



- اصول های مبانی GEL-ELISA و مدیریت تپ یک
- بررسی میزان میانگین های HIT-PMMA در آسیب شناسی حساسیت غیر مستقیم و یک ساله شده توسط آنتی بادی ها
- پیشینه های انرژی الکتریکی و کاربرد های آن
- تعیین غلظت های کربوهیدراتی پلیمری Congo Red در مایعات در بیماران
- بررسی پیشگام های سرطان - آمپار فرآیند اجتناب شرفی ایران
- پروتکل های برای تشخیص سرطان پروستات
- آنتی بادی های سلول های
- ویژه ها
- آزمایشگاه های تشخیص طبی فلسطی های انتر و ای کشند
- تعیین هویت بیکی گیتا طبی مواد معدنی سنگ های گیتا گیتا آزمایشگاه تشخیص پزشکی ایران
- منشور اخلاقی و حرفه ای در آزمایشگاه های تشخیص پزشکی



دانشگاه علوم پزشکی تهران



تابستان ۱۳۹۲ - شماره ۲۰

سلول های بنیادی (STEM CELLS) و دیابت تیپ یک ۵

بررسی جهش ژن میتو کندریایی MT-RNR1 در آسیب شنوایی
حسی عصبی غیر سندرومیک القاء شده توسط آمینو گلیکوزیدها ۱۴

پیتید های آنتی باکتریال و کاربرد های آن ۱۸

تعیین عفونت هلیکوباکتر پیلوری CagA مثبت از بین
هلیکوباکتر پیلوری سرم مثبت در بیماران دیس پپتیک بالغین:
مطالعه ۶۰۰ بیمار در آذربایجان شرقی ایران ۲۶

بیومارکر ها برای تشخیص سرطان پروستات ۳۰

لپتین و مکانیسم های عملکردی آن ۴۰

نخستین هم اندیشی کمیته علمی دوازدهمین کنگره ارتقاء
کیفیت خدمات آزمایشگاهی تشخیص پزشکی ایران ۴۶

جایزه بزرگ حکیم جرجانی ایجاد انگیزه برای رقابت علمی
در دوازدهمین کنگره ارتقاء کیفیت خدمات آزمایشگاهی
تشخیص پزشکی ایران ۴۸

منشور اخلاقی و حرفه ای در آزمایشگاه های تشخیص پزشکی ۵۰
فرآیند اعتبار بخشی حداکثر توان آزمایشگاه ها برای دستیابی
به کیفیت ۵۳

کنگره ارتقاء کیفیت خدمات آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران
روحي است در کالبد آزمایشگاه های کشور ۵۶

سخن شما ۵۹

صاحب امتیاز: انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

مدیر مسئول: دکتر محمد صاحب الزمانی

هیئت تحریریه: دکتر محمد رضا بختیاری، دکتر بهزاد پوپک
دکتر یوسف پورخوشبخت، دکتر محمد جواد سلطانپور، دکتر سیامک سمیعی
دکتر محمد صاحب الزمانی، دکتر علی صادقی تبار، دکتر سید محمد حسن هاشمی مدنی

مشاورین علمی این شماره: دکتر شاهین آخوندزاده، دکتر محمد رضا بنیادی
شهیندخت پوزش، دکتر جواد توکلی بزاز، محمد رضا خوش باطن، المیرا دست پرورده
دکتر محمد علی دولتی، مراد رستمی، سارا عباسعلی زاده، دکتر مژگان عشاقی، سید بابک عقیلی
محمد علی محمدی، ابراهیم فتاحی، دکتر احمد مسعود، دکتر اکبر ملک پور، فاطمه میرزایی فیینی
دکتر مسعود هوشمند

شورای داوری این شماره: دکتر علی اسلامی فر، دکتر هوشنگ امیر رسولی
دکتر محمد جواد سلطانپور، دکتر داریوش فرهود، دکتر عبدالحسین کیهانی، دکتر احمد مسعود

مدیر اجرایی: سیده فرزانه بطحائی

امور هماهنگی: سارا تندرو

طرح روی جلد و نشانه: مژگان توکلی (کیا)

امور بازرگانی: طاهره کماسی

صفحه آرا: نوید قهرمانی

قیمت: ۴۰۰۰ تومان

تیراژ: ۵۰۰۰ نسخه

چاپ: ایرانچاپ

آدرس انجمن: تهران، میدان گلها، خیابان هشت بهشت، کوچه اردشیر، پلاک ۲۹

تلفن: ۸۸۹۷۰۷۰۰ (+۹۸ ۲۱)

telefax: (+98 21) 88970700

info@labdiagnosis.ir

وب سایت: www.labdiagnosis.ir

رهنمودها

* قرآن کریم *

سرآغاز گفتار نام خداست
که رحمتگر و مهربان خلق راست

فراهم کند خیر آید بر او
همان بدرود کاندین جای کشت
که از مردمان جهان سر زند
به پاسخ دهدش سلامی تمام
به پاسخ برانید اسب خطاب
شمارش نماید به روز شمار

هر آن کس که اسباب کار نکو
کسی کاو شود باعث کار زشت
خدا هست آگه ز هر نیک و بد
چو شخصی بگوید شما را سلام
همان گونه یا بهتر اندر جواب
حساب همه کار را کردگار

سوره نساء - آیه ۸۵ و ۸۶

هرگاه خداوند خیر بنده ای را بخواهد، او را در امر دین، احکام و دستوراتش دانا و فهمیده می نماید.
حضرت محمد (ص)

اگر خدا بر گناهان وعده عذاب هم نمی داد، لازم بود به خاطر سپاسگزاری از نعمت هایش نافرمانی نشود.
حضرت علی (ع)



آزمایشگاه های تشخیص طبی نفس های آخر را می کشند

بخش اول

گرمای هوا در شهرستان ها بیداد می کند، روزها طولانی است، در تعدادی از استان ها گرد و غبار مزید بر علت شده و گرمای هوا را طاقت فرسا نموده است. بندگان عزیز خدا در ضیافت الرحمان هستند و با نیت خالص و صادقانه ایام عبادت رمضان کریم را سپری می کنند. اجناس و کالاها بدون توجه به وضعیت معیشتی مردم گران می شود و هیچ گونه کنترل و نظارت بر قیمت و کیفیت مایحتاج مردم نیست. افزایش نرخ دارو، تجهیزات، کیت و معرف های شیمیایی وحشتناک است. مسئولین با مصاحبه های روزانه سعی در توجیه اعمال کاری و بی برنامه گی خود هستند. دشمن حلقه تحریم را تنگ تر می کند. دولت تدبیر و امید، شبانه روز در برنامه ریزی وزارتخانه ها و انتخاب وزرا در کارگروه های متشکله مشغول است. موضوع کشور حاد و حساس است و بالاخره عید فطر فرا می رسد. پیام ها و تبریک های مسلمین آغاز می شود. مردم شاد هستند که در امتحان الهی رمضان موفق شده اند. احساسات و شور به اوج خود می رسد. سرانجام کابینه دولت تدبیر معرفی می گردد. تکرار چهار سال و هشت سال مردم را خسته نموده است. چه می شود که یک دولت کاری بدون توجه به حواشی رای اعتماد بگیرد و شب و روز برای مردم خوب و مسلمان ایران انجام وظیفه نماید.

بخش دوم

پس از تلاش های شبانه روزی مستمر، مطالبات مراکز و موسسات تشخیصی و پزشکی تا پایان ۱۳۹۱ پرداخت می گردد. همچنین با پیگیری های مکرر در معیت نمایندگان مجمع انجمن های تشخیص پزشکی کشور (انجمن متخصصین علوم آزمایشگاهی بالینی ایران، انجمن دکتری علوم آزمایشگاهی، انجمن آسیب شناسی، انجمن رادیولوژی، انجمن پزشکی هسته ای و انجمن ژنتیک) موفق به دیدار با معاونت درمان تامین اجتماعی می گردیم. دوستان از هر دری سخن می گویند. از گرانی های بی رویه تجهیزات و کیت، عدم نظارت و کنترل بر کیت ها، تجهیزات و تعمیرات و قطعات یدکی و افزایش نرخ غیر اصولی آن ها، مشکلات شرکت های تولیدی و وارداتی کیت و تجهیزات، تاخیر های طولانی در پرداخت مطالبات آزمایشگاه ها و موسسات پزشکی، اجرای ناصحیح پزشک خانواده، تعرفه های غیر قانونی و غیر منطقی پاراکلینیک به ویژه آزمایشگاه های تشخیص طبی، برنامه پزشک خانواده (شیراز و مازندران) و ۵۶ درصد تعرفه مصوب دولتی جهت آزمایشگاه های تشخیص طبی، سخنان بسیاری رد و بدل می شود. معاونت درمان تامین اجتماعی فردی صادق، رثوف و مسئول است. سال های متمادی است ایشان را می شناسم، از تنگناهای موجود می گوید و نگرانی های خود را با دلسوزی تمام مطرح می کند. از حضور کارشناس آزمایشگاه ها و پاراکلینیک سازمان تامین اجتماعی به جهت همراهی و رفع مشکلات گفتگو می گردد، او نیز اهل درد است و خود نیز مشکلات را بیشتر مطرح می کند. دو موضوع از همه زجر آور تر است:

- ۱- مطالبات سازمان های بیمه گر علی رغم قانون برنامه چهارم و پنجم خیلی با تاخیر صورت می گیرد.
- ۲- تعرفه ها و سرانه درمان واقعی نیست و هزینه های آزمایشگاه ها متناسب با درآمد نیست. چه می توان گفت و چه می توان کرد؟

هر روز شاهد تعطیلی و واگذاری آزمایشگاه ها هستیم. به جهت احساس مسئولیت با همه آن ها صحبت می کنم. عدم تناسب درآمد و هزینه، آن ها را به این ورطه می کشاند. با چه خون دلی آزمایشگاه ها توسعه کمی پیدا کردند. به یاد دارم که برنامه ریزی اولین کنگره ارتقاء کیفیت خدمات آزمایشگاهی در اداره کل پس از جلسات متعدد به این نقطه اساسی رسید که مبنای کنگره، ارتقاء کیفی خدمات آزمایشگاهی باشد و محورهای آن الزامات استاندارد، اعتبار بخشی، قانون جامع آزمایشگاهی، نظام مراقبت از آزمایشگاه های تشخیص طبی، مقررات بین المللی، مدیریت منابع انسانی، چالش های اخلاقی و حقوقی آزمایشگاه ها، آزمایشگاه و بالین بیمار و تخصص های بالینی و ... باشد. در دومین سال کنگره دیدگاه قانون Accreditation Principles of Clinical Laboratory و CLIA، Proficiency Testing مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت که همه این یادآوری ها نشان اوج کنگره ارتقاء از سال های اول بود و ضمن قدردانی از تلاش های شبانه روزی موسسین و همکاران عزیز در آن ایام و این روزگار که یاد همه ایشان به خیر باد امروزه شاهد شکوفایی آزمایشگاه ها هستیم. ولی باید اذعان داشت که تحریم و نوسانات ارزی و سیاست های چند سال اخیر آنچنان ضربه به پیکره آزمایشگاه های تشخیص طبی زده است که مسبب این امر در تاریخ باید پاسخگو باشند. واقعی نبودن تعرفه ها و تاخیر پرداخت سازمان های بیمه گر، نقدینگی آزمایشگاه ها را ضعیف نموده است و از طرفی عده ای انگشت شمار نیز از گل آلود شدن آب سوء استفاده نموده و در فکر ضربه زدن هستند. بزرگان و پیشکسوتان رشته های مختلف آزمایشگاه های تشخیص طبی هوشیار و بیدار باشند که هستند و از انحراف مسیر پیشرفت آزمایشگاه ها به هر قیمتی که شده جلوگیری نمایند.

امروزه اتحاد و همبستگی جامعه آزمایشگاهیان یک اصل است.

به باور انجمن های علمی تخصصی علوم آزمایشگاهی برنامه ریزی ها و اقدامات آزمایشگاه مرجع سلامت و تصمیمات اخیر مدیریت ارشد وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در یکپارچه کردن امور آزمایشگاه در این نهاد و به ویژه استفاده از ظرفیت ها و امکانات انجمن های علمی در ارتقاء نظارت و مشارکت آن ها در امور مهمی مانند اعتبار بخشی و مدیریت فناوری آزمایشگاهی، کیت و تجهیزات آزمایشگاهی نوید بهبود نسبی شرایط و افزایش رضایت نظام آزمایشگاهی کشور را می دهد.

بحث بسیار است و وقت کم. این بخش را با نوشته پاستور بزرگ موقتاً قطع می کنم " که نه اجازه دهید که به بدبینی های بی حاصل آلوده شوید و نه بگذارید که بعضی لحظات تاسف بار که به هر علتی پیش می آید شما را به یاس و ناامیدی بکشاند. در آرامش حاکم بر آزمایشگاه ها و کتابخانه هایتان زندگی کنید."

لذا تلاش برای وحدت بین جامعه آزمایشگاهیان و ارتقاء علمی یک وظیفه بزرگ است که باید با تحمل تمام بی مهری ها بر آزمایشگاهیان تداوم یابد. بخش نهایی سخنی با همراهان ادامه بحث بخش دوم است که در ادامه جلسه مقرر گردید که پس از اتمام ماه مبارک رمضان جلسه ای با حضور معاونت درمان سازمان تامین اجتماعی، رئیس دفتر اسناد پزشکی استان تهران، کارشناس آزمایشگاهی تامین اجتماعی و نمایندگان مجمع انجمن های تشخیصی و پزشکی تشکیل شود و سیاست کلی در نحوه پرداخت مطالبات موسسات، بازرسی ها و ارزشیابی ها مورد بازنگری و تصمیم گیری قرار گیرد.

بخش پایانی

عید فطر را خدمت همه همکاران و جامعه آزمایشگاهیان تبریک عرض می کنم و یادآوری می کنم که عید لحظه هایی از زندگی است که انسان در حال مبارزه با نفس، غرور، بی عدالتی، ظلم و ستم و نامردمی ها است.

دکتر محمد صاحب الزمانی

مدیر مسئول

سلول های بنیادی (STEM CELLS) و دیابت تیپ یک

• دکتر احمد مسعود

استاد گروه ایمونولوژی

دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی

massoud.ahmad@yahoo.com

• سید بابک عقیلی

رزیدنت گروه ایمونولوژی

دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی



دیابت تیپ یک

T1D (Type 1 Diabetes) که به آن دیابت وابسته به انسولین هم می گویند، یک بیماری خود ایمن است که موجب تخریب سلول های β پانکراس تولید کننده انسولین می گردد. این بیماری بیشتر از ۱ درصد جمعیت جهان را تحت تاثیر قرار داده است. همه بیماران T1D به درمان انسولین برای جلوگیری از مرگ به دلیل هایپرگلیسمی ناشی از فقدان سلول های β پانکراس نیاز دارند. عوارض متعددی شامل نارسایی کلیوی، رتینوپاتی منجر به کوری، نوروپاتی محیطی و بیماری های عروقی در این بیماران مشاهده می گردد. کشف انسولین موجب پیشگیری از مرگ در بیمارانی با دیابت حاد شد. با این وجود حتی کنترل دقیق گلوکز هم موجب پیشگیری از عوارض سیستمیک نمی گردد. پیوند

پانکراس یا جزایر تولید کننده انسولین روش ارجحی است که به منظور ایجاد هموستاز گلوکز به خصوص در آن دسته از بیماران T1D که به درمان های مرسوم پاسخ نمی دهند، انجام می شود. علی رغم نتایج امیدوار کننده، شامل کاهش یا رهایی از وابستگی به انسولین، ثبات بهتر سطح گلوکز و خطر کمتر عوارض، مشکل اصلی برای استفاده گسترده از پیوند پانکراس یا جزیره (Islet)، کمبود بافت های دهنده مناسب و نتایج طولانی مدت شامل رد پیوند و نفروتوکسیسیته به علت عوامل سرکوب کننده ایمنی می باشد. یک استراتژی جالب برای حل این مشکل تولید سلول های جزیره ای از انواع دیگر سلول ها مثل سلول های بنیادی می باشد. T1D یک بیماری چند ژنی است و چندین عامل، از قبیل اختلال در پروسه نرمال انتخاب منفی سلول های T

که با سطوح بالای HbA1c مشخص می شود. علاوه بر این، در مورد کودکان نیاز روزانه به دریافت انسولین فعالیت های روزانه آن ها را محدود می کند و مشکلات مرتبط با T1D مثل بیماری های عروقی، رتینوپاتی و نفروپاتی نیز حتی با وجود درمان با انسولین همچنان وجود دارند. پیوند پانکراس برای این بیماران با موفقیت انجام شده است اما محدودیت های اصلی این استراتژی، تعداد کم دهنده های مناسب مورد نیاز برای پیوند و همین طور خطرات ناشی از جراحی و پیوند می باشد. علاوه بر این، حتی با درمان جایگزینی انسولین یا پیوند پانکراس، سلول های ایمنی خود واکنشگر که می توانند به سلول های β حمله کرده و آن ها را تخریب کنند، هنوز وجود دارند. به این دلیل، درمان هایی که پاسخ های ایمنی به سلول های β یا آنتی ژن های آن ها را تنظیم می کنند همچنان مد نظر بوده و سلامت و کارایی آن ها در کار آزمایشی های بالینی آزمایش شده یا مورد آزمایش قرار می گیرند. ایمونوتراپی با آنتی ژن اختصاصی GAD65 (Glutamic acid decarboxylase 65-kDa) همراه با ادجوانت آلوم، آنتی بادی انسانی شده ضد CD3 و آنتی بادی های ضد CD20 نیز نتایج قابل قبولی را در این بیماران نشان داده اند.[4]

درمان های جایگزین برای T1D: سلول های بنیادی

پیوند پانکراس به عنوان یک درمان جایگزینی سلول های β ترشح کننده انسولین در بیماران T1D موفق بوده است اما این روش متکی به منبع محدود بافت پانکراس اجساد می باشد. مطالعات اولیه نشان دادند که جزایر انسانی جدا شده، در محیط کشت سوسپانسیونی تکثیر نمی یافتند و سلول های چسبنده جزیره تکثیر بسیار محدودی از سلول های β را نشان می دادند. بنابراین منابع جایگزین سلول های (Insulin producing cell) IPC مورد نیاز بوده و سلول های بنیادی به عنوان این منبع پیشنهاد شدند. سلول های بنیادی، سلول های تمایز نیافته ای هستند که خود نوسازی (Self renewing) بوده و توانایی تبدیل به هر نوع سلولی را دارند. سلول های بنیادی می توانند بر اساس منشأ طبقه بندی شوند: سلول های ESC (Embryonic stem cell) از توده سلولی داخلی جنین مشتق می شوند، سلول های iPSC (Induced pluripotent stem cell) سلول های بالغ یا جنینی هستند که به یک مرحله شبه ESC

خود واکنشگر در طول تکامل تیموسی، ارتباط با ژن های لکوس MHC (Major histocompatibility complex) و همینطور عدم تنظیم پاسخ سلول های T بالغ، در ایجاد آن نقش دارند. برای مثال بیمارانی با موتاسیون در FoxP3 (forkhead box P3) یا Aire (Autoimmune regulator) که برای تکامل و عملکرد سلول های Treg (T Regulatory cells) بیان آنتی ژن های خودی توسط سلول های اپیتلیال مدولای تیموس مهم هستند، اغلب همراه با دیابت خود ایمن و همین طور دیگر اختلالات خود ایمن هستند. از طرف دیگر ناتوانی برای کاهش یا جلوگیری از پاسخ سلول های T بالغ به علت موتاسیون هایی در بیان ریسپتور سایتوکاینی یا کاهش بیان سطح سلولی CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Antigen-4) نیز می تواند منجر به سایتوتوکسیسیتی سلول های T یا فقدان پاسخ سلول های Treg به آنتی ژن های مرتبط با دیابت شود. عوامل محیطی مثل عفونت های ویروسی، تشابه مولکولی بین برخی پروتئین های ویروسی و اتو آنتی ژن های مرتبط با دیابت و تغییرات در فلور نرمال روده نیز با شروع T1D در انسان ها ارتباط دارند.[1، 2]

تکامل پانکراس

پانکراس بالغ از انواع متعدد سلولی شامل سلول های اندوکراین و اگزوکراین تشکیل شده است. اگر چه T1D بیماری است که در پانکراسی که به صورت کامل شکل گرفته است اتفاق می افتد، استراتژی ها برای درمان T1D از طریق بازسازی سلول های β یا تمایز سلول های β از سلول های بنیادی رویانی (ESCs) یا سلول های پر توان القایی (iPSCs)، متکی بر دانش کنونی تکامل پانکراس در طول دوره جنینی است.[3]

درمان های متداول T1D

سلول های β بالغ و دارای عملکرد صحیح، شکل بالغ انسولین را در پاسخ به گلوکز به منظور حفظ سطح نرمال آن در خون تولید و به طور مناسب ترشح می کنند. درمان کنونی برای T1D، درمان طولانی مدت جایگزینی انسولین است و برای کنترل هایپرگلیسمی نسبتاً موفق بوده است. با این وجود، این نوع درمان به عنوان درمان قطعی T1D در نظر گرفته نمی شود زیرا بیمارانی که به مدت طولانی انسولین دریافت می کنند همچنان ناهنجاری هایی در متابولیسم نشان می دهند

می شود که شاهدهی بر علیه خاصیت خودنوسازی می باشد. در مجموع، به نظر می رسد که سلول های بنیادی پانکراس بالغ واقعا وجود داشته و این فرض که انسولین در سلول های پیش قراول سلول های β بیان نمی شود، نادرست می باشد. این یافته ها اکنون می توانند به منظور مدل سازی گزینه های سلولی دیگر برای جایگزینی سلول های β مورد استفاده قرار گیرند. سوالاتی در رابطه با وجود و محل قرارگیری سلول های پیش قراول و سلول های بنیادی پانکراس در خارج از پانکراس همچنان وجود داشته و نیاز به بررسی بیشتری دارد. سلول های کبد و پانکراس از یک سلول پیش قراول اندودرمی مشترک در طول تشکیل رویان مشتق می شوند و این مساله منجر به ایجاد فرضیه ای شده است که سلول هایی از بافت کبد جنینی می توانند به عنوان یک منبع جایگزین سلول های β مورد استفاده قرار گیرند. همچنین مغز استخوان نیز به عنوان منبع دیگری برای سلول های IPC پیشنهاد شده است. [۹-۱۲]

سلول های دگر تمایز یافته (Transdifferentiated cells) به عنوان منبع سلول های β

دگر تمایز (Transdifferentiation) به عنوان یک پروسه که در آن یک سلول کاملا تمایز یافته به نوع دیگری از سلول تمایز یافته تغییر می یابد، تعریف می شود. دگر تمایز سلول های α پانکراس به سلول های β به عنوان یک منبع برای جایگزینی سلول های β در بیماران T1D پیشنهاد شده است. دگر تمایز سلول های α به سلول های β در شرایط *in vivo* نیز مشاهده شده است. یک سوال مهم که هنوز پاسخ داده نشده است مربوط است به محل قرارگیری سلول هایی که می توانند متحمل دگر تمایز شده و به سلول های β در شرایط *in vivo* تبدیل شوند. دو بخش اصلی پانکراس حاوی سلول هایی با پتانسیل تولید سلول های β جدید از طریق دگر تمایز در شرایط *in vivo* می باشند: اپیتلیوم مجرای و بافت آسینار. در مجموع، مطالعات نشان داده اند که تعداد زیادی سلول های پر توان (Pluripotent) و حتی سلول های کاملا تمایز یافته (Terminally differentiated cells) در شرایط *in vivo* وجود دارند که می توانند به سلول های IPC تبدیل شده و موجب کاهش هایپرگلیسمی در مدل های موشی دیابت گردند. علاوه بر این، منبع جایگزین دیگری که بسیار مورد بررسی قرار گرفته است سلول های بنیادی رویانی

برنامه ریزی مجدد شده اند، سلول های بنیادی بالغ (Adult stem cell) از بافت های بالغ جدا می شوند و سلول های بنیادی مشتق از لایه زاینده (Germline-derived stem cell) که از غدد جنسی (Gonads) رویانی یا بالغ تولید می شوند. [۵، ۶]

سلول های بنیادی پانکراس اختصاصی بافت

وجود سلول های بنیادی پانکراس در یک دهه قبل پیشنهاد شد و هنوز یک موضوع بحث برانگیز است. برای تعیین یک سلول بنیادی توسط عملکردش، تست های استاندارد برای بررسی توانایی خودنوسازی آن اغلب با استفاده از آزمایش های تکثیری و بررسی تمایز با اندازه گیری تغییرات در عملکرد، مارکرهای سطح سلولی و یا بیان ژن ها وجود دارد. شواهدی از بیولوژی پانکراس جنینی و بالغ در شرایط فیزیولوژیک و همچنین پاتولوژیک، فرضیه وجود سلول های بنیادی بالغ پانکراس را بر اساس آزمایش های تکثیری تایید می کند. برخی از مطالعات بیان کرده اند که سلول های β بالغ دارای توانایی خودنوسازی هستند و این مکانیسمی است که سلول های β جدید توسط آن در بالغین تولید می شوند. اخیرا سلول های پیش قراول (precursors) جزیره ای انسان از سلول های IPC انسان که متحمل یک گذار از اپیتلیال به مزانشیمال شده بودند، شناسایی شد که نشان می دهد سلول های IPC انسان از جزایر پانکراس اجساد می تواند به طور خودبخودی سلول های شبه فیروبلست بسیار تکثیر یابنده و تمایز نیافته تولید کرده و سپس این سلول ها احتمالا تکثیر می یابند و به سمت سلول های شبه β تولید کننده انسولین القای مجدد می شوند. [۷، ۸]

Pdx1 و Ngn3 دو فاکتور رونویسی بوده که برای تمایز سلول های اندوکرین در طول تکامل پانکراس ضروری هستند و اهداف جستجوی سلول های بنیادی پانکراس بوده اند. با این وجود تا کنون مشخص نشده است که آیا سلول های $pdx1^+$ می توانند خودنوساز باشند یا خیر (یک نیاز برای تعریف سلول های بنیادی). سلول های $Ngn3^+$ پانکراس بالغ می توانند به سلول های جزیره ای تکامل یابند که نیاز تمایز سلول های بنیادی را برآورده می کند. با این وجود، بیان Ngn3 در رویان با القا $Cdkn1a$ (Cyclin dependent kinase inhibitor 1a) تکثیر را مهار می کند و منجر به کاهش پتانسیل میتوزی سلول های $Ngn3^+$

با توان بالا (Totipotent ESCs) می باشد. [۱۳]

تمایز سلول های بنیادی رویانی (ESCs) به سلول های تولید کننده انسولین (IPCs)

استفاده از سلول های ESC برای درمان های جایگزینی سلول به علت خاصیت خودنوسازی نامحدود آن ها در مرحله تمایز نیافته و پتانسیل آن ها برای تمایز به هر نوع سلولی، بسیار نوید بخش می باشد. تعداد زیادی از مطالعات، از روش های مختلفی برای تمایز سلول های ESC به سلول های IPC به منظور جایگزینی سلول های β در دیابت استفاده کرده اند. شایع ترین موانع در بین پروتکل های مختلف، ناتوانی سلول های IPC مشتق از ESC (ESC-IPCs) برای ترشح انسولین بعد از تحریک با گلوکز، خطر تشکیل تراتوما ناشی از سلول های ESC تمایز نیافته که در کشت ESC-IPCs باقی مانده اند، رد ایمنی ESC-IPCs بعد از پیوند در شرایط *in vivo* می باشند. اکثر روش های توصیف شده برای سلول های ESC موشی، تشکیل EB (Embryoid body) که یک توده ۳ بعدی (3-dimensional cluster) است را مورد استفاده قرار می دهند در حالی که روش های ESC انسانی از سلول های تک لایه ۲ بعدی (2-dimensional Monolayers) استفاده می کنند. یافتن یک پروتکل مورد اجماع یکی از چالش های آینده برای بهبود تمایز و عملکرد ESC-IPCs می باشد.

در یکی از پروتکل های موفق، سلول های ESC با استفاده از یک پروتکل ۵ مرحله ای به سلول های IPC تمایز می یابند:

- ۱- تکثیر سلول های ESC، ۲- تشکیل EBs، ۳- انتخاب سلول های بیان کننده nestin با محیط کشت حاوی انسولین، ترانسفرین، سلنیوم و فیبرونکتین، ۴- تکثیر سلول های پیش قراول اندوکرین پانکراس با محیط N2 حاوی B27 و bFGF، ۵- القا تمایز سلول های IPC با خارج کردن bFGF (basic Fibroblast growth factor) در حضور Nicotinamide (The amide of vitamin B3). شناسایی C-peptide، یک محصول سنتز انسولین اندوژن، به منظور تایید این که سلول های ESC-IPCs، انسولین *de novo* تولید می کنند، ضروری است. مطالعه ای دیگر یک پروتکل ۳ مرحله ای برای تمایز سلول های ESC-IPCs توصیف کرده است: ۱- تشکیل EBs، ۲- تمایز خودبخودی سلول های EBs به سلول های رده اکتودرم، مزودرم و

اندودرم با انتقال EBs به پلیت های پوشیده شده با ژلاتین، ۳- القا تمایز به IPCs توسط کشت سوسپانسیون سلولی EB در محیط کشت حاوی پروژسترون، لامینین، پوترسین، سلنیوم، نیکوتینامید، انسولین، ترانسفرین و B27. تا به امروز، سلول های ESC-IPCs تنها در شرایط *in vivo* خصوصیات کامل عملکردی سلول های β را کسب کرده اند و در شرایط *in vitro* این توانایی را نداشته اند. بنابراین چالش شناسایی فاکتورهای دیگری که برای القای بلوغ کامل آن ها در شرایط *in vitro* مورد نیاز است، باقی مانده است. [۱۴، ۱۵]

به منظور استفاده سلول های ESC-IPCs در بالین، آشکار است که عواملی چون خارج کردن سلول های تمایز نیافته با استفاده از مارکری مثل SSEA-1 (Stage-specific embryonic antigen 1) به منظور اجتناب از تشکیل تراتوما، روش هایی برای تعیین تعداد مناسب سلول قبل از پیوند به منظور دست یافتن به سطح قند خون مشابه با سلول های β سالم و شناسایی و اضافه کردن فاکتورهایی که می توانند موجب القای سلول های ESC-IPCs به شکلی بالغ تر و دارای عملکردی بهتر بعد از کشت در شرایط *in vitro* می شوند، باید در نظر گرفته شوند.

در پروتکل دیگری که تشکیل EB را حذف کردند، سلول های ESC-IPCs در ۴ مرحله ایجاد شدند: ۱- مجاورت سلول های ESC با ATRA (All-trans retinoic acid) و bFGF، ۲- خارج کردن ATRA، ۳- القا تشکیل توده سلولی به وسیله رشد در حضور N2 و B27، ۴- کشت توده های سلولی در Dibutyl cAMP و نیکوتینامید. این سلول های ESC-IPCs انسولین را بیان می کردند و به تحریک گلوکز پاسخ می دادند اما تا کنون پیوند آن ها به موش های دیابتیک انجام نشده است، بنابراین عملکرد این سلول ها در شرایط *in vivo* مشخص نگردیده است. کشت همزمان سلول های ESC با انواع دیگر سلول ها (مثلا هپاتوسیت های اولیه) نیز با موفقیت موجب تولید سلول های IPC می شود که انسولین و C-peptide را بیان می کنند و به گلوکز نیز پاسخ می دهند. این مطالعات، مثال هایی از روش های مختلفی است که برای تولید سلول های ESC-IPCs استفاده می شوند. با این وجود هیچ کدام از این سلول های تولید شده موجب تنظیم سطح

با این وجود، موجب بهبود دیابت در موش ها نشده و همچنین باعث ایجاد تراتوما می گردند. بنابراین برای تمایز سلول های ESC-IPC در انسان و موش در حال حاضر پروتکل استاندارد وجود ندارد و به نظر می رسد به رده سلولی (Cell line) ESC استفاده شده و ترکیبات محیط کشت بستگی دارد. مطالعاتی که مولکول های آزاد شده توسط پانکراس در حال تکامل را شناسایی می کنند می توانند به تعیین فاکتورهای مورد نیاز در تمایز سلول های ESC-IPCs در شرایط *in vitro* کمک کنند. به طور خلاصه، علی رغم پیشرفت های انجام شده تا به امروز، تحقیقات باید برای بهینه سازی تمایز سلول های ESC-IPCs قبل از استفاده بالینی آن ها ادامه یابد. کشت های ESC-IPCs حاوی جمعیت های سلولی هتروژن می باشند و تا کنون به خوبی شناسایی نشده اند. علاوه بر این سلول های ESC-IPCs به تحریک گلوکز پاسخ نمی دهند و انسولین آزاد نمی کنند و در نتیجه استفاده از آن ها را به عنوان یک جایگزین سلول های β پانکراس محدود می کند. شناسایی فاکتورهای جدید برای القا بلوغ فنوتیپ های ESC-IPCs، ممکن است برای به دست آوردن سلول هایی با عملکرد کامل کمک کنند. با این وجود شاید یک استراتژی بهتر، شناسایی و پیوند سلول های پیش قراول نابالغ پانکراس در کشت های ESC-IPCs باشد، چون ممکن است آن ها بالغ شده و به صورت مناسب تری در شرایط *in vivo* پاسخ دهند. [۱۸]

سلول های پیش ساز (Progenitors) پانکراس در کشت های ESC-IPCs

سلول های ESC-IPCs تا به امروز فنوتیپ های سلول های β بالغ را بازسازی نکرده اند. سلول های پیش ساز پانکراس که در بین سلول های ESC-IPCs هتروژن تولید شده اند ممکن است برای درمان جایگزینی سلولی در T1D مناسب باشند. سلول های پیش ساز پانکراس مثل سلول های بنیادی خودنوساز نیستند اما می توانند بعد از پیوند، به سلول های اندوکرین شامل سلول های β تمایز یابند. شناسایی سطح سلولی اختصاصی روی سلول های پیش ساز پانکراس موجب جداسازی آن ها برای پیوند یک جمعیت هموزن مشتق از ESC می شود. به طور خلاصه، جداسازی سلول های پیش ساز پانکراس

گلوکز خون بعد از پیوند نمی شوند. [۱۶] در مورد سلول های ESC انسان، تمایز به سلول های IPC از طریق monolayers بدون تشکیل EB، رایج ترین روشی است که استفاده می شود. در این پروتکل مراحل تمایز در شرایط *in vivo* از اندودرم انتهایی به جزایر پانکراس اندوکرین، در شرایط *in vitro* تقلید می شوند. اندودرمی می توانند در هر مرحله ای شناسایی شوند: ۱- مارکرهای اندودرم انتهایی (sox17, foxA2, Cxcr4) بعد از اضافه کردن (activin A (a member of the TGF- β family) و Wnt3a شناسایی می شوند، ۲- مارکرهای روده اولیه (Hnf4a و Hnf1b) با افزودن FGF-1 و KAAD- cyclopamine القا می شوند، ۳- مارکرهای قسمت خلفی و بالایی لوله گوارش (Pdx1, Hnf6 یا Sox9) با القا B27 و ATRA, KAAD-cyclopamine, FGF10 ۴- بیان ژن و پروتئین اندودرم پانکراسی و پیش قراول های اندوکرین (Nkx6-1, Ngn-3, Pax4 و Nkx2-2) می توانند با القا exendin-4 شناسایی شوند، ۵- مارکرهای سلول اندوکرین بیان کننده هورمون (انسولین، گلوکاگون، سوماتواستاتین یا پلی پتید Y) توسط مجاورت سلول ها با IGF1 و HGF القا می شوند. سلول های ESC-IPCs انسانی تولید شده با این پروتکل، C-peptide را در سطح مشابه با سلول های β جزایر در پاسخ به چندین محرک ترشحی آزاد می کنند، اما متأسفانه نسبت به گلوکز خیر. به طور غالب توجهی، سلول هایی که به طور همزمان انسولین و گلوکاگون را بیان می کنند مشاهده شده اند که نشان می دهد سلول های IPC تولید شده با این روش ممکن است سلول های پیش قراول نابالغ سلول های β باشند. اصلاحات متعددی در این روش انجام شده است که نتایج امیدوار کننده ای در شرایط *in vivo* داشته است. [۱۷]

سلول های ESC-IPCs انسانی همچنین از طریق تشکیل EBs نیز ایجاد شده است. EBs انسان در مجاورت activin A و Bmp4 برای تمایز به اندودرم انتهایی القا می شوند و سپس با افزودن فاکتورهای رشدی مثل FGF18، EGF، TGF- α ، VEGF به سلول های IPCs تبدیل می شوند. این سلول های ESC-IPCs فقط انسولین را بیان می کنند و هورمون های دیگر پانکراس را بیان نمی کنند.

activin A و wortmannin ۲- تمایز پانکراس با اسید رتینوئیک، Noggin و FGF7 ۳- تکثیر سلول‌های اندودرم پانکراس توسط EGF (Epidermal Growth Factor) ۴- بلوغ سلول‌های IPC توسط نیکوتینامید، bFGF، exendin-4 و BMP4. این سلول‌های IPC بعد از تحریک گلوکز در شرایط *in vitro*، C-peptide را بیان و آزاد می‌کنند. تا کنون سلول‌های IPCs- iPSC در مدل‌های موشی انسانی شده دیابتیک، پیوند نشده‌اند. بنابراین پتانسیل درمانی آن‌ها برای نرمال کردن سطح قند خون و بی‌خطر بودن آن‌ها در شرایط *in vivo* نیاز به تحقیقات بیشتری دارد. [۲۱، ۲۲]

ایمونونرسیستی سلول‌های ESC-IPCs و iPSC-IPCs
التهاب، ناشی از آسیب موضعی بافت، یک اتفاق عادی در پیوند سلول‌ها یا ارگان‌ها حتی در شرایط سینژن می‌باشد. بافت رویانی به نظر نمی‌رسد که خیلی ایمونوژن باشد که اساساً بر اساس موقعیت مصون از سیستم ایمنی جنین در طول دوره حاملگی می‌باشد که موجب حفاظت آن در مقابل سیستم ایمنی مادر می‌گردد و البته این مصونیت عموماً در بیرون از رحم مشاهده نمی‌شود. تا به امروز، توصیف‌های اندکی از ایمونونرسیستی سلول‌های ESC-IPCs وجود داشته است اما اطلاعات موجود نشان می‌دهد که هر دو بازوی ذاتی و اکتسابی سیستم ایمنی میزبان می‌توانند بعد از پیوند ESC-IPCs فعال شوند. سلول‌های ESC-IPCs بعد از پیوند به میزبان‌های با ایمنی کامل، عملکردشان دچار نقص می‌شود (حتی تحت شرایط سینژن).

یک توضیح برای رد ایمنی سلول‌های ESC-IPCs این است که آن‌ها سطح بالاتری از MHC-I را نسبت به سلول‌های ESC بیان می‌کنند و بعد از برخورد با IFN- γ در شرایط *in vitro* سطوح بالاتری از MHC-I و MHC-II را بیان می‌کنند. جالب است که بیان IFN- γ در پیوندهای سینژن و آلورژن ESC-IPCs سه روز بعد از پیوند افزایش می‌یابد. البته میزان ارتشاح سلولی بین پیوندهای سینژن و آلورژن ESC-IPCs متفاوت می‌باشد. پاسخ ایمنی به ESC-IPCs آلورژن نسبت به پاسخ ایمنی به جزایر پانکراس آلورژن پیوند شده، ضعیف‌تر می‌باشد. این موضوع پیشنهاد می‌کند که سلول‌های IPC برای پیوند مناسب‌تر هستند اما پاسخ ایمنی توسط ماکروفاژها و سلول‌های T باید در نظر گرفته

از تکامل رویانی و سلول‌های ESC-IPCs می‌تواند منبع دیگری برای جایگزینی سلول‌های β را به منظور درمان دیابت تامین کند. این سلول‌های چند توان (Multipotent) موجب تشکیل تراتوما نمی‌گردند و می‌توانند به سلول‌های IPC و دیگر سلول‌های بیان‌کننده هورمون تمایز یابند و نشان داده شده است که می‌توانند موجب کاهش سطح قند خون بعد از پیوند شوند. با این وجود، جدا کردن سلول‌های پیش‌ساز پانکراس با خلوص بالا و با استفاده از مارکرهای سطح سلولی اختصاصی از محیط کشت تمایز سلول‌های ESC-IPCs که قادر به درمان موش‌های دیابتیک باشند، تاکنون نشان داده نشده است. مطالعات بیشتری برای دستیابی به روش‌های تمایز و جداسازی کارآمدتر سلول‌های ESC-IPCs به منظور خارج کردن سلول‌های تشکیل‌دهنده تراتوما و تمایز نیافته، قبل از استفاده بالینی ضروری می‌باشد. باید توجه داشت که حتی اگر سلول‌های ESC-IPCs کاملاً عملکردی که موجب تشکیل تراتوما نیز نمی‌گردند، ایجاد شوند، آن‌ها بعد از پیوند در دام مانعی به نام سیستم ایمنی قرار خواهند گرفت. به همین دلیل، سلول‌های بنیادی پر توان القایی (iPSC) به عنوان یک جایگزین اتولوگ برای سلول‌های ESCs پیشنهاد شده است. [۱۹، ۲۰]

تمایز سلول‌های بنیادی پر توان القایی (iPSCs) به سلول‌های تولیدکننده انسولین

سلول‌های iPSC، سلول‌های سوماتیک برنامه‌ریزی مجدد شده‌ای هستند که شبیه سلول‌های ESC رفتار می‌کنند و می‌توانند مجدداً به هر ۳ لایه زاینده (Germ layers) و هر نوع سلول تمایز یافته‌نهایی، متمایز شوند. سلول‌های iPSC به عنوان آینده پزشکی منحصر به شخص (personalized) در نظر گرفته می‌شود چون می‌توانند برای درمان‌های اتولوگ مورد استفاده قرار گیرند که به مهار ایمنی با واسطه دارو نیز نیازی نمی‌باشد. سلول‌های iPSC در الگوی بیان ژن، پایداری بیان ژن سلول‌دهنده، توانایی‌های تمایز و پایداری ژنتیکی با سلول‌های ESC متفاوتند. در حال حاضر پروتکل استاندارد برای تمایز iPSC به IPC وجود ندارد اما دانشمندان از استراتژی‌هایی مشابه تمایز ESC به IPC استفاده کرده‌اند. تمایز iPSC به IPC در انسان با استفاده از یک پروتکل ۴ مرحله‌ای انجام شده است: ۱- القا اندودرم توسط

شوند و به همین منظور احتمالاً داروهای سرکوب کننده ایمنی باید برای پیشگیری از رد پیوند در پیوندهای ESC-IPCs مورد استفاده قرار گیرند. [۲۳-۲۵]

پیوند سلول های بنیادی هماتوپوئیتیک برای القای تحمل ایمنی در T1D

ماهیت خود ایمن بیماری T1D موجب شده است که HSCT (Hematopoietic stem cells transplantation) به منظور بهبود بیماری، به ۲ دلیل بتواند مورد استفاده قرار گیرد: جایگزینی سلول های T خودایمن برای پیشگیری از شروع بیماری و القا تحمل ایمونولوژیک در مقابل جایگزینی جزیره از طریق یک HSCT قبلی یا پیوند همزمان HSC (Hematopoietic stem cells). در هر ۲ مورد القا تحمل ایمونولوژیک در مقابل آنتی ژن های دهنده برای بقای طولانی مدت یک ارگان پیوند شده مورد نیاز است. این امر در مورد پیوند مغز استخوان (BM) اتولوگ و یا آلورژن نیز به طور ساده تری اتفاق می افتد. یک بخش مهم برای القای تحمل، آموزش سلول های T میزبان (Host) و دهنده (Donor) برای شناسایی یکدیگر به عنوان خودی (Self) به منظور اجتناب از GVHD (Graft-versus-host disease) و همینطور واکنش های HVG (Host-versus-graft) می باشد. نتایج اولین کارآزمایی بالینی انسانی در مورد استفاده از پیوند HSC اتولوگ برای درمان بیماران T1D در مراحل اولیه (Early stage) بیماری عالی بوده است. در این مطالعات استفاده از پیوندهای هماتوپوئیتیک به تنهایی موجب بهتر شدن بیماران T1D شده است (یعنی بدون پیوند همزمان جزایر). با این وجود، در حال حاضر بیماران T1D در مراحل بعدی (Late stage) تنها با استفاده از پروتکل های پیوند جزایر یا دیگر منابع سلول های تولید کننده انسولین (مثل ESC-IPCs و iPSC-IPCs) بهبود می یابند که مستلزم القا تحمل ایمونولوژیک نیز می باشد. [۲۶، ۲۷]

نتیجه

جایگزینی سلول های β درمان نوید بخشی برای بیماران دیابتیک است اما این امر وابسته به پیدا کردن منابعی به جز پانکراس اجساد می باشد. سلول های بنیادی پانکراس یک منبع ایده آل می باشند، زیرا متعهد به تمایز به سلول های پانکراس هستند. با این وجود مارکرهای سلولی و همین

طور محل قرارگیری آناتومیک آن ها تاکنون شناسایی نشده است. اگر به این سوالات جواب داده شود، شرایط تکثیر و تمایز آن ها به بهینه سازی بیشتری نیاز دارد. ضمناً، چون سلول های بنیادی پانکراس از افراد سالم جدا می شوند، سد سیستم ایمنی در برابر پیوندهای آلورژنیک نیز باید مورد توجه قرار گیرند. منبع دیگر سلول های بنیادی پانکراس، تمایز سلول های IPC از ESC یا iPSC می باشد اما این امر به تکامل و پذیرش یک روش استاندارد برای تولید آن ها نیازمند است. سلول های IPC تمایز یافته با این روش به طور کامل بالغ شده و عملکرد صحیحی خواهد داشت. منبع دیگر سلول های IPC، تولید یک جمعیت هموژن و مشخص از سلول های پیش ساز پانکراس قابل پیوند و قابل شناسایی با مارکرهای خارج سلولی می باشد. اگرچه سلول های پیش ساز پانکراس به طور کامل بالغ نیستند اما شاید در پاسخ به سیگنال های اطراف خود در محیط *in vivo* آسان تر به سلول های اندوکرین بالغ متمایز شوند.

مطالعات برای نشان دادن این که سلول های پیش ساز پانکراس می توانند از سلول های ESC انسان جدا شده و متمایز شوند و بتوانند سطح گلوکز خون را در مدل های حیوانی انسانی شده دیابت نرمال کنند، تاکنون گزارش نشده اند. شاید یک درک کامل تر از تکامل نرمال پانکراس بتواند پروسه هایی که موجب بلوغ کامل سلول های β در *in vivo* می شود را روشن سازد و به پروتکل های تمایز از ESC و iPSC کمک کند. iPSC که از سلول های β انسان مجدداً برنامه ریزی شده اند می توانند به طور کارآمدتری نسبت به ESC، به سلول های IPC تبدیل شوند و این امر موجب اجتناب از بحث های اخلاقی مرتبط با استفاده ESC می گردد.

در نهایت فارغ از نوع سلول پیوند شونده ESC-IPCs و iPSC-IPCs یا سلول های پیش ساز پانکراس، ایمونوژنیسیته این سلول ها باید در نظر گرفته شود و نوع پاسخ ایمنی قبل و بعد از پیوند پیش بینی شود. اطلاعات حاصل از چنین آنالیزهایی به ایجاد استراتژی هایی که می توانند موجب بهبودی تولرانس ایمنی این پیوندهای IPC شوند، کمک خواهند کرد.

References

- 1- Wen, Y., B. Chen, and S.T. Ildstad, Stem cell-based strategies for the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Expert Opin Biol Ther.* 11(1): p. 41-53.
- 2- Michels, A.W. and P.A. Gottlieb, Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol.* 6(5): p. 27-70.
- 3- Kim, A., et al., Islet architecture: A comparative study. *Islets*, 2009. 1(2): p. 129-36.
- 4- Jahansouz, C., et al., Evolution of beta-Cell Replacement Therapy in Diabetes Mellitus: Pancreas Transplantation. *Diabetes Technol Ther.* 13(3): p. 395-418.
- 5- Danovitch, G.M., et al., Current status of kidney and pancreas transplantation in the United States, 1994-2003. *Am J Transplant*, 2005. 5(4 Pt 2): p. 904-15.
- 6- Takahashi, K. and S. Yamanaka, Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006. 126(4): p. 663-76.
- 7- Smukler, S.R., et al., The adult mouse and human pancreas contain rare multipotent stem cells that express insulin. *Cell Stem Cell.* 8(3): p. 281-93.
- 8- Russ, H.A., et al., Insulin-producing cells generated from dedifferentiated human pancreatic beta cells expanded in vitro. *PLoS One.* 6(9): p. e25566.
- 9- Jiang, W., et al., CD24: a novel surface marker for PDX1-positive pancreatic progenitors derived from human embryonic stem cells. *Stem Cells.* 29(4): p. 609-17.
- 10- Miyatsuka, T., et al., Neurogenin3 inhibits proliferation in endocrine progenitors by inducing Cdkn1a. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108(1): p. 185-90.
- 11- Feng, R.Q., L.Y. Du, and Z.Q. Guo, In vitro cultivation and differentiation of fetal liver stem cells from mice. *Cell Res*, 2005. 15(5): p. 401-5.
- 12- Luo, L., et al., Cytokines inducing bone marrow SCA+ cells migration into pancreatic islet and conversion into insulin-positive cells in vivo. *PLoS One*, 2009. 4(2): p. e4504.
- 13- Thorel, F., et al., Conversion of adult pancreatic alpha-cells to beta-cells after extreme beta-cell loss. *Nature.* 464(7292): p. 1149-54.
- 14- Lumelsky, N., et al., Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science*, 2001. 292(5520): p. 1389-94.
- 15- Blyszczuk, P., et al., Embryonic stem cells differentiate into insulin-producing cells without selection of nestin-expressing cells. *Int J Dev Biol*, 2004. 48(10): p. 1095-104.
- 16- Kim, P.T., et al., Differentiation of mouse embryonic stem cells into endoderm without embryoid body formation. *PLoS One.* 5(11): p. e14146.
- 17- D'Amour, K.A., et al., Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*, 2006. 24(11): p. 1392-401.
- 18- Vaca, P., et al., Induction of differentiation of embryonic stem cells into insulin-secreting cells by fetal soluble factors. *Stem Cells*, 2006. 24(2): p. 258-65.
- 19- Hori, Y., M. Fukumoto, and Y. Kuroda, Enrichment of putative pancreatic progenitor cells from mice by sorting for prominin1 (CD133) and platelet-derived growth factor receptor beta. *Stem Cells*, 2008. 26(11): p. 2912-20.
- 20- Kelly, O.G., et al., Cell-surface markers for the isolation of pancreatic cell types derived from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol.* 29(8): p. 750-6.
- 21- Okita, K., T. Ichisaka, and S. Yamanaka, Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature*, 2007. 448(7151): p. 313-7.
- 22- Zhang, D., et al., Highly efficient differentiation of human ES cells and iPS cells into mature pancreatic insulin-producing cells. *Cell Res*, 2009. 19(4): p. 429-38.



- 23- Carvalho-Gaspar, M., et al., Chemokine gene expression during allograft rejection: comparison of two quantitative PCR techniques. *J Immunol Methods*, 2005. 301(1-2): p. 41-52.
- 24- Boyd, A.S. and K.J. Wood, Variation in MHC expression between undifferentiated mouse ES cells and ES cell-derived insulin-producing cell clusters. *Transplantation*, 2009. 87(9): p. 1300-4.
- 25- Boyd, A.S. and K.J. Wood, Characteristics of the early immune response following transplantation of mouse ES cell derived insulin-producing cell clusters. *PLoS One*. 5(6): p. e10965.
- 26- Voltarelli, J.C., et al., Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA*, 2007. 297(14): p. 1568-76.
- 27- Shapiro, A.M., et al., International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med*, 2006. 355(13): p. 1318-30.



بررسی جهش ژن میتو کندریایی MT-RNR1 در آسیب شنوایی حسی عصبی غیر سندرومیک القاء شده توسط آمینو گلیکوزیدها

• دکتر محمدعلی دولتی

دکترای علوم آزمایشگاهی و PhD ژنتیک پزشکی، مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در اختلالات متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

dr_dovlati@yahoo.com

• دکتر جواد توکلی بزاز

PhD ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی

درمانی تهران، گروه ژنتیک پزشکی

• دکتر مسعود هوشمند

PhD ژنتیک پزشکی، انستیتو بین المللی مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی، تهران

• فاطمه میرزایی فیینی

کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

چکیده

میلیون‌ها نفر در جهان از ناتوانایی های جسمی رنج می‌برند. یکی از انواع مشکلات جسمی ناشنوایی می‌باشد که از شیوع نسبتاً بالایی برخوردار است و عوامل مختلف محیطی و ژنتیکی در ایجاد آن دخیل می‌باشند. از آنجا که شنوایی با عملکرد میتو کندری ها ارتباط مستقیم دارد و یکی از دلایل مستعد کننده جهت بروز ناشنوایی، جهش هایی است که در DNA میتو کندری اتفاق می‌افتد. جهش های مذکور در کنار عوامل محیطی دیگر مثل مصرف داروهای آمینو گلیکوزیدی باعث تشدید ناشنوایی خواهند شد. این مطالعه بر روی بیمارانی که پس از مصرف داروهای مذکور ناشنوا شده اند انجام گردیده و هدف آن مشخص کردن انواع جهش های احتمالی در ژن میتو کندریایی MT-RNR1 این بیماران بوده است. در تعدادی از بیماران جهش های میتو کندریایی 921T>C و 1005T>C یافت شد، این جهش ها قبلاً نیز در نقاط مختلف جهان گزارش شده بود. در تعدادی دیگر از بیماران جهش های 739C>T و 1245T>C و 1545T>C یافت شد که تاکنون گزارشی از آنها وجود نداشت و به نظر می‌رسد مربوط به جمعیت ما باشد. این بررسی میزان شیوع جهش های میتو کندریایی را در بیماران مورد مطالعه تقریباً ۱۰-۸٪ نشان می‌دهد. این

میزان شیوع نسبتاً بالا بوده و اهمیت بررسی این جهش ها را در مبتلایان بیش از پیش بیان می‌کند.

واژگان کلیدی: ناشنوایی حسی عصبی غیر سندرومیک، ژن میتو کندری، جهش، داروی های آمینو گلیکوزیدی
سابقه و هدف

حدود ۴۵۰ میلیون نفر ناتوان جسمی در دنیا وجود دارند، که ۷۰ میلیون نفر آن ها از ناشنوایی با میانگین بیش از ۳۵ دسی بل رنج می‌برند. اگر چه اپیدمیولوژی ناشنوایی بر پایه اطلاعات هر منطقه به طور جداگانه به دست آمده، ولی تخمین زده می‌شود از هر ۱۰۰۰ مولید زنده یک نفر مبتلا به ناشنوایی عمیق باشد که در ۵۰٪ علت آن ژنتیکی و در ۵۰٪ موارد علت محیطی به عنوان عامل ایجاد بیماری در نظر گرفته شده است [۱]. ناشنوایی را می‌توان به اشکال مختلف طبقه بندی کرد: چنانچه ناشنوایی با ناهنجاری های فیزیولوژیک دیگری همراه باشد؛ سندرومیک و اگر با سایر ناهنجاری ها همراه نباشد؛ غیر سندرومیک نامیده می‌شود [۲]. تاکنون در ارتباط با ناشنوایی، ژن های متعددی شناسایی شده است [۳-۴]. فرم های وراثتی آسیب شنوایی، شامل اتوزوم غالب (۲۰-۱۵٪)، اتوزوم مغلوب (۸۰٪)، وابسته به جنس (۲-۱٪) و میتو کندریایی (از کمتر از ۱ تا ۲۰٪ در بعضی جمعیت ها) می‌باشند [۵-۶].

شنوایی، فرآیندی است که به شدت به فعالیت میتوکندری ها وابسته است [۷]. جهش های میتوکندریایی دخیل در ناشنوایی ارثی، در ژن های سنتز کننده پروتئین متمرکز می باشند [۸]. عوامل محیطی مثل مصرف داروهای آمینوگلیکوزیدی، منجر به تشدید آسیب میتوکندریایی می شود [۹]. آمینوگلیکوزیدها در پری لنف و اندولنف گوش داخلی تجمع یافته و در واکنش با مناطق جهش یافته ژنوم میتوکندریایی، منجر به اختلال سنتز پروتئین و احیاناً باعث مرگ سلول می شوند و پیامد نهایی آن از دست دادن شنوایی خواهد بود [۱۰]. یکی از ژن های مهم و موثر در این مسیر ژن MT-RNR1 میتوکندری می باشد که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش ها

در یک مطالعه شاهد-موردی تعداد ۱۰۷ بیمار ناشنوا در محدوده سنی ۲۰-۲ سال که در مدت کوتاهی پس از مصرف داروهای آمینوگلیکوزیدی (حداقل سه ماه) دچار ناشنوایی شده بودند و تعداد ۱۰۰ نفر که دارای سابقه مصرف چنین داروهایی بوده اما عوارض ناشنوایی نداشتند به عنوان کنترل سالم در مطالعه وارد گردیدند. از کلیه افراد شرکت کننده، فرم رضایتمندی اخذ گردید و سپس به میزان ۱۰ میلی لیتر خون وریدی از آن ها گرفته شد. DNA نمونه خون بیماران استخراج و پس از تعیین کیفیت آن، جهت بررسی جهش های احتمالی ژن میتوکندریایی MT-RNR1 واکنش PCR انجام گردید و به دنبال آن ژن مذکور در تمام افراد شرکت کننده در مطالعه مورد بازبینی توالی قرارگرفت. ضمناً گروه بیماران از نظر ژن های GJB2 و GJB6 که در ناشنوایی های نوع اتوزوم مغلوب عامل ایجاد بیماری می باشند نیز مورد آزمایش قرار گرفتند.

یافته ها و نتیجه گیری

در این مطالعه، بیماران از نظر جهش ژن های GJB2 و GJB6 بررسی شده و همگی فاقد جهش هتروزیگوت یا هموزیگوت در این ژن ها بودند.

به منظور بررسی توالی های حفاظت شده ژنوم میتوکندری از بانک اطلاعاتی موجود در سایت <http://www.mitomap.org> استفاده گردید. در

این مطالعه تغییر توالی نوکلئوتیدی در ۳۰ نوع پستاندار مختلف مقایسه گردید (لیست این پستانداران در سایت مذکور وجود دارد) و توالی هایی که بیش از ۵۰ درصد موارد بدون تغییر بود، حفاظت شده در نظر گرفته شد که جزئیات آن در جدول ۱ آورده شده است. همچنین، چون هر مولکول RNA دارای فولدینگ مخصوصی می باشد و تغییرات نوکلئوتیدی که بتواند شکل ساختمانی آن را عوض نماید، از نظر بیماری زایی بیشتر اهمیت دارند. لذا با استفاده از نرم افزار مخصوص Vienna تغییر شکل ساختمانی RNA مورد بررسی قرار گرفت.

همانطور که در جدول شماره ۱ مشاهده می گردد جهش میتوکندریایی 1555A>G که یک جهش شناخته شده است [۱۱-۱۲]، یافت نشد. در هفت نفر از بیماران (۶/۵٪) جهش های میتوکندریایی 921T>C و 1005T>C یافت شد، که قبلاً به عنوان جهش های بیماری زا معرفی شده اند و فراوانی آن ها قبلاً به ترتیب ۰/۶۷٪ و ۰/۲۶٪ گزارش شده است [۱۳]، اما در مطالعه ما فراوانی آن ها به ترتیب ۰/۹٪ و ۶٪ محاسبه گردید. این موضوع اهمیت جهش 1005T>C را در جمعیت ما نشان می دهد [۱۳-۱۵].

^a تعداد افراد دارای تغییر توالی به کل افراد بررسی شده

^{b,c} لیست گونه های بررسی شده و توالی رفرانس مورد استفاده برای هم ردیف سازی در سایت MITOMAP (a human mitochondrial genome database) به آدرس <http://www.mitomap.org> وجود دارد.

^d موتاسیون های شناخته شده و بالقوه در ارتباط با ناشنوایی غیر سندرومیک (MITOMAP)

علاوه بر این در ۵ نفر از بیماران (۴/۶٪) سه نوع جهش 739C>T و 1245T>C و 1545T>C یافت شد، که فراوانی های آن ها به ترتیب ۱/۸٪ و ۱/۸٪ و ۰/۹٪ محاسبه گردید. جهش 739C>T قبلاً به عنوان جهش بیماری زا با فراوانی ۰/۱٪ گزارش شده است. اما دو جهش دیگر به عنوان جهش های جدید یافت شده در جمعیت ما بوده و تا کنون در سایر نقاط دنیا، گزارشی از آن ها نشده است.

بیشتر، انواع جهش های شایع میتوکندری شناسایی شود و با تهیه پانلی از آن ها به صورت "راپید تست"، بیماران قبل از مصرف هر گونه داروی آمینوگلیکوزیدی مورد ارزیابی قرارگیرند تا با عدم مصرف این گونه داروها در بیمارانی که دارای جهش میتوکندریایی هستند از عوارض غیر قابل برگشت این داروها بر سیستم شنوایی جلوگیری به عمل آید.

محاسبات انجام شده، فراوانی جهش های بیماریزای میتوکندری را در این مطالعه، در جمعیت مورد بررسی، تقریباً ۸-۱۰٪ نشان می دهد. که این میزان شیوع نسبت به سایر جمعیت ها نسبتاً بالا می باشد. همچنین نوع جهش های میتوکندری نیز در جمعیت مورد مطالعه ما، در مقایسه با دیگر مطالعات انجام شده در سایر مناطق دنیا، متفاوت می باشد. بنابراین پیشنهاد می شود در کشور ما با مطالعات

موقعیت نوکلئوتید	نوع تغییر نوکلئوتیدی	فراوانی ^a				توالی حفاظت شده در ۳۰ نوع پستاندار(٪) ^b	گزارشات قبلی ^c
		گروه بیماران	٪	گروه کنترل	٪		
m.593	T>C	1.107	0.9	1.100	1.0	35	Yes
m.709	G>A	16.107	14.9	15.100	15	30	Yes
m.721	T>C	0.107	0.0	1.100	1.0	2.0	Yes
m.739	C>T	2.107	1.8	0.100	0.0	75	No
m.769	G>A	1.107	0.9	1.100	1.0	7.0	Yes
m.825	T>A	1.107	0.9	0.100	0.0	12	Yes
m.921^d	T>C	1.107	0.9	0.100	0.0	80	Yes
m.930	G>A	1.107	0.9	2.100	2.0	2.0	Yes
m.942	A>G	1.107	0.9	1.100	1.0	5.0	Yes
m.951	G>A	2.107	1.8	1.100	1.0	50	Yes
m.980	T>C	3.107	2.8	2.100	2.0	22	Yes
m.1005^d	T>C	6.107	5.6	0.100	0.0	68	Yes
m.1008	A>G	1.107	0.9	2.100	2.0	32	Yes
m.1018	G>A	1.107	0.9	1.100	1.0	20	Yes
m.1040	T>C	0.107	0.0	1.100	1.0	15	Yes
m.1048	C>T	1.107	0.9	0.100	0.0	11	Yes
m.1119	T>C	1.107	0.9	1.100	1.0	17	Yes
m.1189	T>C	2.107	1.8	1.100	1.0	21	Yes
m.1211	G>A	1.107	0.9	0.100	0.0	8.0	Yes
m.1245	T>C	2.107	1.8	0.100	0.0	78	No
m.1438	G>A	1.107	0.9	2.100	2.0	12	Yes
m.1545	T>C	1.107	0.9	0.100	0.0	75	No



References

- 1- Wilson, J., Deafness in developing countries. Approaches to a global program of prevention. Arch Otolaryngol, 1985. 111(1): p. 2-9.
- 2- Brown, K.K. and H.L. Rehm, Molecular diagnosis of hearing loss. Curr Protoc Hum Genet, 2012. Chapter 9: p. Unit 9 16.
- 3- Petersen, M.B., Non-syndromic autosomal-dominant deafness. Clin Genet, 2002. 62(1): p. 1-13.
- 4- Usami, S., et al., Simultaneous screening of multiple mutations by invader assay improves molecular diagnosis of hereditary hearing loss: a multicenter study. PLoS One, 2012. 7(2): p. e31276.
- 5- Kelsell, D.P., et al., Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. Nature, 1997. 387(6628): p. 80-3.
- 6- Meza, G., et al., mtDNA mutations, hearing loss and aminoglycoside treatment in Mexicans. Braz J Otorhinolaryngol, 2011. 77(5): p. 573-6.
- 7- Jacobs, H.T., et al., Mitochondrial DNA mutations in patients with postlingual, nonsyndromic hearing impairment. Eur J Hum Genet, 2005. 13(1): p. 26-33.
- 8- Guan, M.X., Molecular pathogenetic mechanism of maternally inherited deafness. Ann N Y Acad Sci, 2004. 1011: p. 259-71.
- 9- Jensen-Smith, H.C., R. Hallworth, and M.G. Nichols, Gentamicin rapidly inhibits mitochondrial metabolism in high-frequency cochlear outer hair cells. PLoS One, 2012. 7(6): p. e38471.
- 10- Henley, C.M., 3rd and J. Schacht, Pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics in blood, inner-ear fluids and tissues and their relationship to ototoxicity. Audiology, 1988. 27(3): p. 137-46.
- 11- Kokotas, H., M.B. Petersen, and P.J. Willems, Mitochondrial deafness. Clin Genet, 2007. 71(5): p. 379-91.
- 12- Ding, Y., J. Leng, and J. Zheng, Critical reassessment of a five-generation Chinese family carrying deafness-associated mitochondrial 1555A>G mutation. Acta Otolaryngol, 2011. 131(11): p. 1239-40.
- 13- Lu, J., et al., Mitochondrial 12S rRNA variants in 1642 Han Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and nonsyndromic hearing loss. Mitochondrion, 2010. 10(4): p. 380-90.
- 14- Li, Z., et al., Mutational analysis of the mitochondrial 12S rRNA gene in Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and non-syndromic hearing loss. Hum Genet, 2005. 117(1): p. 9-15.
- 15- Mutai, H., et al., Systematic analysis of mitochondrial genes associated with hearing loss in the Japanese population: dHPLC reveals a new candidate mutation. BMC Med Genet, 2011. 12: p. 135.

پتیدهای آنتی باکتریال و کاربردهای آن

• دکتر مژگان عشاقی

استادیار گروه علوم آزمایشگاهی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه

علوم پزشکی ایران

mobin255@yahoo.com

• المیرا دست پرورده

کارشناس علوم آزمایشگاهی

d.p_venous6@yahoo.com

مقدمه

پتیدهای آنتی باکتریال دسته ای از خانواده بزرگ پتیدهای بیواکتیو هستند که نقش مهمی را در سلامت انسان ایفا می کنند. پتیدهای آنتی باکتریال سلاح های قدیمی هستند که در حال توسعه و تکامل می باشند. این پتیدها جزو پاسخ ایمنی ذاتی هستند و در دفاع بدن نقش دارند. با توجه به مقاومت های آنتی بیوتیکی، امروزه استفاده از این پتیدها بسیار مورد توجه قرار گرفته است زیرا علیه طیف وسیعی از باکتری ها، حتی بسیاری از باکتری های مقاوم موثر هستند. مضافاً این پتیدها علی رغم آنتی بیوتیک های مرسوم توانایی افزایش قدرت سیستم ایمنی را نیز دارند و در میان تمام رده های حیات یافت شده اند. تفاوت های اساسی میان سلول های یوکاریت و پروکاریوت وجود دارد که ممکن است همین تفاوت ها نشان دهنده اهداف پتیدهای آنتی باکتریال باشد. این پتیدها آنتی بیوتیک های بسیار مؤثر و با طیف گسترده اند که پتانسیل عوامل درمانی نوظهور و جدید را نشان می دهند. علی رغم اکثریت آنتی بیوتیک های مرسوم به نظر می رسد پتیدهای آنتی میکروبیال ممکن است قدرت توانایی افزایش قدرت سیستم ایمنی را با عمل کردن به عنوان یک تنظیم کننده ایمنی را نیز دارا باشند که این از خواص منحصر به فرد این پتیدها به شمار می آید.

ساختار

پتیدهای آنتی باکتریال دارای یک گروه متنوع و بی نظیر از مولکول ها است که بر اساس ساختار و ساختمان آمینو اسیدهایشان به زیر گروه هایی تقسیم شده اند. پتیدهای آنتی باکتریال معمولاً بین ۱۲ تا ۵۰ اسید آمینه دارند. این پتیدها شامل نواحی با بار مثبت اند که توسط آرژنین، لایزین یا هیستیدین در محیط های اسیدی تامین می گردد و یک منطقه

وسیع (حدود ۵۰٪) از این نواحی نیز هیدروفوب هستند. این پتیدها با توجه به نحوه تولیدشان به دو دسته طبقه بندی می شوند: پتیدهای سنتز شده غیر ریبوزومی و پتیدهای سنتز شده ریبوزومی یا طبیعی.

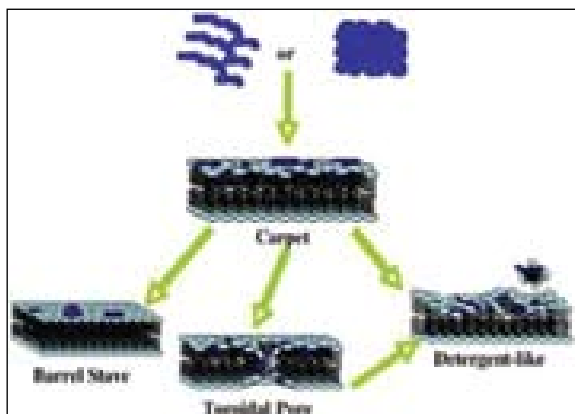
گروه اول بیشتر توسط باکتری ها تولید می شود در حالی که دسته دوم توسط همه جانوران و هم چنین باکتری ها تولید می شود. بار الکترواستاتیک، مهم ترین خصیصه ای است که فعالیت این پتیدها توسط آن شرح داده می شود. بر اساس این ویژگی نیز پتیدهای آنتی باکتریال به دو دسته عمده تقسیم می شوند: گروه بزرگتر شامل پتیدهای دارای بار مثبت است و این خود زیر گروه هایی دارد مانند پتیدهای آنیونی، پتیدهای اتمی و پتیدهای مشتق از پروتئین هایی که می توانند به اکسیژن باند شوند. پتیدهای غیر کاتیونی در مقایسه با گروه اول کمیاب هستند. در متون علمی غالباً، کلمه "پتیدهای آنتی باکتریال" تنها اشاره به نوع کاتیونی آن دارد. پتیدهای آنتی باکتریال مشتق شده طبیعی به پتیدهای با صفحه بتا، با مارپیچ آلفا، پتیدهای با طول بلند و پتیدهای حلقوی تقسیم می شوند و در این میان، دو گروه اول در طبیعت فراوان تر می باشند. بسیاری از این پتیدها در محلول به صورت ساختار نیافته اند و به شکل نهایی شان بر روی غشاهای بیولوژیک تا خورده اند. نواحی آبدوست و نواحی آبگریز آن ها، اجازه حضور آن ها را در غشای دو لایه لیپیدی می دهد. [۱،۲]

اکثر پتیدهای آنتی باکتریال خطی در محلول ساختار خود را از دست می دهند در حالی که پتیدهای حلقوی به علت حضور یک یا چند باند دی سولفیدی سیستمین - سیستمین صفحات بتا را تشکیل می دهند. خاصیت آبگریزی پتیدها

با تشکیل ساختمان دوم افزایش می یابد مثل مارپیچ آلفا، صفحات بتا و مارپیچ های شبه polypillin. این آگریزی نقش کلیدی را در مکانیسم عمل ضد میکروبی شان ایفا می کند. [۳،۴،۵]

مکانیسم عمل

مکانیسم پپتیدهای آنتی باکتریال (AMP ها) وابسته به تعدادی از خواص فیزیکوشیمیایی شان است شامل توالی اسیدهای آمینه، بار، خاصیت آمفی پاتیک، پیچ خوردگی ساختار (شامل ساختمان ثانویه و ...) در غشاهای لیگومریزاسیون، غلظت پپتیدها و ترکیب غشا می باشد. این پپتیدها مکانیسم های مختلفی برای ایجاد اختلال در غشا دارند. (تصویر ۱)



شکل ۱- مکانیسم عمل پپتیدهای آنتی باکتریال

غشای باکتری ها به علت وجود لیپیدهایی مانند فسفاتیدیل گلیسرول (PG)، کاردیو لیپین (CL) و یا فسفاتیدیل سرین (PS) دارای بار منفی هستند. واکنش الکترواستاتیک بین این لیپیدهای با بار منفی و AMP های دارای بار مثبت، پپتیدها را قادر می سازد تا به غشاهای باکتریایی باند شوند. غشای خارجی یک باکتری گرم منفی نیز دارای بار منفی است زیرا حاوی لیپوپلی ساکاریدهای آنیونی (LPS) است. LPS در حالت عادی توسط کاتیون های دوبار مثبت مثل یون های کلسیم و منیزیم پایدار و ثابت می شود اما AMP ها جای آن ها را برای واکنش با غشای خارجی می گیرند. از طرف دیگر غشای سلول های پستانداران شامل تعداد زیادی فسفولیپیدهای خنثی مانند فسفاتیدیل اتانول آمین (PE)، فسفاتیدیل کولین (PC) و اسفنگومیلین (SM) است. بنابراین تمایلشان به پپتیدهای آنتی باکتریال کمتر است. هم چنین وجود کلسترول در غشاهای پستانداران باعث می شود شکست غشای لیپیدی دو لایه برای این پپتیدها سخت تر شود. در نتیجه AMP ها خاصیت سمیت انتخابی علیه باکتری ها دارند. اگر چه مکانیسم های بالا فعالیت ضد میکروبی AMPs را توسط ایجاد اختلال در غشا نشان می دهد که منجر به نشت یون ها و متابولیت ها و دپولایزه شدن می شود. AMP هایی وجود دارند که

برخی مدل ها عبارتند از: carpet (فرشی)، barrel-stave (حفره خمره ای شکل)، toroidal-pore wormhole (حفره حلقوی) و مکانیسم لیز غشایی مانند دترجنت ها. در مدل carpet، پپتیدها روی سطح غشا سوار شده تا به وسیله barrel-stave، toroidal-pore و یا فرم دترجنت، در غشا اختلال و آشفته گی ایجاد کنند. در مدل barrel-stave، پپتیدها با یک جهت گیری خاص در بین غشا قرار می گیرند و برای تشکیل یک کانال یونی به هم می پیوندند. در مدل toroidal pore، پپتیدها نزدیک تر به گروه راسی همراه با جهت گیری موازی با غشای دو لایه قرار می گیرند. در این جهت گیری سر آبدوست مارپیچ به طرف سر آبدوست لیپیدها و فاز آبی خارج غشا قرار می گیرد در حالی که سر آگریز آن در مرکز هیدروفوب غشا قرار می گیرند. تجمع پپتیدها در یک غلظت مناسب باعث افزایش خمیدگی رشته بر روی غشا می شود که این اتفاق باعث افزایش تشکیل حفره های توروئیدی یا مارپیچی در غشا می شود. در مکانیسم یا فرم دترجنت، در ابتدا پپتیدها سطح غشا را می پوشانند (فرش می کنند) که این مانند مراحل اولیه مدل "حفره مارپیچی" است. بعد از این مرحله افزایش تجمع پپتیدها باعث افزایش غلظت موضعی آن ها شده که در این حالت، بنا به خاصیت آمفی پاتیکشان مانند یک دترجنت عمل کرده و غشا را به تکه های کوچکی می شکنند. این قطعات می توانند شبیه میسل ها یا بایسل ها باشند. (bicell & micell). مدل های دیگری، مانند مدل

علیه باکتری های گرم منفی و گرم مثبت موثر هستند. اهمیت فیزیولوژیکی ضد میکروبی پپتیدهای شیر در زمان هضم شیر می باشد. [۱۶]

علاوه بر این منابع طبیعی، این پپتیدها به صورت سنتتیک نیز تولید می شوند. پپتیدهای سنتتیک بسیاری نیز تا کنون ساخته شده و به صورت تجارتي به فروش می رسد. در جدول زیر شماری از این پپتیدها نشان داده شده است:

می شوند. جدول ۱ [۱۵]

علاوه بر منابع متنوعی که برای پپتیدهای آنتی باکتریال وجود دارد، پپتیدهای ضد باکتری از خیلی از پروتئین های شیر نیز شناسایی شده اند یکی از این منابع بسیار خوب پپتیدهای جدا شده از شیر گوسفند و بز است که می توانند از پیش ماده پروتئین های شیر تولید شوند. لاکتوفرین موجود در شیرهای گاوی و انسانی و همچنین درصد کمی از کازئین های ضد باکتریایی پپتیدی شناسایی شده اند که [۱۷]

جدول ۲

	Product	Company	Trials outcome and applications	Planned trials
Available on the market	Polymixin B-Colistin-Colemycin (prodrug)	Rx Genent drugs	Indicated for G ⁻ skin infections	none
	Daptomycin (Cubicin ®)	Cubist Pharmaceuticals	Indicated for G ⁺ skin infections	not announced
	Prisigenan	Genzyme, Plymouth Meeting	Failed FDA approval: no advantage over conventional antibiotics	none
Late clinical development (Phase III and above)	Isigagen	Intrabiotec Pharmaceuticals	Failed two Phase III dermatitis and pneumonia	Phase IIIa trial as Rx for CF patients
	Omiganan	Migenix	Failed Phase III trial as Rx for catheter related bloodstream infections	Repeat Phase III trial
	LTX Series	Lute Biopharma	Several G ⁺ , G ⁻ and fungal infections. Preclinical	not announced
Early clinical development (Phase I, II, pre-clinical)	SD006	SpiderBioTech	G ⁻ infections. Under preclinical trials	not announced
	Product-I series	Immu	Several hospital bacterial infections	not announced
	MOSEMAN	Migenix	Phase IIb showed efficacy as topical Rx for acne	Phase III trial
	Plectasin	Novodyne	G ⁻ infections. Under preclinical trials	not announced
	P112/P112D	Demegen/Facigen	Phase IIb showed efficacy for oral candidosis	Immunon Rx for CF patients under consideration
	RLF1-11	AM-Pharma	Positive Phase I Under Phase II for severe fungal and bacterial infection	not announced
	XMP-629	Xuma	Failed Phase II clinical trial as topical Rx for acne	not announced
	Neuplex	Xuma	Failed Phase II as Rx in pediatric meningococemia	Planned Phase III in pediatric indications
	Mersacidin	Novartis Biosystems	Systemic anti-AβCAA and other G ⁺ pathogens. Under preclinical trials	not announced
	PTx series	PapTx	G ⁻ infections and LPS neutralization (antiseptic). Under preclinical trials	not announced
	HB Series	Helix-Biomedix	Preclinical trials showed efficacy for cyclic fibrin	not announced

کاربردهای پپتیدهای آنتی باکتریال

این پپتیدها در زمینه های مختلفی مورد استفاده قرار گرفته اند که می توان کاربرد های درمانی، کاربرد در کشاورزی، کاربرد در پرورش آبزیان، صنایع غذایی و ... را در این زمینه نام برد.

از کاربردهای درمانی این پپتیدها می توان به فعالیت ضد سرطانی شان اشاره کرد. برخلاف پیشرفت های شگرف در درمان سرطان، به علت مقاومت سلول های سرطانی نسبت به داروهای ضد سرطانی موجود، تلاش هایی برای گسترش و تولید مواد ضد سرطانی با عملکرد جدید صورت می گیرد. مطالعات نشان داده است که برخی از پپتیدهای آنتی باکتریال کاتیونیک یا AMPs (که برای باکتری ها اثر سمی دارند اما نسبت به سلول های نرمال این گونه نیستند) طیف فعالیت سابتوتوکسیک گسترده ای را علیه سلول های سرطانی بروز می دهند، گرچه هنوز مشخص نشده است که چرا برخی پپتیدهای دفاعی میزبان قادر به از بین بردن سلول های سرطانی اند و گروهی دیگر این توانایی را ندارند. مضافا این مسئله هنوز روشن نیست که آیا مکانیسم مولکولی فعالیت ضد سرطانی و ضد میکروبی این پپتیدها مشابه است یا خیر. اگر چه همه پپتیدهای آنتی باکتریال قادر به از بین بردن سلول های سرطانی نیستند ولی آن دسته که این توانایی را دارند در دو گروه بزرگ قرار می گیرند: ۱) AMP هایی که اثر قوی بر علیه باکتری ها و سلول های سرطانی دارند اما علیه سلول های نرمال فعالیت ندارند. ۲) AMP هایی که برای باکتری ها، سلول های سرطانی و سلول های نرمال اثر کشنده دارند. [۱۴]

تغییرات در غشای یک سلول در پیشرفت سرطان بسیار مهم است، زیرا غشا نقش کلیدی را در پاسخ به محیط اطراف ایفا می کند. غشای سلولی یک تومور بدخیم می تواند حتی بدون سیگنال های نرمالی که رشد را القا می کنند، توانایی رشد را تحت تاثیر قرار دهد. غشا همچنین ممکن است یک سلول سرطانی را تحت تاثیر قرار دهد و در تهاجم و متاستاز نقش داشته باشد. بنابراین توجه به تفاوت های میان سلول های نرمال، تومورهای خوش خیم و تومورهای بدخیم بسیار مهم است، تا بتوان تفاوت هایی را که در طول تبدیل یک سلول نرمال به سلول سرطانی رخ می دهد را

بررسی کرد. تفاوت های اساسی میان غشای سلول های نرمال و سرطانی مکانیسم اثر پپتیدهای ضد سرطانی را مشخص می کند. جاذبه الکترواستاتیک بین این پپتیدهای کاتیونی و اجزای آنیونیک غشای سلول مهم ترین عامل در عملکرد انتخابی AMPs است. غشای سلول های سرطانی معمولاً به علت افزایش بیان مولکول های آنیونی مثل PS و موسین O - گلیکوزیده، دارای بار منفی می باشد. بنابراین اعتقاد بر این است که AMPs می تواند سلول های سرطانی را توسط مکانیسم های گفته شده که منجر به آشفته گی غشا می شود از بین ببرد. احتمال دیگر القای مرگ برنامه ریزی شده در سلول سرطانی است که به وسیله ورود AMP به سیتوپلاسم و ایجاد آشفته گی در غشای میتوکندری رخ می دهد. سیالیت یک سلول سرطانی بیشتر از سلول نرمال است که این می تواند فعالیت لیز کننده این پپتیدها را افزایش دهد. (به طوری که ناپایدار شدن غشا را آسان تر می کند). هم چنین سطح سلول های سرطانی بیشتر از سلول های نرمال است که این به علت حضور تعداد بیشتر میکروویلی ها است. این خصوصیت نیز منجر به تاثیر بیشتر پپتیدهای آنتی باکتریال بر سلول های سرطانی می گردد. پپتیدهای ضد سرطانی متنوعی از لحاظ ساختمانی وجود دارد. اولین گروه، پپتیدهای مارپیچ آلفا هستند که پپتیدهایی مثل BAMP-27 و BAMP-28، سکروپین A, B, LL-37/Hcap-18، ماگانین و سایر پپتیدهای مشتق شده از دوزیستان و ملیتین در این دسته اند که به ترتیب علیه سرطان هایی مثل سرطان خون، لوسمی پرومیلوسیتیک، سرطان بافت پوشش، سرطان دهانه رحم و کارسینومای تخمدان موثرند. گروه بعدی پپتیدهای ضد سرطانی به صورت صفحات بتا هستند که شامل دیفنسین ها و لاکتو فرین است که در درمان لنفومای سلول B و نوروبلاستوما موثر واقع شده اند. دسته سوم پپتید های خطی ضد سرطان هستند. PR یک عضو غنی از پرولین و آرژنین از خانواده کاتالیزسیدین ها است که ابتدا از روده کوچک خوک و بعد ها از نوتروفیل های خوک استخراج شد. این پپتید آنتی میکروبیال خطی شامل ۳۹ اسید آمینه و فاقد ساختمان دوم است. مکانیسم عمل این پپتید منحصر به فرد است. این پپتید بیان سیندکان - ۱ را سلول های سرطانی خصوصاً در کارسینومای کبد و میلوما افزایش می دهد که

مانند تولید گیاهان ترانس ژن که DNA شان با ژن کد کننده پپتیدهای آنتی باکتریال نوترکیب شده است که این تکنیک در گیاهان و محصولات مختلفی مورد آزمایش قرار گرفته است. به عنوان مثال: ۱) تنباکو: نکته مهم سرکوب ویروس موزائیک تنباکو (TMV) در گیاهان تنباکویی است که پپتید آنتی باکتریال Mettilin به برگ آن ها تلقیح شده است. تلقیح پپتید آنتی میکروبیال PV5 هم باعث بروز مقاومت در برابر باکتری ها، ویروس ها و نیز قارچ ها می گردد. ۲) سیب زمینی: گزارش های بسیاری از نوترکیبی ژن این گیاه با ژن های کد کننده AMPs در دسترس است. به عنوان مثال پپتید ضد قارچی ALFA ALFA که از دانه های Medicago Savita استخراج می شود اثر قوی علیه پاتوژن قارچی خطرناک به نام V. DAHLIAE دارد. ۳) گوجه فرنگی: از آنجایی که این گیاه توسط قارچ های پاتوژن متعددی آلوده می شود، تحقیقات بسیاری برای کاهش آسیب توسط انتقال ژن های بیان کننده AMPs به گوجه فرنگی صورت گرفته است. بیان MSI - 99 در گوجه فرنگی موجب تخفیف علائم بیماری باکتریایی خال دار شدن گیاه توسط باکتری *Pseudomonas syringae* می شود. ۴) محصولات دانه روغنی: منبع ارزشمندی از کربوهیدرات و پروتئین هستند. بنابراین مقاوم سازی آن ها در مقابل پاتوژن ها از لحاظ اقتصادی بسیار مهم است. بیماری کپک سفید یا اسکرو تینا عامل مهم از دست دادن این محصولات مانند آفتابگردان، کانولا و دانه های سویا است. بیان AMP هایی مانند TACHYPLESIN و MIAMP1 باعث مهار این بیماری می شود. ۵) برنج: محصول عمده ای است. بیان ژن CECROPINA از HYALOPHORA موجب افزایش مقاومت نسبت به MAGNAPORTHE GRISEA می شود که عامل تصادفی بیماری در گیاه برنج است. این تکنیک ها در درختان جهت مقاوم ساختن میوه نسبت به بیماری های قارچی و باکتریایی نیز استفاده می گردد.

در مورد کنترل فساد پس از برداشت محصول استفاده از قارچ کش های شیمیایی، به علت بروز مقاومت نسبت به آن ها به طور فزاینده ای محدود شده است. از مثال های استفاده از این پپتیدها تغییر سیب زمینی توسط ژن کد کننده Msra - 3 است که علاوه بر کنترل بیماری، موجب

این افزایش، موجب کاهش تهاجم این سلول های سرطانی می گردد. [۱۸]

پپتیدهای ضد سرطانی سنتتیک و هیبرید نیز وجود دارد مانند پپتیدهای سنتتیکی که پایه آن ها سکروپین A است و به طور سنتتیک در آزمایشگاه تولید می شوند. در نهایت این نکته حائز اهمیت است که با توجه به این که سلول های سرطانی علیه داروهای رایج مقاوم شده اند، استفاده از این پپتیدها بسیار کارآمد خواهد بود. مقاومت به دارو به این صورت است که سلول، دارو را به بیرون پمپ می کند در حالی که پپتیدها بر روی غشای سلول اثر می کنند و نیازی به ورود به سلول ندارند. از آنجایی که برخی پپتیدها در حضور سرم فعالیت لازم خود را از دست می دهند و هم چنین اجزایی مانند LDL بر روی آن ها اثر مهاری دارد، استفاده از پپتیدهای سنتتیک مورد توجه قرار گرفته است که با دستکاری بر روی پپتیدهای طبیعی آن ها را کارآمدتر و مشکلاتشان را بر طرف می کند.

پپتیدهای آنتی باکتریال به علت طیف وسیع گسترده شان و هم چنین مکانیسم های عمل متفاوت در مقایسه با آنتی بیوتیک های مرسوم به عنوان منبعی برای آنتی بیوتیک های آینده در نظر گرفته شده اند. فعالیت آن ها بر روی باکتری های گرم منفی و گرم مثبت (شامل نژادهای مقاوم به آنتی بیوتیک های مرسوم و نیز باکتری های مقاوم به چند دارو (MDR)، مایکو باکتریوم ها (شامل مایکوباکتریوم توبرکلوزیس)، ویروس های غشادار و قارچ ها می باشد. اگر چه این پپتیدها مزایای بسیاری به عنوان آنتی بیوتیک های جدید دارند، پیشرفت کلینیکی و تجاری آن ها هنوز محدودیت هایی دارد مانند سمیت ذاتی، حساسیت نسبت به پروتئاز و هزینه بالای تولید آن ها. برای این مشکلات تدابیری نیز اندیشیده شده است، برای مثال اسید آمینه های غیر معمول برای جلوگیری از تخریب پروتئولیتیک معرفی شده اند و یا طراحی پپتیدهای کوتاه برای حل مشکل هزینه ساخت بالای آن ها از این دست موارد است.

از دیگر موارد استفاده این پپتیدها کاربرد در کشاورزی است که شامل کنترل بیماری های گیاهی، کنترل فساد محصول پس از برداشت و کنترل حشرات و نماتودها به عنوان آفت های گیاهی است. کنترل بیماری های گیاهی

جلوگیری از خراب شدن آن در حین نگهداری حتی به مدت ۲ سال می شود. نمونه های دیگر استفاده از CgPep 33 در توت فرنگی است.

زندگی گلدانی گیاهان به طور عمده بستگی به توانایی برداشت و استفاده از آب، پس از چیده شدن دارد اما تعداد بیشماری باکتری در آب گلدان می توانند تمام آوند های چوبی را مسدود کنند. در گل رزهای چیده شده این مشکل موجب کاهش عمر گلدانی می شود. برای رفع این مشکل استفاده از Tachyplesin I و Cecropin B پیشنهاد شده است. [۱۹]

همچنین به اثبات رسیده است که پپتید آنتی باکتریال Indolicidin بر روی بقای شته ای به نام *M. persicae* و باکتری های هم زیستش اثر کشنده دارد. پپتید دیگری به نام Polyoxin این توانایی را دارد که آنزیم سنتز کننده کیتین را در حشرات مهار کند که در این صورت این حشرات مستعد عفونت و نابودی می شوند. بنابراین در کنترل آفت ها نیز مورد استفاده قرار می گیرند.

در مورد پرورش آبزیان نیز، استفاده از واکسن ها و آنتی بیوتیک ها در محیط آبی باعث افزایش نگرانی در مورد بروز مقاومت شده است. بنابراین استفاده از AMP ها راه حلی برای حل این مشکل است. در آزمایشی به ماهی سالمون آلوده شده با ویبریو روزانه دوزهایی از فرم آمیدی شده

Pleurocidin را به کار برده اند، نتیجه کاهش مرگ و میر این گروه در مقایسه با گروه کنترل بود. پپتیدهای دیگری نیز مانند Epinecidin-1 و Cecropin B نیز در محیط پرورش ماهی کاربرد دارند. همچنین می توان ماهی های ترانس ژنی با ژن های کد کننده AMP ها پرورش داد که نسبت به بیماری ها مقاوم هستند اما با توجه به هزینه بالای این کار استفاده از این روش محدود شده است.

از کاربردهای دیگر این پپتیدهای آنتی باکتریال استفاده در صنایع غذایی است. افزودن نگهدارنده ها راه معمول برای جلوگیری و یا کاهش رشد میکروبی در محصولات غذایی است. اگر چه کمبود نگهدارنده های ایمن و کارآمد به علت بروز مقاومت پاتوژن های غذایی در پاسخ به استفاده زیاد از نگهدارنده ها رخ داده است. AMP ها یا پپتیدهای آنتی باکتریال انتخاب های خوبی به عنوان مواد نگه دارنده هستند. در بین AMP ها، گروه باکتریوسین بیشتر مورد توجه اند زیرا علیه باکتری های گرم مثبت که عامل اکثر مسمومیت های غذایی اند مؤثر می باشند. [۲۰]

باتوجه به مزیت و کاربرد وسیع پپتیدهای آنتی باکتریال و نقش مهم آن ها در سلامتی انسان شناخت دقیق تر و تسهیل تولید این نوع داروها ضروری به نظر می رسد.

References

- 1- Keykhosrow Keymanesh, Saeed Soltani, Soroush Sardari. Application of antimicrobial peptides in agriculture and food industry. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* June 2009, Volume 25, Issue 6, pp 933-944.
- 2- Hancock REW, Chapple DS (1999) Peptide antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 43:1317–1323.
- 3- Dürr UHN, Sudheendra US, Ramamoorthy A. LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides. *BBA-Biomembranes*. 2006;1758:1408–1425.
- 4- Wildman KAH. Ph.D thesis on The mechanism of lipid bilayer disruption by the human antimicrobial peptides, LL-37. University of Michigan; 2003.
- 5- Dhople V, Krukemeyer A, Ramamoorthy A. The human beta-defensin-3, an antibacterial peptide with multiple biological functions. *BBA-Biomembranes*. 2006;1758:1499–1512.
- 6- Shai Y. Mechanism of the binding, insertion and destabilization of phospholipid bilayer membranes by alpha-helical antimicrobial and cell non-selective membrane-lytic peptides. *Biochim Biophys Acta*. 1999;1462:55–70.
- 7- Oren Z, Shai Y. Mode of action of linear amphipathic α-helical antimicrobial peptides. *Biopolymers*. 1998;47:451–463.
- 8- Matsuzaki K, Murase O, Fujii N, Miyajima K. An antimicrobial peptide, magainin 2, induced rapid flip-flop of phospholipids coupled with pore formation and peptide translocation. *Biochemistry*. 1996;35:11361–11368.
- 9- Shai Y. Mode of action of membrane active antimicrobial peptides. *Biopolymers*. 2002;66:236–248.
- 10- Bechinger B, Lohner K. Detergent-like actions of linear amphipathic cationic antimicrobial peptides. *BBA Biomembranes*. 2006;1758:1529–1539.
- 11- Hallock KJ, Lee Dong-Kuk, Omnaas John, Mosberg HI, Ramamoorthy A. Membrane composition determines paradoxical mechanism of lipid bilayer disruption. *Biophys J*. 2002;83:1004–1013.
- 12- Stella L, Burattini M, Mazzuca C, Palleschi A, Venanzi M, Coin I, Peggion C, Toniolo C, Pispisa B. *Chemistry & Biodiversity*. 2007;4:1299.
- 13- Pkorny A, Almeida PFF. Kinetics of dye efflux and lipid flip-flop induced by delta-lysin in phosphatidylcholine vesicle and the mechanism of graded release by amphipathic, alpha-helical peptides. *Biochemistry*. 2004;43:8846–8857.
- 14- David W. Hoskin, Ayyalusamy Ramamoorthy. Studies on Anticancer Activities of Antimicrobial Peptides. *Biochim Biophys Acta*. 2008 February; 1778(2): 357–375.
- 15- Michael Zasloff. *Antimicrobial peptides of multicellular organisms*. Macmillan magazines Ltd. 2002.
- 16- J. Atanasova, I. Ivanova. ANTIBACTERIAL PEPTIDES FROM GOAT AND SHEEP MILK PROTEIN. *Biotechnol. & Biotechnol. eq.* 2010, 24(2), 1799-1803.
- 17- Andrea Giuliani, Giovanna Pirri, Silvia Fabiole Nicoletto. Antimicrobial peptides: an overview of a promising class of therapeutics. *CEJB* 2(1) 2007 1–33.
- 18- Ohtake T, Fujimoto Y, Ikuta K, Saito H, Ohhira M, Ono M, Kohgo Y. Proline-rich antimicrobial peptide, PR-39 gene transduction altered invasive activity and actin structure in human hepatocellular carcinoma cells. *Br J Cancer*. 1999;81:393–403.
- 19- Osusky M, Osuska L, Hancock RE, Kay WW, Misra S (2004) Transgenic potatoes expressing a novel cationic peptide are resistant to late blight and pink rot. *Transgenic Res* 13:181–190 doi:10.1023/B:TRAG.0000026076.72779.60.
- 20- Rydlo T, Miltz J, Mor A (2006) Eukaryotic antimicrobial peptides: promises and premises in food safety. *J Food Sci* 71:125–135. doi:10.1111/j.1750-3841.2006.00175.x.

تعیین عفونت هلیکوباکتری پیلوری CagA مثبت از بین هلیکوباکتری پیلوری سرم مثبت در بیماران دیس پپتیک بالغین: مطالعه ۶۰۰ بیمار در آذربایجان شرقی ایران

• دکتر محمد رضا بنیادی

دپارتمان ایمنولوژی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی

دانشگاه علوم پزشکی تبریز

bonyadir@tbzmed.ac.ir

• ابراهیم فتاحی

دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

• شهیندخت پوزش

کارشناس روانشناسی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

• سارا عباسعلی زاده

دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

• محمد رضا خوش باطن

دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

می شود. هدف از این مطالعه تعیین عفونت H.pylori با تکنیک الیزا و ارزیابی سویه های مثبت CagA از بین H.P سرم مثبت در بیماران دیس پپتیک بالغین آذربایجان شرقی می باشد.

روش آزمایش: ۶۰۰ بیمار دیس پپتیک بالغ در آذربایجان شرقی در دوره پنج ساله از سال های ۱۳۸۷-۱۳۸۲ وارد مطالعه ما شدند و با متد ELISA آنتی بادی های نوع IgG و آنتی بادی های CagA هلیکوباکتری پیلوری اندازه گیری شدند.

نتایج: ۸۵/۵٪ از بین ۶۰۰ بیمار برای H.pylori مثبت بود. آنتی بادی علیه سویه CagA از بین عفونت های H.Pylori سرم مثبت ۳۵/۶٪ بود.

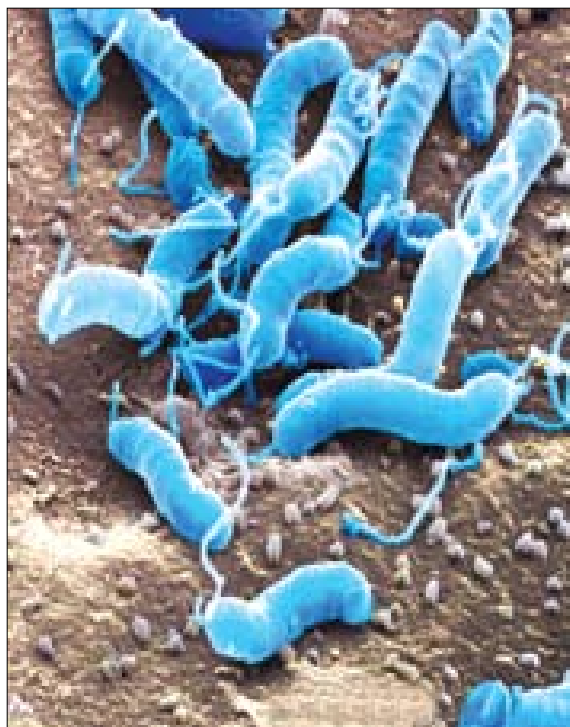
بحث: غربالگری عفونت H.pylori با متد الیزا در بیماران دیس پپتیک بالغین نشان داد که بیشتر بیماران (۸۵/۵٪) از نظر H.pylori سرم مثبت هستند. تشخیص سویه پاتوژن H.pylori با اندازه گیری آنتی بادی علیه سویه CagA می تواند در تشخیص عفونت حاد گاستریت مفید باشد.

کلمات کلیدی: هلیکوباکتری پیلوری، آنتی بادی cagA،

التهاب معده

مقدمه

هلیکوباکتری پیلوری التهاب معده را در تمام میزبانان خود القاء می کند و چنین گاستریت ها خطر ایجاد زخم



خلاصه

زمینه و هدف: هلیکوباکتری پیلوری (H.P) در مخاط معده انسان کلونیزه می شود جایی که مدت زمان طولانی عفونت توام با التهاب حاد یا مزمن معده ای ایجاد می شود، در حالی که سویه حاوی ژن سیتوتوکسیک ها (CagA) همراه با حالت بالای التهاب در کورپوس و کارسینومای معده دیده

معهده و اثنی عشر، آدنوکارسینومای دیستال معده و بیماری لنفوپرولیفراتیو مخاط معده را افزایش می دهد. (۱) هلیکوباکتر پیلوری در مخاط معده انسان کلونیزه می شود جایی که مدت زمان طولانی عفونت توام با التهاب حاد یا مزمن معده ایجاد می کند (۲).

سویه های هتروژن هلیکوباکتر پیلوری در انواع بیماران مطالعه کرده شده اند و انواع تظاهرات بالینی در نتیجه عفونت با هلیکوباکتر پیلوری به آن ها ارتباط داده شده است. محققین علوم پزشکی یک ارتباط نزدیکی بین افزایش زخم معده - اثنی عشر و حضور هلیکوباکتر پیلوری حامل ژن CagA در مخاط معده بیماران پیدا نموده اند این ژن CagA در سویه حامل (تقریباً ۵۰٪) هلیکوباکتر پیلوری تولید پروتئین سمی واکولیزه کننده به نام VagA را کد می کند (۱ و ۲).

چندین ژن ویروالانس هلیکوباکتر پیلوری شناسایی شده اند از جمله P33, P30 (OMP), P120 (CagA) که همگی اینها در پاتوژنیسیته نقش دارند. ژن CagA مارکری برای The Cag pathogenicity island (PAI) می باشد که ۴۰ کیلو بایت طول ژن آن است. اغلب سویه های هلیکوباکتر پیلوری که ایجاد زخم معده می کنند حامل ژن مذکور بوده و لذا این ژن خطر ایجاد زخم، آتروفی و آدنوکارسینومای معده را افزایش می دهد (۳).

این مطالعه با هدف ارزیابی درصد سویه هلیکوباکتر پیلوری حامل ژن CagA در بیماران دیس پپتیک بالغین آذربایجان شرقی در طول سال های ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۷ انجام گرفته است.

روش آزمایش

بیماران: ۶۰۰ بیمار دیس پپتیک بالغین آذربایجان شرقی (بیماران Gerd، دیس پپتیک، زخم و آدنوکارسینومای معده) در این مطالعه بررسی شدند که به مراکز کلینیک گاستروانترولوژی بیمارستان امام خمینی، سید جمال الدین اسد آبادی، بیمارستان سینا و آزمایشگاه تشخیص طبی دکتر بنیادی تبریز در طی سال های ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۷ مراجعه کرده بودند.

برای همه بیماران آندوسکوپی توسط همان گاستروانترولوژیست انجام شد. حضور عفونت هلیکوباکتر پیلوری با انجام تست سریع اوره آز و تست سرولوژیکی

تایید شد.

سرم و آزمایش سرولوژیکی: خون بیماران پس از معاینه پزشک متخصص در همان روز که تحت آندوسکوپی قرار می گرفتند که به آزمایشگاه مراجعه می کردند تهیه و سرم آن ها جمع آوری شده و تا زمان آزمایش در منهای ۳۰ درجه سانتی گراد نگهداری می گردید.

اندازه گیری الیزایی: تیترا آنتی بادی IgG علیه هلیکوباکتر پیلوری به وسیله کیت تجاری شرکت پادتن علم (ایرانی) و تیترا آنتی بادی علیه H.Pylori CagA با کیت شرکت دیپرو (ایتالیایی) اندازه گیری گردید. در هر دو کیت اندازه گیری در مقابل پنج استاندارد صفر، ۱۵، ۳۰، ۶۰ و ۱۰۰ واحد (arb/ml) انجام گرفت.

آنالیز آماری: با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۴ و آمار توصیفی انجام شد.

نتایج

تعداد ۶۰۰ بیمار دیس پپتیک بالغین آذربایجان شرقی (۲۸۰ زن و ۳۲۰ مرد با سن متوسط $43/2 \pm 12/1$ تحت بررسی قرار گرفتند. همزمان ۲۰۰ نفر به عنوان گروه کنترل که علائم دیس پپتیک نداشتند (با سن متوسط $42/1 \pm 15/2$) مورد مطالعه قرار گرفتند.

تست الیزای هلیکوباکتر پیلوری IgG در گروه بیماران ۸۵/۵ درصد (۵۱۳ نفر) مثبت نشان داد در حالی که برای گروه کنترل IgG ۸۱ درصد (۱۶۲ نفر) بود. همچنین در کل گروه بیماران و گروه کنترل CagA مثبت به ترتیب ۳۰، ۵ و ۲۸ درصد مشاهده شد. (جدول ۱) بررسی نتایج آزمون رابطه مجذور کای نشان داد که تفاوت IgG مثبت و منفی در دو گروه بیمار و کنترل از نظر آماری معنی دار نمی باشد $P=0.08$.

اما در بین افراد سرم مثبت برای H.P CagA در گروه بیماران و کنترل به ترتیب ۳۵/۶ درصد (۱۸۳ نفر) و (۳۴/۶) درصد (۵۶ نفر) مشاهده گردید (جدول ۲). در بین بیماران و گروه کنترل سرم منفی برای هلیکوباکتر پیلوری همگی از نظر CagA منفی بودند.

جدول ۱- تعیین فراوانی آنتی بادی CagA IgG, H.pylori IgG با الیزا در بیماران و گروه کنترل

جمع	Cag A IgG		Hpylori IgG	
	+	-	+	-
	N(%)		N(%)	
بیماران	۱۸۳ (۳۰/۵)	۴۱۷ (۶۹/۵)	۵۱۳ (۸۵/۵)	۸۷ (۱۴/۵)
گروه کنترل	۵۶ (۲۸)	۱۴۴ (۷۲)	۱۶۲ (۸۱)	۳۸ (۱۹)

در جوامع مختلف فراوانی CagA را متفاوت گزارش نموده اند از جمله در ترکیه به سال ۲۰۰۶ آن را ۵۰٪ (م ۲)، در ایران به سال ۲۰۰۵ آن را ۴۰/۲٪ در بیماران Gerd و ۴۳٪ در افراد سالم (۷) گزارش نموده اند. همچنین در مطالعه ای که از مارس تا جولای ۱۹۹۶ در دانشگاه فلورانس انجام شد فراوانی CagA

جدول ۲- تعیین فراوانی Cag+ مثبت در بین بیماران و گروه کنترل سرم مثبت H.pylori

Seropositive H.P	Cag A+	
	+	-
	N(%)	
بیماران n= ۵۱۳	۱۸۳ (۳۵/۶) ، ۳۳۰ (۶۴/۴)	
گروه کنترل n=۱۶۲	۵۶ (۳۴/۶) ، ۱۰۶ (۶۵/۴)	

را در بیماران زخم اثنی عشر ۸۶/۱ درصد و زخم معده ۹۶/۴ درصد و در افراد سالم ۵۲/۴ درصد گزارش نموده اند که در مقایسه با مطالعه ما خیلی بالاتر است (۸).

در مطالعه چینی ها به سال جولای ۱۹۸۸ تا اکتبر ۱۹۹۹ فراوانی HP IgG را به ترتیب در بیماران و گروه کنترل ۸۸/۹ و ۴۵ درصد و فراوانی CagA را به ترتیب ۷۸/۱ و ۳۱/۳ درصد در بیماران و گروه کنترل سرم مثبت (HP) ارائه نموده اند که گروه کنترل آن ها با مطالعه ما همخوانی داشته لیکن فراوانی CagA در مطالعه ما نسبت به آن ها خیلی پایین نشان می دهد البته مطالعه ما نسبت به آن ها در دهه اخیر صورت گرفته است. (۹) در جوامع اروپایی و آمریکایی تقریباً ۵۰٪ سویه های HP را حاوی ژن CagA Vaga پیدا نموده اند (۱).

با متا آنالیز ۲۱ مطالعه با کیت های تجاری الیزایی، حساسیت و ویژگی تست الیزایی را ۸۵٪ و ۷۹٪ گزارش نموده اند (۲). البته امروزه کیت های تجاری با حساسیت و ویژگی بالای ۹۸٪ برای تشخیص سرولوژیکی عفونت به بازار عرضه شده است. بنابراین دقت این تست ها فاصله زیادی را برای کافی بودن توجیه اقتصادی و کلینیکی آن ها به منظور استفاده از این تست ها باقی نمی گذارد. از طرفی تشخیص سویه های پاتوژن CagA و Vaga با الیزا، سایر ژن های پاتوژن مرتبط مثل P33, P30(OMP), P120 (CagA) با روش وسترن بلات می توانند برای پیشگیری عفونت و توجیه اقتصادی آن برای جلوگیری از بروز بیماری های شدید زخم و کانسر معده اهمیت فراوان داشته باشد.

بحث

در جامعه مورد مطالعه ما شیوع CagA ۳۵/۶٪ در بین بیماران و ۳۴/۶٪ در گروه کنترل (سرم مثبت) نشان داد. عفونت هلیکوباکتر پیلوری به روش های مختلف تهاجمی و غیر تهاجمی می تواند تشخیص داده شود. تست های سرولوژیکی روش غیر تهاجمی محسوب می شود. تشخیص تیتر سرولوژیکی H.P IgG به دلیل نیمه عمر بالا می تواند در غربالگری و شدت عفونت با تیتر افزاینده یا کاهنده آن کمک کننده باشد و دسترسی آسان به تشخیص سرولوژیکی CagA به عنوان پیشگویی و تعیین کننده سویه پاتوژن با ژنوتیپ CagA از اهمیت بالایی برخوردار است (۴).

سویه CagA مارکر پاتولوژیک مهمی با پاسخ ایمنی بالا محسوب می شود (۵ و ۶). لذا شناسایی این ژن در بیماران و حتی در افراد بدون علائم کلینیکی از اهمیت خاصی در درمان و پیشگیری عوارض ناخواسته نظیر زخم و کارسینومای معده خواهد داشت.



References

- 1- Dominique Lamarque and Richard M. Peek Jr. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2003;8 (suppl.1):21-30.
- 2- Ozlem Y, Nazime S, Ahmet Ali K, Iikay S. Detection of *H. Pylori* infection by ELISA and Western blot techniques and evaluation of anti *cagA* seropositivity in adult Turkish dyspeptic patients. *World Gastroenterol* 2006; September 7; 12(33):5375-5378.
- 3- Sicinschi LA, Correa P, Bravo LE, Schneider BG. A positive assay for identification of *cagA* negative strains *Helicobacter pylori*. *J microbial Methods* 2003; 55:625-633.
- 4- Peters TM, Owen RJ, Slater E, Varea R, Teare E, Savarymutu S. Genetic diversity in the *Helicobacter pylori* *cag* pathogenicity island and effect on expression of anti-*cagA* serum antibody in UK patient with dyspepsia. *J Clin pathol* 2001;54:219-223.
- 5- Herbrink P, van Doorn LJ. Serological methods for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and monitoring of eradication therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 164-173.
- 6- Monteiro L, Bergey B, Gras N, Megraud F. Evaluation of the performance of the Helico Blot 2.1 as a tool to investigate the virulence properties of *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 676-679.
- 7- Mohammad H. Somi, Ebrahim Fattahi, Rohollah F. Fouladi, Mohsen Karimi, Reza Bonyadi, Zohreh Baballou. An inverse relation between *CagA*⁺ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of erosive GERD. *Saudi Medical Journal* 2008; Vol. 29 (3): 393-396.
- 8- Orsini B, Ciancio G, Surrenti E, Macri G, Biagini MR, Milani S, Surrenti C. Serologic detection of *CagA* positive *Helicobacter pylori* infection in a northern Italian population: its association with. *Helicobacter*. 1998; 3(1):15-20.
- 9- Abraham M. Y., Guillermo I., James Lee. Relation between *Helicobacter pylori cagA* Status and Risk of Peptic Ulcer Disease. *Chinese Medical Journal* 2004;117(2):301-302.

بیومارکرها برای تشخیص سرطان پروستات

• دکتر اکبر ملک پور

Pharm. D, Ph.D, DABCC, FACB

amalekpour@cox.net

مقدمه

FDA (Food and Drug Administration) آمریکا اندازه گیری PSA را به عنوان بیومارکر سرطان پروستات مورد قبول قرار داد. از آن زمان تا کنون ده ها مارکر دیگر برای تشخیص و Monitor کردن بیمارانی که به سرطان پروستات مبتلا هستند کشف و از آن ها استفاده می شود. در این مختصر سعی می شود که آزمایش های شناخت و Monitor کردن بیماران سرطانی معرفی شوند.

بر اساس آمارانجمن سرطان آمریکا (American Cancer Society) سرطان پروستات در میان سایر سرطان ها رتبه دوم را بعد از سرطان شش دارد. در سال ۲۰۱۱ نتیجه آزمایش ۲۴۱ هزار نفر از مردم آمریکا برای تشخیص سرطان پروستات مثبت بوده است که به طور تقریب شامل یک نفر از شش نفر مرد آمریکا می شود. در این گروه حدود ۳۴۰۰۰ نفر از این سرطان جان خود را از دست دادند. از طرف دیگر آزمایش هایی که برای تشخیص پروستات انجام می شود دقیقاً قادر به تشخیص و جدا کردن بیمار از غیر بیمار نبوده و در میدان مقادیر PSA بین ۱۰-۲۰ ng/ml سرگردان می باشند و لذا آزمایش های اضافی به خصوص بیوپسی های غیر واجب هزینه این بیماران را افزایش داده است. به گونه ای که هر سال به طور تقریب در آمریکا ۷۵۰/۰۰۰ بیوپسی غده پروستات منفی انجام می گیرد که هزینه سنگینی را بر دوش موسسات درمانی کشورها می گذارد. (۱)

هزینه درمان این بیماران که اغلب بین ۱۰ تا ۲۰ سال بعد از تشخیص زندگی می کنند سرسام آور بوده و به همین جهت سعی می شود که آزمایش هایی با حساسیت (Specificity) بالا پیدا شود تا تشخیص این بیماری را سریع تر و قاطع تر سازد. گاهی بیوپسی پروستات باعث آلودگی پروستات شده که مداوای آن هزینه زیادی را در بر می گیرد.

با توجه به نکات بالا تشخیص صحیح و دقیق سرطان پروستات مشکل بوده و در اینجا سعی می شود آزمایش هایی

غده پروستات برای اولین بار در سال ۱۵۳۶ به وسیله یک Anatomist به نام Nicol Massa شناخته شد. تا سال ۱۸۵۳ که اطلاعات بیشتری به دست آمد سرطان پروستات را بیماری کمیاب ولی کشنده نام می بردند، زیرا تا آن زمان عمر متوسط بشر کوتاه بوده و وسیله تشخیص هم وجود نداشت. لذا زمان بیماری کوتاه و کشنده بود.

در سال ۱۸۹۰ معالجه سرطان پروستات با عمل جراحی محدود آغاز شد ولی برداشت کامل غده پروستات در سال ۱۹۰۴ صورت گرفت. بعد از گذشت ۵۰ سال، در سال ۱۹۴۱، Charles Higgens مقاله ای منتشر نمود که روش معالجه سرطان پروستات را با هورمون استروژن ارائه داد و برای این کشف بزرگ در سال ۱۹۶۶ به دریافت جایزه نوبل نایل شد.

دکتر Patrik Walsh در سال ۱۹۸۳ درمان بیماران را با برداشتن پروستات و غده های لنفاوی آغاز نمود و سرانجام معالجه با اشعه در اوایل قرن بیستم و درمان Systematic Chemotherapy در سال ۱۹۷۰ آغاز شد. درمان یا کاشتن مواد رادیو اکتیو از سال ۱۹۸۳ در آمریکا شروع شد و هنوز هم همین درمان ها بر اساس نظرات پزشکان Urologists انجام می شود.

تشخیص سرطان پروستات از راه آزمایش سرم خون از سال ۱۹۳۵ آغاز شد. در این سال Kutscher و همکارانش متوجه شدند که ترشحات پروستات نرمال دارای مقدار زیادی فسفاتاز (Phosphatase) می باشد که در PH ۵، فعالیت زیادی دارد. Gutman و همکارانش نشان دادند که مقدار این آنزیم در بیماران مبتلا به سرطان خیلی بیشتر از افراد سالم است و سفارش کردند از این آزمایش برای تشخیص سرطان پروستات استفاده کنند. سال ها بعد در سال ۱۹۸۶ سازمان

که تا کنون برای غربالگری و تشخیص سرطان پروستات وجود داشته و از آن استفاده می کنند نام برده شده و نکات ضعف و مثبت آن ها از نظر تشخیص ارائه شوند. ضمناً سعی شده درباره سوالات زیر که اغلب برای بیمار و پزشک پیش می آید توضیحاتی داده شود.

منابع نمونه های آزمایش

برای تشخیص، مرحله بیماری و بهبودی سرطان پروستات از نمونه های مختلف استفاده می کنند. این نمونه ها ممکن است سرم یا پلاسما، ادرار، ترشحات غده پروستات و بافت باشد که درباره نکات ضعف و مثبت آن ها توضیحات مختصری داده می شود.

سرم و یا پلاسما

بیشترین و سریع ترین نمونه ای که می توان برای آزمایش های سرطان پروستات به دست آورد، سرم و یا پلاسما می باشد. انجام آزمایش های غربالی و تشخیص، از این نمونه ها آسان تر بوده و تعداد زیادی را می توان در یک روز آزمایش نمود. ولی باید قبول کرد که نتایج به دست آمده از این آزمایش ها قابل اطمینان نمی باشد. دکتر Koleh و همکارانش که از پلی پتید های سرم به عنوان مارکر استفاده می کردند متوجه شدند که هنگام انعقاد خون برخی از این پلی پتید ها تغییر فرم داده و پیشنهاد نمودند که به جای سرم از پلاسما استفاده شود. همان طور که قبلاً توضیح داده شد آزمایش هایی که از سرم و یا پلاسما برای تشخیص و پیشرفت بهبودی بیماران سرطانی استفاده می شود قابل قبول نبوده و بیومارکر های خوبی نمی باشند.

ادرار

ادرار مزایای بیشتری از سرم و پلاسما دارد زیرا اولاً تهیه آن آسان تر بوده و ثانیاً با حجم بیشتری می توان آن را فراهم نمود. از نمونه ادرار می توان برای یافتن سلول های سرطانی نیز استفاده کرد.

آزمایش های زیادی مانند Promoter of Gen Hypermetilation: GSTP-1 و سایر آزمایش های ژنتیکی را با ادرار انجام می دهند. (۲)

Seminal Plasma

شواهد زیادی وجود دارد که نشان می دهند Seminal Plasma بهترین نمونه برای شناسایی سرطان پروستات می باشد. ولی از آن جا که تهیه آن مشکل است از این

که تا کنون برای غربالگری و تشخیص سرطان پروستات وجود داشته و از آن استفاده می کنند نام برده شده و نکات ضعف و مثبت آن ها از نظر تشخیص ارائه شوند. ضمناً سعی شده درباره سوالات زیر که اغلب برای بیمار و پزشک پیش می آید توضیحاتی داده شود.

آزمایش های جدیدی که برای تشخیص پروستات به بازار آمده اند کدامند؟

آیا انجام چند آزمایش مختلف به تشخیص این سرطان کمک می کند؟

استراتژی جدیدی که برای تشخیص و مداوا به کار می برند کدام است؟

همان طوری که در مقدمه آورده شد سرطان پروستات و یا Cap (Prostate Cancer) دومین عامل مرگ مردان می باشد. در آمریکا از هر شش مرد یکی به سرطان پروستات مبتلا شده و ۳/۴ درصد آن ها در اثر این بیماری جان خود را از دست می دهند. از Gleason patterns (جدول ۲) و AJCC Staging (جدول ۳) که سال ها از آن ها برای تشخیص و بهبودی مبتلایان به سرطان پروستات استفاده می شد، امروز دیگر کمتر استفاده می شود.

اکنون توجه بیشتر پزشکان به شناسایی هر چه زودتر سرطان پروستات و اطلاع از مراحل مختلف بیماری است. اطلاعات به دست آمده نشان می دهد که ۳۰ درصد از اعمال جراحی انجام شده بدون دلیل انجام یافته اند.

امروزه از بیومارکر PSA برای تشخیص سرطان پروستات بیشتر استفاده شده در حالی که از نکات ضعف آن در شناسایی و مراحل مختلف سرطان پروستات اطلاع کافی دارند. با این وصف، بیشتر پزشکان از مقدار PSA، مراحل مختلف سرطان را پیش بینی می نمایند. همین کاستی از آزمایش PSA برای تشخیص سرطان باعث شده است که در پی بیومارکر های جدید تر، حساس تر و دقیق تر رفته تا زودتر و مطمئن تر سرطان پروستات را شناسایی نمایند. علاوه بر تشخیص به موقع سرطان، محققین سعی می کنند تا بیومارکر های جدیدی برای پیش بینی وضعیت بیماری، نوع درمان و ارزیابی آن پیدا کنند تا بیمارانی که PSA آن ها بین ۱۰-۲ ng/ml می باشد را به روش صحیح تری درمان نمایند. در این مختصر سعی شده است که درباره این

بافت

نمونه برای تشخیص سرطان پروستات کمتر استفاده شده است.

به دست آوردن بافت پروستات و آزمایش آن برای تشخیص سرطان از بهترین ها است ولی بدون آزمایش های اولیه، هزینه و ضرر های دیگر آن برای بیمار و کشور بسیار سنگین است. آزمایش های اولیه به خصوص آزمایش PSA با مقدار بین ۱۰-۲۰ ng/ml نیز نمی تواند کاملاً بیمار را از غیر بیمار جدا سازد ولی اگر نتیجه پاتولوژی بافت نمونه پروستات مثبت باشد مسلماً بیمار به سرطان مبتلا می باشد. امروزه با استفاده از تکنیک های Immunostaining و دستگاه های اتوماتیک نمونه های بیشتری مورد آزمایش قرار می گیرد.

آزمایش های پروستات

۱- اسید فسفاتاز

اسید فسفاتاز پروستات (Prostatic Acid Phosphatase) یا PAP آنزیمی است که به وسیله پروستات ترشح شده و در خون جریان دارد. در سال های ۱۹۳۰ معلوم شد کسانی که مبتلا به این سرطان هستند آنزیم PAP در خون آن ها افزایش یافته و با اندازه گیری آن می توانند بیمار را از غیر بیمار شناسایی نمایند. بعد از کشف PSA و استفاده از آن برای تشخیص سرطان پروستات، آزمایش PAP به سرعت کاهش یافت طوری که امروز کسی از این آزمایش استفاده نمی کند. (۳)

۲- PSA (Prostatic Specific Antigen)

PSA یا Kallikrein-3 (KLK₃) و یا Gamma Semino Protein از زمره گلیکوپروتئینی است که اطلاعات ساخت آن از طرف ژن KLK₃ داده می شود. PSA به وسیله سلول های اپی تلیال پروستات ترشح می شود. این ماده برای رقیق کردن Semen در هنگام Ejaculation ترشح شده و باعث آزاد و شناور نمودن اسپرم ها در مایع منی می شوند. همچنین معتقدند که این مایع باعث حل شدن موکوس های سرویکال (Mucus Cervical) شده تا اسپرم ها بتوانند وارد رحم شوند.

مقدار PSA در مردان سالم بسیار کم بوده ولی در اثر

بزرگ شدن غده پروستات مقدار آن افزایش می یابد. FDA آمریکا در سال ۱۹۸۶ آزمایش PSA را به عنوان یک Biomarker آگاهی دهنده سرطان پروستات تصویب نمود و خیلی زود متوجه شدند که مقدار PSA در اثر بزرگ شدن پروستات نیز در خون بالا می رود. در یک بررسی که براساس Randomized Trail برای تشخیص سرطان های Prostate, Lung, Colorectal و Ovarian تحت نظر National Cancer Institute (NCI) و در مراکز علمی مختلف آمریکا بین زنان و مردان ۵۵ تا ۷۴ ساله انجام گرفت نشان دادند که میزان مرگ و میر در بین افرادی که آزمایش شده بودند با آن هایی که آزمایش نشده بودند یکسال بود. این بررسی با تمام دقت دارای چند نقطه ضعف بود. یکی این که برخی از افراد گروه شاهد، قبلاً آزمایش PSA شده بودند که این مسئله در نتیجه تحقیق اثر گذار بود و دومین اشکال این بود که برخی از افراد انتخاب شده غیر شاهد نیز برای PSA آزمایش شده و از قبل وضعیت آن ها معلوم بوده و در میان آن ها عده ای نیز مبتلا به سرطان پروستات بودند. (۴ و ۵)

در بررسی دیگری که در اروپا و در چندین مرکز تحقیقاتی انجام شد بیش از ۱۶۰ هزار نفر از هفت کشور اروپایی شرکت کرده و نتایج براساس Randomized Trail توسط European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) مورد ارزیابی قرار گرفت. این بررسی که از سال ۱۹۹۰ شروع شد و بعد از ۹ سال خاتمه یافت نشان داد که آزمایش های غربالی PSA توانست فقط به میزان ۲۰ درصد مرگ و میر را کاهش دهد. این تحقیق نیز شبیه تحقیقات آمریکا خالی از اشکال نبود. (۶ و ۷)

نکته جالب این که هیچ کدام از این تحقیقات نتایج Mobility خود را محاسبه و معلوم ننموده اند تا در فضای باز تر و وسیع تری قضاوت انجام گیرد. به هر حال در میدان پر از شک و تردید که محققین و پزشکان درباره نتایج آزمایش PSA توتال داشته و دارند هنوز این آزمایش به عنوان اولین آزمایش شناسایی سرطان پروستات دستور داده می شود.

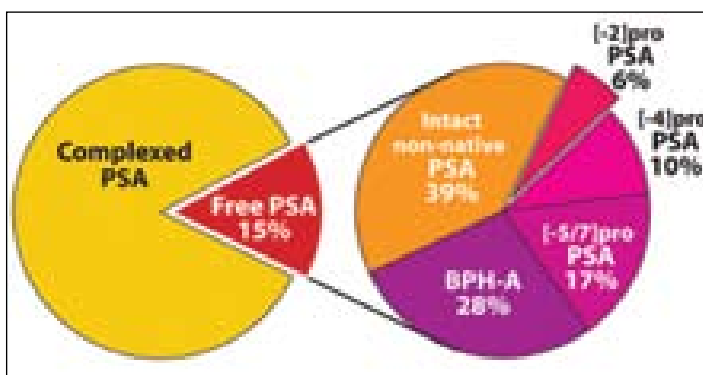
ترشحات دیگر غده پروستات

بعد از کشف PSA محققین به زودی دریافتند که غده پروستات PSA را به صورت کمپلکس با α_1 -Antichymotripsin (فرم کمپلکس PSA) و فرم آزاد (Free PSA) می سازد. بعد از کشف این دو فرم معلوم شد که فرم آزاد در خون افراد نرمال بیشتر از بیماران مبتلا به سرطان وجود دارد. بدین ترتیب اندازه گیری Free PSA میزان Specificity تشخیص سرطان پروستات را افزایش داد. (۹و۸)

از این گذشته معلوم شد که Free PSA از ۳ مولکول مختلف ساخته شده است. (شکل ۱)

شکل ۱

Typical Proportions of PSA and Free PSA Isoforms in Prostate Cancer Serum



IPSA-A یا Intact non - native: این مولکول ۳۹ درصد مقدار FPSA را تشکیل داده و چون دنا توره بوده آنزیم ها بر آن اثری ندارند. مقدار این مولکول در حالت Benign Hyperplasia غدد پروستات افزایش می یابد.

BPSA-B یا BPH - A: این مولکول ۲۸ درصد مقدار FPSA بوده و در حالت طبیعی با بزرگ شدن غده پروستات افزایش می یابد.

Pro PSA-C یا Pro PSA: [۵/۷] Pro PSA ۱۷ درصد FPSA را تشکیل داده و آن را Native Pro PSA نیز می خوانند. درباره اثر بیولوژیک این مولکول و رابطه آن با Cap بیشتر توضیح داده خواهد شد.

۳- اندازه گیری وزن مخصوص PSA (PSA - Density)

از آن جا که مقدار و حجم PSA در اثر مرور زمان افزایش می یابد لذا نسبت مقدار PSA به حجم پروستات (که به وسیله سونوگرافی اندازه گیری می شود) وزن مخصوص را معلوم می نماید.

$$PSAD = \frac{\text{غلظت PSA}}{\text{حجم پروستات}}$$

افزایش مقدار PSAD نشانه ابتلا به سرطان پروستات بوده و از طرف دیگر با استفاده از این مقدار می توان بیماران سرطانی را Monitor نمود.

۴- سرعت افزایش PSA یا PSA - Velocity (PSAV): تغییر مقدار PSA سالیانه، سرعت PSA نامیده شده و مقدار آن بر حسب ng/ml/year گزارش می شود. اگر این مقدار بیشتر از ۷۵ درصد باشد ریسک ابتلا به سرطان پروستات بیشتر می شود. این آزمایش برای بیمارانی که مقدار PSA آن ها بین ۴-۱۰ ng/ml می باشد بسیار لازم است. تحقیقات چندی که در این خصوص انجام شده صحت این پیش بینی را تایید کرده است.

برای کسانی که جوان تر بوده و سن آن ها کمتر از ۵۰ سال می باشد این آزمایش لازم نبوده و برای افراد مسن تر نیز لازم است که با در نظر گرفتن جدول سنی آن ها و نتایج سایر آزمایش های انجام شده مربوط به PSA نظر نهایی را اتخاذ نمود. سرعت PSA را در اشخاصی که جراحی و قسمتی از پروستات را خارج نموده اند و یا افرادی که تحت درمان شیمیایی قرار گرفته اند باید با نتایج سایر آزمایش ها در نظر گرفت. (۱۰)

۵- PSA Doubling Time (PSADT)

مدت زمانی است که مقدار PSA بیمار دو برابر می شود. سال ها از این آزمایش ساده برای پیشرفت بهبودی و معالجه بیماران استفاده می کردند و همچنین برای برگشت بیماری سرطان (بعد از معالجه و درمان) نیز بهره می گرفتند. تحقیقات نشان داده است که مقدار PSADT در کمتر از ده ماه (<۱۰) نشانه بهبودی تدریجی بیماران سرطانی است که تحت درمان بوده اند. دو برابر شدن مقدار PSA در مدت کوتاهی نشانه وخامت وضع بیمار می باشد. باید توضیح داده

شود که عده ای از پزشکان استفاده از نتایج این آزمایش را به عنوان آزمایش تصمیم گیرنده قبول ندارند. (۱۱)

۶- Free PSA (fPSA)

در سال های ۱۹۹۰ فرم های مختلفی از PSA کشف شده و فکر می کردند که PSA موجود در خون به دو طریق متابولیزه می شود. بعضی از مولکول های PSA (از ۵ تا ۴۰ درصد) که از پروستات ترشح می شوند نمی توانند با موادی نظیر Anti Proteases مثل

α_1 -aminochymotrypsin (ACT), Protein C Inhibitor (PCI)

Seum Protase Inhibitors

α_1 -aminotrypsin , α_2 -Macroglobulin (AMG)

جمع شده و مولکول های کمپلکسی به وجود آورند. این فرم PSA را PSA آزاد (Free PSA (fPSA نام نهادند. در مبتلایان به سرطان پروستات نسبت fPSA به TPSA آن ها کاهش یافته و همین محاسبه می تواند بیمار را از غیر بیمار جدا سازد. تحقیقات زیادی که درباره این آزمایش شده نشان دادند که از حساسیت و خصوصیت خوبی برخوردار بوده و با استفاده از این آزمایش میزان بیوپسی و جراحی غده پروستات بین ۱۹ تا ۶۱ درصد کاهش داده شد. حساسیت این آزمایش در حدود ۷۱ تا ۱۰۰ درصد گزارش شده است.

بعد از تحقیقات زیادی که به خصوص درباره حساسیت آزمایش fPSA انجام شد FDA آمریکا انجام این آزمایش را برای کسانی که PSA آن ها بین ۴-۱۰ ng/ml باشد را تجویز کرد و این دومین آزمایش بود که پس از PSA مورد قبول FDA قرار گرفت و همچنین درصد PSA آزاد به PSA توتال (fPSA%) نیز برای این افراد مورد قبول قرار گرفت. در تحقیقی که به وسیله Catalona و همکارانش انجام شد نشان داده شد که بین ۷۷۳ نفری که آزمایش DRE آن ها نرمال بود وقتی آزمایش های fPSA، TPSA (توتال) انجام و درصد fPSA محاسبه شد نشان داده شد که ۲۰ درصد آن ها نرمال بوده و نباید بیوپسی شوند. البته این تصمیم با نسبت $\frac{fPSA}{TPSA} < 25\%$ گرفته شد. در تحقیق دیگر از ۲۱۹ مردی که PSA آن ها بین ۲-۲۰ ng/ml بود با استفاده از نسبت کمتر از ۲۵ درصدی $\frac{fPSA}{TPSA} (< 25\%)$ حساسیت معادل ۹۵ درصد به دست آمد.

با محاسبه %fPSA، سرانجام سرطان پروستات وخیم را

نیز پیش بینی می کردند. این بیماران که ممکن است یک و یا چند علامت (بزرگ شدن غده لنفاوی متاستاز استخوان و شاخص $Gleason > 7$) را داشته باشند مقدار %PSA به شدت کاهش می یابد در حالی که با آزمایش تنها PSA این اطلاعات به دست نخواهد آمد. تحقیقاتی که به تازگی انجام شده نشان داده است که محاسبه %PSA نمی تواند آزمایش نهایی باشد زیرا دارای نکات ضعفی است که به نتایج آن نمی توان اطمینان زیادی داشت. همچنین %fPSA با افزایش سن و حجم پروستات بالا رفته و در نتیجه اثر گذار می باشد. در این گونه تحقیقات باید گروه سنی مشخص باشد تا نتیجه بهتر معلوم گردد. PSA سرم پایدار نبوده و ظرف ۲۴ ساعت باید آزمایش های fPSA و TPSA انجام شود این آزمایش ها باید قبل از عمل بیوپسی و DRE انجام شوند. (۸)

۷- Pro PSA

Pro PSA بخشی از fPSA بوده و در سال های اخیر اندازه گیری آن برای تشخیص سرطان پروستات زیاد شده است. در خون Pro PSA ممکن است با ساختمان مولکولی اولیه (Native) وجود داشته و یا به صورت فرم های مختلف Turncated دیده شوند که هر کدام ۵ آمینو اسید و یا کمتر در قسمت اولیه مولکول خود دارند ولی در ساختمان اولیه و یا Native این مولکول، هفت آمینو اسید دیده می شود که این آمینو اسید ها در اثر فعالیت آنزیم ها مثل HK-2 از ساختمان Pro PSA جدا شده و آن را به PSA فعال تبدیل می سازد. تحقیقات نشان داده است که اندازه گیری فرم Pro PSA-2 و یا اندازه گیری و محاسبه $\frac{ProPSA}{fPSA}$ می تواند سرطان پروستات را از نوع بی خطر و یا Benign آن جدا ساخته و جراحی غیر لازم را در بین کسانی که PSA آن ها ۴-۲۰ ng/ml می باشد کمتر سازد. (۱۲ و ۱۳)

۸- Early Prostate Cancer Antigen (EPCA)

EPCA از مارکرهایی بود که در سال ۲۰۰۷ کشف و آزمایش آن آغاز شد. بیشتر متخصصین فکر می کردند که این بهترین مارکر برای تشخیص سرطان پروستات می باشد. این آنتی ژن ها در Nuclear Matrix سلول های پروستات وجود داشته و تحقیقات نشان داده است که این پروتئین ها در پروستات افراد سالم وجود داشته و در سلول های مبتلا به سرطان کمتر

شده و یا وجود ندارند. با روش Immunostaining و شناسایی آنتی ژن های موجود در پروستات می توان افراد سالم را از بیماران سرطانی جدا نمود. در یک تحقیقی که از انسان ها در این تجربه استفاده شد نتیجه با خصوصیت (Specificity) ۸۴ درصد و حساسیت ۸۵ درصد گزارش گردید. (۱۴)

به تازگی پروتئین دیگری به نام EPCA-2 که از پروتئین های هسته پروستات و مشابه EPCA بوده و با سرطان پروستات رابطه دارد کشف شد که می توان با تکنیک ELISA آن را اندازه گرفت. حساسیت و خصوصیت این آزمایش به ترتیب ۹۴ و ۹۲ درصد گزارش شد. با نتیجه به دست آمده معلوم می شود که اندازه گیری این مولکول ها بهتر از آزمایش EPCA می باشد. البته لازم است که درباره آزمایش EPCA-2 تحقیقات بیشتری شود.

۹- Glutathione - S - Transferase PI gene (GSTP - I)
در سال ۲۰۰۴ بیومارکر دیگری در مجلات علمی برای شناسایی سرطان پروستات اعلام شد که قبلا برای شناسایی بافت های سرطان به کار می رفت. بیومارکر GSTP از گروه آنزیم هایی است که عمل بیولوژیک آن ها Detoxification ماده اولیه را به گلوکوتائون احیا شده متصل می سازد. مهم ترین آنزیم این گروه آنزیم GSTPI می باشد. این آنزیم ها Dimers بوده و چهار نوع مختلف آن ها α , μ , π و θ تا کنون شناخته شده اند. دکتر Lee و همکارانش نشان دادند که ژن GSTPI دارای گروه متیل بوده ولی در بافت های سرطانی گروه متیل در آن ها دیده می شود. به همین ترتیب بافت BPH دارای متیل بوده ولی بافت سرطان پروستات بدون متیل می باشد. از ۹۱ پروستات سرطانی ۸۸ عدد آن ها رنگ آمیزی برای GSTPI را نگرفته و رنگی نشدند.

در تحقیق دیگری با روش PCR که برای میزان متیل در بافت های سرطانی و طبیعی پروستات انجام گرفت نشان داد که این آزمایش قریب ۷۳ درصد (۱۱ از ۱۵ آزمایش) حساسیت و ۱۰۰ درصد خصوصیت (۰/۱۴) داشت.

۱۰- α - Methylacyl Coenzyme A Racemase (AMACR)
AMACR آنزیمی است که در Oxidative Metabolism و سنتز اسید های چرب شاخه دار (Branch Chain) شرکت داشته و در فرآورده های شیر و

گوشت قرمز دیده می شود.

ده نوع مختلف از این آنزیم در بافت های سرطانی شناخته شده اند که از قطعات مختلف mRNA به وجود می آیند. بعضی از این مولکول ها خاصیت آنزیمی ندارند. افزایش مقدار AMACR در سرطان پروستات تا مقدار ۱۰ برابر طبیعی افزایش پیدا می کند. این مولکول ها با روش های Immunohistochemistry, Western Blot, و Micro Array شناسایی و اندازه گیری می شوند. با اندازه گیری AMACR نشان داده شده است که با ۹۷ درصد حساسیت و ۹۲ درصد خصوصیت می توان بیمار را از غیر بیمار جدا نمود. جدیداً با روش Reverse Transcription PCR توانستند این مولکول ها را در سرم و ادرار شناسایی نمایند. تحقیقات زیادی درباره این آزمایش ادامه دارد تا بتوان به طور یقین این مولکول را به عنوان بیومارکر پذیرفت و اندازه گیری آن نیز به طور روتین در آزمایشگاه ها انجام پذیر شود. (جدول ۴)

۱۱- Kallikrein - Related Peptidase 3 (KLK₃)
به تازگی KLK_1 , KLK_2 , KLK_3 از فرم هایی هستند که در Locus انسانی Kallikrein و روی کروموزوم ۱۹ شناخته شده اند. این ها از بیومارکر هایی هستند که برای پیش بینی وجود سرطان پروستات استفاده می شوند ولی برای نتیجه بهتر از این آزمایش، اندازه گیری PSA و fPSA را نیز همراه می نمایند، کاهش می یابد. (۱۶)

۱۲- استفاده از C^{13} - Pyroate

تکنیک جدیدی که از آن برای تشخیص سرطان پروستات استفاده می شود استفاده از C^{13} - Labeled اسید پیروئیک و مشتقات آن است. در سلول های سرطانی میزان گلیکولیزر افزایش یافته و در نتیجه میزان اسید پیروئیک و متابولیت آن مانند اسید سیتریک و اسید لاکتیک نیز بالا می رود. با استفاده از تکنیک Magnetic Resonance Imaging برای تشخیص و پیشرفت سرطان پروستات توانستند به موفقیت هایی نائل شوند. این تحقیق در سال ۲۰۰۸ در آمریکا و توسط دانشگاه های کالیفرنیا در , Berkeley San Francisco و چند موسسه دیگر در موش ها انجام شد و نتیجه آن رضایت بخش گزارش شده است. ولی هنوز این تکنیک مورد قبول FDA قرار نگرفته است.

۱۳ - اندازه گیری سیترات

نتیجه

از سال های ۲۰۰۰ تا کنون بیش از ۳۰ روش و آزمایش های مختلف برای شناسایی و درجات گسترش این سرطان در انسان منتشر کرده اند ولی اغلب آن ها در آزمایشگاه های تحقیقاتی رسوب نموده و به علت استفاده از تکنیک های گران قیمت، پایین بودن حساسیت و خصوصیت روش های آزمایش در همان جا مدفون شده اند. در صفحه آخر لیستی از آزمایش های جدید آورده شده اند.

استراتژی جدیدی که برای تشخیص سرطان پروستات استفاده می شود انجام آزمایش های PSA، FPSA، محاسبه نسبت آن ها، Pro PSA، تغییرات سالیانه مقدار PSA، در صورت مشکوک بودن DRE و بیوپسی از پروستات می باشد که ۱۲ نمونه از قسمت های مختلف برداشته و به آزمایشگاه ها می فرستند.

جدول (۱)

Nonstandard Abbreviations and List of New Markers

Cap	Prostate Cancer
PSA	Prostate – Specific Antigen
BPH	Benign Prostatic Hyperplasia
FPSA	Free PSA
KLK2	Kallikrein – Related Peptidase 2
PSMA	Prostate Specific Membrane Antigen
PCA3	Prostate Cancer Antigen 3
EPCA	Early Prostate Cancer Antigen
AMACR	α – Methylacyl – COA Racemase
UPA	Urokinase Plasminogen Activator
UPAR	UPA Receptor
IGF	Insulinlike Growth Factor
IGFBP	IGF Binding Protein
PIN	Prostatic Intraepithelial Neoplasia
TGF – β_1	Transforming Growth Factor β_1
PSA 94	Prostate Secretary Protein 94
CRISP - 3	Cystein – Rich Secretary Protein 3

بافت طبیعی و سالم پروستات دارای سیترات زیادی است ولی با ابتلا به سرطان و پیشرفت آن، این غلظت کاهش می یابد. با استفاده از این نکته محققین سعی کرده اند که میزان سیترات را در Semen مردان سالم و مبتلا اندازه گیری کنند. در یک تحقیق که این اندازه گیری با روش Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) انجام گرفت اختلاف غلظت سیترات در نمونه های سالم و غیر سالم معنی دار بود. محققین دیگر نیز سیترات را با روش های دیگر اندازه گیری نموده و به نتیجه رضایت بخشی دست یافتند.

انجام این آزمایش ها با همه دقت و درستی آن فقط در آزمایشگاه های تحقیقاتی امکان پذیر می باشد و لذا فاصله زیادی دارد که در آزمایشگاه های معمولی مورد استفاده قرار گیرد.

در تحقیق دیگری مقادیر سیترات و لاکتات (Lactate) را که هر دو در اثر متابولیسم کربوهیدرات ها به وجود می آیند اندازه گیری نموده و توانستند افراد سالم را از مبتلایان به سرطان پروستات جدا سازند. این مولکول ها در مجاورت با مواد Luminescent کمپلکس هایی به وجود می آورند که قابل اندازه گیری می باشند. دانشگاه Durham نتایج این روش اندازه گیری را با روش آنزیمی نیز مقایسه نموده و تفاوت معنی داری پیدا نکرده اند. (۱۷)

۱۴ - DNA Methylation

از آن جا که تغییرات در ژن ها باعث سرطان پروستات می شوند لذا با شناسایی این تغییرات می توان نه تنها بیماری را شناسایی بلکه اتفاق افتادن آن را نیز پیش بینی نمود.

با استفاده از این دگرگونی در ژن ها، Mayo Clinic آمریکا تصمیم گرفت در این باره تحقیقاتی انجام دهد. مسئول این پروژه از ۱۴۴۹۵ ژن متعلق به ۲۳۸ بیماران سرطانی استفاده نمود. این بیماران شامل کسانی بودند که سرطان منتشر شده، تومور در یک محل و افرادی بودند که در اثر درمان به ظاهر شفا یافته بودند. این تحقیق نشان داد که با DNA – Methylation و مقایسه Pattern آن ها می توان بافت های سالم را از غیر سالم جدا و شناسایی نمود. این گروه از تکنیک Microarray استفاده نمودند. (۱۸)

(جدول ۲)

Gleason patterns are associated with the following features

Pattern 1 – The cancerous prostate closely resembles normal prostate tissue. The glands are small, well – formed, and closely packed.

Pattern 2 – The tissue still has well – formed glands, but they are larger and have more tissue between them.

Pattern 3 – The tissue still has recognizable glands, but the cells are darker. At high magnification, some of these cells have left the glands and are beginning to invade the surrounding tissue.

Pattern 4 – The tissue has few recognizable glands. Many cells are invading the surrounding tissue.

Pattern 5 – The tissue does not have recognizable glands. There are often just sheets of cells throughout the surrounding tissue.

In the united kingdom, prostate cancer of Gleason pattern 1 and 2 are almost never seen. Gleason pattern 3 is by far the most common.

(جدول ۳)

The AJCC TNM staging system

The TNM Staging System is one of the most commonly used staging systems. This system was developed and is maintained by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the Union for International Cancer Control (UICC). The TNM classification system was developed as a tool for doctors to stage different types of cancer based on certain standard criteria.

The TNM Staging System is based on the extent of the tumor (T), the extent of spread to the lymph nodes (N), and the presence of metastasis (M).

The **T category** describes the original (primary) tumor.

TX - Primary tumor cannot be evaluated

T0 - No evidence of primary tumor

Tis - Carcinoma in situ (early cancer that has not spread to neighboring tissue)

T1–T4 - Size and/or extent of the primary tumor

The **N category** describes whether or not the cancer has reached nearby lymph nodes.

NX - Regional lymph nodes cannot be evaluated

NO - No regional lymph node involvement (no cancer found in the lymph nodes)

N1–N3 - Involvement of regional lymph nodes (number and/or extent of spread)

The **M category** tells whether there are distant metastases (spread of cancer to other parts of the body).

MO - No distant metastasis (cancer has not spread to other parts of the body)

M1 - Distant metastasis (cancer has spread to distant parts of the body)

Each cancer type has its own classification system, so letters and numbers do not always mean the same thing for every kind of cancer. Once the T, N, and M are determined, they are combined, and an overall «Stage» of I, II, III, IV is assigned. Sometimes these stages are subdivided as well, using letters such as IIIA and IIIB.

Stage I cancers are the least advanced and often have a better prognosis (outlook for survival). Higher stage cancers are often more advanced, but in many cases can still be treated successfully.

(جدول ٤)

List of candidate biomarkers for prostate cancer and their possible clinical utility

Candidate CaP biomarker	Assessed clinical utility	References
KLK2	Diagnostic and prognostic predictor of extracapsular extension, tumor volume, and biochemical recurrence	(11-14)
PSMA	Imaging marker and target for therapy	(15, 16)
KLK11	Early predictor of CaP in serum	(17, 18)
PCA3	Urinary biomarker for detecting CaP	(19-23)
EPCA/EPCA-2	Immunohistochemical detection of CaP; serum marker to differentiate local from metastatic CaP	(24-27)
AMACR	Increased detection of autoantibodies in CaP; immunohistochemical detection as a prognostic factor for biochemical recurrence and death	(28-33)
uPA/PAI	Increased tissue and serum concentrations predict biochemical recurrence and metastasis	(34-37)
IGF/IGFBP	IGF-1 slightly increased in CaP serum; IGFBP concentration inversely correlated to CaP progression	(38-40)
EMPR312-ERG/ETV1	Increased detection in urine of CaP and PIN patients vs BPH patients; gene fusion present in CaP tissue by FISH*	(41-44)
TGF- β_1	Increased immunohistochemical and serum concentrations with CaP progression and biochemical recurrence	(45-47)
E2H2	Gene expression in CaP tissue predicts progression	(48, 49)
GSTP1	Detection of gene promoter hypermethylation in urine to assess for biopsy	(50, 51)
PSP94	Predictor of Gleason sum, surgical margin status, and biochemical recurrence after local surgery	(52)
CRSP-3	Increased immunohistochemical staining in prostate tissues of men with high-grade PIN; independent predictor of CaP recurrence	(53, 54)
Chromogranin A	Monitoring of patients with androgen-independent late-stage CaP with neuroendocrine differentiation	(55, 56)
Progestin-releasing peptide	Monitoring of patients with metastatic CaP with neuroendocrine and androgen-independent phenotype	(57, 58)
E-cadherin	Reduced immunohistochemical expression in CaP correlated with stage and reduced survival	(59, 60)
Annexin A2	Decreased production in CaP tissues by immunohistochemistry; prognostic risk marker	(61)
PSCA	Immunohistochemical marker associated with Gleason sum and stage; target for therapy	(62, 63)
Hepsin	Immunohistochemical detection in PIN and CaP compared with BPH	(64, 65)
IL-6	Elevated serum concentrations in late-stage CaP	(66-68)

* FISH, fluorescence in situ hybridization.



References

- 1- Moyer VA. Screening for Prostate cancer. U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern. Med. 2012; 157: 1 – 15.
- 2- Park, Yj; Promoter hypermethylation in Prostate Cancer. Cancer Control 2010 octob.
- 3- Foti. AG, Copper, JF.et. al Detection of Prostatic Cancer by RIA of Serum Prostatic and Phosphatase. J of Medicine 1977, 297; 1357- 1361.
- 4- Andriole GL, Crawford, ED, Grubb, RL., Mortality results from a randomized Prostate cancer Screening Trial. N. Engl. J. Med 2012; 360;1310 – 19.
- 5- Schroeder F.H. Screening and Prostate cancer mortality in a randomized European study. N. Engl. J. Med 2009, 360: 1320 – 28.
- 6- Lilja H. prostate specific antigen and prostate cancer; Prediction, detection and monitoring. Nature Review cancer 2008; 269 – 278.
- 7- Schroeder F.H. Prostate cancer mortality at 11 years of follow – up N. Engl. Y. Med. 2012; 366: 981 – 990.
- 8- Milkolayczyk. SD. Free Prostate – specific antigen in Serum is becoming more complex. Urology 2002; 59: 791 – 802.
- 9- Stenman, UH. Serum Concentration of PSA and its complex With Alpha – 1 – antichymotrysin before Diagnosis of Prostate cancer. Lancet 1994; 344 – 1594 – 98.
- 10- Catalona, W. J. PSA velocity: a new tool in fight against Prostate Cancer New Engl. Y. of Med. 2004, July.
- 11- Vrekers, A. J. and Brewster, SE, PSA Velocity and doubling time in diagnosis Prostate Cancer Brit. Y. of Meel, Surge urol. 2012 Yaly 1:5 (4) 162-168.
- 12- Catalona WY. A multi center study of [-2] Pro – Prostate Specific antigen combined with Prostate – specific antigen and free Prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml PSA range J. Urol 2011; 185; 1650 – 1655.
- 13- Makrov, DV, et. al Pro- Prostate specific antigen measurement in serum and Tissu are associated with necessity among men enrolled in expectant management for Prostate Cancer. Clin. Cancer Res. 2009. Dec. 1; 15(23) 7316-21.
- 14- Hansel, DE, Demorzo, AM, Platz, EA, et.al. Early Prostate Cancer Antigen expression, in Predicting presence of Prostate Cancer in man. Y. Urol. 2007 May 177 (5) 1736-40.
- 15- Mazzola cp. Ghoneim. Y. and Sharial S E mergin Biomarkers for The diagnosis, stagin and Prognosis of Prostate Cancer Prog Urol. 2011 Jan 21 (1), 1-10.
- 16- Girich Sardana; et al Emerging biomarkers for the diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. Clin Chem. 2008. 54: 12, 1951-1960.
- 17- Costello L. e. Franklin. RB. Nova, np, citrate in diagnosis of Prostate Cancer, 1999, Feb 15; 38 (3), 237-245.
- 18- Mayo clinic research center, discover biomarkers for Prostate Cancer detection, recurrence. May 14, 2012.



لپتین و مکانیسم های عملکردی آن

• محمد علی محمدی

کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک

malimohamadi83@yahoo.com

• مراد رستمی

کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور

اهواز

خلاصه

هورمون لپتین پروتئینی با وزن ملکولی ۱۶ کیلو دالتون و ۱۶۷ اسید آمینه است که از بافت چربی ترشح می شود. چاقی عارضه ای عمومی است که تقریباً یک سوم مردم اغلب کشورها را متأثر کرده و معالجه این افراد هزینه بسیار بالایی به کشورها تحمیل می نماید. از سال ها پیش دانشمندان دنبال کشف ماده ای بودند که بتواند این عارضه را از نظر بیولوژی کنترل و درمان کند؛ تا این که در سال ۱۹۹۴، Friedman و همکارانش، موفق به کشف هورمونی شدند که توسط ژن ob تولید می شد و آن را Leptin (به معنی لاغری) نام نهادند. با کشف این هورمون، امید های زیادی جهت معالجه افراد چاق در دانشمندان ایجاد شد؛ به طوری که در مدت کوتاهی، بیش از سه هزار مقاله در این رابطه منتشر گردید. لپتین، تنها در سلول های چربی و به میزان کمتر در اپی تلیوم روده و جفت، تولید می شود. گیرنده لپتین اساساً در نواحی از مغز شامل نورون های هسته های آرکوات و نترمدیال هیپوتالاموس بیان می گردد که در تنظیم رفتار خوردن، نقش دارند. لپتین از طریق دو نوع رسپتور در بدن عمل می کند. یک نوع رسپتورهای بلند که در بخش هایی از مغز و هیپوتالاموس وجود دارند. این نوع رسپتورها از خانواده سیتوکین های نوع یک بوده و با فعال شدن این رسپتورها توسط هورمون لپتین، موجب مهار نوروپپتید Y در هیپوتالاموس و مهار اشتها و افزایش متابولیسم بدن از طریق اثر روی هورمون های تیروئیدی و آدرنال می شود. فرم دوم رسپتورهای لپتین، در بافت های محیطی مانند ماهیچه ها، چربی، کبد و روده وجود دارند که با فعال شدن آن ها، اثرات متابولیسمی زیادی در رابطه با تنظیم انرژی و وزن

مقدمه

برخی از مکانیسم های تنظیمی، در مقیاس زمانی بسیار طولانی عمل نموده و سبب کنترل تغذیه و مصرف انرژی به گونه ای شده که بدن پستانداران را در حالت تعادل حفظ می نمایند. عدم تعادل جزئی در جهت افزایش وزن، می تواند زندگی فرد را به مخاطره بیندازد. وقتی بافت چربی، قسمت بزرگی از کل توده بدن را تشکیل می دهد، امید به زندگی، کاهش می یابد؛ در نتیجه علاقه زیادی برای شناخت نحوه تنظیم اندازه بدن و میزان ذخیره چربی وجود دارد (۱ و ۲). چاقی عارضه ای عمومی است که تقریباً یک سوم مردم اغلب کشورها را متأثر کرده و معالجه این افراد، هزینه بسیار بالایی به کشورها تحمیل نموده است. از سال های بسیار دور، دانشمندان دنبال کشف ماده ای بودند که بتواند عارضه چاقی را از نظر بیولوژی کنترل و درمان کند؛ تا این که در سال ۱۹۹۴، Friedman و همکارانش (۳)، موفق به کشف هورمونی شدند که توسط ژن ob تولید می شد و آن را Leptin (به معنی لاغری) نام نهادند. با کشف این هورمون، امید های زیادی جهت معالجه ای افراد چاق در دانشمندان ایجاد شد، به نحوی که در مدت کوتاهی، بیش از سه هزار مقاله در این رابطه منتشر شد (۴ و ۵). هورمون لپتین پروتئینی با وزن ملکولی ۱۶ کیلو دالتون و ۱۶۷ اسید آمینه است که از بافت چربی ترشح می شود. لپتین از طریق دو نوع رسپتور در بدن عمل می کند. یک نوع رسپتورهای بلند که در بخش هایی از مغز و هیپوتالاموس وجود دارند. این نوع رسپتورها از خانواده سیتوکین های نوع یک بوده و با فعال شدن این رسپتورها توسط هورمون لپتین،

در نهایت کاهش بافت چربی می شود (۲۳). یکی از علل عمده افزایش لپتین خون، مقاومت سلول های هیپوتالاموس به اثرات لپتین است. مشاهده شده است که اثرات انسولین در هیپوتالاموس نیز از همین طریق القا می شود. بنابراین، در سندرم متابولیک مقاومت به لپتین و مقاومت به انسولین را با هم می توانیم مشاهده کنیم (۲۴).

پیش بینی لپتین در فرضیه لیپواستات

طبق فرضیه لیپواستات که پیشرو در شرح ثبات نسبی وزن بدن می باشد، مکانیسم پس نوردی (کنترل منفی) برای مهار رفتار خوردن و افزایش مصرف انرژی در هنگام افزایش وزن بدن از یک میزان مشخص (نقطه تنظیم) وجود دارد. این اثر مهاری، زمانی که وزن بدن به کمتر از این نقطه تنظیمی سقوط می کند، متوقف می گردد. این فرضیه وجود یک پیام پس نوردی را پیش بینی می نماید که از بافت چربی منشأ گرفته و روی مراکز مغزی کنترل کننده رفتار خوردن و فعالیت اثر می گذارد. چنین عاملی در سال ۱۹۹۴ کشف شد و لپتین نام گرفت. لپتین، هورمون مهار کننده رفتار خوردن در زمان کافی بودن منبع بدنی تری اسید گلیسرول های ذخیره شده، به عنوان یک عامل در خون موش های طبیعی کشف گردید که با رفع کمبود لپتین، سبب معکوس شدن رفتار موش های جهش یافته پرخور شد. این موش های جهش یافته، در اثر پرخوری، چاق شده بودند که با تزریق لپتین، مقداری از وزن بدن آن ها کم شد (۲۵).

عملکرد ژن های مرتبط با لپتین در موش

لپتین به عنوان محصول ژنی شناسایی گردید که در موش های آزمایشگاهی با کلمه OB (مخفف obese به معنی چاق) نشان داده می شود. موش های دارای دو نسخه معیوب از این ژن (ژنوتیپ ob/ob)، رفتار و فیزیولوژی حیوانات را در حالت گرسنگی پایدار نشان داده، مقادیر هورمون کورتیکواسترون آن ها افزایش یافته، قادر به تحمل گرما نبوده، رشد طبیعی داشته و اشتهای آن ها حفظ می گردد. به دلیل حفظ اشتها در این موش ها، آن ها شدیداً چاق شده و وزن آن ها به حدود ۳ برابر موش های طبیعی می رسد. این موش ها همچنین دارای اختلالات متابولیکی مانند حیوانات دیابتی بوده و قادر به استفاده از انسولین می باشند. با تزریق لپتین به موش های جهش یافته (ob/ob)، وزن

موجب مهار نوروپپتید Y در هیپوتالاموس و مهار اشتها و افزایش متابولیسم بدن از طریق اثر روی هورمون های تیروئیدی و آدرنال می شود. فرم دوم رسپتورهای لپتین، در بافت های محیطی مانند ماهیچه ها، چربی، کبد و روده وجود دارند که با فعال شدن آن ها، اثرات متابولیسمی زیادی در رابطه با تنظیم انرژی و وزن بدن در بافت ها اعمال می شوند (۷ و ۸).

هورمون لپتین که از بخش آندوکراین پانکراس، سلول های بافت چربی و بافت های متعدد دیگر ترشح می شود، اثرات قابل توجهی بر متابولیسم چربی ها دارد (۹، ۱۰ و ۱۱).

سندرم متابولیک، به مجموعه ای از اختلالات متابولیک شامل افزایش وزن، افزایش قند خون، چاقی، پرفشاری خون و دیس لیپیدمی اطلاق می شود که با افزایش خطر قلبی عروقی همراه است (۱۲ و ۱۳). لپتین یک هورمون کلیدی در تنظیم مقدار ذخایر چربی بدن است که در کنترل میزان دریافت غذا و نحوه مصرف انرژی نقش اساسی دارد. گیرنده های لپتین در قسمت مدیدوباسال هیپوتالاموس قرار دارند (۱۴). در انسان غلظت لپتین پلاسما مستقیماً در ارتباط با مقدار چربی بدن است (۱۵ و ۱۶). در افراد چاق، افزایش ترشح هورمون لپتین از سلول های چربی به دنبال افزایش بیان ژن ob مشاهده می شود (۱۵ و ۱۷). از طرفی، مشاهده شده است که هایپرانسولینمی و مقاومت به انسولین، موجب افزایش بیان ژن ob در موش ها شده و به دنبال انفوزیون طولانی مدت انسولی، سطح لپتین سرم افزایش می یابد (۱۸).

افزایش چربی شکمی که معمولاً در سندرم متابولیک دیده می شود، خود عامل ایجاد مقاومت به انسولین است که عامل مهمی در ازدیاد لپتین موجود در گردش خون به شمار می رود (۲۲). بنابراین با توجه به همراهی مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک، به نظر می رسد ارتباط نزدیکی بین لپتین و سندرم متابولیک وجود داشته باشد. از طرفی حساسیت به انسولین، یک عامل مهم تعیین کننده سطح لپتین خون بوده (۱۹ و ۲۰) که مکانیسم این عمل، از طریق تحریک ترشح لپتین از سلول های چربی توسط انسولین است (۲۱).

مقاومت هیپوتالاموسی لپتین (Hypothalamic Leptin Resistance)، یکی از علل عمده افزایش لپتین خون است. لپتین از طریق تحریک ترشح فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز از سلول های هیپوتالاموس، باعث کنترل اشتها، افزایش متابولیسم و

آن‌ها کاهش یافته و فعالیت لوکوموتور و تولید حرارت آن‌ها افزایش می‌یابد. ژن دیگری نیز در موش، با علامت DB (برای دیابتی) یافت شده است که در تنظیم اشتها نقش دارد. موش‌هایی که دارای دو نسخه معیوب ژن (db/db) هستند، چاق و دیابتی می‌باشند. مشخص شده است که ژن DB مسئول کد نمودن گیرنده لپتین می‌باشد. وقتی گیرنده لپتین دچار نقص می‌شود، فعالیت لپتین ظاهر نمی‌شود (۲۵).

تولید لپتین و عملکرد های آن

لپتین، تنها در سلول‌های چربی و به میزان کمتر در اپی‌تلیوم روده و جفت، تولید می‌شود. گیرنده‌های لپتین اساساً در نواحی از مغز شامل نورون‌های هسته‌های آرکوات و نترمدیال هیپوتالاموس بیان می‌گردد که در تنظیم رفتار خوردن، نقش دارند. این گیرنده‌ها همچنین در سلول‌های قسمت قشری غدد فوق کلیوی و سلول‌های بتای پانکراس هر چند به میزان کم، بیان می‌گردند. لپتین حامل پیامی مبنی بر کافی بودن ذخایر چربی و کاهش مصرف مواد سوختی و افزایش مصرف انرژی است.

اثر متقابل لپتین با گیرنده خود در هیپوتالاموس، رهاسازی پیام اثر کننده روی اشتها را تغییر می‌دهد. لپتین همچنین با تحریک سیستم عصبی سمپاتیک، سبب افزایش فشار خون، افزایش ضربان قلب و افزایش تولید حرارت (تولید حرارت به قیمت انرژی متابولیک) از طریق جدا نمودن انتقال الکترولیت از سنتز ATP در میتوکندری‌های بافت چربی می‌گردد (۲۱).

مکانیسم عمل لپتین در تولید حرارت

مدل رایج لپتین، آبهاری از حوادث تنظیمی است که با واکنش متقابل لپتین و گیرنده آن آغاز شده و روی هورمون‌های متعددی اثر می‌گذارد که رفتار خوردن و مصرف انرژی را تحریک یا مهار می‌نمایند. میزان لپتین رها شده از بافت چربی، بستگی به تعداد و اندازه سلول‌های چربی دارد. لپتین، پس از اتصال به گیرنده خود، موجب ایجاد حوادث زیر می‌شود. گیرنده لپتین، دارای قطعه‌ای است که به صورت پروتئین سر تا سری در غشا بوده که با اتصال لپتین به قسمت خارجی آن، دیمریزه می‌شود. هر دو منومر این گیرنده دیمری، توسط یک آنزیم کیناز، فسفریله می‌شوند. این قسمت‌های فسفریله شده، به عنوان جایگاه اتصال برای سه پروتئینی عمل می‌نمایند که

انتقال دهنده‌های پیام و فعال کننده‌های رونویسی می‌باشند. سپس این سه پروتئین توسط همان کیناز، فسفریله می‌شوند. انتقال دهنده‌های پیام و فعال کننده‌های رونویسی، پس از فسفوریلاسیون توسط کیناز، به هسته سلول‌ها رفته و با اتصال به توالی‌های اختصاصی از DNA، سبب تحریک بیان ژن‌های هدف اختصاصی می‌گردند. در آخر، محصولات این ژن‌ها، روی رفتار تغذیه‌ای مصرف انرژی تأثیر می‌گذارند. از جمله محصولات این ژن‌ها، می‌توان به هورمون محرک α -ملانوسیت اشاره کرد که به عنوان مهار کننده اشتها عمل می‌نماید. افزایش کاتابولیسم و افزایش تولید حرارت که توسط لپتین آغاز می‌گردد، تا حدودی ناشی از افزایش پروتئین جدا کننده میتوکندریایی ucp-1 در سلول‌های چربی می‌باشد (۲).

لپتین با تغییر انتقال سیناپسی از نورون‌ها در هسته آرکوات و هیپرپلازیاسیون برخی نورون‌های هیپوتالاموس، سبب تحریک سنتز ucp-1 می‌گردد. پروتئین ucp-1 با ایجاد یک کانال، ورود پروتون‌ها به ماتریکس میتوکندریایی را بدون عبور از کمپلکس ATP سنتز، افزایش می‌دهد. این امر سبب ادامه اکسیداسیون مواد سوختی (اسیدهای چرب در داخل یک سلول چربی) بدون سنتز ATP شده و انرژی را به صورت حرارت آزاد می‌نماید؛ در نتیجه، کالری‌های غذایی و یا چربی‌های ذخیره شده به مقادیر زیاد مصرف می‌گردند (۲۵و۲).

ایجاد احتمالی سیستم لپتین برای تنظیم پاسخ به

گرسنگی

هر چند بیشتر توجه به لپتین، به خاطر نقش احتمالی آن در پیشگیری از چاقی می‌باشد، اما سیستم لپتین احتمالاً برای تنظیم فعالیت و متابولیسم حیوانات در طی حالات ناشتا و گرسنگی ایجاد شده است. کاهش میزان لپتین حاصل از کمبود مواد غذایی، سبب کاهش تولید هورمون‌های تیروئیدی (کاهش متابولیسم پایه)، کاهش تولید هورمون‌های جنسی (مهار تولید مثل) و افزایش تولید گلوکوکورتیکوئیدها (به حرکت درآمدن منابع تولید کننده انرژی بدن) می‌گردد. از طریق حداقل نمودن مصرف انرژی و به حداکثر رساندن استفاده از ذخایر داخلی انرژی، این پاسخ‌های وساطت شده توسط لپتین، ممکن است سبب زنده ماندن حیوان در طی دوره‌های محرومیت شدید

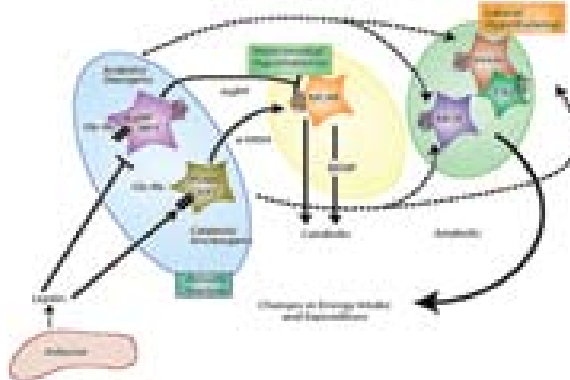
تغذیه ای گردند (۲۵).

رابطه تولید غیر کافی لپتین و چاقی در انسان

آیا ممکن است چاقی انسان نتیجه تولید غیر کافی لپتین بوده و با تزریق لپتین قابل درمان باشد؟ در واقع، مقادیر لپتین در حیوانات چاق، همیشه بیش از حیوانات با اندازه طبیعی است (البته به استثنای حیوانات ob/ob که در ژن لپتین جهش یافته بوده و بنابراین لپتین تولید نمی کنند). در موارد بسیار نادر، چاقی بیش از حد در انسان که به دلیل نقص در ژن لپتین باشد، از طریق تزریق لپتین، سبب کاهش قابل توجه وزن شده است. هر چند در حیوانات دارای ژنهای OB سالم، میزان لپتین با افزایش میزان چربی افزایش می یابد. در مطالعات بالینی، تزریق لپتین برخلاف موش های جهش یافته ob/ob در آزمایشگاه، کاهش وزن قابل توجهی را سبب نشده است. توجیه احتمالی دیگر چاقی مرضی، شامل نقص در دریافت لپتین و انتقال پیام یا در واکنش های متقابل بین سیستم لپتین و سایر سیستم های شرکت کننده در حفظ اندازه بدن می باشد. تمامی این احتمالات تحت بررسی می باشند (۲۵).

مکانیسم های عملکردی لپتین

لپتین موجب کاهش تولید نوروپپتید Y هیپوتالاموس که محرک قوی اشتها است می شود (لذا اشتها را کم می کند). همچنین موجب افزایش α -MSH که یک عامل کاهنده اشتها در هیپوتالاموس است نیز می شود (باز هم اشتها را کم می کند). لپتین موجب افزایش ترشح GnRH و TRH می شود، لذا موجب افزایش مصرف انرژی می گردد (۲۱).

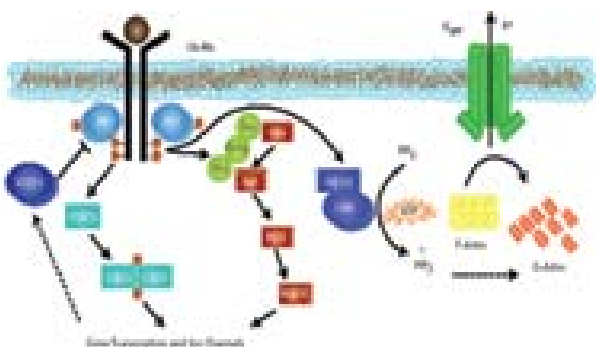


تصویر ۱: عملکرد های لپتین و اثر آن روی

ventromedial hypothalamus ، arcuate nucleus و lateral hypothalamus (۲۶)

میزان لپتین گردش خون، متناسب با مقدار بافت چربی کل بدن می باشد. از طرفی، میزان لپتین گردش خون، در هنگام تولد و میانسالی، در جنس مذکر بیشتر از جنس مؤنث است. بررسی لپتین گردش خون در شرایط قبل و بعد از بلوغ، نشان می دهد که غلظت پلاسمایی لپتین پس از بلوغ، به طور قابل ملاحظه ای در افراد مذکر کاهش و در افراد مؤنث افزایش می یابد. این مطالعات، نقش استروئید های مترشح از غدد جنسی را به عنوان واسطه دو شکلی جنسی در میزان پلاسمایی لپتین نشان داده اند. از سوی دیگر، میزان پلاسمایی لپتین در خانم ها قبل از سنین یائسگی، ۲ تا ۳ برابر بیشتر از مردان و اندکی بیشتر از دوره یائسگی بوده و سیکل های قاعدگی بر میزان پلاسمایی لپتین هیچ تاثیری ندارند (۲۷).

لپتین قادر به تنظیم رشد عروق می باشد؛ زیرا سنتز بافت چربی و رگ سازی، در طول تکامل بافت چربی به هم وابسته اند. به علاوه، لپتین به فسفریلاسیون تعدادی از پروتئین های آندوتلیال منجر شده که برجسته ترین آن ها، پروتئین کیناز Erk1/2 است. این پروتئین ها، در نهایت سبب افزایش توبول های مشابه مویرگ در نمونه های حیوانی می شوند (۲۸).



تصویر ۲: سیگنال های رستپورهای لپتین (۲۹)

افزایش سطح کلسترول پلازما احتمالاً مربوط به اثر لپتین بر متابولیسم کلسترول پلازما و مکانیسم آن نیز احتمالاً از طریق راه های غیر وابسته به گیرنده LDL است (۳۰). رابطه مثبت لپتین با کلسترول و تری گلیسرید پلازما، پس از استروژن درمانی ممکن است مربوط به نقش جدید لپتین در پلازما باشد (۳۱).

References

- 1- www.fa.wikipedia.org
- 2- Braunwald Eugene, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine/17 th edition/McGrawHill/ 2008.
- 3- Zhang Y, Procna R, Maffei M, Baronc M, Lcopold L Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. 1994; 372: 425-432.
- 4- Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin: Its role in obesity and beyond. Diabetologia 1997; 40: 1371-1379.
- 5- Christos S, Mantozoros and Stergios J Moschos. Leptin in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. Clin. Endocrinology, 1998, 47: 551-567.
- 6- Dhilon H, Kalra SP, Prima V, Zolotukhin PJ, Scarpese PJ, Moldawer LL, Muzyczka N, Kalara PS. Central leptin gene therapy suppresses body weight gain, adiposity and serum insulin without affecting food consumption in normal rat: a long-term study. Regul pept 2001; 99: 69-77.
- 7- EL-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Bjorbaek C, Flier JS. Two defect contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet induced obesity . J Clin Invest 2000; 105: 1827-1832.
- 8- Correia MLG, Haynes WG, Rahmouni K, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL. The concept of selective leptin resistance. Evidence from Agouti yellow obese mice. Diabetes 2002; 51: 439-442.
- 9- Leslie D et al. Leptin endocrinology. Philadelphia, W B Saunders, 2001; 605-14.
- 10-Long JI, Shuja Z, Bartolom G, Marta E. Leptin and leptin receptor expression in fat and mouse pituitary cells. Edocrinology 2000; 141: 333-9.
- 11- Mantzoros S. The role of leptin in human obesity and disease, a review of current evidence. Ann Intern Med 1999; 130: 671-80.
- 12- Sattar N, Gaw A, Scherbakova O Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2003; 108: 414-419.
- 13- Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH Lakatta EG; Cardiovascular Health Study. The metabolic syndrome in older individuals: Prevalence and prediction of cardiovascular events. The Cardiovascular Health Study. Diabetes Care 2005; 28: 882-887.
- 14- Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. Ann N Y Acad Sci. 2002; 967: 379-388.
- 15- Considine, RV Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive -leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med 1996; 334: 292-295.
- 16- Hamilton BS, Paglia, AYM, Kwan, Deitel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. Nat Med 1995; 1: 953-956.
- 17- Hosoda K, Masuzaki H, Ogawa Y, Miyawaki T, Hiraoka J, Hanaoka I. Development of radioimmunoassay for human leptin. Biochem Biophys Res Commun 1996; 221: 234-239.
- 18- Zheng D, Jones JP, Usala SJ, Dohm GL. Differential Expression of ob mRNA in Rat Adipose Tissues in Response to Insulin Biochemical & Biophysical Research Communication 1996; 218(2): 434-437.
- 19- Reaven GM: Banting Lecture: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
- 20- Larsson H, Elmstahl S, Ahren B. Plasma leptin levels correlate to islet function independently of body fat in postmenopausal women. Diabetes 1996; 45: 1580-1584.
- 21- Havel PJ, Kasim-Karakas S, Mueller W, Johnson PR, Gingerich RL, Stern JS. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 4406-4413.
- 22- Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. Nat Med 1995; 1: 1155-1161.



- 23- Niswender KD, Morton GJ, Stearns WH, Rhodes CJ, Myers MG, Schwartz MW. Intracellular signaling. Key enzyme in leptin-induced anorexia. *Nature* 2001; 413: 794-795.
- 24- Ntyintyane L, Panz V, Raal FJ, Gill G. Leptin, adiponectin, and high-sensitivity C-reactive protein in relation to the metabolic syndrome in urban South African blacks with and without coronary artery disease. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009; 7(3): 243-248.
- 25- www.daneshnameh.roshd.ir
- 26- Flier, *Cell*, 116, 342 (2004) (pic1).
- 27- Horlick MB, Rosenbaum M, Nicolson Mand et al. Effect of puberty on relationship between circulatory leptin and body composition. *J Clin Endo Metab* 2000; 85(7): 2509-18.
- 28- Rabins. *Pathologic basis of disease and diseases of blood vessels*. Philadelphia, W B Saunders , 1999, 498-510.
- 29- Harvey and Ashford, *Neuropharmacology*, 44, 947-849 (2003) (pic2).
- 30- Hasty AH , Shimano H , Osuga Y et al. Sever hypercholestrolemia, hypertriglyceridemia, and atherosclerosis in mice facing both leptin and the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem* 2001; 276(40); 37402-8.
- 31- Kanda T , Ichi Kawa S , Sumino H et al. Positive correlation between circulating leptin levels and lipid lipoproteins in postmenopausal women administered hormone replacement therapy. *Res Common Mol Pathol pharmacol* 2000; 107(3): 179-85.



نخستین هم‌اندیشی کمیته علمی دوازدهمین کنگره ارتقاء کیفیت خدمات آزمایشگاهی تشخیص پزشکی ایران

• تهیه و تنظیم: سیده فرزانه بطحائی

سارا تندرو



کنگره ارتقاء کیفیت خدمات آزمایشگاهی تشخیص پزشکی ایران هر ساله به عنوان یکی از مهم‌ترین رویدادهای علمی آزمایشگاهی منطقه و خاورمیانه در اواخر فروردین ماه برگزار می‌شود. در زیر به شرح مختصری از اولین جلسه کمیته علمی هفتمین کنگره بین‌المللی و دوازدهمین کنگره کشوری ارتقاء کیفیت خدمات آزمایشگاهی تشخیص پزشکی ایران که به منظور بارش افکار با حضور دکتر پوپک رئیس کنگره، دکتر بختیاری دبیر علمی کنگره و جمعی از اساتید و صاحب‌نظران این حوزه برگزار گردید، می‌پردازیم.

در ابتدا دکتر پوپک رئیس کنگره ضمن قدردانی از حضور اساتید این هم‌اندیشی را جلسه بارش افکار نامید و اذعان داشت: از تمامی همکاران خواهشمندیم محورهایی را که تصور می‌کنند از اهمیت روز برای آزمایشگاه‌های کشور برخوردار است پیشنهاد دهند تا بتوانیم با تشکیل کمیته کارشناسی، عناوین محورهای

کنگره دوازدهم را انتخاب نماییم. هر ساله کنگره‌های مختلفی در خصوص آزمایشگاه‌های تشخیص پزشکی در کشور برگزار می‌شود که ممکن است موضوعات آن‌ها در برخی از حیطه‌ها با یکدیگر مشترک باشند. مسئولین کنگره ارتقاء کیفیت همواره تلاش می‌کنند محورهای مطرح شده در هر سال را با توجه به برنامه ریزی و تعاملی که با انجمن‌های دیگر بالاخص آزمایشگاه مرجع سلامت دارند فقط در صورت اهمیت موضوع تکرار نمایند و به موضوعات مبتلا به آزمایشگاه‌ها پردازند.

دکتر بختیاری دبیر علمی کنگره به تعداد شرکت‌کنندگان کنگره برگزار شده در سال ۱۳۹۱ اشاره کرد و خاطر نشان ساخت: کنگره ارتقاء کیفیت با حدود سه هزار نفر شرکت‌کننده از معدود کنگره‌های علمی است که در خصوص حرفه مرتبط با خود تأثیرات مثبتی را دارد. به عبارت دیگر کنگره ارتقاء کیفیت فراگیر بوده و متعلق به صنف خاصی نیست.

**کنگره ارتقاء
کیفیت فراگیر
بوده و متعلق
به صنف خاصی
نیست.**



خود را پیرامون محور های کنگره سال آینده ارائه دادند که در زیر عناوین محورهای هفتمین کنگره بین المللی و دوازدهمین کنگره کشوری ارتقاء کیفیت خدمات آزمایشگاهی تشخیص پزشکی ایران برای اطلاع بیشتر خوانندگان آورده شده است.

در نهایت دکتر پوپک در خصوص مبحث اعتبار بخشی گفت: جامعه آزمایشگاهی باید در سرنوشت خود که بخشی از آن ارزیابی فعالیت ها است به طور مستقیم دخالت نماید. در نتیجه اعتباردهی به فعالیت های همکاران این صنف بزرگ باید توسط متخصصین رشته مربوطه انجام گیرد.

وی تاکید کرد:

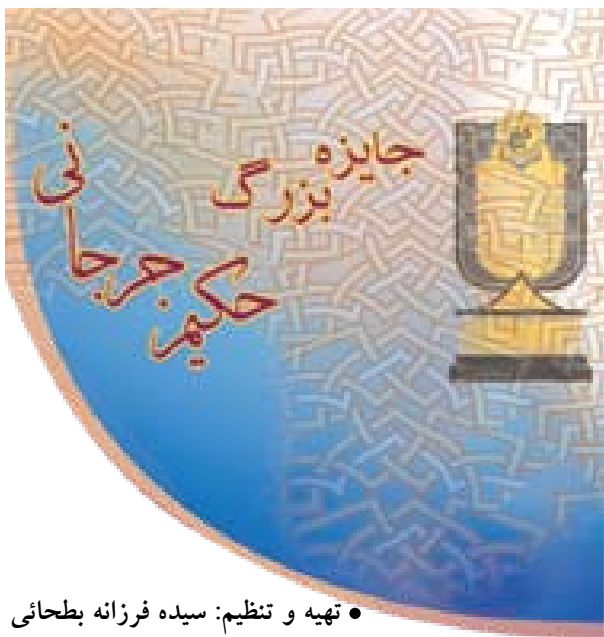
اعتبار بخشی یک بحث علمی و صنفی توأم است و ما باید از مستندات بسیار خوبی در زمینه فعالیت های آزمایشگاه های تشخیص طبی برخوردار باشیم تا از مشکلات آن ها بکاهیم.

زیرا علاوه بر همکاران دکترای علوم آزمایشگاهی از سایر رشته ها مانند متخصصین علوم آزمایشگاهی، آسیب شناسی و تک رشته ای ها در کنگره حضور فعال داشته اند.

در کنگره گذشته ۱۶ محور و ۱۹ کارگاه علمی- تخصصی وجود داشت. در کنگره سال آینده می خواهیم به دلیل مشکلات اقتصادی و تحریم ها علاوه بر مسائل علمی به مشکلات جامعه آزمایشگاهی نیز پردازیم تا با حضور مسئولین راه حل های مناسب را ضمن حفظ کیفیت چاره جویی نماییم.

وی اضافه نمود: هدف از دعوت اساتید و پیشکسوتان پر بار تر شدن محور های کنگره سال آینده است. همچنین اگر همکاران راهکارهایی را برای دعوت از میهمانان خارجی دارند در این نشست ارائه دهند تا بتوانیم از افراد با تجربه در حرفه علوم آزمایشگاهی بهره ببریم. سپس هریک از اساتید و صاحب نظران پیشنهادات

عناوین محور ها	
پژوهش های علوم آزمایشگاهی (بیوشیمی)	آزمایشگاه و HIV
پژوهش های علوم آزمایشگاهی (دیابت)	آزمایشگاه و بیماری های خود ایمن (واسکولیت ها)
پژوهش های علوم آزمایشگاهی (میکروب)	آزمایشگاه و دیابت: اهمیت غربالگری
پژوهش های علوم آزمایشگاهی (هماتولوژی، بانک خون، سرولوژی)	آزمایشگاه و طب انتقال خون
تازه های تومور مارکرها	آزمایشگاه و عفونت های پوست و بافت نرم
تجهیزات و کیت های آزمایشگاهی (IVD): تولید، واردات، توزیع	آزمایشگاه، پرستار، بالین
جایگاه آزمایشگاه در نظام سلامت: گذشته، حال، آینده	آموزش دکترای علوم آزمایشگاهی (DCLS) در آمریکا
فناوری های نوین در حوزه آزمایشگاه	اخلاق و حقوق متقابل: رضایت و برائت
مدیریت آزمایشگاه: اقتصاد، بهره وری	اعتبار بخشی آزمایشگاه



جایزه بزرگ حکیم جرجانی ایجاد انگیزه برای رقابت علمی در دوازدهمین کنگره ارتقاء کیفیت خدمات آزمایشگاهی تشخیص پزشکی ایران

• تهیه و تنظیم: سیده فرزانه بطحائی
سارا تندرو

آن قدرشناسی از فعالیت در حوزه های مختلف آزمایشگاه تشخیص طبی برنامه ریزی شده است تا انگیزه مناسبی را برای رقابت میان همکاران این زمینه ایجاد نماید.

امیدواریم مطرح نمودن این بخش در ارتقاء کیفیت خدمات آزمایشگاهی که هدف اصلی کنگره است نقش موثری داشته باشد.



سپس دکتر بختیاری دبیر علمی کنگره در خصوص طرح جایزه بزرگ حکیم جرجانی بیان کرد: حکیم جرجانی یکی از اولین پزشکانی بوده که برای تشخیص بیماری ها از آزمایش های مختلف استفاده می کرده است. لازم است ما نیز به تبعیت از این دانشمند

در انجام فعالیت های خود با تحقیق و مطالعه به صورت علمی و متعهد گام برداریم. هدف از ارائه این جایزه تشویق

جایزه بزرگ حکیم جرجانی برای نخستین بار در جریان برگزاری ششمین کنگره بین المللی و یازدهمین کنگره کشوری ارتقاء کیفیت خدمات آزمایشگاهی برگزار شد، با توجه به این که قرار است در کنگره دوازدهم نیز جایزه بزرگ حکیم جرجانی برگزار شود با مسئولین کنگره در این خصوص به گفتگو نشستیم.

در ابتدا دکتر پوپک رئیس کنگره به هدف از طرح جایزه بزرگ حکیم جرجانی برای اولین بار در کنگره یازدهم اشاره نمود و اذعان داشت: مطرح شدن جایزه بزرگ حکیم جرجانی برای اولین بار در کنگره یازدهم زمینه مناسبی را برای رقابت علمی میان محققین و



پژوهشگران گرامی، مسئولین فنی محترم آزمایشگاه ها، اعضای محترم هیئت علمی دانشگاه های کشور و دانشجویان عزیز علوم آزمایشگاهی و جوانان این عرصه فراهم آورد. به عبارت دیگر این جایزه با هدف ایجاد رقابت علمی و به تبع

همکارانی است که در آزمایشگاه‌ها فعالیت‌های برجسته و شایان توجهی را انجام می‌دهند و لازم است خدمت‌رسانی آن‌ها به مردم و جامعه پزشکی شود تا آن‌ها مورد تقدیر و تشویق قرار گیرند.

وی یادآور شد: در این راستا برای مسئولین فنی با توجه به مسئولیت هدایت و مدیریت آزمایشگاه جایگاه ویژه‌ای در نظر گرفته شد تا آنان از این جایزه بهره‌مند شوند. همچنین شرکت‌های مواد و تجهیزات آزمایشگاهی که محصولات با کیفیت به همراه خدمات پشتیبانی مناسب ارائه می‌دهند باید مورد تشویق قرار گیرند، تا رقابت در این قشر به نحوه ارائه محصولات و خدمات با کیفیت مناسب نیز تبدیل شود.

جایزه بزرگ حکیم جرجانی می‌تواند علاوه بر مقالات برتر با ملاک‌های داوری تعیین شده، به فعالیت پژوهشی مفید در طب آزمایشگاه، کاردان، کارشناس و کارشناس ارشد مشغول به فعالیت، همکاران پذیرش و خونگیری که در فعالیت‌های خود از نکات برجسته‌ای برخوردارند تعلق گیرد.

اکنون در کشور تعدد سازمان‌های بیمه‌گر وجود دارد که نحوه تعامل، پشتیبانی و ارائه خدمات آن‌ها به آزمایشگاه‌ها نیز متفاوت است. بنابراین این جایزه بزرگ، سازمان‌های بیمه‌گری را که تلاش می‌کنند خدمات خود را با کیفیت بهتر به آزمایشگاه‌ها ارائه دهند در بر خواهد گرفت.

دبیر علمی کنگره به میزان استقبال شرکت‌کنندگان این بخش و معیارهای انتخاب آن‌ها در سال گذشته اشاره نمود و خاطر نشان ساخت: با توجه به اعلام این مهم از طریق فراخوان‌های مختلف و وب‌سایت کنگره تعداد قابل توجهی رزومه و مقالات پژوهشی به دبیرخانه ارسال شد که از این میان جایزه جرجانی به

همکار ارجمند خانم فاطمه قدس با مدرک کاردانی علوم آزمایشگاهی فعال در زمینه‌های علمی و پژوهشی

همکار ارجمند آقای مجید مجتبابی با مدرک کارشناسی علوم آزمایشگاهی با سابقه تحقیقات و پژوهش در حوزه‌های علوم آزمایشگاهی

همکار ارجمند آقای بهرام نیک‌منش با مدرک

کارشناسی ارشد انگل‌شناسی عضو فعال در بیش از ۱۰ طرح تحقیقاتی مصوب و همچنین دارای مقالات علمی و پژوهشی ISI

همکار ارجمند آقای دکتر حبیب ضیغمی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی زنجان با مدرک دکتری رشته باکتری‌شناسی پزشکی دارای سوابق پژوهشی و ثبت اختراع

آقای بهروز حاجیان تهرانی مدیر عامل محترم شرکت تولیدکننده داخلی کیت و تجهیزات آزمایشگاهی برتر

آقای مهندس محمد تقی طوقی مدیر عامل محترم شرکت فعال در زمینه ارائه خدمات تضمین کیفیت در حوزه آزمایشگاه‌های پزشکی ایران تعلق گرفت.

همچنین یکی از تدابیر مهمی که برای این بخش در کنگره دوازدهم اندیشیده شده، در نظر گرفتن زمانی ویژه مختص به این مهم در برنامه‌های کنگره است.

در نهایت دکتر صادقی

تبار دبیر اجرایی کنگره

اهداء جایزه بزرگ حکیم

جرجانی را سرآغازی برای

ترغیب شرکت‌ها جهت

ارائه خدمات با کیفیت

به آزمایشگاه‌های کشور

دانست و گفت: همکارانی

که از تولید یک تکنولوژی

بومی اعم از تجهیزات

یا کیت برخوردار بوده



و به معنای واقعی تولید داخلی داشته باشند مورد حمایت قرار می‌گیرند. همچنین شرکت‌های توزیع‌کننده براساس شاخص‌های رعایت استاندارد‌های توزیع، قیمت تمام شده محصولات، پایبندی به منافع آزمایشگاه‌های کشور و پشتیبانی‌های علمی و معنوی بعد از توزیع محصولات مورد سنجش قرار می‌گیرند.

گزارش یکصد و هفتاد و چهارمین جلسه گروه علوم پیراپزشکی فرهنگستان علوم پزشکی ایران

اسامی حاضرین جلسه به ترتیب حروف الفبا:

آقایان و اساتید محترم

۱- دکتر بهروز بیرشک

۲- دکتر غلامعلی حامد برقی

۳- دکتر محسن ساغری

۴- دکتر سید شهاب الدین صدر

۵- دکتر سید محمود طباطبایی

۶- دکتر سید حسن مقدم نیا

۷- دکتر محمد صاحب الزمانی

منشور اخلاقی و رفتار حرفه ای در آزمایشگاه تشخیص پزشکی که در جلسات متعدد با حضور نمایندگان انجمن ها در رشته مربوطه مورد بحث و بررسی و پس از تدوین در یکصد و هفتاد و سومین جلسه گروه علوم پیراپزشکی فرهنگستان علوم پزشکی ایران با اصلاحاتی به تصویب رسید. از زحمات و تلاش های نمایندگان محترم انجمن های آسیب شناسی ایران، دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص پزشکی ایران، متخصصین علوم آزمایشگاهی بالینی ایران و آزمایشگاه مرجع سلامت و آقایان دکتر مجید رضا خلج زاده، دکتر محمد جواد سلطانپور، دکتر شمس برهان و دکتر صغری انجرائی نهایت تشکر و قدردانی به عمل می آید.

منشور اخلاقی و حرفه ای در آزمایشگاه های تشخیص پزشکی

مقدمه

شرایط و مقررات حاکم بر آزمایشگاه مشابه سایر مراکز درمانی و با در نظر گرفتن حقوق بیمار و انجام تکالیف اخلاقی و قانونی در این قبیل موسسات پزشکی می باشد. بنابراین اعضای این حرفه نیز ضمن آن که خود را ملزم به اجرای کلیه قوانین و مقررات جاری مربوط به امور پزشکی می دانند، به منظور تحقق بخشیدن به آرمان های ارزشمند و رسالت حرفه ای خویش نسبت به تدوین منشور اخلاقی اقدام نموده و اجرای آن را سرلوحه رفتار حرفه ای خود قرار داده اند.

در نظام سلامت جمهوری اسلامی ایران آزمایشگاه تشخیص پزشکی یک موسسه پزشکی محسوب شده که در آن نمونه های مختلف از بدن انسان برای تشخیص و مراقبت از بیماری ها و تاثیر درمان مورد آزمایش قرار می گیرد. هر آزمایشگاه تشخیص پزشکی بر اساس مجوزهای قانونی صادره می تواند دارای یک یا چند بخش از بخش های زیر باشد: بیوشیمی، خون شناسی، میکروب شناسی، سرم شناسی، بانک خون، آسیب شناسی، ژنتیک و ... عموماً

رسالت

ارائه خدمات تشخیصی در عالی ترین سطح کیفیت
ممکن به بیماران با همکاری پزشکان معالج

اهداف، اصول و ارزش ها

- لزوم اجرای قوانین و مقررات جاری
- رعایت حقوق و کرامت انسانی و توجه به رفاه و آسایش بیمار
- در اولویت قرار دادن منافع بیمار و احترام به اعتقادات، فرهنگ و خواسته های مشروع او
- رعایت صداقت، مسئولیت پذیری، وجدان کاری، خیرخواهی، وفاداری، انصاف، نظم و حفظ حریم خصوصی و اسرار بیمار از جانب ارائه کنندگان خدمات آزمایشگاهی
- استفاده از تجهیزات دارای کیفیت مناسب و انجام صحیح کلیه مراحل ارائه خدمت بر طبق موازین و ارتقاء کیفی آن

- پیشگیری از وقوع مخاطرات احتمالی و اعلام آن در صورت وقوع
- توجه به مصالح جامعه در صورت بروز تعارض با منافع اشخاص

استانداردهای رفتار حرفه ای

الف) استانداردهای رفتار حرفه ای درون سازمانی:

کارکنان آزمایشگاه

- احراز صلاحیت حرفه ای و اخلاقی افراد شاغل در آزمایشگاه تشخیص پزشکی از طریق تشکلهای حرفه ای و قانونی آزمایشگاهی میسر می باشد.
- به کارگیری افراد واجد صلاحیت جهت انجام فعالیت در سطوح مختلف در آزمایشگاه و ممانعت از حضور افراد غیر حرفه ای یا افرادی که به هر ترتیب شئون حرفه ای را مخدوش کرده باشند.
- به کارگیری نیروهای دارای صلاحیت و آموزش دیده و متعهد به اصول حرفه ای و حفظ حقوق قانونی آنان توسط مسئولین آزمایشگاه به منظور تداوم ارائه خدمت با کیفیت مناسب.
- حسن معاشرت در رفتار، جدیت در انجام وظایف محوله و پیگیری امور مربوط به بیمار همزمان با حفظ

آراستگی، آرامش و نظم ظاهری پرسنل و استفاده از پوشش مناسب (روپوش سفید) و سایر ملزومات ایمنی در هنگام حضور در آزمایشگاه.

- استفاده از پرسنل آگاه، باتجربه و ترجیحا همگن با بیمار، خصوصا در مواردی که ضرورت اخذ اطلاعات یا نمونه گیری از بیمار ایجاب می کند.

فضای فیزیکی و تجهیزات آزمایشگاه

- فضای آزمایشگاه باید دارای نظم، وسعت و امکانات کافی جهت حضور و سهولت تردد بیماران کم توان باشد.
- امکانات موجود و چیدمان بخش های مختلف آزمایشگاه به نحوی باشد که امکان هر نوع آسیب دیدن یا آلودگی مراجعین را به حداقل برساند.
- حریم خصوصی بیمار در هنگام پذیرش و اخذ اطلاعات، نمونه گیری و استفاده از امکانات موجود در آزمایشگاه به خوبی حفظ گردد.

فرآیند قبل، حین و پس از انجام آزمایش

جمع آوری، حفظ و استفاده و یا انتقال اطلاعات حاصل از فعالیت های آزمایشگاهی باید به نحوی باشد که در جهت منافع بیمار بوده و موضوع احترام به حقوق و خواسته آنان و همچنین حریم خصوصی و رازداری بیمار مراعات شود. مگر در موارد ضروری و یا قالب چارچوب های قانونی این حکم نقض گردد.

انجام کلیه مراحل آزمایش باید با در نظر گرفتن خواسته و رضایت بیمار بوده و توجه به مواردی مانند: ارائه اطلاعات کافی در هنگام اخذ رضایت پیرامون عواقب انجام آزمایش، زیانبار بودن آزمایش و نشان دار نشدن بیمار ضرورت دارد.

- اخذ رضایت از بیماران در آزمایشگاه عموما ضمنی و تابع شرایط کلی آن بوده اما در برخی موارد که عواقب مهمی در پی دارد (مانند: آزمایش ژنتیک، آزمایش مواد مخدر، تعیین بارداری و ...) باید صریح و کتبی باشد.

- آزمایش با استفاده از امکانات و شرایطی که دارای کیفیت مناسب بوده و در زمان مقرر و مورد تعهد آزمایشگاه در قبال بیمار انجام پذیرد.

- پایبندی به بیان حقیقت درباره امور تشخیصی و درمانی از سوی کارکنان آزمایشگاه، در کلیه مراحل دریافت

اطلاعات، اجرای آزمایش و ارائه جواب نهایی ضروری است. خصوصاً در عدم بیان حقایق موجب می شود منفعتی از بیمار زایل شده یا باعث می شود ضرر و زیانی برای او ایجاد گردد، توسل به کتمان حقیقت هرگونه فریب کاری جایگاهی نداشته و از نظر اخلاقی ناپسند است.

- انجام پژوهش بر روی نمونه یا اطلاعات آزمایشگاهی حاصل از بیماران صرفاً پس از طی مراحل اداری و با اجازه و موافقت کمیته های اخلاق در پژوهش و رضایت صریح بیماران امکان پذیر است.

- اخذ نظر مشورتی از آزمایشگاه دوم یا تکرار آزمایش بر روی نمونه بیمار با نظر پزشک معالج و هماهنگی کامل با آزمایشگاه اول انجام پذیرد.

- اولویت بندی در ارائه خدمت آزمایشگاهی بر اساس اصل عدالت و نیاز و شرایط بیماران میسر خواهد بود.

- اجتناب از تحمیل هزینه غیر ضروری برای بیمار - فراهم آوردن شرایط لازم جهت حفظ ایمنی مراجعین و کارکنان آزمایشگاه

- تلاش در جهت کاستن آلودگی های زیست محیطی ناشی از فعالیت آزمایشگاه و توجه به نحوه دفع صحیح پسماندهای آزمایشگاه

رسیدگی به خطاها و موارد عدم انطباق

- ممیزی داخلی فرآیندها در آزمایشگاه و اصلاح موارد طبق شرایط اعلامی و همسو با رفاه حال بیمار - توجه به درخواست، شکایت یا مواردی که از جانب بیمار عنوان می گردد و رسیدگی به آن ها بر اساس انصاف. - اطلاع رسانی در موارد بروز خطا از جانب آزمایشگاه و همچنین مواردی از خطا که آزمایشگاه به نحوی از وقوع آن اطلاع می یابد، به گونه ای که سلب اعتماد بیمار و جامعه از آزمایشگاه را فراهم نیاورد.

ب) استانداردهای رفتار حرفه ای برون سازمانی:

۱- جامعه

- توسعه، ارتقا و اصلاح روش های موجود آزمایشگاهی و توجه به نیازهای تشخیصی درمانی مراجعین - انجام غربالگری به منظور بیماریابی و یا یافتن عوامل مستعد کننده بیماری و اعلام نتایج با توجه به سیاست های

اعلام شده مراجع قانونی

- اولویت قایل شدن برای منافع بیمار و پرهیز از هرگونه اقدامی که منجر به سهم خواری بین موسسات پزشکی شود.

- مشارکت در برنامه های خیرخواهانه و امدادسانی به سانحه دیدگان در حوادث و بلایا

- رعایت شئون حرفه ای در هنگام اطلاع رسانی به عموم و انجام تبلیغات پیرامون خدمات قابل ارائه در آزمایشگاه و اجتناب از اتخاذ روش های نامناسب اطلاع رسانی، ارائه اطلاعات فریبنده یا خلاف واقع و تخریب جایگاه سایر اشخاص همزمان با اطلاع رسانی

۲- سایر سازمان ها

- پابندی و تبعیت از رهنمودهای اخلاقی تشکلهای حرفه ای توسط اعضای حرفه.

- همکاری با سازمان های متولی امر سلامت و امور نظارت بر موسسات پزشکی در راستای تامین منافع جامعه

- ارائه خدمات آزمایشگاهی به مراجعین، در کنار حفظ حقوق سازمان ها و اشخاص ثالثی که هزینه خدمت را تامین می نمایند.

۳- همکاران

- رعایت منزلت حرفه ای همکاران بالینی و آزمایشگاهی در اظهار نظر، ارائه مشورت، ذکر خطای مسجل شده آنان و یا راهنمایی بیمار و عدم تشویق اذهان درباره شرایط حرفه پزشکی و آزمایشگاه و کارکنان آن در تمامی سطوح.

- کمک به پزشکان بالینی و سایر همکاران آزمایشگاهی در جهت ارتقاء کیفیت فعالیت های آزمایشگاهی و نیل به بهترین روش تشخیصی

- عدم مشارکت آزمایشگاه در برنامه هایی که به هر نحو مخل سلامت جامعه بوده و یا با ارزش های آن در تعارض باشد (مانند بیوتروریسم، تولید مواد مخدر و ...)

دکتر محمد صاحب الزمانی

نماینده جامعه آزمایشگاهیان

۱۳۹۱/۱۲/۲۱

فرآیند اعتبار بخشی

حداکثر توان آزمایشگاه ها برای دستیابی به کیفیت

• تهیه و تنظیم: سیده فرزانه بطحائی

سارا تندرو

بخش آزمایشگاه باید از کیت های آزمایشگاهی استفاده کنیم که از تکرار آزمایش ها جلوگیری شود. در واقع این مسئله مشکل اصلی آزمایشگاه ها نیست. کیت های وارداتی حدود ۹۰ درصد و کیت های داخلی به دلیل فقدان مواد اولیه حدود ۵۰ درصد افزایش قیمت داشته اند. بنابراین آزمایشگاه های تشخیص طبی چگونه با توجه به تورم ۴۱ درصدی در کالاهای اساسی (طبق آمار بانک مرکزی)، افزایش حدود ۳۰ درصدی دستمزد ها و عدم هم خوانی درآمدها و هزینه هایشان



• دکتر سجاد رضوی

مدیر کل دفتر نظارت و اعتبار بخشی امور درمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

• لطفا خلاصه ای از سوابق اجرایی و آموزشی خود را بیان نمایید.

اینجانب در سال ۱۳۷۴ از رشته تخصصی بیهوشی از دانشگاه اصفهان با رتبه اول برد تخصصی فارغ التحصیل شدم. سپس در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به عنوان هیئت علمی استخدام شده و حدود ۴ سال نیز مسئولیت بیمارستان را به عهده داشته ام. همچنین مدتی به عنوان معاونت درمان و پشتیبانی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مشغول به فعالیت بوده و اکنون نیز در سمت مدیر کل دفتر نظارت و اعتبار بخشی امور درمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی هستم.

• در حال حاضر وضعیت بهداشت و درمان کشور را براساس حیطه فعالیت های خود چگونه ارزیابی می کنید؟

وضعیت بهداشت و درمان کشور براساس حوزه نظارتی که مسئولیت آن را به عهده دارم قطعا خالی از مشکل نیست بلکه همواره مشکلات اقتصادی در این بخش رو به فزونی است. ولی با اطمینان می گویم در مقایسه با سایر کشور ها نسبت به بودجه و امکانات موجود خدمات مناسبی را به مردم جامعه ارائه می دهیم که برای آن ها ایده آل و رضایت بخش نیست.

• اخیرا یکی از مقامات وزارت بهداشت عنوان نمودند که در

تداوم خدمت نمایند؟

این مبحث مهم باید در کمیته ای متشکل از انجمن ها و بردهای تخصصی مطرح گردد تا با ارائه و تجمیع نظریات، در صورت تایید وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی اجرایی شود. در غیر این صورت انجام آن ممکن است با مخاطراتی روبرو شده و سبب بروز مشکلات فراوان شود. اکنون مجوزی که بتوان از کیت ها استفاده های متعدد نمود، وجود ندارد.

در بخش هایی مانند آزمایشگاه، رادیولوژی و واحد هایی که نیازمند تجهیزات و لوازم اولیه هستند مبحث اقتصاد و درمان با مشکلات بسیاری مواجه است. ما باید بتوانیم این دو حوزه را از یکدیگر بالاخص در مبحث تعرفه گذاری متمایز کنیم. به عبارت دیگر بخش حرفه ای شامل آزمایشگاه و رادیولوژی است و بخش دیگر تجهیزات را در بر گیرد. برای مثال هنگام انجام آزمایش CBC، نمونه گیری از بیمار صورت می گیرد سپس توسط کارشناسان بررسی شده و در نهایت با تایید متخصص آزمایشگاه، نتیجه به پزشک معالج اعلام خواهد شد. بنابراین فرآیند این تست با بخش حرفه ای مرتبط بوده که تابع سطح حقوق و دستمزد کشور است و نباید از عرف کشوری خارج شود. این بخش حرفه ای دارای اعداد و ارقام مشخصی است که اگر تجهیزات و مواد اولیه هزینه ای بیش از آن برای آزمایشگاه داشته باشند آن ها را با مشکلاتی مواجه می کنند که در کیفیت کار تاثیر گذار می شود و یا سبب تعطیلی

است. البته باید از تعامل و همکاری مدیر کل محترم آزمایشگاه مرجع سلامت و همکاران ایشان در این راستا تقدیر نمود. اکنون با وضعیت توصیف شده، استاندارد سازی و اعتبار بخشی در آزمایشگاه های تشخیص طبی را چگونه ارزیابی می کنید؟

آقای دکتر مهدوی به عنوان مدیر کل محترم آزمایشگاه مرجع سلامت و همکاران ایشان در امور مربوط به اعتبار بخشی آزمایشگاه ها فعالیت های رو به رشدی را انجام داده و استانداردها و نحوه واگذاری آن ها را به بخش های غیر دولتی تدوین نموده اند. البته طی گزارش های ارائه شده از جانب ایشان، انجمن ها، آزمایشگاه ها و بخش های غیر دولتی داوطلب، در این زمینه همکاری بسیار خوبی را داشته اند.

تنها سنجش مورد قبول در دنیا فرآیند اعتبار بخشی است زیرا سبب ایجاد اطمینان برای نهاد های دولتی، غیر دولتی و بیمه ها و همچنین بیماران از ارتقاء کیفیت آزمایشگاه ها در ارائه خدمات به آن ها می شود. در واقع اعتبار بخشی حداکثر توان آزمایشگاه ها را برای دستیابی به کیفیت مشخص می کند.

معتقدم انجمن ها نباید تنها مشکلات صنفی خود را در نظر گیرند. آن ها برای همکاری بیشتر باید به بررسی مطالعات میدانی وزارت بهداشت، سازمان های بیمه ای، برنامه بودجه و وضعیت اقتصادی بپردازند. **در واقع انجمنی موفق است که از مشاوران خوبی در حوزه های اقتصاد و سلامت برخوردار باشد تا با هماهنگی مسائل صنفی و تخصصی خود به نتایج قابل تعمیمی برای تمامی صنف ها دست یابد.**

● اعتبار بخشی در بخش بستری بیمارستان های دولتی و خصوصی چندی است به صورت دستور العمل ابلاغ شده است، اکنون آن ها در چه مرحله ای به سر می برند؟

اکنون بیش از ۸۰۰ بیمارستان در کل کشور وجود دارند که آزمایشگاه ها به عنوان بخشی از آن ها مشغول فعالیت هستند. در بیمارستان ها حدود ۳۸ بخش و ۸۲۰۰ سنجه مورد بررسی قرار می گیرند که فعالیت پیچیده ای است.

اعتبار بخشی بیمارستان ها را تقریباً از سال گذشته آغاز نموده ایم و برآورد می کنیم این مهم تا مرداد ماه به پایان برسد. بدین ترتیب با مشخص شدن متوسط کشوری، سایر بیمارستان ها در کل نسبت به آن بررسی شده و جایگاه و وضعیت آن ها مشخص می شود. در

آن مجموعه خواهد شد. لذا معتقدم بخش تجهیزات مصرفی و غیر حرفه ای باید به صورت دقیق مورد بررسی قرار گیرد.

● آیا در حال حاضر هیچ نهادی قیمت کیت های وارداتی را در کشور کنترل نمی کند؟

مقرر گردیده بود که آزمایشگاه مرجع سلامت این مسئولیت را به عهده گیرد. البته طی سال های گذشته کیت های وارداتی تا این حد با نوسانات قیمت روبرو نبوده اند ولی اخیراً با به وجود آمدن تحریم ها و نوسانات ارزی این تغییرات لحظه ای ایجاد می شود. به عبارت دیگر اعمال آن ها به صورت سالیانه و طبق تعرفه امکان پذیر نیست. بنابراین تشکیل جلسات شورایعالی بیمه برای تعیین تعرفه مربوطه ممکن است از سالی یکبار به تعداد جلسات بیشتری ختم شود تا براساس قیمت تمام شده کیت ها و خدمات و بخش حرفه ای که به صورت سالیانه در کل کشور است، تعیین تعرفه صحیح صورت گیرد.

البته برای پیشبرد این مهم باید سعی نماییم نوسانات در قیمت ارز و تجهیزات را به حداقل رسانده و برای تعرفه ها یک نظام به هم پیوسته شبکه ای در آزمایشگاه های خصوصی و دولتی ایجاد کنیم که به محض تصویب در شورایعالی بیمه یا وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی این بخش غیر حرفه ای به صورت آنلاین در تمامی آزمایشگاه ها اعمال شود. اکنون بخش حرفه ای ثابت و بخش غیر حرفه ای که بیشتر مربوط به آزمایشگاه ها، رادیولوژی و غیره می باشد در حال تغییر است.

شایان ذکر است عدم چاره جویی های لازم در این خصوص گروهی را که مسئولانه در حال فعالیت هستند ورشکست خواهد نمود. لذا انجام دقیق این امور در نهایت به نفع بیمار و مردم است زیرا آن ها از یک ثبات قیمت برخوردار می شوند که با اطمینان از این امر برای انجام آزمایش های خود اقدام می کنند.

● همان طور که می دانید اولین گروهی که از سال ۱۳۸۱ به امور مهمی مانند اعتبار بخشی، حاکمیت بالینی و ارتقاء استانداردها پرداخته و برنامه ریزی نموده اند، آزمایشگاه های تشخیص طبی هستند که خوشبختانه امروزه بیش از ۹۰ درصد آن ها مستند سازی شده و الزامات استاندارد را اجرا می نمایند. در این راستا نقش انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی در اجرای برنامه کنترل کیفیت خارجی و آموزش ممیزی، استاندارد سازی و اعتبار بخشی با توجه به عدم هر گونه حمایت مادی و معنوی از جانب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی برجسته بوده

نسخه ۰۱ و ۰۲ طرح پزشک خانواده و سیستم ارجاع به صورت جامع و کامل نیست. به عبارت دیگر نیازمند برآورد تمامی هزینه‌ها از نخستین مرحله مراجعه بیمار در شهرستان‌ها و روستاها به پزشک خانواده تا دریافت خدمات در سطوح بالاتر است. بنابراین اگر با همکاری انجمن‌ها، گروه اقتصاد و درمان، سازمان‌های بیمه‌گر و وزارت بهداشت هزینه‌ها به طور دقیق محاسبه شوند و نسبت به پرداخت آن‌ها برنامه ریزی داشته باشیم تمامی این مشکلات برطرف خواهد شد.

البته ممکن است محاسبات انجام شده تنها در برهه‌ای از زمان صحیح باشد. زیرا محاسبه دقیق خدمات نیازمند ثبات در بازار سیستم و تجهیزات است که اکنون این مهم در خصوص تجهیزات آزمایشگاهی با نوسانات بسیاری روبرو است.

• **آیا با توجه به تحریم‌های موجود به ثبات قیمت در تجهیزات خواهیم رسید تا مانع از متضرر شدن آزمایشگاه‌ها شویم؟**

تصور می‌کنم با برنامه ریزی‌های اداره تجهیزات پزشکی و همکاری انجمن‌ها و آزمایشگاه‌ها ثبات بیشتری برقرار شده و تغییرات دامنه آن‌ها نسبت به سال گذشته کمتر شود.

• سخن آخر:

مبحث آزمایشگاه‌ها بخش مهمی از حوزه درمان است که مطالبات مردم در این زمینه بسیار و اطلاعات آن‌ها اندک است. بنابراین برای افزایش این آگاهی باید علاوه بر نشریات تخصصی مطالبی که در حد مطبوعات مردم باشد چاپ گردد تا اطلاعات آن‌ها از بخش‌های مختلف آزمایشگاه افزایش یابد. البته پزشکان نیز در این راستا نباید بیماران را به آزمایشگاه‌های خاص ارجاع دهند زیرا آزمایشگاه‌هایی که اعتبار بخشی شده و به لحاظ کیفی مورد بررسی قرار گرفته‌اند تفاوتی با دیگر آزمایشگاه‌ها ندارند. آشفته نمودن افکار بیماران باعث سلب اطمینان از تشخیص پزشک و مراجعه به پزشکان جدید می‌شود که این امر در نهایت منجر به انجام آزمایش‌های دیگر خواهد شد. گسترش این مسئله به اقتصاد آزمایشگاه‌ها یا سازمان‌های بیمه‌ای نیز آسیب وارد می‌کند. همچنین پزشکان در صورت عدم اطمینان از نتیجه آزمایش‌ها باید این مسئله را به صنف مربوطه یا وزارت بهداشت اطلاع دهند تا آن‌ها با ارجاع ناظری به آن بخش مشکل را برطرف سازند. شایان ذکر است آزمایش‌های انجام شده در آزمایشگاه‌ها با تایید وزارت بهداشت بوده و آن‌ها هر چند سال یکبار موظف به تمدید پروانه خود می‌باشند.

این راستا از تجربیات آزمایشگاه‌ها مانند ورود اطلاعات به صورت الکترونیک و شاخص‌های مورد قبول آن‌ها برای واگذاری این فرآیند به بخش‌های غیر دولتی استفاده کرده ایم تا بتوانیم در حوزه درمان به موازات آن‌ها واحد‌های اعتبار بخشی را به بخش‌های خصوصی مستعد و واجد شرایط بسپاریم.

• **مطالبات موسسات پزشکی بالاخص پاراکلینیک مانند آزمایشگاه‌های تشخیص طبی، رادیولوژی و پزشکی هسته‌ای به صورت تاخیرهای چند ماهه صورت می‌گیرد و این وضعیت حدود ۵ سال است که تداوم دارد و منجر به تعطیلی بسیاری از آن‌ها شده است. چه راهکاری برای این امر دارید؟**

سرمایه‌گذاری در بخش‌های پاراکلینیک بسیار هزینه‌بر است. عوامل بسیاری سبب به تعویق افتادن مطالبات بخش‌های پاراکلینیک شده است. برخی مواقع سازمان‌های بیمه‌گر از اعتبار اندکی برخوردار بوده و به صورت پیوسته آن‌ها را دریافت نمی‌کنند. نکته دیگر عدم برآورد واقعی هر سال سازمان‌های بیمه‌گر از میزان آزمایش‌ها و رادیولوژی است که این امر مانع از تعیین سرانه شده و به یکباره تقاضای آن‌ها را با رشد شدیدی مواجه می‌کند. یکی از دلایل دیگر، تقاضای القایی بالا و عدم وجود نظام ارجاع و پزشک خانواده در کشور است.

سازمان‌های بیمه‌گر تصور می‌کنند اگر برای مثال سرانه کشور در یک سال ۱۵ درصد افزایش یابد در سال آینده آزمایشگاه‌ها و رادیولوژی نیز باید ۱۵ درصد رشد داشته باشند ولی این مهم به ۵۰ درصد می‌رسد. قطعاً آن‌ها باید از منابع کافی برای این پرداخت‌ها برخوردار باشند. بنابراین تا هنگامی که تقاضای القایی وجود داشته باشد این اختلاف میان سازمان‌های بیمه‌گر و آزمایشگاه‌ها در بیمارستان‌ها و بخش‌های خصوصی و سرپایی دیده می‌شود. زیرا از یک سو به دلیل عدم برآورد درست میزان آزمایش‌ها و رادیولوژی نمی‌توان سرانه درمان برای این مهم را تعیین نمود و از سوی دیگر آزمایشگاه‌ها برنامه مشخصی را در خصوص آزمایش‌های درخواست شده توسط پزشک معالج و بیمارستان‌ها ندارند.

• **شکست نسخه ۰۱ و ۰۲ طرح پزشک خانواده و سیستم ارجاع در کشور سبب گردید آزمایشگاه‌های تشخیص طبی وارد شده در این طرح با سازمان‌های بیمه‌گر فسخ قرارداد کنند و خسارات قابل توجهی را متحمل شوند. بنابراین با وضعیت توصیف شده تکلیف آن‌ها چیست؟**

کنگره ارتقاء کیفیت خدمات آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران روحي است در کالبد آزمایشگاه های کشور

• تهیه و تنظیم: سیده فرزانه بطحائی
سارا تندرو



• دکتر انوشیروان سیاح
متولد ۱۳۱۸ در زابل
با سابقه ۵۲ سال کار در زمینه آزمایشگاه تشخیص پزشکی

زمانه را قلمی و دفتری و دیوانی است

حدیث نیک و بد ما نوشته خواهد شد

سوابق تحصیلی:

دیپلم رشته طبیعی را در سال ۱۳۳۸ از دبیرستان پهلوی کرمان، فوق دیپلم رشته علوم آزمایشگاهی را در سال ۱۳۴۱ از آموزشگاه فنی علوم آزمایشگاهی بهداری سابق تهران، لیسانس زبان انگلیسی را در سال ۱۳۴۷ از دانشکده ادبیات و زبان های خارجه تهران، کارشناسی علوم آزمایشگاهی را در سال ۱۳۵۵ از انستیتو علوم بیمارستانی تهران، کارشناسی ارشد را در سال ۱۳۶۴

فارغ التحصیل اولین دوره فوق دیپلم آزمایشگاه در ایران از آموزشگاه فنی علوم آزمایشگاهی وزارت بهداری سابق تحت ریاست زنده یاد آقای دکتر ذوالریاستین و همکاران ایشان اساتید محترم زنده یاد؛ آقایان دکتر ظریفی، دکتر صدقی، دکتر اعتمادی، دکتر اژیر، دکتر محمود زاده، دکتر زمردی و اساتید محترم آقایان دکتر ظفری، دکتر کریمی، دکتر شفیعی، دکتر میر صادقی و خانم ها دکتر زمردی، دکتر قائم مقامی هستیم.

از دانشگاه تهران- دانشکده بهداشت و دکترای علوم آزمایشگاهی را در سال ۱۳۷۱ از دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران اخذ نموده ام.

همانطور که ملاحظه می فرمایید به علت علاقه زیاد به امر تحصیل، از بدو شروع به خدمت تا سال ۱۳۴۲ که به درجه بازنشستگی مفتخر گردیدم در ساعات فراغت و در شیفت های مختلف کاری به ادامه تحصیل و کسب علم و دانش مشغول بوده ام و توانستم مدارج عالی تحصیلی را با تمامی مشکلات زندگی سپری نمایم. به طوری که پس از دیپلم متوسطه جهت امرار معاش و زندگی و با گذراندن دوره های آموزشی لازم در اداره مبارزه با بیماری های واگیر بین سال های ۱۳۳۸-۱۳۳۹ به ریاست زنده یاد آقای دکتر حکیم زاده و به عنوان تکنسین مبارزه با بیماری های آمیزشی مشغول انجام وظیفه بوده ام و در اغلب استان های محروم و شهر ها و روستاهای آن ها مانند سیستان و بلوچستان، خراسان، خوزستان و مازندران مأموریت داشته ام.

در سال ۱۳۴۱ به عنوان تکنسین آزمایشگاه در اولین مرکز آموزش بهداری سابق مرکز آموزش پزشکی و تحقیقات فیروزگر مشغول انجام وظیفه شدم و طی مدت ۲۰ سال کار در این مرکز به درجات کارشناسی، کارشناسی ارشد، سوپروایزر، سرپرست آزمایشگاه تحقیقات رازی، آزمایشگاه هورمون شناسی و رادیوایزوتوپ و آزمایشگاه بیمارستان نائل گردیدم و افتخار خدمت در امر آموزش پزشکان و پیرا پزشکان در درجات مختلف از فوق دیپلم تا متخصصین را داشته ام که حاصل آن پنج طرح تحقیقاتی در سطح متخصصین داخلی، تحت ریاست وقت آقای دکتر هوشنگ گیلک به شرح زیر می باشد. (سال های ۱۳۴۹-۱۳۴۵)

♦ اندازه گیری قند خون ناشتا و دو ساعت بعد از غذا در بین کارگران تهران و مردم یزد

♦ اندازه گیری هورمون های 17KOH و 17KgoH در بین خانم های مبتلا به هیپرسوتیسم و مقایسه آن با افراد سالم

♦ بررسی و اندازه گیری آستانه جذب مجدد قند در کلیه ها (آستانه کلیوی)

♦ بررسی و اندازه گیری میزان اسید اوریک خون به روش (کاراوی) در نزد دانشجویان پزشکی پسر و دختر در تهران

♦ بررسی و اندازه گیری میزان بتا لیپوپروتئین های خون در افراد دیابتیک و مقایسه آن با افراد سالم همچنین راه اندازی بخش رادیوایزوتوپ در مرکز پزشکی فیروزگر جهت اندازه گیری جذب ید و اندازه گیری هورمون های T3 و T4 به روش رادیو ایمنوسی برای اولین بار در ایران

سوابق علمی و تالیفات:

- کتاب هماتولوژی عمومی جهت دانشجویان علوم آزمایشگاهی و پرستاری به راهنمایی استاد محترم جناب آقای دکتر ستایشگر، ۱۳۵۵-۱۳۴۵

- تاریخچه صوفی گری در ایران، ۱۳۴۶، دانشکده ادبیات زبان های خارجی

- بررسی اکسیورز در نزد کودکان زیر ۶ سال در مهد کودک ها، درمانگاه ها و بیمارستان های کودکان تهران، ۱۳۶۵-۱۳۶۲

- میزان هورمون ها و اثرات ناشی از آلودگی داروهای پیش گیری از بارداری در کارکنان کارخانه سازنده

- تدریس زبان انگلیسی و میکروب شناسی و مدیریت آزمایشگاه در دانشکده های پرستاری، پزشکی و بهیاری و آزمایشگاهی

- شرکت در اغلب کنفرانس ها و مجامع علمی سراسر دنیا در زمینه آزمایشگاه

- افتخار حضور در جبهه جنگ تحمیلی و اعزام به مناطق جنگی بوشهر، اهواز، آبادان، دارخوین، فاو، ارومیه، سردشت، بانه و اشنویه.

- عضو دائمی پیوند اعضا، سازمان نظام پزشکی، انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی و ACCC آمریکا

سوابق اجرایی از سال های ۱۳۷۲-۱۳۶۲:

- کارشناس ارشد علوم آزمایشگاهی و مشاور معاونت آموزشی وقت بهداری استان تهران ۱۳۶۵-۱۳۶۲

- مدیر کل معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی هم زمان ۱۳۷۱-۱۳۶۵

- مسئول تاسیس و تجهیز کتابخانه های بیمارستان ها

می‌تواند مقاومت ما را در برابر تورم و افزایش قیمت دو چندان نماید.

• آیا ارتقاء کیفی آزمایشگاه‌های تشخیص طبی طی سال‌های گذشته (از شروع برگزاری کنگره) افزایش قابل توجهی داشته است؟

از زمان برگزاری اولین کنگره ارتقاء کیفیت تا به امروز به جرات می‌توان گفت روحی است در کالبد آزمایشگاه‌های کشور که جانی دوباره گرفته که خود نشانه‌ای از پیشرفت آزمایشگاهی کشور بوده و قابل تحسین و ستایش است. بنابراین می‌توان گفت یکی از نکات مثبت فعالیت‌های انجمن می‌باشد و رجاء واسق دارم روز به روز بر پیشرفت آن افزوده می‌شود به طوری که به سطح کشورهای پیشرفته خواهد رسید.

• سابقه ۱۹ ساله انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی بیانگر فعالیت‌های علمی و صنفی‌ای بوده که به نظر اکثریت محترم اعضا قابل بیان و تعریف است. نظر خود را در این زمینه توضیح دهید و اگر نکات مثبت و منفی مشاهده می‌کنید، بیان نمایید.

با همبستگی، همدلی و از خود گذشتگی اعضا ریاست هیئت مدیره انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی فعالیت‌های علمی و صنفی با استفاده از موقعیت‌های به وجود آمده امکان پذیر شد و شاه راه حرکت این صنف را برای رسیدن به سایر اهداف علمی به وجود آورد. این مهم باید الگویی برای سایر رشته‌های پزشکی و پیرا پزشکی و حتی ساختار وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی باشد.

• اگر پیشنهاد و انتقادی نسبت به فعالیت هیئت مدیره‌های انجمن در گذشته و یا حال دارید بیان کنید.

پیشنهاد می‌کنم اینک که تا حدودی نظارت بر کار آزمایشگاه‌های تشخیص طبی به عهده انجمن‌ها است ترتیبی اتخاذ شود که از طریق آموزش و راهنمایی، تمامی آزمایشگاه‌های کشور در حد قابل قبولی به درجه ارتقاء کیفیت نائل شوند و از سویی با نظارت بر نحوه تولید کیت‌ها و مواد آزمایشگاهی و تجهیزات سطح ارتقاء کیفیت در آزمایشگاه‌ها به حد مطلوب برسد.

و دانشکده‌های دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - هم زمان کارشناس ارشد معاونت درمان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و مشاور معاونت درمان - هم زمان مشاور معاونت درمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی - هم زمان نماینده معاونت درمان در سازمان بهداشت جهانی

- هم زمان مسئول و سرپرست آزمایشگاه بیمارستان اختر (دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ۱۳۷۲-۱۳۷۱) پس از بازنشستگی:

- مسئول فنی آزمایشگاه جامی تهران ۱۳۷۲-۱۳۷۳
- مسئول فنی پارس آزمون ۱۳۸۸-۱۳۷۳
- موسس و مسئول فنی آزمایشگاه بزرگمهر استان البرز (کرج) ۱۳۹۲-۱۳۷۹
- مسئول فنی آزمایشگاه درمانگاه جواد الائمه کرج (ناجا) ۱۳۹۲-۱۳۹۰
اینک در سن ۷۴ سالگی مفتخرم که هنوز در خدمت مردم عزیز کشورمان هستم.

• نظر تان را نسبت به فعالیت‌های آزمایشگاه‌های تشخیص طبی در این برهه از زمان که تورم و افزایش قیمت کیت‌ها و تجهیزات قابل توجه است بیان نمایید.

به نظر اینجانب بهترین راه مبارزه با تورم و افزایش قیمت استفاده بهینه از وسایل، تجهیزات و نظارت دقیق در حفظ و نگهداری آن‌ها است تا بدین طریق بتوان مدت طولانی تری از آن‌ها استفاده به عمل آورد.

نظارت دقیق بر قیمت‌های مواد مصرفی و کیت‌های وارداتی از یک سو و مواد اولیه و تولید آن‌ها در کشور از سوی دیگر بسیار حائز اهمیت است. زیرا اغلب شرکت‌های سازنده به اندازه کافی در این خصوص ذخیره‌سازی دارند که این امر مانع از افزایش قیمت‌ها می‌شود. همچنین جلوگیری از سوء استفاده سودجویان فرصت طلب با همکاری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در صورت رعایت موارد یاد شده

سخن شما

در راستای ارتباط بیشتر با همراهان نشریه و تقاضای آنان، تصمیم بر آن شد که صفحه ای به شما اختصاص داده شود. به همین جهت شماره تماس گویا ۰۲۱-۸۸۹۷۰۷۰۰ داخلی ۸ آماده دریافت سخنان شما می باشد که از طریق این نشریه به سازمان های مربوطه ارجاع داده می شود.

سخن آزمایشگاهیان

امیدواریم هر چه سریع تر مسئولین در این خصوص اقدام عاجلی را صورت دهند.

۳- عدم برنامه های حمایتی و غیر کارشناسی مسئولین بیمارستان ها از کارکنان آزمایشگاه در جهت اجرای الزامات استاندارد سازی در آزمایشگاه های پزشکی کشور و رسیدن به استاندارد و کیفیت مطلوب در بخش دولتی، علی رغم تلاش های گذشته همکاران، آن ها را دچار چالش جدی نموده است و استاندارد سازی در بخش دولتی به خوبی جایگاه اصلی خود را نیافته است. با توجه به افزایش روز افزون فرآیندهای آزمایشگاهی، در این حوزه نیازمند یک برنامه کارشناسی و تصمیم گیری صحیح هستیم.

۴- علی رغم وجود بخشنامه های متعدد و تاکید مکرر آن ها مبنی بر عدم به کارگیری نیروهای غیر آزمایشگاهی در آزمایشگاه ها، همچنان نیز شاهد بی توجهی مسئولین در این خصوص و به کارگیری بیش از پیش این نیروها در آزمایشگاه های تشخیص طبی هستیم. لذا بر کسی پوشیده نیست که یکی از ارکان اصلی رسیدن به کیفیت مطلوب در آزمایشگاه وجود پرسنل توانمند و کار آمد است. با توجه به حساسیت و اهمیت نقش آزمایشگاه های پزشکی در تامین سلامت جامعه، شایسته است مسئولان محترم جهت تحقق خواسته های به حق این قشر زحمت کش از جمله موارد فوق تدابیر لازم را اعمال کنند.

البرز جهانگیری سیسخت

تابستان ۱۳۹۲

وجود مشکلات فراوان کارکنان آزمایشگاه های تشخیص پزشکی علی رغم تلاش کارکنان این حوزه و تشکیل جامعه آزمایشگاهیان کشور، از حدود دهه هشتاد همچنان وجود داشته و صدای آزمایشگاهیان باز هم شنیده نمی شود و آن ها مورد بی مهری مسئولان قرار می گیرند تا جایی که بعضی احیای مجدد دکترای این رشته را مضر می دانند. اما بر کسی پوشیده نیست که خدمات این قشر زحمت کش تاثیر شگرفی بر پیشگیری، تشخیص و درمان و حتی پیشرفت و تعالی علم داشته و دارد. از دغدغه های کارکنان این رشته مواردی است که علی رغم پیگیری های متعدد معلوم نیست به چه دلیلی به سرانجام نمی رسد و پاسخی قانع کننده را در پی نداشته است.

۱- بحث ادامه تحصیل در مقطع دکترای علوم آزمایشگاهی باعث گردیده است تا عده زیادی از فارغ التحصیلان این رشته به این سو کشانده شوند. ولی متأسفانه و علی رغم کمبود شدید مسئول فنی، عده ای از مسئولین و متولیان، وجود این رشته را در سطح دکترای مضر می دانند.

۲- بحث دوم در خصوص قوانین مربوط به سختی کار است که در سال ۱۳۹۱ در هیئت وزیران مطرح و تنظیم و تصویب آیین نامه این امر به وزارت بهداشت سپرده شد ولی تا به امروز هیچ اقدامی از طرف وزارت خانه صورت نگرفته است. پیگیری های جامعه آزمایشگاهیان کشور نیز تا کنون بی نتیجه بوده است و کارشکنی افرادی اندک مانع از به سرانجام رسیدن آن می شود.

برنامه ارزیابی کیفیت خارجی و برنامه ارزیابی کیفیت مداوم همگروه

External Quality Assessment Program & Peer Group

سال ۱۳۹۲



هم نبوده است در روند برنامه وقفه ای ایجاد که با تمدید مهلت ثبت نتایج در شبکه این مشکل برطرف شد. همکاران شما در برنامه تلاش می نمایند نتایج آنالیز تا پایان شهریور ماه در شبکه قرار گیرد. لذا از کلیه شرکت کنندگان در برنامه درخواست می کنیم تا پس از قرار گرفتن نتایج آنالیز در سایت برنامه، نتایج را بررسی و در صورت لزوم با دفتر برنامه تماس حاصل فرمایند تا در صورت بروز خطای احتمالی از طرف دفتر برنامه، مشکل برطرف شود. همچنین دوره دوم سال ۱۳۹۲ (دوره شانزدهم برنامه EQAP) در اواخر مهرماه اجرا خواهد شد. در این دوره فقط نمونه آزمایش های عمومی ارسال می شود.

در راستای برنامه ارزیابی کیفیت خارجی برای شرکت کنندگان EQAP، برنامه کنترل کیفیت مداوم یا همگروه (Peer Group) تدوین شد که برای اولین بار در ایران توسط انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی معرفی و با هماهنگی آزمایشگاه های تشخیص پزشکی عضو برنامه ارزیابی کیفیت

شرکت در برنامه ارزیابی کیفیت خارجی طبق الزامات آزمایشگاه مرجع سلامت برای سه دوره عمومی در سال الزامی است. ارسال نمونه های مجهول پانزدهمین دوره برنامه کنترل کیفیت خارجی را در تابستان ۱۳۹۲ به اتمام رسانده و نتایج وارد شبکه شده است. در این دوره آزمایش های عمومی شامل بیوشیمی، هماتولوژی، سرولوژی و باکتری شناسی ارائه و تست های HIV, HBsAg, HCV در دو سطح مختلف توزیع شد. همچنین آزمایش هموگلوبین A1c نیز به عنوان نمونه تکمیلی مستقل به همراه آزمایش های تکمیلی رایت، مارکر قلبی، TORCH، اسمیر از نظر AFB برای آزمایشگاه هایی که این آزمایش ها را انجام می دهند ارسال گردید.

در این دوره ۸۰ درصد شرکت کنندگان پاسخ ها را از طریق اینترنت وارد کرده اند که بدین وسیله از ایشان تشکر می نمایم. متأسفانه در طی ورود اطلاعات به دلیل مشکل پیش آمده در سرور اصلی و قطع بودن سایت به مدت دو روز که در اختیار ما

خارجی EQAP اجرا شد. این برنامه نرم افزاری است تحت شبکه که روزانه جواب آزمایش های سرم کنترل بخش بیوشیمی در آن وارد می شود و در روز بعد منحنی آزمایش قابل مشاهده خواهد بود. از ماه دوم می توانید همزمان با مشاهده منحنی آزمایشگاه خود منحنی سایر آزمایشگاه هایی (بدون ذکر نام) را که از سرم کنترل و کیت مشابه استفاده می کنند مشاهده نمایید و با مقایسه کنترل داخلی با کنترل آزمایشگاه های "هم گروه" کیفیت را ارتقاء دهید. ولی متأسفانه به دلیل تنوع سرم کنترل های مورد استفاده آزمایشگاه ها تشکیل "همگروه" ناقص باقی ماند. انجمن در تلاش است سرم کنترلی با کیفیت و مناسب از نظر قیمت به آزمایشگاه ها معرفی نماید.

همکاران شما در دفتر برنامه EQAP در بخش های مدیریت، پاسخگویی، بسته بندی، ارسال عبارتند از: صدیقه السادات جلیلی، اعظم السادات جلیلی، مرضیه مرادی، هانیه افتدگاه، رویا نیکپور، راحله رفیعی

تلفن دفتر برنامه EQAP: ۰۲۱۸۸۹۷۰۷۰۰ - داخلی ۱ و ۲
دور نما: داخلی ۳

وب سایت برنامه: www.eqap.ir
ایمیل برنامه: admin@eqap.ir

با تشکر
مدیریت برنامه ارزیابی کیفیت خارجی
انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی

زمانبندی و هزینه های برنامه ارزیابی کیفیت خارجی EQAP در سال ۱۳۹۲ نوبت دوم و سوم

شرح	نوبت دوم	نوبت سوم
تاریخ ارسال نمونه های کنترلی	پائیز	زمستان
هزینه های دوره های عمومی (ریال)	۲/۱۰۰/۰۰۰	۲/۱۰۰/۰۰۰
هزینه های دوره کامل تکمیلی	-	۲/۰۵۰/۰۰۰
آزمایش های عمومی		
بیوشیمی	تست های بیوشیمی، پروتئین ادرار، کنترل نوار ادرار	
هماتولوژی	خون کنترل، نمونه کنترل انعقاد، رتیکولوسیت، گستره های مجهول خون محیطی	
سرولوژی	شامل تست های HIV, HBsAg, HCV	
باکتری شناسی	-----	

طبق ضوابط آزمایشگاه مرجع سلامت، انجام آزمایش های تکمیلی جدول ذیل برای آزمایشگاه هایی که این آزمایش ها را انجام می دهند ضروری است.

زمانبندی و هزینه های آزمایش تکمیلی

آزمایش های تکمیلی و هزینه (ریال)	نوبت دوم زمستان
اسمیر از نظر بررسی AFB	۲۵۰/۰۰۰
نمونه کنترل برای آزمایش های TORCH	۲۵۰/۰۰۰
نمونه کنترل برای بررسی مارکرها قلبی	۷۰۰/۰۰۰
نمونه کنترل انگل	۱۵۰/۰۰۰
نمونه کنترل رایت	۲۵۰/۰۰۰
نمونه کنترل هموگلوبین A1c	۴۵۰/۰۰۰
آزمایش های تشخیص مولکولی	اعلام خواهد شد



هفتمین کنگره بین المللی و دوازدهمین کنگره کشوری ارتقاء کیفیت خدمات آزمایشگاهی تشخیص پزشکی ایران

The 7th International & 12th National Congress on
Quality Improvement in Clinical Laboratories

با یاری خداوند متعال و در سایه تعامل، تعاون و هم اندیشی اعضاء محترم کمیته علمی انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی، هفتمین کنگره بین المللی و دوازدهمین کنگره کشوری ارتقاء کیفیت خدمات آزمایشگاهی تشخیص پزشکی ایران، اواخر فروردین ماه سال ۱۳۹۳ با همکاری دانشگاه های علوم پزشکی سراسر کشور، آزمایشگاه مرجع سلامت وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، انجمن های علمی آزمایشگاهی و شرکتهای تجهیزات آزمایشگاهی و اقلام تشخیصی، برگزار می گردد.

بدین وسیله از محققین و دانشوران ارجمند علوم آزمایشگاهی، علوم پایه و متخصصین محترم بالینی جهت ارسال مقالات پژوهشی، مروری و گزارش مورد به این کنگره دعوت می شود.

دبیرخانه: تهران، خیابان فاطمی، میدان گلها، خیابان هشت بهشت،
کوچه اردشیر، پلاک ۲۹
تلفکس: ۸۸۹۷۰۷۰۰
www.iqc12.ir
info@iqc12.ir

شرایط اشتراک

علاقه‌مندان به اشتراک این فصلنامه می‌توانند با تکمیل فرم اشتراک و ارسال آن به دفتر نشریه همراه با اصل فیش بانکی مبلغ اشتراک این فصلنامه را از طریق پست دریافت نمایند.

هزینه ارسال نشریه

تک‌شماره	پست عادی	پست پیشتاز
۴۰۰۰۰ ریال	۵۰۰۰۰ ریال	
سالانه	۱۵۰۰۰۰ ریال	۲۰۰۰۰۰ ریال

بهای اشتراک را به حساب سیبا شماره ۰۱۰۲۰۶۵۵۲۷۰۰۱ بانک ملی به نام انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی واریز نمایند.
نشانی دفتر نشریه:

تهران - خیابان دکتر فاطمی - میدان گلها - خیابان هشت بهشت - کوچه اردشیر - پلاک ۲۹ - واحد ۱

تلفنکس: ۸۸۹۷۰۷۰۰ داخلی ۱۱۰ و ۱۱۱

وب سایت: www.labdiagnosis.ir info@labdiagnosis.ir

فرم اشتراک فصلنامه آزمایشگاه و تشخیص

نام و نام خانوادگی: _____ نام مؤسسه/شرکت یا سازمان: _____

مدیرک تحصیلی: _____ تلفن: _____ تلفن همراه: _____

نشانی کامل استان: _____ شهر: _____ خیابان اصلی: _____ خیابان فرعی: _____ کوچه: _____

پلاک: _____ واحد: _____ کد پستی ده رقمی: _____

بهای اشتراک طی فیش شماره: _____ بانک: _____ شعبه: _____ پرداخت گردید که رسید آن را همراه این فرم به دفتر نشریه فکس یا پست می‌نمایم.

سرکار خانم دکتر شاهرخی

درگذشت نابهنگام پدر بزرگوارتان
را تسلیت عرض نموده و از درگاه
خداوند منان صبری جزیل برای شما و
خانواده محترمتان مسئلت می نمایم.

هیئت مدیره انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی

درگذشت همکار گرامیمان
جناب آقای دکتر اسماعیل
گندم کار را تسلیت عرض
می نمایم.

هیئت مدیره انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی

ما نه بزرگترین هستیم، نه قوی ترین ما سریعترین هستیم!

شرکت ها و سازمان هایی
که تا کنون افتخار همکاری با آنها را داشته ایم

سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران

- انتشاره ادبی پزشکی

- انتشاره های پزشکی، دندانپزشکی، دارو سازی از سال ۱۳۸۵ تا کنون

- کتاب های نوین از ایستگاه پزشکی و بیمارستان دکتر زکی

- کتاب ادبیات و حقوق پزشکی (کتاب دفتر سید شهاب الدین حسینی)

سازمان پزشکان قانونی کشور های اسلامی

دانشگاه آزاد اسلامی و علوم و تحقیقات

انجمن های پزشکی

- انجمن پزشکان عمومی

- انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی

شرکت پاور ان طب جم

شرکت رده آورده رایانه

شرکت پیمشو پروهان فردا

شرکت تجهیزات آزمایشگاهی پیشرفته

گروه صنعتی کشت پور (انجمن طب آزمون)

شرکت اطلاع رسانی بورس

کارگزاری بورس اوراق بهادار رفیعی

بنیاد بین المللی ام آیدو

شرکت هلیپارت

و ...

طراحی و چاپ

کارت ویزیت، تراکت و سربرگ
تماماً ۱۲ ساعته

حوزه فعالیت

مشاوره تبلیغاتی و کمپین های تبلیغاتی
طراحی گرافیک و تصویر سازی

- نشانه، پوستر، فولدر، بروشور، کاتالوگ

- اوراق بهادار، تقدیر نامه

- دفترچه های راهنما، سررسید، تقویم روزمیزی

- طراحی صفحه های وب و چند رسانه ای

صفحه آرایی مجلات و کتاب



آملیه طراحی مسعودی
مدرسه هنر و گرافیک برای دانشمندی تیزبین

همراه: ۰۹۱۲ ۵۹۹ ۱۲ ۳۳

تلفن: ۵۵۴۳۵۶۸۸-۹

www.masoudy-design.ir

order@masoudy-design.ir



Biomarkers for Diagnosis of Prostate cancer

Dr. A. Malekpour
Pharm. D, Ph.D, DABCC, FACB
amalekpour@cox.net

Abstract

PSA is produced almost exclusively in the Prostate, gland abnormalities of this Antigen is frequency associated with increased serum concentration. Because PSA, S lack of specificity for prostate cancer, however many patients undergo unnecessary biopsies or treatment for benign or latent tumors, respectively. Recently the focus has been on creating fast, reliable and cost – effective assays for biomarkers in blood.

The PSA test and its variation Velocity, Density, free vs bound, proisoforms have limited usefulness in diagnosis of Prostate Cancer. Now molecular- based biomarkers hold the Promise of answering crucial clinical question such as who should be screened, who has Prostate Cancer and who needs treatment, Now these new markers are in various stages of development that promising more specific diagnosis of prostate cancer.

This review of Cap biomarkers shows that there is a hope that the use of panels of markers can improve the diagnosis and prognosis in Prostate Cancer.

Leptin and its functional mechanisms

Mr. M. Alimohammadi
MSc of Biochemistry, Faculty of Paramedical, Islamic Azad University of Arak, Arak, Iran.
malimohammadi83@yahoo.com

Mr. M. Rostami
MSc of Biochemistry, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Abstract

Leptin is a protein hormone that composed of 167 amino acids with a molecular weight of 16 kDa, which is secreted by adipose tissue. Obesity is a common condition that has affected almost a third of people in most countries and the cost of their treatment is very high burden for countries. Of years ago, scientists follow a substance that can control and treatment of these biology complications; Until the year 1994, Friedman and his colleagues discovered a hormone that is produced by the ob gene and it is called Leptin (meaning thin). With discovery of this hormone, the scientists created big hopes for the treatment of obese individual; So that in a short time, more than three thousand articles were published in this regard. Leptin is generated in fat cells and to a lesser extent in the intestinal epithelium and the placenta. Leptin receptors are expressed in the brain mainly in arcuate nucleus ventromedial hypothalamic nuclei neurons that regulate eating behavior. Leptin acts via two receptors in the body. Long-receptors are in the parts of the brain and the hypothalamus. This type of receptors are family of type one cytokine receptors and activation of these receptors by the hormone leptin inhibits neuropeptide Y in the hypothalamus and suppress appetite and increase metabolism through effects on thyroid and adrenal hormones. The second form of leptin receptors are found in peripheral tissues such as muscles, fat, liver and intestines that with their activation, applied many metabolic effects related to energy and body weight regulation.

Keywords: Leptin, obesity, adipose tissue



Antibacterial Peptides and their applications

Dr. M. Oshaghi

assistant professor, department of laboratory sciences ,school of allied medical sciences, Iran university of medical sciences

mobin255@yahoo.com

Ms. E. Dastparvardeh

d.p_venous6@yahoo.com

Abstract

Antibacterial peptides belongs to the large group of bioactive peptides. They are evolutionarily conserved component of the innate immune response and are found among all classes of life. These peptides are potent, broad spectrum antibiotics which demonstrate potential as novel therapeutic agents. Unlike the majority of conventional antibiotics it appears as though antimicrobial peptides may also have the ability to enhance immunity by functioning as immunomodulators. Fundamental differences exist between prokaryotic and eukaryotic cells that may represent targets for antimicrobial peptides. Antibacterial peptides have been demonstrated to kill Gram negative and Gram positive bacteria (including strains that are resistant to conventional antibiotics), mycobacterium (including Mycobacterium tuberculosis), enveloped viruses, fungi and even transformed or cancerous cells. Although the potency of these antimicrobial peptides against the more susceptible pathogens is normally not as strong as certain conventional antibiotics, one of their major strengths is their ability to kill multi-drug-resistant bacteria at similar concentrations. overall, several cases of successful use of antimicrobial peptides in agriculture and food industry indicate a promising future for extensive application of these peptides.

Keywords: Antibacterial Peptides, therapeutic agents, immunomodulators

Detection of H. Pylori Infection and CagA Strains Seropositivity in Adult Dyspeptic Patients: A 600 Patient Study in East Azerbaijan, North West of Iran

Dr. M. R. Bonyadi

Department of Immunology, Drug applied research center, Tabriz University of Medical Sciences

bonyadir@tbzmed.ac.ir

Mr. E. Fattahi

Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences

Ms. Sh. Poozesh

Students counseling Office, Tabriz University of Medical Sciences

Ms. S. Abbasalizadeh

Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences

Mr. M. R. Khoshbaten

Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences

Abstract

Background: Helicobacter pylori (H. Pylori) bacteria Colonize human stomach mucosa where establish a long– term infection association with acute or chronic gastric inflammation. Cytotoxic – associated gene A (cag A) is related to higher grades of gastric inflammation and carcinoma. In this study we detetmined CagA seropositive strain in Dyspeptic patients with H. Pylori infection.

Patients Methods: Six hundred adult dyspeptic patients examined for anti H. Pylori and anti - cag A antibodies by Enzyme – linked Immunoassay (ELISA) method. All the cases were from East – Azarbijan in North – west of Iran and enrolled in this study in a five – year period (2003 – 2008).

Results: 85.5% of dyspeptic patients were positive for H. Pylori infection Anti – cag A antibody was detectable in 35.6% of patients with H. Pylori infection.

Conclusion: Screening of H. Pylori infection by ELISA method showed that most (85.5%) of the dyspeptic patients are seropositive for H. Pylori. Determining of photogenic strains of H. Pylori by anti – Cag A antibody could have diagnostic validity in sever gastric infections.

Keywords: H. Pylori; Cytotoxic – associated gene A (Cag A); gastric inflammation

Stem cells and Type 1 diabetes

Dr. A. Massoud

professor of immunology

massoud.ahmad@yahoo.com

Dr. B. Aghily

PhD student of immunology

Department of immunology, Medical School, Tehran University of Medical Sciences.

Abstract

Type 1 diabetes (T1D), is an autoimmune disease that targets insulin-secreting pancreatic beta cells for destruction. A fully mature, functional β cell produces and appropriately secretes the mature form of insulin, in response to glucose to maintain normal glycemic levels in the blood. The current treatment for T1D is long-term insulin replacement therapy. Pancreatic transplantation has been performed for T1D patients with success but the main limitations of this strategy are the low number of suitable donors and the risks of surgery. The replacement of β cells is a promising therapy for diabetic patients, but the process depends on the discovery of sources other than cadaveric pancreas. Stem cells are undifferentiated cells that are capable of self-renewal and differentiation into any cell type. Pancreatic stem cells would be an ideal source for β cell replacement since they are committed to differentiate into pancreatic cells, but their cellular marker phenotype and anatomic location has not yet been identified. Also, as pancreatic stem cells will likely be isolated from healthy patients, the immune system barrier to allogeneic transplants will also need to be addressed. Another alternative to Pancreatic stem cells is the differentiation of IPCs (Insulin producing cells) from ESCs (Embryonic stem cells) or iPSCs (induced pluripotent stem cells). But this first requires the development and acceptance of a standard methodology to generate them. IPCs differentiated by this standard methodology will have to be completely mature and functional. The generation of a well-defined homogenous population of transplantable pancreatic progenitors that can be identified with extracellular markers would be an alternative to IPCs. Finally, independently of the type of cell transplanted (ESC-IPC, iPSC-IPC, or pancreatic progenitors), the immunogenicity of these cells will have to be considered and determined to predict the potential and type of immune response to block before and after transplantation. The data collected from such analyses will aid in the establishment of strategies that can promote immune tolerance of these IPC grafts.

Keywords: T1D, Stem cell, IPC, ESC, iPSC

Mutational analyze of mitochondrial MT-RNR1 gene in nonsyndromic sensoryneural hearing loss Induced by Aminoglycosides

Dr. M. A. Dowlati

dr_dowlati@yahoo.com

Dr. J. Tavakouli Bazaz

Dr. M. Houshmand

Ms. F. Mirzaii Fini

Abstract

Approximately 450 million people worldwide are physically disabled; 70 million of them are deaf, with an average of hearing loss more than 35 dB. So far, in connection with the hearing, several genes have been identified. Inherited forms of hearing impairment are including autosomal dominant (20-15%), autosomal recessive (80%), X-linked (2-1%) and mitochondrial (from less than 1 to 20% in some populations). In this study, the mitochondrial MT-RNR1 gene mutations have been studied.

We have not found any patient with m.1555A>G mutation and incidence of this mutation in our population is very low. However, in seven patients (6.5%) we have identified two sequence changes including; m.921T>C and m.1005T>C, that previously reported as associated to nonsyndromic and aminoglycoside hearing loss. Incidence of m.921T>C and m.1005T>C in our patients were estimated 0.9% and 6% respectively. Reported frequency of these mutations in mtDB database is 0.67% and 0.26% respectively. In our study m.1005T>C nucleotide change frequency was higher than previous reports. These data suggest the m.1005T>C variant is more important than 1555A>G mutation in studied population. Moreover, we have found five patients (4.6%) with three nucleotide changes in 12srRNA gene, including; m.739C>T, 1245T>C, 1545T>C. Incidence of m.739C>T, m.1245T>C and m.1545T>C in our patients were estimated 1.8%, 1.8%, 0.9% respectively. Reported frequency of m.739C>T in mtDB database was 0.1%. Nucleotide substitutions at m.1245T>C and m.1545T>C has not been reported before in mtDB database.

According to the study, it is suggested, in our country, with further studies, types of common mitochondrial mutations are identified, and prepare them to a panel of «Rapid Test» and patients be evaluated before taking any medication aminoglycoside, and use of these drugs in patients with mitochondrial mutations, is prevented.

Keywords: nonsyndromic sensoryneural hearing loss, mutation, Aminoglycoside drugs, mitochondrial gene



Automatic Sperm Quality Analyzer

FDA APPROVED

FertiPro



IUI Media & Reagents
Sperm Diagnostic Kits

FDA **CE**



Cell culture & Stem cell labware

IUI تخصص ما می باشد

* مشاوره

* آموزش

* راه اندازی

آوانیکا آیتک (پارسیان پارس)

AVANICA AYTECH Co. Ltd.



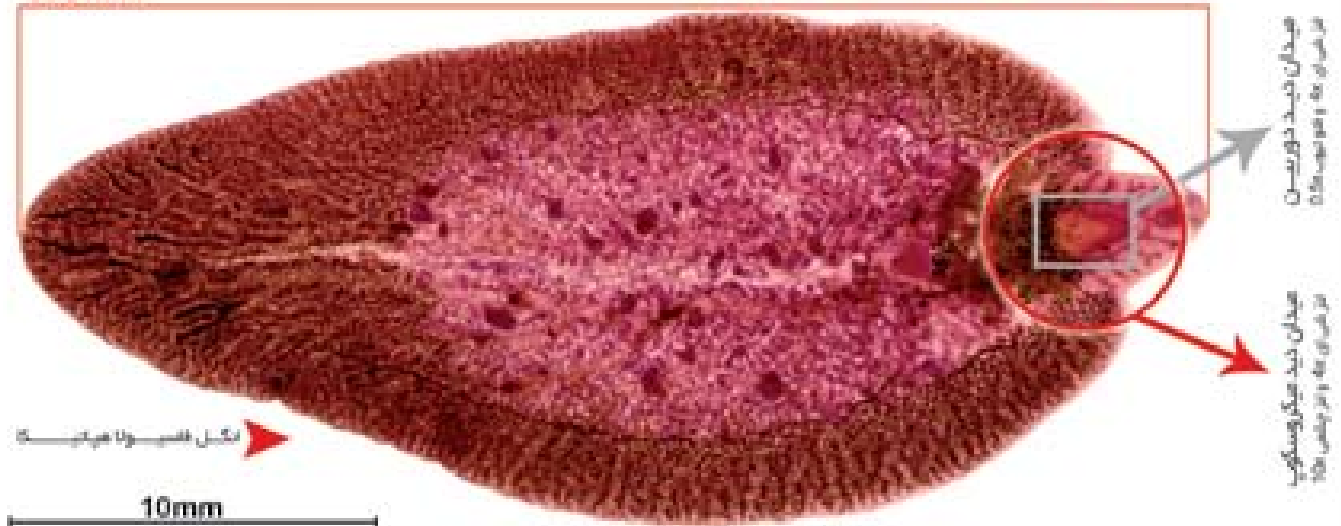


اسکنر لام میکروسکوپی PathScan Enabler IV

تصویر برداری از تمام سطح لام بدون محدودیت میدان دید
کیفیتی بی نظیر، بدون نیاز به میکروسکوپ و دوربین

30.91mm

مقایسه میدان دید میکرواسکنر با میکروسکوپ و دوربین



- اندازه گیری ابعاد و مساحت تصویرها، ضایعات و آسیب ها در حرون بافت ها، طول زخم پوستی در پژوهش های ترمیمی، اندازه گیری ابعاد و مساحت توده های استخوانی در پژوهش های ترمیم استخوان

- دارای قابلیت اندازه گیری ابعاد مساحت، مقیاس گذاری، نوشتن، علامت گذاری بر روی تصویر و انتقال داده ها به اکسل

- تنها با فشردن یک دکمه، طرف مدت چند ثانیه تصویری کامل از تمام مقطعی که روی لام قرار دارد تهیه و در یک فایل ذخیره نمایید



جهت دریافت اطلاعات بیشتر و مشاهده نمونه تصاویر به سایت شرکت مراجعه فرمایید

میکروسکوپ و تصویربرداری میکروسکوپ

میکروطب

آدرس: تهران، خیابان آزادی، خیابان جمالزاده شمالی، خیابان فرمت شیرازی، پلاک ۶۲، طبقه دوم
تلفن: ۰۲۱-۶۶۹۷۶۰۳۷۰ | www.microteb.com | info@microteb.com



Rojan Rapid Tests



- COC
- BAR
- BZO
- TRL
- HCG
- MTD
- BUP
- TCA
- PCP
- MOP
- THC
- AMP
- Met-AMP

• تست تشخیص بارداری



گروه فپرا پسرده و هاشمی
سازندگان آزمایشات های روزانه
واحد نمونه کشوری فر سال ۱۳۹۵
بازگشایی نوایه کننده و صادر کننده آزمایشات

فروش ویژه

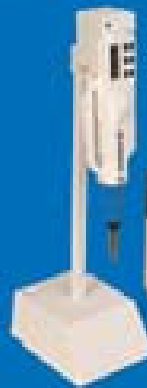
CE/ISO/GMP
دارای مجوز وزارت بهداشت

• تست های تشخیصی مواد مخدر
• مولتی دراگ ۱۰ تستی / ۵ تستی / ۳ تستی / ۲ تستی
• H.Pylori Ab/Ag
• FOB



Tel: 021-66569184 021-66593741

Mob: 0912-1363834 0912-2278792



The Binding Site



MININEPH

NEPHELOMETRY SYSTEM

IgG, IgA, IgM, C3, C4, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, ^{OC} LAL C3 Inactivator, Carotidaplastin, Haptoglobin, Microalbumin, prealbumin, Transferrin, B2 Microglobulin Latex, ASO, CRP, RF, Apolipoprotein A1, Apolipoprotein B



4 PoC tests on 1 instrument
1 minutes test time



Flexible and suitable for small series

11,000 NycoCard Reader's in use in more than 60 countries



NycoCard:::



AXIS-BEIELD



NIHON KOHDEN

The best choice for your lab



Celltac F

- WBC 5 part differential with advanced laser technology provides reliable data at low cost
- 22 parameter with 5 part diff
- NIHON KOHDEN patent laser technology
- Low Reagent Consumption
- Automatic Electric Clot Invisable
- Data Storage of 400 samples + 50 scattergrams + 50 histograms
- Large LCD touch screen
- With Auto sampler
- 60 samples/hour
- WBC 0-300 x 10⁹
- PLT 0-1400 x 10⁹
- QC Management System



Celltac α

- 18 Parameter with 5 part diff
- 6.1 inch/our
- Data Storage of 400 samples
- Large Color touch Screen
- Factor values measurement
- WBC 0-300 x 10⁹
- PLT 0-1400 x 10⁹



Celltac E

- WBC 5 part differential with advanced laser technology provides reliable data at low cost
- NIHON KOHDEN patent laser technology
- Low Reagent Consumption
- Automatic Electric Clot Invisable
- Data Storage of 400 samples + 50 scattergrams + 50 histograms
- 22 parameter with 5 part diff
- Large LCD touch screen
- WBC 0-300 x 10⁹
- PLT 0-1400 x 10⁹





75-100L



25 L



25 L Cubic



Cold & Hot Incubator



Water bath



Incubating water bath



استاندارد
ISO 9001:2000
 سیستم مدیریت کیفیت
 در سازمان



استاندارد
ISO 13485
 سیستم مدیریت کیفیت
 در سازمان

اولین کارخانه
 (استاندارد اتحادیه اروپا)
 در ایران



اولین
 کارخانه تولید تجهیزات
 آزمایشگاهی استاندارد
 در ایران

www.Re-Te.ir

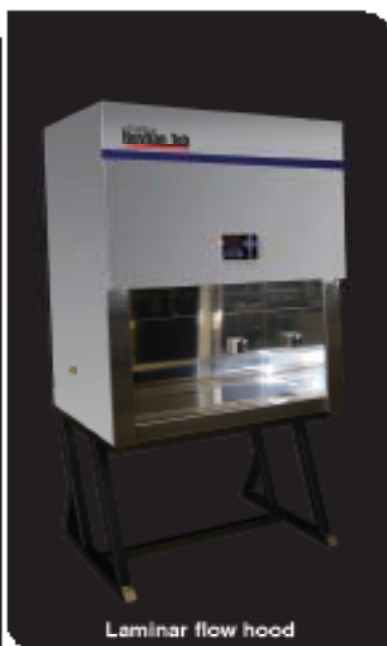
e.mail: info@Re-Te.ir



300 Litre



130-300 Litre



Laminar flow hood

دفتر مرکزی :
 تهران، شهرک نجاشی،
 خیابان اصلی فاز (1)،
 روبروی شهرک A1،
 مجتمع آریا، طبقه پنجم،
 واحد ۲۵
 تلفن: ۰۲۱ - ۸۶۹۳۳۳۳
 جعبه پستی: ۸۶۹۳۳۳۳



JM-300



JM-120



JM-110M



JM-107T



2.5L Furnace Incubator



شرکت ژال تجهیز (با مسئولیت محدود)
JAL TAJHIZ CO. LTD

با مجوز از اداره کل تجهیزات پزشکی و وزارت صنایع و معادن استان تهران
دارای گواهینامه: ISO 9001:2008 تا ISO 13485:2003
www.jaltajhiz.com



Now JTLVC2X - عمودی - کلاس ۲
با سیستم سیرکولیشن - درب شیشه ای برقی
آلارم هشدار دهنده اشباع فیلتر و وضعیت درب کنترل دیجیتال

تولیدات شرکت ژال تجهیز:

۱- لامینار فلو انواع کلاس های ۱، ۲ و ۳ IVE, PCR

۲- هودهای شیمی درمانی و هودهای شیمیایی و سکویندی آزمایشگاهی

۳- دیپ فریزر -۸۰- درجه سانتی گراد- ایستاده و صندوقی

۴- فریزرهای -۲۰- و -۴۰- درجه سانتی گراد (فریزر نگهداری پلاسما)

۵- ترمیناتور- اتافک تست پایداری

۶- اینکوباتور CO₂، مجهز به سیستم رطوبت

۷- شیکر اینکوباتور یخچالدار در اندازه های ۲۰ و ۴۰ و ۵۰ لیتر

۸- رولر اینکوباتور یخچالدار

۹- اینکوباتور یخچالدار

۱۰- یخچال بانک خون

۱۱- یخچال آزمایشگاهی

۱۲- آون +۲۵۰- درجه سانتی گراد

۱۳- فریزر درایر (جهت ویال و آمپول)

- مشاوره و اجرای کلیه امور آزمایشگاهی و تحقیقاتی

- دستگاه های فوق در مدل ها و اندازه های مختلف تولید می شود.



هود میکروبیولوژی کلاس ۲
مدل: JTLVC2



هود میکروبیولوژی کلاس ۲
مدل: JTLVC2S



هود میکروبیولوژی کلاس ۲ (رومیزی)
مدل: JTLVC2S



هود میکروبیولوژی رومیزی
جهت آزمایشگاه های تشخیص طبی
مدل: JTLVC2M



JTBL560
یخچال بانک خون



دیپ فریزر صندوقی -۸۰- درجه سانتی گراد
Ultra low temperature freezer (chest - 80℃)



هود شیمیایی
مدل: JTFUME



JTLHC1-S لامینار افلو
کلاس ۱- سیستم هوادهی افقی



اینکوباتور یخچال دار
مدل: JTIL200



ترمیناتور مدل JTGL200
دامنه درجه حرارت -۲۰ تا +۴۵ درجه سانتی گراد



اینکوباتور شیکر یخچال دار ۴۰ لیتری
مدل: JTSL40



یخچال آزمایشگاهی ۱۵۰۰ لیتری

تمیز و بدون آلودگی لامهای هماتولوژی را رنگ آمیزی کنید

دستگاه رنگ آمیزی هماتولوژی

رنگ آمیزی رایت گیمسا باکیفیت بسیار مطلوب

صرفه جویی در مصرف مواد رنگ آمیزی

دارای تاییدیه از آزمایشگاه رفرانس

اشغال فضای کم در محیط آزمایشگاه

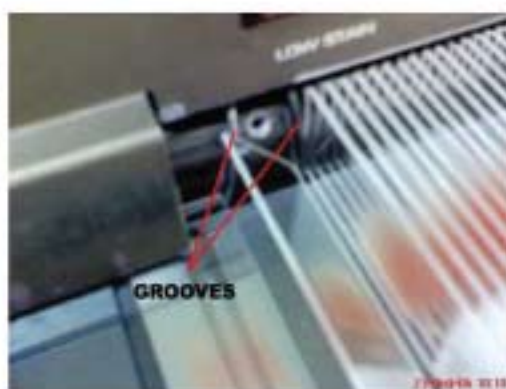
شرایط خرید آسان

این دستگاه در بیش از بیست مرکز معتبر در حال کار می باشد

ابعاد: ارتفاع ۳۰ طول ۵۰ و عرض ۴۰ سانتیمتر



Haematology Slide Stainer



نصب شده در بیش از ۵۰ مرکز معتبر

شرکت بهینه جامعه آرما (وابسته به انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی)

Tel : 021 88914595 Fax : 021 88913103 Email : jam@jameaco.com

قابل توجه علاقمندان به کار در آزمایشگاهها، بیمارستانها و مراکز پزشکی

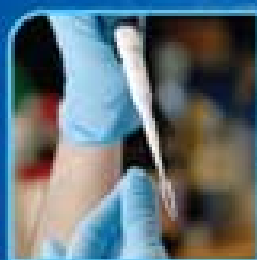


انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی

برگزار می کند:

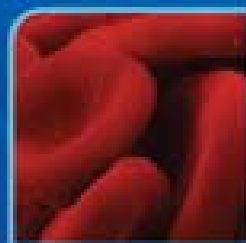
این انجمن در نظر دارد با هدف ارتقاء کیفیت خدمات در آزمایشگاهها و مراکز بیمارستانی و پزشکی، همچنین اشتغال برای افراد جوانی کار در مراکز آزمایشگاهی و پزشکی دوره های آموزشی ذیل را برگزار نماید:

- تربیت متصدی پذیرش و جوابدهی آزمایشگاه تشخیص طبی
- اصول ایمنی زیستی در آزمایشگاهها (کارکنان آزمایشگاهها)
- فلبوتومی (خونگیری)
- الکترو فورز
- الایزا



ویژگیهای دوره های آموزشی:

- ✓ اولین دوره آموزشی در سطح کشور
- ✓ حضور اساتید مجرب و کار آزموده
- ✓ ارائه گواهینامه معتبر
- ✓ برگزاری کلاسها در خارج از ساعات اداری
- ✓ معرفی به مراکز متقاضی در صورت اعلام نیاز



مکان ثبت نام: تهران - میدان گلها - خیابان هشت بهشت - کوچه اردشیر - پلاک ۲۹

انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی

علاقتمندان می توانند جهت کسب اطلاعات بیشتر با شماره تلفن های

۸۸۹۵۴۲۲۲ و ۸۸۹۷۰۷۰۰ داخلی ۵

تماس حاصل نمایند.

تولید کننده و عرضه کننده تجهیزات و لوازم آزمایشگاهی پزشکی، صنعتی، تحقیقاتی



Seac



Jenway



Corning

L100,400,410



Corning 400

فروش دستگاه های استوک و بازسازی شده آزمایشگاهی و باتولوژی

تعمیرات تخصصی کلیه تجهیزات آزمایشگاهی و باتولوژی

سکوبندی و کالیبراسیون دستگاه های آزمایشگاهی، دانشگاهها و مراکز تحقیقاتی



روتاتور ارلن



روتاتور VDRL



بن ماری



اتوکلاو



اتوکلاو



هود (آون)



سری فبوز



سانتریفیوژ ۱۶ شاخه



سانتریفیوژ ۲۴ شاخه



هماتوکریت

۱۸ ساله کارایی
۱۰ سال خدمات پس از فروش



شیکر لوله



صندلی خونگیری



هود لامینار



هود شیمی



میکسر هماتولوژی



شرکت دارواش

DARVASH CO.

دارای گواهینامه ISO 13485

تولید کننده محصولات تشخیصی در بخش میکروب شناسی

محیط کشت خون تک فاز و دو فاز

لوله های آماده مصرف بخش هماتولوژی

رنگ های آزمایشگاهی (میکروبی، پاتولوژی)

خون گوسفند (دفیبرینه) - پلاسمای خرگوش

www.darvash.ir

Tel: 66572205 - 9

MEDITE

KUGEL
medical

RI

New Brunswick

gonotec

Grant

PLANER

ESCO
WORLD-CLASS. WORLDWIDE.

GEA
Niro-Soavi

Astell

STATEBOURNE

coldpack

SCIENTIFIC
LABORATORY
SUPPLIES

LabPlant

MSE Micro Centaur
Plus

schuett biotec.de

ASC
American
Screening
Corporation

شرکت ایران پنام

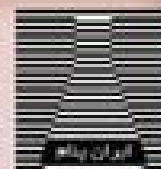
وارد کننده تجهیزات پزشکی و آزمایشگاهی

تهران - خیابان کریمخان زند - بین آبرسان و خرمسده جنوبی - پلاک ۱۰۵ - طبقه سوم - واحد ۱۲
تلفن: ۸۸۸۶۱۵۵۰ و ۸۸۸۶۱۵۵۱ - فکس: ۸۸۸۶۱۵۵۲

www.Iran-Panam.com

www.Iran-Panam.ir

Info@Iran-Panam.com



با بیش از دو دهه تجربه
در عرصه مشاوره، تامین، تجهیز و راه اندازی آزمایشگاه های پاتولوژی

نابغه ذهنی کی با medite



Rotary Microtome
Fully- automatic



Programmable Automated
Slide Stainer

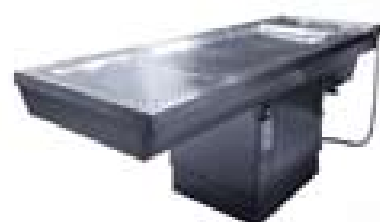


Special Work Table
With Active- Carbon
Air Recirculation System

Rapid Tissue Processor



Consumables
Instruments



Autopsy Table



Paraffin Emedding System

- کلیه دستگاه های مرتبط با آزمایشگاه های پاتولوژی، هیستولوژی و سیتولوژی
- سکو و هودهای مخصوص آزمایشگاه پاتولوژی و هیستولوژی جهت حذف بخارات مضر
- کیت های پاپ اسمیر و دستگاه پرسوسور کیت های Surethin کمپانی Cyto Globe آلمان
- کلیه لوازم مصرفی (پارافین، نیشو کاست، تیغ های یکبار مصرف، مارکر، پنس، فرمالین، اتانول و ...)
- مختص آزمایشگاه های پاتولوژی، هیستولوژی و سیتولوژی



Hiperion



Diagon



HTL



Emperor



Lab One





دریافت اسوج تقدیر
جنابوارت بزرگه حکیم جرجانی
به عنوان شرکت برتر آزمایشگاهی

ELISA KITS

کیت‌های الایزا تولیدی شرکت پیش‌تاز طب

Thyroid

- T3 $\alpha\alpha$
- T4 $\alpha\alpha$
- TSH $\alpha\alpha$
- T - uptake $\alpha\alpha$
- Free - T3 $\alpha\alpha$
- Free - T4 $\alpha\alpha$

Fertility

- FSH $\alpha\alpha$
- LH $\alpha\alpha$
- Prolactin $\alpha\alpha$
- HCG $\alpha\alpha$
- HCG Rapid $\alpha\alpha$

TORCH

- Toxoplasma IgG
- Toxoplasma IgM
- Rubella IgG
- Rubella IgM
- CMV IgG
- CMV IgM
- HSV 1&2 IgG $\alpha\alpha$
- HSV 1&2 IgM $\alpha\alpha$

Infectious

- HBs Ag (Avidin-Biotin)
- HBs Ab (Antigen Sandwich)
- HCV Ab
- HIV 1&2 Ab (3rd Gen.)
- HIV Ag/Ab (4th Gen.)
- Fasciola hepatica $\alpha\alpha$
- H.pylori IgG $\alpha\alpha$
- H.pylori IgA $\alpha\alpha$
- H.pylori IgM $\alpha\alpha$
- Hydatid Cyst IgG $\alpha\alpha$
- Brucella IgG $\alpha\alpha$
- Brucella IgM $\alpha\alpha$

Tumor Markers

- AFP $\alpha\alpha$
- PSA
- CEA $\alpha\alpha$
- Free PSA

Miscellaneous

- Ferritin $\alpha\alpha$
- IgE $\alpha\alpha$
- ELISA Check



کیت‌های ELISA CHECK می‌توانید صحت دستگاه‌های خوانندگی و تست‌های الایزا را خود را بررسی کنید.

صحت فلوئوریمیتری • دکلوریمتری • خطی بودن • عملکرد دستگاه واسف

ELISA CHECK