل بسیار مهم و اساسی در ایجاد آترواسکلروز است. بر این اساس نشانگرهای التهابی برای ارزیابی خطر و ایجاد علائم قلبی-عروقی می توانند کمک کننده باشند. مهم ترین و شناخته شده ترین نشانگر التهابی، hs-CRP است. این مارکر بدنال تولید IL-6 از کبد تولید می شود. در افرادی که برآورد خطر بروز قلبی-عروقی آنها، ۲۰-۵٪ است (افراد با خطر متوسط)، اندازه گیری hs-CRP برای تعیین بهتر خطر توصیه می شود. این نشانگر به طور مستقل بروز بالینی وقایع قلبی-عروقی را پیش بینی می نماید.

• عوامل خطر غیر قابل تعدیل

۱) سن

شیوع و شدت درگیری عروق کرونر قلب در سنین بالا بسیار بیشتر است و این درحالیست که جمعیت جهان در حال پیر شدن است و مطالعات نشان می دهند جمعیت افراد بالای ۶۵ سال (سالمندان) در جهان رو به افزایش می باشد.

بر پایه ی مطالعات، حدود ۶۰٪ بیماران با سندروم حاد کرونری و سکتة حاد قلبی سن بالای ۶۵ سال دارند و خطر مرگ نیز در این افراد بسیار بالاتر است.

۲) جنس

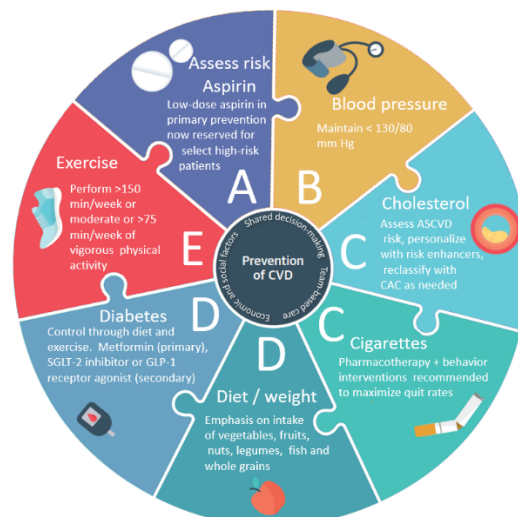
به طور کلی بیماری های قلبی-عروقی در زنان نسبت به مردان شروع دیرتری دارد و شیوع آن در سنین قبل از یائسگی در زنان کمتر است.

۳) موقعیت اجتماعی-اقتصادی

وضعیت اجتماعی-اقتصادی پایین با شیوع بالاتر بیماری های قلبی-عروقی ارتباط دارد.

پیشگیری (Prevention)

Figure 1. ABCDE of Primary Prevention: Lifestyle Changes and Team-Based Care



با استفاده از اقدامات پیشگیرانه می توان از مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی-عروقی در هر سنی کاست.

برای درک بهتر اهمیت پیشگیری، عوامل خطر قابل تعدیل به ۳ گروه تقسیم می شوند:

گروه	عامل خطر	مداخلات
گروه اول	سیگار کشیدن اختلالات چربی خون پرفشاری خون داروهای خاص	قطع استعمال سیگار درمان اختلال چربی کنترل فشار خون آسپرین، ACEi، بتابلوکرها
گروه دوم	دیابت کم تحرکی و بی تحرکی چاقی، افزایش وزن رژیم غذایی نامناسب، الکل التهاب	کنترل قند خون فعالیت بدنی مناسب کاهش وزن بهبود رژیم غذایی مداخلات مختلف
گروه سوم	یائسگی ریزمغذی ها فاکتورهای روحي-رواني فاکتورهای بیوشیمیایی و ژنتیکی جدید	

مداخلات گروه اول، مقرون به صرفه ترین مداخلات جهت پیشگیری از مشکلات قلبی-عروقی به شمار می آیند.

مداخلات گروه دوم، شامل دسته ای از اقدامات که باید برای افراد در معرض خطر یا مبتلایان به مشکلات قلبی-عروقی انجام گیرد. برای مثال:

در تمامی دستورالعمل ها، فعالیت بدنی مناسب، کنترل و کاهش وزن، استفاده از رژیم های غذایی حاوی میوه و سبزیجات و میزان مصرف کم نمک و کاهش عوامل التهابی، به عنوان راهکار اولیه در پیشگیری از مشکلات قلبی-عروقی توصیه شده است.

مداخلات گروه سوم، کمتر شناخته شده اند و مرتبط با عوامل خطری بوده که ممکن است بتوانند بیماری های قلبی-عروقی را کاهش دهند و یا در مواردی مضر باشند؛ برای مثال:

مصرف ریزمغذی هایی مانند، فولات، vit C، vit E و ... با کاهش خطر بروز مشکلات قلبی-عروقی همراه نمی باشد و از طرفی می تواند تعداد داروهای مصرفی بیمار را افزایش دهد و سبب مغفول ماندن استفاده از مداخلات مهمتر گردد.

رهیافت کاربردی برای پیشگیری از بیماری های قلبی-عروقی عبارت است از:

مرحله اول: در ابتدا شرح حال کاملی از بیمار گرفته شود. سابقه فAMILIAL بیماری های قلبی-عروقی، سابقه مصرف سیگار، ابتلا به بیماری هایی مانند دیابت، پرفشاری خون... و بررسی علائم گرفتگی عروق مهم هستند. بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر، سابقه سکته مغزی، بیماری های عروق محیطی و افراد مبتلا به دیابت به عنوان گروه های با خطر بالا و بسیار بالا در نظر گرفته می شوند.

مرحله دوم: پس از تعیین خطر احتمال وقوع حوادث قلبی، مداخلات گروه اول و دوم باید برای پیشگیری اولیه یا ثانویه انجام گیرند.

طین البراسل دهم، پاییز، ۱۳۹۴ شماره ۲۴

شدت خطر		درصد خطر رخداد وقایع (تا ۵ سال آینده)
خفیف	بسیار خفیف	کمتر از ۲,۵٪
	خفیف	۲,۵-۵٪
	نسبتاً خفیف	۵-۱۰٪
	متوسط	۱۰-۱۵٪
	بالا	۱۵-۲۰٪
	خیلی بالا	بالا تر از ۲۰٪

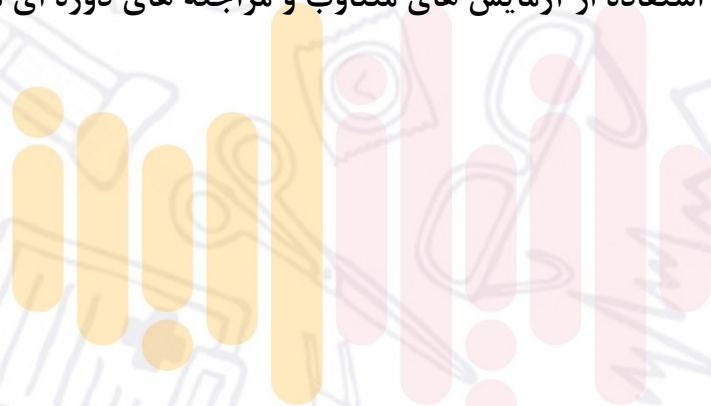
مرحله سوم: مداخلات گروه اول برای همه بیماران باید اجرا گردند. در ابتدا باید اقداماتی برای ترک سیگار در نظر گرفته شود. در بیماران با خطر ریسک پایین تا متوسط، فشار خون باید زیر ۹۰/۱۴۰ حفظ شود و در بیماران با خطر بالا تا بسیار بالا، باید کمتر از ۸۰/۱۳۰ حفظ شود.

کاهش LDL باید در نظر گرفته شود. سطح LDL مطلوب برای افراد با ریسک بالا، زیر ۱۰۰ و برای افراد با خطر بسیار بالا کمتر از ۷۰ میلی گرم در صد است. در افراد با خطر متوسط تا خفیف، به ترتیب کمتر از ۱۷۰-۱۳۰ و ۱۷۰-۱۹۰ میلی گرم در صد پیشنهاد شده است.

در بیماران مبتلا به دیابت (به ویژه در سنین بالای ۲۰ سال) و افراد با درصد ریسک وقایع قلبی-عروقی بیش از ۱۰٪، مصرف آسپرین به عنوان پیشگیری اولیه و در تمام بیماران مبتلا به مشکلات قلبی-عروقی به عنوان پیشگیری ثانویه توصیه می شود.

در کنار درمان دارویی، کاهش وزن، رژیم غذایی مناسب و فعالیت فیزیکی منظم باید در نظر گرفته شود.

مرحله آخر: باید به همه افراد مبتلا و غیرمبتلا به بیماری آترواسکلروتیک توضیح داده شود که باید به طور مداوم تحت نظر باشند و با استفاده از آزمایش های متناوب و مراجعه های دوره ای مورد ارزیابی مجدد قرار گیرند.



منابع:

Dr. Azizi, Dr. Hatami, Dr. Janghorbani. *Epidemiology and Control of Common Diseases in Iran*, 2017.

ملینا زنجانی_ترم ۵ بهداشت عمومی

دانشکده بهداشت علوم پزشکی البرز

چکیده و گزارش طرح با عنوان "میزان شیوع علائم شیوع نشانگان بیماری ساختمانی در بین شهروندان استان البرز در دوران اپیدمی COVID-19"

ابتدا به ساکن حجم نمونه مورد نظر تعیین شد. این حجم نمونه بیانگر کل جامعه باشد. که با استفاده از فرمول این حجم ۳۸۳ نفر محاسبه شد. این سوالات وارد سایت طراحی پرسشنامه «پرس لاین» شد و پس از آن در قالب پیام‌هایی در پیام‌رسان‌های مختلف واتس‌آپ و تلگرام به شهروندان ارسال شد. زمانی که در بررسی‌های انجام شده علت واضحی برای علائم وجود نداشت و فرد با خروج از ساختمان بهبودی خود را کسب کرده بود به عنوان علائم SBS شناخته شد. همچنین حداقل دو نشانه بدون سابقه بیماری خاص مطرح کننده تشخیص سندروم ساختمانی بیمار بود. اما یک نکته قابل ذکر است که در مواردی که شخص دارای هر گونه بیماری از جمله عصبی، پوستی، بویایی، تنفسی، سرماخوردگی، سینوزیت، عفونت‌های ریوی اخیر، میگرن، آلرژی یا کووید ۱۹ بود از مطالعه حذف شد. نحوه تشخیص سندروم ساختمانی بیمار به این صورت بود که پرسشنامه دارای ۴ بخش بود، یعنی اطلاعات شخصی (سن، جنسیت، تعداد افراد در منزل)، ویژگی‌های منزل (قدمت ساختمان، تهویه، مساحت و نوع منزل مسکونی)، وضعیت کلی بیماری‌های زمینه‌ای شهروندان (عصبی، گوارشی، پوست، بویایی، چشم، تنفسی، سرماخوردگی، سینوزیت، ریه، آسم، آلرژی، میگرن) و علائم SBS (عمومی، مخاطی، پوست). برای هر علامت SBS، ۴ جایگزین به عنوان "بله"، "روزانه"، "بله"، "۲ تا ۳ بار در هفته"، "بله"، "کمتر از آن"، "که دارای مقدار ۱ و "نه"، "هرگز" بود، مشخص شد. در نهایت در نرم افزار SPSS، با استفاده از آزمون‌های پارامتریک و ناپارامتریک داده‌ها تجزیه و تحلیل شد.

عنوان خبر: میزان شیوع علائم شیوع نشانگان بیماری ساختمانی در بین شهروندان استان البرز در دوران اپیدمی COVID-19

اهمیت موضوع

❖ افراد ممکن است ناخواسته در معرض علل علائم SBS قرار گیرند به دلیل افزایش فعالیت، آشپزی و کارهای اداری دورکاری (مانند چاپگر) منجر به افزایش آلودگی هوای داخل خانه شود، سطح بالای آلودگی صدا و بو و همچنین استرس فردی و جمعی نیز در خانه افزایش می‌یابد. با توجه به این تفاسیر، انتظار می‌رود که SBS در ساختمان‌هایی که میزان تهویه ضعیف دارند افزایش یابد.

۶۸/۷ درصد شرکت کنندگان در مطالعه، زنان و مابقی مردان بودند. همچنین ۲۸/۶ درصد و ۵/۶ درصد شرکت کنندگان در این مطالعه به ترتیب دارای آلرژی و کووید ۱۹ بودند. از ۳۹۳ شرکت کننده در مطالعه، ۲۷۴ نفر خستگی هفتگی و ۱۸۴ نفر سردرد هفتگی را گزارش کردند. از بین علائم مخاطی، بیشترین علامت مربوط به گرفتگی بینی (۲۰/۲٪) بود. زنان بیشتر از مردان علائم SBS را داشتند. افراد با سابقه آلرژی شیوع بالاتری از تمامی نشانه های SBS در مقایسه با افراد بدون آلرژی داشتند. با این حال، هیچ ارتباط معنی داری بین عادت سیگار کشیدن شرکت کنندگان و علائم SBS به جز خشکی گلو مشاهده نشد. عوامل فردی، عوامل بیرونی و محیط داخلی به عنوان عوامل خطر SBS تعریف شده اند. نتایج نشان داد که تهویه با خشکی پوست، تعداد نفرات منزل با SBS کل، احساس ناخوشایند بوی کپک و قارچ با گرفتگی بینی، NOx با خشکی پوست و SO2 با خشکی پوست و گرفتگی بینی ارتباط آماری بسیار قوی داشتند.

پیشنهاد برای کاربرد نتایج

به دلیل عدم آگاهی مناسب از علائم SBS، عوارض آن هنوز ناشناخته باقی مانده است. بر اساس نتایج شیوع SBS در بین شرکت کنندگان در مطالعه آمار بالایی داشت. در بین عوامل شخصی مؤثر، جنسیت نقش بسزایی داشت. متغیرهای تهویه و آلرژی (متعلق به عوامل محیط داخلی) نیز با نشانه های SBS ارتباط آماری قوی داشتند. از آنجایی که جمعیت در مطالعه حاضر از شیوع بالایی از نشانه های SBS را تجربه کرده بودند، مطالعات مشابهی با جمعیت های وسیع تر و عوامل مؤثرتر در استان البرز به خصوص در زمان های اپیدمی برای ارزیابی بیشتر شیوع SBS در سایر محیط ها انجام شود.

محمدرضا حسینی

سندرم زجر تنفسی حاد (Acute respiratory distress syndrome) :

مقدمه:

سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) یک علت شایع نارسایی تنفسی در بیماران بدحال است و با شروع حاد ادم ریوی غیرکاردیوژنیک، هیپوکسمی و نیاز به تهویه مکانیکی تعریف می‌شود. این سندرم یک شروع حادِ هایپوکسمی و ادم ریوی دوطرفه است که منجر به افزایش بیش از حد نفوذپذیری مویرگهای اطرافِ آلوئول‌ها می‌شود.

در واقع مایع سریعتر و بیشتر از سرعت حذف شدنش، از عروق به سمت فضای خارج مویرگی، فیلتره می‌شود و در نهایت ادم ریه بوجود می‌آید، این موضوع بیشتر بخاطر نقص در نفوذ پذیری مویرگهای آلوئولی می‌باشد که التهابات و ترومای ریه می‌تواند از علل آن باشد.

مدیریت تا حد زیادی حمایت کننده است و بر تهویه مکانیکی محافظ و جلوگیری از اضافه بار مایع متمرکز است. بیماران مبتلا به هیپوکسمی شدید را می‌توان با استفاده کوتاه مدت زود هنگام از انسداد عصبی عضلانی، تهویه در موقعیت مستعد یا اکسیژن رسانی غشای خارج بدنی کنترل کرد همچنین استفاده از اکسید نیتریک استنشاقی به ندرت توصیه می‌شود.

اپیدمیولوژی:

شیوع ARDS بیش از تصور است. یک مطالعه در سال ۲۰۱۶ روی بیماران ۴۵۹ بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) در ۵۰ کشور مختلف، نشان داد ۱۰ درصد بیماران ICU و ۲۳ درصد بیماران تحت تهویه مکانیکی، دچار ARDS می‌شوند. حتی در بیمارانی که در آنها ARDS تدریجی درمان شده، مرگ و میر ۳۱ درصدی وجود داشته است!

بطور کلی مرگ و میر ناشی از ARDS نگران کننده است. مطالعات مشاهده ای mortality بالای ۳۰ درصد را نشان داده است. علل بیشتر این مرگ و میر، عفونت و نارسایی ارگان‌ها مختلف بدن (multiple organ failure) بوده است.

با اینکه عملکرد ریوی در بیشتر بیماران بهبود یافته، تقریباً به حالت نرمال برمی‌گردد، اما حدوداً نیمی از آنان تحت فشار اختلالات شناختی، ضعف عضلانی و گاهی عوارض روانی شدید پس از بیماری هستند.

ARDS معمولاً بعنوان یک شرایط بالینی شناخته می شود که علل و عوامل خیلی متفاوتی دارد، از این عوامل می توان به پنومونی باکتریال، سپسیس، دخانیات، overdose، پانکراتیت، بدخیمی ها و... اشاره کرد؛ اما شایعترین آنها پنومونی و سپسیس و آسیب ریش محتویات معده هستند. تروما و ترانسفوزیون خون، در میان ریسک فکتورها، سهم کمتری دارند.

ابتلای مکرر به نومونی باکتریائی و ویروسی، ریسک ابتلا به ARDS را بالا می برد. آنفلوآنزا و ویروس های نوظهور مانند کروناویروس نیز عامل دیگر شیوع پراکنده ARDS در جهان است. دانستن سایر بیماریهای همراه مانند پانکراتیت، برای شناخت ریسک های عفونت مهم است.

تشخیص:

با یک آزمایش تشخیصی واحد نمی توانیم ARDS را تشخیص داده یا رد کنیم. در واقع ARDS یک سندرم است نه یک پاتولوژی خاص! بنابراین در حال حاضر صرفاً با توجه به شرایط بالینی تشخیص داده می شود.

ARDS می تواند با بدتر شدن زجر تنفسی، هایپوکسمی و آنرمالی های دوطرفه ی رادیوگرافی قفسه سینه که ۷ روز یا کمتر از آن وجود داشته باشند و با نارسایی قلبی ارتباطی نداشته باشند؛ مشخص شود.

CTscan می تواند پارانشیم، ادم ریه، توده ها و ندولها و همچنین pleural effusion را به خوبی نشان دهد. در صورتی که تهیه CTscan در بیماران با هایپوکسمی شدید و افرادی که دوز بالای داروهای vasoactive دریافت کرده اند، سخت باشد. اولتراسونوگرافی ریوی نیز می تواند alveolar flooding را مشخص کند. این روش، دردسترس تر و ارزانتر بوده و خطر اشعه نیز بیمار را تهدید نمی کند با اینکه بیشتر دلایل بوجود آمدن ARDS، خود محدودشونده بود و بقیه نیز درمان خاصی ندارند، اما تشخیص زود هنگام و جلوگیری از عفونت و التهاب و کاهش حساسیت برای بیمار ضروریست .

با گرفتن history از بیمار می توان به اطلاعات ضروری مانند مدت زمان وقوع علائم تا کنون، چگونگی در معرض قرار گرفتن بیمار، وقوع عفونت اولیه پی برد.

اولین گام تشخیص ARDS این است که بیمار را از لحاظ ابتلا به نومونی و عفونت، بررسی کنیم؛ چرا که نومونی و سپسیس شایعترین علل زمینه ای بوجودآورنده ی ARDS هستند. کشت خون باید برای همه ی بیماران انجام شود؛ کشت خلط و لاواژ برونکوالوئولار و آسیب ریش نای نیز در صورت بی خطر بودن باید در نظر گرفته شوند.

لاواژ برونکوآلوئولار می تواند بعنوان روش تشخیصی سریع و جایگزین، با استفاده از شمارش افتراقی سلولها، نمونی ائوزینوفیلیک، پروتئینوز آلوئولار، یا خونریزی آلوئولی منتشر، بکار گرفته شود.

بیوپسی ریه در ARDS به این علت که در اکثر مواقع اطلاعات کافی در اختیار ما نمی گذارد، کاربردی ندارد، Transbronchial بیوپسی نیز می تواند توسط برونکوسکوپ انعطاف پذیر انجام شود اما ریسک خونریزی و نئومتوراکس دارد.

مراقبت های اولیه:

تهویه مکانیکی استاندارد، ARDS را درمان نمی کند اما می تواند بدن را از عوارض نارسایی تنفس نجات دهد. پوزیشن پرون هم کاربرد دارد. اکسیژن رسانی در پوزیشن پرون، بهبود میابد، مطالعات فیزیولوژیکی، علت این موضوع را با تعریف چند مکانیسم، مشخص کرده اند. یک مکانیسم تغییر توزیع تراکم در ریه ی ادماتوز و کاهش فشار تهویه ای بین بخش های ventral و caudal ریه است. یک مطالعه همچنین نشان داد که تهویه ی پرون بمدت ۱۷ ساعت در روز برای بیماران با ARDS متوسط تا شدید، آمار بقای آنان را بطور قابل توجهی افزایش داد.

کووید ۱۹ و ARDS:

بیماری تنفسی نوظهور مرتبط با ویروس کرونا که در دسامبر ۲۰۱۹ از ووهان چین آغاز شد، منجر به مرگ و میر بسیاری به دنبال سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) به نام بیماری کووید-۱۹ شد. یکی از مسائل چالش برانگیز در روند درمان این بیماران ARDS است.

در می ۲۰۲۱، ۱۶۰ میلیون نفر به کووید ۱۹ مبتلا بودند که از میان این آمار ۳,۳ میلیون مرگ و میر اتفاق افتاد. این همه گیری جهانی، ابتلا به ARDS ناشی از SARS_CoV2 را افزایش داد. گزارش های اولیه ویژگی های منحصربه فرد ARDS مرتبط با COVID-19 را برجسته می کنند. این گزارشات همچنین حاکی از شیوع بالای ترومبوز وریدی و اختلالات وریدی ناشی از covid است که نهایتا منجر به ARDS شده اند.

References

- 1- Acute Respiratory Distress Syndrome The Berlin Definition
- 2- Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial
- 3- Acute respiratory distress syndrome: Michael A. Matthay
- 4- Acute respiratory distress syndrome in COVID-19 Nahid Dadashzadeh
- 5- Acute respiratory distress syndrome: R Mac Sweeney

اتنا صادقی ترم ۵ اتاق عمل

نسترن جهانشاهی ترم ۵ علوم آزمایشگاهی



HIV

associated neurocognitive disorder

Article info

Abstract

Keywords:

Neurocognitive disorder

HIV associated dementia

CNS Complications

Disruption of neurocognitive functioning is one of the most frequent complications in patients infected with HIV nowadays. This is a common reason for consultation of HIV patients and it negatively affects their quality of life, treatment adherence and life span. Since the introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) the spectrum of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) has been radically changed with a significant reduction in dementia but with a high prevalence of asymptomatic and mild neurocognitive impairments. Currently, in clinical practice, patients with HIV are still admitted to the clinic for memory, concentration or planification problems even when virology is under control. These usually begin with subtle changes but it can lead to more severe forms of neurocognitive impairment. The aim of this review is to describe the different types of neurocognitive disorders, possible mechanisms of development, epidemiology.

Introduction

HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) are neurological disorders associated with HIV infection and AIDS. Disruption of neurocognitive functioning is one of the most frequent complications in patients infected with HIV nowadays. Human immunodeficiency virus (HIV)-associated neurocognitive disorder (HAND) is related to the effect of HIV and an inflammatory milieu on the central nervous system (CNS). This results in neuronal dysfunction and ultimately loss, leading over time to brain atrophy. HAD manifests as a subcortical dementia characterized by psychomotor slowing, changes in mood and anxiety levels and deficits in memory, abstraction, information processing, verbal fluency, decision-making, and attention. Surprisingly, deficits in olfaction are common in HAD. There is a predilection for subcortical structures, especially the basal ganglia and deep frontal white matter, resulting in cognitive deficits in those areas' respective domains. the brain regions most commonly damaged in HAD are the basal ganglia, deep white matter, hippocampus, and cerebral cortex. This was particularly true in the era before combined antiretroviral therapy (CART)

when high HIV viral loads and unchecked inflammation caused severe deficits, resulting in so-called acquired immune deficiency syndrome (AIDS) dementia. Prior to the widespread use of highly active antiretroviral therapy (HAART), 20–30% of individuals with advanced HIV infection displayed symptoms of the most severe HAND disorder, HIV-associated dementia. Since the widespread use of HAART, the incidence of HAD has dramatically decreased; however, as many as 40% of HIV-positive patients continue to suffer from HAND. Furthermore, although the incidence of HAD has decreased, its prevalence is actually increasing, due in part to the longer life expectancy for individuals with HIV and to patient resistance to HAART drugs.

As this collection of symptoms would suggest, Interestingly, rather than closely correlating with viral load in the central nervous system (CNS), clinical signs of HAD more closely associated with increased numbers of microglia, evidence of excitotoxins, and selective neuronal damage and loss. These findings suggest that, although HIV invasion into the brain may be a necessary initial step in HAD progression, other mechanisms more directly lead to the functional losses associated with this disease.

Methods

We searched PubMed library and Google Scholar for published literature using keywords “HIV” or “Neurocognitive disorder” or “CNS Complications” in the abstract or title since May 2020 until September 2023. Finally, we selected 3 articles after deletion of non-English literature and opinion articles.

Both cells types allow HIV replication concomitant with expression of neurotoxic molecules- thought to be the ones involved in the pathogenesis of HAND (eg. soluble immune mediators). Astrocytes may also harbour HIV and contribute to HIV-related brain disease through mechanisms of astrogliosis induced by local chemokines and cytokines leading to increased BBB permeability and consequently, monocyte and lymphocyte migration. Neurons are not productively infected.

Autopsy studies of AIDS patients with HAD shows characteristic white matter changes and demyelination, microglial nodules, multinucleated giant cells and perivascular infiltrates. A variety of proteins encoded by the viral genome were identified as neurotoxic agents, including gp120, the virus's envelope protein, and trans activator of transcription (Tat). Gp120 is necessary for infectivity, but also interacts with host cellular receptors to alter glutamate pathway signaling and induce cytokine production that can injure neurons and affect the activation state of microglia and astrocytes.

Tat protein which is produced by infected astrocytes has both neurotoxic and proinflammatory features. In several studies where Tat-expressing astrocytes were injected into the rat dentate gyrus it caused dendritic loss and neuronal cell death. Furthermore, it is known that the virus is not evenly distributed in the CNS. Different areas of the brain are more susceptible to HIV due to the presence of individual viral genetic conditions and characteristics of the host. The regions in which HIV is most prevalent are basal ganglia and the hippocampus, and to a lesser extent in the cortex and cerebellar grey matter of the mid-frontal cortex. These findings correspond with neuropsychological impairment of the fronto-subcortical-region and dysfunction, corresponding to frontal and subcortical areas. Patients infected with HIV frequently have co-morbid conditions that may contribute to or amplify the pathogenicity of HIV, thus having an important role in the development of neurocognitive impairment (e.g. drug abuse and alcohol or infection with viral co-pathogens such as hepatitis C virus).

Other factors that may contribute to HAND are the prolonged survival of HIV-infected patients, thereby extending the brain's exposure to HIV virions and proteins, the use of increasingly toxic combinations of poorly penetrating drugs in highly antiretroviral-experienced AIDS patients, and selection of more virulent HIV strains with higher replication rates and greater virulence in neural tissues. Eden and colleagues found that a substantial number of patients still show signs of macrophage/microglia activation even after 4 years of viral suppression with HAART. All these factors converge in producing damage to dendrites and synapses leading to the disruption of the highly integrated functioning of neural systems that is required to process information, leading to HIV-associated neurocognitive disorders.

3. Epidemiology

Since the introduction of cART in 1996, the incidence of HIV-associated diseases in the industrialised countries has decreased to the extent that the life expectancy of HIV-infected people is now close to that of non-infected individuals. The incidence of HAND was found to be less decreasing than that of the other AIDS-defining conditions, although the most severe forms of dementia are much rarer now. The prevalence of neurocognitive dysfunction caused by HIV itself (as opposed to opportunistic infections) increases over time after infection and is currently estimated at 20–50%. HAND is a treatable condition, and the treatment effect is larger in cART-naïve and more impaired, i.e., demented, patients. Several authors reported patients with suppressed plasma viraemia who developed chronic progressive and at times fluctuating cognitive dysfunction. One longitudinal study of cognitive dysfunction in asymptomatic HIV-infected individuals yielded stable cognitive performance over 5 years. Patients who were diagnosed and treated early after infection had a low prevalence of NCI. HIV patients, however, who started their cART late, i.e., with a low CD4 cell count, and were observed over several years were found to be cognitively somewhat more impaired than HIV-negative individuals. Longitudinal cohort observations found that many patients with asymptomatic neurocognitive impairment (ANI), even with suppressed plasma viral load, eventually developed symptomatic NCI. Although the widespread use of cART has led to a marked decrease in the number of patients with more severe manifestation of HAND, less severe NCI remains frequently being observed in clinical practice, and these manifestations now occur earlier during the course of HIV infection.

HAND is associated with shortened survival. In patients with a known time point of the primary HIV infection, an early decrease of CD4 cell count and high initial plasma viraemia were found to predict NCI. Patients in whom the primary HIV infection is clinically manifest have an earlier onset and a more rapid course of NCI.

In 2015, 29,747 people were newly diagnosed with HIV in the European Union and European Economic Area, with a rate of 6.3 per 100,000 (<http://ECDC.europa.eu>; accessed March 2017).

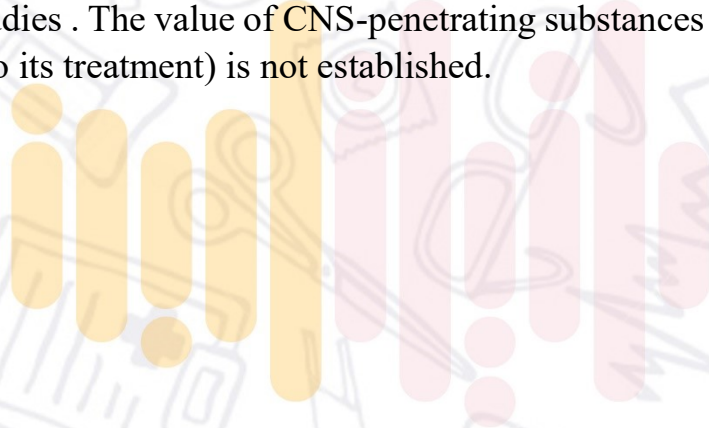
The mean age of people living with HIV is increasing. The highest prevalence is now in the age group around 50 years. This implies that the differential diagnosis of NCI of HIV-infected patients needs to encompass virus-independent and age-associated diseases. The odds of developing HAND increase with rising age.

4. Treatment

With the assumption that the HIV infection of the brain is the necessary prerequisite for the development of HAND, the mainstay of a causal treatment is the suppression of virus replication in the brain. In treatment-naïve patients, various studies employing different methodologies have demonstrated this to be an achievable goal. cART leads to a lower virus load in the brain parenchyma as well as in the CSF, there is improvement of electrophysiologic parameters and, finally, a randomised clinical study has demonstrated improved cognitive function . Notable improvement starts some 4–8 months after start of treatment . The degree of clinical improvement is higher in more severely affected patients, and it corresponds to the increase of CD4-lymphocytes

5. prevention

For the prevention of HAND, an early start of cART might be beneficial, although there are no randomised studies . The value of CNS-penetrating substances for the prevention of HAND (as opposed to its treatment) is not established.

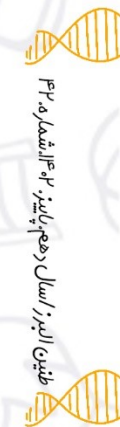


Conclusions

- The prevalence of HIV infection and the age of the infected population are rising.
- HAND is a subcortical type of cognitive disease with psychomotor slowing as the most salient feature.
- The differentiation from other types of cognitive disorders becomes ever more important.
- The diagnosis of HAND is made on clinical grounds. Ancillary diagnostics steps are done to exclude differential diagnoses.
- HIV patients should be regularly screened for neurocognitive dysfunction.
- For treatment of HAND, CNS-penetrating substances should be considered.

References

1. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, Clifford DB, Cinque P, Epstein LG, Goodkin K, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders.
2. Ances BM, Hoare J. Perinatal HIV in the brain: Mission incomplete despite combination antiretroviral therapy.
3. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Jr, Woods SP, Ake C, Vaida F, Ellis RJ, Letendre SL, Marcotte TD, Atkinson JH, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*. 2010;75:2087–2096. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Su T, Schouten J, Geurtsen GJ, Wit FW, Stolte IG, Prins M, Portegies P, Caan MW, Reiss P, Majoie CB, et al. Multivariate normative comparison, a novel method for more reliably detecting cognitive impairment in HIV infection. *AIDS*. 2015;29:547–557. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Schouten J, Su T, Wit FW, Kootstra NA, Caan MW, Geurtsen GJ, Schmand BA, Stolte IG, Prins M, Majoie CB, et al. Determinants of reduced cognitive performance in HIV-1-infected middle-aged men on combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2016;30:1027–1038. Excellent study of HAND in treated subjects with good control group. Suggests 17% of HIV men have cognitive dysfunction with risks including HIV-associated factors as well as cardiovascular factors, cannabis use and depressive symptoms. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]



6. Heaton RK, Franklin DR, Jr, Deutsch R, Letendre S, Ellis RJ, Casaletto K, Marquine MJ, Woods SP, Vaida F, Atkinson JH, et al. Neurocognitive change in the era of HIV combination antiretroviral therapy: the longitudinal CHARTER study. *Clin Infect Dis*. 2015;60:473–480. Large study with longitudinal analysis demonstrating dynamics of HAND. Sixty percent were stable, while 22% declined and 16% improved. Change in cognition appears multifactorial with HIV disease, its treatment and comorbid conditions contributing. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Sacktor N, Skolasky RL, Seaberg E, Munro C, Becker JT, Martin E, Ragin A, Levine A, Miller E. Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology*. 2016;86:334–340. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Hellmuth J, Fletcher JL, Valcour V, Kroon E, Ananworanich J, Intasan J, Lerdlum S, Narvid J, Pothisri M, Allen I, et al. Neurologic signs and symptoms frequently manifest in acute HIV infection. *Neurology*. 2016;87:148–154. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Gega A, Kozal MJ, Chiarella J, Lee E, Peterson J, Hecht FM, Liegler T, St John EP, Simen BB, Price RW, et al. Deep sequencing of HIV-1 variants from paired plasma and cerebrospinal fluid during primary HIV infection. *J Virus Erad*. 2015;1:264–268. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Peluso MJ, Valcour V, Ananworanich J, Sithinamsuwan P, Chalermchai T, Fletcher JL, Lerdlum S, Chomchey N, Slike B, Sailasuta N, et al. Absence of Cerebrospinal Fluid Signs of Neuronal Injury Before and After Immediate Antiretroviral Therapy in Acute HIV Infection. *J Infect Dis*. 2015;212:1759–1767. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Robertson K, Jiang H, Evans SR, Marra CM, Berzins B, Hakim J, Sacktor N, Silva MT, Campbell TB, Nair A, et al. International neurocognitive normative study: neurocognitive comparison data in diverse resource-limited settings: AIDS Clinical Trials Group A5271. *J Neurovirol*. 2016;22:472–478. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Troncoso FT, Conterno Lde O. Prevalence of neurocognitive disorders and depression in a Brazilian HIV population. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48:390–398. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Dang C, Wei B, Long J, Zhou M, Han X, Zhao T. Validity of the International HIV Dementia Scale as assessed in a socioeconomically underdeveloped region of Southern China: assessing the influence of educational attainment. *Int J Infect Dis*. 2015;33:56–61. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

14. Janssen MA, Bosch M, Koopmans PP, Kessels RP. Validity of the Montreal Cognitive Assessment and the HIV Dementia Scale in the assessment of cognitive impairment in HIV-1 infected patients. *J Neurovirol*. 2015;21:383–390. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

15** Joska JA, Witten J, Thomas KG, Robertson C, Casson-Crook M, Roosa H, Creighton J, Lyons J, McArthur J, Sacktor NC. A Comparison of Five Brief Screening Tools for HIV-Associated Neurocognitive Disorders in the USA and South Africa. *AIDS Behav*. 2016;20:1621–1631. Describes and compares short tests for use in detection of HAND. No tool was adequate in screening for HAND, while several test or combinations were useful for HIV Associated Dementia. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

16. Doyle KL, Weber E, Morgan EE, Loft S, Cushman C, Villalobos J, Johnston E, Woods SP, Group HIVNRP Habitual prospective memory in HIV disease. *Neuropsychology*. 2015;29:909–918. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

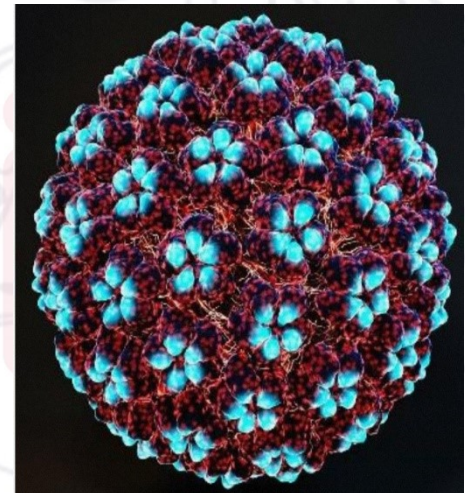
17. Obermeit LC, Beltran J, Casaletto KB, Franklin DR, Letendre S, Ellis R, Fennema-Notestine C, Vaida F, Collier AC, Marra CM, et al. Evaluating the accuracy of self-report for the diagnosis of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND): defining “symptomatic” versus “asymptomatic” HAND. *J Neurovirol*. 2016

نویسندگان: آرمان جلیلی / آریین عظیمی ترم ۳ علوم آزمایشگاهی

HPV INFECTION

Human papillomaviruses (HPVs) belong to the family Papillomaviridae. Papillomaviruses are a family of DNA viruses that infect the epithelium and mucosae and have a double-stranded, circular genome. It is the most common sexually transmitted disease, in males and females worldwide [1]. Approximately 4% of all cancers are associated with HPV. HPV infection is the major cause of cervical cancer and genital warts. Genital HPV infections have a peak prevalence between ages 18 and 30. Most of these infections clear spontaneously, but in 10–20% of women, these infections remain persistent and are at risk of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) [2]

Scientists have identified over 200 subtypes of HPV, which are broadly categorized into high-risk and low-risk types. LR-HPV (low risk HPV) usually causes subclinical infections or benign papillomas. Two of high-risk HPV (HR-HPV) type 16 and 18, are responsible for the majority of HPV-related cancers, including cervical, anal, penile, and oropharyngeal cancers. [1] High-risk HPV reside in the E6 and E7 genes, which if inappropriately expressed in dividing cells deregulate cell division and differentiation.



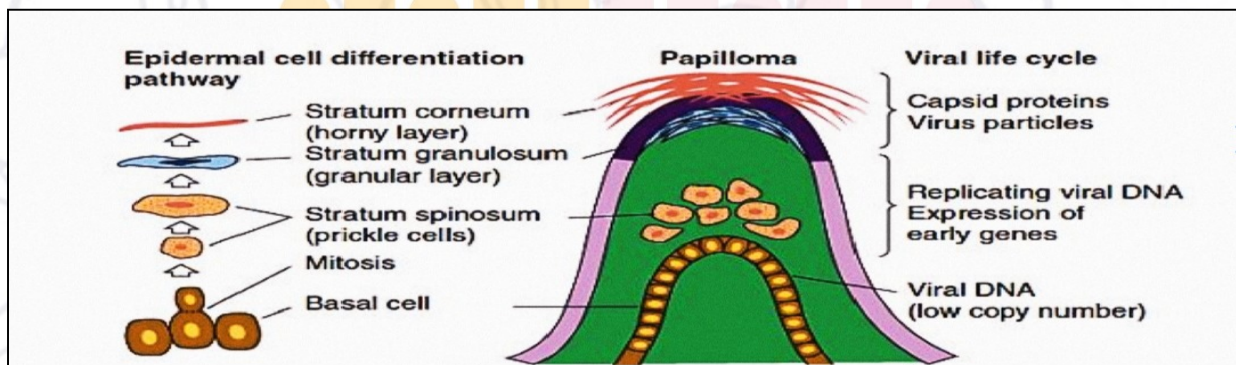
Pathogenesis

Virus characteristics

HPVs are a group of viruses with marked species-specificity and are capable of producing subclinical infections, of long evolution with low viral replication; clinical infections, through the evasion of the host's immune mechanisms; in addition, they participate in the process of carcinogenesis of tumors. HPV measures approximately 50 nm in diameter and has a non-enveloped capsid with icosahedral symmetry; its DNA consists of a double helix with a genome. The viral capsid consists of L1 protein and L2 protein. It infects fish, reptiles, birds and, mainly, mammals. [4]

Viral infection

HPV infection occurs when viral particles reach exposed basal cells, usually by microtrauma in the epithelium. The places where the infection appears to be facilitated are: transition epithelium in the uterine cervix and anal region, specialized epithelia of the salivary glands of the oral cavity and tonsillar crypts of the oropharynx, hair follicles, eccrine and apocrine glands, in addition to the epidermis. The virus binds to the heparan sulfate proteoglycans of the basal cells and exposed basement membrane, which serves as a primary receptor. This binding happens with the L1 protein, which induces changes in the viral capsid that bind it to another receptor, not yet identified. The internalization of the capsid, can take two to four hours. The entry of the viral genome into the nucleus is mediated by the L2 protein. Thereafter, infection begins by viral genome transcription. The viral replication cycle has three phases: an initial amplification of DNA, with the participation of proteins E1 and E2; a phase of maintenance of viral replication that occurs in the proliferating infected cells; and a phase of genome amplification and formation of new viruses that occurs when the cells complete their differentiation. The maintenance phase can last for months or years. Viral capsid proteins encapsidize viral DNA to form viral particles that are released as epithelial cells are detached. HPV, in general, completes its life cycle in epithelial cells; does not produce viremia, cell lysis, or inflammation; and remains protected from the immune system through mechanisms of evasion of the innate immune response, in addition to delaying the adaptive immune responses. As a rule, this



phenomenon is correlated with persistent HPV infections and an increased chance of progression to neoplasms.[4]

Keratinocytes are sentinel cells of the immune system and can initiate a response to viral pathogens. Proteins E6 and E7 from HR-HPV (16, 18, and 31) interfere in this response. HPV infection does not activate or recruit Langerhans cells, antigen-presenting cells present in the squamous epithelium. They do not respond to the HPV capsid, unlike dermal dendritic cells, which are able to initiate an immune response to the viral L1 protein. Consequently, an antigen specific immune response does not occur. Initial infections of some types of HPV can be controlled by innate immunity, while clinically evident lesions require a local immune response involving CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes and T helper 1 CD4⁺, which produce interleukin 2 (IL-2) and interferon-gamma (IFN- α) and recognize the viral proteins E6, E7, and E2.

The complete elimination of the virus may not take place, leading to its latency. HPV reactivation is often observed in immunosuppressed transplant patients and HIV patients. [4]

Clinical manifestations

Both in females and males, HPV infection is usually transient, and the associated lesions have a high remission rate. However, persistent HPV infection with HR subtypes is associated with invasive carcinomas, especially among women and immunocompromised patients.[1] The different clinical manifestations vary according to the type of HPV involved in the infection, the anatomical site of virus predilection, and the host's immune response.[4]

HPV infection and related disease

diseases including common dermatologic conditions seen at clinics as well as the condition of a public health problem as a sexually transmitted infection.[4]

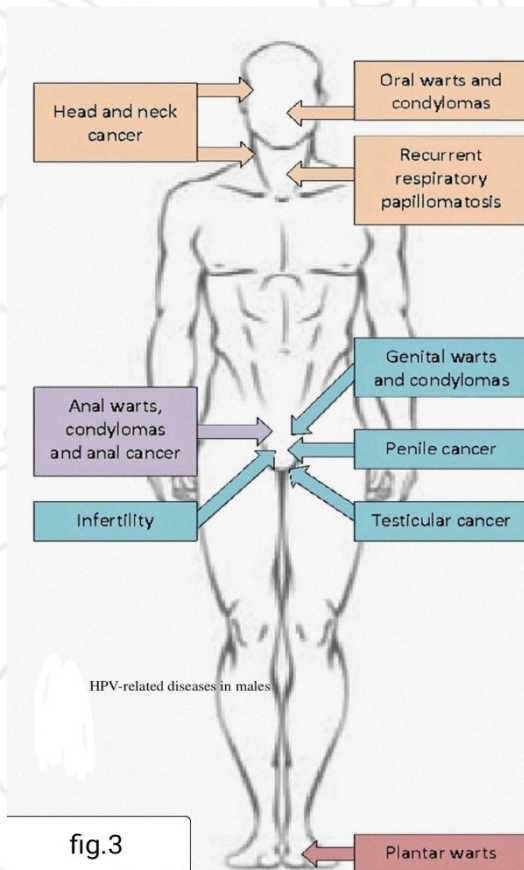
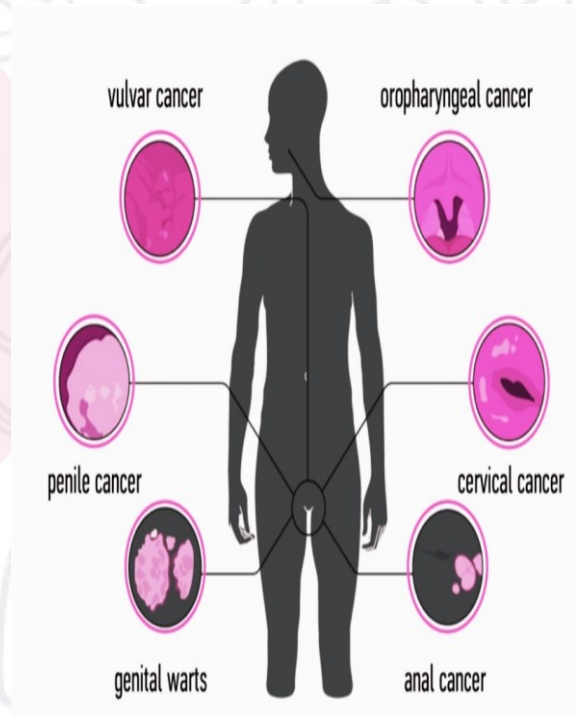


fig.3

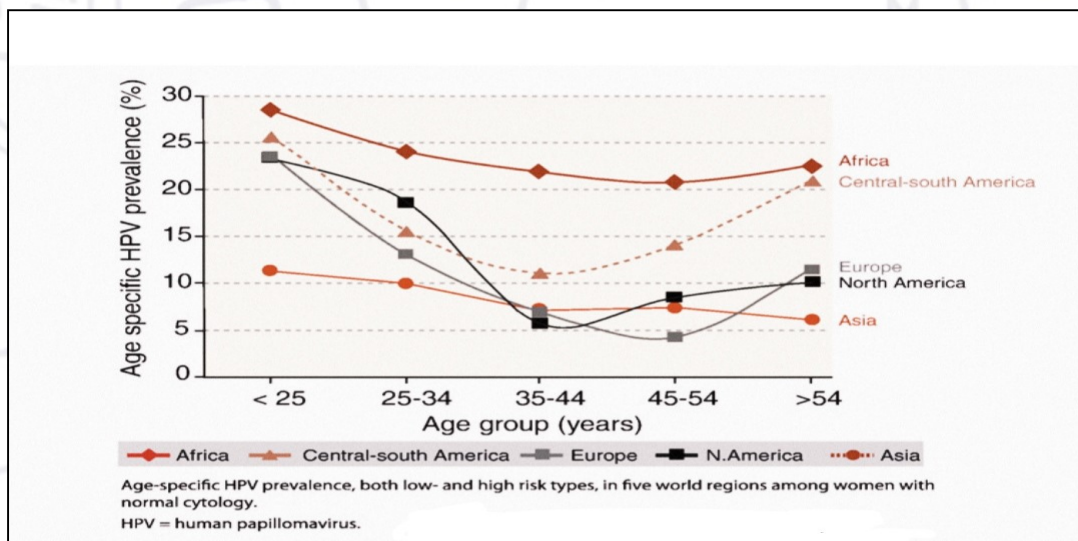


Transmission

The primary route of genital HPV infection is sexual intercourse, both vaginal and anal transmission requires skin-skin contact and penetration of the vagina or anus is not a prerequisite. [2]

Epidemiology

There is a significant geographical variation on cervical infection rates and subsequent carcinoma cases worldwide. The higher rates are noted in South America and in sub-Saharan Africa, which highlights the need for improving education and access to screening and prevention programmes in these areas.[3] It is clear that infection with high-risk HPV types precedes the development of CIN2/3. HPV 16 is the commonest HPV type detected in ICC (55%), followed by HPV 18 (12.8%), and together these two types cause 70% or more of ICC irrespective of geographical locale [2] At a given point in time, 10.2% of women with normal cervical cytology are positive for HPV DNA in their cervix, although there are geographical differences in prevalence. The pattern of infection, is consistent with peak rates in young (b25 years old) women, a rapid fall in the 30s and 40s, and a slight rise in the postmenopausal age groups. [2]



Diagnosis

Warts are usually a clinical diagnosis due to the characteristic macroscopic appearance, but biopsy should be performed in case of uncertainty. Patients should also be tested for HPV and other sexually transmitted infections, including HIV. polymerase chain reaction (PCR), liquid-based cytology [3].

Prevention and Treatment

It has been reported that the majority of HPV-related cancers are preventable through HPV vaccine, when administered before exposure. Currently, there are 3 different HPV vaccines that have been, or are currently being used to prevent HPV-related cancers worldwide: the bivalent HPV vaccine (Cervarix, by GlaxoSmithKline), the quadrivalent HPV (4vHPV) vaccine (Gardasil by Merck) and the nonavalent HPV (9vHPV) vaccine (Gardasil-9 by Merck). Actually, 9vHPV—protecting against HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58—is routinely recommended to both males and females from ages 9 to 45 years of age to help prevent dysplastic lesions caused by human papillomavirus [1]

References:

- 1.HPV-related diseases in male patients: an underestimated conundrum**
- 2.Pathology and epidemiology of HPV infection in females**
- 3.Current trends in the management and prevention of human papillomavirus (HPV) infection**
- 4.Update on human papilloma virus - part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum**

لیلا اصغری ، علوم آزمایشگاهی ترم ۵



Diagnosis of mucormycosis

Keywords

mucormycosis

Diagnosis

Mucolares

Treatment

1-Abstract

Mucormycosis is an angioinvasive fungal infection, due to fungi of the order Mucorales. Its incidence cannot be measured exactly, since there are few population-based studies, but multiple studies have shown that it is increasing.(1)

Classical diagnostic methods comprise histology/microscopy as well as culture and are still the gold standard. Newer molecular methods are evolving quickly and display great potential in early diagnosis, although standardization is still missing. Among them, quantitative PCR assays with or without melt curve analysis are most widely used to detect fungal DNA in clinical samples. Depending on the respective assay, sequencing of the resulting PCR product can be necessary for genus or even species identification. Further, DNA-based methods include microarrays and PCR-ESI-MS. However, general laboratory standards are still in development, meaning that molecular methods are currently limited to add-on analytics to culture and microscopy.(2)

2-Introduction

Mucormycosis is an angioinvasive fungal infection due to fungi of the order Mucorales. Depending on the clinical presentation it is classified as rhinocerebral, pulmonary, cutaneous, gastrointestinal, disseminated or other, which includes uncommon rare forms, such as endocarditis, osteomyelitis, peritonitis, renal, etc.(3)

Although considered an uncommon disease, mucormycosis is classified as an emerging infection by the National Institutes of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) that is often misdiagnosed due to the lack of a reliable diagnostic assay.(4)

Mucormycosis is the third most common fungal infection in patients with hematologic malignancies. Among all Mucorales, *Rhizopus* spp. are responsible for almost 70% of all cases of mucormycosis, with the *Mucor* and *Lichtheimia* species being the next most common.(5)

Conventional methods such as microscopy and culture remain the gold standard but may lack sensitivity, in addition, cultures may take a long time to yield a positive result. In this context, the development of alternative culture-independent methods, which are based on the detection of genetic material, has been pursued by many researchers in the last decades. This review aims to give a comprehensive overview of current investigational and commercial molecular assays and to discuss the potential, limitations, and perspectives in this rapidly evolving field(6)

It is therefore essential to be able to make a rapid and accurate diagnosis of this infection.(7)

The epidemiology of mucormycosis is evolving as new immunomodulating agents are used in the treatment of cancer and autoimmune diseases, and as the modern diagnostic tools lead to the identification of previously uncommon genera/species such as the *Apophysomyces* or *Saksenaea* complex.(8)

Treatment includes antifungal agents in combination with surgical intervention. The only new agent with activity against Mucorales is isavuconazole, but it does not seem to offer significant advantages over historical first line therapy of amphotericin B-based drugs or posaconazole.(9)

3-Epidemiology

For example, *Rhizopus* spp. (34%), *Mucor* spp. (19%), and *Lichtheimia* spp. (19%) were most commonly identified in patients with mucormycosis in Europe. In India, although *Rhizopus* species are the most common cause of the disease, *Apophysomyces elegans*, *A. variabilis* and *Rhizopus homothallicus* are emerging species and uncommon agents such as *Mucor irregularis* and *Thamnostylum lucknowense* are also being reported(10)

Infections by Mucorales are typically rapidly progressive. However, an emerging opportunistic fungus, *Mucor irregularis* (formerly *Rhizomucor variabilis* var. *variabilis*) initially reported in farmers from China, is the cause of an infection with a completely different epidemiology and clinical presentation(11)

4-Diagnosis

The prerequisites for the diagnosis of mucormycosis are a high index of suspicion, recognition of host factors, and prompt assessment of clinical manifestations. Diplopia in a patient with diabetes or pleuritic pain in a neutropenic host may be a sign of this infection and should lead to the prompt use of imaging modalities and subsequent acquisition of samples for testing by histology, microbiology, and advanced molecular methods

the most common clinical presentations of Mucorales infection are rhinocerebral, pulmonary, soft tissue, and disseminated disease; however, virtually any organ can be affected

Another emerging imaging technique, which may eventually aid in the diagnosis and management of mucormycosis is the positron emission tomography-computed tomography (PET/CT) with [18F]-fluorodeoxyglucose (FDG)(12)

Microscopy of primarily sterile body specimens is an important tool in the diagnosis of invasive fungal infections, as positivity provides proof of an infection. Bronchoalveolar-lavage fluids and sinus tissue must be handled as sterile specimens.

5-Serology

Enzyme-linked immunosorbent assays, immunoblots, and immunodiffusion tests have been evaluated with variable success. Mucorales specific T cells were detected by an enzyme-linked immunospot (ELISpot) assay in three hematological patients who developed invasive mucormycosis. None of the controls had Mucorales-specific T cells. The use of such specific T cells as surrogate diagnostic markers will be the subject of further studies.(20)

6-Treatment

Rapid correction of metabolic abnormalities is mandatory in patients with uncontrolled diabetes and suspected of mucormycosis. In this respect, experimental evidence suggests that the use of sodium bicarbonate (with insulin) to reverse ketoacidosis, regardless of whether acidosis is mild or severe might be associated with better outcome with the disease due to reversal of the ability of Mucorales to invade host tissues(21)

Mucoraceous fungi are resistant to most antifungals *in vitro*, including voriconazole. Amphotericin B is the most active drug, except for some *Cunninghamella* and *Apophysomyces* isolates. Posaconazole and isavuconazole are also active while itraconazole and terbinafine show some activity against certain strains(22)

7-Conclusions

Epidemiology of mucormycosis is evolving. In light of new evidence, diabetes mellitus remains the main underlying disease globally. As diabetes is rising, especially in low and middle-income countries, a rise in mucormycosis cases is expected and this should be alarming. In developed countries, the most common underlying diseases are hematological malignancies, with acute myeloid leukemia the most frequent. IVDU is the main risk factor for isolated cerebral mucormycosis, and post-pulmonary tuberculosis and chronic kidney disease are emerging risk factors in developing countries. New emerging species include *Rhizopus homothallicus*, *Thamnostylum lucknowense*, *Mucor irregularis* and *Saksenaea erythrospora*(23)

The molecular diagnosis of mucormycosis has improved the management of mucormycosis by the better identification of cultured isolates, but also by direct identification on clinical tissue samples. More recently, the early detection of circulating Mucorales DNA has been shown to be a major advance in the management of mucormycosis: the Mucorales qPCR performed on serum or plasma is a non-invasive technique that can be performed in all patients(24)

8-References

- 1-Skiada, A., et al. (2020). "Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: an update." *Journal of fungi* 6(4): 265.
- 2-Lackner, N., et al. (2021). "Microbiological and molecular diagnosis of mucormycosis: from old to new." *Microorganisms* 9(7): 1518.
- 3-Skiada, A., et al. (2020). "Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: an update." *Journal of fungi* 6(4): 265.
- 4-Baldin, C., et al. (2018). "PCR-based approach targeting mucorales-specific gene family for diagnosis of mucormycosis." *Journal of clinical microbiology* 56(10): 10.1128/jcm. 00746-00718.
- 5-Baldin, C., et al. (2018). "PCR-based approach targeting mucorales-specific gene family for diagnosis of mucormycosis." *Journal of clinical microbiology* 56(10): 10.1128/jcm. 00746-00718.
- 6-Lackner, N., et al. (2021). "Microbiological and molecular diagnosis of mucormycosis: from old to new." *Microorganisms* 9(7): 1518.
- 7-Dannaoui, E. (2022). "Recent developments in the diagnosis of mucormycosis." *Journal of fungi* 8(5): 457.
- 8-Skiada, A., et al. (2020). "Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: an update." *Journal of fungi* 6(4): 265.
- 9-Skiada, A., et al. (2018). "Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis." *Medical mycology* 56(suppl_1): S93-S101.
- 10-Skiada, A., et al. (2018). "Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis." *Medical mycology* 56(suppl_1): S93-S101.
- 11- Skiada, A., et al. (2018). "Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis." *Medical mycology* 56(suppl_1): S93-S101.
- 12-Skiada, A., et al. (2018). "Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis." *Medical mycology* 56(suppl_1): S93-S101.
- 13-Lackner, N., et al. (2021). "Microbiological and molecular diagnosis of mucormycosis: from old to new." *Microorganisms* 9(7): 1518.
- 14-Skiada, A., et al. (2020). "Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: an update." *Journal of fungi* 6(4): 265.
- 15- Skiada, A., et al. (2020). "Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: an update." *Journal of fungi* 6(4): 265.
- 16- Skiada, A., et al. (2018). "Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis." *Medical mycology* 56(suppl_1): S93-S101.
- 17-Skiada, A., et al. (2020). "Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: an update." *Journal of fungi* 6(4): 265.
- 18- Skiada, A., et al. (2020). "Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: an update." *Journal of fungi* 6(4): 265.
- 19- Skiada, A., et al. (2020). "Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: an update." *Journal of fungi* 6(4): 265.
- 20- Skiada, A., et al. (2018). "Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis." *Medical mycology* 56(suppl_1): S93-S101.
- 21- Skiada, A., et al. (2018). "Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis." *Medical mycology* 56(suppl_1): S93-S101.
- 22- Skiada, A., et al. (2018). "Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis." *Medical mycology* 56(suppl_1): S93-S101.
- 23- Skiada, A., et al. (2020). "Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: an update." *Journal of fungi* 6(4): 265.
- 24- Millon, L., et al. (2019). "Molecular strategies to diagnose mucormycosis." *Journal of fungi* 5(1): 24.

NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS IN ASTHMA

Abstract

Asthma is a common chronic respiratory disease that affects millions of people worldwide. Bronchial asthma involves a variety of cells, including airway inflammatory cells, structural cells, and neutrophils, which have gained more attention because they secrete substances that play an important role in the occurrence and development of asthma. Neutrophil extracellular traps (NETs) are mesh-like structures composed of DNA, histones, and non-histone molecules that can be secreted from neutrophils. NETs can enrich anti-bacterial substances and limit pathogen migration, thus having a protective effect in case of inflammation. However, despite of their anti-inflammatory properties, NETs have been shown to trigger allergic asthma and worsen asthma progression. Here, I give you some points of the roles of NETs in asthma.

Keywords: Asthma, Neutrophil extracellular traps

Introduction

Neutrophils are an essential component of the host response against invading pathogens, thought to be the first line of defense in the innate immune system against infection and constitute approximately 70% of the leukocytes in the peripheral blood. About 50–100 billion neutrophils are generated in the bone marrow, and one billion are released into the circulation. In response to inflammatory stimuli, neutrophils migrate from the circulating blood to infected tissues, where they can efficiently bind, engulf, and inactivate pathogens through phagocytosis, degranulation, and the release of neutrophil extracellular traps (NETs).

The formation of NETs is a recently discovered mechanism of host defense against invading pathogens. When an organism becomes infected or stimulated to induce inflammation, neutrophils are activated and release NETs. These NETs are composed of granules and nuclear constituents that disarm and kill pathogens extracellularly through a series of activated signaling pathways.

NET formation can be achieved through a cell-death process, termed NETosis, or in association with the release of DNA from viable neutrophils. Bronchial asthma is a heterogeneous chronic inflammatory disease with a broad spectrum of severity. More than 300 million people globally suffer from asthma with up to 10% of all patients having severe asthma.

Bronchial asthma involves a variety of cells, including airway inflammatory cells, structural cells, and neutrophils, which have gained more attention because they secrete substances that play an important role in the occurrence and development of asthma.

Multiple studies have indicated that there are a large amount of NETs in the airways of asthmatics and COPD patients, NETs can engulf and kill invading pathogens in the host. IN the following ,I decide to explain the connection between NETs and asthma.

Nets and Asthma

Asthma is a chronic heterogeneous airway inflammatory disease that affects approximately 300 million people worldwide. Asthma is characterized by airway inflammation, reversible airflow obstruction, and airway hyperresponsiveness. Asthma symptoms include recurrent wheezing, coughing, and shortness of breath.

According to the Chinese Asthma Guideline 2020, asthma can be classified into mild, moderate, and severe asthma. Based on the treatment response, asthma can also be categorized as glucocorticoid sensitive or insensitive. Previous studies have shown that asthma is mainly driven by Th2 cells secreting IL-4, IL-5, and IL-13, leading to airway eosinophil inflammation. With further research, however, it has been found that asthma can be caused by airway neutrophilic inflammation, especially in acute, severe, and glucocorticoid insensitive asthma. This classification is based on the proportion of eosinophils and neutrophils in induced sputum. In summary, asthma is classified into either eosinophilic, neutrophilic, mixed granulocytic, or paucigranulocytic according to the type of infiltrating cell in the induced sputum.

Role of NETs in Early Asthma

Neutrophils and its secretion, NETs, play a vital role in the pathogenesis of asthma. Jancar et al. pointed out that after ovalbumin (OVA) stimulation in mice, neutrophils in the bronchial alveolar lavage fluid (BALF) increased at 6 h, peaked at 12 h, and then decreased, while eosinophils increased at 18 h. Toussaint et al. showed that neutrophils increased significantly on the first day and NETs formed after rhinovirus (RSV) stimulation in a murine asthma model, involved in immune responses and asthma pathology, but there was no significant change in eosinophils. A more recent study has shown that in an LPS- and house dust mite (HDM)-induced asthma model, a population of neutrophils that specifically expresses CXCR4 were recruited early in the airway response, which release NETs. NETs derived from CXCR4 neutrophils were also needed to mediate allergic asthma triggered by infection with influenza virus or exposure to ozone. In addition, studies showed that neutrophils increased more earlier at 3 h after an initial OVA stimulation releasing of neutrophil elastase—a major component of NETs, while eosinophils began to rise at 24 h. Weng et al. further investigated the role of macrophages in the inflammatory response. They showed that macrophages could induce neutrophil infiltration by producing chemokines following allergen stimulation. These studies suggest that neutrophils are involved in early asthma, while eosinophils play a role in late asthma responses.

Pham et al. showed that NETs formation peaked on the second day post-Sendai virus infection and that NETs played a crucial role in the early immune response by recruiting and activating leukocytes such as CD4 + and CD8 + T cells and increasing TNF- α , IL-6, and pathogenesis of asthma through increased TNF- α aggravates AHR as well as recruits inflammatory cells with a positive feedback. This effect was confirmed by other researchers

Marichal et al. showed that NETs can promote the presentation of antigen by DCs and induce a Th2 inflammatory response in asthma mice model induced by LPS-HDM, as evidenced by increased secretion of Th2 cytokines, eosinophil infiltration, mucus hypersecretion, and airway hyperresponsiveness. These results indicate that the early infiltration of neutrophils and the formation of NETs are involved in the early stage of asthma.



Role of NETs in Asthma Progression

The role of NETs in asthma progression has been debated. The neutrophil population has been shown to increase in induced sputum or BALF samples from patients with severe asthma, acute exacerbation of asthma, and persistent asthma. In children with acute asthma, the level of NETs in the peripheral blood were also increased. Extracellular DNA (eDNA), a main component of NETs, was detected at a higher level in sputum samples from those with severe asthma compared to those with mild/moderate asthma.

However, as shown in another study, NETs increased in the circulation but not in the BALF. Neutrophils and NETs were not shown to increase after inhalation of allergens in airway biopsy specimens, and the effects on NETs in the peripheral blood remain unclear. We suspect BALF may not well represent airway NETs levels than sputum, and circulating NETs levels, which reflect neutrophil activation, could become another useful marker of asthma severity and poor control. However, to what degree NETs levels in the peripheral blood or airway change in severe asthma and acute exacerbation asthma remain unknown, as do the factors that are involved in NETs fluctuation. Thus, further clinical research is needed to understand the role of NETs in asthma progression.

The exact mechanism underlying asthma progression has not been clarified, but evidence suggests that airway epithelium disruption is a primary cause. Virus, other microorganisms, and allergen stimulation will make increased neutrophil recruitment. Neutrophil can produce NETs by vital NETosis through directly microbial stimulation or suicidal NETosis with elevated IL-8 secreted by leukocytes. Increased NETs can disrupt bronchial.

Conclusion

To date, since their discovery, there has been substantial research progress regarding the antibacterial properties of NETs, and it has been widely accepted that NETs play an essential role in trapping and killing microbes to prevent microbial dissemination. However, growing evidence demonstrates that the formation of these extracellular structures contributes to the pathogenesis of several diseases systemic lupus erythematosus, CF, and thrombosis. In particular, studying the role of NETs in asthma and COPD has become an area of growing interest. Existing researches indicated that there is a substantial level of NETs present in the airways of asthmatics and COPD patients. In addition, it appears that NETs are beneficial to fighting infection in the presence of chronic inflammatory airway diseases, and fine tuning of NET formation throughout the course of the above diseases is the goal for the development of novel NET targeted therapies of infected

patients. The excessive NETs in the airways or lung tissue can cause varying degrees of damage to the lung, resulting in impaired pulmonary function and the acceleration of disease progression. The severity of these patients' condition is positively correlated with the level of NETs in the airways. Thus, inhibiting NET formation is an attractive strategy for preventing the deleterious effects of NETs or their components in patients with asthma or COPD. It is uncertain whether regulating neutrophil activation or directly targeting NETs can inhibit the occurrence and development of disease in such patients; however, we hope to provide new potential therapeutic targets and customize treatment for chronic inflammatory airway diseases in the future. This can be achieved by increasing our understanding of the molecular mechanisms behind NET formation, elucidating the regulation of NETosis and investigating the function of these processes in chronic inflammatory airway diseases.

References

1. Camicia G, Pozner R, de Larrañaga G. Neutrophil extracellular traps in sepsis. *Shock* 2014;42:286-94. doi: 10.1097/SHK.0000000000000221.
2. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004;303:1532-5. doi: 10.1126/science.1092385.
3. Porto, B.N., and R.T. Stein. 2016. Neutrophil extracellular traps in pulmonary diseases: Too much of a good thing? *Frontiers in immunology* 7: 311.
4. Zhu, C., L. Xia, F. Li, et al. 2018. mTOR complexes differentially orchestrates eosinophil development in allergy. *Scientific reports* 8: 6883.
5. Bateman, E.D., S.S. Hurd, P.J. Barnes, et al. 2008. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *The European respiratory journal* 31: 143–178.
6. Kim, H.Y., R.H. DeKruyff, and D.T. Umetsu. 2010. The many paths to asthma: Phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nature immunology* 11: 577–584.
7. Choy, D.F., K.M. Hart, L.A. Borthwick, et al. 2015. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Science translational medicine* 7: 301ra129.
8. Douwes, J., P. Gibson, J. Pekkanen, et al. 2002. Non-eosinophilic asthma: Importance and possible mechanisms. *Thorax* 57: 643–648.
9. Fernandes, P.D., R.G. Landgraf, L.R. Britto, et al. 2007. Production of nitric oxide by airways neutrophils in the initial phase of murine asthma. *International immunopharmacology* 7: 96–102.
10. Toussaint, M., D.J. Jackson, D. Swieboda, et al. 2017. Host DNA released by NETosis promotes rhinovirus-induced type-2 allergic asthma exacerbation. *Nature medicine* 23: 681–691.
11. Weng Q, Zhu C, Zheng K, et al. 2020. Early recruited neutrophils promote asthmatic inflammation exacerbation by release of neutrophil elastase. *Cellular immunology* 352: 104101.
12. Akk, A., L.E. Springer, and C.T. Pham. 2016. Neutrophil extracellular traps enhance early inflammatory response in Sendai virusinduced asthma phenotype. *Frontiers in immunology* 7: 325.
13. Radermecker, C., C. Sabatel, C. Vanwinge, et al. 2019. Locally instructed CXCR4(hi) neutrophils trigger environment-driven allergic asthma through the release of neutrophil extracellular traps. *Nature immunology* 20: 1444–1455.
14. Turner, M.O., P. Hussack, M.R. Sears, et al. 1995. Exacerbations of asthma without sputum eosinophilia. *Thorax* 50: 1057–1061.
15. Wenzel, S.E., S.J. Szeffler, D.Y. Leung, et al. 1997. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *American journal of respiratory and critical care medicine* 156: 737–43.
16. Granger, V., C. Taille, D. Roach, et al. 2020. Circulating neutrophil and eosinophil extracellular traps are markers of severe asthma. *Allergy* 75: 699–702.

17. Dworski, R., H.U. Simon, A. Hoskins, et al. 2011. Eosinophil and neutrophil extracellular DNA traps in human allergic asthmatic airways. *The Journal of allergy and clinical immunology* 127:1260–1266.
18. Pham, D.L., G.Y. Ban, S.H. Kim, et al. 2017. Neutrophil autophagy and extracellular DNA traps contribute to airway inflammation in severe asthma. *Clinical and experimental allergy : Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 47: 57–70.
19. Liang, Y., C. Hou, J. Kong, et al. 2015. HMGB1 binding to receptor for advanced glycation end products enhances inflammatory responses of human bronchial epithelial cells by activating p38 MAPK and ERK1/2. *Molecular and cellular biochemistry* 405: 63–71.
20. Fu Z, Akula S, Thorpe M, et al. 2020. Potent and broad but not unselective cleavage of cytokines and chemokines by human neutrophil elastase and proteinase 3. *International journal of molecular sciences* 21.
21. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Moreira A, et al. 2017. Thymic stromal lymphopoietin, IL-33, and periostin in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Medicine* 96: e6787.
22. Lachowicz-Scroggins, M.E., E.M. Dunican, A.R. Charbit, et al. 2019. Extracellular DNA, neutrophil extracellular traps, and inflammasome activation in severe asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 199: 1076–1085.
23. Wright, T.K., P.G. Gibson, J.L. Simpson, et al. 2016. Neutrophil extracellular traps are associated with inflammation in chronic airway disease. *Respirology (Carlton, Vic.)* 21: 467–75.
24. Li, W.X., F. Wang, Y.Q. Zhu, et al. 2020. Inhibitors of nitric oxide synthase can reduce extracellular traps from neutrophils in asthmatic children in vitro. *Pediatric pulmonology* 55: 68–75.
25. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. 2004. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science (New York, N.Y.)* 303: 1532–5.

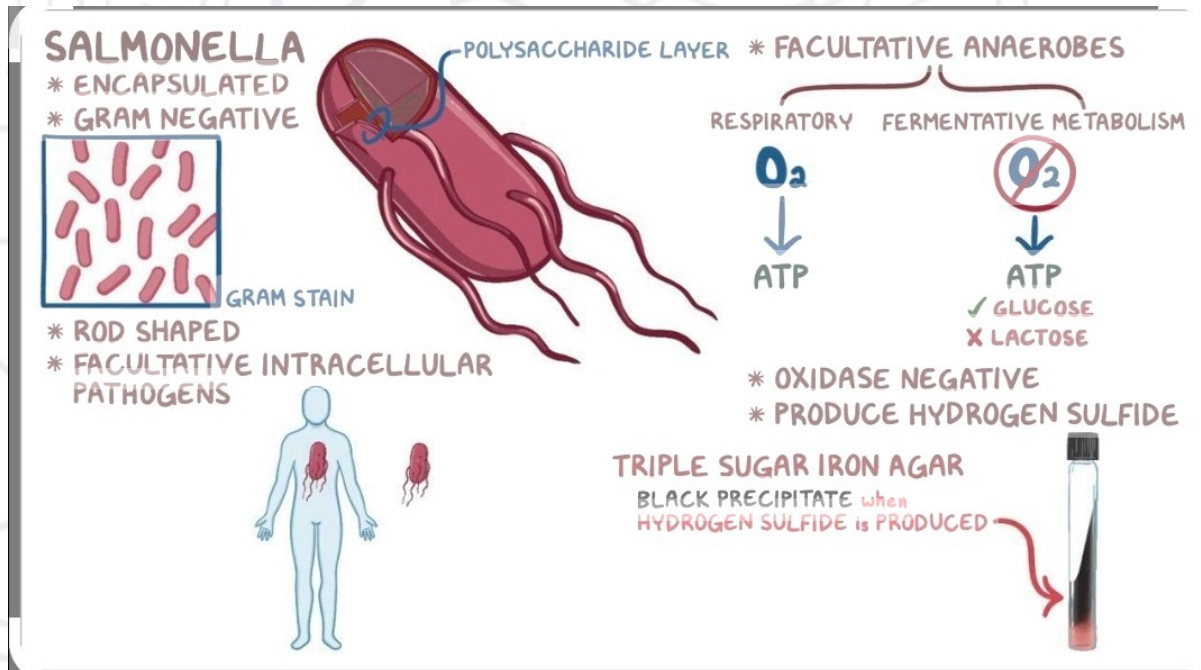
نویسنده: آرین عظیمی، آرمان جلیلی ترم ۳ علوم آزمایشگاهی

Topic: Typhoid Fever (Salmonella Typhi)

Introduction:

Salmonella enterica serotype typhi is a gram-negative bacterium that is responsible for typhoid fever and has been a burden on developing nations for generations. In 1829, Pierre Louis was the first to coin the term “typhoid fever” after identifying lesions in the abdominal lymph nodes of patients who had died from “gastric fever.”

Although first described in the early 1800s, it was not until 1880 when the organism for typhoid fever was discovered. In 1880, German pathologist Karl Eberth identified *S. enterica*. It was first cultured in 1884 by Georg Gaffky. Several years later, Almroth Wright developed a vaccine for the disease.



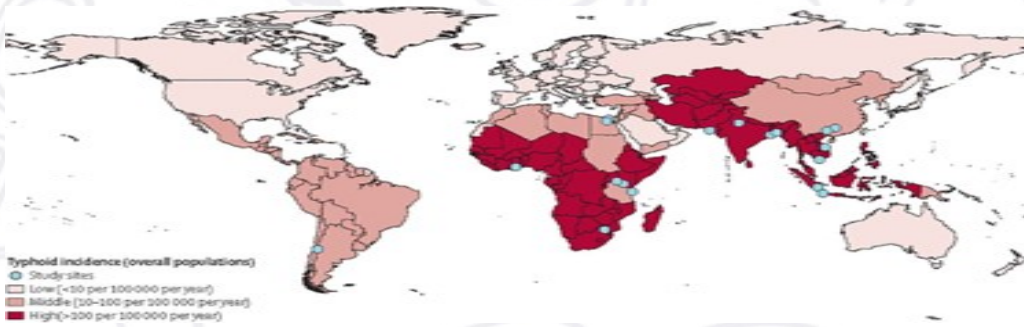
Etiology:

Salmonella enterica serotype typhi is a gram-negative, rod-shaped, flagellated bacterium whose only reservoir is the human body.

The bacterium is serologically positive for lipopolysaccharide antigens O9 and O12 as well as the distinct polysaccharide capsular antigen Vi.

Epidemiology:

Typhoid fever is more common in children and young adults and is associated with low-income areas in which poor sanitation is prevalent. Improved living conditions and the introduction of antibiotics resulted in a drastic reduction of typhoid fever morbidity and mortality in industrialized countries. However, the disease continues to be a public health problem in many developing areas of the WHO African, Eastern Mediterranean, South-East Asia and Western Pacific Regions. As of 2019 estimates, there are 9 million cases of typhoid fever annually, resulting in about 110 000 deaths per year.



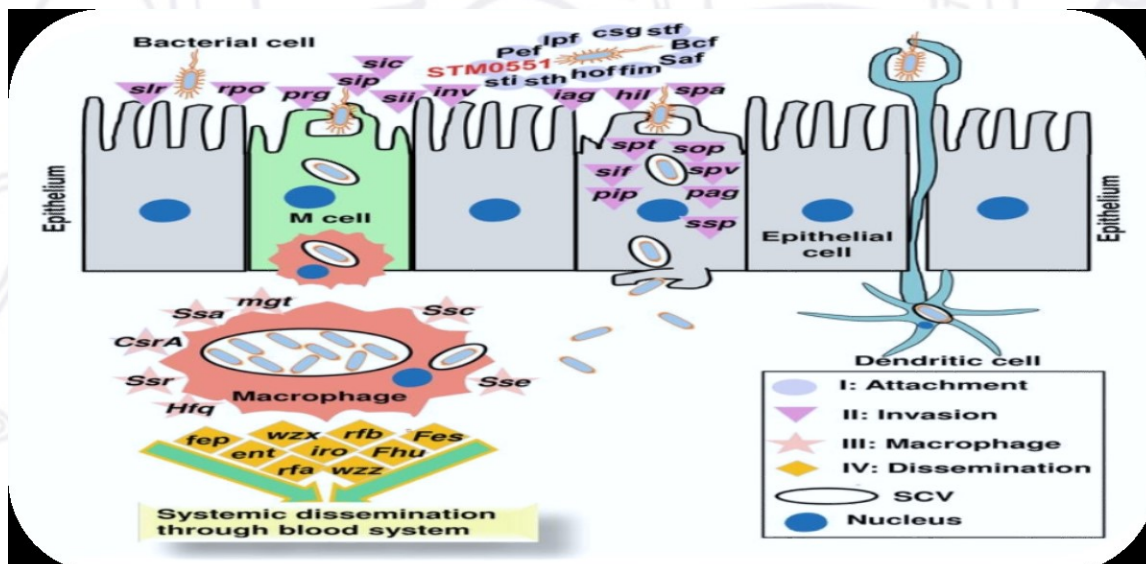
Pathophysiology:

Salmonella enterica serotype typhi is usually contracted by ingestion of food or water that is contaminated with the excrements of people that carry the organism and must survive the gastric pH barrier in the stomach prior to adherence in the small intestine.

Approximately 1% to 5% of patients will become chronic carriers of *Salmonella enterica* serotype typhi despite adequate antimicrobial therapy. A chronic carrier is defined as a patient that has excretion of the bacterium in the stool or urine for greater than 12 months after an acute infection and is typically of the female gender or has cholelithiasis. Those in the chronic carrier state will typically have high levels of antibodies to the Vi antigen and will not develop the clinical disease.

The presence of Vi antigen, the secretion of invasins and the formation of lipopolysaccharide are the three most important factors associated with the organism's virulence.

S. typhi and *paratyphi* enter the host's system primarily through the distal ileum. They have specialized fimbriae that adhere to the epithelium over clusters of lymphoid tissue in the ileum (Peyer patches), the main relay point for macrophages traveling from the gut into the lymphatic system. The bacteria then induce their host macrophages to attract more macrophages. *S. typhi* has a Vi capsular antigen that masks PAMPs, avoiding neutrophil-based inflammation. In addition, serotypes *typhi* and *paratyphi* are able to Quorum Sense. This is a type of intracellular communication by which the organisms coordinate swarming and biofilm production.



Complication:

The 2 most common complications in untreated typhoid fever are:

1_ Internal bleeding in the digestive system:

Most internal bleeding that happens in typhoid fever isn't life threatening, but it can make you feel very unwell.

Symptoms include:

Feeling tired all the time

Breathlessness

Pale skin

An irregular heartbeat

Vomiting blood

A blood transfusion may be required to replace lost blood, and surgery can be used to repair the site of the bleeding.

2_ Splitting (perforation) of a section of the digestive system or bowel, which spreads the infection to nearby tissue:

Perforation is potentially a very serious complication. This is because bacteria that live in your digestive system can move into your stomach and infect the lining of your abdomen (the peritoneum). This is known as peritonitis. Peritonitis is a medical emergency as the tissue of the peritoneum is usually sterile (germ-free).

Unlike other parts of the body, such as the skin, the peritoneum doesn't have an inbuilt defence mechanism for fighting infection.



peritonitis, the infection can rapidly spread into the blood (sepsis) before spreading to other organs. This carries the risk of multiple organ failure. If it isn't treated properly, it may result in death In.

Diagnosis: A sample of your blood, stool, urine or bone marrow is used. The sample is placed in an environment where bacteria grow easily. The growth, called a culture, is checked under a microscope for the typhoid bacteria. A bone marrow culture often is the most sensitive test for *Salmonella typhi*.

A culture test is the most common diagnostic test. But other testing may be used to confirm typhoid fever. One is a test to detect antibodies to typhoid bacteria in your blood. Another test checks for typhoid DNA in your blood.

Differential Diagnosis:

The differential diagnosis of those infected with *Salmonella enterica* serotype typhi should include:

Malaria

Q fever

Amebiasis

Leptospirosis

Dengue fever

Yellow fever

Leishmaniasis

Filariasis

Viral hemorrhagic fever.

Treatment:

The first antibiotic to be used to treat infections caused by *Salmonella enterica* serotype typhi was chloramphenicol. Only 2 years later, resistant forms of *Salmonella enterica* serotype typhi were discovered in the community. Currently, ciprofloxacin or ofloxacin have become the mainstay of treatment. Despite the risks associated with quinolone therapy in children, they are acceptable to use for severe infection or when alternative therapies are unavailable. When resistance to a quinolone is identified, an extended-spectrum cephalosporin such as ceftriaxone can be used. Another option for those infected with a quinolone-resistant strain of *Salmonella enterica* serotype typhi would be azithromycin. Combination therapy of fluoroquinolones, cephalosporins, and macrolides have been used in those who fail to respond to standard therapies.

Prevention:

Countries with less access to clean water and washing facilities typically have a higher number of typhoid cases.

Sometimes, a doctor may treat a person preemptively with antibiotics if they know the person will be in an area where the condition is endemic. Typically, they will prescribe ceftriaxone (Rocephin) or cefixime (Suprax) along with azithromycin.

Other preventive measures are as follows:

Vaccination:

Before traveling to a area, a person should receive a vaccine against typhoid fever.

The typhoid vaccine is available as an oral medication or a one-off injection:

Capsule: For adults and children over the age of 6 years, this is a live, attenuated vaccine. It consists of four tablets that a person should take every other day, the last of which at least 1 week before travel. However, the capsule version is currently not available in the U.S.

Shot: For adults and children over the age of 2 years, this is an inactivated vaccine a person needs to get 2 weeks before travel. A person who has previously received the vaccine should get a booster shot 2 weeks before traveling.

The typhoid vaccine is only 50–80% effective, so a person should still exercise caution when eating, drinking, and coming into contact with people.

Avoiding infection:

Even when the symptoms of typhoid have passed, it is still possible to be carrying the bacteria.

This makes it hard to stamp out the disease, because carriers whose symptoms have finished may be less careful when washing food or interacting with others.

The following are some general rules Trusted Source to follow in locations where typhoid is common to help minimize the likelihood of typhoid infection:

Drink bottled water, preferably carbonated.

If there is no access to bottled water, boil available water for at least 1 minute before consumption.

Be wary of eating anything that someone else has handled.

Avoid eating at street food stands, and only eat food that is still hot.

Do not have ice in drinks.

Avoid raw fruit and vegetables, peel fruit yourself, and do not eat the peel.

References:

- 1_ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519002>
- 2_ <https://www.medicalnewstoday.com/articles/156859#what-is-typhoid>
- 3_ <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/typhoid-fever/diagnosis-treatment/drc-20378665>
- 4_ <https://emedicine.medscape.com/article/231135-overview?form=fpf#a5>
- 5_ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/typhoid>
- 6_ <https://journals.asm.org/doi/10.1128/cmr.00002-15>
- 7_ <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17730-typhoid-fever>
- 8_ https://www.osmosis.org/learn/Salmonella_typhi_%28typhoid_fever%29

نسترن جهانشاهی ترم ۵ علوم آزمایشگاهی
امیرحسین رزمی خشکناز ترم ۵ علوم آزمایشگاهی
دانشکده پیراپزشکی البرز



Wiskott Aldrich syndrome:**Introduction:**

The Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) is a rare X-linked disorder with variable clinical phenotypes that correlate with the type of mutations in the WAS protein (WASP) gene. WASP, a key regulator of actin polymerization in hematopoietic cells, has 5 well-defined domains that are involved in signaling, cell locomotion, and immune synapse formation.

WASP facilitates the nuclear translocation of nuclear factor κ B and was shown to play an important role in lymphoid development and in the maturation and function of myeloid monocytic cells. Mutations of WASP are located throughout the gene and either inhibit or dysregulate normal WASP function.

Analysis of a large patient population demonstrates a phenotype-genotype correlation: classic WAS occurs when WASP is absent, X-linked thrombocytopenia when mutated WASP is expressed, and X-linked neutropenia when missense mutations occur in the Cdc42-binding site.

Clinical feature:

The Wiskott-Aldrich syndrome is an X-linked primary immunodeficiency originally characterized by the clinical triad of thrombocytopenia, eczema, and immunodeficiency.

Low number of platelets is a universal feature of WAS and XLT, usually presenting in the first year of life and typically causing petechiae, easy bruising, spontaneous or prolonged bleeding.

Clinical manifestations suggesting WAS/XLT often are present at birth and include petechiae, bruises, and bloody diarrhea. Excessive hemorrhage after circumcision is an early diagnostic clue, as is eczema in infancy and childhood.

Infections, including otitis media with drainage of mucoid material, bacterial pneumonia, and skin infections, are frequent complaints. Patients with XLT have less problems with eczema and infections and often are misdiagnosed with idiopathic thrombocytopenia.



Pathophysiology:

Defects in WASp function have been shown to impair cellular processes in myeloid and lymphoid lineage cells, including cell adhesion and migration, phagocytosis, immune synapse assembly and, more recently, autophagy and inflammasome regulation. The pathogenesis of the platelet defect remains only partially understood and is thought to result from a combination of megakaryocyte dysfunction leading to small/abnormally formed platelets and increased platelet destruction in the spleen. Megakaryocyte numbers in the bone marrow are typically normal.

Diagnosis:

Screening for WASP mutations can be performed by flow cytometry using a suitable anti-WASP antibody.

Female mutation carriers can also be detected using flow cytometry, confirmed by genetic sequencing. While WAS carriers are usually asymptomatic, clinical features have occasionally been reported in girls, where clinical manifestations occur as a result of non-random X-inactivation and extreme lyonisation, with preferential use of the mutated X chromosome.

Treatment:

Short of hematopoietic cell transplantation (HCT), there currently is no curative therapy for WAS, although gene therapy is under study. Conventional treatment and supportive care include use of prophylactic antibiotics, such as trimethoprim-sulfamethoxazole, to prevent *Pneumocystis jiroveci* pneumonia; use of acyclovir to prevent herpes simplex infection; and judicious use of platelet transfusions to treat major bleeding episodes, such as acute central nervous system hemorrhages or gastrointestinal bleeding, or to prevent excessive blood loss during surgery.

The use of elective splenectomy has been advocated in selected patients with WAS/XLT, to reverse the thrombocytopenia and arrest the bleeding tendency by increasing the number of circulating platelets. But splenectomy markedly increases the risk of septicemia in these and is not routinely recommended; patients who do undergo splenectomy require life-long antibiotic prophylaxis.

References:

1. The Wiskott-Aldrich syndrome Hans D. Ochs MD
2. 21 years of Wiskott-Aldrich syndrome in Spain: incidence, mortality, and gender bias
Síndrome de Wiskott-Aldrich en España: incidencia, mortalidad y sesgo de género durante 21 años
3. How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome
4. multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome
5. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term
6. Wiskott—Aldrich Syndrome: Qualitative Platelet Defects and Short Platelet Survival
7. Diagnosis of platelet function disorders: A standardized, rational, and modular flow cytometric approach
8. Confirmed diagnosis of classic Wiskott—Aldrich syndrome in East Africa: a case report
9. Wiskott—Aldrich syndrome with normal Platelet volume in a low-income setting: a case report

امیر حسین رزمی ترم ۵ علوم آزمایشگاهی
نسترن جهانشاهی ترم ۵ علوم آزمایشگاهی

علل عدم پذیرش بی حسی اسپاینال در عمل جراحی سزارین توسط زنان باردار:

بر اساس مطالعات، عمل سزارین به طور سالانه تقریباً از مرگ ۱۸۷۰۰۰ مادر و ۲/۹ میلیون نوزاد جلوگیری می‌کند. بر این اساس، مدیریت بیهوشی در پروسه سزارین یکی از چالش برانگیزترین و مهم‌ترین مسائل در حوزه علم پزشکی به منظور مراقبت از جان کودک و مادر می‌باشد. انتخاب تکنیک‌های مناسب بیهوشی جهت سزارین به عوامل مختلفی از جمله شرایط فیزیولوژیکی بیمار، سطح تجربه پزشک، در دسترس بودن داروها و دیگر تجهیزات پزشکی بستگی دارد. سه نوع بیحسی نوروآنژیال وجود دارد که شامل بیحسی اسپاینال، اپیدورال و ترکیبی از بیهوشی اسپاینال اپیدورال می‌باشد. تمامی انواع این بیهوشی‌ها با تزریق دارو در در نزدیکی اعصاب کمر صورت می‌گیرد، تا درد را در ناحیه گسترده‌ای از بدن در حالی که فرد بیدار است، مسدود کند. در این شیوه با وارد کردن سوزن بین مهره‌ها تزریق داروی بیحسی به درون مایع نخاعی و فضای زیرعنکبوتیه انجام می‌شود.

در روش سزارین جهت القای بی‌دردی از دو روش بیهوشی عمومی و بیحسی رژیونال استفاده می‌شود. بیحسی رژیونال به دلیل مزایایی که دارد، به عنوان بهترین انتخاب برای سزارین در نظر گرفته شده است. با توجه به مطالعات انجام شده بیحسی اسپاینال در سزارین با مزیت‌های بی‌شماری همراه می‌باشد. از جمله این مزایا می‌توان به بازگشت زودهنگام مادر به خوردن غذا، بازیابی عملکردهای مناسب دستگاه گوارش با مصرف اکسی‌توسین کمتر، فاصله‌های طولانی مدت جهت دریافت مسکن و ترخیص زودهنگام بیماران پس از عمل جراحی اشاره کرد. بیدار بودن مادر در طول عمل و امکان تماس پوستی و شیردهی ایمن جزء دیگر مزایای این روش است.

تصمیم پزشک در خصوص انتخاب نوع بیهوشی عمومی یا بی‌حسی رژیونال به منظور ایجاد بی‌دردی برای انجام عمل سزارین، در مرحله اول به شرایط بالینی مادر و جنین و نیز درجه اضطراری بودن عمل بستگی دارد. اما در بسیاری از مواقع، خصوصاً در شرایط غیر اورژانس تصمیم متخصص بیهوشی به تمایل بیمار نیز وابسته است. از آنجایی که یکی از موارد منع مطلق بیهوشی نخاعی عدم پذیرش بیمار است، در نتیجه مادر باید قبل از عمل تا حدودی از انواع روش‌های بیهوشی، بی‌حسی، مزایا و معایب هریک از آن‌ها آگاه شود تا در مواردی که بر اساس شرایط موجود امکان انتخاب برای او وجود داشته باشد، بدون اجبار و حتی الامکان با توجه به خواسته و تمایل او روش مناسب برگزیده شود. با توجه به فواید بیان شده برای روش بیحسی اسپاینال انتخاب روش بیهوشی آگاهانه منجر به بروز عوارض کمتر و در نتیجه تضمین سلامت مادر و نوزاد می‌شود.

این مطالعه یک نوع مطالعه توصیفی است که بر روی ۶۷ بیمار که تحت عمل جراحی سزارین در بیمارستان شریعتی تهران قرار گرفته‌اند، انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل مادران باردار کاندید عمل سزارین از طریق بیهوشی اسپاینال بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل انجام عمل جراحی به صورت

اورژانسی، افراد دارای هر نوع سابقه اختلال روان شناختی و افراد دارای مشکلات ارتباطی بود. سایر معیار های خروج شامل اختلالات انعقادی، عدم پذیرش بیمار، عفونت موضعی محل انجام اسپاینال، اختلالات آناتومیک و سابقه هر نوع عمل جراحی در ناحیه کمر بود. به طور کلی ۱۹ کاندید دارای تحصیلات کمتر از دیپلم ۳۲، نفر دیپلم و ۱۹ نفر تحصیلاتی بالاتر از دیپلم داشتند. در کل ۳۳ نفر از بیماران دارای سابقه سزارین بودند و ۳۱ نفر دارای سابقه بیهوشی اسپاینال بودند و ۴۱ کاندید سابقه پیشین بیهوشی عمومی داشتند. احساس درد حین جراحی با سابقه بیهوشی اسپاینال در ۴ مادر باردار و همچنین در افراد بدون سابقه بیهوشی در ۲۵ نفر ارتباط معنا داری را نشان داد. علاوه بر این متغیر ترس از دیدن عمل سزارین حین جراحی در هفت نفر از بیماران دارای سابقه بیهوشی اسپاینال و ۱۸ نفر بدون سابقه بیماری معنادار بود. ترس از سوزن نیز به طرز چشمگیری در ۷ نفر دارای سابقه بیهوشی اسپاینال و ۲۳ نفر از بیماران بدون سابقه بیهوشی اسپاینال دیده شد. ترس از آسیب به کمر در ۹ کاندید از بیماران با سابقه بیهوشی اسپاینال و در ۲۳ نفر از بیماران بدون سابقه بیهوشی دیده شد. همچنین در نتایج حاصل از بررسی ارتباط بین سابقه بیهوشی عمومی و ترس از تهوع و استفراغ و همچنین ترس از سوزن بیهوشی دیده شد.

جدول ۱: فراوانی شدت ترس از عوامل و عوارض احتمالی بیهوشی اسپاینال

ردیف	ترس و نگرانی از	میزان ترس			P
		بسیار (درصد فراوانی) تعداد	تا حدودی (درصد فراوانی) تعداد	اصلاً (درصد فراوانی) تعداد	
۱	احساس درد	۲۹ (٪۴۱/۴)	۲۸ (٪۴۰)	۱۳ (٪۱۸/۶)	۰/۰۷
۲	فلج شدگی	۲۵ (٪۳۵/۷)	۱۹ (٪۲۷/۱)	۲۶ (٪۳۷/۱)	۰/۱۲
۳	مشاهده عمل	۳۲ (٪۴۲/۷)	۱۶ (٪۲۲/۹)	۲۲ (٪۳۱/۴)	۰/۱۰
۴	عدم داشتن کنترل کافی	۱۷ (٪۲۴/۶)	۲۴ (٪۳۴/۸)	۲۸ (٪۴۰/۶)	۰/۰۶
۵	تهوع و استفراغ	۱۴ (٪۲۰)	۲۰ (٪۲۸/۶)	۳۶ (٪۵۱/۴)	۰/۱۵
۶	سردرد	۱۲ (٪۳۰)	۱۷ (٪۲۴/۳)	۳۲ (٪۴۵/۷)	۰/۰۷
۷	سوزن بیهوشی	۳۱ (٪۴۴/۹)	۱۴ (٪۲۰/۳)	۲۴ (٪۳۴/۸)	۰/۰۹
۸	برهنگی	۳۲ (٪۴۶/۴)	۲۳ (٪۳۲/۹)	۱۴ (٪۲۰/۳)	۰/۱۱
۹	آسیب به کمر	۳۳ (٪۴۷/۱)	۲۰ (٪۲۸/۶)	۱۷ (٪۲۴/۳)	۰/۰۶
۱۰	سوزن رگ گیری	۱۶ (٪۲۲/۹)	۲۳ (٪۳۲/۹)	۳۱ (٪۴۴/۳)	۰/۱۲

در مطالعه ای دیگر که بر روی تمامی زنان باردار مراجعه کننده جهت انجام سزارین الکتیو به بیمارستان الزهرا رشت که رضایت به انجام بیهوشی نخاعی نداشتند و شرایط و زمان کافی برای دریافت توضیحات لازم در مورد مطالعه را داشتند انجام شد. بیشترین علت عدم پذیرش بی حسی نخاعی در افراد مورد مطالعه، ترس و نگرانی از کمردرد بود. همچنین، ترس و نگرانی دیدن و شنیدن در اتاق عمل، ترس و نگرانی از درد ورود سوزن، ترس و نگرانی از فلج شدن، ترس و نگرانی از درد حین عمل و ترس و نگرانی از سردرد در رده های بعدی قرار داشتند. همچنین سطح تحصیلات شغل و سابقه بیهوشی قبلی افراد از عواملی است که با این انتخاب ارتباط دارد. برخی مطالعات نشان میدهد که بین انتخاب روش بیهوشی عمومی برای سزارین و عدم آگاهی کافی سطح تحصیلات و سابقه بیهوشی قبلی مادران ارتباط وجود دارد.

بیحسی اسپاینال یک روش ساده و قابل اعتماد با موفقیت بیش از ۹۰٪ می باشد که نرخ بالایی از بهبودی بیماران و عوارض کمتری را نشان می دهد. بیحسی اسپاینال همچنین با کنترل بهتر بیماران از نظر حالت تهوع و استفراغ پس از عمل و احتمال بالاتر در ترخیص زودرس بیماران همراه می باشد. نتایج حاصل از بررسی فوق نشان داد که شاخص سن، سطح تحصیلات و سابقه پیشین عمل جراحی سزارین تاثیری بر میزان ترس بیماران از بیهوشی ندارد اما بیماران با سابقه پیشین بیهوشی اسپاینال به طرز معناداری ترس کمتری از احساس درد حین عمل جراحی، دیدن عمل جراحی، سوزن بیهوشی اسپاینال و آسیب به کمر داشتند. همچنین بیمارانی که سابقه بیهوشی عمومی داشتند نسبت به بقیه به طرز معناداری ترس از سوزن بیهوشی اسپاینال، تهوع و استفراغ داشتند. همچنین لازم به ذکر است که ویزیت بیهوشی پیش از عمل و کلینیک های ارزیابی پیش از عمل (پره آپ) بسیار در افزایش آگاهی و آموزش بیمار و کاهش ترس و اضطراب و افزایش آرامش بیمار مهم و کاربردی هستند.

منابع:

<https://tumj.tums.ac.ir/article-1-11362-fa.html>

<https://www.sid.ir/paper/112778/fa>

مهديه رضاپور- دانشجوی ترم ۳ هوشبری