PDF Compressor Free Version


# آزمایشگاه و تشخیص

انجمن علمی آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران
Iranian Association Of Clinical Laboratory Doctors

فصلنامه علمی، تخصصی و تحلیلی  سال چهاردهم  پاییز ۱۴۰۱  شماره ۵۷  ISSN۲۲۵۲-۰۶۶X

- بیومولکولی به نام سسترین
- ارزیابی مولفه های تست های ژنتیکی
- بررسی پروفایل miRNA در انواع سرطان تیروئید
- نوروفیبروماتوز، انواع آن و چشم انداز درمانی
- نقش ژنتیک در اندومتریوز
- بررسی مروری سیکل سلولی و آپاپتوز


*Laboratory & Diagnosis*

No. 57 December 2022

PDF Compressor Free Version

# تکاپو طب

ISO 9001 IMQ | CE | ISO 13485 IMQ

## BD Diagnostic Systems

| | |
|---|---|
| BD BACTEC | سیستم کشت خون میکروبی اتوماتیک |
| BD BBL & DIFCO | انواع محیط کشت میکروبی و دیسک آنتی بیوگرام |
| BD PHOENIX | سیستم‌های تشخیص هویت و تعیین مقاومت میکروارگانیسم بر اساس MIC |
| BD MGIT | سیستم‌های تشخیص سریع بیماری سل |
| BD MAX | سیستم فول اتوماتیک Real time PCR |

FDA USA

## BD Biosciences

انواع منوکلونال بادی (MABS)

فلوسایتومتری با قابلیت بررسی ۶ الی ۲۲ فلوروکروم مختلف:

| | |
|---|---|
| BD FACSVia | IVD |
| BD Lyric | IVD |
| BD FACS MELODY | همراه با سورتر |
| BD FACS JAZ | همراه با سورتر |
| BD FACSARIA | همراه با سورتر |
| BD INFLUX | |
| BD FACS PRESTO | سیستمی طراحی شده جهت اندازه گیری (مطلق و درصدی) CD4 و تعیین غلظت هموگلوبین در بیماران HIV IVD |

FDA USA

## BD PAS

انواع لوله‌های وکیوم و ست کامل خونگیری

- لوله‌های روتین آزمایشگاهی شامل لوله ها CBC ، PT و لخته و ....
- لوله‌های دارای کاربرد خاص:
- لوله‌های ACD،Trance Element،Capillary
- ست خونگیری شامل: لانست، سوزن، تورنیکت

FDA USA

## HOLOGIC

The Science of Sure

نمایندگی انحصاری

ISO

## Current Aptima Assays

FDA USA

- افزایش حساسیت تست در مقایسه با انواع تست های DNA- BASED
- پروب اختصاصی جهت شناسایی و افزایش اختصاصیت روش
- تنها تست HPV مورد تاییدFDA بر اساس بررسی mRNA انکوژنتیک ویروس HIV (E6-E7)
- تشخیص ۱۴ نوع High Risk همراه با تعیین ژنوتایپ انواع ۱۶، ۱۸ و ۴۵
- قابلیت انجام همزمان ۲ یا ۳ تست از یک نمونه با یک بار فعال کردن دستگاه
- گرفتن اولین جواب در ۳ ساعت و قابلیت انجام۳۲۰ تست در ۸ ساعت یا ۵۶۰ تست در ۱۲ ساعت
- قابلیت وارد کردن نمونه های اورژانسی به دستگاه بدون توقف در پروسه

دستگاه تهیه لام تین پرپ به صورت کاملا اتوماتیک

ThinPrep PAP TEST

USA FDA APPROVED

PDF Compressor Free Version

# شرکت فردآور آزما ایرانیان

## تولید کننـــده معرف های ایمونـوهمـاتـولـــوژی و آزمایشگـــاه بانک خـون

- آنتی سرم های تعیین گروه خون

Anti-A. Anti-B. Anti-AB. Anti-D blend. Anti-D IgM

- معرف های سل جهت انجام آزمون بک تایپ
- آنتی هیومن گلوبولین چند ظرفیتی
- معرف آلبومین 22٪
- معرف LISS
- معرف بروملین
- معرف کنترل منفی جهت کلیه تست های ایمونوهماتولوژی
- محلول Alsever

**جهت کسب اطلاعات بیشتر و اخذ نمایندگی فروش با ما در تماس باشید**

www.fardavarazma.ir

96623000

PDF Compressor Free Version

# DIRUI

Auto-Chemistry Analyzer

## CS-T240

Auto-Chemistry Analyzer

## CS-400

Auto-Chemistry Analyzer

## CS-1200

Auto-Chemistry Analyzer

## CS-6400

Auto-Chemistry System

نمایندگی انحصاری

الکترونیک پزشکی پیشرفته

ADVANCE MEDTRONICS

ونک ، شیراز شمالی ، خیابان پردیس، شماره ۴۸

تلفـــن :۸۸۰۴۱۷۱۲ فکـــس : ۸۸۰۳۶۷۷۱

PDF Compressor Free Version

Delta.DP
DELTA DARMAN PART
شرکت دلتا درمان پارت
سیستم‌های آزمایشگاهی و مواد مصرفی

# ACCURATE DIAGNOSE EFFECTIVE TREATMENT

## REAGENTS

### Lipid Assays

- CHOLESTEROL
- HDL
- LDL
- TRIGLYCERIDES

### Substrate Assays

- ALBUMIN
- BILIRUBIN-TOTAL
- BILIRUBIN-DIRECT
- CREATININE
- GLUCOSE
- LACTATE
- TOTAL PROTEIN
- UREA
- URIC ACID

### Enzyme Assays

- ADA
- ALP
- AMYLASE
- ACE
- CK-MB
- CK-NAC
- ALT/GPT
- AST/GOT
- GGT
- LDH
- LIPASE

### Turbidimetry Assays

- ASO
- C3
- C4
- CRP
- FERRITIN
- IGA
- IGG
- IGM
- URINE PROTEIN+STD
- MICROALBUMIN
- RF

### Electrolyte Assays

- CALCIUM
- COPPER+STD
- IRON
- MAGNESIUM
- PHOSPHORUS
- TIBC
- ZINC+STD

## CONTROLS

- ACE CONTROL LEVEL 1
- ACE CONTROL LEVEL 2
- ADA CONTROL LEVEL 1
- ADA CONTROL LEVEL 2
- ASO-CRP-RF CONTROL L1
- ASO-CRP-RF CONTROL L2
- CK-MB CONTROL
- FERRITIN CONTROL
- CONTROL NORMAL
- CONTROL PATHOLOGIC
- LIPID CONTROL L1
- LIPID CONTROL L2
- MICROALBUMIN CONTROL
- SPECIFIC PROTEIN CONTROL L1
- SPECIFIC PROTEIN CONTROL L2
- URINE PROTEIN CONTROL

## CALIBRATORS

- ACE CALIBRATOR
- ADA CALIBRATOR
- ASO CALIBRATOR
- CK-MB CALIBRATOR
- COPPER STANDARD
- CRP CALIBRATOR
- FERRITIN CALIBRATOR
- C.F.A.S
- HDL/LDL CALIBRATOR
- MICROALBUMIN CALIBRATOR
- RF CALIBRATOR
- SPECIFIC PROTEIN CALIBRATOR
- URINE PROTEIN STANDARD
- ZINC STANDARD

www.delta-dp.ir

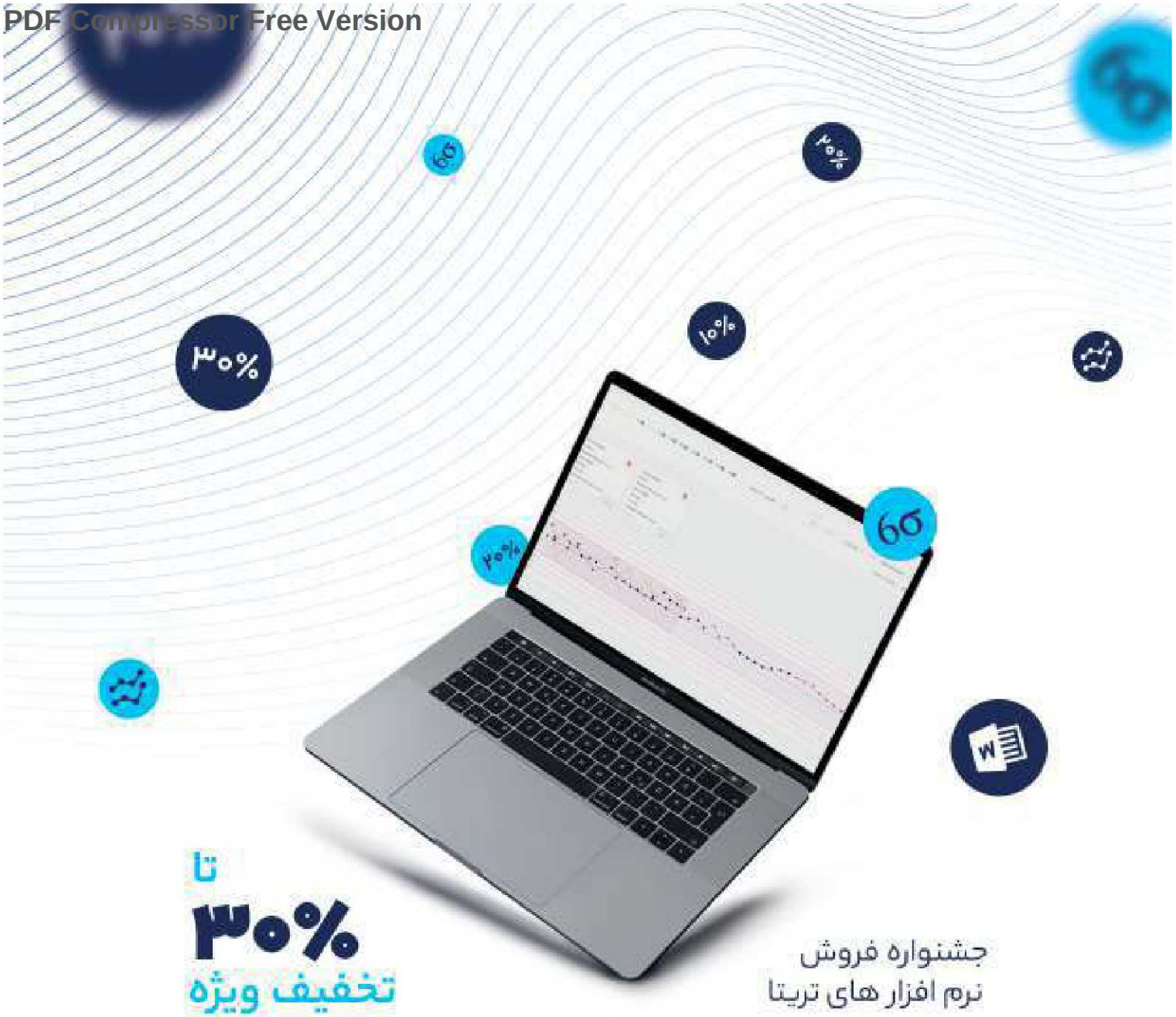
دفتر مرکزی: تهران، میدان آرژانتین، خیابان الوند، خیابان سی و پنجم، پلاک ۱۳، طبقه پنجم
تلفن: ۸۸۷۷۵۶۵۶ - ۸۸۷۷۳۶۶۰ - ۸۸۷۷۰۶۵۸ - ۸۸۸۵۶۳۸۵ - ۸۸۸۵۶۴۱۰
واتس اپ: ۰۹۲۱۲۲۶۵۱۲۰ ، فکس: ۸۸۸۵۶۴۰۳
کارخانه: ایران، تهران، جاده خراسان، شهرک صنعتی خوارزمی، فاز ۲، میدان الوند، خیابان سرو

کلیه حقوق مالکیت علائم تجاری و متعلق به شرکت دلتا درمان پارت می باشد.

DELTA_DARMAN_PART

delta_darman_part
@DeltaDaramPart
Delta darman part co

PDF Compressor Free Version




# نرم افزار مدیریت کیفیت تریتا

کنترل کیفیت — مستندسازی — انبارداری

بیش از ۱٫۵۰۰ مجموعه آزمایشگاهی به نرم افزار مدیریت کیفیت تریتا اعتماد کرده اند ...

۰۲۶۹۱۰۰۶۵۷۰
www.treata.software
تریتا
شرکت نرم افزاری تریتا ساخت

PDF Compressor Free Version

# پیام انجمن

پاییز ۱۴۰۱ - شماره ۵۷


بیومولکولی به نام سترین ۸

ارزیابی مؤلفه‌های تست‌های ژنتیکی ۲۲

بررسی پروفایل mirRNA در انواع سرطان تیروئید ۲۹

نوروفیبروماتوز، انواع آن و چشم انداز درمانی ۳۶

نقش ژنتیک در اندومتریوز ۴۲

بررسی مروری سیکل سلولی و آپاپتوز ۴۸

معرفی بیمار شماره ۲ ۵۶

مشکلات کمبود کیت و ملزومات و ارزیابی عملکرد اداره کل تجهیزات پزشکی ۵۸

- واگذاری نظارت کیت و اقلام آزمایشگاهی همانند گذشته به آزمایشگاه مرجع سلامت

- حمایت از متخصص ایرانی در راستای تولید کیت‌های آزمایشگاهی

- حمایت‌های علمی، مالی و عملیاتی از شرکت‌های تولید کننده کیت

- سامانه IMED کدام مشکل کیت و تجهیزات آزمایشگاه‌ها را برطرف نموده است؟

- تحمیل هزینه سرسام آور به آزمایشگاه به دلیل حذف ارز دولتی سیستم‌های کلوز

- کیفیت نامناسب کیت‌های داخلی به دلیل عدم کنترل صحیح و مداوم در روند تولید و نظارت

- چگونه بدون ابزار مناسب انتظار کیفیت داریم؟!

- استفاده از فناوری‌های متنوع و نوین جزء جدایی ناپذیر ارائه خدمات آزمایشگاهی

بالاترین میزان تورم در حرف پزشکی برای آزمایشگاه‌ها است ۷۱

سی و چهارمین همایش بین المللی بیماری‌های کودکان برگزار شد ۷۴

چالش‌ها و شفافیت ۷۵

سخن شما ۷۸



**صاحب امتیاز:** انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

**مدیر مسئول:** دکتر محمد صاحب الزمانی



**هیئت تحریریه:** دکتر محمود جاوید، دکتر غلامرضا حمزه لو، دکتر فریبا شایگان دکتر علی شیرین، دکتر محمد صاحب الزمانی، دکتر علیرضا لطفی کیان، دکتر عبدالحسین ناصری دکتر فاضل نجفی، دکتر شهروز همتی

**مشاورین علمی این شماره:** هانیه پورکلهر، جاوید تقی نژاد، مهدی حسین زاده دکتر نگین داودی، هلیا زمانی محمودی، شهرزاد صالحی، دکتر داریوش فرهود ندا کاظمی مطلق عطیه محمدی، دکتر فریبا نباتچیان، دکتر شهرام نعمتی، دکتر رضا نکوئیان دکتر صادق ولیان بروجنی، مهدیه یاوری، فرناز یوسفی

**شورای داوری این شماره:** دکتر عبدالرضا افراسیابی، دکتر هوشنگ امیر رسولی دکتر کمال الدین حمیدی نخستین، دکتر فرهاد ذاکر، دکتر محمد حسین صنعتی، دکتر ریتا عرب سلغار دکتر داریوش فرهود، دکتر سعید کاویانی، دکتر سید مسعود هوشمند



**مدیر اجرایی:** سارا تندرو

**امور بازرگانی:** طاهره کماسی

**صفحه‌آرا:** نوید قهرمانی

**تهیه و تنظیم گزارش‌ها و مصاحبه‌ها:** سارا تندرو

**قیمت:** ۲۵۰۰۰ تومان

**تیراژ:** ۲۰۰۰ نسخه

**چاپ:** ایرانچاپ



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

**تلفن:** ۸۸۹۷۰۷۰۰ (۹۸۲۱+)

(+98 21) 88970700

**وب سایت:** www.labdiagnosis.ir lab.diag@yahoo.com



مسئولیت آگهی های مندرج در این نشریه به عهده آگهی دهنده می باشد.

مسئولیت مطالب و مقالات مندرج در این نشریه به عهده نویسنده آن می‌باشد.

PDF Compressor Free Version

# رهنمودها

**سر آغاز گفتار نام خداست**
**که رحمتگر و مهربان خلق راست**

فقیر کوچک شمرده می‌شود، سخن او را نمی‌شنوند و منزلت و شان او را نمی‌شناسند.
اگر فقیر راستگو باشد، او را دروغگو می‌شمارند و اگر پارسایی کند او را نادان می‌پندارند.
تهی دست و فقیر، در وطن خویش هم غریب است.
امام علی (ع) خطاب به محمد بن حنفیه می‌فرمایند: فرزندم! از فقر بر تو می‌ترسم، از آن به خدا پناه ببر! زیرا فقر دین انسان را ناقص و عقل و اندیشه او را مشوش و مردم را نسبت به او و او را نسبت به مردم بدبین می‌کند.

***امام علی (ع)***

برای کســـی که می‌فهمد هیچ توضیحی لازم نیســـت و برای کسی که نمی‌فهمد هر توضیحی اضافه است. آنانکه می‌فهمند عذاب می‌کشند و آنانکه نمی‌فهمند عذاب می‌دهند. مهم نیست که چه "مدرکی" دارید مهم این است که چه "درکی" دارید مغزِ کوچک و دهان بزرگ میل ترکیبی بالایی دارند. کلماتی که از دهان شـــما بیرون می‌آید ویترین فروشـــگاه شعورِ شماست پس وای بر جمعی که لب را بی تأمل وا کنند چرا که کم داشـــتن و زیاد گفتن مثل نداشـــتن و زیاد خرج کردن اســـت! پس نگذارید زبانِ شما از افکارتان جلو بزند.

***دکتر علی شریعتی***

رک بگویم از همه رنجیده‌ام
از غریب و آشنا ترسیده‌ام
با مرام و معرفت بیگانه‌اند
من به هر سازی که شد رقصیده‌ام
در زمستان سکوتم بارها
با نگاه سردتان لرزیده‌ام
رد پای مهربانی نیست ... نیست
من تمام کوچه را گردیده‌ام
سال‌ها از بس که خوش بین بوده‌ام
هر کلاغی را کبوتر دیده‌ام
وزن احساس شما را بارها
با ترازوی خودم سنجیده‌ام
بی خیال سردی آغوش‌ها
من به آغوش خودم چسبیده‌ام
من شما را بارها و بارها
لا به لای هر دعا بخشیده‌ام

***فریدون مشیری***

**مدیر مسئول**

PDF Compressor Free Version

**بسمه تعالی**

«بگذر شبی به خلوت این همنشین درد
تا شرح آن دهم که غمت با دلم چه کرد»

«خون می‌رود نهفته از این زخم اندرون
ماندم خموش و آه، که فریاد داشت، درد»

سخت است در شرایط فعلی جامعه، که هر روز اتفاقی ناگوار می افتد مطلبی نوشت. قلم یاری نمی‌کند. شاید قلم نیز خاموش است ولی چه می‌توان کرد درد هم فریاد دارد و این فریاد را خموشی نشاید.

خداوندا پناه می‌آوریم به درگاهت که غم دل‌ها را بزدایی.

خداوندا حال و روز این ملت و وطن عزیز را محول فرما.

تصمیم داشتم نگارش سخنی با همراهان را در ارتباط با کنگره بنویسم. متاسفانه با توجه به پراکندگی مسائل موجود در جامعه مشروط به قید حیات آن را به مجله فصل زمستان موکول می‌کنم.

سعی می‌کنم کوتاه به درد مشترک مردم، نظامت سلامت و کنترل بیماری‌ها اشاره‌ای نمایم.

تقویت نظام مراقبت از بیماری‌های واگیر و غیر واگیر و فعالیت‌های ملی اپیدمیولوژی با اطلاعات شبکه آزمایشگاهی ارتباط مستقیم دارد. در این راستا اصلاح و توسعه نظام مراقبت از آزمایشگاه‌های تشخیص طبی کشور امری مهم، ضروری و اجتناب ناپذیر است.

در گذشته‌ای نه چندان دور بر اثر کارشناسی نسنجیده تعدادی از مسئولین وزارت بهداشت، تشکیلات و ساختار اداره کل آزمایشگاه‌های تشخیص طبی کشور منحل و نظارت و ساماندهی تجهیزات و کیت‌های آزمایشگاهی به اداره کل تجهیزات پزشکی ملحق گردید و کنترل کیفی، نظارت و ارزیابی آزمایشگاه‌ها به اندازه یک واحد محدود در آزمایشگاه مرجع سلامت که جزئی از تشکیلات اداره کل بود در ساختار فعلی نظام سلامت باقی ماند. از طرفی اداره امور آزمایشگاه‌های دانشگاه‌های علوم پزشکی تحلیل رفته و از حداقل کارایی برخوردار هستند.

بحث این موضوع و چگونکی آن از حوصله خارج است و مسئولین گذشته باید پاسخ دهند.

امروزه هر محوری از علوم آزمایشگاهی و کیت و تجهیزات یک پانل وسیع و تخصصی است که باید اداره کل آزمایشگاه‌های تشخیص طبی و تشکیلات و نمودار سازمانی آن احیا گردد تا بتواند با اختیارات لازم فعالیت و نواقص گذشته، حال و آینده را جبران نموده و موجب تقویت نظام سلامت و کنترل بیماری‌ها شود. نظارت بر تجهیزات و کیت‌های آزمایشگاهی و کنترل کیفی و توسعه آزمایشگاه رفرانس، تعیین خط مشی و هدایت آزمایشگاه‌های تشخیص طبی با ساختار نظام مند و شناسایی آزمایشگاه‌های ملی سلامت در کشور (بخش خصوصی و دولتی) اهم شرح وظایف آن است.

انجام این مهم بسیار ضروری می باشد. امید است مسئولین امر نسبت به احیای اداره کل امور آزمایشگاه های تشخیص طبی کشور اهتمام لازم را مبذول دارند.

"نگاه کن که غم درون دیده‌ام
چگونه قطره قطره آب می‌شود"

**دکتر محمد صاحب الزمانی**
**مدیر مسئول**

PDF Compressor Free Version

# بیومولکولی به نام سسترین

● دکتر فریبا نباتچیان

دکترای تخصصی بیوشیمی بالینی، عضو هیات علمی گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

● دکتر نگین داودی

دانشجوی دکترای تخصصی داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

● هلیا زمانی محمودی

کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران



## ❑ چکیده

سسترین ها (Sesns)، پروتئین‌های متابولیک القاء کننده استرس بسیار حفاظت شده، برای محافظت از ارگانیسم‌ها در برابر محرک‌های مضر مختلف از جمله آسیب DNA، استرس اکسیداتیو، استرس شبکه آندوپلاسمی (ER) و هیپوکسی شناخته شده‌اند. سسترین ها متابولیسم را عمدتاً از طریق فعال‌سازی پروتئین کیناز وابسته به AMP (AMPK) و مهار کمپلکس راپامایسین ۱ (mTORC1) تنظیم می‌کند. سسترین ها همچنین نقش محوری در فعال سازی اتوفاژی و مهار آپوپتوز در سلول‌های طبیعی ایفا می‌کند، در حالی که برعکس آپوپتوز را در سلول‌های سرطانی ترویج می‌کند. عملکرد سسترین ها در بیماری‌هایی مانند اختلالات متابولیک، بیماری‌های عصبی، بیماری‌های قلبی عروقی و سرطان به طور گسترده در دهه‌های گذشته مورد بررسی قرار گرفته است. با این حال، تعداد محدودی از بررسی‌ها وجود دارد که عملکردهای سسترین ها را در فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک بیماری‌های انسانی، به‌ویژه بیماری‌های سیستم اسکلتی عضلانی خلاصه کرده‌اند. به همین دلیل برای بهبود کیفیت زندگی، اندازه گیری سطوح پلاسمایی Sesn1، Sesn2 و Sesn3 به روش ایمونولوژیک ضروری است. یکی از اهداف این بررسی، بحث در مورد عملکردهای بیولوژیکی سسترین ها در فرآیند پاتوفیزیولوژیک و فنوتیپ بیماری‌ها است.



**کلمات کلیدی:** سسترین، کبد، قلب، ماهیچه اسکلتی


**مقدمه:** سسترین ها[1]، پروتئین‌های متابولیکی القاء کننده استرس بسیار حفاظت شده، برای محافظت از ارگانیسم‌ها در برابر محرک‌های مضر مختلف از جمله آسیب DNA، استرس اکسیداتیو، گرسنگی، استرس شبکه آندوپلاسمی[2] (ER) و هیپوکسی[3] شناخته شده‌اند. Sesns متابولیسم را عمدتاً از طریق فعال‌سازی پروتئین کیناز وابسته به AMP[4] (AMPK) و مهار هدف مکانیکی کمپلکس راپامایسین ۱[5] (mTORC1) تنظیم می‌کند.

1- Sesns
2 -Endoplasmic reticulum
3- Hypoxia
4- AMP-activated protein kinase
5- Mechanistic target of rapamycin complex 1

PDF Compressor Free Version

Sesns همچنین نقش محوری در فعال سازی اتوفاژی[6] و مهار آپوپتوز[7] در سلول‌های طبیعی ایفا می‌کند، در حالی که برعکس آپوپتوز را در سلول‌های سرطانی ترویج می‌کند. عملکرد Sesns در بیماری‌هایی مانند اختلالات متابولیک، بیماری‌های عصبی، بیماری‌های قلبی عروقی و سرطان به طور گسترده در دهه‌های گذشته مورد بررسی قرار گرفته است. با این حال، تعداد محدودی از بررسی‌ها وجود دارد که عملکردهای Sesns را در فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک بیماری‌های انسانی، به‌ویژه بیماری‌های سیستم اسکلتی عضلانی خلاصه کرده‌اند.

Sesns شامل یک خانواده از پروتئین‌های حفاظت‌شده تکاملی هستند که به طور کلی در حیوانات یافت می‌شود. آن‌ها توسط ژن‌هایی کدگذاری می‌شوند که در سلول‌هایی که در معرض انواع استرس‌ها از جمله استرس اکسیداتیو، آسیب DNA، هیپوکسی و گرسنگی قرار دارند بیان می‌شوند. مهره داران سه Sesns مجزا (SESN1،SESN2 و SESN3) را بیان می‌کنند (۳،۴). SESN1 عضوی از خانواده توقف رشد و ژن القاکننده آسیب DNA(GADD)[8] است و در همه جا در بافت‌های انسانی، بیشتر در ماهیچه‌های اسکلتی، قلب، کبد و مغز بیان می‌شود (۵). SESN2 که به عنوان ژن القایی هیپوکسی شناخته می‌شود، در شرایط هیپوکسی و همچنین استرس اکسیداتیو، آسیب DNA، عوامل استرس‌زا شبکه آندوپلاسمی، گرسنگی و رژیم غذایی پرچرب در سلول‌ها تنظیم می‌شود. همچنین به عنوان یک حسگر کلیدی لوسین برای مسیر mTORC1 در سلول‌های پستانداران شناسایی شده است (۱،۲). SESN2 به شدت در کلیه، ریه‌ها، لکوسیت ها، کبد، دستگاه گوارش و مغز بیان می‌شود (۵). SESN1 و SESN2 توسط پروتئین p53 سرکوبگر تومور تنظیم می‌شوند، در حالی که SESN3، کمتر گزارش شده از خانواده و عمدتاً توسط فاکتورهای رونویسی FoxO[9] فعال می‌شود. SESN3 در مغز، کلیه، روده بزرگ، روده کوچک، کبد و ماهیچه‌های اسکلتی به شدت بیان می‌شود. در فیزیولوژی طبیعی و هموستاز اندام‌ها، Sesns فرآیندهای سلولی مهمی از جمله رشد بافت، پاسخ آنتی اکسیدانی، هومئوستاز متابولیک، سنجش مواد مغذی، اتوفاژی، سنتز پروتئین و آسیب شناسی های مرتبط با سن را کنترل می‌کنند. مسیرهای مختلفی در مکانیسم‌های این فرآیندها دخیل هستند، مانند مسیر AMPK/mTORC1، مسیر GATOR-Rags[10]، مسیر Keap1 [11] -Nrf2 و مسیر mTORC2-AKT. ساختارها، تنظیم کننده‌ها و عملکردهای Sesns انسانی در جدول ۱ خلاصه شده است (۱).

**جدول ۱ ساختارها، تنظیم کننده‌ها و عملکردهای سسترین های انسانی**

Sesns که به‌عنوان ژن‌های مهم ضد پیری و تنظیم‌کننده‌های ذره‌های اکسیژن دار واکنش پذیر[12](ROS) و کمپلکس راپامایسین۱ [13] اهداف پستانداران

6- Autophagy

7- Apoptosis

8- Growth arrest and DNA damage-inducible genes

9- Forkhead box protein O

10- GTPase-activating protein (GAP) activity toward Rags

11- Kelch-like ECH-associated protein 1

12- Reactive oxygen species - chemically reactive molecules containing oxygen, natural byproducts of metabolism that can damage cellular macromolecules, depending on localization and quantity, but also important for cell signaling and homeostasis

13-Rapamycin 1

PDF Compressor Free Version

(mTORC1) شناسایی شده‌اند، با بسیاری از بیماری‌های مرتبط با افزایش سن، از جمله بیماری‌های قلبی عروقی (CVDs)[14]، بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی، بیماری‌های مزمن تنفسی، دژنراسیون دیسک بین مهره‌ای (IDD)[15]، سارکوپنی[16] و غیره مرتبط هستند (۱). Sesns همچنین به عنوان تنظیم کننده هومئوستاز سلولی، با بیماری‌هایی مانند دیابت، چاقی، آپنه انسدادی خواب (OSA)[17]، درد نوروپاتیک، صرع و آرتروز نیز مرتبط است (۱).

## ❑ عملکردهای بیولوژیکی Sesns در فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک انسان

### استرس ژنوتوکسیک

استرس ژنوتوکسیک برای افزایش پیری و فعال کردن آسیب DNA از طریق جهش یابی ثباتی ژنومی پیشنهاد می‌شود. همچنین، این یک چالش رایج برای سلول‌هایی است که در معرض عوامل سمی، از جمله اشعه ماوراء بنفش، عوامل شیمی درمانی، پرتوهای یونیزه کننده و تولید بیش از حد مولکول‌های بسیار واکنش پذیر مانند ROS، محصولات پراکسیداسیون لیپیدی و عوامل آلکیله کننده DNA هستند. SESN1 و SESN2 هر دو می‌توانند به استرس ژنوتوکسیک به روشی وابسته به p53 پاسخ دهند (۱). توانایی SESN1/2 برای محافظت از سلول‌ها در برابر آسیب DNA ممکن است به فعالیت ردوکس و توانایی مستقل از اکسیداسیون و کاهش آن ها در مهار سیگنال دهی mTOR نسبت داده شود (۶). علاوه بر این، Sesn2 می‌تواند با فعال‌سازی AMPK و مهار سیگنال‌دهی mTOR[18]، انرژی حاصل از ترجمه پروتئین و سنتز غشایی را برای ترمیم DNA ذخیره کند (۱).

## ❑ سرطان زایی

سرطان‌زایی یا تومورزایی می‌تواند با عدم تعادل بین پاسخ‌های درونی سلولی سلول‌های هدف و تغییرات در ریزمحیط تومور ناشی از استرس ژنوتوکسیک شروع شود و گسترش یابد (۱). با توجه به توانایی Sesns در مهار آسیب ژنوتوکسیک و مسیر mTOR انکوژنیک، نقش Sesns در سرطان زایی روشن می‌شود (۶). مطالعات در مورد سرطان روده بزرگ، کارسینوم ریه و آدنوکارسینوم ریه، عملکردهای سرکوب کننده تومور Sesns را ثابت کرده‌اند. در عین حال،Sesns در حفظ زنده ماندن سرطان‌ها در شرایط خاص نیز حیاتی هستند. این سرطان‌ها شامل کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC)[19]، ملانوم و کارسینوم سلولی کبدی می‌باشند. عملکرد انکوژنی Sesns ممکن است به محافظت آن‌ها در برابر استرس انرژی از طریق سیگنالینگ Akt و mTOR نسبت داده شود.

## ❑ پرخوری

پرخوری باعث ایجاد چاقی و سندرم‌های متابولیک مانند دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین و افزایش سطح گلوکز خون می‌شود (۴). گزارش شده است که در مدل‌های حیوانی دیابت نوع ۲ و چاقی، تولید سسترین در اندام‌هایی مانند ماهیچه، بافت چربی و کبد القا می‌شود (۱). مطالعات نشان داده‌اند که SESN3 از موش‌های تغذیه شده با چربی بالا در برابر مقاومت به انسولین از طریق مسیر Akt/ mTORC2[20] محافظت می‌کند. بنابراین، شواهد

14- Cardio vascular diseases
15- Intervertebral disc degeneration
16- Sarcopenia
17- Obstructive sleep apnea
18- Mammalian target of rapamycin
19- Squamous cell carcinoma
20- Mechanistic target of rapamycin complex 2

PDF Compressor Free Version

نشـــان می‌دهد که Sesns در حفظ هومئوســـتاز متابولیک و محافظت در برابر تغذیه بیش از حد ضروری است (۱).

### ❑ هیپوکسی

هیپوکسی یکی از شدیدترین آسیب‌های متابولیک است که با انواع شرایط پاتولوژیک مانند فشار خون شریانی ریوی، آریتمی، انســفالوپاتی هیپوکسیک-ایســکمیک [۲۱](HIE)، آسیب ایسکمی میوکارد و سرطان همراه است (۱).SESN1 و SESN2 را می‌توان با هیپوکســی در بسیاری از رده‌های سلولی سرطان انسان القا کرد (۴). مسیرها در بین ایزوفرم ها متفاوت است. SESN1 کاملاً به روشی وابسته به p53 فعال می‌شــود، در حالی که SESN2 می‌تواند توسط هیپوکسی از طریق مســیر وابســته به HIF-1[۲۲] و مســیر مستقل از HIF-1 فعال شــود. مسیر PI3K [۲۳]/Akt نیز ممکن است در فرآیند رونویســی Sesn2 دخالت داشــته باشد.Sesns از بــدن در برابر شــرایط پاتولوژیک مرتبط با هیپوکســی محافظت می‌کند. مواد شــیمیایی مضر مانند ۲-دئوکســی گلوکز و متفورمین (یک بازدارنــده تنفس میتوکندریایی) بیــان SESN2 را تحریــک می‌کننــد. در مدل‌های موش هیپوکسیک-ایسکمیک، SESN2 تولید VEGF[۲۴] را مهار می‌کند و نفوذپذیری سد خونی مغزی را برای کاهش آسیب مغزی کاهش می‌دهد. مطالعات روی ســلول‌های ســرطان کولورکتــال و مدل‌های پیوند زنوگرافت موش نشــان داده کــه SESN2 با ترویج تخریــب HIF-1α از طریق تنظیم AMPK-PHD[۲۵]، تومورزایی را مهار می‌کند (۱).

### ❑ اختلال در تنظیم ایمنی

اختــلال در تنظیم ایمنی بــا انواع بیماری‌هــا از جمله عفونت‌ها و بدخیمی‌ها مرتبط است. اخیراً دخالت SESN2 در ســلول‌های ایمنــی شــامل ماکروفاژها، مونوســیت‌ها، سلول‌های T، سلول‌های NK[۲۶] و سلول‌های B مورد مطالعه قرار گرفته اســت (۷). SESN2 ماکروفاژهــا را از آپوپتوز محافظت می‌کند و پاســخ التهابی بیش از حد ماکروفاژها را در بیماری‌هایــی مانند انفارکتوس میوکارد کاهش می‌دهد. مونوسیت ها همچنین می‌توانند توسط Sesn2 تنظیم شوند تا آسیب ناشــی از التهاب ناشــی از LPS[۲۷]، آترواسکلروز، وضعیــت گلوکز بالا، شــرایط با چربی بالا و سپســیس را کاهــش دهند. از نظر مکانیکــی، از بین رفتن SESN2 به طور قابل توجهی ترشــح ســیتوکین های پیش التهابی را افزایش می‌دهد، پلاریزاسیون مونوسیت ها را تنظیم می‌کند و جذب مونوســیت ها را به ســلول‌های اندوتلیال عروقی با کاهش ســیگنالینگ AMPK و مسیر استرس ER افزایش می‌دهد. علاوه بر این، SESN2 با فعال کردن میتوفاژی در مونوسیت ها برای مهار بیش فعال سازی التهابی NLRP3[۲۸]، هومئوستاز ایمنی را حفظ می‌کند (۱).

### ❑ نقش سسترین ها در بیماری‌های انسانی

Sesns، ســلول‌ها را در برابر عوامل استرس زای محیطی مختلف محافظت می‌کند و مسیر AMPK/mTORC1 را تنظیم می‌کند. علاوه بر این، Sesns متابولیســم سلولی و هومئوستاز سلولی را در هر دو حالت عادی و بیماری تنظیم می‌کند (۱).

### ❑ بیماری‌های قلبی عروقی

بیماری‌های عــروق کرونر، عامل اصلی مــرگ و میر در

21- Hypoxic-ischemic encephalopathy
22- Hypoxia-inducible factor 1
23- Phosphoinositide 3-kinase
24- Vascular endothelial growth factor
25- Prolyl hydroxylase
26- Natural killer
27- Lipopolysaccharide
28- Nod-like receptor family pyrin domain containing 3

PDF Compressor Free Version

سراسر جهان هستند. مطالعات نشان داده‌اند که Sesns نقش‌های محافظتی مهمی در قبال این بیماری‌ها از جمله تصلب شرایین [۲۹](AS)، انفارکتوس حاد میوکارد [۳۰](AMI)، نارسایی قلبی، فشار خون بالا، هیپرتروفی میوکارد، فیبریلاسیون دهلیزی و فیبروز میوکارد ایفا می‌کند (۱).

### ❑ بیماری‌های متابولیک

اختلالات متابولیک، مانند بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط با چاقی، دیابت و بیماری کبد چرب غیر الکلی، با تنظیم AMPK و mTOR مشخص می‌شوند. نشان داده شده است که Sesns با تنظیم AMPK/mTORC1 نقش مهمی در کنترل متابولیک و هومئوستاز گلوکز دارد. در مقابل، اثرات SESN3 بر حساسیت به انسولین و متابولیسم گلوکز احتمالاً با سیگنال دهی mTORC2-Akt با دخالت کمی AMPK مرتبط است. ایزوفرم های مختلف Sesns پاسخ‌های متفاوتی به اختلالات متابولیک دارند. مطالعات نشان داد که SESN2 در عضله، کبد و بافت چربی در مدل موش دیابت نوع ۲ و چاقی انباشته شد، در حالی که SESN1 در عضله اسکلتی و SESN3 در کبد و بافت چربی در بیماران دارای رژیم غذایی پرچرب و دیابتی‌ها کاهش یافت. فقدان SESN2 باعث افزایش پیشرفت دیابت، مقاومت به انسولین ناشی از چاقی و شدت هپاتوستاتوز ناشی از چاقی می‌شود. علاوه بر این، یک گزارش اخیر نشان داده که ورزش می‌تواند باعث القای SESN2 و افزایش حساسیت به انسولین از طریق اتوفاژی شود (۱).

### ❑ بیماری‌های سیستم عصبی

بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی و اختلالات عصبی با افزایش استرس اکسیداتیو و تجمع پروتئین‌های با ساختار نادرست مرتبط هستند. با توجه به عملکردهای بیولوژیکی آن ها در برابر اکسیداسیون و ترویج اتوفاژی، نقش‌های محافظتی Sesns به تدریج در بیماری‌های عصبی و اختلالات عصبی مورد توجه قرار می‌گیرد. شواهد نشان می‌دهند SESN1 و SESN3 در تنظیم سیستم عصبی نسبتاکم پیداهستند زیرا اکثر مطالعات بر SESN2 متمرکز شده‌اند. این امر مستلزم تحقیقات بیشتر در مورد عملکردهای بالقوه منحصر به فرد این دو پروتئین است (۱).

### ❑ بیماری‌های کبدی

کبد یک عضو فعال متابولیکی است که مستعد آسیب اکسیداتیو است. از آنجایی که Sesns به عنوان بازدارنده‌های کلیدی استرس اکسیداتیو در نظر گرفته می‌شوند، نقش Sesns در بیماری‌های کبدی به طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است. Sesns با بیماری‌های مختلف کبدی، از جمله آسیب سلول‌های کبدی، هپاتیت، بیماری کبد چرب غیر الکلی [۳۱](NAFLD) و سرطان‌های کبد مانند کارسینوم سلول‌های کبدی [۳۲](HCC) مرتبط است (۱).

### ❑ بیماری‌های سیستم تنفسی

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که Sesns در بسیاری از بیماری‌های تنفسی مرتبط با استرس اکسیداتیو، از جمله بیماری انسدادی مزمن ریه [۳۳](COPD)، آسم، سندرم زجر تنفسی حاد [۳۴](ARDS)، OSA و آمفیزم ناشی از CS(Cigarette Smoke) دخالت دارند (۸).

SESN2 در ریه‌های بیماران COPD تنظیم می‌شود.

---

29- Atherosclerosis
30- Acute myocardial infarction
31- Nonalcoholic fatty liver disease
32- Hepatocellular carcinoma
33- Chronic obstructive pulmonary disease
34- Acute respiratory distress syndrome

PDF Compressor Free Version

این نتایج نشان می‌دهد که بیماران COPD ممکن است از آنتاگونیست های عملکرد Sesns بهره مند شوند (۱).

بازسازی راه هوایی یک عامل مهم مرتبط با شدت کاهش عملکرد ریه در COPD است. ژانگ و همکاران دریافتند که سطح سرمی SESN2 رابطه مثبتی با بازسازی راه هوایی دارد. این نشان می‌دهد که SESN2 ممکن است یک بیومارکر جدید برای ارزیابی پیش آگهی بیماران COPD باشد (۱).

یک مطالعه بالینی اخیر، رابطه بین SESN2 و آسم را نشان داد. هم در حین و هم بعد از تشدید آسم، سطح SESN2 افزایش یافت (۸). عدم تعادل بین استرس اکسیداتیو و فعالیت آنتی اکسیدانی در بیماران مبتلا به آسم شدید ممکن است تغییر سطح Sesn را توجیه نماید (۱).

OSA با آپنه مکرر در طول خواب و هیپوکسی متناوب مشخص می‌شود که می‌تواند منجر به عوارض جدی از جمله بیماری عروق کرونر قلب، دیابت نوع ۲، فشار خون بالا، حوادث عروقی مغز و سکته شود. هیپوکسی متناوب و استرس اکسیداتیو ممکن است باعث این عوارض شود که منجر به تحقیقات روی پروتئین‌های القاء کننده استرس مانند Sesns شد. سطوح SESN2 پلاسما و ادرار در بیماران OSA افزایش می‌یابد و با شدت OSA مرتبط است، به این معنی که SESN2 می‌تواند نشانگر مهمی برای شدت OSA و تأثیر درمان باشد (۱).

## ❑ بیماری‌های سیستم ادراری

فرض بر این است که Sesns نقش میانجی عوامل استرس زا مانند استرس اکسیداتیو، ERs[35]، اختلال عملکرد میتوکندری و اتوفاژی و همچنین کاهش التهاب و فیبروز، نقش محافظتی حیاتی در کلیه‌ها ایفا می‌کنند. در واقع، مطالعات نشان داده‌اند که SESN2 در آسیب حاد کلیه (AKI)[36]، آسیب سلول‌های اپیتلیال جداری گلومرولی (PECs)[37]، آسیب سلول‌های مزانژیال گلومرولی (MCs)[38] و بیماری کلیوی دیابتی (DKD)[39] نقش دارد (۱).

SESN2 در سلول‌های توبولی پروگزیمال در طی AKI القا شده تنظیم مثبت می‌شود، در حالی که بیان بیش از حد SESN2 باعث اتوفاژی در سلول‌های توبولی کلیوی می‌شود. کاهش بیان SESN2 در لوله‌های پروگزیمال کلیه باعث تولید بیش از حد ROS، فشار خون عروق کلیوی بالا و کم کاری کلیه می‌شود. این مکانیسم ممکن است به اثرات ضد آپوپتوز Sesns، تنظیم mTOR، فعال سازی AMPK/Nox4 و غیره مربوط باشد (۱).

DKD، یک عارضه شایع دیابت است که باعث بیماری کلیوی در مرحله نهایی می‌شود و علت اصلی بیماری مزمن کلیوی در سراسر جهان است. در مدل رده سلولی لوله پروگزیمال انسانی (HK-2)، بیان بیش از حد SESN2 انتقال اپیتلیال-مزانشیمی ناشی از DKD و استرس ER را سرکوب کرد که عملکرد درمانی SESN2 را در DKD نشان می‌دهد. علاوه بر این، گزارش شده است که SESN2 باعث بهبود اختلال عملکرد میتوکندری در پودوسیت ها در شرایط گلوکز بالا می‌شود (۱).

نقرس یک نوع شایع آرتریت است که به دلیل افزایش سطح اسید اوریک سرم (SUA)[40] ایجاد می‌شود. SESN2 یکی از ژن‌هایی است که به طور بالقوه بر SUA تأثیر می‌گذارد و بینش‌هایی را در مورد عملکرد Sesns در پاتوژنز، درمان و پیشگیری از هیپراوریسمی/نقرس ارائه می‌کند (۱).

## ❑ بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی

سسترین ها در سلول‌های ایمنی متعدد مانند ماکروفاژها، مونوسیت ها، سلول‌های NK و لنفوسیت‌های T بیان

35- Estrogen receptors
36- Acute kidney injury
37- Glomerular parietal epithelial cells
38- Glomerular mesangial cells
39- Diabetic kidney disease
40- Elevated serum uric acid

PDF Compressor Free Version

می‌شوند. Sesns پاسخ التهابی را سرکوب می‌کند، ایمنی لنفوسیت T را مهار می‌کند و از بقای ماکروفاژها حمایت می‌کند. بیان Sesns ممکن است با فعال کردن AMPK، سرکوب سیگنال‌دهی mTORC1، مهار مسیر JNK، یا مهار NLRP3 از فعال‌سازی مداوم، بر عملکرد سلول‌های ایمنی تأثیر بگذارد (۱). سلول‌های NK-92 به دلیل قدرت تومورکشی بالا به طور گسترده‌ای برای ایمونوتراپی در سرطان استفاده می‌شوند. بیان بیش از حد SESN2 و SESN3 اثر تومورکشی سلول‌های NK-92 را مختل می‌کند، که نشان می‌دهد کاهش بیان Sesns ممکن است به درمان سرطان مبتنی بر سلول‌های NK-92 کمک کند (۱).

## ❑ سرطان

سرطان به شدت با استرس اکسیداتیو، جهش ژنی و اختلالات متابولیک مرتبط است. برخلاف سایر سلول‌ها، سلول‌های سرطانی شرایط استرس اکسیداتیو را ترجیح می‌دهند. گزارش شده است که بیش فعال سازی mTOR می‌تواند منجر به تومورزایی و پیشرفت تومور شود. بنابراین، به‌عنوان مهارکننده‌های ROS وmTOR، Sesns ممکن است فعالیت سرکوب کننده تومور را ایجاد کند و در تشخیص و درمان سرطان‌های متعدد استفاده شود. شواهد نشان می‌دهد که بیشتر انواع سرطان‌ها با تغییر قابل توجه بیان Sesn همراه هستند. Sesns می‌تواند رشد و تکثیر سلولی را در سرطان‌هایی مانند سرطان کولورکتال، کارسینوم ریه و سرطان آندومتر[41] سرکوب کند (۱).

## ❑ سسترین برای تشخیص بیماری

سطوح Sesns می‌تواند وضعیت بسیاری از بیماری‌ها را منعکس کند که می‌تواند به عنوان نشانگرهای زیستی ارزشمند برای تشخیص مورد استفاده قرار گیرد. به عنوان مثال، سطح SESN2 به عنوان نشانگر اولیه آتروژنز، CAD،OSA و سارکوپنی پیشنهاد شد. حساسیت و ویژگی SESN2 برای تشخیص OSA به ترتیب ۶۱/۹۰ درصد و ۹۰/۷۰ درصد بود که از نظر بالینی سطوح ارزشمندی هستند. علاوه بر این، SESN3 به عنوان یک نشانگر اختصاصی کولون ممکن است تشخیص بیماری حاد پیوند در مقابل میزبان (aGvHD)[42] را بهبود بخشد (۱). سطوح Sesns همچنین می‌تواند نشانگرهای پیش آگهی برای پیش بینی نتیجه درمان باشد. سطوح SESN2 پلاسما یا ادرار منعکس کننده شدت CAD،CHF، تنگی عروق کرونر، OSA و COPD گزارش شده است. سطوح SESN2 ممکن است نشانگرهای پیش آگهی مثبت در HCC،NSCLC و بیماری‌های عصبی مانند AD باشد. آن‌ها می‌توانند برای پیش بینی پیامدهای ضعیف برای بیماران مبتلا به CHF یا سرطان کولورکتال استفاده شوند. جدای از آن، SESN1 با حساسیت پرتوی فردی مرتبط است که می‌تواند برای پیش بینی سمیت پرتودرمانی برای سرطان‌ها مورد استفاده قرار گیرد (۱).

## ❑ سسترین برای درمان بیماری

مطالعات نشان داده‌اند که سسترین ها ممکن است اهداف دارویی جدید باشند. فعال‌کننده‌های Sesns با مولکول‌های کوچک ممکن است شرایط یا بیماری‌های پاتولوژیک مانند ایسکمی قلبی، اختلالات متابولیک، AD،PD، مشکلات عصبی ناشی از مواد شیمیایی، سرطان کولورکتال و آدنوکارسینوم ریه را معکوس کنند. آنتاگونیست‌ها و مهارکننده‌های Sesns یا داروهای siRNA که می‌توانند Sesns را از بین ببرند ممکن است برای بیماری‌هایی مانند آمفیزم ناشی از CS،COPD،SCC کارسینوم سلول‌های کبدی، سرطان تخمدان و ملانوم، مزایای درمانی داشته باشند. علاوه بر داروهای با اثرات مستقیم، Sesns می‌توانند برای طراحی درمان‌های کمکی نیز استفاده شوند. بر اساس یک مطالعه اخیر، SESN2 ممکن است یک هدف بالینی

41- EC - Endometrial cancer

42-Acute graft-versus-host disease

PDF Compressor Free Version

مؤثر برای سرطان کولورکتال در شیمی درمانی همراه با مکمل‌های غذایی باشند. داروهای پرواکسیدانی که اثر محافظتی SESN1 را در سلول‌های سرطانی گسترش می‌دهند، ممکن است فرصت‌های درمانی جدیدی را برای بیماران سرطانی دارای ژن جهش یافته TP53 فراهم کنند. داروهایی که اتوفاژی با واسطه Sesns را القا می‌کنند و رشد سلول‌های سرطانی را مهار می‌کنند، می‌توانند سلاح جدیدی در برابر سرطان‌هایی مانند سرطان مثانه انسان باشند (۱). مهم‌تر از آن، Sesns ممکن است هدف خوبی برای غلبه بر مقاومت داروهای ضد سرطان باشند، که یکی از موانع اصلی بر سر راه درمان سرطان است (۹).

صفحات سلولی اصلاح شده توسط Sesns ممکن است به عنوان یک داروی پیشگیرانه یا درمانی امیدوارکننده در برابر بیماری‌های مرتبط با افزایش سن مانند سارکوپنی، سرطان‌ها، AD،PD و CAD عمل کنند. با این حال، مزایای تشخیصی و درمانی Sesns تنها زمانی به دست می‌آید که مسیرهای افزایش و کاهش آن که زیربنای اثرات بیولوژیکی آن‌ها هستند، به خوبی شناخته شوند (۱).

## ❑ سسترین برای پیشگیری از بیماری

Sesns از بیماری‌هایی مانند: بیماری ایسکمیک قلبی، دیابت، مقاومت به انسولین، چاقی و هیپراوریسمی/نقرس پیشگیری می‌کنند. سطوح Sesns در گردش خون بیماران مبتلا به فشار خون بالا نشان دادند که سسترین سرنخی برای پیشگیری از فشار خون بالینی فراهم می‌کند. SESN2 همچنین می‌تواند از عوارض مرتبط با بارداری جلوگیری کند، زیرا مشخص شده که تهاجم تروفوبلاست مختل، استرس ER و التهاب ناشی از پالمیتات را اصلاح می‌کند. بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی، کاهش سطح سرمی SESN2 را نشان دادند. بنابراین، اندازه گیری سطوح SESN2 ممکن است یک رویکرد مؤثر برای تشخیص زودهنگام و پیشگیری از نفروپاتی دیابتی باشد. دوکسوروبیسین، یک داروی شیمی درمانی بسیار کارآمد، با سمیت قلبی بالا همراه است که سسترین با اثرات مضر این دارو مقابله می‌کند (۱). محدودیت‌های غذایی می‌تواند طول عمر را افزایش دهد و سلامت را در گونه‌های مختلف بهبود بخشد. محدودیت اسیدهای آمینه ضروری خاص نقش کلیدی ایفا می‌کند، اما مکانیسم‌های مولکولی و سلولی آن هنوز مبهم هستند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که Sesns ممکن است با تنظیم مسیر mTOR و اتوفاژی، پیوند بین اسیدهای آمینه رژیم غذایی، عملکرد سلول‌های بنیادی روده، سلامت روده و طول عمر مرتبط باشد که می‌تواند سرنخ دیگری را برای پیشگیری از بیماری‌های انسانی ارائه دهد (۱).

## ❑ نقش پروتئین سسترین ۲ در سرکوب تومور و تومورزایی

سرطان دسته‌ای از بیماری‌های بدخیم است که در آن تکثیر سلولی و بقای آن کنترل نشده است. سرطان دومین عامل مرگ و میر در سراسر جهان پس از بیماری‌های قلبی عروقی است. شواهد در حال ظهور نشان داده‌اند که مکانیسم‌های مولکولی پیشرفت و سرکوب سرطان بسیار پیچیده است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که فرآیندهای توسعه و پیشرفت تومور شامل فاکتورهای رونویسی، microRNA ها، RNA های طولانی غیر کدکننده، RNهای حلقوی، سیتوکین ها، اگزوزوم ها، التهاب، ریزمحیط ایمنی، هورمون‌ها و سایر اهداف پروتئین درمانی بالقوه هستند (۳،۱۶). درمان‌های هدفمند مولکولی مختلفی برای درمان بدخیمی‌ها به دلیل ویژگی، اثربخشی، بهبود تحمل بیمار و سمیت کمتر توسعه یافته‌اند. بنابراین، اکتشاف و کشف اهداف مولکولی بالقوه مؤثر برای بهبود قابل توجه درمان سرطان، مهم هستند (۳).

پروتئین‌های سسترین شامل سه زیرگروه است: سسترین ۱، سسترین ۲ و سسترین ۳ (۱۶). سسترین ۲، همولوگ ژن ۲۶ فعال شده با p53، توسط ژن ۹۵ القایی هیپوکسی کدگذاری می‌شود (۳). سسترین ۲، یک پروتئین بسیار حفاظت شده ناشی از استرس، عمدتاً در پستانداران بیان می‌شود و توسط سلول‌های ایمنی و غیر ایمنی مختلف مانند ماکروفاژها، لنفوسیت‌های T و سلول‌های اپیتلیال ترشح می‌شود (۱۷). sestrin 2 انسانی دارای سه زیر گروه است: sestrin-A،sestrin-B و sestrin-C. عملکرد فیزیولوژیکی سسترین ۲ عمدتاً به ساختارهای متقارن حوزه‌های

PDF Compressor Free Version

sestrin-A و sestrin-C وابسته است که ساختارهای کروی مشابهی دارند اما عملکردهای متفاوتی دارند که توسط تنظیم‌کننده‌های رونویسی مختلف تنظیم می‌شوند. حوزه sestrin-A به عنوان یک آلکیل هیدروپراکسید ردوکتاز در نظر گرفته می‌شود که مسئول فعالیت آنتی اکسیدانی است. Sestrin-B لیگاندی است که A و C را به هم متصل می‌کند. Sestrin-C یک محل اتصال لوسین است که به عنوان یک حسگر لوسین در هدف پستانداران مسیر راپامایسین (mTOR)[43] کمپلکس ۱ (mTORC1)[44] عمل می‌کند (۳). تعامل بین sestrin-C و مجموعه پروتئین RAG فعال شده با GTPase برای تنظیم پروتئین کیناز فعال شده با '۵-آدنوزین مونوفسفات (AMPK)[45] و سیگنال دهی mTORC1 توسط sestrin2 ضروری است (۱۷). تحت شرایط آسیب DNA، استرس اکسیداتیو، هیپوکسی و کمبود تغذیه، sestrin2 می‌تواند با فعال کردن AMPK و مهار مسیرهای سیگنالینگ mTOR، هموستاز سلولی را حفظ کند. علاوه بر این، سسترین ۲ در حفظ فعالیت سلولی، آنتی اکسیداسیون، هموستاز میتوکندری و در تنظیم اتوفاژی نقش دارد. علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که سسترین ۲ با بیماری‌های سیستم ایمنی، بیماری‌های کبدی، ضایعات خون‌رسانی مجدد ایسکمیک، بیماری‌های نورودژنراتیو، اختلالات قلبی عروقی، پیری و سرطان مرتبط است (۳،۱۶).

مطالعات اخیر نشان داده است که سسترین ۲ یک نشانگر زیستی سرطان و هدف درمانی بالقوه است که برای بروز و توسعه سرطان حیاتی است (۱۶،۱۷). سسترین ۲ در بسیاری از فرآیندها مانند تکثیر سلول‌های تومور؛ آپوپتوز؛ فاگوسیتوز؛ مقاومت آنویکیس؛ مقاومت دارویی؛ حساسیت به رادیوتراپی؛ تمایز تومور؛ مرحله بندی تومور، گره و متاستاز (TNM)[46]؛ متاستاز لنفاوی و بقای بیمار نقش دارد. تغییرات در بیان سسترین ۲ در اکثر سرطان‌ها مشاهده شده است. علاوه بر این، عملکرد سسترین ۲ در چندین سرطان متفاوت است. در برخی از مطالعات سسترین ۲ به عنوان یک ژن سرکوبگر تومور تأیید شد، در حالی که گزارش‌های دیگر سسترین ۲ را به عنوان یک انکوژن در نظر گرفتند. به عنوان یک هدف جدید تشخیصی و درمانی، نقش متناقض سسترین ۲ در سرطان ممکن است مانع از کاربرد بالینی در آینده شود. بنابراین، بررسی دلایل احتمالی پشت این تضادها از اهمیت بالایی برخوردار است. در این بررسی، وضعیت تحقیقات بر روی سسترین ۲ در انواع مختلف سرطان را بررسی می‌کنیم و نقش آن را در مهار و ترویج سرطان با تمرکز بر مکانیسم‌های مرتبط نشان می‌دهیم (۳).

## ❑ سسترین ۲ و پیری و بیماری ایسکمیک قلبی

سسترین ها (Sesns)، از جمله Sesn1، Sesn2 و Sesn3، سیستئین سولفینیل ردوکتاز[47] هستند که نقش مهمی در تنظیم سیگنال دهی پراکسید[48] و دفاع آنتی اکسیدانی دارند. تصور می‌شود که Sesn2 رشد سلولی، متابولیسم و پاسخ بقا به استرس‌های مختلف را تنظیم می‌کند و به عنوان یک تنظیم کننده مثبت اتوفاژی عمل می‌کند. نقش آنتی اکسیدانی و ضد پیری Sesn2 کانون بسیاری از مطالعات اخیر بوده است. نقش Sesn2 در متابولیسم سلولی و بیماری‌های قلبی عروقی و مرتبط با

43- Mammalian target of rapamycin
44- Mammalian target of rapamycin complex 1
45- 5′-Adenosine monophosphate-activated protein kinase
46- Tumor, node, and metastasis
47- cysteine sulfinyl reductases
48- peroxide

PDF Compressor Free Version

سن باید مورد تجزیه و تحلیل و بحث قرار گیرد.Sesn2 همچنین سرطان، دیابت و بیماری ایسکمیک قلب نقش دارد. تصور می‌شود که Sesns اختلالات متابولیکی مرتبط با افزایش سن، از جمله مقاومت به انسولین، عدم تحمل گلوکز، اختلال عملکرد میتوکندری، تحلیل عضلانی و اختلال عملکرد قلبی را تعدیل می‌کنند (۴۰).

## ❑ سسترین ۲ و ایسکمی

نقش Sesns در CVD[۴۹] با عملکردهای همه کاره آن‌ها در قلب و عروق همراه است. عملکرد آن‌ها شامل کاهش سطح ROS، کاهش التهاب و کاهش پیری است. Sesns همچنین می‌تواند اتوفاژی را تقویت کند، از تکثیر فیبروبلاست‌ها جلوگیری کند، متابولیسم سوبسترا را تعدیل کند و هومئوستاز ردوکس را حفظ کند (۱).

بیماری‌های قلبی عروقی مانند نارسایی قلبی، فیبریلاسیون دهلیزی، فشار خون بالا و آترواسکلروز به شدت با ROS مازاد مرتبط هستند. Sesns می‌توانند تولید ROS را از طریق مکانیسم‌های مستقل از mTORC1 کاهش دهند و از سلول‌ها در برابر تجمع ROS با ترویج جذب حلقوی پراکسیداز بیش از حد اکسید شده محافظت کنند. این موضوع، نشان دهنده پتانسیل مهیجی برای کاربردهای درمانی و تشخیصی در CVD ها است. در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر قلب (CAD)[۵۰] و نارسایی مزمن قلبی (CHF)[۵۲]، سطح SESN2 افزایش یافته و به نظر می‌رسد که با شدت بیماری مرتبط باشد (۱).

پاسخ التهابی با واسطه ماکروفاژها همچنین نقش مهمی در CVD مانند AMI[۵۳] و نارسایی قلبی دارد. ماکروفاژهای M1 ترشح متالوپروتئینازهای ماتریکس[۵۴] و فاکتورهای پیش التهابی را برای ارتقاء توسعه CVDs گسترش می‌دهند؛ در حالی که ماکروفاژهای M2 تمایل به ترشح عوامل ضد التهابی دارند. Sesns بر سطح عوامل التهابی تأثیر می‌گذارد و تعادل ماکروفاژ M1/M2 را از طریق مسیر AMPK-mTOR تنظیم می‌کند و در نهایت منجر به یک پاسخ ضد التهابی می‌شود (۱).

ایسکمی میوکارد زمانی رخ می‌دهد که قلب در معرض هیپوکسی قرار گیرد. ایسکمی میوکارد و خونرسانی مجدد باعث انفجار تولید ROS می‌شود که منجر به آریتمی قلبی و نارسایی قلبی می‌شود (۴۲). علاوه بر این، اتوفاژی در آسیب ایسکمی-پرفیوژن مجدد قلب[۵۵] مختل می‌شود و بازیابی کلیرانس اتوفاگوزوم[۵۶] مرگ سلولی ناشی از اکسیژن رسانی مجدد را کاهش می‌دهد. Sesn2 همچنین فعال سازی AMPK با واسطه LKB1 را در قلب ایسکمیک افزایش می‌دهد. با فعال کردن اتوفاژی، Sesn2 ممکن است محافظت قلبی در برابر ایسکمی ایجاد کند. از آنجایی که اتوفاژی نقش کلیدی در پیشگیری از شرایط ایسکمیک در برابر ایسکمی دارد؛Sesn2 ممکن است از این طریق محافظت قلبی را ایجاد کند. بنابراین، Sesn2 یک هدف درمانی جدید برای کاهش تجمع ROS و افزایش اتوفاژی در پاسخ به ایسکمی قلب است (۱۰).

## ❑ اندازگیری غلظت بیومولکول سسترین

### اصل سنجش تست سسترین

کیت مبتنی بر فناوری سنجش جاذب ایمنی متصل به کیت مبتنی برفناوری سنجش جاذب ایمنی متصل به آنزیم ساندویچی

49- Cardiovascular disease
50- Coronary heart disease
51- Aortic dissection
52- Chronic heart failure
53- Acute myocardial infarction
54- matrix metalloproteinases
55- cardiac ischemia-reperfusion
56- autophagosome clearance

PDF Compressor Free Version

(Enzyme-Linked Immunesorbent Assay) است (۵۴). میکروپلیت[۵۷] ارائه شده در این کیت با آنتی بادی مخصوص SESN1 از قبل پوشش داده شده است. سپس استانداردها یا نمونه ها به چاه های میکروپلیت[۵۸] مناسب با آنتی‌بادی کونژوگه بیوتین[۵۹] مخصوص SESN1 اضافه می‌شوند. در مرحله بعد آویدین متصل[۶۰] به پراکسیداز ترب کوهی[۶۱] (HRP) به هر چاه میکروپلیت اضافه شده و انکوبه می شود. پس از افزودن محلول سوبسترای TMB[۶۲]، تنها چاه هایی که حاوی SESN1، آنتی بادی کونژوگه با بیوتین و آویدین کونژوگه با آنزیم هستند، تغییر رنگ نشان می دهند (۵۳)؛ چون TMB توسط HRP کاتالیز می‌شود تا یک محصول رنگ آبی تولید کند که پس از افزودن محلول متوقف کننده اسیدی به زرد تبدیل می شود (۵۴). واکنش آنزیم-سوبسترا با افزودن محلول اسید سولفوریک خاتمه می یابد و تغییر رنگ به روش اسپکتروفتومتری در طول موج ۱۰±۴۵۰ نانومتر اندازه گیری می شود. سپس غلظت SESN1 در نمونه ها در مقایسه با جذب نوری نمونه‌ها در منحنی استاندارد تعیین می شود (۵۳).

## ❑ بحث

سسترین ها، پروتئین‌های متابولیکی بسیار حفاظت شده القاء کننده استرس، برای محافظت از ارگانیسم‌ها در برابر محرک‌های مضر مختلف از جمله آسیب DNA، استرس اکسیداتیو، گرسنگی، استرس شبکه آندوپلاسمی و هیپوکسی شناخته شده اند و سطوح پلاسمایی Sesn1، Sesn2 و Sesn3 با کیت‌های الایزا (ELISA) اندازه گیری می شود که محدوده تشخیصی ۰٫۳۱۲- ۲۰ ng/ml می‌باشد.

با توجه به عملکردهای پلیوتروپیک آن‌ها از جمله حذف استرس سلولی، ارتقاء AMPK/ سرکوب mTORC1، القای اتوفاژی، اثرات جانبی بقا بر روی سلول‌های طبیعی و همچنین اثرات ضد تکثیر بر سلول‌های سرطانی، Sesns تنظیم کننده‌های کلیدی متابولیسم سلولی هستند و به هموستاز سلولی در فیزیولوژیک کمک می‌کنند و در شرایط پاتولوژیک Sesns به دلیل عملکرد آنتی اکسیدانی خود از بافت‌ها در اختلالات عصبی مانند PD و AD محافظت می‌کند. به‌عنوان یک فعال کننده AMPK و یک مهارکننده mTORC1، Sesns به انسان کمک می‌کند تا در برابر اختلالات متابولیک مختلف مانند دیابت، چاقی، سرطان، تصلب شرایین و هیپرتروفی قلبی مبارزه کنند. بنابراین، Sesns می‌توانند به عنوان شاخص‌های پیش آگهی و اهداف درمانی بالقوه در بسیاری از اختلالات عمل کنند.

Sestrin یک پروتئین همه کاره است که می‌تواند به تنهایی انواع مختلفی از عملکردهای ضد پیری را کنترل کند که تقریباً می‌توان آن‌ها را به عملکردهای کاهش دهنده ROS و تنظیم mTOR طبقه بندی کرد. ساختار کریستالی اخیراً تعیین‌شده hSesn2 با آشکار کردن دو زیر دومن مسئول هر یک از این عملکردها، از این نقش دوگانه پشتیبانی می‌کند. مکانیسم‌های استفاده شده توسط سسترین ۲ برای مهار رشد تومور عمدتاً با مسیرهای سیگنالینگ mTOR، iNOS، XIAP[۶۳] و HIF-1α مرتبط است. هنگامی که تومورها تحت استرس هستند، مانند کمبود اکسیژن یا کمبود مواد مغذی، می‌توانند از طریق یک سری مکانیسم‌های محافظتی، از جمله کاهش مصرف انرژی متابولیک، تأخیر در رشد سلولی و مهار آپوپتوز، با بحران مقابله کنند. سسترین ۲ را می‌توان به عنوان یک عامل محافظ برای بقای سلول در شرایط استرس زا در نظر گرفت. ما مکانیسم‌های احتمالی عملکرد سسترین ۲

57- microplate
58- microplate wells
59- biotin-conjugated antibody
60- Avidin conjugated
61- Horseradish Peroxidase
62- Tetramethylbenzidine
63- X-linked inhibitor of apoptosis protein

PDF Compressor Free Version

را مورد بحث قرار دادیم و در نظر گرفتیم که تفاوت در وضعیت متابولیک و انواع تومور ممکن است دلایلی برای نقش‌های متناقض سسترین ۲ باشد. شواهد تجربی و نقش سسترین ۲ در سرطان نیاز به اعتبار سنجی بیشتری دارد.

Sestrin 2 نقش اساسی در تومورهای مختلف دارد و یک هدف تشخیصی و درمانی امیدوارکننده است. برای تشخیص، پروتئین سسترین ۲ ممکن است به عنوان یک مشخصه کمکی برای تعیین طبقه بندی و پیش آگهی تومور، مفید باشد. برای درمان، سسترین ۲ می‌تواند به عنوان یک هدف مؤثر برای عملکرددارو‌های ضد سرطان استفاده شود. با این حال، عملکرد سسترین ۲ در تنظیم سرطان دو طرفه است و مکانیسم‌های اساسی نیاز به کاوش و تأیید بیشتر دارند.

نشان داده شد که سسترین ها عملکردهای محافظتی قلبی در برابر انواع آسیب های استرس، از جمله ایسکمی، آسیب ایسکمی-پرفیوژن مجدد، افزایش بار فشاری[۶۴]، فیبریلاسیون دهلیزی، سمیت قلبی دوکسوروبیسین و آسیب سپتیک را انجام می دهند. به طور کلی، بیان سسترین در این شرایط استرس القا شده و با تعدیل شبکه AMPK-mTORC1، ترویج اتوفاژی و میتوفاژی و کاهش آسیب اکسیداتیو، اقدامات محافظتی انجام می دهد. با این حال، عملکردهای سسترین در فیزیولوژی قلب طبیعی به طور کامل مورد مطالعه قرار نگرفته است. از آنجایی که حیوانات دارای کمبود سسترین به خوبی رشد می کنند و قلب آن ها در شرایط پایه، ناهنجاری‌های فاحش را نشان نمی دهد، ممکن است سسترین ها به طور خاص برای پاسخ به استرس و حفظ هموستاز قلبی پس از رشد، مهم باشند.

مطالعات نشان داده اند که سسترین ها برای کاهش تحلیل عضلانی در طول عدم استفاده از عضله و بهبود استقامت و متابولیسم در طول تمرین ورزشی بسیار مهم هستند. از آنجایی که سسترین ها در انواع پاسخ های استرس نقش دارند، ممکن است برای جلوگیری یا کاهش تحلیل عضلانی در زمینه های پاتوفیزیولوژیکی اضافی مهم باشند. از آنجایی که سسترین AMPK و AKT را فعال می کند، ممکن است القای سسترین برای حفظ عملکرد عضلات اسکلتی در اختلالات ژنتیکی دیستروفی عضلانی عمل کند.

همچنین مهم است که بدانیم سسترین چگونه تاثیر ورودی های متابولیک مختلف را بر فیزیولوژی عضله میانجی‌گری می کند. اسید آمینه لوسین برای تقویت رشد عضلات و عملکرد هم افزایی با مزایای ورزش شناخته شده است. بنابراین، به عنوان یک پروتئین متصل به لوسین، Sestrin می تواند مزایای لوسین را منتقل کند. با این حال، در مدل پیشنهادی برای سنجش لوسین با واسطه سسترین، لوسین برای مخالفت با فعالیت سسترین پیشنهاد شد، حتی اگر لوسین و سسترین هر دو برای هومئوستاز عضلانی مفید بودند. بنابراین، رابطه بین لوسین، سسترین و ورزش در فیزیولوژی عضلانی باید در مطالعات آتی روشن شود.

مطالعات گسترده‌ای، مکانیسم‌های هومئوستاتیک سسترین ها را در پاتوفیزیولوژی کبد بررسی کرده‌اند و متعاقباً عملکردهای مهم محافظت کبدی این خانواده پروتئین را در زمینه‌های مختلف نشان داده‌اند. این آسیب‌شناسی‌هاشامل پرخوری و سمیت چربی، استرس شیمیایی ER، آسیب تتراکلرید کربن، آسیب کبدی مرتبط با اضافه بار آهن، مصرف بیش از حد استامینوفن، آسیب ناشی از تغذیه ناشتا، بستن مجرای صفراوی و آسیب LPS هستند.

بیان بیش از حد سسترین در سلول‌های کبدی از کبد در برابر بسیاری از آسیب‌های مختلف، از جمله مقاومت به انسولین، تجمع چربی، آسیب استامینوفن، استرس شیمیایی ER و آسیب ناشی از بار آهن محافظت می‌کند. بنابراین، سسترین یا مسیرهای اثرگذار سسترین می‌توانند، درمان‌های محافظ کبدی جدید و مرتبط بالینی را ارائه دهند.

## ❑ نگرش به آینده

برای درک واضح‌تر اثر سسترین ها بر عملکرد کبدی، لازم است کارهایی انجام شوند:۱- اگرچه مسیرهای هدف

64- Pressure overload refers to the pathological state of cardiac muscle in which it has to contract while experiencing an excessive afterload.

PDF Compressor Free Version

سســـترین ها و همچنین آسیب شناسی های کبدی تنظیم کننده آن‌ها مانند التهاب و فیبروز، به شـــدت در ســـرطان کبد نقـــش دارند، هنوز این نقش در ســـرطان کبد به طور جامعی مورد مطالعه قرار نگرفته است. ۲-اسیدآمینه لوسین با زنجیره شـــاخه دار برای تنظیم متابولیسم کبد مهم است. ازآنجایی که گزارش شـــده است که ســـسترین به لوسین متصل می‌شود و خواص سیگنال دهی آن را تنظیم می‌کند؛ باید بررسی شود که چگونه این پروتئین در پاسخ‌های اسید آمینه متابولیســـم کبد نقش دارد. در نهایت، باید روش‌های دارویی بـــرای تنظیم مثبت بیان یا فعالیت‌های ســـســـترین بررسی شوند (۲۵).

## *References*:


1- Chen Y, T, Yu Z, et al. The functions and roles of sestrins in regulating human diseases. Cell Mol Biol Lett. 2022;27(1):2. Published 2022 Jan 3. doi:10.1186/s11658-021-00302-8

2 -Ho A, Cho CS, Namkoong S, Cho US, Lee JH. Biochemical Basis of Sestrin Physiological Activities. Trends Biochem Sci. 2016;41(7):621-632. doi:10.1016/j.tibs.2016.04.005

3- Qu J, Luo M, Zhang J, et al. A paradoxical role for sestrin 2 protein in tumor suppression and tumorigenesis. Cancer Cell Int. 2021;21(1):606. Published 2021 Nov 16. doi:10.1186/s12935-021-02317-9

4- Lee JH, Budanov AV, Karin M. Sestrins orchestrate cellular metabolism to attenuate aging. Cell Metab. 2013;18(6):792-801. doi:10.1016/j.cmet.2013.08.018

5- Kumar A, Dhiman D, Shaha C. Sestrins: Darkhorse in the regulation of mitochondrial health and metabolism. Mol Biol Rep. 2020;47(10):8049-8060. doi:10.1007/s11033-020-05769-w

6- Budanov AV, Karin M. p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling [published correction appears in Cell. 2009 Jan 23;136(2):378]. Cell. 2008;134(3):451-460. doi:10.1016/j.cell.2008.06.028

7- Shim YS, Lee S, Park HW, Park SR. Sestrin2 Mediates IL-4-induced IgE Class Switching by Enhancing Germline ε Transcription in B Cells. Immune Netw. 2020;20(2):e19. Published 2020 Jan 20. doi:10.4110/in.2020.20.e19

8- Kang Y, Chen C, Hu X, et al. Sestrin2 is involved in asthma: a case-control study. Allergy Asthma Clin Immunol. 2019;15:46. Published 2019 Aug 14. doi:10.1186/s13223-019-0360-3

9- Choi SH, Hong HK, Cho YB, Lee WY, Yoo HY. Identification of Sestrin3 Involved in the In vitro Resistance of Colorectal Cancer Cells to Irinotecan. PLoS One. 2015;10(5):e0126830. Published 2015 May 14. doi:10.1371/journal.pone.0126830

10- Budanov AV, Sablina AA, Feinstein E, Koonin EV, Chumakov PM. Regeneration of peroxiredoxins by p53-regulated sestrins, homologs of bacterial AhpD. Science. 2004;304(5670):596-600. doi:10.1126/science.1095569

11- Budanov AV, Karin M. p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling [published correction appears in Cell. 2009 Jan 23;136(2):378]. Cell. 2008;134(3):451-460. doi:10.1016/j.cell.2008.06.028

12- Kim H, An S, Ro SH, et al. Janus-faced Sestrin2 controls ROS and mTOR signalling through two separate functional domains. Nat Commun. 2015;6:10025. Published 2015 Nov 27. doi:10.1038/ncomms10025

13- Dokudovskaya S, Rout MP. SEA you later alli-GATOR--a dynamic regulator of the TORC1 stress response pathway. J Cell Sci. 2015;128(12):2219-2228. doi:10.1242/jcs.168922

14- Kimball SR, Gordon BS, Moyer JE, Dennis MD, Jefferson LS. Leucine induced dephosphorylation of Sestrin2 promotes mTORC1 activation. Cell Signal. 2016;28(8):896-906. doi:10.1016/j.cellsig.2016.03.008

15- Huang J, Dibble CC, Matsuzaki M, Manning BD. The TSC1-TSC2 complex is required for proper activation of mTOR complex 2. Mol Cell Biol. 2008;28(12):4104-4115. doi:10.1128/MCB.00289-08

16- Pasha M, Eid AH, Eid AA, Gorin Y, Munusamy S. Sestrin2 as a Novel Biomarker and Therapeutic Target for Various Diseases. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:3296294. doi:10.1155/2017/3296294

17- Wang LX, Zhu XM, Yao YM. Sestrin2: Its Potential Role and Regulatory Mechanism in Host Immune Response in Diseases. Front Immunol. 2019;10:2797. Published 2019 Dec 4. doi:10.3389/fimmu.2019.02797

18- Zhu G, Xu P, Guo S, et al. Metastatic Melanoma Cells Rely on Sestrin2 to Acquire Anoikis Resistance via Detoxifying Intracellular ROS. J Invest Dermatol. 2020;140(3):666-675.e2. doi:10.1016/j.jid.2019.07.720

19- Chen KB, Xuan Y, Shi WJ, Chi F, Xing R, Zeng YC. Sestrin2 expression is a favorable prognostic factor in patients with non-small cell lung cancer. Am J Transl Res. 2016;8(4):1903-1909. Published 2016 Apr 15.

20- Lin LT, Liu SY, Leu JD, et al. Arsenic trioxide-mediated suppression of miR-182-5p is associated with potent anti-oxidant effects through up-regulation of SESN2. Oncotarget. 2018;9(22):16028-16042. Published 2018 Mar 23. doi:10.18632/oncotarget.24678

21- Xia J, Zeng W, Xia Y, et al. Cold atmospheric plasma induces apoptosis of melanoma cells via Sestrin2-mediated nitric oxide synthase signaling. J Biophotonics. 2019;12(1):e201800046. doi:10.1002/jbio.201800046

22- Guo Y, Zhu H, Weng M, Zhang H, Wang C, Sun L. CC-223, NSC781406, and BGT226 Exerts a Cytotoxic Effect Against Pancreatic Cancer Cells via mTOR Signaling. Front Pharmacol. 2020;11:580407. Published 2020 Nov 11. doi:10.3389/fphar.2020.580407

23- Ben-Sahra I, Dirat B, Laurent K, et al. Sestrin2 integrates Akt and mTOR signaling to protect cells against energetic stress-induced death. Cell Death Differ. 2013;20(4):611-619. doi:10.1038/cdd.2012.157

PDF Compressor Free Version

24- Byun JK, Choi YK, Kim JH, et al. A Positive Feedback Loop between Sestrin2 and mTORC2 Is Required for the Survival of Glutamine-Depleted Lung Cancer Cells. Cell Rep. 2017;20(3):586-599. doi:10.1016/j.celrep.2017.06.066

25- Kim M, Kowalsky AH, Lee JH. Sestrins in Physiological Stress Responses. Annu Rev Physiol. 2021;83:381-403. doi:10.1146/annurev-physiol-031620-092317

26- Sujkowski A, Wessells R. Exercise and Sestrin Mediate Speed and Lysosomal Activity in Drosophila by Partially Overlapping Mechanisms. Cells. 2021;10(9):2479. Published 2021 Sep 19. doi:10.3390/cells10092479

27- Kim M, Sujkowski A, Namkoong S, et al. Sestrins are evolutionarily conserved mediators of exercise benefits. Nat Commun. 2020;11(1):190. Published 2020 Jan 13. doi:10.1038/s41467-019-13442-5

28- Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. Genes Dev. 2004;18(16):1926-1945. doi:10.1101/gad.1212704

29- Wullschleger S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. Cell. 2006;124(3):471-484. doi:10.1016/j.cell.2006.01.016

30- Kapahi P, Zid B. TOR pathway: linking nutrient sensing to life span. Sci Aging Knowledge Environ. 2004;2004(36):PE34. Published 2004 Sep 8. doi:10.1126/sageke.2004.36.pe34

31- Lee JH, Budanov AV, Park EJ, et al. Sestrin as a feedback inhibitor of TOR that prevents age-related pathologies. Science. 2010;327(5970):1223-1228. doi:10.1126/science.1182228

32- Greer EL, Brunet A. FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression. Oncogene. 2005;24(50):7410-7425. doi:10.1038/sj.onc.1209086

33- Yen WL, Klionsky DJ. How to live long and prosper: autophagy, mitochondria, and aging. Physiology (Bethesda). 2008;23:248-262. doi:10.1152/physiol.00013.2008

34- Singh R, Kaushik S, Wang Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism. Nature. 2009;458(7242):1131-1135. doi:10.1038/nature07976

35- Segalés J, Perdiguero E, Serrano AL, et al. Sestrin prevents atrophy of disused and aging muscles by integrating anabolic and catabolic signals. Nat Commun. 2020;11(1):189. Published 2020 Jan 13. doi:10.1038/s41467-019-13832-9

36- Egerman MA, Glass DJ. Signaling pathways controlling skeletal muscle mass. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2014;49(1):59-68. doi:10.3109/10409238.2013.857291

37- Lee JH, Budanov AV, Karin M. Sestrins orchestrate cellular metabolism to attenuate aging. Cell Metab. 2013;18(6):792-801. doi:10.1016/j.cmet.2013.08.018

38- Peeters H, Debeer P, Bairoch A, et al. PA26 is a candidate gene for heterotaxia in humans: identification of a novel PA26-related gene family in human and mouse. Hum Genet. 2003;112(5-6):573-580. doi:10.1007/s00439-003-0917-5

39- Budanov AV, Karin M. p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling [published correction appears in Cell. 2009 Jan 23;136(2):378]. Cell. 2008;134(3):451-460. doi:10.1016/j.cell.2008.06.028

40- Sun W, Wang Y, Zheng Y, Quan N. The Emerging Role of Sestrin2 in Cell Metabolism, and Cardiovascular and Age-Related Diseases. Aging Dis. 2020;11(1):154-163. Published 2020 Feb 1. doi:10.14336/AD.2019.0320

41- Lee JH, Budanov AV, Park EJ, et al. Sestrin as a feedback inhibitor of TOR that prevents age-related pathologies. Science. 2010;327(5970):1223-1228. doi:10.1126/science.1182228

42- Chen YR, Zweier JL. Cardiac mitochondria and reactive oxygen species generation. Circ Res. 2014;114(3):524-537. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.300559

43- Quan N, Sun W, Wang L, et al. Sestrin2 prevents age-related intolerance to ischemia and reperfusion injury by modulating substrate metabolism. FASEB J. 2017;31(9):4153-4167. doi:10.1096/fj.201700063R

44- Li R, Huang Y, Semple I, Kim M, Zhang Z, Lee JH. Cardioprotective roles of sestrin 1 and sestrin 2 against doxorubicin cardiotoxicity. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019;317(1):H39-H48. doi:10.1152/ajpheart.00008.2019

45- Ghigo A, Li M, Hirsch E. New signal transduction paradigms in anthracycline-induced cardiotoxicity. Biochim Biophys Acta. 2016;1863(7 Pt B):1916-1925. doi:10.1016/j.bbamcr.2016.01.021

46- Morrison A, Chen L, Wang J, et al. Sestrin2 promotes LKB1-mediated AMPK activation in the ischemic heart. FASEB J. 2015;29(2):408-417. doi:10.1096/fj.14-258814

47- Wang S, Song P, Zou MH. Inhibition of AMP-activated protein kinase α (AMPKα) by doxorubicin accentuates genotoxic stress and cell death in mouse embryonic fibroblasts and cardiomyocytes: role of p53 and SIRT1. J Biol Chem. 2012;287(11):8001-8012. doi:10.1074/jbc.M111.315812

48- Budanov AV, Shoshani T, Faerman A, et al. Identification of a novel stress-responsive gene Hi95 involved in regulation of cell viability. Oncogene. 2002;21(39):6017-6031. doi:10.1038/sj.onc.1205877

49- Fang Z, Kim HG, Huang M, et al. Sestrin Proteins Protect Against Lipotoxicity-Induced Oxidative Stress in the Liver via Suppression of C-Jun N-Terminal Kinases. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2021;12(3):921-942. doi:10.1016/j.jcmgh.2021.04.015

50- Fang Z, Kim HG, Huang M, et al. Sestrin Proteins Protect Against Lipotoxicity-Induced Oxidative Stress in the Liver via Suppression of C-Jun N-Terminal Kinases. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2021;12(3):921-942. doi:10.1016/j.jcmgh.2021.04.015

51- Fang C, Yang Z, Shi L, et al. Circulating Sestrin Levels Are Increased in Hypertension Patients. Dis Markers. 2020;2020:3787295. Published 2020 Jun 12. doi:10.1155/2020/3787295

52- Sanz B, Rezola-Pardo C, Arrieta H, et al. Serum Sestrin-1 Concentration Is Higher in Frail than Non-Frail Older People Living in Nursing Homes. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(3):1079. Published 2022 Jan 19. doi:10.3390/ijerph19031079

53- ELISA Kit for Sestrin 1 (SESN1) | SEF877Hu | Homo sapiens (Human) CLOUD-CLONE CORP. (CCC). www.cloud-clone.com. Accessed May 31, 2022. http://www.cloud-clone.com/products/SEF877Hu.html

54- SESN2 elisa kit | Human Sestrin-2 ELISA Kit-NP_113647.1. www.mybiosource.com. Accessed May 31, 2022. https://www.mybiosource.com/sesn2-human-elisa-kits/sestrin-2/760249

PDF Compressor Free Version

# ارزیابی مؤلفه‌های تست‌های ژنتیکی

● دکتر شهرام نعمتی
دکترای علوم آزمایشگاهی، دکترای تخصصی (PhD) ژنتیک پزشکی

❑ **خلاصه**

تست‌های ژنتیکی به جهت یافتن تغییرات در سطح ژنوم مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای دستیابی به این اطلاعات روش‌های مختلفی طراحی شده است که تغییرات فوق را در سطح کروموزوم، ژن و یا حتی پروتئین مورد مطالعه قرار می‌دهند. در همین ارتباط در سال ۲۰۰۰ به مدت چهار سال پروژه‌ای به نام ACCE در مرکز مبارزه و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) با هدف ارزیابی اطلاعات به دست آمده از آزمایش‌ها مبتنی بر DNA راه اندازی گردید. در این مطالعه ارزش داده‌ای حاصل از تست ژنتیکی در چهار حوزه مشتمل بر (Analytic validity)، اعتبار سنجی بالینی (Clinical validity)، کاربردپذیری بالینی (Clinical utility) و جنبه‌های اخلاقی، قانونی و اجتماعی (Ethical, legal & social implication) مورد بررسی قرار گرفته شده است. در این مرور سعی شده است تا با توضیح دقیق مفاهیم فوق به نقش و اهمیت شناخت کافی از اجزای تست‌های ژنتیکی در اثر بخشی آن و همچنین متغیرهایی که بایستی به هنگام انتخاب و تفسیر تست ژنتیکی در نظر داشت، تاکید گردد.

**کلمات کلیدی:** تست‌های ژنتیکی، اعتبار سنجی روش آزمایش، اعتبار سنجی بالینی آزمایش، کاربرد سنجی بالینی آزمایش

## ❑ ۱. تست ژنتیکی

### ۱-۱. تعریف

بر اساس تعریف NIH[1] تست ژنتیکی یک آزمایش پزشکی است که به جهت تعیین تغییرات درکروموزم، ژن و یا پروتئین انجام می‌گردد. نتیجه این دست از آزمایش‌ها موجب تأیید و یا رد بیماری ژنتیکی شده و همچنین احتمال ابتلا و انتقال بیماری ژنتیکی را در فرد تعیین می‌نماید. روش‌های متفاوتی برای انجام تست‌های ژنتیکی وجود دارد که به طور کلی در سه گروه تقسیم می‌شوند.

۱- تست‌های ژنتیک مولکولی که تغییرات و جهش‌ها را که می‌توانند موجب ایجاد بیماری شوند را در ژن‌ها مورد بررسی قرارمی‌دهند.

۲- تست‌های ژنتیکی کروموزومی که طی آن تغییراتی که در سطح کروموزوم می‌تواند منجر به بیماری شود را مورد بررسی قرار می‌دهند.

1- National Institute of Health

PDF Compressor Free Version

۳- تســت‌های ژنتیکی بیوشیمیایی که طی آن تغییرات کمی و یا کیفی در ســطح پروتئین، به جهت ارزیابی جهش در سطح DNA، انجام می‌گردد.

می‌توان انتظار داشــت که در آینده تعریف این دست از تست‌ها تغییر نموده و به کلیه اقداماتی پزشکی اطلاق شود که به واسطه آن بتوان تغییرات منتج به بیماری را در سطح ژنوم تأیید یا رد نمود.

### ۱-۲. انواع تست‌های ژنتیکی

از آنجایی‌که نمی‌توان تنها به واسطه یک نوع تست تمامی تغییرات ژنتیکی را شناســایی نمود، تنــوع زیادی در انواع تست‌های ژنتیکی ایجاد شــده تا بر اساس شرایط بیماری، پزشــکی و خانوادگی فرد بتوان رویکرد مناســب را به کار بست.

#### ۱-۲-۱. تست‌های تک ژنی

در این حالت تنها یک ژن به جهت تشــخیص شــرایط موجود در فــرد مورد مطالعه[2] و یا افــراد خانواده وی مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. مانند آنمی ســلول‌های داسی شکل و یا دیستروفی عضلانی دوشن.

#### ۱-۲-۲. تست‌های پانلی

در بیماری‌هایی که نقص در عملکرد چندین ژن در بیماریزایی آن‌ها شــناخته شده به جهت سهولت، سرعت بالا و قیمت تمام شــده پایین، پانل‌هایی طراحی شده است تا به واسطه آن بتوان بــه طور همزمان جهش‌ها را در چندیــن ژن مورد مطالعه قرار داد. از این نوع تســت‌ها می‌توان به پانل‌های تشخیصی سرطان ریه، کولورکتال، سینه و همچنین اشکال تک ژنی بیماری التهابی دستگاه گوارش با شروع زود هنگام[3] اشاره نمود.

#### ۱-۲-۳. تست‌های ژنتیکی با گستره بالا[4]

این گروه به دو بخش اصلی تقسیم می‌شوند:

**۱- ۲-۳-۱. تعیین توالی اگزوم:** در این حالت تمامی اگزون‌های موجود در ژنوم و یا آن بخشــی که در ارتباط با ایجاد بیماری‌ها شناخته شده‌اند مورد بررسی قرار می‌گیرند.

**۱-۲-۳-۲. تعیین توالی کل ژنوم:** در این حالت کل ژنوم فرد که شــامل مناطق کــد کننده و به ظاهر تنظیمی (غیــر کد کننده) می‌باشــد مورد بررســی قــرار می‌گیرد. معمولاً از این نوع تســت در مواقعی که اطلاعات محدودی در خصــوص نقش عناصر ژنتیکــی در ایجاد بیماری وجود داشــته و به منظور شناســایی آن‌ها انجام می‌پذیرد. برای مثال اختلالات رشــدی[5] در ماه‌ها و سال‌های ابتدایی تولد را می‌توان در این گروه قرار داد.

#### ۱-۲-۳-۳. سایر تست‌ها

همانطور که در تعریف تست ژنتیکی نیز به آن اشاره شد، تست‌های ژنتیکی می‌تواند در سطح کروموزوم (کاریوتایپ) پروتئیــن و یا از طریق ارزیابی بیــان ژن انجام گردد. موارد اخیــر نقش مهمی در حوزه‌های تحقیقاتی (بررســی اثرات جهــش از طریق مطالعــات عملکــردی[6]) و بالینی (تعیین اســتراتژی‌های درمانی بر اســاس بیان پروتئین‌های خاص در ســرطان‌ها) ایفا می‌نمایند. برای مثال صرف وجود یک واریانت، تغییر در نوکلئوتید، به تنهایی بیانگر رخداد جهشی کــه بتواند بر روی عملکرد ژن اثر بگــذارد، نخواهد بود. لذا به جهت ارزیابی اهمیت این دست از تغییرات در صورتیکه قبلاً نیز مورد مشابه ای گزارش نشده باشد، انجام مطالعات عملکردی است. در این دســت از مطالعات آثار تغییرات را مثلاً در ســطح سلول مورد بررســی قرار می‌دهند. به طور مثال در صورتیکه واریانت در یک گیرنده در ســطح سلول گزارش شود، اثرات آن را از طریق تحریک گیرنده با لیگاند مرتبط و بررســی فعالیت مســیرهای پایین دستی گیرنده انجام می‌دهند. اگر فعالیت مسیرهای پایین دستی طبیعی

---

2- Proband

3- Very Early Onset- Inflammatory Bowel Disease (VEO-IBD)

4- Large-Scale genetic or genomic testings

5- Developmental delay

6- Functional Studies

PDF Compressor Free Version

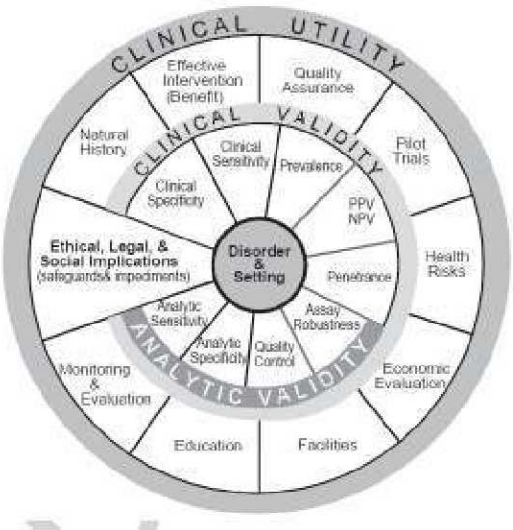
بود می‌توان چنین پنداشت که تغییر فوق با اثر پاتولوژیکی همراه نبوده است.

از طرف دیگر ارزیابی بیان ژن‌ها و اســتفاده آن در درمان اساس پزشکی فردی را تشکیل می‌دهد. برای مثال افزایش بیان پروتئین Her2/neu که در حقیقت یک گیرنده فاکتور رشــد اپیدرمال بوده در افزایش میزان تکثیر ســلول نقش مهمی داشــته ودر سرطان سینه اندکسی به جهت استفاده از داروی هرسپتین[7]، منوکلونال آنتی بادی، می‌باشد.

### ۱-۳. ارزیابی معیارهای انتخاب تست‌های ژنتیکی

قابلیت تســت‌های ژنتیکی در ارائه اطلاعات صحیح و به تبــع آن تأثیر گذار در روند بیماری بــه عوامل متعددی از قبیل نوع تست، چهارچوب مطالعه (تست تشخیصی، تست غربالگــری نوزادن، غربالگری حین بــارداری و یا غربالگری خانوادگــی) نــوع بیماری (تــک ژنی، چند ژنــی)، عوامل اپیدمیولوژیکی همچون شــیوع بیماری و سایر موارد دیگر بســتگی دارد. به همین جهت قبل از انتخاب تست ژنتیکی بایســتی معیارهای تعیین کننده توانمندی و قابلیت تست مورد ارزیابی قرار گیرد، تا بر اســاس آن به کار گرفته شود. در همین ارتباط از ســال ۲۰۰۰ تــا ۲۰۰۴ مرکز کنترل و پیشــگیری[8] از بیماری ها پروژه ای به نام ACCE با هدف ارزیابــی اطلاعات به دســت آمده از تســت‌های مبتنی بر DNA انجــام داد که از آن می‌توان بــه عنوان مدلی برای ارزیابی سایر تست‌ها ژنتیکی استفاده نمود.

حروف تشکیل دهنده ACCE در حقیقت مخفف واژه‌های تکنیکی مشــتمل بر اعتبــار روش (AnalyticValidity)، اعتبار ســنجی بالینی (Clinical validity)، فواید بالینی (Clinical utility) و جنبه‌های اخلاقی، قانونی و اجتماعی (Ethical, legal& social implication) تست می‌باشد که به جهت ارزیابی تســت، مورد استفاده قرار می‌گیرند که در ادامه با جزئیات بیشتر به آن خواهیم پرداخت.




**شکل ۱. فرآیند ارزیابی ACCE در قالب ۵ جز آن در شکل نشان داده شده است.**

### ۱-۳-۱. اعتبار روش آزمایش[9]

توانمندی و قابلیت تست ژنتیکی به جهت تعیین صحیح ژنوتیــپ مورد بررســی، اعتبار روش را تعریــف می‌نماید. همانطوری که در شــکل ۱ می‌توان مشاهده نمود چهار جز اصلی در تعیین میزان اعتبار روش شامل:

۱- حساســیت[10] که در حقیقت مبیــن قابلیت روش به جهت یافتن ژنوتیپ مورد نظر می‌باشد.

۲-اختصاصیت[11] قابلیت تســت به جهت تعیین مواردی است که حاوی واریانت و یا جهش مورد جستجو نباشند.

۳- فرآیند کنترل کیفیت به جهت ارزیابی نتایج و کسب اطمینان از صحت آن انجام می‌گیرد.

۴- ثبات روش[12]مرتبط بــا متغیرهای داخلی (قبل و در حین آزمایــش) که می‌تواند بر روی نتایــج تأثیر بگذارد و بایستی شناخته شوند.

7- Herceptin
8- Center for Disease Control and Prevention
9- Analytic validity
10- Sensitivity
11- Specificity
12- Robustness

PDF Compressor Free Version

### ۱-۳-۲. اعتبار بالینی[۱۳]

قابلیت تست که بتوان به وسیله آن شرایط بالینی مورد نظر را تعیین و یا پیشگویی نمود، اعتبار بالینی گفته می‌شود. به عبارت دیگر به چه میزان ژنوتیپ تعیین شده با فنوتیپ فرد مطابقت داشته که به نوبه خود در ارتباط با میزان همراهی ژنوتیپ با فنوتیپ و همچنین مناسب بودن روش آزمایش خواهد بود. این شاخص برای تست‌های تشخیصی به خوبی قابل استفاده می‌باشد ولی برای تست‌های که به جهت بررسی احتمال وقوع بیماری در آینده انجام می‌شوند[۱۴] به دلایلی (از جمله نفوذ ژن) با چالش‌هایی همراه خواهد بود که در ادامه به آن اشاره می‌شود. اعتبار بالینی یک تست ژنتیکی در بستر بخش‌های ذیل مورد ارزیابی قرار می‌گیرد (شکل).

#### ❑ ۱- حساسیت بالینی[۱۵]

قابلیت روش در شناسایی افرادی است که با ژنوتیپ مورد نظر (حاوی واریانت و یا موتاسیون مورد جستجو)، یا فنوتیپ مربوطه را داشته و یا در آینده خواهند داشت. به عبارت دیگر توانمندی روش ژنتیکی در شناسایی افراد با صفت (بیماری) خاص از طریق شناسایی ژنوتیپ مربوطه خواهد بود. نکته قابل توجه اینکه در بسیاری از تست‌های ژنتیک میزان حساسیت بالینی به دلیل فراوانی متفاوت آلل[۱۶] که خود می‌تواند به دلیل ساختار قومیت جمعیت آن منطقه باشد، تقلیل یابد. در این حالت علیرغم آنکه حساسیت روش برای هدف (ژن) مورد بررسی می‌تواند بالا باشد، ولی حساسیت بالینی آن پایین خواهد بود. که البته بایستی در تفسیر تست مد نظر قرارداده شود.

#### ❑ ۲- اختصاصیت بالینی[۱۷]

قابلیت روش در شناسایی افرادی با ژنوتیپ منفی (از نظر واریانت و یا موتاسیون مورد بررسی) که فنوتیپ مورد مطالعه را نداشته و در آینده نیز از خود بروز ندهند.

#### ❑ ۳- ارزش پیشگویی کنندگی مثبت[۱۸] و منفی[۱۹]

ارزش پیشگویی کننده تست‌ها از اجزای مهم‌تر اعتبار بالینی تست می‌باشد. که به واسطه آن پزشک می‌تواند به چه میزان بر اساس جواب اولیه تست وجود بیماری را تأیید (PPV) و یا رد (NPV) نماید. در مواردی که حساسیت روش انجام تست و نفوذ[۲۰] ژن (عنوان بعدی) بالا باشد ارزش پیشگویی کنندگی تست‌ها نیز بالا خواهد بود. از طرف دیگرفراوانی بیماری و نفوذ ژن اثرات مهمی بر روی ارزش پیشگویی کنندگی مثبت و اختصاصیت بالینی خواهد داشت. این مسئله حداقل در بخشی به این علت است که در مواردی که میزان اشتباهات مراحل انجام تست پایین باشد این دست از خطا در بیماری هایی که فروانی پایینی دارند موجب انحراف قابل توجهی در ارزش پیشگویی کنندگی مثبت تست و اختصاصیت بالینی گردد. از طرف دیگر همچنان که قبلاً نیز به آن اشاره شد در مواردی که آلل فرکانسی ژن مورد بررسی در جمعیت مورد مطالعه پایین باشد، به دلیل حساسیت پایین روش در شناسایی ژنوتیپ مورد نظر، ارزش پیشگویی کنندگی منفی تست در آن جمعیت و قوم پایین خواهد بود. در چنین مواردی

---

13- Clinical validity
14- Predictive tests
15- Clinical sensitivity
16- Allele frequency
17- Clinical specificity
18- Positive predictive value (PPV).
19- Negative predictive value (NPV).
20- Penetrance

PDF Compressor Free Version

می‌توان با تغییر نوع تست مثلاً از روش‌های محدود به یک ژن به روش‌های بررسی همزمان چند ژن (تست‌های پانلی) و یا حتی روش‌های تعیین توالی نسل جدید[21] به جهت ارزیابی وجود جهش‌های احتمالی در سطح اگزون ها و یا کل ژنوم، حساسیت روش را بالا برد. هر چند در این دست از روش‌ها نیز در مواردی محدودیت‌های در تفسیر و اهمیت واریانت گزارش شده به ویژه در خصوص بیماری های نادر وجود خواهد داشت که در صورت امکان از طریق مطالعات عملکردی[22] بایستی بدان پاسخ داد.

همچنین می‌توان انتظار داشت در صورتی که در پاتوژنز بیماری جهش‌های مختلف در یک ژن[23] و یا ژن‌های مختلف وجود داشته باشد نیز اختصاصیت بالینی روش آزمایشگاهی، کاهش یابد. لذا لازم است در طراحی روش‌های آزمایشگاهی اطلاعات بالینی حاصل از کارآزمایی های بالینی و یافته‌های مولکولی مرتبط با بیماری مد نظر قرار گیرد.

### ❑ ۴- نفوذ[24]

بنابه تعریف نفوذ یک صفت[25] برای یک ژنوتیپ معین، احتمال بروز آن صفت (فنوتیپ) در فرد حامل آن ژنوتیپ می‌باشد. همانطور که پیش‌تر به آن نیز اشاره شد در نظر گرفتن میزان نفوذ ژن در تفسیر و ارزیابی تست به جهت استفاده در انواع مطالعات بالینی[26] بسیار ضروری می‌باشد.

### ❑ ۵- شیوع [27]

به فراوانی بیماری در جمعیت مورد مطالعه اطلاق می‌شود.

میزان فراوانی یک ژنوتیپ در جمعیت رابطه معکوس با میزان اختصاصیت بالینی تست دارد. که همانطوریکه پیش‌تر به آن اشاره شد می‌تواند با ناهمگنی آللی و لوکوسی در ارتباط باشد.

علاوه بر متغیرهایی که در بالا به آن اشاره شد و بایستی به هنگام ارزیابی اعتبار بالینی تست در نظر گرفته شود، عوامل محیطی و ساختار ژنتیک انسانی که می‌تواند بالقوه حاوی ژن‌های تنظیم کننده[28] باشد می‌تواند بر روی اعتبار بالینی (به خصوص از طریق اثر بر نفوذ ژن) تست تأثیر بگذارد. انجام کارآزمایی های بالینی (موردی-شاهدی[29]) می‌تواند در رفع ابهامات مرتبط مؤثر واقع شوند.

لذا بایستی توجه داشت که در اعتبار سنجی بالینی یک تست ژنتیکی، جمعیت مورد مطالعه (آیا تست بر روی جمعیت نرمال انجام می‌گیرد و یا بر روی خانوادهایی که بیماری با فراوانی بالا در آن‌ها گزارش شده است)، نوع تست آزمایشگاهی مورد استفاده (آیا تست محدود به یک، چند و یا کل ژن‌ها می‌باشد) و نوع تظاهرات بیماری (چه آن دسته که در ظاهر قابل رویت باشد و یا نیز به انجام اقدام تشخیصی تکمیلی داشته باشد) که مبنای تشخیص بیماری قرار می‌گیرد، بسیار مهم و ارزشمند خواهد بود.

### ۱-۳-۳. کاربردپذیری بالینی[30]

کاربرد پذیری یک تست ژنتیکی به دنبال ارزیابی کلیه عناصر و عواملی است که بر استفاده آن در بالین تاثیرگذار می‌باشد. به خصوص تأثیر انجام تست بر روی نتیجه نهایی

21- Next generation sequencing(NGS)
22- Functional studies
23- Allelic heterogeneity
24- Penetration
25- Character
26- Clinical setting
27- Prevalence
28- Modifier genes
29- Case-control
30- Clinical utility

PDF Compressor Free Version

درمان[31] (چه مثبت و یا منفی) مورد بررسی قرار می‌گیرد. بنابراین در این بخش تمامی جنبه‌های استفاده از تست امکان سنجی می‌گردد. آیا انجام تست نتیجه مثبتی در روند درمان ایجاد خواهد نمود؟ چه مشکلاتی ممکن است بر فرد به دنبال داشته باشد؟ آیا پس از معین شدن نتیجه امکان درمانی اختصاصی مناسب فراهم می‌باشد؟ برای مثال هنوز در مورد کاربرد درمانی تست‌های فاکتور انعقادی ۲ و ۵ (Factor v Leiden&Prothrombin) در خانم‌های بارداری که مکرراً سقط جنین داشته و ناقلین جهش در ژن‌های فوق می‌باشند، قطعیتی وجود ندارد، هر چند اعتبار روش آزمایشگاهی و اعتبار بالینی تست‌های فوق قابل قبول می‌باشد. آیا امکان ارائه خدمات درمانی (در صورت موجود بودن) چه به لحاظ مکان‌های ارائه دهنده خدمت و یا در دسترس بودن داروی فرضی وجود دارد؟ آیا تبعات اجتماعی و اقتصادی انجام تست ارزیابی شده است؟

همچون متغیرهایی که در بالا بدان‌ها اشاره شد و بر روی اعتبار بالینی یک تست ژنتیکی تأثیر می‌گذارند، عواملی همچون نوع جمعیت مورد مطالعه، تست‌های مورد استفاده و امکان درمانی مناسب بر روی کاربردپذیری تست ژنتیکی مؤثر خواهد بود. برای مثال کاربرد پذیری تست ژنتیکی BRCA در خانواده‌هایی که بیماری در آن‌ها از الگوی توارثی غالب تبعیت می‌کند و از تراکم بالایی نیز برخوردار می‌باشد، قابل قبول بوده چرا که پس از تشخیص جهش در فردی که یکی از اعضای نزدیک به بیمار در این خانواده می‌باشد، ارائه اقدامات پیشگیری کننده همچون برداشت دو طرفه سینه و تخمدان می‌تواند نتایج مهم درمانی برای فرد به دنبال داشته باشد. در حالیکه انجام این تست به عنوان یک تست غربالگری در جمعیت نرمال با فراوانی آللی پایین جهش، به هیچ عنوان کاربرد پذیری بالینی قابل قبول را به دنبال نخواهد داشت.

### ۱-۳-۴. مسائل اخلاقی، قانونی و اجتماعی[32]

علاوه بر نکاتی که در بالا به جهت ارزیابی تست ژنتیکی بدان اشاره شد، اثرات انجام این دست از تست‌ها در ابعاد اخلاقی، قانونی و اجتماعی نیز مورد بررسی و مطالعه قرار می‌گیرد. از جمله مهمترین نکاتی که بایستی به هنگام انجام تست‌های ژنتیکی در نظر داشت می‌توان به موارد ذیل اشاره نمود:

۱- نگرانی‌های که در فرد و یا وابستگان نزدیک وی که مورد بررسی قرار می‌گیرد، ایجاد می‌گردد. به خصوص زمانی‌که نفوذ ژن کامل نبوده و تعیین قطعی بروز بیماری در زمانی مشخص ممکن نباشد. این نگرانی زمانی بیشتر می‌گردد که هنوز درمان و یا حتی اقدام پیشگیری کننده موثری برای آن تعیین نشده باشد.

۲- بازتاب منفی اجتماعی که می‌تواند محدویت های جدی همچون مشکلات مرتبط باسازمان‌های بیمه گر[33] و یا انگ گذاری[34]که به واسطه یک تست ژنتیکی مثبت به لحاظ وجود بیماری وی احتمال رخداد آن در آینده، برای فرد ایجاد گردد.

## ❑ نتیجه گیری

تست‌های ژنتیک به منظور بررسی وضعیت سلامتی فرد در حال و یا آینده مورد استفاده قرار می‌گیرد. استفاده از این تست‌ها همچون شمشیر دو لبه‌ای است که از یک طرف می‌تواند در بسیاری از شرایط از جمله بیماری‌های نادر تک ژنی و سرطان‌ها مبنای اقدام درمانی قرار گیرد و از طرف دیگر می‌تواند آثار منفی همچون تشویش ذهنی، به خصوص در مواردی که درمان موثری برای بیماری و یا شرایط مورد بررسی وجود نداشته باشد و یا تست تنها وجود شرایط و یا

31- Health outcome
32- Ethical, Legal and Social implications
33- Insurance discrimination
34- Stigmatization

PDF Compressor Free Version

بیماری خاصی را در آینده پیش بینی نماید، انگ گذاری و محدود شدن ارائه خدمات اجتماعی را به دنبال داشته باشد. لذا لازم اســت به جهت انجام این تست ها اعتبار تست ژنتیکی که مشــتمل بر اعتبار روش انجام تست، اعتبار بالینی و کاربردپذیری آن در سطح بالین می‌باشد، مورد ارزیابی قــرار گرفته و در صورتیکه نتایج حاصل از این ارزیابی موید مفید بودن تســت باشد در مواقع لزوم آن هم پس از مشــاوره ژنتیکی و آگاه شــدن از مزایا و معایب انجام تست، مورد استفاده قرار گیرد.

## *References*:


*1- A model process for evaluating data on emerging genetic tests. In: Khoury M, Little J, Burke W (eds) Human genome epidemiology: a scientific foundation for using genetic information to improve health and prevent disease. Oxford University Press; 2003.*

*2- Burke W ZR. Moving beyond ACCE: an expanded framework for genetic test evaluation.A paper for the United Kingdom Genetic Testing Network. September 2007.*

*3- Burke W. Genetic tests: clinical validity and clinical utility. Curr Protoc Hum Genet. 2014 Apr 18-9,15,11: (81)24.*

*4- Scott D. Grosse P, 1 Lisa Kalman, PhD,2 Muin J. Khoury, MD, PhD. Evaluation of the Validity and Utility of Genetic Testing for Rare Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology. August 2010;686(115-31).*

*5- Wylie Burke MAA. Genetic risk in context: calculating the penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations. J Natl Cancer Inst 2002.Aug 94(16):1185-1187.*

*6- Jodi B Segal 1 DJB, Alejandro J Necochea, Ashkan Emadi, Lipika Samal, Lisa M Wilson, Matthew T Crim, Eric B Bass. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. JAMA. 2009 Jun 17;301(23):2472-2485.*

PDF Compressor Free Version

# بررسی پروفایل miRNA در انواع سرطان تیروئید

● دکتر رضا نکوئیان
استادیار، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران
nekouian.r@iums.ac.ir

● عطیه محمدی
دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

## ❑ چکیده

سرطان تیروئید که به عنوان رایج‌ترین سرطان در بین انواع سرطان‌های غدد درون ریز بدن شناخته می‌شود، شیوع رو به رشدی را طی چند دهه اخیر به همراه داشته است. از طرفی، تنها درصد کمی از موارد ابتلا با بدخیمی همراه بوده و اکثر آن‌ها جز تومورهای خوش خیم محسوب می‌شوند. لذا قدم اول جهت مدیریت صحیح این نوع سرطان، افتراق تومورهای بدخیم از خوش خیم و اتخاذ روش‌های درمانی متناسب با هر نوع از آن‌ها می‌باشد که امروزه تلاش می‌شود از نشانگرهای زیستی بدین منظور استفاده شود.

MicroRNA ها که جز تنظیم کننده‌های منفی بیان ژن در سطح پس از رونویسی محسوب می‌شوند، پروسه‌های سلولی مختلفی را از طریق هدف قرار دادن mRNA ها کنترل می‌کنند. این نوع مولکول‌های RNA غیر کد کننده در انواع مختلفی از سلول‌های سرطانی به صورت اختصاصی بیان می‌شوند که از بررسی تنظیم مثبت و یا منفی آن‌ها، می‌توان به عنوان ابزارهای پیش آگهی، تشخیصی و حتی درمانی استفاده کرد.

در این مقاله مروری، خلاصه‌ای از اطلاعات انواع microRNA ها در انواع مختلف سرطان‌های تیروئید جمع‌آوری شده است.

**کلمات کلیدی:** سرطان تیروئید، میکرو RNA، نشانگرهای زیستی سرطانی، تشخیص مولکولی

## ❑ مقدمه

سرطان تیروئید[1] به عنوان شایع‌ترین بدخیمی دستگاه درون ریز بدن[2] شناخته می‌شود به طوری که در ایران، ۷۶/۱% از انواع سرطان‌های غدد درون ریز را به خود اختصاص داده است [۱]. براساس گزارش‌ها، سرطان تیروئید در ایران هفتمین سرطان شایع در بین زنان و چهاردهمین سرطان شایع در بین مردان می‌باشد [۲] و به دلایل نامعلومی نرخ ابتلای زنان حدوداً دو برابر مردان بوده که از دلایل احتمالی آن می‌توان به هورمون‌هایی که در بدن زنان ترشح می‌شود، اشاره کرد [۳]. در سه دهه اخیر،

1- Thyroid Cancer
2- Endocrine System

PDF Compressor Free Version

شیوع ابتلا به سرطان تیروئید به حدود ۳ برابر رسیده است که این افزایش براساس جنسیت، سن و منطقه جغرافیایی متفاوت است [۴].

غده تیروئید شامل دو نوع اصلی سلول‌هاست: سلول‌های فولیکولی و سلول‌های پارافولیکولی (سلول‌های C). از نظر هیستولوژی، سرطان‌های تیروئید می‌توانند از هر کدام از این نوع سلول‌ها مشتق شوند که دانستن منشأ سلولی مهم است، زیرا در خوش خیم یا بدخیم بودن تومور تاثیرگذار است، به طوری که بیشتر بدخیمی‌ها از سلول‌های فولیکولی منشأ می‌گیرند. به طور کلی انواع بدخیمی‌های سرطان تیروئید به چهار گروه اصلی تقسیم می‌شوند: ۱) سرطان پاپیلاری تیروئید[۳] (PTC)، ۲) سرطان فولیکولار تیروئید[۴] (FTC)، ۳) سرطان آناپلاستیک تیروئید[۵] (ATC)، ۴) سرطان مدولاری تیروئید[۶] (MTC). از بین موارد فوق، PTC و FTC و ATC از سلول‌های فولیکولی و MTC از سلول‌های پارافولیکولی منشأ می‌گیرد [۵].

## ❑ MicroRNA (miRNAs)

حدود ۳۰ سال پیش هنگامی که microRNA ها برای اولین بار شناسایی شدند، در ابتدا تصور می‌شد که دسته‌ای از ژن‌های کدکننده پروتئین[۷] هستند در حالی که پژوهش‌های بعدی نشان داد که آن‌ها دسته‌ای از انواع RNA های غیر کد کننده[۸] می‌باشند که بعدها miRNA نام گرفتند [۶].

MicroRNA ها دارای طولی حدود ۲۴-۱۹ نوکلئوتید هستند و در تنظیم بیان ژن در سطح پس از رونویسی[۹] نقش دارند. تخمین زده می‌شود که microRNA ها در تنظیم حداقل نیمی از رونوشت‌های کد کننده پروتئین‌های انسانی نقش دارند [۷].

MicroRNA ها که به عنوان تنظیم گرهای منفی[۱۰] شناخته می‌شوند، مکمل نواحی خاصی از mRN[۱۱]های هدف می‌شوند که با آن‌ها هیبرید شده و باعث تجزیه آن‌ها می‌شوند و یا اینکه جلوی ترجمه را می‌گیرند. MicroRNA ها همچنین به عنوان ژن‌های سرکوبگر تومور[۱۲] و یا انکوژن[۱۳] نیز عمل می‌کنند [۸].

از ویژگی‌های microRNA ها اختصاصیت پروفایل بیانی آن‌ها است به طوری که دارای بیان اختصاصی در انواع مختلف سلول‌ها و بیماری‌ها هستند و به عنوان اثر انگشت اختصاصی[۱۴] در بافت‌های سالم و ناسالم عمل می‌کنند. به دلیل اختصاصیت بیان microRNAها در سرطان‌های مختلف، بسیاری از پژوهش‌ها microRNA ها را به عنوان بیونشانگرهای سرطانی[۱۵] معرفی کرده‌اند. ویژگی دوم منحصر به فرد miRNA ها، طول کوتاه آن‌ها است به طوری که

3- Papillary Thyroid Cancer
4- Follicular Thyroid Cancer
5- Anaplastic Thyroid Cancer
6- Medullary Thyroid Cancer
7- Protein-Coding Genes
8- non-coding RNAs
9- Post-transcriptional level
10- Negative Regulators
11- Messenger RNA
12- Tumor Suppressor Genes
13- Oncogenes
14- Specific fingerprint
15- Cancer biomarkers

PDF Compressor Free Version

عمومـاً از ۲۴ نوکلئوتیـد تجاوز نکـرده در نتیجه آن‌ها را در برابـر آنزیم‌هـای اندونوکلئولیتیک[16] مقاوم می‌سـازد. MicroRNA ها در نمونه‌های بیولوژیک متنوعی از جمله خون، سـرم، بافت‌های تازه[17] و بافت‌هـای فرمالین فیکس شده در پارافین[18] قابل شناسایی هستند [۱۱-۹].

اهمیـت microRNA هـا به دلیل شـرکت کردن در فرآیندهـای فیزیولوژیـک پایـه‌ای از جمله رشـد، تکثیر سـلولی، تمایز سلولی، متابولیسم و مرگ برنامه ریزی شده سلول (آپوپتوز) می‌باشـد [۱۲]. تحقیقات همچنین نشان داده‌اند که microRNA ها می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیسـتی[19] در حیطه‌هـای پیش آگهی[20] و تشـخیص[21] در بیماری‌هـای مختلفی از جمله انواع سـرطان‌ها، اختلالات عصب شـناختی[22]، بیماری‌های قلبـی عروقی و همچنین دیابت نوع ۲ استفاده شوند [۱۳].

**مراحل ساخت[23] یک miRNA بالغ (طبق شکل ۱):**

در ابتـدا، آنزیـم RNA Pol II ژن‌هـای miRNA ها را در هسـته سـلول رونویسـی[24] می‌کند و رونوشت اولیه miRNA[25] (Pri-miRNA) کـه یـک RNA بـزرگ با طول متغیر اسـت، ایجاد می‌شـود. سـپس Pri-miRNA توسـط آنزیـم Drosha (یـک اندونوکلئـاز هسـته‌ای) و یـک پروتئین متصل شـونده به RNA دو رشـته‌ای به نام DGCR8، بـه پیش سـاز miRNA[26] (Pre-miRNA) با طول ۸۰-۷۰ نوکلئوتید کوتـاه می‌گردد (که طی آن بخش سنجاق سـری[27] از پیش سـاز طویل و بلند جدا می‌شود). سـپس Pre-miRNA توسـط ناقل هسـته‌ای اختصاصی اکسـپورتین ۵[28] به سیتوپلاسـم صادر می‌گـردد و در آنجا تحت عمـل آنزیم Dicer (یک اندونوکلئاز سیتوپلاسـمی) و یـک پروتئین متصل شـونده به RNA دو رشـته‌ای به نـام TRBP قـرار می‌گیرد کـه موجب پردازش بیشـتر Pre-miRNA و تبدیـل آن بـه یک RNA دو رشـته‌ای می‌شـود. یکی از رشته‌ها، رشته راهنما[29] نامیده شده که در ادامه جهت تشکیل کمپلکس RISC[30] انتخاب و رشته دیگر، رشته مسـافر[31] نامیده شـده که تجزیه می‌گردد. کمپلکس RISC، حـاوی یک miRNA بالغ تک رشـته‌ای متصل به یک پروتئین چند دومینی به نام آرگونات اسـت که در ادامه به انتهـای ۳′ از ناحیه غیر قابل ترجمه شـونده[32] mRNA هدف متصل می‌شـود که این اتصال به دو شکل می‌تواند رخ دهد: حالت اول زمانی اسـت که مکمل بودن بین miRNA و mRNA هدف آن کاملاً صحیح باشـد که در این صورت mRNA هدف شکسـته و تجزیه می‌شود. حالت دوم زمانی اسـت که مکمل بودن نسبی باشد که در این صورت موجب مهار بیان mRNA هدف می‌شود (جلوی فرآیند ترجمه[33] را می‌گیرد) [۱۴].

16- Endo nucleolytic
17- Fresh Samples
18- Formalin-fixed paraffin embedded (FFPE) Samples
19- Biomarker
20- Prognosis
21- Diagnosis
22- Neurological Disorders
23- Biogenesis
24- Transcription
25- Primary miRNA
26- Precursor RNA
27- Hairpin
28- Exportin-5
29- Guide Strand
30- RNA Induced Silencing Complex
31- Passenger Strand
32- Untranslated Region (UTR)
33- Translation

PDF Compressor Free Version

## ❑ انواع microRNA های گزارش شده در انواع سرطان‌های تیروئید

پژوهش‌هـای زیـادی در حـال انجـام هسـتند که از microRNA هـا به عنوان ابزارهـای قدرتمندی در پیش آگهی، تشـخیص و درمان سـرطان‌های تیروئید استفاده می‌کنند. پروفایل بیانـی microRNA ها، تغییر پذیری[34] چشـم گیری را در بین انواع مختلف سرطان‌های تیروئیدی حتی آن‌هایی که از یک منشأ سلولی نشات گرفته‌اند، نشان می‌دهد. به عنـوان مثال نوع MTC که از سـلول‌های C منشـأ می‌گیرد، بیان microRNA کاملاً متفاوتی نسبت به آن‌هایی که از سلول‌های فولیکولار منشأ می‌گیرند، دارد [۱۵].

از آنجایـی کـه PTC فراوان‌تریـن نوع سـرطان‌های تیروئیدی محسـوب می‌شود، بیشـتر پژوهش‌ها در حیطه بررسـی پروفایل بیانی microRNA هـا، بر روی رده‌های سـلولی PTC و نمونه‌های بیماران آن انجام شـده اسـت [۱۶]. براسـاس مطالعه‌ای که در سـال ۲۰۱۶ انجام شده، نشـان داده اسـت که میزان بیـان miRNA 146-b در سرطان PTC تا ۲۸/۹ برابر افزایش یافته است [۱۷]. علاوه بر آن، پژوهش‌های بسیار دیگری نیز نشان داده‌اند که بیان miRNA 146-b در PTC دچار تنظیم مثبت[35] می‌شـود [۲۰-۱۸]. بررسـی‌های دیگـری ثابت کرده‌انـد که بیان miRNA 146-b در نمونه‌هایی که دچار متاسـتاز به گره لنفاوی[36] شده‌اند، به میزان زیادی افزایش یافته است [۲۱]. Acibucu و همکاران و Yip و همکاران نشان داده‌اند که بیان miRNA 221 و miRNA 222 در نمونه‌های PTC در مقایسه با نمونه‌های سالم تیروئیدی دچار تنظیم مثبت شده و همچنین همراه با افزایش ریسک عود تومور[37] همراه می‌باشـند. بنابراین، هر چه میزان بیان miRNA 146-b، miRNA 221 و miRNA 222 بیشتر باشد، ریسک عود مجدد تومور نیز بیشـتر می‌شـود. به علاوه این که ارتباط معنـاداری میان تنظیم مثبت این سـه نـوع miRNA و بدخیمی تومور[38] نیز مشاهده شده است [۲۲،۲۳].

در PTC بیـان miRNA 204 در مقایسـه با بافت‌های نرمال تیروئیـدی دچار تنظیـم منفی[39] می‌شـود [۱۶]. miRNA 204 کـه به عنوان miRNA سـرکوب کننده تومور شناسـایی می‌شـود، در سـرطان‌های کلیه، رحم و پستان نیز دچار تنظیم منفی می‌شود [۲۴،۲۵].

در مورد نوع FTC، ثابت شـده اسـت کـه میزان بیان miRNA 146-b، miRNA 221 و miRNA 222 (همانـنـد PTC) و miRNA 183 تنظیـم مثبـت و miRNA 199-b دچار تنظیم منفی می‌شود [۲۶].

ATC جز تومورهای بسـیار بدخیم محسـوب می‌شود. بررسـی پروفایل بیانی miRNA های مرتبط با آن نشـان می‌دهد که miRNA 30d، miRNA 125-b، miRNA 26-a و miRNA 30a-5p دچار تنظیم منفی می‌شـوند. همانند PTC و FTC، مطالعات نشـان داده‌انـد که در ATC نیز شاهد تنظیم مثبت بیان miRNA 222 هستیم [۲۷،۲۸].

ارتبـاط معناداری میان تنظیـم منفی miRNA 30a و miRNA 200 در ATC با افزایش بدخیمی تومور و میزان مرگ و میر دیده شده است [۲۹].

در مـورد بیماران مبتلا به MTC، Pennelli و همکاران

34- variability
35- Upregulated
36- Lymph node metastasis
37- Recurrence
38- Tumor aggression
39- Downregulation

PDF Compressor Free Version

نشـــان دادند که افزایش بیـــان miRNA 224 می‌تواند به عنوان یک نشانگر پیش آگهی دهنده مفید عمل کند [۳۰]. گروهی دیگر نشـــان دادند که میزان بیان miRNA 200b و miRNA 200c در بیمـــاران مبتـــلا به MTC که دچار متاستاز شـــدند، به طور چشـــم گیری دچار تنظیم منفی می‌شـــود [۳۱]. Hudson و همکاران گـــزارش کردند که میزان بیـــان miRNA 375 و miRNA 10-a در MTC دچار تنظیم مثبت می‌شوند [۳۲].

## ❑ microRNA ها به عنوان ابزارهای تشخیصی در سرطان تیروئید

ندول های تیروئیدی[40] شـــایع‌ترین بیمـــاری تیروئیدی هســـتند و تخمین زده می‌شود حدود ۵۰٪ جمعیت دارای ندول های تیروئیدی قابل تشخیص توسط اولتراسونوگرافی هستند. با این حال، تنها ۵٪ ندول های تیروئیدی بدخیم[41] هستند. بنابراین تشخیص ندول های خوش خیم[42] از بدخیم بسیار حائز اهمیت می‌باشد. روش‌های سنتی تشخیصی مانند نمونه برداری FNA[43] و آزمایش‌های سیتولوژیکی[44] همیشه در افتراق بین تومورهای خوش خیم و بدخیم به درســـتی عمل نمی‌کنند به طوری که تقریباً ۲۰٪ نتایج، نامشـــخص گزارش می‌شوند. بنابراین نیاز به روش‌های تشخیصی جدید که امکان تشـــخیص تومورهای خـــوش خیم از بدخیم را با اختصاصیت[45] و حساســـیت[46] بالایی گـــزارش کنند، وجود دارد که امروزه تلاش می‌شود که از microRNA ها بدین منظور استفاده شود [۳۳،۳۴].

Nikiforova و همـــکاران بررســـی پروفایـــل بیانـــی مجموعـــه‌ای از microRNA هـــا را پیشـــنهاد داده‌اند که شـــامل microRNA 146-b، microRNA 155، microRNA187، microRNA 197، microRNA 221، microRNA 222 و microRNA 224 می‌باشـــد. نویسندگان ادعا می‌کنند که اگر یکی از microRNA های انتخاب شده به اندازه دو برابر تنظیم مثبت شود، حساسیت تشخیص ســـرطان ۱۰۰٪ و اختصاصیت به ۹۴٪ می‌رسد و هنگامی که ســـه تا microRNA و یا بیشتر تنظیم مثبت شوند، حساســـیت تشخیص ســـرطان ۸۸٪ و اختصاصیت ۱۰۰٪ گزارش می‌شود [۳۵].

در نتیجـــه، امـــروزه ســـعی می‌شـــود کـــه از پتانســـیل بالای microRNA ها در زمینه‌های مختلف پیش آگهی، تشـــخیص و درمان بیماری‌ها از جمله ســـرطان تیروئید استفاده شود به طوری که از بررســـی مجموعه‌ای از آن‌ها بتوان با اختصاصیت و حساسیت بالایی به عنوان نشـــانگرهای زیستی سرطانی بهره برد که به عنوان ابزارهای غیر تهاجمی[47] تشخیص‌های مولکولی[48] محسوب می‌شوند.

40- Thyroid Nodules
41- Malignant
42- Benign
43- Fine-needle aspiration (FNA) biopsy
44- Cytological Examinations
45- Specificity
46- Sensitivity
47- Non-invasive
48- Molecular Diagnostic

PDF Compressor Free Version

جدول ۱: خلاصه‌ای از miRNA های ذکرشده در متن که در انواع مختلف سرطان تیروئید دچار بی نظمی می‌شوند

| نوع سرطان تیروئید | miRNA های تنظیم مثبت شده | miRNA های تنظیم منفی شده | منبع |
|---|---|---|---|
| PTC | miRNA 146-b<br>miRNA 221<br>miRNA 222 | miRNA 204 | [16, 18-20, 22, 23] |
| FTC | miRNA 146-b<br>miRNA 221<br>miRNA 222<br>miRNA 183 | miRNA 199-b | [26] |
| ATC | miRNA 222 | miRNA 26-a<br>miRNA 125-b<br>miRNA 30d<br>miRNA 30-a-5b | [27-29] |
| MTC | miRNA 375<br>miRNA 224<br>miRNA 10-a | miRNA 200-b<br>miRNA 200-c | [30-32] |

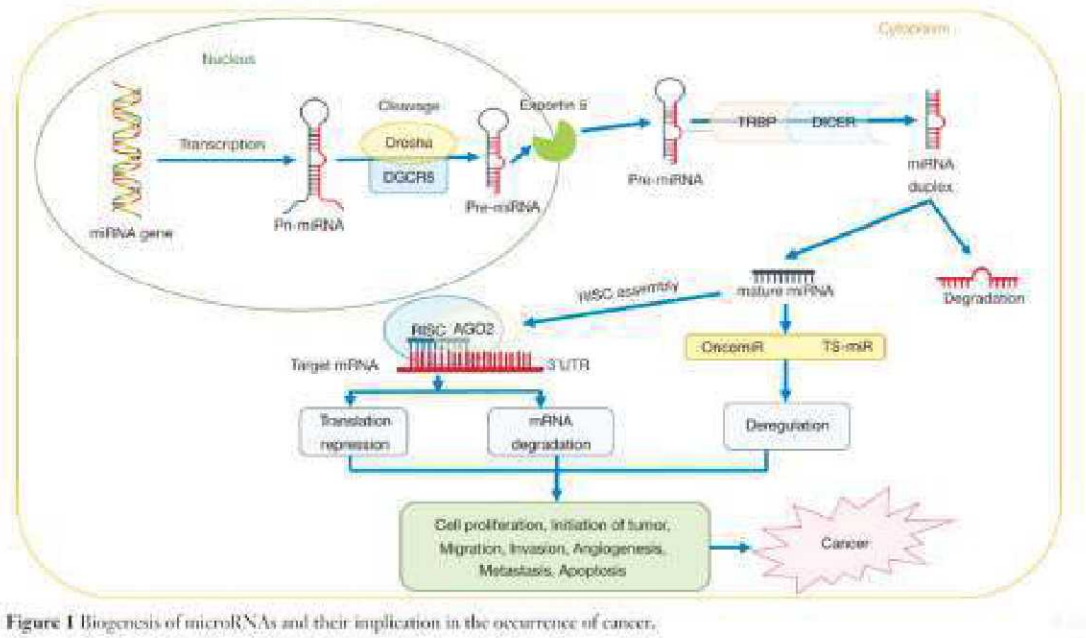



Figure 1 Biogenesis of microRNAs and their implication in the occurrence of cancer.

شکل ۱: مراحل ساخت miRNA ها [۱۴]

PDF Compressor Free Version

## References:


1- Hajizadeh, N., M. A. Pourhoseingholi, and A. Baghestani, Incidence rate of thyroid cancer in Iranian population, trend analysis from 2003 to 2009. International Journal of Epidemiologic Research, 2015. 2(1): p. 12-17.

2- TAGHAVI, K.H., et al., A comprehensive study on national and sub national trend in thyroid cancer prevalence in the iranian population, 1990–2010. 2016.

3- Caron, N., et al., Selective modified radical neck dissection for papillary thyroid cancer—is level I, II and V dissection always necessary? World journal of surgery, 2006. 30(5): p. 833-840.

4- Pellegriti, G., et al., Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. Journal of cancer epidemiology, 2013. 2013.

5- Farrag, T.Y., et al., Importance of routine evaluation of the thyroid gland prior to open partial laryngectomy. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 2006. 132(10): p. 1047-1051.

6- Hammond, S.M., An overview of microRNAs. Advanced drug delivery reviews, 2015. 87: p. 3-14.

7- Krol, J., I. Loedige, and W. Filipowicz, The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. Nature Reviews Genetics, 2010. 11(9): p. 597-610.

8- Nielsen, C.B., et al., Determinants of targeting by endogenous and exogenous microRNAs and siRNAs. Rna, 2007. 13(11): p. 1894-1910.

9- Sood, P., et al., Cell-type-specific signatures of microRNAs on target mRNA expression. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2006. 103(8): p. 2746-2751.

10- Lu, J., et al., MicroRNA expression profiles classify human cancers. nature, 2005. 435(7043): p. 834-838.

11- Zen, K. and C.Y. Zhang, Circulating microRNAs: a novel class of biomarkers to diagnose and monitor human cancers. Medicinal research reviews, 2012. 32(2): p. 326-348.

12- Liu, Y., et al., A meta-analysis of circulating microRNAs in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma. PloS one, 2021. 16(5): p. e0251676.

13- Santiago, K., Y. Chen Wongworawat, and S. Khan, Differential MicroRNA-signatures in thyroid cancer subtypes. Journal of oncology, 2020. 2020.

14- Sharma, P.C. and A. Gupta, MicroRNAs: potential biomarkers for diagnosis and prognosis of different cancers. Translational Cancer Research, 2020. 9(9): p. 5798-5818.

15- Nikiforova, M.N., S.I. Chiosea, and Y.E. Nikiforov, MicroRNA expression profiles in thyroid tumors. Endocrine pathology, 2009. 20(2): p. 85-91.

16- Swierniak, M., et al., In-depth characterization of the microRNA transcriptome in normal thyroid and papillary thyroid carcinoma. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. 98(8): p. E1401-E1409.

17- Czajka, A.A., et al., Family of microRNA-146 regulates RARβ in papillary thyroid carcinoma. PLoS One, 2016. 11(3): p. e0151968.

18- Sun, Y., et al., Expression of miRNAs in papillary thyroid carcinomas is associated with BRAF mutation and clinicopathological features in Chinese patients. International Journal of Endocrinology, 2013. 2013.

19- Chen, Y.-T., et al., MicroRNA analysis as a potential diagnostic tool for papillary thyroid carcinoma. Modern Pathology, 2008. 21(9): p. 1139-1146.

20- Chou, C.-K., et al., miR-146b is highly expressed in adult papillary thyroid carcinomas with high risk features including extrathyroidal invasion and the BRAFV600E mutation. Thyroid, 2010. 20(5): p. 489-494.

21- Ab Mutalib, N.-S., et al., Integrated microRNA, gene expression and transcription factors signature in papillary thyroid cancer with lymph node metastasis. PeerJ, 2016. 4: p. e2119.

22- Acibucu, F., et al., Correlations between the expression levels of micro-RNA146b, 221, 222 and p27Kip1 protein mRNA and the clinicopathologic parameters in papillary thyroid cancers. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 2014. 122(03): p. 137-143.

23- Yip, L., et al., MicroRNA signature distinguishes the degree of aggressiveness of papillary thyroid carcinoma. Annals of surgical oncology, 2011. 18(7): p. 2035-2041.

24- Gowrishankar, B., et al., MicroRNA expression signatures of stage, grade, and progression in clear cell RCC. Cancer biology & therapy, 2014. 15(3): p. 329-341.

25- Lee, H., et al., MicroRNA expression profiling and Notch1 and Notch2 expression in minimal deviation adenocarcinoma of uterine cervix. World Journal of Surgical Oncology, 2014. 12(1): p. 1-9.

26- Wojtas, B., et al., Differential miRNA expression defines migration and reduced apoptosis in follicular thyroid carcinomas. Molecular and cellular endocrinology, 2014. 388(1-2): p. 1-9.

27- Visone, R., et al., Erratum: specific microRNAs are downregulated in human thyroid anaplastic carcinomas. Oncogene, 2016. 35(39): p. 5214-5214.

28- Aherne, S.T., et al., Altered expression of mir-222 and mir-25 influences diverse gene expression changes in transformed normal and anaplastic thyroid cells, and impacts on MEK and TRAIL protein expression. International Journal of Molecular Medicine, 2016. 38(2): p. 433-445.

29- Boufraqech, M., et al., miR30a Inhibits LOX Expression and Anaplastic Thyroid Cancer ProgressionmiR30a and LOX in Anaplastic Thyroid Cancer. Cancer research, 2015. 75(2): p. 367-377.

30- Pennelli, G., et al., The PDCD4/miR-21 pathway in medullary thyroid carcinoma. Human pathology, 2015. 46(1): p. 50-57.

31- Santarpia, L., et al., A miRNA signature associated with human metastatic medullary thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer, 2013. 20(6): p. 809-823.

32- Hudson, J., et al., Overexpression of miR-10a and miR-375 and downregulation of YAP1 in medullary thyroid carcinoma. Experimental and molecular pathology, 2013. 95(1): p. 62-67.

33- Wójcicka, A., M. Kolanowska, and K. Jażdżewski, Mechanisms in endocrinology: microRNA in diagnostics and therapy of thyroid cancer. European journal of endocrinology, 2016. 174(3): p. R89-R98.

34- Lin, J.D., et al., Thyroid ultrasonography with fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of thyroid cancer. Journal of clinical ultrasound, 1997. 25(3): p. 111-118.

35- Nikiforova, M.N., et al., MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. 93(5): p. 1600-1608.

PDF Compressor Free Version

# نوروفیبروماتوز، انواع آن و چشم انداز درمانی

● پروفسور داریوش فرهود
متخصص ژنتیک، اســـتاد دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه علوم پایه اخلاق، فرهنگستان علوم پزشکی ایران، مرکز تحقیقات سلامت سالمندی

● هانیه پورکلهر
کارشناسی ارشد ژنتیک، کلینیک ژنتیک

## ❑ چکیده

نوروفیبروماتوز یک اختلال ژنتیکی اســت که باعث ایجاد تومور در بافت عصبی می‌شــود. ایــن تومورها می‌توانند در هر بخش از سیســتم عصبی، از جمله مغز و نخاع و اعصاب رشد کنند.

ژن بیمــاری می‌تواند از یک والد طی توارث اتوزومال بارز به فرزند منتقل شــود یا می‌توانــد به خاطر جهش خودکار یک ژن اتفاق افتد.

یک والد مبتــلا به نوروفیبروماتوز، ۵۰٪ شــانس انتقال ژن‌ها به هر کدام از فرزندان خود را دارد.

نوروفیبروماتــوز به فرزند بیمار از هــر یک از پدر یا مادر بیمار یــا از طریق جهش خود به خــودی در فرد بیمار به وجود می‌آید.

ژن NF1 بــا جهش در کروموزوم ۱۷ بــه وجود می‌آید. ژن تولیــد این بیماری یک پروتئین با عنوان نوروفیبرومین است که رشد ســلولی را تنظیم می‌کند. با این حال جهش در این ژن باعث NF1 شده و در واقع موجب از دست دادن نوروفیبرومین می‌شود. چنین شرایطی منجر به رشد سلولی غیر قابل کنترل و ایجاد تومور در بدن فرد بیمار خواهد شد.

یک جهش مشــابه در ژنــی روی کروموزوم ۲۲ منجر به NF2 می‌شود (ژن تولید یک پروتئین، به نام مرلین، که به تنظیم رشــد سلول‌های بدن نوزادان کمک کند.) جهش در این ژن باعث به وجود آمدن NF2 و از دست دادن پروتئین مرلین شده و منجر به رشد سلولی غیر قابل کنترل در بدن فرد خواهد شد.

**کلیــــدواژه:** نوروفیبروماتــوز، اتوزومال بــارز، پروتئین نوروفیبرومین، پروتئین مرلین

بیماری به سه دسته اصلی تقسیم بندی می‌شود:

✓نوروفیبروماتوز تیپ ۱

✓نوروفیبروماتوز تیپ ۲

✓شوآنوماتوز

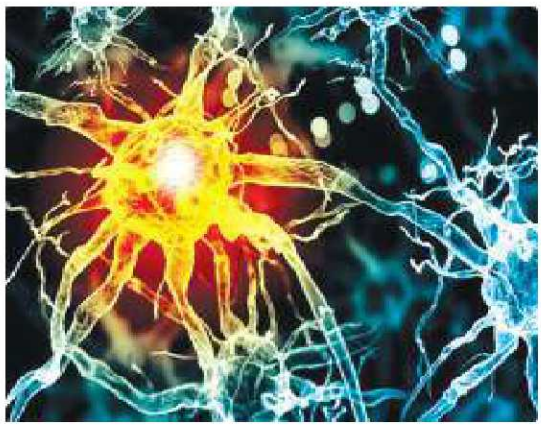
NF1 یک اختلال ژنتیکی با توارث اتوزومال بارز اســت. درصــد ابتلا حدود ۱ در ۲۶۰۰ تا ۳۰۰۰ نفر اســت. تقریباً نیمی از موارد، تحت تأثیر عوامل وراثتی هستند و شایع‌ترین نوع بیماری ۱ مورد در ۳۰۰۰ تا ۴۰۰۰ نفر در آمریکا به آن مبتلا می‌شوند (۱).

بین ۳۰ تا ۵۰ درصد موارد، ناشــی از یک جهش ژنتیکی طبیعی با علت نامعلوم هستند.

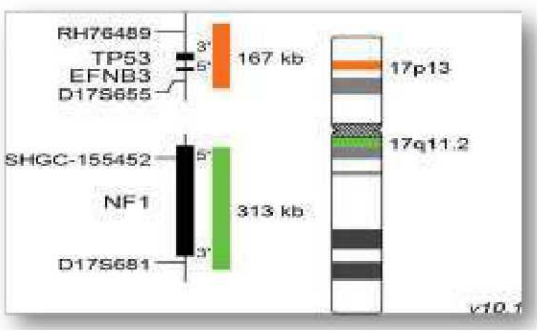
۵۰ درصد موارد NF1 ژنتیکی می‌باشــند و نیمه دیگر به طور کاملاً اتفاقی رخ می‌دهند. علایم این بیماری معمولاً در سن ۱۰ سالگی پدیدار می‌شــوند. ۱۰-۵ درصد تومورهای مغزی در این بیماری بدخیم هستند (۱ و ۲).

فراوانــی نوروفیبروماتــوز تیــپ دو (NF2) حدود ۱ در ۲۵۰۰۰ نفر است.

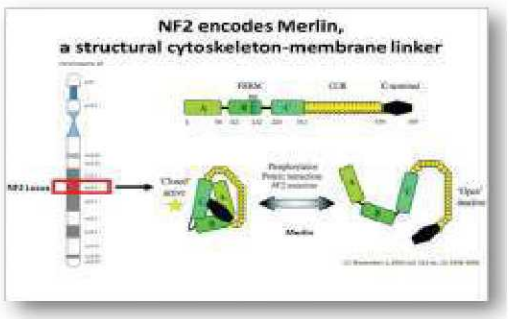
PDF Compressor Free Version



شکل ۱: تومور ایجاد شده در بافت عصبی
Mayoclinic.com




شکل ۲: مکان ژن مربوط به بیماری NF1 روی کروموزوم ۱۷
Metasystems-probes.com




شکل ۳: مکان ژن مربوط به بیماری NF2 روی کروموزوم ۲۲
Metasystems-probes.com

## ❑ انواع بیماری

### نوروفیبروماتوز تیپ ۱

معمولاً در دوران کودکی ظاهر می‌شود. علایم و نشانه‌های بیماری اغلب متفاوت از یکدیگر در زمان تولد، یا کمی بعد از آن، تا سن ۱۰ سالگی مشهود می‌شوند. نشانه‌ها و علائم عبارتند از:

خال‌های قهوه‌ای روشن، لکه‌های قهوه‌ای روی پوست (خال‌هایی به رنگ شیر و قهوه): این خال‌های بی ضرر در بسیاری از مردم شایع هستند. داشتن بیش از ۶ عدد از این خال‌ها نشانه ابتلای به این بیماری است. آن‌ها معمولاً در هنگام تولد یا در اولین سال زندگی دیده و سبب تثبیت می‌شوند. این خال‌ها بیشتر در ناحیه زیر بغل و کشاله ران‌ها و معمولاً در سنین ۵-۳ سالگی ظاهر می‌شوند (۳).

برآمدگی‌های کوچک روی عنبیه چشم: این گره‌های خوش خیم به راحتی دیده نمی‌شوند و بر بینایی فرد تاثیری ندارند. ظاهر شدن برجستگی‌های نرم بر روی پوست و یا زیر پوست: نوروفیبرو ها یا تومورهای خوش خیم معمولاً بر روی پوست یا زیر آن ظاهر می‌شوند. همچنین گاهی اوقات می‌توانند داخل بدن نیز رشد کنند. معمولاً رشد آن‌ها با رشد اعصاب چندگانه (plexiform Neurofibroma) همراه می‌شود (۳ و ۴).

شکل ۴: خال‌های قهوه‌ای روشن، لکه‌های قهوه‌ای روی پوست (خال‌هایی به رنگ شیر و قهوه)
Cancer.net

PDF Compressor Free Version

### ❑ نوروفیبروماتوز تیپ ۲

نوروفیبروماتوز تیپ ۲ نسبت به تیپ ۱ شیوع کمتری دارد. نشانه‌ها و علائم آن معمولاً ناشی از رشد تومورهای خوش خیم و کندی رشـــد تومورها در هر دو گوش می‌باشـــند. همچنین تومور عصبی وستیبولار (در گوش) نیز تشخیص داده می‌شود کـــه این تومورها بـــر روی عصبی که صوت، صـــدا و اطلاعات مربـــوط به تعادل بدن را از طریـــق گوش داخلی به مغز انتقال می‌دهد و کنترل می‌کند، رشد می‌کنند. علائم و نشانه‌ها عموماً در اواخر نوجوانی و اوایل بزرگسالی ظاهر می‌شوند و می‌توانند بسیار متمایز از سایر علائم باشند (۵) از جمله:

- ✓از دست دادن تدریجی شنوایی
- ✓شنیدن صدای زنگ در گوش‌ها
- ✓عدم تعادل
- ✓سردرد

گاهی اوقات نوروفیبروماتوز تیپ ۲ می‌تواند منجر به رشد تومور بر روی اعصاب ســـایر قسمت‌های بدن از جمله مغز، نخاع (بینایی) و اعصاب محیطی شود (۶).

**علائم و نشانه‌های این تومور عصبی می‌تواند شامل:**

- ✓بی حسی و ضعف در بازوها یا پاها
- ✓درد موضعی
- ✓اختلال در تعادل
- ✓تعریق بیش از حد بدن به ویژه صورت
- ✓مشکلات بینایی یا آب مروارید

### ❑ نوروفیبروماتوز تیپ ۳

**شوآنوماتوز**

شکل نادری از نوروفیبروماتوز می‌باشد. مشابه افراد مبتلا به تیپ ۲، افراد مبتلا به شوآنوماتوز رشد تومورهای عصبی چندگانه بر روی جمجمـــه، نخاع و محیطی رنج می‌برند. با این حال، برخـــلاف نوروفیبروماتوز تیپ ۲ این نوع تومورها رشد فزاینده‌ای ندارند (۷).

افراد مبتلا به شـــوآنوماتوز اغلب از دردهای شـــدید رنج می‌برند و این تنها نشـــانه اصلی این بیماری است. بیماران مبتلا به شـــوآنوماتوز هم مانند افراد مبتلا به تیپ NF1 و NF2 علائم متفاوتی را بروز می‌دهند که شدت آن می‌تواند بین بیماران متفاوت و متمایز باشد.

با وجود اینکه شـــوآنوماتوز یک بیماری ژنتیکی است اما شواهد روشـــنی برای موروثی بودن آن مثل NF1 و NF2 ممکن اســـت افراد حامل ژن شـــوآنوماتوز باشند اما هرگز علائم بیماری در آن‌ها ظاهر نشود (۷ و ۸).

**شکل ۵: تومور ایجاد شده در بیماری شوآنوماتوز**
**Mayoclinic.org**

**علائم کلی:**

- ✓تغییر شکل استخوان‌ها
- ✓تومور بر روی عصب بینایی گلومیا
- ✓ناتوانی در یادگیری
- ✓اندازه سر بزرگ‌تر از حد معمول
- ✓کوتاهی قد

**شکل ۶: بررسی علائم NF**
**Hopkinsmedicine.org**

نوروفیبروماتـــوز تیپ ۱ اغلب بـــا معاینه‌های بالینی قابل تشخیص می‌باشـــد و پزشـــکان برای انجام این معاینات و

PDF Compressor Free Version

تشخیص لکه‌های "رنگ شیر قهوه" ممکن است از نورهای مخصوصی استفاده نمایند (۹).

بـــرای نوروفیبروماتوز تیـــپ ۲ نیز ســـوابق خانوادگی و معاینات بسیار با اهمیت هستند.

معمولاً پزشکان موارد زیر را توصیه می‌کنند:

✓معاینه چشم

✓معاینه گوش

✓تست‌های تصویربرداری

✓تست‌های ژنتیک

علائم بالینی مشکوک به ابتلای بیماری شوآنوماتوز:

✓وجود تعداد دو عدد تومور عصبی یا بیشـــتر (با حداقل یکـــی که در گزارش نتیجه پاتوبیولوژی آمده باشـــد) بدون علائم اختلال در عصب هشتم تا قبل از ۳۰ سالگی

✓شـــیوع محدود آناتومیک بدون علائـــم اختلال عصب هشتم در هر سنی

✓برخی افراد ممکن است بخشی از بدنشان درگیر علائم شوآنوماتوز شده باشد.

✓تشخیص شـــوآنوماتوز از نوروفیبروماتوز تیپ ۲ بسیار حائز اهمیت اســـت چرا که علائم هر دو ممکن است مشابه بوده و همپوشانی داشته باشند (۱۰).

**شکل ۷: علائم NF**

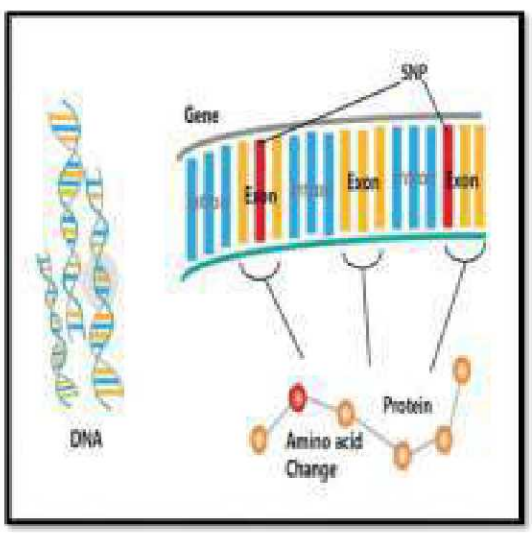
**Parsgenomelab.com**

## ❑ تشخیص

روش تشخیصی نوین دیگری برای بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی وجود دارد که نوروفیبروماتوز نیز در این دسته جای دارد. آزمایـــش Whole exome sequencing (WES) به معنـــای توالی یابی کل ژن‌های کـــد کننده پروتئین در ژنوم می‌باشد که بین ۲-۱٪ ژنوم را شامل می‌شود. این کار با هزینه‌ای بســـیار کمتر از توالـــی یابی کل ژنوم قابل انجام می‌باشد (۱۱).

اگزون ها با این که تنها ۲٪ از کل ژنوم را به خود اختصاص داده‌اند. اما در حدود ۸۵٪ از جهش‌های مولکولی DNA را که مسبب بســـیاری از بیماری‌های ژنتیکی در انسان است، شامل می‌شوند (۱۱ و ۱۲).

آزمایش اگزوم، اکثر جهش‌های ژنتیکی که با بیماری‌های انسانی مرتبط است را مشخص می‌کند.




**شکل ۸: آزمایش اگزوم**

**Savagenome.com**

## ❑ تشخیص پیش از تولد

از جمله موارد پرکاربرد برای بهره بردن از تکنیک WES:

✓مـــواردی که جهـــش در ژن‌های مختلـــف می‌تواند به تظاهرات بالینی یکسان منجر شود.

✓بیماری‌هایی با علائم کاملاً نامشـــخص و یا مجموعه‌ای از علائم که افتراق آن‌ها از یکدیگر مشکل است و یا در واقع

PDF Compressor Free Version

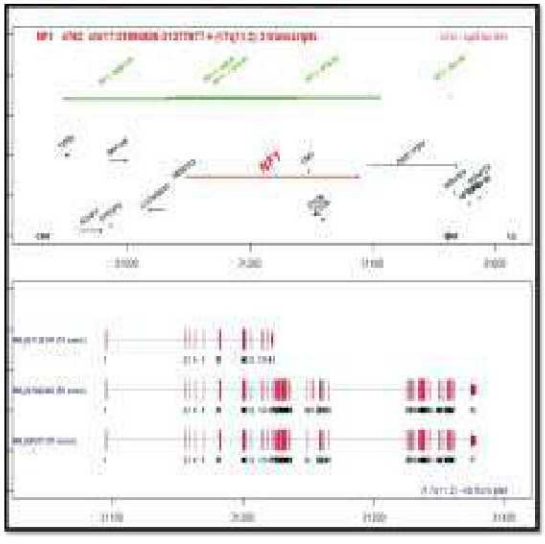
مواردی که یک ژن ناشناخته عامل بیماری است.

✓ موارد مشکوک به بیماری ژنتیکی با علت ناشناخته

این روش تشخیص‌ها را بهبود بخشیده، مدیریت بیماری را تغییر داده و زمینه را برای تشخیص ژن‌های مسبب بیماری‌ها مهیا می‌کند. با تعیین علت ژنتیکی بیماری‌ها و تأیید تشخیص بالینی، ارائه خدمات و مراقبت‌های بهداشتی به بیماران بهبود یافته است. پیش بینی می‌شود که در آینده استفاده تشخیصی از WES بیش از پیش افزایش یابد. این روش توالی کامل DNA انسان (نواحی کد کننده و غیر کد کننده) را مشخص می‌نماید که شامل DNA هسته و میتوکندری می‌باشد (۱۳).

این روش شناسایی کلیه جهش‌های نقطه‌ای، حذف و مضاعف شدگی‌ها و بازآرایی‌های کروموزومی را امکان پذیر می‌سازد.

زوج‌های با سابقه خانوادگی بیماری نوروفیبروماتوز، پیش از اقدام به بارداری، باید مشاوره ژنتیک انجام دهند.



**شکل ۹: بررسی NF در آزمایش WES**

**Nature.com**

برای تشخیص نوروفیبروماتوز نوع ۱ در دوران بارداری می‌توان از آزمایش‌های زیر استفاده کرد:

نمونه از پرزهای جفتی (CVS): در این روش یک نمونه کوچک از جفت، برای تست ژن NF1 برداشته می‌شود. این تست معمولاً در طول هفته ۱۱ تا ۱۴ بارداری انجام می‌شود (۱۳ و ۱۴).

آمنیوسنتز: در این آزمایش نمونه از مایع آمنیوتیک برداشته می‌شود. این آزمایش نیز معمولاً در طول هفته ۱۵ تا ۲۰ بارداری انجام می‌شود.

نمونه‌های برداشت شده از نظر ژن‌های مشکل دار جنینی، با ژن‌های معیوب یافت شده در آزمایش WES فرد بیمار مقایسه و تصمیم گیری می‌شود.

## ❑ درمان

متاسفانه درمان خاصی برای این بیماری وجود ندارد و توصیه‌ها بر اساس علائمی که در هر شخص ظاهر می‌شود، متفاوت است.

نکته بسیار مهم این است که پزشک معالج می‌بایست سابقه و تجربه معاینه بیماران مبتلا به نوروفیبروماتوز را داشته باشند.

برخی افراد علائم بارز ندارند و فقط درگیر تومور عصبی هستند که باید سالانه ارزیابی‌های نورولوژیک و تصویر برداری‌هایی که مخصوص تشخیص شوآنوماتوز است از آن‌ها به عمل آید.

هرگاه عمل جراحی برای یک بیمار مبتلا به شوآنوماتوز تجویز شود، جراح می‌بایست با این بیماری آشنایی داشته باشد تا نتیجه مؤثر و موفقیت آمیزی حاصل شود. به علاوه، اختلالاتی که بر اثر جراحی در فرم صورت ظاهر می‌شود به وسیله عمل جراحی پلاستیک می‌تواند ترمیم شود (۱۲ و ۱۵).

## ❑ تازه‌های درمانی

به تازگی برای بیماری نوروفیبروماتوز تیپ ۲، دستگاهی مشابه سمعک اختراع شده که به شنوایی بیمار مبتلا کمک خواهد کرد. همانطور که پیش‌تر گفته شد در نوروفیبروماتوز تیپ ۲ ممکن است غده‌های خوش خیم بر روی اعصاب شنوایی رشد کنند و باعث از بین رفتن قدرت شنوایی شوند.

متخصصان گوش و چشم دانشگاه ماساچوست (ایالات متحده آمریکا)، دارویی به نام میفپریستون (mifepristione) که توسط سازمان غذا و دارو ایالات متحده تأیید شده است و برای سقط جنین به روش شیمیایی استفاده می‌شود، به منظور جلوگیری از رشد

PDF Compressor Free Version

شوآنوماتوز دهلیزی اعلام کردند (۱۳ و ۱۴).

در سطح جهان بیماران نیاز شدیدی به کشف داروهایی با کمترین عـــوارض جانبی که بتوانند این تومورها را نابود کننـــد و ضرورت عمـــل جراحی و رادیوتراپـــی را کاهش دهند، دارنـــد. در حال حاضر، بیمارانی که علائم رشـــد و پیشروی بیماری شوآنوماتوز را دارند، از دو راهکار جراحی و رادیوتراپـــی می‌توانند اســـتفاده کننـــد. در گزارش‌های علمی اخیر که بزرگ‌ترین پژوهش در زمینه شـــوآنوماتوز بر روی ۸۰ نـــوع از تومورهای بیماران انجام شـــده، ثابت شده که میفپریســـتون (mifepristione) موثرترین دارو در کنترل این بیماری اســـت و تا میزان ۸۰ درصد رشـــد آن‌هـــا را متوقف می‌کند و این دارو عوارض جانبی کمتری دارد و غالباً همراه با داروی میزوپروستول (misoprostol) استفاده می‌شود (۱۵).

## *References*:


1- Neurofibromatosis type 1, Boyd KP, Korf BR, Theos A, Journal of the American Academy of Dermatology, 2009 July.

2- Neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease): A family case report and literature review, Ghalayani P, Saberi Z, Sardari F, Dental research journal, 2012 July.

3- Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, Kim HJ, Tsilou ET, Zhuang Z, Lonser RR, Neurofibromatosis type 2. Lancet (London, England). 2009 Jun 6.

4- The pathoetiology of neurofibromatosis 1, Jouhilahti EM, Peltonen S, 3Heape AM, Peltonen J, The American journal of pathology, 2011 May.

5- Zehou O., Ferkal S., Brugieres P. Absence of efficacy of everolimus in neurofibromatosis 1-related plexiform neurofibromas: results from a Phase 2a Trial. J Invest Dermatol. 2019;139(3):718–720.

6- Neurofibromatosis type 2, Slattery WH, Otolaryngologic clinics of North America, 2015 June.

7- Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. Kresak JL, Walsh M, Journal of pediatric genetics, 2016 June.

8- The development of cutaneous neurofibromas, Jouhilahti EM, Peltonen S, Callens T, Jokinen E, Heape AM, Messiaen L, Peltonen J, The American journal of pathology, 2011 Feb.

9- Neurocutaneous Syndromes and Brain Tumors., Ullrich NJ, Journal of child neurology, 2016 Oct.

10- Medical treatment in neurofibromatosis type 2: Review of the literature and presentation of clinical reports, Goutagny S, Kalamarides M., Neuro-Chirurgie, 2017 Feb 2.

11-Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1., Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, Upadhyaya M, Towers R, Gleeson M, Steiger C, Kirby A, Journal of medical genetics, 2007 Feb.

12- Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care, Hirbe AC, Gutmann DH, The Lancet. Neurology, 2014 Aug.

13- Weiss B., Widemann B.C., Wolters P. Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: a neurofibromatosis clinical trials consortium phase II study. Neuro Oncol. 2015;17:596–603.

14- Greenbaum L, Lerer B. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced movement disorders as a resource for better understanding Parkinson's disease modifier genes. Front Neurol. (2015) 6:27.doi: 10.3389/fneur.2015.00027.

15- Lobbous M., Bernstock J.D., Coffee E. An update on neurofibromatosis type 1-associated gliomas. Cancers (Basel) 2020;12(1):114.

PDF Compressor Free Version

# نقش ژنتیک در اندومتریوز

● مهدیه یاوری
دانشجوی دکتری ژنتیک مولکولی، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و تکنولوژی، گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی، بخش ژنتیک

● دکتر صادق ولیان بروجنی
استاد ژنتیک، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و تکنولوژی، گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی، بخش ژنتیک
svallian@sci.ui.ac.ir

## ❑ چکیده

اندومتریوز یک بیماری مزمن است که ۱۰ تا ۱۵ درصد از زنان در سال‌های باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد و بین ۲۵ تا ۳۵ سالگی به اوج خود می‌رسد. در این بیماری بافت آندومتر رحم در خارج از آن تشکیل شده و رشد می‌کند. مطالعات خانوادگی و بررسی دوقلوها نشان می‌دهد که اندومتریوز در بین افراد خویشاوند فرد مبتلا بیشتر بروز می‌کند. بررسی‌ها بر روی نقش ژنتیک و محیط در بروز اندومتریوز نشان می‌دهد که این بیماری از تداخل بین ژنتیک و محیط ناشی می‌شود. البته روشن شدن مؤلفه ژنتیکی آن بسیار دشوار است زیرا به نظر می‌رسد چندین ژن باعث ایجاد استعداد برای ابتلا به اندومتریوز هستند. مطالعات مختلفی نقص در ژن‌های مختلف را در بروز اندومتریوز نشان داده است. در این مقاله با مروری بر عوامل ژنتیکی و مسیرهای سلولی شناخته شده، نقش ژنتیک را در ایجاد اندومتریوز مورد بررسی قرار می‌دهیم.

**کلمات کلیدی:** اندومتریوز، بارداری، تغییرات ژنتیکی، عوامل محیطی

## ❑ مقدمه

توالی یابی کامل ژنوم انسان در سال ۲۰۰۱ تحولی را در تشخیص مولکولی بیماری‌های انسانی ایجاد کرد (۱). برای مثال، برای بیماری‌های چند عاملی[1] مثل دیابت نوع ۲، بیماری‌های عروق کرونری و اندومتریوز مشخص کردن وضعیت ژنتیکی کار دشواری است، زیرا الگوی وراثت مندلی را نشان نمی‌دهند. اختلالات چند ژنی[2] یا چند عاملی توسط چندین ژن کنترل می‌شوند. مطالعات اولیه (۴ و ۳) نشان داد که اندومتریوز دارای یک فاکتور ارثی است. اندومتریوز یک بیماری شایع، مزمن، التهابی و وابسته به استروژن است که در نتیجه ترکیبی از استعدادهای ژنتیکی و عوامل محیطی ایجاد می‌شود. در مورد علت ایجاد اندومتریوز، در خصوص نقش عوامل احتمالی ژنتیکی، هورمونی، ایمونولوژیکی و محیطی یک اتفاق نظر در

1- Multifactorial
2- Multigenic

PDF Compressor Free Version

جامعه علمی دیده می‌شود. این اختلال ۱۰ تا ۱۵ درصد از زنان در سال‌های باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۵) و با رشد بافت آندومتر (پوشش رحم) در خارج از رحم (آندومتر نابجا) مشخص می‌شود. مکان‌های رایج قرار گرفتن آندومتر خارج از رحم صفاق لگن، تخمدان‌ها، روده، مثانه و به صورت نادر در کبد و کلیه‌ها می‌باشد. اندومتریوز در ۴۰-۳۰ درصد زنان مبتلا به ناباروری یا دردهای لگنی تشخیص داده می‌شود (۶). زنان مبتلا اغلب دارای قاعدگی دردناک، درد حین مقاربت، درد در هنگام ادرار و مشکلاتی را در دفع مدفوع تجربه می‌کنند. شدت بیماری توسط انجمن باروری آمریکا از یک تا چهار درجه بندی می‌شود (۷). بیماری را بر اساس مقدار بافت خارجی آندومتر موجود در محل و میزان آن در لگن طبقه بندی می‌کنند. مراحل[3] یک و دو به صورت حداقلی تا خفیف و مرحله سه و چهار به عنوان متوسط تا شدید توصیف می‌شود (۸). اندومتریوز سالانه ۲۲ میلیارد دلار از کل هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی آمریکا را به خود اختصاص می‌دهد درمان‌های پزشکی اغلب دارای اثر بخشی محدودی هستند و برای باروری مضر هستند و به دلیل سرکوب سطوح هورمون استروئید می‌تواند عوارض جانبی نامطلوبی را ایجاد کنند و در بیش از ۳۰ درصد بیماران با کاهش باروری و درد لگن همراه است (۹). زنان مبتلا به اندومتریوز که درد لگن دارند در معرض خطر ابتلا به چندین بیماری از جمله آلرژی، آسم، بیماری‌های خود ایمنی، کم کاری تیروئید و سندرم خستگی مزمن می‌باشند.

## ❑ بررسی‌های خانوادگی و مطالعات دوقلوها

با شروع دهه ۱۹۴۰ تحقیقات در مورد علت آندومتریوز شامل گزارش‌های متعددی از بستگان افراد مبتلا بود که نشان دهنده فامیلی بودن عارضه می‌باشد (۱۰). در بررسی انجام شده در سال ۱۹۷۱ روی ۳۵۰ زن مبتلا به اندومتریوز ۲۲/۵ درصد از پاسخ دهندگان یکی از بستگان درجه اول یا دوم خود را به اندومتریوز گزارش کردند (۱۱). موئن و مگنوس در یک مطالعه بزرگ بر روی ۵۲۲ بیمار نروژی همان یافته‌های قبلی ارتباط خانوادگی را حمایت کردند به طوری که ۳/۹ درصد از مادران و ۴/۸ درصد از خواهران افراد مبتلا به آندومتریوز مبتلا بودند در حالی که تنها ۰/۶ درصد از خواهران گروه کنترل مبتلا بودند (۱۲). جالب توجه است که در این مطالعه نروژی همچنین به این نتیجه رسیدند که شدت علائم در میان زنانی که خویشاوندان مبتلا به آندومتریوز داشتند افزایش یافته است (۱۳).

مردم ایسلند که از نظر جغرافیایی و ژنتیکی جدا مانده‌اند، جمعیت جالبی برای مطالعات فامیلی می‌باشند. یک مطالعه‌ای برای تشخیص سهم جداگانه ژن‌ها و محیط بر روی دوقلوها انجام شده است و شش جفت از هشت دوقلوی تک تخمکی برای اندومتریوز همخوانی داشته‌اند (۱۴). همچنین مشاهدات نشان داد که ژن‌های مرتبط با ایجاد آندومتریوز ممکن است با ژن‌هایی که باعث ناباروری می‌شوند مرتبط باشند.

## ❑ مطالعات آنالیز پیوستگی[4]

آنالیز پیوستگی یک تکنیک مهم برای کشف مکان کروموزومی ژن‌های مرتبط با بیماری‌های ژنتیکی می‌باشد. این تکنیک برای تشخیص نشانگرهای ژنتیکی اندومتریوز نیز استفاده شده است. یک مطالعه آنالیز پیوستگی بزرگ توسط Treloar و همکاران که بر روی خانواده‌های استرالیایی و بریتانیایی انجام شد و ۴۹۸۵ زن از جمله ۲۷۰۹ زن مبتلا به اندومتریوز را تعیین ژنوتیپ کردند (۱۵). این مطالعه از تکنیک آنالیز پیوستگی برای یافتن جایگاه پیوستگی قابل توجه در کروموزوم 10q26 و ناحیه دیگری در کروموزوم 20p13 استفاده کرد. ناحیه 10q26 قبلاً در مطالعه‌ای یک ژن کاندید مرتبط با اندومتریوز را معرفی کرده بود و بیان نابجای ژن EMX2 را در زنان بیمار گزارش کرده بود (۱۶). EMX2 یک فاکتور رونویسی مورد نیاز برای تکامل دستگاه تناسلی را رمز می‌کند. اگر چه آنالیز پیوستگی امیدوارکننده بود، اما ارتباط نشانگرهای ژنتیکی معدودی را به اندومتریوز نشان داد.

3- Stages
4- Linkage analysis studies

PDF Compressor Free Version

## ❑ مطالعات همبستگی ژنتیکی[5]

در دسته دیگری از مطالعات انجام شده بر پایه همبستگی ژنتیکی، ارتباط تعدادی از ژن‌های کاندید بر اساس ارتباط پاتولوژی و فیزیولوژی با اندومتریوز نشان داده شد. متداول‌ترین ژن‌های مورد مطالعه در جدول شماره ۱ خلاصه شده‌اند. به طور کلی ژن‌های کاندید را می‌توان به دسته‌های مختلف تقسیم کرد. برای مثال، ژن‌های دخیل در متابولیسم زنوبیوتیک ها شامل آن دسته از ژن‌هایی که در عملکرد گیرنده‌های استروئیدی نقش دارند و همین طور ژن‌هایی که در پاسخ‌های التهابی و یارگ زایی نقش دارند (۱۷) آندومتر انسان چه در محل طبیعی خود[6] و یا خارج از رحم[7] یک بافت پاسخ دهنده به هورمون است که استروئیدهایی از جمله استروژن را تولید می‌کند. استروژن از جمله هورمون‌هایی است که نشان داده است که اندومتریوز را تشدید می‌کند (۱۸). به طوری که از عوامل خطر آندومتریوز، قرار گرفتن طولانی مدت در معرض استروژن درون زا[8] و استروژن بیرون زا[9] می‌باشد. استروژن درون زا مانند آنچه در نتیجه قاعدگی زودرس و یا یائسگی دیررس ایجاد می‌شود. اختلال در مسیر پیام رسان سلولی پروژسترون در آندومتر در محل طبیعی خود و خارج از رحم منجر به اختلال در عملکردهای فیزیولوژیکی از جمله ناباروری و اندومتریوز در زنان می‌شود (۱۹).

**جدول ۱. ژن‌های کاندید آندومتریوز که در مطالعات همبستگی گزارش شده‌اند**

| ژن کاندید | نام ژن | ناحیه کروموزومی | مطالعات |
|---|---|---|---|
| گلوتاتیون M ترانسفراز ۱ | GStM1 | 1P 13.3 | 9 |
| گلوتاتیون S ترانسفراز ۱ | GStT1 | 22q 11.2 | 7 |
| N-استیل ترانسفراز ۲ | NAT2 | 8p22 | 1 |
| مهارکننده گیرنده آریل هیدروکربن | AHRR | 5p15 | 3 |
| گیرنده آلفا استروژن | ESR1 | 6P 27-24 | 8 |
| گیرنده پروژسترون | PR | 11q 23-22 | 4 |
| سیتوکروم p450 خانواده ۱۷ زیرخانواده A-پلی پپتید ۱ | CYP17A1 | 10q24 | 3 |
| سیتوکروم p450 خانواده ۱۹ زیرخانواده A-پلی پپتید ۱ | CYP19A1 | 15q21 | 5 |
| سیتوکروم p450 خانواده ۱ زیرخانواده A-پلی پپتید ۱ | CYP1A1 | 15q24 | 1 |
| هیدروکسی استروئید دهیدروژناز ۱ | HSD17B1 | 17q21-11 | 3 |
| فاکتور آلفا تومورنکروزیس | TNFA | 6p21.3 | 2 |
| اینترلوکین ۶ | IL-6 | 7p15.3 | 4 |
| اینترلوکین ۱۰ | IL-10 | 1q 32-31 | 7 |
| فاکتور رشد اپیدرمال رگ زایی | VEGFA | 6p21-12 | 5 |
| مولکول چسبنده بین سلولی ۱ | ICAM1 | 19p13 | 2 |
| گالاکتوز ۱ فسفات یوریدیل ترانسفراز | GALT | 9p13 | 2 |
| تومورساپروسر p53 | TP53 | 17p13 | 2 |
| Hla کلاس دو | HLA-DRB1 | 6p21 | 3 |

5- Genetic association studies
6- eutopic
7- ectopic
8- endogenous
9- exogenous

PDF Compressor Free Version

مطالعـــات مختلفی بر روی ارتباط پلی مورفیســـم های تک نوکلئوتیدی[10] ژن‌های گیرنده اســـتروئیدی و ژن‌های متابولیزه کننده اســـتروئید و اندومتریوز انجام شده است. نتایج در مورد ارتبـــاط پلی مورفیســـم های گیرنـــده اســـتروژن و اندمتریوز متناقض اســـت. برخی مطالعات ارتباط پلی مورفیسم گیرنده اســـتروژن۱ [11] و اندومتریوز را نشان داده‌اند (۲۰). در حالی که مطالعـــات دیگر این ارتباط را تأیید نکردند (۲۱). این تناقضات احتمالاً ناشـــی از تفاوت‌های قومیتی و حجـــم نمونه کوچک مطالعات ارتباطی است. در مطالعه دیگری فراوانی ژنوتیپ ۱۰ پلی مورفیسم در ژن‌های متابولیزه کننده استروژن در بیماران مبتلا به اندومتریوز در مقایسه با گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفته اســـت. از میان این پلی مورفیســـم ها، واریانت هایی در ژن HSD17B1 به طور قابـــل توجهی معنی دار بودند (۲۲). در مطالعه دیگری نشـــان داده شده اســـت که پلی مورفیسم شناسایی شده در ژن گیرنده پروژسترون به اختلالات رشد در بافت‌های حساس به هورمون کمک می‌کند و با سرطان پستان و تخمدان مرتبط است (۲۳). به نظر می‌رسد که تغییر گیرنده به وســـیله واریانت ها بر خواص اتصال لیگاند و هورمون تأثیر گذاشته و منجر به کنترل ناکافی مبتنی بر گیرنده استروژن و فعال شدن بیش از حد استروژن می‌شود. این پلی مورفیسم ها در زنانی که مبتلا به اندومتریوز می‌باشند بیشتر دیده می‌شود (۲۴). پلی مورفیسم های موجود در ژن‌های سیتوکین به دلیل درگیری آن‌ها در اندومتریوز به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفتند (۲۵). گلوتاتیون S ترانســـفرازها[12] آنزیم‌هایی هستند که در ســـم زدایی طیف وسیعی از ترکیبات سمی و سرطان زا از جمله دیوکســـین[13] نقش دارند. دو مورد از SNP های مورد مطالعه در آنزیم‌های ســـم زدایی در ژن‌های GSt، GStM1 و GStT1 هستند که به ترتیب بر روی کروموزوم‌های 1p13.3 و 22q11.2 قرار دارند.

### ❑ مطالعات گسترده ژنومی [14]

ابزارهـــای ژنومی با وضوح بـــالا با مطالعات گســـترده ژنوم چشم‌انداز وسیعی در کشف ژن‌های جدید مرتبط با بیماری‌های چند عاملی از جمله اندومتریوز ارائه می‌دهند (۲۶). این مطالعات موفق به کشف نواحی ژنومی جدید مرتبط با بیماری‌های چند عاملی شـــده‌اند (۲۷). چندیـــن گروه بـــزرگ در آمریکا، اروپا، اســـترالیا و ژاپن اطلاعات مربوط به این مطالعات را در بیماران مبتلا به اندومتریـــوز را جمع آوری و ارتبـــاط آندومتریوز را با rs109652335 را در ژن CDKN2BAS[15] و rs16826658 روی ژن WNT4 را شناسایی کردند (۶۳). همین طور مشخص شده که مسیر WNT4 در هماهنگی رشد فولیکول تخمدان زن و تکامل لوله‌های فالوپ و رحم از مجاری مولر نقش دارد (۲۸).

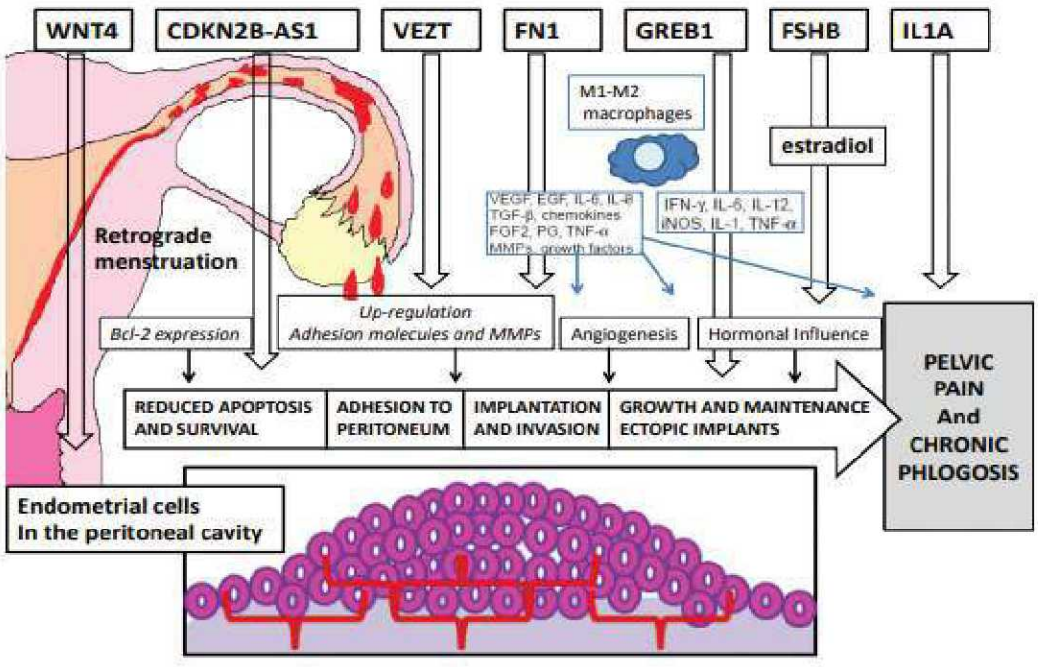
در مطالعه دیگری پلی مورفیسم rs11592737 واقع در ژن CYP2C19 به عنوان پلی مورفیسم مرتبط با اندومتریوز معرفی شد که نقش مهمی را در متابولیسم استروژن ایفا می‌کند (۲۹). در سال ۲۰۱۶ تکنیک GWAS بر روی ۷۰۹۰ فرد (۲۵۹۴ بیمار و ۴۴۹۶ کنترل) انجام شـــد و یک پلی مورفیسم rs3820282 را در ژن با ارتباط بسیار قوی با اندومتریوز مشخص کرد (۳۰). ژن CDKN2BAS که بیـــان CDKN2A را تنظیم می‌کند یک مهار کننده چرخه سلولی است که تکثیر آندومتر را کنترل می‌کند و برای آن نقشی در آندومتر نسبت داده شده است (۳۱). جالب توجه این اســـت که GWAS جایگاه‌های کروموزومی از جمله 9p21 را تأیید کرده اســـت که بـــا نقاطی که قبلاً تصور می‌شد ربطی به آندومتریوز ندارند از جمله بیماری عروق کرونر مشترک هستند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که واریانت های ژنتیکی در 9p21 بـــا بیماری‌های چند عاملی از جمله بیماری عروق کرونر-دیابت نوع دو و ... مشـــترک است (۳۲). در شکل شماره ۱ تعدادی از ژن‌های مهم شناخته شده در فیزیوپاتولوژی آندومتر نشان داده شده است.

---

10- SNP
11- ESR1
12- GSts
13- dioxin
14- Genome-wide association
15- cyclin-dependent kinase inhibitor 2B anti sense RNA

PDF Compressor Free Version

عکس۱: مهم ترین ژن های مرتبط با اندومتریوز در این تصویر نشان داده شده است جهش در ژن های ذکر شده در تصویر می تواند با کاهش مرگ برنامه ریزی شده سلولی، تاثیر بر روی مولکول های چسبنده سلولی، رگ زایی، اختلالات هورمونی در شروع و پیشرفت اندومتریوز نقش داشته باشند (۲)




## ❑ نتیجه گیری

مطالعات صورت گرفته شـواهد زیـادی از نقش عوامل متعدد ژنتیکی در بروز عارضه اندومتریوز را نشـان می‌دهد. با این وجود، واضح اسـت که تفاوت‌هایی در ارتباط ژنتیکی در اندومتریوز بین جمعیت‌های مختلف در سراسـر جهان وجود دارد. بنابراین، مطالعه اسـاس ژنتیکی این واریانت ها در چندیـن جمعیت و تکرار نتایج قبلـی به منظور تعریف نقش متغیرهای مهم خطر ابتلا به اندومتریوز مهم اسـت. با این که در دهه‌های گذشـته از طریق تکنیک‌های مولکولی و مطالعات ارتباطی شـاهد پیشـرفت‌های فراوانی در درک عوامـل مؤثر در بـروز اندومتریـوز بوده‌ایم، بـا این حال پاتوفیزیولوژی دقیق آندومتر هنوز نامشـخص است. اهداف بلند مدت در کشف اساس ژنتیکی اندومتریوز تشخیص زود هنگام و بهبود روند درمان می‌باشد.

PDF Compressor Free Version

## References:


1- Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. Science. 2001;291(5507):1304-51.

2- Angioni S, D'Alterio MN, Coiana A, Anni F, Gessa S, Deiana D. Genetic characterization of endometriosis patients: review of the literature and a prospective cohort study on a Mediterranean population. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(5):1765.

3- Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC, Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1980;137(3):327-31.

4- Lamb K, Hoffmann RG, Nichols TR. Family trait analysis: a case-control study of 43 women with endometriosis and their best friends. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1986;154(3):596-601.

5- Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet (London, England). 2004;364(9447):1789-99.

6- Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. Fertility and Sterility. 2002;77(6):1148-55.

7- Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. Human Reproduction Update. 2007;13(4):395-404.

8- Sinaii N, Cleary SD, Younes N, Ballweg ML, Stratton P. Treatment utilization for endometriosis symptoms: a cross-sectional survey study of lifetime experience. Fertility and Sterility. 2007;87(6):1277-86.

9- Frey GH. The familial occurrence of endometriosis; report of five instances and review of the literature. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1957;73(2):418-21.

10- Ranney B. Endometriosis. IV. Hereditary tendency. Obstetrics and gynecology. 1971;37(5):734-7.

11- Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 1993;72(7):560-4.

12- Malinak LR, Buttram VC, Jr., Elias S, Simpson JL. Heritage aspects of endometriosis. II. Clinical characteristics of familial endometriosis. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1980;137(3):332-7.

13- Moen MH, Schei B. Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 1997;76(6):559-62.

14- Treloar SA, Wicks J, Nyholt DR, Montgomery GW, Bahlo M, Smith V, et al. Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. American Journal of Human Genetics. 2005;77(3):365-76.

15- Daftary GS, Taylor HS. EMX2 gene expression in the female reproductive tract and aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2004;89(5):2390-6.

16- Taylor R, Lebovic D, Barbieri S. Endometriosis. Yen and Jaffe's Reproductive Endcrinology. WB Saunders, Philadelphia; 2009.

17- Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, Xue Q, Attar E, Trukhacheva E, et al. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis. Seminars in Reproductive Medicine. 2010;28(1):36-43.

18- Aghajanova L, Velarde MC, Giudice LC. The progesterone receptor coactivator Hic-5 is involved in the pathophysiology of endometriosis. Endocrinology. 2009;150(8):3863-70.

19- Kitawaki J, Obayashi H, Ishihara H, Koshiba H, Kusuki I, Kado N, et al. Oestrogen receptor-alpha gene polymorphism is associated with endometriosis, adenomyosis and leiomyomata. Human Reproduction (Oxford, England). 2001;16(1):51-5.

20- Luisi S, Galleri L, Marini F, Ambrosini G, Brandi ML, Petraglia F. Estrogen receptor gene polymorphisms are associated with recurrence of endometriosis. Fertility and Sterility. 2006;85(3):764-6.

21- Huber A, Keck CC, Hefler LA, Schneeberger C, Huber JC, Bentz EK, et al. Ten estrogen-related polymorphisms and endometriosis: a study of multiple gene-gene interactions. Obstetrics and Gynecology. 2005;106(5 Pt 1):1025-31.

22- Govindan S, Ahmad SN, Vedicherla B, Kodati V, Jahan P, Rao KP, et al. Association of progesterone receptor gene polymorphism (PROGINS) with endometriosis, uterine fibroids and breast cancer. Cancer Biomarkers: Section A of Disease Markers. 2007;3(2):73-8.

23- De Carvalho CV, Nogueira-De-Souza NC, Costa AM, Baracat EC, Girão MJ, D'Amora P, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450cl7alpha (CYP17) and progesterone receptor genes (PROGINS) in the assessment of endometriosis risk. Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2007;23(1):29-33.

24- Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. Fertility and Sterility. 2001;75(1):1-10.

25- Hardy J, Singleton A. Genomewide association studies and human disease. The New England Journal of Medicine. 2009;360(17):1759-68.

26- Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. The Journal of Clinical Investigation. 2008;118(5):1590-605.

27- Gaetje R, Holtrich U, Engels K, Kissler S, Rody A, Karn T, et al. Endometriosis may be generated by mimicking the ontogenetic development of the female genital tract. Fertility and Sterility. 2007;87(3):651-6.

28- Cribb AE, Knight MJ, Dryer D, Guernsey J, Hender K, Tesch M, et al. Role of polymorphic human cytochrome P450 enzymes in estrone oxidation. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2006;15(3):551-8.

29- Powell JE, Fung JN, Shakhbazov K, Sapkota Y, Cloonan N, Hemani G, et al. Endometriosis risk alleles at 1p36.12 act through inverse regulation of CDC42 and LINC00339. Human Molecular Genetics. 2016;25(22):5046-58.

30- Goumenou AG, Arvanitis DA, Matalliotakis IM, Koumantakis EE, Spandidos DA. Loss of heterozygosity in adenomyosis on hMSH2, hMLH1, p16Ink4 and GALT loci. International Journal of Molecular Medicine. 2000;6(6):667-71.

31- Horne BD, Carlquist JF, Muhlestein JB, Bair TL, Anderson JL. Association of variation in the chromosome 9p21 locus with myocardial infarction versus chronic coronary artery disease. Circulation Cardiovascular Genetics. 2008;1(2):85-92.

PDF Compressor Free Version

# بررسی مروری سیکل سلولی و آپاپتوز


- ندا کاظمی مطلق

گروه بیوتکنولوژی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

- جاوید تقی نژاد

گروه میکروبیولوژی، واحد ملکان، دانشگاه آزاد اسلامی، ملکان، ایران

- شهرزاد صالحی

گروه میکروبیولوژی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

- مهدی حسین زاده

گروه پزشکی مولکولی، دانشکده علوم نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ایران

kevin.hosseinzadeh@gmail.com

- فرناز یوسفی

گروه سلولی و مولکولی، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه تهران، تهران، ایران



## چکیده

تکثیر غیر طبیعی سلول‌ها از مشخصه‌های سرطان می‌باشد. تکثیر سلولی فرآیندی است که طی آن از یک سلول، دو سلول دختری حاصل می‌شود. هر یک از این سلول‌های دختری می‌توانند خود دو سلول دختری را ایجاد کنند. این مراحل را سیکل سلولی می گویند اما آپوپتوز یک فرآیند شدیداً تنظیم شده مرگ سلولی است که نه تنها در توسعه شکل و مورفوژنز بلکه در کنترل تعداد سلول‌ها و خلاص شدن از سلول‌های آسیب دیده نقش دارد و بنابراین نقش مهمی در مهار تومور ایفا می‌کند. آپوپتوز با قطعه قطعه شدن سلول، متورم شدن و جوانه زدن غشاء و متراکم شدن کروماتین و تکه تکه شدن مختصر، مشخص شده که همگی منجر به پاکیزگی سلول می‌شوند. در این مطالعه از پایگاه‌های علمی Scopus و PubMed و همچنین موتور جستجوی Google Scholar جهت جستجوی مقالات استفاده شد.



**واژگان کلیدی:** سیکل سلولی، آپوپتوز، سرطان، نکروز


## مقدمه

سرطان یکی از علل اصلی مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه می‌باشد. بروز سرطان در کشورهای مختلف ۸ میلیون نفر در سال تخمین زده شده است و این آمار در حال افزایش می‌باشد با توجه به آمار سازمان جهانی بهداشت (WHO) میزان مرگ و میر ناشی از سرطان ۴۵ درصد است که در سال ۲۰۳۰ به ۶۵ درصد خواهد رسید (۱). الگوی بروز سرطان در جمعیت‌های مختلف متفاوت است و به عواملی از جمله شغل، تغذیه، مسائل اقتصادی و اجتماعی، نژادی و جغرافیایی بستگی دارد (۲).

در سال ۱۹۵۳ هاروارد و پلک برای اولین بار مطالعات اتورادیوگرافی را انجام دادند. آن‌ها اولین کسانی بودند که در طول فرآیند تقسیم سلولی سنتز DNA را مشاهده کردند (۳). مطالعه این محققان آغاز نقطه عطف شروع برای فازهای چرخه سلولی یوکاریوتی بود که باعث شده امروزه آن را بشناسیم. چرخه سلولی در یوکاریوت ها شامل دو فاز مهم است: ۱- فاز M (میتوز) و فاز اینترفاز (از یک میتوز تا میتوز بعدی). اینترفاز از ۳ فاز $G_1$،S و $G_2$ تشکیل شده است. در فاز M یا میتوز، سلول تقسیم می‌شود و کروموزوم‌ها از هم جدا می‌شوند و دو سلول دختری حاصل می‌شوند. در $G_1$ توسط پروتئینی به نام یوبی کوئیتین SCF لیگاز کنترل می‌شود. در فاز S (سنتز)، DNA کروموزوم‌ها همانند سازی می‌شود و در فاز $G_2$، سلول برای میتوز آماده می‌شود (۴).

مرگ سلولی دارای انواع مختلفی است که به طور کلی به دو دسته مرگ فیزیولوژیک و نکروز تقسیم می‌شود. انواع مرگ فیزیولوژیک شامل آپاپتوز اتوفاژی و چند نوع مرگ دیگر هستند که در میان آن‌ها مکانیسم مولکولی آپاپتوز

PDF Compressor Free Version

بیشتر از همه مورد مطالعه قرار گرفته است (۵). آپاپتوز یک مکانیسم حفاظت شده بسیار تکاملی از مرگ سلولی است که به وسیله طیف وسیعی از محرک‌های خارج سلولی و یا داخل سلولی شامل سیگنال‌های رشد، زیست محیطی و استرس داخل سلولی موجب شده است. آپاپتوز یک فرآیند کنترل ژنتیکی است، نقش مهمی در توسعه و هموستازی بافت بازی می‌کند و به عنوان یک مکانیسم قوی از حفاظت تومور در نظر گرفته شده است (۶).

آپاپتوز یکی از مکانیسم‌های اصلی مقابله با سرطانی شدن سلول‌ها به شمار رفته و در نقطه مقابل ویژگی اصلی سلول‌های سرطانی برای رشد و پیشرفت هر چه بیشتر خود، با استفاده از مکانیسم‌های مختلفی از جمله افزایش پروتئین‌های ضد آپوپتوزی و کاهش پروتئین‌های پیش آپوپتوزی این فرآیند را مهار می‌کنند و باعث می‌شوند که بقای زیادی پیدا نموده که خود موجب تکثیر و پیشرفت سرطان گردد. به همین دلیل آپوپتوز در تحقیقات ضد سرطانی توجه بسیاری را به خود جلب کرده است (۷ و ۸). هدف از مطالعه حاضر مروری به سیکل سلولی و آپاپتوز در سرطان می‌باشد.

## ❑ روش مطالعه

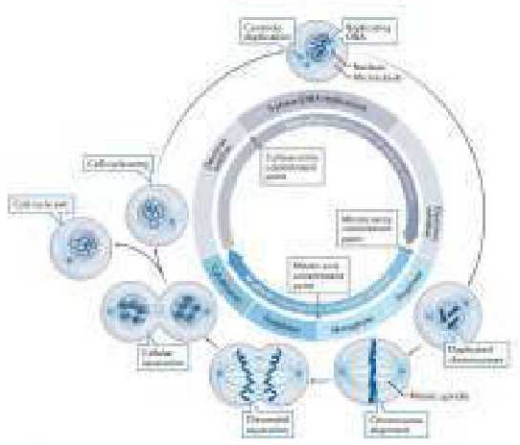
این مطالعه از نوع روایی – تحلیلی بوده که با استفاده از موتورهای جستجوی Google و Google Scholar و مقالات نمایه شده در Scopus، Academia و Pub med استفاده گردید. در این مطالعه از کلید واژه‌هایی همچون Cancer، cell cycle، apoptosis، Cell nutrition جهت بررسی مقالات انتخاب شد.

## ❑ چرخه تقسیم سلولی

در یوکاریوت های تک سلولی و چند سلولی، تقسیم سلولی توسط شبکه پیچیده‌ای از مکانیسم‌های نظارتی، کنترل می‌شود. چرخه سلولی با مکانیسم نظارتی خود همه موارد ورودی و خروجی سلول را تحت نظر می‌گیرد (۹).

## ❑ مراحل چرخه سلولی

چرخه سلولی میتوزی به دو دسته اینترفاز و فاز M تقسیم می‌شود. محتوای سلولی در طول اینترفاز و جدا سازی به دو سلول دختری یکسان در مرحله میتوز تقسیم می‌گردد. شبکه پیچیده نظارتی که از چرخه سلولی یک هدف دارد که آن هم تکثیر به موقع و با سرعت دقیق و جداسازی DNA ژنومی می‌باشد. همانند سازی DNA در فاز S (فاز سنتز)، رخ می‌دهد که طی آن همانند سازی DNA آغاز می‌شود ولی نه به طور کامل بلکه به صورت ناقص آغاز می‌گردد. دوره‌های بین فازی که فاز S را از M جدا می‌کند به فازهای جدا کننده معروف هستند. در تفکیک و تکثیر DNA فاز $G_1$ قبل از S و $G_2$ بعد از فاز S دیده می‌شود (شکل ۱). با این حال، این مراحل دوره‌های کلیدی برای سلول محسوب می‌شود. چرخه سلولی در طول فاز $G_1$ و برای شروع فرآیند جداسازی کروموزوم در طول $G_2$ انجام می‌شود (۱۰).



شکل ۱- نمایی از چرخه تقسیم را نشان می‌دهد (۱۱)

سلول‌های غیر تکثیری در مهره داران چرخه سلولی را در $G_1$ ترک کرده و وارد مرحله $G_0$ می‌شوند. دقت و صحبت زیادی مورد نیاز است تا بتوان مطمئن شد، سلول‌های دختری تعداد صحیحی از کروموزوم‌ها را به ارث می‌برند. برای حصول به این سطح از دقت و صحت در همانند سازی کروموزوم و تفکیکی کروموزوم‌ها به سلول‌های دختری در طول میتوز و برای هماهنگ کردن این‌ها با رشد سلولی و برنامه‌های تکوین، تقسیم سلولی توسط مکانیسم‌های نظارتی نقطه کنترل، تحت کنترل قرار می‌گیرند. این مکانیسم قبل از اتمام یک مرحله از چرخه سلولی مانع از

PDF Compressor Free Version

آغاز مرحله بعد می‌شـود. جهش‌هایی که عمل طبیعی این نقاط کنترل را غیر فعال کرده و یا تغییر می‌دهند، در تولید سـلول‌های سرطانی شرکت دارند زیرا باعث تغییر در سطح بیان ژن‌ها در نتیجه رشـد کنترل نشـده سلول می‌شوند. از این رو کنترل تقسـیم سـلولی همچون همانند سازی و رونویسـی از فرآیندهای اساسی سـلول بوده و در مراحل ابتدایی تکامل سلول‌ها به میزان زیادی ایجاد شده و تکامل یافته اسـت. اصلی‌ترین این کنترل‌ها مربوط به تعداد کمی از پروتئین کینازهای هترودایمری بوده و شـامل زیر واحد تنظیمی (سـیکلین) و زیر واحد کاتالیزی (کیناز وابسته به سیکلین یا CDK) است. این کینازها فعالیت پروتئین‌های متعددی را که در همانند سـازی DNA و میتوز شـرکت دارند با فسـفریله نمـودن آن‌هـا در جایگاه‌های تنظیمی خاص، تنظیم کرده و بـرای هماهنگ نمودن فعالیت آن‌ها برخی از پروتئین‌ها را فعال و برخی را مهار می‌کنند. تجربه تنظیم شده پروتئین‌ها نیز نقش برجسته‌ای در مراحل مهم چرخه سلولی بازی می‌کند. از آنجایی که تجزیه پروتئین‌ها برگشت ناپذیر است، به شما اطمینان می‌دهد که فرآیندها فقط در یک جهت حرکت می‌کنند (۱۲).

## ❑ کنترل چرخه سلولی در سرطان

پیام رسانی پایدار رونویسـی، که باعث دورهای مداوم و بیش از حد تقسیم سلولی می‌شود، مشخصه سرطان است. اخیراً دریافته‌اند که این تقسـیم سـلولی پیوسـته توسط جهش‌هایـی انجام می‌شـود که هم از آپوپتـوز جلوگیری می‌کند و هم خروج چرخه سـلولی را به خطر می‌اندازد، نه اینکه فقط باعث پیشرفت چرخه سلولی کنترل نشده شود. این جهش‌ها در مسـیرهای پیام رسانی که خروج از چرخه سلولی را آغاز می‌کند یا ورود فاز S را تقویت می‌کند بیشتر بـوده (۱۳) اما در مسـیرهایی کـه از ورود و خروج میتوز جلوگیری می‌کنند بسیار کمتر است (۱۴ و ۱۵). از آنجایی که چرخه سلولی یک فرآیند کاملاً منظم است، این موضوع نشان می‌دهد که چرخه‌های تقسـیم بی پایان چالش‌های اساسـی را برای سلول‌های سـرطانی ایجاد می‌کنند که به برخی از نقاط وارِسی (مثلاً استرس رونویسی یا نقطه وارِسی میتوزی) بـرای عملکرد خود نیاز دارند (۱۶). درک این که چگونه سلول‌های سـرطانی بر این چالش‌ها غلبه می‌کنند، آسیب پذیری هایی را نشان می‌دهد که می‌توان آن‌ها را به صورت درمانی مورد هدف قرار داد.

## ❑ نقاط وارِسی چرخه سلولی در سرطان

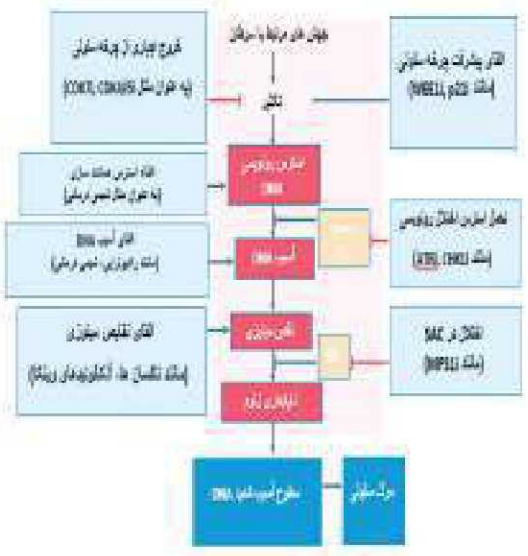
سـلول‌ها می‌توانند به صورت برگشـت پذیـر، از طریق فاز سـکون یا خاموشـی (quiescence)، یا غیر قابل برگشـت، بـا پیـری (senescence) یا آپوپتوز از چرخه سـلولی خارج شـوند. تصمیم برای خروج از چرخه سـلولی فقط به یکی از نقاط وارِسی چرخه سلولی بستگی دارد – نقطه وارِسی آسیب DNA. در طول اینترفاز، در پاسـخ به آسیب غیرقابل جبران DNA، نقطه وارِسی آسـیب DNA می‌تواند خاموشی، پیری یا مرگ برنامه‌ریزی شـده سـلولی را تا حد زیـادی از طریق مسیرهای وابسـته به p53 آغاز کند (۱۷ و ۱۸). جای تعجب نیست که جهش‌های p53 شـایع‌ترین جهش‌های موجود در سرطان هستند (۱۹). با این حال، حتی اگر جهش‌های مرتبط با سرطان مانع خروج چرخه سـلولی شوند، باز هم می‌توان از رونویسی مداوم با مسدود کردن ورود چرخه سلولی در فاز پیش رونویسی $G_1$ جلوگیری کرد که به فعال سازی رونویسی وابسته به E2F بسـتگی دارد. در همین راسـتا، جهش‌های مرتبط با سـرطان در این مسـیر در همه انواع سرطان یافت شده است و شـامل جهش در بسیاری از انکوژن ها و سرکوبگرهای تومور اسـت. این جهش‌ها رونویسی وابسته به E2F را القا می‌کنند، ورود فـاز S را ارتقا می‌دهند و توانایی سـلول برای خروج از چرخه سـلولی در فاز پیش رونویسـی را به خطـر می‌اندازند (۲۰). مهم‌تر از همه، عملکردهای اصلی سـایر نقاط وارِسـی چرخه سلولی (نقطه وارِسی اسـترس تکثیر DNA و SAC) در سلول‌های سـرطانی به صورت مهم و حیاتی باقی می‌مانند و بنابراین اغلب جهش پیدا نمی‌کنند. این شـامل توقف موقت چرخه سـلولی وابسته به نقطه وارِسـی قبل و در طول میتوز اسـت، که برای جلوگیری از سـطوح فاجعه بار آسیب DNA ناشـی از استرس همانند سـازی یا مونتاژ ناقص دوک تقسیم ضروری است.

## ❑ کنترل چرخه سلولی در سرطان: فرصت‌های درمانی

سرطان با جهش در DNA شـروع می‌شود که به سلول‌ها

PDF Compressor Free Version

اجـــازه می‌دهد به طور مداوم تقســـیم شـــوند. نتیجه مهم این اســـت که همه ســـرطان‌ها برای جلوگیری از ناپایداری ژنوم و مرگ ســـلولی به تقسیم سلولی پیوســـته و جنبه‌های خاصی از پاســـخ‌های نقطه وارسی چرخه ســـلولی وابسته هستند که می‌تواند در درمان سرطان مورد استفاده قرار گیرد (۲۱).



**شکل ۲ - تکثیر مداوم سرطان فرصت‌های درمانی زیادی را ارائه می‌دهد**

پیامدهای گام به گام جهش‌های مرتبط با سرطان که امکان تکثیر مداوم ســـلولی را فراهم می‌کند و پاسخ‌های سلولی که با ممانعت یا به حداقل رســـاندن (با پیکان‌های مسدود کننده در شکل نشـــان داده شده اســـت) فرآیندهایی که می‌تواند منجر به ناپایداری شـــدید ژنومی و مرگ سلولی شود (در کادر قرمز رنگ). تداوم تکثیر خود، پیامدهای آن و پاســـخ‌های سلولی به آن‌ها، فرصت‌های درمانی (که در جعبه‌های خاکســـتری نشان داده شده‌اند) را نشان می‌دهند که می‌توان از طریق استفاده و توســـعه داروها و/یا درمان‌های ضد سرطان (که در پرانتز نشان داده شده است) استفاده کرد.

ATRi، آتاکسی تلانژکتازی و مهارکننده پروتئین مربوط به CDK6/4i. Rad3، مهارکننده کیناز ۶/۴ وابسته به سیکلین. CDK7i، مهار کننده کیناز ۷ وابســـته به سیکلین. CHK1i، مهارکننده CHK1. MPS1i، مهار کننده MPS1؛ p21i، p21 بازدارنده؛ RSC، نقطه وارسی استرس رونویسی؛ SAC، نقطه وارسی مونتاژ اسپیندل؛WEE1i، بازدارنده WEE1

## ❑ انواع مرگ سلولی

مرگ ســـلولی دارای انواع مختلفی اســـت کـــه به طور کلی به دو دســـته مرگ فیزیولوژیک و نکروز تقسیم می‌شود. انواع مرگ فیزیولوژیک شامل آپاپتوز اتوفاژی و چند نوع مرگ دیگر هســـتند که در میان آن‌ها مکانیسم مولکولی آپاپتوز بیشتر از همه مورد مطالعه قرار گرفته است. آپاپتوز دارای دو نوع اصلی است. آپاپتوز وابسته به کاسپازها و آپاپتوز مستقل از کاسپازها. نوع وابســـته به کاسپازها را به دو دسته اصلی تقسیم می‌کنند: مسیر وابسته به کاسپاز ۸ که به آن مسیر گیرنده‌ای و یا مسیر خارج ســـلولی نیز گفته می‌شود و مســـیر وابسته به کاسپاز ۹ که به آن مســـیر میتوکندریایی و یا مســـیر داخل سلولی نیز می‌گویند (۲۲).

## ❑ آپاپتوز

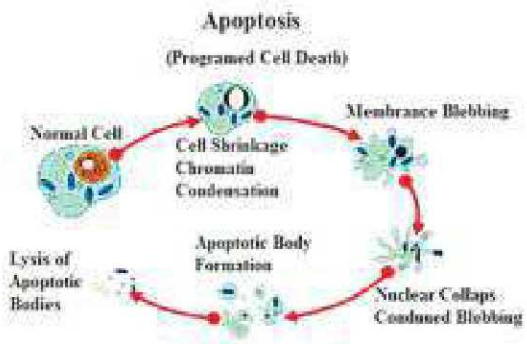
آپاپتوز یک مکانیســـم حفاظت شـــده بسیار تکاملی از مرگ سلولی است که به وســـیله طیف وسیعی از محرک‌های خارج سلولی و یا داخل سلولی شامل سیگنال‌های رشد، زیست محیطی و اســـترس داخل سلولی موجب شده اســـت. این یک فرآیند کنترل ژنتیکی است، نقش مهمی در توسعه و هموستازی بافت بازی می‌کند. به عنوان یک مکانیسم قوی از حفاظت تومور در نظر گرفته شـــده است، ســـلول‌های اضافی، نامطلوب یا آسیب دیده را حذف می‌کند. همچنین در پاسخ ایمنی ضروری است و اســـتراتژی مؤثر از عفونت ویروســـی تشکیل می‌دهد. فرآیند مرگ برنامه ریزی شـــده ســـلول یا آپاپتوز، معمولاً به وســـیله ویژگی‌های مورفولوژی مشـــخص و مکانیسم‌های بیوشیمیایی وابســـته به انرژی تشخیص داده می‌شود. آپاپتوز به عنوان جزء حیاتی در فرآیندهای مختلف از جمله نوســـازی معمول سلول، رشد مناسب و عملکرد سیســـتم ایمنی بدن، ضعف وابسته به هورمون، تکامل جنینی و مرگ سلولی ناشی از مواد شیمیایی در نظر گرفته می‌شـــود. آپاپتوز نامناسب (خیلی کم یا بیش از حد) در بســـیاری از شرایط انسان شـــامل بیماری‌های تحلیل سیستم عصبی، آســـیب ایســـکمیک، اختلالات سیستم خود ایمنـــی و انواع زیادی از ســـرطان‌ها رخ می‌دهـــد. واژه آپاپتوز (a-pop-toe-sis) ابتـــدا در یـــک مقاله توســـط کر، وایلی و

PDF Compressor Free Version

کوری در سال ۱۹۷۲ برای توصیف شکلی از مرگ سلولی با مورفولوژی مشخص به کار برده شد، اگر چه مفاهیم خاصی از آپاپتوز سال‌ها پیش به صراحت توضیح داده شده بود (۲۳ و ۲۴). آپاپتوز به طور طبیعی در طول تکامل و مسن شدن رخ می‌دهد و به عنوان یک مکانیسم هوموستاتیک برای حفظ جمعیت سلولی در بافت می‌باشد. آپاپتوز همچنین به عنوان یک مکانیسم دفاعی از جمله در واکنش‌های سیستم ایمنی یا هنگامی که سلول‌ها به وسیله بیماری یا عوامل مضر آسیب می‌بینند رخ می‌دهد (۲۵).

## ❑ مورفولوژی آپاپتوز

تغییرات مورفولوژی گوناگونی که در طول آپاپتوز رخ می‌دهند به واسطه میکروسکوپ الکترونی و نوری شناسایی شدند (شکل ۳). در طول روند اولیه آپاپتوز چین خوردگی و پیکنوزیز به وسیله میکروسکوپ نوری قابل رویت است (۲۶). چین خوردگی سلول، کوچک شدن سلول، متراکم شدن سلول و فشرده شدن اندامک‌ها از مشخصات آپاپتوز می‌باشد. پیکنوزیز در نتیجه متراکم شدن کروماتین و برجسته‌ترین ویژگی آپاپتوز است. تاول زدن وسیع غشاء پلاسمایی و جدایی قطعات سلول به شکل اجسام آپاپتوزی در طول فرآیندی به نام جوانه زدن رخ می‌دهد. اجسام آپاپتوزی حاوی سیتوپلاسم با اندامک‌های فشرده با بخشی از هسته یا بدون قطعات هسته می‌باشند. در آپاپتوز تمامیت اندامک‌ها حفظ شده و تمام آن‌ها درون یک غشاء پلاسمایی سالم محصور می‌شوند. این اجسام به وسیله ماکروفاژها، سلول‌های پارانشیمی یا سلول‌های نئوپلاستیک خورده شده و درون فاگولیزوزوم تخریب می‌شوند. ماکروفاژهایی که سلول‌های آپاپتوزی را بلعیده و هضم می‌کنند tangible body macrophages نامیده می‌شوند. اساساً واکنش التهابی در ارتباط با فرآیند آپاپتوز وجود ندارد زیرا: ۱) اجزاء سلولی سلول‌های آپاپتوزی به اطراف بافت بینابینی خارج نمی‌شوند ۲) آن‌ها به سرعت به وسیله سلول‌های اطراف از بین می‌روند و به احتمال زیاد از نکروز ثانویه جلوگیری می‌شود ۳) سلول‌های بلعنده، سیتوکین های ضد التهابی را تولید نمی‌کنند (۲۷).




**شکل ۳- تغییرات مورفولوژیکی قابل رویت در سلول‌های آپاپتوزی و ایجاد اجسام آپاپتوتیک (۲۸)**

## ❑ تفاوت آپاپتوز با نکروز

موضوع آپاپتوز از نکروز متمایز است، دو فرآیندی که می‌توانند بطور مستقل، پی در پی و همچنین به صورت همزمان رخ دهند. در برخی موارد نوع و یا درجه محرک تعیین می‌کند سلول به وسیله نکروز یا آپاپتوز بمیرد. تعدادی از محرک‌های مضر مانند گرما، پرتو و داروهای سیتوتوکسیک که در دُزهای پایین می‌توانند آپاپتوز را القا کنند. اما همین محرک‌ها در دُزهای بالا می‌توانند منجر به نکروز شوند. نکروز به عنوان فرآیند سمی در نظر گرفته می‌شود به طوری که سلول‌های مجاور قربانی می‌شوند و از یک شیوه مرگ غیر وابسته به انرژی پیروی می‌کند. اما از انجایی که نکروز اشاره به فرآیندی مخرب دارد که پس از مرگ سلولی رخ می‌دهد، بعضی‌ها آن را یک اصطلاح نامناسب برای مکانیسم مرگ سلولی مطرح می‌کنند. اگر چه مکانیسم و مورفولوژی آپاپتوز و نکروز فرق دارند اما بین آن‌ها هم پوشانی وجود دارد. شواهد و مدارک نشان می‌دهند که آپاپتوز و نکروز ویژگی‌های مورفولوژیکی از شبکه بیوشیمیایی مشترک تحت عنوان زنجیره – آپاپتوزیس - نکروزیس نشان می‌دهند (۲۹).

برای دو فاکتور که تبدیل یک فرآیند آپاپتوزی مداوم به یک فرآیند نکروزی را پیش می‌برند شامل کاهش در وجود کاسپاز، ATP داخل سلولی می‌باشند (۳۰). اینکه آیا مرگ سلولی به وسیله آپاپتوز یا نکروز رخ می‌دهد تا حدودی بستگی به ماهیت سیگنال مرگ سلولی، نوع بافت، مرحله تکامل بافت و محیط فیزیولوژیکی دارد (۳۱). نکروز یک فرآیند غیر

PDF Compressor Free Version

فعال و غیر کنترل شده است که طیف وسیعی از سلول‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در صورتی که آپاپتوز کنترل شده و وابسته به انرژی بوده و می‌تواند تک یا خوشه‌ای از سلول‌ها را تحت تأثیر قرار دهد. آسیب نکروزی سلول با میانجی گری دو مکانیسم اصلی است: تداخل با منبع انرژی سلول و آسیب مستقیم به غشاءهای سلولی. برخی از تغییرات مورفولوژیکی اصلی که به وسیله نکروز رخ می‌دهند عبارتند از: تورم سلول، تشکیل واکوئل های سیتوپلاسمی، شبکه اندوپلاسمی وسیع، تشکیل تاول‌های سیتوپلاسمی و پارگی غشاء سلولی. از دست رفتن تمامیت غشاء سلول باعث خروج محتویات سلول به بافت اطراف و ایجاد التهاب می‌شود (۳۲).

## ❑ مسیرهای آپاپتوز

مولکول‌های زیادی در فرآیند آپاپتوز درگیر هستند. تحریک مولکول‌های پیش آپاپتوزی و یا مهار فاکتورهای ضد آپاپتوزی بستگی به نوع سلول و محرک دارد. دو مسیر اصلی آپاپتوز، مسیر خارجی یا مسیر وابسته به گیرنده‌های مرگ و مسیر داخلی یا مسیر میتوکندریایی می‌باشند (۳۳). در مسیر خارجی سلولی با اتصال لیگاندهای خارج سلولی مانند (Fasl) به رسپتورهایشان مثل (Fas) باعث فعال شدن پروتئین‌های آپاپتوز نظیر (FADD) که در فعالسازی کاسپازها از جمله کاسپاز ۸ نقش دارند می‌گردند. اما در مسیر داخلی سلولی، انتشار سیتوکروم c از میتوکندری و تشکیل آپاپتوزوم منجر به فعالسازی کاسپاز ۹ می‌شود (۳۴).

## ❑ مسیر داخلی یا مسیر میتوکندریایی آپاپتوز

یکی از وقایعی که به طور قطع از میتوکندری در طی آپاپتوز رخ می‌دهد انتشار سیتوکروم C و دیگر فاکتورهای دخیل در مسیر آپاپتوز به سیتوزول است. این فاکتورها در پاسخ به انواع محرک‌های آپاپتوز از فضای بین غشایی آزاد می‌شوند. این فرآیند از طریق پروتئین‌های ضد آپاپتوزی Bcl-2 مانند Bcl که به غشاء خارجی میتوکندری متصل می‌شود مهار می‌گردد. اما پروتئین‌های دیگر در این خانواده که نقش آن‌ها در پیش برد آپاپتوز ثابت شده است مانند Bad و Bid، افزایش انتشار سیتوکروم C را باعث می‌شوند. در حضور ATP سیتوکروم c به مولکول Apafl و پروکاسپاز ۹ متصل می‌شود. با اتصال این مولکول‌ها کمپلکسی تشکیل می‌شود که دارای فعالیت پروتئولیتیکی است و می‌تواند با برش در پروکاسپاز ۹ آن را به فرم فعالش یعنی کاسپاز ۹ تبدیل کند. کاسپاز ۹ قادر است پروکاسپاز ۳ غیرفعال را به کاسپاز ۳ تبدیل کند. کاسپاز ۳ به طور مستقیم و غیرمستقیم می‌تواند آنزیم‌هایی را که در اسکلت سلولی و غشاء سلولی و فعالیت هسته ضروری‌اند را تخریب و از بین ببرد. تخریب این آنزیم‌ها و پروتئین‌های حیاتی در سلول از ویژگی‌های شاخص آپاپتوز است (۳۵).

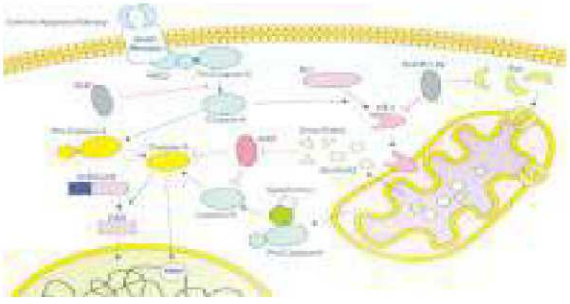
## ❑ مسیر خارج سلولی آپاپتوز یا مسیر گیرنده‌های مرگ

یکی از مسیرهای اصلی القاء آپاپتوز مسیر خارج سلولی یا مسیر با واسطه گیرنده است (شکل ۲). گیرنده‌های دخیل در این مسیر در غشای پلاسمایی سلول‌ها قرار دارند و با اتصال لیگاندهای خارج سلولی فعال می‌گردند. گیرنده‌های مرگ به ابر خانواده فاکتور نکروز کننده تومور (TNF) تعلق دارند که دارای یک دومین خارج سلولی غنی از سیستئین بوده و یک ناحیه سیتوپلاسمی به نام دومین مرگ (DD) در بخش سیتوپلاسمی خود می‌باشند. در واقع این دومین‌های مرگ هستند که گیرنده‌های مرگ را قادر به انجام آپاپتوز می‌کنند. از جمله شناخته‌ترین گیرنده‌های مرگ می‌توان به CD95 Fas یا(DR4)TRAIL-R1، TNFR1 (p55)، Apo-1 اشاره کرد که به ترتیب به لیگاندهای CD95L، TNF، TRAIL یا Apo2L متصل می‌گردند (۳۶).

اتصال CD95 به CD95L منجر به تشکیل کمپلکس DISC می‌شود. کمپلکس DISC شامل گیرنده‌های الیگومری و احتمالاً تریمری، مولکول آداپتور دارای دومین مرگ FADD/MORT1، پروکاسپاز ۱۰ و C-FLIP است. در محل کمپلکس DISC پروکاسپاز ۸ پردازش شده کاسپاز ۸ به صورت هتروتترامر تشکیل می‌شود. سپس کاسپاز ۸ فعال آبشار کاسپازی را به راه می‌اندازد. وجود دو نوع مسیر سیگنال آپاپتوز گیرنده CD95 به اثبات رسیده است. در مسیر سیگنالی نوع I که به واسطه میزان بالای تشکیل DISC و مقادیر زیاد کاسپاز ۸ فعال شناخته می‌شوند، کاسپاز ۸ به طور مستقیم کاسپازهای عمل کننده پایین دستی را فعال می‌کند. در مسیر سیگنالی نوع II میزان تشکیل CD95 DISC و بنابراین

PDF Compressor Free Version

مقادیر کاسپاز ۸ فعال کاهش می‌یابد. در این مورد، انتقال سیگنال به یک لوپ تقویتی نیاز دارد. در این لوپ تقویتی، کاسپاز ۸ پروتئینی از خانواده Bcl-2 بنام Bid را برش می‌دهد و فرم کوتاه شدن Bid را تولید می‌کند که در نهایت tBid باعث آزاد شدن سیتوکروم c از میتوکندری می‌شود. با آزاد شدن سیتوکروم c کمپلکس آپاپتوزوم تشکیل شده و کاسپاز ۹ فعال می‌شود که خود در نهایت کاسپازهای عمل کننده پایین دستی ۳، ۶، ۷ را فعال می‌کند (۳۷).



**شکل ۲ - مسیر داخلی و خارجی آپاپتوز (۳۸).**

## ❑ تنظیم کننده آپاپتوز

### پروتئین‌های خانواده Bcl-2

اعضای پروتئین‌های خانواده Bcl-2 از تنظیم کننده‌های بسیار توانا در ایجاد تغییرات در میتوکندری در طی آپاپتوز و نکروز هستند. تاکنون بیش از ۳۰ عضو از این خانواده طی سال‌های پیش شناسایی شده است که دارای اثر مثبت و یا منفی در آغاز فرآیند مرگ سلولی آپاپتوز هستند. بیشتر این پروتئین‌ها در القاء و فعال سازی آپاپتوز شرکت می‌کنند. اعضای این خانواده جزو سوبسترهای خاصی‌اند که در طی مسیر آپاپتوز توسط کاسپازها و p53 فعال می‌شوند. برخی از این پروتئین‌ها جزء پیش برندهای آپاپتوز و برخی ضد آپاپتوز هستند. این پروتئین‌ها توانایی اتصال به غشاء را دارند و با اتصال به غشاء باعث تشکیل کانال‌های غشایی می‌شوند (۳۹).

## ❑ اعضای ضد آپاپتوزی Bcl-2

این گروه نقش مهاری در فرآیند آپاپتوز بر عهده دارند و شامل Bcl-2، Bcl-x، Bcl-w، Mcl-2 و Al می‌باشند. پروتئین‌های این خانواده از طریق موتیف های BH4-BH1 با سایر پروتئین‌های خانواده Bcl-2 که در روی غشای اندامک‌های درون سلولی مانند غشای خارجی میتوکندری و شبکه آندوپلاسمی هستند واکنش می‌دهند. موتیف های BH4-BH1 با ایجاد یک شیار آبگریز پایدار به موتیف های BH3 در پروتئین‌های Bcl-2 پیش برنده آپاپتوز متصل می‌شوند و نهایتاً از اتصال پروتئین‌های پیش برنده آپاپتوز به غشای این اندامک‌ها ممانعت می‌کنند (۴۰).

## ❑ اعضای پیش برندهٔ آپاپتوزی Bcl-2

این پروتئین‌ها که سبب تقویت مسیر آپاپتوز می‌شوند به دو گروه چند دومینی و تک دومینی تقسیم می‌شوند:

پروتئین‌های چند دومینی پیش برنده آپاپتوز: این گروه دارای موتیف های BH3-BH1 بوده و شام Bax، Bak و Bok می‌باشند. پروتئین‌های Bax و Bad در اثر بافت‌ها بیان می‌شوند اما بیان Bok محدود به بافت‌های تولید مثلی است. این پروتئین‌ها با یک سری تغییرات قابلیت ایجاد همودایمر، هترودایمر و همواليگومرها و تشکیل غشا را دارند.

پروتئین‌ها تک دومینی پیش برنده آپاپتوز: این گروه تنها دارای دومین BH3 در ساختارشان هستند که از این نظر مشابه به پروتئین‌های دیگر Bcl-2 می‌باشند. از جمله این اعضا می‌توان به پروتئین‌های Bad و Bid اشاره کرد که در سلول‌های سالم غیرفعال بوده و در پاسخ به القاء آپاپتوز رونویسی می‌شوند و بعد از تغییرات پس ترجمه‌ای و استقرار در محل مناسب در درون سلول، فعالیت خود را به دست می‌آورند (۴۱).

## ❑ نتیجه گیری

در این مقاله در مورد نقش دقیق نقاط وارِسی چرخه سلولی در کنترل چرخه سلولی بحث کرده‌ایم و اینکه چگونه تنها جنبه‌های خاصی از این نقاط وارِسی در سلول‌های سرطانی به خطر می‌افتند تا امکان تقسیم سلولی مداوم را فراهم کنند. این کار درمان‌های موجود را هدایت و بهبود می‌بخشد و فرصت‌هایی را برای توسعه درمان‌های جدید و ترکیبی برجسته می‌سازد که به طور خاص شامل هدف قرار دادن مکانیسم‌های تحمل استرس رونویسی، نقطه وارِسی میتوزی و پروتئین‌ها و فرآیندهای دخیل در به تأخیر انداختن یا توقف پیشرفت چرخه سلولی است. این استراتژی‌های جدید را می‌توان به تنهایی یا در ترکیب با داروهای

PDF Compressor Free Version

موجود که باعث آسیب DNA و استرس رونویسی می‌شوند، استفاده کرد. علاوه بر این، چشم اندازی را معرفی می‌کند که سرطان را می‌توان با داروهایی مدیریت کرد که سلول‌های سرطانی را مجبور به خروج دائمی از چرخه سلولی می‌کند. به طور کلی، درک ما از کنترل چرخه سلولی و سرطان، درمان‌های فعلی را هدایت کرده و فرصت‌های درمانی را برای بهبود درمان اولیه با هدف درمانی (targeted therapy) ایجاد می‌کند، چه از طریق دقت بیشتر (precision medicine) یا با گسترش روش‌های درمانی و تصمیمات درمانی آگاهانه‌تر که منجر به نتایج بهتر برای بیماران می‌شود.

## *References*:


1- Madmoli M. Clinical and laboratory finding in children with leukemia: A systematic review. International Journal of Research Studies in Science, Engineering and Technology. 2018; 5(10):1-6.

2- Moslemirad M, Madmoli M, Madmoli Y, Niksefat M. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes and its related factors in diabetic patients hospitalized in Khatam-ol-Anbia hospital in Shoushtar, 2014-15: A retrospective study. Journal of Research in Medical and Dental Science. 2018; 6(3):421-6.

3- A. Howard, S. R., Synthesis of deoxyribonucleic acid in normal and irradiated cells and its relation to chromosome breakage, Heredity.1953;6: 261–273.

4- Norbury C, Nurse P. Animal cell cycles and their control. Annual review of biochemistry. 1992; 61(1):441-68.

5- Malhotra H, Radich J, Garcia-Gonzalez P. Meeting the needs of CML patients in resource-poor countries. Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book. 2019; 2019(1):433-42.

6- Singhal N, Bapsy P, Babu K, George J. Chronic myeloid leukemia. JAPI. 2004; 52:410-6.

7- Kerr JF. History of the events leading to the formulation of the apoptosis concept. Toxicology. 2002; 181:471-4.

8- Qin Q-P, Chen Z-F, Qin J-L, He X-J, Li Y-L, Liu Y-C, et al. Studies on antitumor mechanism of two planar platinum (II) complexes with 8-hydroxyquinoline: synthesis, characterization, cytotoxicity, cell cycle and apoptosis. European journal of medicinal chemistry. 2015; 92:302-13.

9- Fisher RP. The CDK network: linking cycles of cell division and gene expression. Genes & cancer. 2012; 3(11-12):731-8.

10- Kovacs LA, Orlando DA, Haase SB. Transcription network and cyclin/CDKs: The yin and yang of cell cycle oscillators. Cell cycle. 2008; 7(17):2626-9.

11- Matthews HK, Bertoli C, de Bruin RA. Cell cycle control in cancer. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2022; 23(1):74-88.

12- John. P.C.L. The cell cycle. CUP Archive: 1981; 1-4.

13- Liu, K. et al. The role of CDC25C in cell cycle regulation and clinical cancer therapy: a systematic review. Cancer Cell Int.2020; 20, 1–16.

14- Pérez de Castro, I., de Cárcer, G. & Malumbres, M. A census of mitotic cancer genes: new insights into tumor cell biology and cancer therapy. Carcinogenesis.2007; 28, 899–912.

15- Borah, N. A. & Reddy, M. M. Aurora kinase B inhibition: a potential therapeutic strategy for cancer. Molecules.2021; 26, 1981.

16- Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell.2011; 144, 646–674.

17- Zilfou, J. T. & Lowe, S. W. Tumor suppressive functions of p53. Cold Spring Harb. Perspect. Biol.2009; 1, a001883.

18- Chen, J. The cell-cycle arrest and apoptotic functions of p53 in tumor initiation and progression. Cold Spring Harb. Perspect. Med.2016:6, a026104.

19- Hafner, A., Bulyk, M. L., Jambhekar, A. & Lahav, G. The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate. Nat. Rev. Mol. Cell Biol.2019; 20, 199–210.

20- Chen, H. Z., Tsai, S. Y. & Leone, G. Emerging roles of E2Fs in cancer: an exit from cell cycle control. Nat. Rev. Cancer.2009 9, 785–797.

21- Matthews, H.K., Bertoli, C. & de Bruin, R.A.M. Cell cycle control in cancer. Nat Rev Mol Cell Biol.2022; 23, 74–88.

22- Clarkson. B. Strife. A. Wisnieweski. D. Lambek. C. L. and Lio. C. 2003. Singhal. N.Bapsy. P. Babu K.G. and George. J. Chronic myeloid leukemia. JAPI; 2004; 52: 410-416.

23- Kerr J.F. Wyllie A.H. and Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer. 1972; 26: 239-257.

24- Kerr J.F. 2002. History of the events leading to the formulation of the apoptosis concert. Toxicology 2002; 181-182:471-474.

25- Norbury. C.J. and Hickson. I. D. Cellular responses to DNA damage. Annu Rev Pharmacol Toxicol.2001; 41: 367-401.

26- Savill. J. and Fadok. V. Corpse clearance difines the meaning of cell death. Nature.2000; 407:784-788.

27- Kurosaka. K. Takahashi M. Watanabe.N. and Kobayashi. Y. Silent cleanup of very early Apoptotic cells by macrophages.J Immunol.2003; 171: 4672-4679.

28- Savill. J. and Fadok. V. Corpse clearance difines the meaning of cell death. Nature.2000; 407:784-788.

29- Ziess. C.J. The apoptosis –necrosis continuum: insights from genetically altered mice. Vet Pathol.2003; 40:481-495.

30- Leist. M. Single. B. Castoldi. A.F. Intracellular adenosine triphosphate (ATP) concentration: a switch in the decision between apoptosis and necrosis.J Exp Med.1997; 185: 1481-1486.

31- Fiers. W. Beyaert. R. Declercq. W. and Vandenabeele. p. More than one way to die. Apoptosis. Necrosis and reactive oxygen damage. Oncogen.1999; 18: 7719-7730.

32- Lorenzo. G. Eugenia M. Oliver. K.and et al. Targeting post – mitochondrial effectors of Apoptosis forvneuroprotection. Biochemical etbiophysica acta.2009; 402-413.

33- Irina. V.S. Signaling mechanisms of apoptosis –lpke programmed cell death in unicellular Euklaryotes.Comparative Biochemistry and physiology.2010; 155: 341-353.

34- Dan. L.and Urmas A. Cell differentiation: reciprocal regulation of Apaf-1 and inhibitor of apoptosis proteins.The journal ofcell Biology.2004; 167: 193-195.

35- Peter.M.E. Budd. R.C. Desbarats. J. and Hedrick. S.M. The CD95 receptor: Apoptosis revisited.Cell.2007; 129:447-451.

36- Jerry. M.A. and Suzzane. C. Bcl-23-regulated apoptosis: mechanism and therapeutic potential Current Opinion in Immunology.2007; 19:488-496.

37- Morgan. D.O. The cell cycle: principles of control. New Science Press: 2007; 1-4.

38- Gupta. R.R. Topics In heterocyclic chemistry. Series Ed: 2007; 8-11.

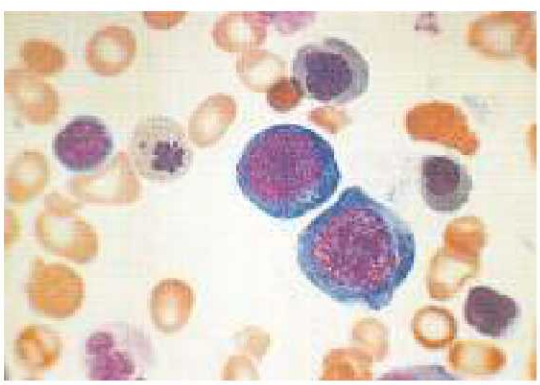
39- Galvani. D.W. and Cawley.J.C. Mechanism of action of alpha interferon in chronic Granulocytic leukemia: evidence for preferential inhibiton of late progenitor's.Br J Haematol. 1989; 73:475-479.

40- Sawyers. C.L. Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med.1999; 340: 1330 -1340.

41- Brunstein. C.G. and Meglave. P.B. The biology and treatment of chronicmyelogenous Leukemia. Oncology.2001; 15:31-35

PDF Compressor Free Version

● مترجم: دکتر محمد قهری
دکترای علوم آزمایشگاهی، Ph.D قارچ شناسی
استادیار دانشگاه امام حسین (ع)
ghahri14@gmail.com



## ❑ معرفی بیمار شماره ۲

### تشخیص شما چیست؟

یک زن ۴۲ ساله با سابقه ۲ تا ۳ ماه درد شکم، اسهال و خونریزی مقعدی به بیمارستان مراجعه کرد. او روزانه ۴ تا ۶ بار مدفوع آغشته به خون دفع می‌کند. همچنین دچار خستگی دائم شده و بی اشتها شده است.

در هنگام معاینه بیمار رنگ پریده بوده و لنفادنوپاتی مشاهده نمی‌شود.

در معاینه شکم بیمار دارای حساسیت نسبت به درد خفیف در ناحیه شکم بود، اما هیچ نوع ارگانومگالی وجود نداشت.

نتیجه آزمایش شمارش خون (CBC) او به شرح زیر است:

| | |
|---|---|
| Hb | 8.4 g/dl |
| MCV | 110 fl |
| WBC | $3.1 \times 10^9$ l |
| Platelets | $80 \times 10^9$ l |

آزمایش‌های بیوشیمی طبیعی است، اما ESR به ۸۶ میلی متر در ساعت افزایش یافته است.

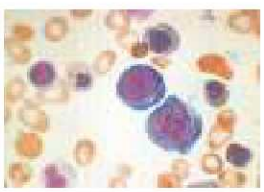
۱- با توجه به تصویر رادیولوژی مربوط به بلع باریم (شکل ۱) چه تشخیصی مطرح می‌شود؟

۲- نمونه آسپیره شده از مغز استخوان بیمار چه ناهنجاری‌هایی را نشان می‌دهد؟ (شکل ۲ الی ۴)

۳- به نظر شما چه تشخیصی مطرح می‌شود؟

۴- چه آزمایش‌های بیشتری را انجام می‌دهید؟

شکل ۱

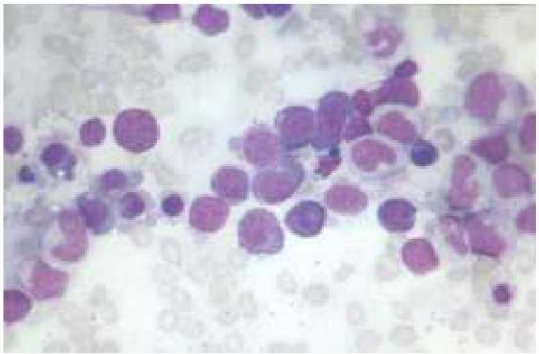


شکل ۲

شکل ۳

شکل ۴

PDF Compressor Free Version



شکل ۵

**پاسخ:**

۱- تصویر رادیولوژی (بلع باریم) و پیگیری آن، تغییرات کلاسیک بیماری کرون را نشان می‌دهد. شواهدی از ضخیم شدن مخاط و ادم همراه با حالت لخته شدن (فلوکولاسیون) باریم وجود دارد.

۲- آسپیره مغز استخوان کم خونی مگالوبلاستیک را نشان می‌دهد. گلبول‌های قرمز هسته دار یک الگوی کروماتین هسته‌ای باز را نشان می‌دهند (که به وضوح در بزرگ نمایی با قدرت بالای اریتروبلاست ها در شکل ۴ دیده می‌شود).

متامیلوسیت های غول پیکر در سری سلول‌های سفید وجود دارد. (شکل ۳ و ۵)

۳- محتمل‌ترین علت کم خونی مگالوبلاستیک در بیماری کرون، سوء جذب ویتامین B12 به دلیل بیماری ایلئوم انتهایی است.

یک مطالعه در رابطه با جذب ویتامین B12 نتایج زیر را نشان داد:

kBq30 از [$^{58}$Co]vitamin B12 و kBq18 از [$^{59}$Co]vitamin B12 + فاکتور داخلی (IF) به صورت خوراکی، همراه با ۱ میلی گرم سیانوکوبالامین به صورت عضلانی داده شد.

حجم ادرار ۲۴ ساعته وی ۱۵۶۰ میلی لیتر بود.

Dicopac Pt1 - ۳٪ دوز در ۲۴ ساعت دفع شد.

حالت نرمال: ۴۰٪-۱۴٪

در کم خونی پرنیشیوز< ۱۰٪

در سوء جذب روده< ۷٪

Dicopac Pt2 - ۳٪ دوز در ۲۴ ساعت دفع شد.

حالت نرمال: ۴۰٪-۱۴٪

در کم خونی پرنیشیوز< ۹٪

در سوء جذب روده< ۷٪

نسبت دفع-۱

حالت نرمال ۱/۲-۰/۷

در کم خونی پرنیشیوز < ۱/۳

در سوء جذب روده ۱/۲-۰/۷

این مطالعه شکست جذب ویتامین B12 را نشان می‌دهد که با تجویز فاکتور داخلی اصلاح نمی‌شود.

برای بررسی بیشتر آزمایش تنفسی کربن رادیو اکتیو مفید خواهد بود، زیرا وجود سندرم حلقه کور با رشد بیش از حد باکتری‌ها را رد می‌کند.

## *References*:

*1- Self-Assesment colour Review of Clinical Haematology., Atul B. Metha., MANSON PUBLISHING Ltd.*

PDF Compressor Free Version

# مشکلات کمبود کیت و ملزومات و ارزیابی عملکرد اداره کل تجهیزات پزشکی

با توجه به نقش اساسی TIR (تکنسین یا نیروی انسانی T، تجهیزات Instruments و معرفها Reagents) در کیفیت فرآیندهای یک آزمایشگاه تشخیص پزشکی، لزوم فراهم کردن و نظارت بر این سه عامل در کلیه فرآیندهای آزمایشگاهی امری بدیهی و ضروری است و فقدان یا نقصان هر یک از این سه عامل بر کیفیت ارائه خدمات آزمایشگاهی و فرآیند تشخیص و پیگیری درمان تأثیر گذار است.

یکی از مشکلات اصلی در حوزه فعالیت آزمایشگاه‌های تشخیص پزشکی، تهیه کیت و ملزومات معتبر است. از زمانی که مسئولیت وسایل تشخیصی آزمایشگاه پزشکی (IVD) از آزمایشگاه مرجع سلامت سلب و به اداره کل امور تجهیزات و ملزومات پزشکی واگذار شده است (اواخر سال ۱۳۹۳)، اکثریت قریب به اتفاق آزمایشگاه‌ها با مشکلات کمّی و کیفی وسایل تشخیصی آزمایشگاه پزشکی (IVD) روبرو شده‌اند.

کمبود یا فقدان کیت‌ها، استانداردها، کنترل‌ها و کالیبراتورها مدیران آزمایشگاه‌های دولتی و غیر دولتی را به ستوه آورده و ارائه خدمات آزمایشگاهی را حتی در مراکز بیمارستانی با مشکل و وقفه روبرو کرده است. هر چند این فقدان و کمبود در رابطه با کیت‌های سیستم‌های بسته (کلوز) مشهودتر است، ولی کمبود حتی در مورد کیت‌های ساده بیوشیمی نیز وجود دارد. که طبیعتاً بر روی فرآیندهای کاری در آزمایشگاه، سرعت جوابدهی و فعالیت‌های کنترل کیفیت، تأثیر منفی می‌گذارد.

بنابراین در این شماره از فصلنامه آزمایشگاه و تشخیص قصد داریم با طرح سوالاتی در دو بخش (مسئولین فنی و روسای اداره امور آزمایشگاه‌ها) دلایل کمبود و فقدان کیت‌ها و همچنین علت افت کیفیت آن‌ها را شناسایی نموده و برای رفع آن‌ها هم اندیشی و چاره جویی نماییم. امید است این تلاش، فتح بابی در جهت همکاری و تعامل واحدهای مختلف وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و انجمن‌های علمی شده و ارتقای کیفیت خدمات آزمایشگاهی را به دنبال داشته باشد.

PDF Compressor Free Version

# سؤالات بخش اول از مسئولین فنی یا صاحبان فرآیند

## واگذاری نظارت کیت و اقلام آزمایشگاهی همانند گذشته به آزمایشگاه مرجع سلامت

دکتر سید مجید سزاوار کمالی، فارغ التحصیل دکترای علوم آزمایشگاهی بالینی در سال ۱۳۷۲ از دانشگاه علوم پزشکی مشهد و رئیس انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی استان خراسان

**● کمبود و نبود کیت‌ها و ملزومات آزمایشگاهی را ناشی از چه عواملی می دانید؟**

حدود ۴۵٪ هزینه‌های آزمایشگاه صرف تهیه کیت و مواد آزمایشگاهی می‌شود بنابراین کیت‌های آزمایشگاهی نقش مهمی در حیات آزمایشگاه‌ها ایفا می‌نمایند. کمبود یا نبود کیت و اقلام آزمایشگاهی علت‌های مختلفی دارد که از آن جمله می‌توان به وجود تحریم‌ها، پایین بودن تعرفه خدمات آزمایشگاهی و محدودیت یا حذف ارز ترجیحی اشاره نمود. البته عدم وجود یک مدیریت کارآمد و نبودن اراده و دغدغه کافی برای رفع مشکلات نیز مزید بر علت بوده است. حذف ارز ترجیحی و عدم تناسب تعرفه آزمایش‌ها با قیمت تمام شده تست‌ها منجر به کمبود بسیاری از کیت‌ها شده است. بدیهی است وقتی قیمت تمام شده تست بیشتر از تعرفه آزمایش باشد برای آزمایشگاه‌ها و همچنین شرکت‌های وارد کننده، خریدن این کیت‌ها توجیه اقتصادی ندارد. دستورالعمل‌ها و بخش نامه‌های کارشناسی نشده از قبیل حذف تعرفه آزمایش‌های روش‌های پیشرفته ECL, CLIA و ELFA نیز منجر به کمبود کیت‌های مربوطه و کاهش استفاده از این روش‌های پیشرفته که دارای دقت و صحت بالایی می‌باشد شده است.

**● آیا تا کنون این مشکلات را به دانشگاه مربوطه کتباً اعلام و یا در سامانه IMED ثبت و پیگیری نموده‌اید؟**

مشکلات مربوط به کیت و تجهیزات آزمایشگاهی بارها به صورت شفاهی و کتبی به دانشگاه، اداره امور آزمایشگاه‌ها، آزمایشگاه مرجع سلامت و اداره کل تجهیزات پزشکی (سایت IMED) منعکس شده است اما مراجع ذیربط همواره توپ را به زمین آزمایشگاه‌ها انداخته‌اند و آزمایشگاه‌ها باید پاسخگوی ناکارآمدی مراجع فوق در خصوص عدم نظارت بر کیت‌های بی کیفیتی که تولید و عرضه می‌شوند باشند. اداره کل تجهیزات پزشکی که اکنون به عنوان زیر مجموعه سازمان غذا و دارو وظیفه نظارت بر اقلام و تجهیزات آزمایشگاهی را برعهده دارد مجموعه عریض و طویلی با شرح وظایف بسیار گسترده است که در مورد همه اقلام پزشکی (آزمایشگاهی، پرستاری، دندانپزشکی، رادیولوژی و...) و در همه زمینه‌های تولید، توزیع و عرضه محصولات فعالیت می‌نماید. بدیهی است این اداره توان رسیدگی به چنین شرح وظایف گسترده‌ای را ندارد لذا شایسته است مسئولیت نظارت کیت‌ها و اقلام آزمایشگاهی همانند گذشته به آزمایشگاه مرجع سلامت که ارتباط مستقیم با مشکلات آزمایشگاه‌ها دارد واگذار گردد.

**● محدودیت در استفاده از سیستم‌های کلوز تشخیصی را ناشی از چه عواملی می دانید و چه تاثیری بر کیفیت نتایج آزمایش‌ها و تشخیص و تصمیم گیری‌های درمانی دارد؟**

محدودیت در استفاده از سیستم‌های کلوز تشخیصی که یک نوع بازگشت به گذشته و عقب ماندن از

PDF Compressor Free Version

تکنولوژی روز دنیاست علت‌های مختلفی دارد. مهم‌ترین علت‌ها، کاهش تعرفه این تست‌ها متعاقب نظرات کارشناسی نشده آزمایشگاه مرجع سلامت و همچنین افزایش قیمت کیت‌های مربوطه به دلیل حذف و محدودیت ارز ترجیحی می‌باشد. به غیر از فقدان و کمبود کیت‌های سیستم‌های کلوز بدیهی است وقتی تعرفه آزمایش‌هایی که با سیستم‌های پیشرفته کلوز (ECL, CLIA, ELFA) انجام می‌شوند معادل روش ELISA و قیمت کیت‌های آن‌ها چندین برابر کیت‌های ELISA باشد انجام این تست‌ها توجیه اقتصادی نخواهد داشت. روش‌های پیشرفته کلوز با توجه به دقت و صحت و سرعت بالا و تأییدیه‌های معتبر جهانی تأثیر قابل ملاحظه‌ای در کیفیت نتایج آزمایش‌ها و تشخیص و تصمیم گیری‌های درمانی دارند. با دستگاه‌های کلوز می‌توان آزمایش‌ها را به صورت اورژانس با دقت و صحت بسیار بالا انجام داد اما در روش الایزا گذشته از خطاهای زیادی که دارد و اثر مواد مداخله گر در این روش و نیاز به تکرار آزمایش و انجام مراحل متعدد که نیاز به کارشناس با تجربه دارد انجام آزمایش‌ها به صورت اورژانس و چندین بار در روز میسر نمی‌باشد. تأخیر در نتیجه آزمایش‌ها علاوه بر تحمیل هزینه‌های جانبی از جمله ایاب و ذهاب بیماران می‌تواند منجر به پیشرفت بیماری و از دست رفتن زمان طلایی درمان در بعضی بیماری‌ها شود.

**● کیفیت کیت‌های تولید داخل را چگونه ارزیابی می‌کنید؟**

مشکلاتی که شرکت‌ها به دلیل تحریم‌ها و نوسانات قیمت ارز در تهیه بعضی مواد مورد نیاز خود دارند همچنین عدم نظارت اصولی مراجع ذیربط در مراحل تولید، نگهداری، توزیع و فروش کیت‌های آزمایشگاهی منجر به بروز مشکلات کمی و کیفی در کیت‌های تولید داخل شده است. گاهی مشکلات به حدی است که نه تنها با تغییر شماره ساخت بلکه در کیت‌های با شماره ساخت یکسان نیز تفاوت‌های قابل ملاحظه دیده می‌شود. به عنوان مثال کیت ۱۹۲ تستی TSH یک شرکت داخلی معتبر که حاوی دو میکروپلیت بود یکی از میکروپلیت ها در مرحله نهایی بعد از افزودن کروموژن رنگ ایجاد نمی‌کرد اما میکروپلیت دیگر داخل همان کیت مشکلی نداشت و رنگ ایجاد می‌نمود. از مشکلات دیگر کیت‌های تولید داخل می‌توان به عدم پایداری معرف‌ها، عدم ثبات معرف‌ها در کیت‌های با سری ساخت مختلف و همچنین عدم صحت نتایج در مقایسه با روش‌های پیشرفته دستگاه‌های کلوز نام برد.

**● آیا یک آزمایشگاه با تغییر اجباری کیت‌ها در بازه‌های زمانی کوتاه به دلیل کاهش تولید، فقدان و کمبود، امکان استقرار کنترل کیفی دقیق برای آزمایش‌ها را دارد؟**

شرط اساسی برای استقرار کنترل کیفی دقیق در آزمایشگاه پایداری و ثابت بودن شرایط می‌باشد. بدیهی است هر گونه تغییرات از جمله تغییر اجباری کیت‌ها می‌تواند کنترل کیفیت را خدشه دار نماید. متاسفانه چنانچه قبلاً ذکر شد اکثر کیت‌های موجود علاوه بر عدم ثبات و ناپایداری معرف‌ها، با تغییر شماره ساخت کیت تغییرات قابل ملاحظه‌ای را نشان می‌دهند. علاوه بر این‌ها گاهی به دلیل عدم وجود کیت مورد استفاده به ناچار از کیت‌های سایر شرکت‌ها استفاده می‌کنیم که این موضوع نیز شرایط را متغیر و کنترل کیفیت را دچار مشکل می‌کند.

علیرغم مشکلات ذکر شده آزمایشگاه‌ها با چشم پوشی از حاشیه سود و تأمین بهترین کیت‌ها و لوازم و نیز استفاده از پرسنل کارآزموده طی این سال‌ها سعی در حفظ کیفیت نتایج آزمایش‌ها داشته‌اند.

**علیرغم مشکلات ذکر شده آزمایشگاه‌ها با چشم پوشی از حاشیه سود و تأمین بهترین کیت‌ها و لوازم و نیز استفاده از پرسنل کارآزموده طی این سال‌ها سعی در حفظ کیفیت نتایج آزمایش‌ها داشته‌اند**

PDF Compressor Free Version

# حمایت از متخصص ایرانی در راستای تولید کیت‌های آزمایشگاهی

دکتر محمد جواد غروی، استاد دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران و دبیر انجمن متخصصین علوم آزمایشگاهی بالینی ایران

**● کمبود و نبود کیت‌ها و ملزومات آزمایشگاهی را ناشی از چه عواملی می دانید؟**

طبیعتاً بخشی از کمبودها و نبودها معلول تحریم‌های خارجی است ولی به جرات می‌توان گفت با تدابیر علمی و فنی کارآمد می‌توان قسمتی از مشکلات کیت‌ها و ملزومات آزمایشگاهی را مرتفع نمود، ضمن اینکه توجه را به این نکته جلب می‌نمایم که با مشاوره از کارشناسان خبره آزمایشگاهی که الزاماً دلسوزترین افراد برای آزمایشگاه‌های تشخیص طبی هستند قادر به تقلیل سطح خسران در این قسمت خواهیم بود.

**● آیا تا کنون این مشکلات را به دانشگاه مربوطه کتباً اعلام و یا در سامانه IMED ثبت و پیگیری نموده‌اید؟**

منعکس نمودن مشکلات به دانشگاه مرتبط لزوماً کارساز نخواهد بود چون معمولاً مسئولین دانشگاه حل مشکل را به مرکز محول می‌کنند ضمن اینکه در مواردی که درخواست اجازه ورود به سامانه IMED را نمودیم موفق نشدیم.

**● محدودیت در استفاده از سیستم‌های کلوز تشخیصی را ناشی از چه عواملی می دانید و چه تاثیری بر کیفیت نتایج آزمایش‌ها و تشخیص و تصمیم‌گیری‌های درمانی دارد؟**

امروزه شاهد آن هستیم که در کتب رفرانس آزمایشگاهی جایگاه سیستم‌های کلوز در تشخیص مورد تاکید مؤکّد قرار می‌گیرد و اهمیت استفاده از این قبیل سیستم‌ها به هر متخصص آزمایشگاهی و یا پزشک درمانگر نیز کاملاً روشن و واضح است. این تفکر که به جای استفاده از سیستم‌های کاملاً تخصصی و روز دنیا می‌بایست از دستگاه‌های Open استفاده نمود تا در این قبیل موارد لطمه جدی به بدنه آزمایشگاه و تشخیص وارد نگردد، فقط در موارد بسیار محدود و آن هم برای انجام تست‌های بسیار ساده و روتین تا حدی قابل قبول است ولی با پیشرفت تکنولوژی و ورود تکنیک‌های کارآمد نظیر مالتی پلکس و مایکروچیپ در حیطه آزمایشگاه دیگر مجالی برای بازگشت به عقب و استفاده از تکنیک‌های قدیمی، وقت‌گیر و پرهزینه وجود نخواهد داشت. بدیهی است که منظور از هزینه فقط هزینه‌های مادی نیست، شاید وقت آن رسیده که به هزینه‌های جدی‌تر نظیر از دست رفتن زمان و همچنین ارتقاء سلامتی که گرانبهاترین دستاورد موجود است نیز توجه ویژه نماییم.

**● کیفیت کیت‌های تولید داخل را چگونه ارزیابی می‌کنید؟**

تجربه کرونا به همگان نشان داد که متخصص ایرانی چنانچه حمایت گردد می‌تواند در راستای تولید کیت‌های آزمایشگاهی عملکرد بسیار خوبی داشته باشد و از دانش فنی بالایی در این زمینه برخوردار است و لیکن سیاست مداران کلان اقتصادی کشور به جای بهره گیری از این تجربه موفق و ریل گذاری صحیح و راهبردی جهت نیل به موفقیت در سایر موارد، عادت به رفع موقت و مقطعی مشکلات کرده‌اند و پس از چندی موانع را مجدداً ایجاد می‌نمایند.

از سوی دیگر شاهد آن هستیم که به دلیل عدم توجه به تمامی ابعاد عملکردی آزمایشگاه‌ها علیرغم آن که در برخی موارد نظیر ساخت کیت‌های تشخیص مولکولی کرونا از توانمندی بسیار خوب و مطلوبی برخوردار گشته‌ایم و لیکن در همین زمان از تهیه یکسری نیازمندی‌های پایه آزمایشگاه از قبیل محلول‌های مصرفی دستگاه‌های سل کانتر، نوارهای مورد استفاده در آزمایش‌های ادراری و نیز اغلب کیت‌های ساده بیوشیمی و سرولوژی ناتوان و غافل گشتیم.

**● آیا یک آزمایشگاه با تغییر اجباری کیت‌ها در بازه‌های زمانی کوتاه به دلیل کاهش تولید، فقدان و کمبود، امکان استقرار کنترل کیفی دقیق برای آزمایش‌ها را دارد؟**

پر واضح است که استقرار یک برنامه کنترل کیفی دقیق آزمایشگاه، ملزومات و پیش نیازهایی دارد که از بدیهی‌ترین آن‌ها لزوم ثبات در شرایط انجام تست‌هاست. در شرایط کنونی که به طور دائم شاهد تغییر در روش انجام تست‌ها و همچنین تغییر در کیت‌ها و مواد مصرفی هستیم اجرای برنامه‌های جامع کنترل کیفی تقریباً مشکل بوده لذا به شرایط حداقلی بسنده می‌کنیم.

**امروزه شاهد آن هستیم که در کتب رفرانس آزمایشگاهی جایگاه سیستم‌های کلوز در تشخیص مورد تاکید مؤکّد قرار می‌گیرد و اهمیت استفاده از این قبیل سیستم‌ها به هر متخصص آزمایشگاهی و یا پزشک درمانگر نیز کاملاً روشن و واضح است**

PDF Compressor Free Version

# حمایت‌های علمی، مالی و عملیاتی از شرکت‌های تولید کننده کیت

دکتر سید مهدی بلورچی، دکترای علوم آزمایشگاهی و مؤسس و مسئول فنی آزمایشگاه تشخیص پزشکی در تهران

**● کمبود و نبود کیت‌ها و ملزومات آزمایشگاهی را ناشی از چه عواملی می‌دانید؟**

عدم تخصیص ارز دولتی، مشکلات نقل و انتقال ارز در پی ثبت سفارش، مشکلات اداری در جهت ترخیص از گمرکات کشور، عدم نظارت کامل و صحیح بر شرکت‌های وارد کننده، عدم نظارت کامل و صحیح بر شرکت‌های توزیع کننده و عدم پیش بینی دقیق و صحیح نیاز کلی در سطح کشوری بخشی از عوامل ایجاد محدودیت در تأمین و از جمله عوامل کمبود و نبود کیت‌ها و ملزومات آزمایشگاهی می‌باشد.

**● آیا تا کنون این مشکلات را به دانشگاه مربوطه کتباً اعلام و یا در سامانه IMED ثبت و پیگیری نموده‌اید؟**

مشکلات غالباً به صورت شفاهی با اداره محترم امور آزمایشگاه‌ها در میان گذاشته شده است.

**● محدودیت در استفاده از سیستم‌های کلوز تشخیصی را ناشی از چه عواملی می دانید و چه تاثیری بر کیفیت نتایج آزمایش‌ها و تشخیص و تصمیم گیری‌های درمانی دارد؟**

بخشی از عوامل ایجاد محدودیت در استفاده از سیستم‌های Close تشخیصی در زمان مناسب همان عواملی هستند که در بالا به آن‌ها اشاره نمودم.

به نظر می‌رسد تغییر نحوه ارزیابی از سیستم Close به سیستم Open موارد زیر را حادث خواهد کرد:

- بلا استفاده شدن از آنالایزر مربوطه که معمولاً با صرف مبالغ بالا خریداری می‌گردند.
- بالا رفتن زمان آنالیز تست‌ها و جوابدهی طولانی‌تر به بیمار که این امر قطعاً بر تصمیم گیری‌های درمانی مؤثر است.
- می دانیم که TE تست‌های آزمایشگاهی در پی استفاده از سیستم Close معمولاً عددی کوچکتر است نسبت به ارزیابی همان تست در سیستم Open، که این امر بر کیفیت نتایج قطعاً مؤثر خواهد بود.
- ایجاد دلسردی برای سرمایه گذار در پی خواب آنالایزرهای مربوطه و پرسنل آزمایشگاه به علت بازگشت به عقب در نحوه ارزیابی تست‌ها

**● کیفیت کیت‌های تولید داخل را چگونه ارزیابی می‌کنید؟**

با توجه به امکانات و شرایط موجود، شرکت‌های تولید کننده کیت به حمایت‌های بیشتر علمی، مالی و عملیاتی نیازمند هستند. قطعاً حضور پر رنگ‌تر اساتید دانشگاهی و کارشناس‌های با تجربه در تیم‌های تولیدی و کنترل کیفی مستقر در کارخانه‌های تولید کیت‌های آزمایشگاهی در افزایش نظارت و ارتقاء سطح کیفی محصولات موجب توفیقات چشم گیری خواهد شد.

**● آیا یک آزمایشگاه با تغییر اجباری کیت‌ها در بازه‌های زمانی کوتاه به دلیل کاهش تولید، فقدان و کمبود، امکان استقرار کنترل کیفی دقیق برای آزمایش‌ها را دارد؟**

خیر، همانطور که مستحضر هستید در راستای ارزیابی صحت (B٪) و دقت (I٪) برای هر یک از تست‌های آزمایشگاهی و در پی آن استقرار و رصد کنترل کیفی دقیق نیازمند به تهیه، تأمین و انبار مقادیر مشخصی از کیت هر یک از تست‌ها با Lot Number و REF Number یکسان هستیم.

تغییر اجباری کیت‌ها از برندی به برند دیگر، از Lot Number به Lot Number دیگر قطعاً دو اشکال مهم را رقم خواهد زد:

- عدم ارزیابی صحیح صحت و دقت هر یک از تست‌های آزمایشگاهی در بازه‌های مناسب
- افزایش تعداد مرتبه جمع آوری داده‌های اولیه (CV٪، SD، mean) و در نتیجه تحمیل هزینه‌های بیشتر هم به سیستم درمان بیمه‌ای و نیز به آزمایشگاه در راستای استقرار و رصد کنترل کیفی در هر بار تغییر اجباری

PDF Compressor Free Version

# سامانه IMED کدام مشکل کیت و تجهیزات آزمایشگاه‌ها را برطرف نموده است؟

دکتر علی اصغر ثانی فارغ التحصیل سال ۱۳۷۰ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، رییس اسبق اداره امور آزمایشگاه‌های استان آذربایجان شرقی، معاون اجرایی بهداشت استان، مؤسس و مسئول فنی آزمایشگاه و رییس انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی شاخه استان آذربایجان شرقی

**● کمبود و نبود کیت‌ها و ملزومات آزمایشگاهی را ناشی از چه عواملی می دانید؟**

با توجه به این که اغلب مواد اولیه کیت‌ها از خارج از کشور تهیه می‌گردد مشکلات ناشی از تحریم و نوسانات ارزی و نیز قوانین گمرکات از عوامل مهم به شمار می‌رود. حذف اداره تجهیزات از زیر مجموعه آزمایشگاه مرجع سلامت که به صورت تخصصی پیگیری کیت و تجهیزات آزمایشگاهی را به عهده داشتند می‌تواند از دیگر عوامل دخیل در این زمینه باشد. از طرف دیگر عدم نظارت بر شرکت‌های تهیه و توزیع و فقدان نظارت مناسب بر روی شرکت‌ها باعث کمبود کاذب کیت‌ها و مواد آزمایشگاهی گردیده است.

**● آیا تا کنون این مشکلات را به دانشگاه مربوطه کتباً اعلام و یا در سامانه IMED ثبت و پیگیری نموده‌اید؟**

بنده چندین بار کیفیت نامناسب و نبود کیت‌ها را در این سامانه ثبت کردام و دریغ از یک اطلاع رسانی ساده. حتی برای ظاهر سازی ثبت این موارد به تلفن من پیامک نشده است. این سامانه مشکلات متعددی دارد که می‌توان به یک مورد آن مانند پیدا کردن نام تست‌ها اشاره نمود. سامانه‌ای قدیمی و بی‌روح است که تا کنون نتیجه مثبتی از آن نگرفته‌ام. موضوع ثبت کمبودها در این سامانه مصداق نخود سیاه است چرا که یک کارشناس آزمایشگاه مرجع سلامت می‌تواند در عرض چند روز به راحتی کمبودها را در سطح آزمایشگاه‌های کشور رصد نماید و نیازی به این ثبت وجود ندارد اگر غیر از این است بهتر است گزارش عملکرد سامانه IMED ارائه و اعلام گردد که کدام مشکل کیت و تجهیزات آزمایشگاه‌ها برطرف شده است.

**● محدودیت در استفاده از سیستم‌های کلوز تشخیصی را ناشی از چه عواملی می دانید و چه تاثیری بر کیفیت نتایج آزمایش‌ها و تشخیص و تصمیم گیری‌های درمانی دارد؟**

نبود اعتبار کافی در سازمان‌های بیمه گر و یا سیاست خرید ارزان قیمت خدمات پزشکی و تشخیصی در این سازمان‌ها از دلایل اصلی این محدودیت است لذا چندان دغدغه کیفیت نتایج آزمایش‌ها را ندارند. در حالی که اگر عمیق‌تر بررسی شود این بی توجهی بار مالی زیادی به بیمه‌ها تحمیل می‌کند. از طرفی اصرار بر درخواست روش آزمایش توسط پزشک درخواست کننده برای پرداخت این تعرفه نیز غیر منطقی است زیرا پزشکان با صرف نظر از روش‌ها و تکنیک‌ها صرفاً جواب دقیق‌تر و سریع‌تر را در نظر دارند.

**● کیفیت کیت‌های تولید داخل را چگونه ارزیابی می‌کنید؟**

اغلب کیت‌های آزمایشگاهی به خصوص کیت‌های هورمونی مشکلات زیادی دارند به طوری که هر لات‌نامبر کیفیت متفاوتی با لات نامبر دیگری دارد. البته شرکت‌ها خودشان از این موضوع مطلع هستند ولی از فراخوان کیت‌های معیوب خودداری می‌کنند. متاسفانه نظارت و کنترلی نیز بر این شرکت‌ها و نحوه تولید و نگهداری و پخش آن‌ها وجود ندارد و به نظر رها شده است در حالی که وظیفه ذاتی آزمایشگاه مرجع سلامت است که به عنوان مدعی العموم حافظ سلامت مردم نقش نظارتی و کنترل داشته باشد که امید داریم با مدیریت جدید آزمایشگاه و تغییر رویکردها به این مهم توجه ویژه شود و این وظیفه فراموش شده مجدداً احیا گردد.

**وظیفه ذاتی آزمایشگاه مرجع سلامت است که به عنوان مدعی العموم حافظ سلامت مردم نقش نظارتی و کنترل داشته باشد**

PDF Compressor Free Version

**● آیا یک آزمایشگاه با تغییر اجباری کیت‌ها در بازه‌های زمانی کوتاه به دلیل کاهش تولید، فقدان و کمبود، امکان استقرار کنترل کیفی دقیق برای آزمایش‌ها را دارد؟**

عدم استمرار تولید و توزیع یک کیت از برندی خاص از مشکلات سیستم کنترل کیفی آزمایشگاه‌ها است. نبود سرم کنترل و کالیبراتور مناسب و به موقع در استفاده از تعیین نتایج EQAP خلل وارد می‌کند و عملاً اثرات اصلاحی آن را از بین می‌برد.

لازم است مسئولین آزمایشگاه مرجع سلامت و مسئولین EQAP به این امر توجه ویژه‌ای داشته و به دنبال جستجوی راهکار مناسبی باشند.

## تحمیل هزینه سرسام آور به آزمایشگاه به دلیل حذف ارز دولتی سیستم‌های کلوز

دکتر محمد رسول زارعی فارغ التحصیل رشته دکترای علوم آزمایشگاهی در سال ۱۳۷۴ از دانشگاه علوم پزشکی ایران، ۳۵ سال سابقه فعالیت در آزمایشگاه‌های دولتی و خصوصی و مؤسس و مسئول فنی آزمایشگاه در استان کرمانشاه

**● کمبود و نبود کیت‌ها و ملزومات آزمایشگاهی را ناشی از چه عواملی می دانید؟**

بخشی از علل کمبود کیت و یا نبود کیت‌ها و ملزومات آزمایشگاهی ناشی از تاثیرات عوامل بیرونی از قبیل تحریم‌ها و مشکلات ناشی از عدم گشایش ارزی و عدم امکان فعالیت مستقیم بانکی بوده ولی به اعتقاد بنده مهم‌ترین علت این نارسایی‌ها، ناشی از سوء مدیریت در حوزه اداره کل تجهیزات وزارت بهداشت و عدم اشراف مسئولین این اداره کل نسبت به حوزه تخصصی آزمایشگاه‌های تشخیص پزشکی بوده و همین موضوع خسارات جبران ناپذیری را بر بدنه آزمایشگاه‌ها وارد کرده است.

برای روشن شدن این موضوع به ذکر یک مثال بسنده می‌کنم. همانطوری که همکاران آزمایشگاهی مطلع هستند یکی از تکنیک‌های مهم در تشخیص آزمایشگاهی اختلالات هورمونی روش‌های سنجش ایمنی بر پایه استفاده از مواد رادیو اکتیو بوده که به روش RIA معروف هستند. کیت‌های فوق وارداتی بوده و نیمه عمر مواد رادیو اکتیو موجود در آن نیز حداکثر ۴۰ روز از زمان تولید است. بنابراین با محدودیت زمانی مواجه هستیم که متاسفانه درک این موضوع توسط کارشناس اداره تجهیزات و اداره گمرک امکان پذیر نبوده و هر ماه شاهد اتلاف زمان ۴-۳ هفته‌ای توسط این عزیزان هستیم و لذا موقعی کیت به دست ما می‌رسد که ۱۰-۷ روز بیشتر تاریخ ندارد!

بنابراین شایسته است وزیر محترم بهداشت و مشاورین ایشان ضمن بررسی مشکلات تأمین کیت و فرآورده‌های تشخیص آزمایشگاهی و بازنگری وظایف اداره کل تجهیزات، نسبت به الحاق مجدد بخش آزمایشگاهی تجهیزات و ملزومات به آزمایشگاه مرجع سلامت باعث اتمام سردرگمی آزمایشگاه‌ها شده و به ارتقاء این حوزه مهم در چرخه سلامت کمک کنند.

**● آیا تا کنون این مشکلات را به دانشگاه مربوطه کتباً اعلام و یا در سامانه IMED ثبت و پیگیری نموده‌اید؟**

کمبود و نبود طولانی مدت کیت‌ها و ملزومات آزمایشگاهی به وضوح اثرات منفی بر روی کیفیت ارائه خدمات آزمایشگاهی داشته و برخی از خدمات به طور کامل از سبد آزمایشگاه‌ها حذف شده‌اند.

با ادامه فشارهای وارده به بدنه نحیف آزمایشگاه‌ها تعدادی از تجهیزات مهم و اساسی از قبیل ایمونوآنالایزرها به دلیل نبود کیت و یا قطعه از گردونه فعالیت خارج شده‌اند.

**با ادامه فشارهای وارده به بدنه نحیف آزمایشگاه‌ها تعدادی از تجهیزات مهم و اساسی از قبیل ایمونوآنالایزرها به دلیل نبود کیت و یا قطعه از گردونه فعالیت خارج شده‌اند**

PDF Compressor Free Version

البته این کمبودها از طریق سامانه IMED به اطلاع وزارت بهداشت نیز رسیده است.

**● محدودیت در استفاده از سیستم‌های کلوز تشخیصی را ناشی از چه عواملی می دانید و چه تاثیری بر کیفیت نتایج آزمایش‌ها و تشخیص و تصمیم‌گیری‌های درمانی دارد؟**

آزمایشگاه‌هایی که از سیستم‌های کلوز استفاده می‌کنند در سنوات قبل سالی ۶-۵ نوبت کیت ترخیص و دریافت می‌کردند. اما متاسفانه در سال جاری برخی از ورودی کیت‌ها کلاً حذف شده و ترخیص تعدادی نیز به حداکثر یک مورد آن هم با میزان بسیار کمتر از نیاز واقعی آزمایشگاه و با تأخیر طولانی مدت که منجر به منقضی شدن تاریخ آن شده دریافت کرده‌اند.

بنابراین همکاران بنده به سختی مجبور به سرپا نگه داشتن آزمایشگاه حتی به قیمت انجام آزمایش‌ها با سایر روش‌های جایگزین که دقت و کیفیت لازم را در مقایسه با سیستم‌های کلوز ندارند هستند.

حذف سیستم‌های کلوز به دلیل عدم ورود کیت و یا مخالفت وزارت بهداشت و سازمان‌های بیمه گر با اخذ وجه تعرفه ECL منجر به محرومیت بیماران و پزشکان از روش‌های باکیفیت و با فن آوری روز دنیا شده و قطعاً نتایج کاذب روش‌های جایگزین، سلامت بیماران را تهدید و منجر به اشتباه تشخیصی خواهد شد. همانطوری که می دانید سیستم‌های کلوز تجهیزات گران قیمتی بوده که به دلیل حذف ارز دولتی خدمات سرویس و نگهداشت آن‌ها تماماً با ارز آزاد فاکتور شده و هزینه سرسام آوری را به آزمایشگاه تحمیل نموده است.

**● کیفیت کیت‌های تولید داخل را چگونه ارزیابی می کنید؟**

در حوزه اقلام یک بار مصرف پلاستیکی از قبیل لوله‌های آزمایش و ظروف مورد نیاز آزمایشگاه تقریباً خودکفا هستیم. اما متاسفانه هنوز در تعداد اندکی از کیت‌ها و فرآورده‌های تشخیص آزمایشگاهی تولیدات موفقی داشته‌ایم که البته مواد اولیه مورد نیاز آن‌ها هنوز وارداتی هستند.

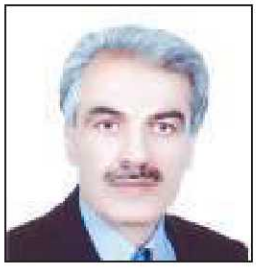
**● آیا یک آزمایشگاه با تغییر اجباری کیت‌ها در بازه‌های زمانی کوتاه به دلیل کاهش تولید، فقدان و کمبود، امکان استقرار کنترل کیفی دقیق برای آزمایش‌ها را دارد؟**

به دلیل شرایط خاص کشور امکان تهیه منظم کیت‌ها و سرم کنترل‌های معتبر جهت انجام مستمر فرآیند کنترل کیفی وجود نداشته و از طرفی در طول سال نیز به دلیل عدم وجود کیت‌های باکیفیت، مجبور به استفاده از موجودی بی کیفیت بازار هستیم که متاسفانه هیچ نظارتی از سوی نهادهای حاکمیتی بر روی تولید، توزیع و ورود این کیت‌ها و لوازم بی کیفیت وجود ندارد و تمام مسئولیت کنترل کیفی و اعتبار بخشی کیت‌ها به آزمایشگاه‌ها محول شده است.

بنابراین بدیهی است در این اوضاع نابسامان نباید انتظار استقرار سیستم‌های تضمین کیفیت در آزمایشگاه‌های تشخیص پزشکی را داشته باشیم.

در نهایت با توجه به نابسامانی موجود در حوزه کیت و ملزومات آزمایشگاهی و مشکلات مربوط به سرویس تجهیزات و نبود قطعات یدکی، آزمایشگاه‌ها از تمام تلاش و قابلیت‌های خود استفاده نموده تا با تأمین ملزومات مورد نیاز و استاندارد، خدمات آزمایشگاهی با کیفیت و قابل قبول را ارائه نمایند.

## کیفیت نامناسب کیت‌های داخلی
## به دلیل عدم کنترل صحیح و مداوم در روند تولید و نظارت



دکتر حسین صالحی مقدم لیسانس علوم آزمایشگاهی از انستیتو عالی علوم بیمارستانی (دانشکده پیراپزشکی فعلی) در تیر ماه ۱۳۵۸، فوق لیسانس پاتوبیولوژی (علوم آزمایشگاهی از دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران) در سال ۱۳۶۴، دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص پزشکی بالینی از دانشگاه علوم پزشکی ایران در سال ۱۳۷۰ و بازنشسته تأمین اجتماعی با بیش از ۴۶ سال سابقه کار در آزمایشگاه‌های دولتی، عمومی دولتی و خصوصی

**● کمبود و نبود کیت‌ها و ملزومات آزمایشگاهی را ناشی از چه عواملی می دانید؟**

PDF Compressor Free Version

فقدان مدیریت و نظارت دلسوزانه، تصمیم گیری‌های غیر کارشناسی و مسکن وار و عدم استفاده از نظرات کارشناسی همکاران صنف (همکاران شاغل در آزمایشگاه‌های تشخیص پزشکی) توسط سیاست گذاران حوزه بهداشت و درمان

**● آیا تا کنون این مشکلات را به دانشگاه مربوطه کتباً اعلام و یا در سامانه IMED ثبت و پیگیری نموده‌اید؟**

به دانشگاه اعلام کرده‌ام ولی در IMED ثبت نکرده‌ام.

**● محدودیت در استفاده از سیستم‌های کلوز تشخیصی را ناشی از چه عواملی می دانید و چه تاثیری بر کیفیت نتایج آزمایش‌ها و تشخیص و تصمیم گیری‌های درمانی دارد؟**

الف- عدم نظارت صحیح بر واردات کیت‌ها و عدم نظارت صحیح توسط ارگان‌های نظارتی مربوطه، توزیع سلیقه‌ای وارد کنندگان و فقدان تنبیهات بازدارنده

ب- عدم تخصیص ارز مورد لزوم (ادعای وارد کنندگان)

ج- عدم برخوردهای بازدارنده با شرکت‌های وارد کننده خاطی که یکی از مهم‌ترین نتایج زیانبار آن تحویل کیت‌های بی کیفیت به آزمایشگاه‌هاست.

د- با توجه به ادعای کمپانی‌های سازنده دستگاه‌ها و کیت‌های کلوز و تجربیات حاصل شده در آزمایشگاه‌ها طی سالیان اخیر کیت‌هایی که با رعایت استانداردهای لازم تهیه می‌شوند (چون جدیداً تعدادی از این کیت‌های وارداتی هم دارای کیفیت مناسب نیستند) از دقت و حساسیت بسیار خوب برخوردار بوده و کمک زیادی به ویژه در تشخیص موارد ساب کلینیکال و مونیتورینگ درمان می‌نمایند.

**● کیفیت کیت‌های تولید داخل را چگونه ارزیابی می‌کنید؟**

متاسفانه به علت اینکه کنترل صحیح و مداومی در روند تولید و نظارت کیت‌های داخل وجود ندارد اکثراً از کیفیت مناسبی برخوردار نیستند.

**● آیا یک آزمایشگاه با تغییر اجباری کیت‌ها در بازه‌های زمانی کوتاه به دلیل کاهش تولید، فقدان و کمبود، امکان استقرار کنترل کیفی دقیق برای آزمایش‌ها را دارد؟**

خیر چون تا بخواهیم سیستم کنترل کیفی را با یک برند کیت داخلی مستقر کنیم علاوه بر دارا بودن کیفیت کیت‌ها که در سؤال ۵ نیز به آن اشاره گردید، بلافاصله با فقدان آن‌ها از همان برند مواجه می‌شویم. شایان ذکر است آزمایشگاه‌ها طی این سال‌ها با تمام مشکلات موجود خدمات خود را به صورت صحیح، دقیق و سریع با بهترین کیفیت ارائه نموده‌اند.

## چگونه بدون ابزار مناسب انتظار کیفیت داریم؟!

دکتر امیر هوشنگ نژاده دکترای علوم آزمایشگاهی از دانشگاه علوم پزشکی ایران موسس و مسئول فنی آزمایشگاه

**● کمبود و نبود کیت‌ها و ملزومات آزمایشگاهی را ناشی از چه عواملی می‌دانید؟**

متاسفانه همگی می دانیم که در ۱۰ سال گذشته شرایط ورود کیت‌ها و ملزومات مناسب، سخت و سخت‌تر شده است و قسمت عمده آن مربوط به عدم کفایت ارز تخصیصی، تحریم‌ها و عدم همکاری شرکت‌های خارجی جهت فروش کیت و ملزومات به ایران و همچنین مشکلات خروج و انتقال ارز توسط شرکت‌ها برای خرید، افزایش قیمت محصولات آزمایشگاهی با ارز آزاد است که مجموع این عوامل مشکل جدی ایجاد نموده است. البته به جز تحریم‌ها و وضعیت خاص کشور باید عدم توجه مسئولین وقت اداره کل تجهیزات پزشکی و اداره کل آزمایشگاه مرجع سلامت را هم به عوامل فوق افزود.

**● آیا تا کنون این مشکلات را به دانشگاه مربوطه کتباً اعلام و یا در سامانه IMED ثبت و پیگیری نموده‌اید؟**

PDF Compressor Free Version

این مشکلات را ما و دوستان به دانشگاه منتقل و یا به سختی در سامانه IMED ثبت کرده‌ایم ولی متاسفانه هیچ اقدامی در جهت تأمین کیت و اقلام آزمایشگاهی صورت نگرفته است و آزمایشگاه‌ها به سختی این نیازها را تأمین می‌نمایند.

**● محدودیت در استفاده از سیستم‌های کلوز تشخیصی را ناشی از چه عواملی می دانید و چه تاثیری بر کیفیت نتایج آزمایش‌ها و تشخیص و تصمیم گیری‌های درمانی دارد؟**

ابتدا در مورد مزیت سیستم‌های کلوز عرض کنم کیفیت این کیت‌ها به دلیل اختصاصی بودن معرف‌ها و کیت‌های مورد استفاده در روش‌های کلوز و تولید این کیت‌ها توسط کمپانی‌های معتبر دنیا بسیار بالاست و همچنین اثر مداخله‌گرها حذف یا به حداقل رسیده است و دامنه اندازه‌گیری بدون ایجاد تغییر در نمونه منطبق با اهداف کیفیتی تعیین شده کاملاً وسیع بوده و امکان اندازه‌گیری آنالیت مورد نظر در کمترین میزان را فراهم می‌آورد و بنابراین منجر به تصمیم گیری درست بالینی می‌گردد. علیرغم وجود صدها آنالایزر از این نوع در آزمایشگاه‌های کشور، طی سال‌های گذشته فقدان و کمبود شدید کیت‌ها سبب شده این دستگاه‌ها در آزمایشگاه‌ها بلا استفاده باشند و آزمایشگاه‌ها ناچار به روش الایزا روی آورند که اخیراً کیفیت اکثر کیت‌های این روش مناسب نیست. این امر علاوه بر زیان مالی ناشی از بلا استفاده شدن تجهیزات کلوز، سبب تکرار تست‌ها به واسطه بی کیفیت بودن کیت‌های الایزای موجود در بازار می‌گردد و متاسفانه شاهد هستیم که هیچ نظارتی هم بر روی کیفیت این کیت‌ها نیست.

**● کیفیت کیت‌های تولید داخل را چگونه ارزیابی می‌کنید؟**

قطعاً شرکت‌های وارد کننده و بالاخص تولید کننده کیت هم مشکلات خاص خود را دارند ولی انتظار این بود که کیفیت تولیدات پس از سال‌ها فعالیت افزایش یابد در حالی که شاهد کاهش کیفیت هستیم و در برخی موارد حتی تولید برخی کیت‌ها متوقف شده است و این موضوع نیاز عاجل به توجه مسئولین و متولیان مربوطه را دارد.

**● آیا یک آزمایشگاه با تغییر اجباری کیت‌ها در بازه‌های زمانی کوتاه به دلیل کاهش تولید، فقدان و کمبود، امکان استقرار کنترل کیفی دقیق برای آزمایش‌ها را دارد؟**

جواب این سؤال قطعاً خیر است. چگونه می‌شود صحبت از کیفیت نمود در حالی که دائماً اجبار به استفاده از کیت‌های با برندهای متعدد هستیم یا اجبار به تغییر روش‌های انجام آزمایش به دلیل کمبود و فقدان کیت داریم؟!!! این امر موجب تحت تأثیر قرار دادن کیفیت می‌شود. ما برای کنترل کیفی و ارزیابی خوب باید حداقل در یک دوره ۶ ماهه از یک روش معتبر و یک کیت با کیفیت استفاده نماییم تا از صحت نتایج آزمایش‌ها اطمینان یابیم. به نظر می‌آید که مسئولین محترم اداره امور آزمایشگاه‌ها باید بدانند که اگر واقع گرا باشند ساختار قضیه به هم ریخته و نمی‌شود از دونده‌ای بدون کفش انتظار قهرمانی داشت. من شخصاً انسانی عمل گرا هستم و این را مد نظر قرار می‌دهم که آیا ابزار لازم را داریم یا خیر؟ چگونه بدون ابزار مناسب انتظار کیفیت داریم؟!

PDF Compressor Free Version

# سؤالات بخش دوم از رییس اداره امور آزمایشگاه‌های معاونت درمان دانشگاه علوم پزشکی ایران

## استفاده از فناوری‌های متنوع و نوین جزء جدایی ناپذیر ارائه خدمات آزمایشگاهی

دکتر مجید رضا خلج زاده متخصص آسیب شناسی بالینی و تشریحی و رییس اداره امور آزمایشگاه‌های معاونت درمان دانشگاه علوم پزشکی ایران

**● چند سالی است که آزمایشگاه‌ها در تهیه کیت و ملزومات، خرید تجهیزات و جنرال سرویس، تأمین قطعات و تعمیر آن‌ها با مشکلات فراوانی روبرو هستند، دلایل این مشکلات را از دیدگاه خود و جایگاه حقوقی خود بیان فرموده و بفرمایید چه برنامه‌ای برای بهبود و رفع مشکلات گفته شده پیشنهاد می‌نمایید.**

علیرغم تمام اقدامات مفید و موثری که در زمینه کیت و مواد و تجهیزات آزمایشگاهی انجام شده است، با توجه به این که در سیاست‌گذاری ها و مقررات کشور ما مانند بسیاری از نقاط دنیا، خدمات آزمایشگاهی جزیی از مراقبت‌های سلامت و گونه‌ای از خدمات پزشکی محسوب شده است و انتظار می‌رود که حساسیت‌های مربوط به تأمین مواد، لوازم مصرفی و تجهیزات آزمایشگاه‌های پزشکی بیشتر و مشابه تأمین اقلام دارویی باشد، با این حال حساسیت‌های لازم در خصوص کیفیت محصولات وارداتی، تولید و توزیع شده کافی نیست. همان گونه که فرآیند انجام آزمایش بسیار پیچیده بوده و دامنه و حجم خدمات آزمایشگاهی بسیار گسترده و فراگیر می‌باشد، مشکلات موجود در این عرصه نیز بسیار متنوع بوده و این مشکلات به طور مداوم در حال تغییر است. شاید بتوان گرفتاری‌های مربوط به مواد و تجهیزات آزمایشگاهی را به طور کلی در گروه‌های زیر دسته بندی نمود: شرایط تحریم اقتصادی، بی ثباتی در سیاست‌های کلان، اشکال در مقررات، موضوع مسئولیت پذیری و پاسخگویی و تقسیم وظایف در سازمان‌های اجرایی، کیفیت نازل برخی محصولات وارداتی یا تولید شده، اشکال در نظام توزیع، کم توجهی مصرف کننده نسبت به کیفیت اقلام مصرفی و رقابتی نبودن بازار.

**● آیا استفاده از کیت‌های با کیفیت بالا و سیستم‌های کلوز را در اندازه گیری پارامترهایی چون TSH, TROPONIN, D-DIMER و ... ضروری می‌دانید؟**

استفاده از فناوری‌های متنوع و نوین جزء جدایی ناپذیر ارائه خدمات آزمایشگاهی است. از یک سو پیشرفت در فناوری‌ها عموماً باعث ارتقای کیفیت و بازدهی خدمات آزمایشگاهی می‌گردد، از سوی دیگر این امر با پیچیده‌تر شدن تجهیزات و امکانات همراه شده و احتمالاً منجر به افزایش هزینه‌ها می‌شود. توجه به ابعاد مالی و هزینه اثربخشی روش انجام آزمایش در تصمیم گیری‌های خرد یا کلان می‌تواند باعث رواج یافتن یا محدود شدن آن گردد. بنابراین به کارگیری روش‌ها و فناوری‌های با کیفیت نیازمند ارائه تعریف دقیقی از انتظارات ذینفعان و همچنین در نظر گرفتن میزان منابع در اختیار است.

**● نقش اداره کل تجهیزات پزشکی و آزمایشگاه مرجع سلامت را در رابطه با مشکل تأمین کیت و ملزومات چگونه ارزیابی می‌کنید؟**

وضعیت نامناسب تأمین تجهیزات و مواد مصرفی و خدمات مربوط به حفظ و نگهداری تجهیزات آزمایشگاهی بیانگر این واقعیت است که نقش نظارتی و اجرایی سازمان‌های دخیل

PDF Compressor Free Version

در این امور به درستی اجرا نمی‌شود. مروری بر تجربه سال‌های قبل و یادآوری نقش آزمایشگاه رفرانس وزارت بهداشت و ارتباط موثرتر اداره کل آزمایشگاه‌های وزارت بهداشت یا آزمایشگاه مرجع سلامت با واردکنندگان، تولیدکنندگان و تأمین کنندگان کیت و تجهیزات آزمایشگاهی و بهره جستن از این تجربیات، با در نظر گرفتن کاستی‌های همان دوره، می‌تواند نقش اساسی در اصلاح وضعیت موجود داشته باشد. با توجه به ضرورت برقراری ارتباط منطقی و تنگاتنگ بین تأمین کننده ملزومات با مصرف کنندگان در آزمایشگاه‌های پزشکی و همچنین تخصصی بودن امر نظارت بر تأیید کیفیت و پاسخگویی در قبال مشکلات آن، به نظر می‌رسد تفویض وظایف اجرایی بیشتر در خصوص تجهیزات و مواد مصرفی آزمایشگاهی به آزمایشگاه مرجع سلامت یکی از راهکارهای اصلاحی باشد.

**● ادامه مشکل تأمین کیت و ملزومات چه اثرات مخربی را در انجام به موقع و کیفیت آزمایش‌ها ایجاد می‌کند؟**

باید اذعان نمود که اصلاح مشکلات ساختاری در امر تأمین کیت و مواد آزمایشگاهی و نظارت بر آن در وزارت بهداشت، تنها در بر گیرنده بخشی از مسائل در وضعیت موجود است. شرایط تحریمی کشور، حذف ارز دولتی برای تهیه مواد مصرفی در آزمایشگاه‌های پزشکی، تعرفه نامتناسب خدمات آزمایشگاهی خصوصاً در بخش دولتی و تأخیر سازمان‌های بیمه گر در پرداخت مطالبات آزمایشگاه‌ها، به مراتب تأثیر مخرب‌تری بر خدمات پزشکی و آزمایشگاهی دارد.

**● نظرتان را در مورد کیفیت کیت‌های تولید داخل اعم از محلول‌های دستگاه‌های شمارشگر سلولی، کیت‌های بیوشیمی و کیت‌های الایزا و ... بفرمایید.**

هر گونه تلاش تولید کنندگان داخلی در جهت تأمین محصولات مورد نیاز در داخل کشور قابل تقدیر و مایه مباهات است. با این حال بی توجهی به کیفیت محصولات از جانب تولیدکننده یا سازمان‌های ناظر و یا مصرف کننده محصول در هر سطح و موقعیت، نه تنها موجبات ارتقای وضعیت و بالندگی فرآیند تولید نمی‌گردد، بلکه مهم‌ترین مانع در توسعه تولید و باعث آسیب به مصرف کننده خواهد بود.

**● آیا عملکرد اداره کل تجهیزات را در ارتباط با وظیفه نظارتی خود بر افزایش قیمت کیت و ملزومات که گاها چندین مرتبه در طی یک سال شاهد آن هستیم، قابل قبول می دانید؟**

در وضعیت موجود قیمت‌های مربوط به کیت و ملزومات آزمایشگاهی به هیچ وجه متناسب با تعرفه تعیین شده برای آزمایش‌ها نیست. به علاوه افزایش قیمت برخی اقلام مانند تجهیزات و قطعات یدکی و هزینه تعمیرات به هیچ وجه توجیه پذیر نیست. بنابراین ضروری است که نحوه قیمت گذاری بر این محصولات و خدمات و نظارت بر اجرای آن به طور اساسی بازنگری شود.

**● علیرغم مشکل تأمین کیت‌های کلوز توسط نمایندگی‌های رسمی و انحصاری سیستم‌های مربوطه، شاهد وفور این کیت‌ها به قیمت ۴ تا ۵ برابر در بازار سیاه هستیم که البته تهیه آن‌ها برای آزمایشگاه‌ها با این قیمت مقدور نمی‌باشد، به نظر شما این کیت‌ها چگونه به بازار سیاه راه پیدا کرده‌اند؟**

در بازارهای رقابتی تجارت، انحصار وقتی معنا پیدا می‌کند که مزیت‌هایی ناشی از این انحصار عاید مصرف کننده و عموم مردم شود. متاسفانه انحصاری شدن در مورد برخی تجهیزات نه تنها مزیت نداشته بلکه آثار تخریبی هم به همراه آورده است. در بازار تجهیزات آزمایشگاهی در کشور ما موارد متعددی از فروش تجهیزات گران قیمت، که مواد مصرفی یا قطعات یدکی آن بر

**شرایط تحریمی کشور، حذف ارز دولتی برای تهیه مواد مصرفی در آزمایشگاه‌های پزشکی، تعرفه نامتناسب خدمات آزمایشگاهی خصوصاً در بخش دولتی و تأخیر سازمان‌های بیمه گر در پرداخت مطالبات آزمایشگاه‌ها، به مراتب تأثیر مخرب‌تری بر خدمات پزشکی و آزمایشگاهی دارد**

PDF Compressor Free Version

عهده شرکت‌های انحصاری قرار گرفته، مشاهده می‌شود که بـــه دلایل مختلف تأمین مواد مصرفـــی یا قطعات مختل یا متوقف شده و آزمایشگاه‌ها متحمل زیان‌های کلان شده‌اند. بعضاً شـــرکت‌های تأمین کننده مزبور یا اداره کل تجهیزات پزشکی و یا آزمایشگاه مرجع سلامت وزارت بهداشت در این موارد به درستی پاسخگو نبوده‌اند.

**● راهکار شما برای رفع مشکل زنجیره تأمین کیت و ملزومات و افزایش کیفیت ارائه خدمات آزمایشگاهی توسط آزمایشگاه‌ها چیست؟**

با در نظر گرفتن مشکلات و محدودیت‌های مطرح شده و به منظور تداوم خدمات آزمایشـــگاهی و حفظ کیفیت آن، اتخاذ راهکارهای مناســـب که در کوتاه مدت یا بازه زمانی طولانی تأثیر مثبت داشـــته باشـــد ضروری است. بدیهی است که راهکارهای پیشنهادی برای سازمان‌های مسئول و ناظر بر واردات، تولید، تأمین کیت و فرآورده‌های آزمایشـــگاهی با اقدامات مربوط به شرکت‌های تولید یا تأمین کننده و آزمایشگاه‌های پزشکی با یکدیگر متفاوت است. در ســـطح کلان تصمیم‌گیری در وزارت بهداشت، انتظار می‌رود که ابعاد قضیه برای دســـتگاه‌های مسئول در جهـــت تخصیص منابع مورد نیـــاز و اصلاح مقررات و اختیارات تبیین شـــود، تا ضمن ایجاد حساسیت‌های لازم، تدابیر مناســـبی اتخاذ گردد. از جمله اقدامات مؤثر در این سطح می‌توان به رایزنی با سازمان‌های بیمه گر به منظور پرداخت مطالبات آزمایشگاه‌ها و همچنین تفویض بسیاری از اختیارات اداره کل تجهیزات وزارت بهداشت به آزمایشگاه مرجع سلامت با هدف پاسخگویی و نظارت بیشـــتر بر فرآیند تأمین کیت و مواد آزمایشگاهی اشاره کرد. در ســـطح اداره کل تجهیزات و شرکت‌های تولید و تأمین کننده انتظار می‌رود که با توجه به محدودیت‌های اقتصادی ضمن ارتقای وضعیت پاسخگویی خود، اهتمام بیشـــتری به کیفیت محصولات، قیمت و تعرفه کیت و مواد آزمایشـــگاهی و تجهیزات و تعمیـــرات آن و نحوه پرداخت و تسویه حســـاب با آزمایشگاه‌ها داشته باشند. در ســـطح آزمایشگاه‌ها نیز پیشنهاد می‌شود که در کنار توجـــه به کیفیت مواد و تجهیزات مورد نیاز در شـــرایط موجود، توسعه غیر ضروری روش‌های هزینه بر و پیچیده و یا وابســـته به منابع ارزی را در اولویت کاری خود قرار ندهند.

PDF Compressor Free Version

# بالاترین میزان تورم در حرف پزشکی برای آزمایشگاه‌ها است

یکم آبان ماه نشست هم اندیشی مجمع انجمن‌های علوم آزمایشگاهی کشور با حضور رییس آزمایشگاه مرجع سلامت و نمایندگان انجمن‌های دکترای علوم آزمایشگاهی، متخصصین علوم آزمایشگاهی بالینی ایران و آسیب شناسی پیرامون تعرفه تست‌های آزمایشگاهی سال ۱۴۰۲، تمدید پروانه، چک لیست‌های ارزیابی و بررسی مشکلات آزمایشگاه‌ها برگزار شد.

*در ابتدا* ***دکتر صاحب الزمانی دبیر مجمع انجمن‌های علوم آزمایشگاهی*** *کشور ضمن تشکر از حضور تمامی اعضا به مشکل اصلی آزمایشگاه‌ها در ارتباط با تعرفه تست‌های آزمایشگاهی اشاره و بیان کرد:* با تلاش انجمن‌ها و همکاران سازمان نظام پزشکی تعرفه در سال‌های گذشته به صورت قابل توجهی افزایش یافت. در حال حاضر قیمت تمام شده تست‌های آزمایشگاهی به روز نیست که انجمن‌ها باید مطابق با مصوبات گذشته جلسات مجمع انجمن‌ها محاسبه قیمت تمام شده را به یک مرکز پژوهشی معتبر واگذار نمایند و کمیته تعرفه انجمن‌ها نیز بر روی فعالیت آن‌ها نظارت داشته باشد تا در جلسات تعرفه سازمان نظام پزشکی و وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی این محاسبه علمی ارائه گردد. باید در این زمینه اقدامات منسجمی داشته باشیم.

*دکتر صاحب الزمانی خاطر نشان کرد:* تعرفه‌ها چند سال است که توسط سازمان مدیریت و برنامه ریزی تعیین می‌گردد و سازمان نظام پزشکی و وزارت بهداشت، درمان

PDF Compressor Free Version

و آموزش پزشکی و مجلس شورای اسلامی تاثیر چندانی در تعیین آن ندارند.

*وی افزود:* بخشنامه گذشته و جاری تمدید پروانه‌های آزمایشگاهی باید مطابق با قانون آموزش مداوم جامعه پزشکی اصلاح شود. بهتر است در این زمینه جهت اصلاح بخشنامه، نامه‌ای تهیه و ارسال گردد تا طبق قانون بازآموزی با آزمایشگاه‌ها نیز مانند سایر گروه‌های پزشکی برخورد شود.

***دکتر همتی رییس انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی*** *در زمینه چک لیست تمدید پروانه‌های آزمایشگاه‌ها خاطر نشان کرد:* چک لیست نظارتی با چک لیست مدیریتی یکسان است. خواندن این چک لیست فقط ۳ ساعت زمان می‌برد. بسیاری از سؤالات این چک لیست به آزمایشگاه‌ها ارتباطی ندارد و بیشتر مدیریتی است. اگر این چک لیست جدا شود حتی در صورتی که تمدید پروانه‌ها به آن وابسته باشد خود به خود اصلاح خواهد شد.

*دکتر امینی فرد نماینده جامعه آزمایشگاهیان در شورایعالی نظام پزشکی در ارتباط با موضع اصلی نظام پزشکی گفت:* مسیر اصلی طراحی شده برای امسال تحلیل قیمت واقعی خدمات آزمایشگاهی است. سازمان نظام پزشکی هم در این زمینه به دنبال گروهی است که بتواند قیمت واقعی را احصا نماید تا دولت نیز آن را بپذیرد. مطابق با گزارش کمیسیون تعرفه بالاترین میزان تورم در حرف پزشکی برای آزمایشگاه‌ها است. آزمایشگاه با عدم توازن بسیار شدیدی روبرو می‌باشد.

تمام تلاشمان این است که قیمت واقعی در سازمان نظام پزشکی احصا شود و بیمه‌ها ۷۰ درصد تعرفه بخش خصوصی را بپذیرند. در سال‌های گذشته با آزمایشگاه مرجع سلامت در این زمینه مشکلات بسیاری داشتیم.

*دکتر ناصری رییس آزمایشگاه مرجع سلامت در ارتباط با تعرفه تست‌های آزمایشگاهی بر روی قیمت تمام شده تاکید نمود و اذعان داشت:* فعالیت‌ها و پیگیری‌های بسیاری در این زمینه انجام شده است و به نظرم باید از تعرفه‌های کل گروه پزشکی دفاع کرد. برای برگزاری و حضور در جلسات با سازمان نظام پزشکی و سازمان مدیریت و برنامه‌ریزی اعلام آمادگی می‌کنم.

*رییس آزمایشگاه مرجع سلامت اضافه نمود:* بهتر است برای محاسبه قیمت تمام شده از شورایعالی بیمه یا سازمان‌های تصمیم گیر کارشناس انتخاب شود. اگر قیمت تمام شده محاسبه نشود با توجه به تورم موجود بسیاری از آزمایشگاه‌ها در سال آینده تعطیل خواهند شد.

*دکتر شیرین عضو هیئت مدیره انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی هماهنگی مجمع انجمن‌ها، سازمان نظام پزشکی و آزمایشگاه مرجع سلامت را مهم عنوان کرد و گفت:* باید این سه گروه در ارتباط با استخراج قیمت تمام شده تست‌های آزمایشگاهی به نتیجه گیری نهایی برسند و سیاست‌های لازم را برای رایزنی‌ها تعیین نمایند. همچنین بهتر است سازمان نظام پزشکی اعلام نماید که با چه گروهی قصد فعالیت دارد تا تمام انرژی‌ها یکجا صرف شود.

در ارتباط با محاسبه قیمت تمام شده باید فعالیت‌ها کاملاً علمی انجام و سپس به سازمان نظام پزشکی ارائه گردد.

*ایشان افزود:* در ارتباط با چک لیست‌های ارزیابی آزمایشگاه‌ها مکاتبه‌ای صورت گیرد و انجمن‌های علوم آزمایشگاهی کشور آمادگی خود را برای بازنگری چک لیست‌ها اعلام نمایند.

*دکتر سید مهدی نماینده آزمایشگاهیان در شورایعالی نظام پزشکی به برخی مسائل مطرح شده در کمیسیون تعرفه نظام پزشکی در جلسه شورایعالی اشاره و بیان نمود:* در این جلسه برای برقراری عدالت بین رشته‌ای ملاک قرار دادن کتاب ارزش نسبی خدمات مورد تاکید قرار گرفت. باید برای تعیین تعرفه‌ها یک مرجع ثالث بی طرف بین انجمن‌ها و شورایعالی بیمه وجود داشته باشد که بهتر است نظام پزشکی این کار را انجام دهد.

*نماینده آزمایشگاهیان در شورایعالی نظام پزشکی اظهار کرد:* در نشست مذکور به رییس سازمان غذا و دارو نقطه سفارش هوشمند پیشنهاد شد تا هنگام مواجهه با کمبود دارو یا کیت سریعاً مطلع شده و بلافاصله به شرکت مورد نظر سفارش لازم داده شود. همچنین پیش بینی حذف ارز که اتفاق خواهد افتاد نیز مطرح شد.

*دکتر شایگان عضو هیئت مدیره انجمن دکترای علوم*

PDF Compressor Free Version

*آزمایشـــگاهی در ارتباط با مصوبات انجام شـــده جلسات گذشـــته مجمع انجمن‌ها برای محاســـبه قیمت تمام شده گفت:* طی جلسات گذشـــته مصوب گردید که این فعالیت مهم به موسســـه ملی تحقیقات سلامت واگذار شود. ممکن اســـت بعد از انجام این فعالیت کارشناســـی سازمان برنامه و بودجـــه آن را نپذیـــرد که حتی با این تفاســـیر هم باید انجمن‌ها آن را پیش ببرند.

*وی افزود:* هدف این اســـت که به صورت آهســـته نقش نظارتی به اداره امور آزمایشـــگاه‌ها بازگردانده شود. در واقع باید مبحث اعتبار بخشی از بخش نظارتی جدا گردد.

*دکتر قهرمانی دبیر انجمن آسیب شناسی به اقدام سریع انجمن‌ها در مورد محاســـبه قیمت تمام شده اشاره و بیان کرد:* در جلســـه گذشـــته مجمع انجمن‌ها مصوب شد که محاسبه قیمت تمام شده باید هر چه سریع‌تر صورت گیرد و این ســـرمایه گذاری باید برای صنف انجام شود. وضعیت آزمایشگاه‌ها وخیم و تعدادی مسئول فنی کاذب ایجاد شده است.

*دکتر قهرمانی پیشـــنهاد داد:* با توجه به نامه ارسال شده مجمع انجمن‌ها به دبیرخانه شورایعالی برای محاسبه قیمت تمام شده طی یک هفته آینده پیگیری‌های لازم انجام شود تا مرکز مورد تأیید خود را به انجمن‌ها معرفی کنند در غیر ایـــن صورت باید فعالیت خود را آغاز کنیم. ســـازمان نظام پزشکی و مجمع انجمن‌ها می‌توانند مکمل یکدیگر باشند.

*دکتر دارآفرین عضو هیئت مدیره انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی در ارتبـــاط با بخشنامه تمدید پروانه‌ها اذعان نمود:* مجمع انجمن‌های علوم آزمایشـــگاهی کشور در این زمینه با توجه به فضای موجود نیازمند تشـــکیل کمیته‌ای برای بررسی و اصلاح ســـؤالات این چک لیست است. باید چک لیست تا حدی که به مردم و صحت جواب آزمایش‌ها آسیبی وارد نکند و با هزینه قابل اجرا اصلاح گردد.

در پایان این نشســـت پس از ارائه نظریـــات نمایندگان انجمن‌های آزمایشگاهی موارد ذیل جمع بندی شد:

- پیگیری‌های لازم در مورد تعرفه با سازمان مدیریت و برنامه ریزی توســـط مدیر کل آزمایشـــگاه مرجع سلامت انجام شود.
- مقرر گردید برای تعرفه ســـال ۱۴۰۲ با مرکز پژوهشی ســـلامت دانشگاه علوم پزشـــکی تهران و یا مرکز پژوهشی ســـازمان تأمین اجتماعی برای محاســـبه قیمت تمام شده تست‌های آزمایشگاهی قراردادی منعقد گردد و نتیجه این فعالیت علمی به دبیرخانه شورایعالی، سازمان نظام پزشکی و سایر دستگاه‌های ذیربط ارائه شود.
- جهت ایجاد فضا ســـازی در کشـــور مجمع انجمن‌ها مصاحبه‌های خبری داشته باشد.
- نامـــه‌ای جهت بازنگری و اصلاح چک لیســـت ارزیابی آزمایشـــگاه‌ها تهیه و تنظیم شـــود و نمایندگان انجمن‌ها معرفی گردند.
- بررسی جامع چگونگی تمدید پروانه‌های آزمایشگاهی طبق قوانین آموزش مداوم جامعه پزشـــکی مورد بحث قرار گرفت و مقرر شد جزو دستور کار جلسه آینده قرار گیرد.
- کارگروه بررســـی چالش‌های کارشناســـان در نشست بعدی مجمع انجمن‌های علوم آزمایشـــگاهی کشـــور مورد بحث قرار گیرد.
- تشـــکیل کارگروه برخورد با طب سیاه و تبلیغات غیر مجاز به دستور جلسه آتی مجمع موکول گردید.

PDF Compressor Free Version

# سی و چهارمین همایش بین المللی بیماری‌های کودکان برگزار شد

سی و چهارمین همایش بین المللی بیماری‌های کودکان پنجم آبان ماه با حضور رییس، دبیر علمی و دبیر اجرایی، رییس دانشکده پرستاری و جمعی از اساتید و پیشکسوتان حوزه پزشکی در سالن همایش‌های مرکز طبی کودکان برگزار شد.

*در ابتدا دکتر رییس کرمی رییس همایش ضمن خوشامد گویی به تمامی حاضرین برای برگزاری حضوری این همایش بعد از ۲ سال ابراز خرسندی نمود و گفت:* شرایط موجود در کشور کنگره را تحت تأثیر قرار داد و حتی مبحث تعطیلی آن مطرح شد ولی تمام تلاشمان را نمودیم که به بهترین شکل ممکن برگزار شود. جامعه پزشکی مامن مردم هستند و با توجه به شیوع بیماری‌های متعدد آن‌ها باید جوابگوی مردم باشند که انجام این مهم نیازمند آرامش ذهنی است.

امیدوارم این محفل حضوری علمی که بزرگ‌ترین همایش متخصصان طب کودکان کشوری می‌باشد طلیعه‌ای برای تلاش بیشتر در جهت تأمین، حفظ و ارتقای سلامت کودکان سرزمین ما باشد.

*سپس دکتر اشرفی دبیر علمی همایش به ۵۱ پانل طراحی شده در همایش بین المللی بیماری‌های کودکان اشاره و اذعان داشت:* روزانه ۲۴ مقاله و ۱۵ پوستر در ساعت‌های استراحت ارائه خواهد شد. امسال کار متفاوتی که انجام می‌شود ارزیابی پانل‌ها در ارتباط با محل کنگره، مسائل عمومی و موضوع پانل است. ما با نگاهی به آینده در جهت تشخیص و تسکین آلام کودکان و نوجوانان و اعتلای دانش بیماری‌های کودکان کشور گام بر می‌داریم.

*دکتر نیکبخت رییس دانشکده پرستاری در ارتباط با ۲۰ پانل این همایش در حوزه پرستاری بیان کرد:* در این پانل‌ها از پزشکان متخصص و فوق تخصص، پرستاران آکادمیک و پرستاران بالینی استفاده شده و این حرکتی رو به جلو است و امیدوارم در سال آینده نیز کنار هم حضور پیدا کنیم و از دانش یکدیگر به نحو مطلوب استفاده نماییم. تعامل ایجاد شده میان مرکز طبی کودکان به عنوان قطب علمی کودکان و بیماری‌های اطفال در کشور و دانشکده پرستاری بسیار مورد توجه است.

*دکتر شروین بدو رییس مرکز طبی کودکان و دبیر اجرایی همایش از تمامی دست اندرکاران اجرایی تشکر نمود و گفت:* این همایش جامع با هدف هم اندیشی علمی در زمینه سلامت روانی جسمی کوکان و نوجوانان، مسائل و مشکلات بومی مرتبط با طب کودکان، آخرین دستاوردهای علمی و جهانی و بیماری‌های شایع کودکان و نوجوانان برگزار می‌گردد.

به طور همزمان بیستمین همایش پرستاری کودکان نیز به آخرین دستاوردهای علمی در زمینه مراقبت‌های پرستاری کودکان و نوجوانان می‌پردازد.

PDF Compressor Free Version

# چالش‌ها و شفافیت

مجله آزمایشـــگاه و تشـــخیص به منظور تنویر افکار عمومی و اطلاع رســـانی اقدام به ایجاد صفحاتی در فصل‌های مختلف مجله نموده است. ترجیح بر این است موضوعات، مسائل و اخبار مربوط به صنف آزمایشـــگاهی به صورت نگاه‌های تیز بینانه، کوتاه و شفاف مورد چالش و بارش افکار قرار گیرد. در حقیقت این موضوعات بی ربط از مسائل اجتماعی نیست. لذا از خوانندگان محترم، اعضای صنف و اصحاب قلم متقاضی است در اشتراک نظرهای خود، چالش‌های موجود و مســـائل اجتماعی؛ مجله را یاری نمایند مضاف بر این کـــه رعایت حرمت، حقوق اجتماعی و حفظ امانت داری نظریات مورد توجه کامل مسئولین آن می‌باشد.

## □ غربالگری در دوران بارداری امر پذیرفته علمی و جهانی است
## □ مداخـــلات غیرعلمی موجب بازگشت به عقب می‌شود

قائم مقام نظام پزشکی تهران بزرگ با اشاره به این که غربالگری مادران باردار یک امر پذیرفته شده علمی و جهانی است؛ اظهار کرد: نباید با مداخلات غیر علمی موجب بازگشت به عقب و تولد کودکان معلول ذهنی و جســـمی شویم.

به گـــزارش خبرنـــگار اداره کل روابط عمومـــی دکتر محمـــد رازی در اولین همایش جامع کودکان، نوزادان و سلامت مادر با اشاره به این که یکی از ارکان پزشـــکی و ســـلامت هر کشوری حفظ ســـلامت مادر و نوزاد است، گفت: با برخوردهای علمی، واکسیناســـیون و مراقبت‌های دقیـــق از مادر و نوزاد و کودک به جایی رســـیدیم که مرگ و میر نوزادان بسیار کاهـــش یافته و کودکان ســـالم از نظر رشـــد سیســـتم عضلانی و اســـکلتی، رشـــد مغزی و روحی در جامعه داریم.

## □ آزمایشگاه‌ها بیشترین صدمات را در نوسانات ارزی متحمل شده‌اند

عضو شـــورایعالی نظام پزشـــکی با اشـــاره به این که آزمایشگاه‌ها موظف هستند خدمات خود را با تعرفه سالیانه‌ای که با قیمت تمام شـــده فاصله زیـــادی دارد به بیماران عرضه کننـــد؛ اظهار کـــرد: آزمایشـــگاه‌ها به دلیل وابســـتگی ارزی بیشـــترین صدمات را در نوســـانات متحمل شده و با توجه به تورم عمومی، افزایش قیمت کیت و تجهیزات و هزینه سرویس و نگهداری دستگاه‌ها در بحران هستند.

دکتـــر محمد رضا امینی فرد در گفت و گو با خبرنگار اداره کل روابط عمومی با بیان این که بر خلاف دارو که عرضه کننده خدمت مجاز به گرفتن سود مشخص از محصول نهایی است، آزمایشـــگاه باید خدمات خود را با تعرفه سالیانه‌ای که معمولاً با قیمت تمام شده فاصله زیادی دارد به بیماران عرضه کند؛ گفت: نبود تعرفه واقعی و عدم ســـرمایه گذاری مناسب وزارت بهداشـــت، بخش‌های آزمایشـــگاهی به ویژه سرجیکال پاتولوژی را با به روز نبودن تجهیزات و ملزومات و عدم توجیه اقتصادی جهت سرمایه گذاری روبرو کرده است.

PDF Compressor Free Version

## ☐ نیازمند تدوین قوانین سختگیرانه در برخورد با مداخله افراد فاقد صلاحیت در امور درمانی هستیم

رئیس نظام پزشکی خرم آباد با اشاره به این که مداخله در امور درمان تنها در حیطه وظایف پزشکان (عمومی و متخصص) است؛ گفت: مداخله افراد غیر مجاز در امور درمانی بیماران بر کل نظام سلامت تأثیر نامطلوب گذاشته و موجب افزایش هزینه و پرداخت از جیب مردم جهت رفع مشکلات به وجود آمده خواهد شد.

دکتر علاء الدین شیخی در گفت و گو با خبرنگار اداره کل روابط عمومی با اظهار تأسف از این که فضای مجازی به صورت خیلی گسترده جولانگاه تبلیغات افراد غیر مجاز در امور پزشکی شده است؛ اظهار کرد: سازمان نظام پزشکی خرم آباد با همکاری معاونت درمان، پلیس فتا و معاونت دادستانی جلسات زیادی در زمینه برخورد با این افراد تشکیل داده و متخلفان را به دادسرا معرفی کرده است.

بسیاری از مراجعین به این پزشک نماها تحت تأثیر تبلیغات گمراه کننده دچار آسیب‌های شدید شده که پس از بررسی پرونده متخلفین و تعیین قصور به مراجع قضایی معرفی شده‌اند.

## ☐ حفظ نخبگان: سرمایه‌های ملی که ارزشی بیشتر از صدها چاه نفت دارند

دکتر شاهین آخوند زاده - استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

در دوره‌ای که مهاجرت نخبگان دغدغه اصلی ما اساتید دانشگاه است، باید نمونه‌های موفقی را که می‌مانند را هم به نسل جوان نشان دهیم. هفته پیش در دفترم با یکی از جوانان برومند و خوش سیما، فارغ‌التحصیل ممتاز دانشکده پزشکی تهران و نفر ششم رزیدنتی کشور، که امسال در رشته قلب مرکز قلب تهران قبول شده است و من استاد راهنمای پایان نامه ایشان بودم مفصل درباره مهاجرت صحبت کردم و گفتم من نوعی (و شما) که در آمریکا هیئت علمی شدم ولی به ایران بازگشتم مانند آن سرباز ارتش ترکیه می‌ماند که در سنگر پای خود را می‌بندد که عقب نشینی نکند.

حال علاقه به پدر و مادر، خانواده، همسایه، مردم ایران و خاک پاک ایران پای ما را می‌بندد که بمانیم و به وطن خدمت کنیم. بقول دکتر مشیری اگر همه بروند دیگر چه کسی ایران را بسازد. امیدوارم ایشان را به‌زودی در کسوت استاد گروه قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی تهران ببینم.

## ☐ نبود مجازات سنگین و بازدارنده عامل جولان افراد پزشک نما

رئیس جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران با اشاره به نبود مجازات‌های سنگین و بازدارنده از سوی مراجع قانونی برای مواجهه با افراد پزشک نما گفت: حذف مجازات حبس از قانون مداخله در امور پزشکی و تبدیل آن به ۵ میلیون جریمه نقدی، سبب جولان بیشتر افراد پزشک نما در امور پزشکی و درمانی مردم شده است.

دکتر خسرونیا با اشاره به این که باید اطلاع رسانی لازم از سوی وسایل ارتباط جمعی برای افزایش سطح آگاهی عموم مردم نسبت به افراد فاقد صلاحیت در امور پزشکی و درمانی انجام شود؛ اظهار کرد: در بسیاری از مواقع مشاهده می‌شود که افراد روند درمانی خود را قطع نموده و با مراجعه به افراد فاقد صلاحیت علمی در امور پزشکی و درمانی نه تنها دچار زیان‌های مالی بلکه بیماری آن‌ها پیشرفت کرده و دچار عوارض جسمی و روحی جبران ناپذیری می‌شوند.

مردم باید هشیار بوده و تحت تأثیر تبلیغات فریبنده افراد سودجو در فضاهای مجازی و عمومی قرار نگیرند و قبل از مراجعه به درمانگر خود از معتبر بودن مدارک علمی او مطلع شوند.

PDF Compressor Free Version

## ☐ مردم در حوزه پزشکی حسرت رفتن به خارج از کشور برای درمان را ندارند

رئیس کل سازمان نظام پزشکی ایران، با اشاره به هزینه‌های سنگین اعمال جراحی در اروپا و سایر کشورها گفت: ارزان‌ترین اعمال جراحی با کیفیت، در ایران انجام می‌شود.

دکتر محمد رئیس زاده به موضوع افزایش ظرفیت پذیرش دانشجوی دانشگاه‌های علوم پزشکی اشاره کرد و افزود: ما مخالف افزایش ظرفیت نیستیم، بلکه می‌گوییم افزایش ظرفیت باید با رعایت سایر الزامات باشد. زیرا، شاخص‌های سلامت چند عامل است و اگر فقط یک عامل را بالا ببریم، مثل سرطان خواهد بود. افزایش ظرفیت به تنهایی، نه دسترسی به پزشک را بیشتر خواهد کرد و نه اینکه کیفیت را ارتقاء خواهد داد و مشکلات را حل خواهد کرد. حتماً، مشکلات افزایش ظرفیت بدون در نظر گرفتن سایر عوامل، بیشتر از فواید آن خواهد بود.

آیا این عدد را که می‌خواهند بدون توجه به زیرساخت‌ها، برسانند به ۶۳ در ۱۰۰ هزار، نیرویی که به این شکل تربیت می‌شود، همین آقایان حاضر می‌شوند مریض خودشان را به او بدهند تا جراحی کند.

## ☐ ظرفیت تولید دارو در ایران ۳ تا ۴ برابر نیاز بازار داخلی است

رئیس انجمن داروسازان تهران با اشاره به این که صادرات دارو در ایران شرایط مناسبی ندارد؛ گفت: در شرایط فعلی ظرفیت تولید دارو در ایران ۳ تا ۴ برابر نیاز بازار داخلی است اما صادرات شرایط مناسبی نداشته و کمتر از ۵ درصد ظرفیت استفاده می‌شود.

دکتر سید حمید خویی در گفتگو با خبرنگار اداره کل روابط عمومی با اشاره به این که تاکنون پشتیبانی برای تأمین بازارهای صادراتی دارو عملاً وجود نداشته یا بسیار ناچیز بوده است؛ اذعان کرد: اگر تدابیر فوری برای نوسازی و نوتوانی صنعت داروسازی اندیشیده نشود، در آینده بخش بیشتری از نیازهای دارویی از طریق واردات تأمین می‌شود و این در حالی است که تأمین داروی وارداتی ۴ تا ۱۰ برابر بیشتر از تولید داخل هزینه بر است.

## ☐ احتمال همزمانی کووید و آنفلوآنزا در فصل سرما

مدیر گروه بیماری‌های عفونی دانشگاه علوم پزشکی تهران: امسال که تقریباً مردم ماسک‌هایشان را برداشتند و پروتکل‌های بهداشتی کمتر رعایت می‌شود انتظار می‌رود که عفونت‌های تنفسی دیگر از جمله آنفلوآنزا را هم داشته باشیم.

در پاییز و زمستان هم احتمال دارد آنفلوآنزا شایع شود و هم احتمال دارد که کووید مجدداً جهش پیدا کند و در عین حال ممکن است همزمانی این دو ویروس را داشته باشیم./ ایسنا

منبع اخبار:شبکه های اجتماعی مجازی

PDF Compressor Free Version

# سخن شما

## به نام خدا

با توجه به اهمیت بسیار زیاد آزمایشگاه در روند تشخیص و درمان بیمار، باید توجه ویژه‌ای به ساختار، نیروی انسانی متخصص برای هر قسمت در این مرکز و مسئول مناسب جهت هماهنگ کردن بخش‌های مختلف داشت. با توجه به اهمیت بسیار زیاد نیروی انسانی در آزمایشگاه‌های تشخیص طبی لازم دانستم در ارتباط با این مسئله بیشتر صحبت کنم. به عنوان عضو کوچکی از خانواده رشته علوم آزمایشگاهی عرض می‌کنم که مشکلات بسیار زیادی در زمینه نیروی انسانی با رشته مرتبط (علوم آزمایشگاهی) در آزمایشگاه وجود دارد از جمله این مشکلات می‌بینیم که نیروهایی با رشته‌های غیر مرتبط (معضل اول) از جمله زیست شناسی غیر بالینی، کارشناسی ژنتیک حیوانی، دامپزشکی، تجهیزات پزشکی و در کل رشته های مربوط به وزارت علوم (نه وزارت بهداشت) که به طور متوسط ۴۰ تا ۵۰ درصد کارکنان در آزمایشگاه‌های بیمارستان‌های دولتی و حتی تا ۸۰ درصد در آزمایشگاه‌های خصوصی از این رشته‌ها به جای نیروی متخصص (علوم آزمایشگاهی) استفاده می‌شود. این معضل بزرگی برای جامعه علوم آزمایشگاهی است که رشته‌های غیر مرتبط به جای نیروی علوم آزمایشگاهی، به این مراکز تشخیصی ترجیح داده شده است. مورد دیگر که از مهم‌ترین آن‌ها می‌باشد، مشکلات عدیده در مسیر تحصیلات تکمیلی کارشناس‌ها است که در رابطه با این مسئله خودم را به عنوان کارشناس آزمایشگاه مثال می‌زنم (معضل دوم) که ۱ سال کامل در سال ۱۳۹۹-۱۳۹۸ برای رشته ایمنی‌شناسی پزشکی درس خواندم و در آزمون‌های آزمایشی تا ۳ ماه قبل از کنکور رتبه تک رقمی بودم اما به علت سنگین بودن هزینه‌های ادامه تحصیل (اعم از عدم فرصت و زمان لازم برای کار کردن در آزمایشگاه‌های خصوصی به علت حضور دائم در دانشگاه و عدم اجازه جهت انجام طرح خدمت کارکنان در طول تحصیلات تکمیلی به خصوص کارشناسی ارشد) حتی در شهر خودم اهواز، نتوانستم ادامه بدهم و طرح خود را به امید اینکه مقداری پول پس انداز کنم و دوباره ادامه بدهم شروع کردم و با توجه به حقوق بسیار پایین و ناعادلانه کارشناس‌های آزمایشگاه (معضل سوم) تا به امروز نتوانستم تحصیلات تکمیلی خود را به اتمام برسانم. لازم به ذکر است که در زمینه ایمنی شناسی پزشکی بالینی کارهای تحقیقاتی در سطح بین المللی انجام دادم. چه بسیار هستند کارشناس‌های جوان و با هوش و با ایده‌های تحقیقاتی بسیار قوی با شرایط مشابه من که توان اقتصادی درس خواندن را ندارند. هر چه ادامه تحصیل آسان‌تر و در دسترس تر باشد بالطبع کیفیت خدمات آزمایشگاهی از نظر صحت و دقت بسیار بالاتر خواهد رفت زیرا آموزش تئوری در تحصیلات تکمیلی نیروهای کارشناس علوم آزمایشگاهی در کنار یادگیری‌های عملی، سطح علمی نیروی کار و به موازات آن عملکرد دقیق‌تر و بهتر آزمایشگاه‌ها (با به کارگیری این نیروهای متخصص) را در پی خواهد داشت. از سوی دیگر بسیار به دقت و صحت جواب‌های آزمایش و افزایش کیفیت خدمات دهی آزمایشگاه‌ها کمک خواهد کرد. منظور از کلمه نیروی متخصص، فردی است که بعد از کارشناسی آزمایشگاه به دلخواه در زمینه‌های بیوشیمی، ایمونولوژی و سرولوژی، هماتولوژی، ویروس شناسی و... ادامه تحصیل بدهد و در این مراکز به کار گرفته شود که کمک شایانی به اطمینان از پاسخ تست‌ها جهت درمان بیمارخواهد کرد. ارتقاء خدمات و کیفیت پاسخدهی به تست‌های آزمایشگاهی درخواست شده در گرو سطح علمی، تحصیلات تکمیلی و برخورداری از حقوق و مزایای متناسب با این حرفه است. به امید روزی که همه کارشناس‌ها در هر رشته‌ای بتوانند بدون دغدغه مالی به ادامه تحصیل بپردازند و برای کشور بزرگ خود ایران در جامعه بین‌المللی پزشکی افتخارات بسیاری به ارمغان بیاورند.

مهدی احمدی
فارغ التحصیل رشته علوم آزمایشگاهی از
دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
پاییز ۱۴۰۱

PDF Compressor Free Version

## 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

| | پست عادی | پست پیشتاز |
|---|---|---|
| تک‌شماره | ۲۵۰,۰۰۰ ریال | ۳۰۰,۰۰۰ ریال |
| سالیانه | ۱,۰۰۰,۰۰۰ ریال | ۱,۲۰۰,۰۰۰ ریال |

بهای اشتراک را به حساب شماره ۱-۵۶۲۷۵۴۶-۸۱۸-۱۰۳ یا شماره کارت ۶۲۷۴-۱۲۱۹-۴۰۰۱-۶۳۸۹ بانک اقتصاد نوین به نام انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی واریز نمایید.

نشانی دفتر نشریه:

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

تلفکس: ۸۸۹۷۰۷۰۰ داخلی ۱۱۰ و ۱۱۱

وب سایت: www.labdiagnosis.ir lab.diag@yahoo.com

### فرم اشتراک فصلنامه آزمایشگاه و تشخیص

نام و نام‌خانوادگی ——— نام مؤسسه/شرکت یا سازمان ———

مدرک 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.

PDF Compressor Free Version

ترجمان معنی مرگ،

حضور جاودانه انسان در محضر حق است

که از پیشگاه او آمده‌ایم و باید که در آستان او نماز عشق را به جا بیاوریم.

خبر ناگهانی از دست دادن استاد فرهیخته سرکار خانم دکتر لادن حسینی گوهری که با علم آموزی چراغ روشن هدایت را بر کلبه محقر وجودمان فروزان ساخت به حدی سنگین و جان گداز است که به سختی در باورمان جای می گیرد.

بی شک واژه غم برای بیان احساسات بسیار ناچیز است.

با نهایت تاثر و تاسف درگذشت ایشان را به استاد گرامی جناب آقای دکتر محمود کریمی و فرزندان وی خانم ها لیلا و نگار عزیز تسلیت عرض می نماییم و از خداوند تبارک و تعالی برای آن مرحومه علو درجات و رحمت واسعه مسئلت داریم.

روحش شاد و تا ابد جاودان

هیئت تحریریه نشریه آزمایشگاه و تشخیص

**همکاران ارجمند**

**سرکار خانم دکتر شمسی کلهر**

**سرکار خانم دکتر شهلا کلهر**

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

هیئت تحریریه نشریه آزمایشگاه و تشخیص

**همکار ارجمند**

**سرکار خانم دکتر بتول حسینی گوهری**

درگذشت نوه عموی گرامیتان سرکار خانم دکتر لادن حسینی گوهری استاد فرهیخته را به شما و خانواده محترم جامعه آزمایشگاهی کشور تسلیت عرض می نماییم.

هیئت تحریریه نشریه آزمایشگاه و تشخیص

**همکار ارجمند**

**جناب آقای دکتر علیرضا قبادی فومشی**

درگذشت مادر همسر گرامیتان را تسلیت عرض نموده و از درگاه خداوند منان صبری جزیل برای شما و خانواده محترمتان مسئلت می نماییم.

هیئت تحریریه نشریه آزمایشگاه و تشخیص

**همکار ارجمند**

**سرکار خانم دکتر سیما سرمست**

درگذشت همسر گرامیتان را تسلیت عرض نموده و از درگاه خداوند منان صبری جزیل برای شما و خانواده محترمتان مسئلت می نماییم.

هیئت تحریریه نشریه آزمایشگاه و تشخیص

PDF Compressor Free Version

## The Role of Genetics in Endometriosis

**Ms. M. Yavari**
**Division of Genetics, Department of Cell and Molecular Biology and Microbiology, Faculty of Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, IR Iran**

**Dr. S. Vallian Borujeni**
**Division of Genetics, Department of Cell and Molecular Biology and Microbiology, Faculty of Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, IR Iran**
svallian@sci.ui.ac.ir

**Abstract**
Endometriosis is a chronic disease that affects 10-15% of women in their childbearing years and peaks between the ages of 25 and 35. In this disease, the endometrial tissue of the uterus is formed and grows outside of it. Family studies and investigation of twins show that endometriosis is more common in the relatives of the infected individuals. Studies on the role of genetics and the environment in the development of endometriosis show that this disease is caused by an interaction between genetics and environment. Of course, it is very difficult to clarify the genetic components because various genes seem to cause predispose to endometriosis. Various studies have shown the involvement of defects in different gens in the occurrence of endometriosis. In this article, we examine the role of genetics in the development of endometriosis by reviewing of known genetic factors and cellular pathways.

**Keywords:** Endometriosis, Pregnancy, Genetic Variations, Environmental Factors

## Cell cycle and apoptosis: A review

**Ms. N. Kazemi Motllagh**
**Department of Microbia Biotechnology, Tehran Center Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran**

**Mr. J. Taghinejad**
**Department of Microbiology, Malekan Branch, Islamic Azad University,Malekan, Iran**

**Ms. Sh. Salehi**
**Department of Microbiology, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran**

**Mr. M. Hosseinzadeh**
**Molecular Medicine Department, Faculty of Advanced Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Iran**
kevin.hosseinzadeh@gmail.com

**Ms. F. Yousefi**
**Department of Celluar and Molecular, Faculty of Science Basice, Tehran University, Tehran,Iran**

**Abstract**
Cancer is characterized by abnormally excessive cell proliferation. Cell proliferation, the process by which a cell grows and divides to produce two daughter cells. Each of these daughter cells divides to produce two new cells, steps that are called cell cycle. Meanwhile, apoptosis is a highly regulated process of cell death, which is involved not only in the development of shape and morphogenesis, but also in controlling the number of cells and getting rid of damaged cells, thus playing an important role in tumor suppression. Apoptosis describes the orchestrated collapse of a cell characterized by membrane blebbing, cell shrinkage, condensation of chromatin, and brief fragmentation of DNA. In this study, Scopus and PubMed scientific databases as well as Google Scholar search engine were used in order to broadly search for scholarly literature.

**Keywords:** cell cycle, apoptosis, cancer, necrosis

PDF Compressor Free Version

## MircoRNAs in thyroid cancer

**Dr. R. Nekouian**
**Professor Assistant، Department of Medical Biotechnology، School of Allied Medical Sciences، Iran University of Medical Sciences (IUMS)**
nekouian.r@iums.ac.ir

**Ms. A. Mohammadi**
**Master Student، Department of Medical Biotechnology، School of Allied Medical Sciences، Iran University of Medical Sciences (IUMS)**

**Abstract**
Thyroid cancer, which is known as the most common type of endocrine cancer, has seen a growing prevalence in the last few years. On the other hand, only a small percentage of them are associated with malignancy and most of them are benign tumors. Therefore, the first step in the proper management of this type of cancer is to distinguish malignant tumors from benign ones, and today, we are trying to use biomarkers for this purpose.
MicroRNAs, which are negative regulators of gene expression at the post-transcriptional level, control various cellular processes by targeting mRNAs. These types of non-coding RNA molecules are specifically expressed in different types of cancer cells, which can be used as prognostic, diagnostic and even therapeutic tools by examining their positive or negative regulation.
In this review article, a summary of information on microRNAs in different types of thyroid cancers has been collected.

**Keywords:** Thyroid Cancer, microRNA, Cancer Biomarkers, Molecular diagnostic

## Neurofibromatosis, its types and treatment prospects

**Dr. D. Farhud**
**MD, PhD, MG, Genetic Clinic, school of Public Health,Tehran University of Medical Sciences, Department of Basic Sciences / Ethics, Academy of Medical Sciences Islamic Republic of Tehran, Iran**

**Ms. H. Pourkalhor**
**MS, Genetic Clinic**

**Abstract**
Neurofibromatosis is a genetic disorder that causes tumors in nerve tissue. These tumors can grow in any part of the nervous system, including the brain, spinal cord and nerves.
The disease gene can be passed from a parent to a child through marked autosomal dominant inheritance or it can happen due to a spontaneous mutation of a gene. A parent with neurofibromatosis has a 50% chance of passing the genes to each of their children. Neurofibromatosis is transmitted to the patient's child from either the patient's father or mother or through a spontaneous mutation in the patient.
The NF1 gene is caused by a mutation on chromosome 17. The gene that produces this disease is a protein called neurofibromin, which regulates cell growth. However, mutations in this gene cause NF1 and actually cause the loss of neurofibromin. Such conditions will lead to uncontrollable cell growth and tumor formation in the patient's body.
A similar mutation in a gene on chromosome 22 leads to NF2 (the gene that produces a protein, called merlin, that helps regulate the growth of cells in the body of a newborn). A mutation in this gene causes NF2 and the loss of the merlin protein and will lead to uncontrollable cell growth in a person's body.

**Keywords:** Neurofibromatosis, autosomal dominant, neurofibromin protein, Merlin protein

PDF Compressor Free Version

## Sesterin as a biomolecule

**Dr. F. Nabatchian**
**PhD. in Clinical Biochemistry, Associate Professor, Department of Laboratory Sciences, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences**
fnabatchian@yahoo.com

**Ms. H. Zamani Mahmoodi**
**BS in Medical Laboratory Sciences,School of Allied Medical Sciences,Tehran University of Medical Sciences**

**Dr. N. Davoudi**
**Student of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences**

**Abstract**
Sestrins (Sesns), highly conserved stress-inducing metabolic proteins, are known to protect organisms against various harmful stimuli including DNA damage, oxidative stress, endoplasmic reticulum (ER) stress, and hypoxia. Sestrins regulate metabolism mainly through activation of AMP-dependent protein kinase (AMPK) and inhibition of rapamycin complex 1 (mTORC1). Sestrins also play a pivotal role in activating autophagy and inhibiting apoptosis in normal cells, while conversely promoting apoptosis in cancer cells. The function of Sestrins in diseases such as metabolic disorders, neurological diseases, cardiovascular diseases and cancer has been widely investigated in the last decades. However, there are a limited number of reviews that have summarized the functions of Sestrins in the pathophysiological processes of human diseases, especially diseases of the musculoskeletal system. For this reason, to improve the quality of life, it is necessary to measure the plasma levels of Sesn1, Sesn2 and Sesn3 by immunological method. One of the goals of this review is to discuss the biological functions of Sestrins in the pathophysiological process and phenotype of diseases.

**Keywords:** Sestrin, Liver, Heart, Skeletal Muscle

## Evaluation of the genetic test components

**Dr. Sh. Nemati**
**DCLS, PhD**

**Abstract**
The sequencing of human genome leads to obtain an important data on genetic elements having a crucial role in the molecular pathology of genetic disorders. This is the reason of introducing genetic tests to medical field. Genetic testing looks for changes at chromosomes, genes and protein level to detect heritable conditions for clinical purposes. Genetic tests used in routine practice are vary in their accuracy and ability for improving patients outcomes. Regarding this, the ACCE from 2000-2004 is founded by CDC (Center for disease control and prevention) to assess accuracy, quality and usefulness of genetic tests. The ACCE taking its name from the four key components for assessing of genetic tests: Analytic validity which refers to the potential of test for accurate and reliable detection of the genotype of interest. Clinical validity which refers to the ability of genetic tests for finding associated phenotype (genotype-phenotype correlation). Clinical utility denotes the test usefulness in medical practice and clinical endpoints. Ethical, legal and social implication of genetic test explains the concerns such as insurance discrimination and stigmatization which can arise after genetic tests. This article focuses on the explanation of these elements in more detail and determination of their importance in genetic test selection and interpretation.

**Keywords:** Genetic Tests, Analytic Validity, Clinical Validity, Clinical Utility

PDF Compressor Free Version

METAORGANON
WWW.METAORGANON.COM

# متاارگانون

ارائه دهنده محتوای به روز،
معتبر و جامع در حوزه آزمایشگاه کلینیکال

## WWW.METAORGANON.COM

metaorganon

Dr_babakhani

Metaorganon

09200918571

PDF Compressor Free Version

## الایزا میکروپلیت واشر مدل Hydroflow

- قابلیت شستشوی چاهک های کف تخت و مخروطی
- قابلیت ریزش در محدوده حجمی 50-500 لاندا
- دقت توزیع محلول برابر با 2% حجم ریزش
- قابلیت ذخیره بیش از 100 برنامه شستشو
- بدون نیاز به هیچگونه تنظیمات توسط کاربر
- دارای نمایشگر 3.5 اینچی لمسی جهت ایجاد کاربری بسیار آسان
- باقی مانـــده کف چاهـک کمتـر از 4 لاندا

## الایزا میکروپلیت ریدرمدل Vira

- خوانش به صورت 8 کانال همزمان
- قابلیت خوانش جذب نوری (OD) در محدوده ( 4.000 الی 0.000 )
- قابلیت اتصال به پرینتر خارجی، رایانه، موس و صفحه کلید
- خوانش یک پلیت کامل در کمتر از 30 ثانیه
- قابلیت ذخیره بیش از 1000 تست
- دارای صفحه نمایش 7 اینچی لمسی جهت ایجاد کاربری بسیار آسان
- قابلیت اصلاح نمودار
- قابلیت انجام 12 تست همزمان
- دارای پرینتر حرارتی داخلی
- قابلیت اتصال به WIFI

**طراحی، تولید و کالیبراسیون سیستم های الایزا**


۰۲۱ - ۷۷۰۳۲۵۹۴ ۰۲۱ - ۷۷۰۳۴۷۹۴

تهـران، خیابان شهیـد مدنی، بالاتر از سـبلان
ساختمان تجاری مسعود، طبقه دوم، واحد ۲۰۴

شرکت مهندسی ویراطب تجهیز
www.viratebtajhiz.ir

PDF Compressor Free Version


smarttect

www.hanagene.com

## Molecular Diagnostic Kits

+ Monkeypox and Varicella-zoster Real-time PCR kit
+ CMV quantitative
+ Mycobacterium tuberculosis
+ Herpes simplex virus 1 and 2
+ HPV Genotyping
+ Hepatitis C virus
+ Hepatitis B virus
+ Streptococcus Pneumoniae
+ Mucor, Aspergillus, Candida
+ BCR-ABL190
+ BCR-ABL 210

کارخانه: اراک، میدان امام خمینی، بلوار امام خمینی، کیلومتر ۵ جاده خمین، پارک علم و فناوری استان مرکزی

تلفن: ۳۲۸۰۲۶۷۳ (داخلی ۱۰۰) - ۳۲۸۰۲۶۷۱ (داخلی ۱۰۹)

hanagene.co

دفتر فروش: تهران، خیابان شریعتی، بالاتر از پل رومی، خیابان موسسیوند، خیابان کریمی، نبش کوچه ثابتی، پلاک ۷۸، واحد ۷

تلفن: ۲۸۱۱۱۷۹ (۰۲۱)

تلفن همراه: ۰۹۹۱ ۲۷۰ ۸۰۵۰

ایمیل: info@hanagene.com

هانا ژن
hana gene

PDF Compressor Free Version


smarttect

www.hanagene.com

## حساسیت مثال‌زدنی برای تشخیص ویروس‌های عامل کووید و آنفلوانزا A و B

### مناسب برای مهارت‌آزمایی در آزمایشگاه‌های دولتی و خصوصی

+ بهره‌مندی از طراحی بسیار دقیق جهت تشخیص همه واریانت‌های کووید و تمام ساب‌تایپ‌های ویروس‌های آنفلوا
+ استفاده از مرغوب‌ترین آنزیم‌ها و مستر میکس و کیفیت ساخت پرایمرها
+ کمک به مدیریت صحیح بیماران دارای علایم تنفسی توسط پزشکان معالج

**کارخانه:** اراک، میدان امام خمینی، بلوار امام خمینی، کیلومتر ۵ جاده خمین، پارک علم و فناوری استان مرکزی

**تلفن:** ۲۶۷۳۰۳۲۸۰ (داخلی) - ۲۶۷۱۰۳۲۸۰ (مستقیم)

hanagene.co

**دفتر فروش:** تهران، خیابان شریعتی، بالاتر از پل رومی، خیابان موسیوند، خیابان کریمی، نبش کوچه ثابتی، پلاک ۷۸، واحد ۷

**تلفن:** ۲۸۱۱۱۷۹ (۰۲۱)

**تلفن همراه:** ۰۹۹۱۲۷۰۸۰۵۰

**ایمیل:** info@hanagene.com

هاناژن
hana gene

PDF Compressor Free Version

PARTIAN MNT

مهرنیکان تجهیز پارتیان

Mehmikan Tajhiz Partian

وارد کننده و تولید کننده تجهیزات و موادمصرفی
پزشکی،آزمایشگاهی، بالینی، پاتولوژی و ژنتیک

تضمین دقت و صحت نتایج دستگاههای هماتولوژی تخصص ماست

تولید کننده
خون کنترل
و محلول های
هماتولوژی

## تولید کننده خون کنترل و محلول های هماتولوژی

| Volume | Product list | # |
|---|---|---|
| 2.5 cc | Cbc-Qcell control | 1 |
| 1.5 cc | Cbc-Qcell control/Test | 2 |
| | 3- part diff | |
| 10 liter | Diluent 10 liter | 3 |
| 10 liter | Rinse 10 liter | 4 |
| 0.5 liter | Lyse 0.5 liter | 5 |
| 100cc | Prob cleanser | 6 |
| 100cc | EZ cleanser | 7 |
| | 5- part diff | |
| 10 liter | Diluent 10 liter | 8 |
| 500cc | Lyse 0.5 liter DIFF I / LEO I | 9 |
| 500cc | Lyse 0.5 liter DIFF II / LEO II | 10 |
| 500cc | Lyse 0.5 liter Hb/ LH | 11 |
| 500cc | Lyse 0.5 liter Baso/ LBA | 12 |
| 500cc | cleanser 0.5 liter | 13 |
| 100cc | Prob cleanser | 14 |

محلول های
هماتولوژی

نشانی: تهران، خیابان ستارخان، خیابان شادمهر، خیابان زینلیان، پلاک ۳۴، واحد ۲
بخش فروش : ۰۲۱-۶۶۰۴۷۲۸۸ ۰۲۱-۶۶۰۱۸۶۹۰ ۰۲۱-۶۶۰۳۹۳۰۶
بخش فنی : ۰۲۱-۲۲۳۹۰۹۳۳ ۰۲۱-۲۲۳۹۰۹۳۴ ۰۹۱۰-۹۹۰۵۶۳۷
info@mntajhiz.com www.mntajhiz.com

PDF Compressor Free Version

MEDWARES PRO

WWW.MEDWARESPRO.COM

# مدویرزپرو، تولیدکننده ی تجهیزات مصرفی آزمایشگاه

دارای استاندارد های

ISO 9001:2015 - از آلمان  ISO 13485:2016 - از ایتالیا

دارای مجوز تولید و توزیع از اداره کل تجهیزات پزشکی

برای تمام محصولات دارای کد IRC, GTIN

کلاس اتاق تمیز: ۱۰۰۰۰۰ بر اساس استاندارد FED-209E

## اعطای نمایندگی و عاملیت فروش در سراسر کشور با شرایط ویژه

IMED National Medical Device Directorate IR.IRAN

۰۲۱۵۳۸۰۵

CSQ ISO 13485

PDF Compressor Free Version

# BIOLABO

## Kenza 450

- قابلیت انجام بیش از ۴۲۰ تست در ساعت به صورت واقعی
- دارای دو بازو و سه سرنگ جهت دقت بالای Sampling
- دارای سینی مستقل جهت Sample و کنترل کالیبراتور
- ۸۰ جایگاه جهت بیمار
- ۱۰ جایگاه جهت کنترل ( C1,...C10 )
- ۸ جایگاه جهت نمونه ( S1,...S8 )
- دو سینی مستقل جهت R1 و ( R2, R3 )
- قابلیت انجام تست های سه Reagent مانند A1C
- دارای QC بسیار قوی
- دارای برنامه بسیار قوی جهت شبکه شدن با سرور بیمارستان
- مصرف آب مقطر سه لیتر در ساعت

## Kenza 240

- ۲۴۰ تست در ساعت
- دارای ۹ طول موج مختلف
- قابلیت انجام تست های بیوشیمی - ایمنوتوربیدومتری
- یخچال دار ، تعیین سطح معرف و نمونه
- شستشوی تمام اتوماتیک کووت ها
- دارای جایگاه ۶۰ محل قرارگیری معرف ، ۵۰ محل نمونه
- توانایی پذیرش اورژانس در هر لحظه
- دارای QC بسیار قوی

## Kenza MAX

- فتومتری با کارایی آسان
- قابلیت برنامه ریزی ۱۲۰ تست
- دارای ۷ طول موج
- ۹ جایگاه انکوباسیون

## SOLEA 100

- انجام ۱۰۰ تست ترکیبی در هر ساعت یا بیش از ۱۱۰ تست PT در هر ساعت
- سیستم خوانش نوری و دارای ۸ کانال خوانش ، هر کانال خوانش دارای ۲ طول موج متفاوت
- قابلیت اندازه گیری کلیه ی پارامترهای انعقادی ، فاکتورهای انعقادی ، پروتئین ATIII,S,C و ...
- افزودن کووت در حین استفاده از دستگاه به صورت نامحدود
- منحصر به فردترین متد انکوباسیون : انکوباسیون معرف و نمونه همزمان در کووت انجام می پذیرد .

نمایندگی انحصاری در ایران **پیشرو پژوهان فردا**

تهران، خیابان مطهری، انتهای خیابان ترکمنستان، نبش ملک پلاک ۲، ساختمان B، طبقه ۵، واحد ۵۰۱
تلفن: ۸۸۴۲۹۸۴۳ - ۸۸۴۲۱۹۲، فاکس: ۸۸۴۳۲۷۷۵
پست الکترونیکی: ppfmed@yahoo.com

PDF Compressor Free Version

ARKA VIRATEB
Medical Service

# شرکت آرکا ویرا طب

## دارای مجوز شرکت ثالث خدمات پس از فروش

ما سعی کرده ایم به پشتوانه ۲۰ سال تجربه و کار بر روی دستگاه های
سیسمکس خدماتی اصولی و بر پایه استاندارد کارخانه سازنده ارائه دهیم
و برای اثبات ادعای خود خدمات انجام شده توسط شرکت را گارانتی مینماییم

sysmex service

- ارایه خدمات حرفه ای و استاندارد
- پرسنل آموزش دیده مجرب
- بهره گیری از ابزار و تجهیزات دقیق
- تامین قطعات اورجینال نو و استوک
- رفع عیب در مرکز
- پشتیبانی و نگهداری
- گارانتی قطعات تعویض شده

XT -1800i
XT -2000i

XS -800i
XS -1000i

K -800
K -1000
KX21
Kx-21N

۰۲۱- ۷۷۸۵۰۰۵۸ - ۷۷۸۵۰۵۸۳

۰۹۱۰۶۶۰۸۵۵۸

PDF Compressor Free Version

# TOKYO BOEKI MEDISYS INC.

Made in Japan

## Automated Biochemistry Analyzer

### BiOliS 30i
450 tests with ISE/270 tests without ISE

### BiOliS 24i
400 tests with ISE/240 tests without ISE

### BiOliS 50i
576 tests with ISE/480 tests without ISE

نشانی: تهران، خیابان شریعتی، خیابان ظفر، پلاک ۳۹
تلفن: ۷۵۴۳۷۰۰۰ فکس: ۲۲۲۲۵۸۴۵
Website: www.npt.ir Email: info@npt.ir

نیما پویش طب
NPT Co.Ltd.

An excellent choice in laboratory diagnostics

PDF Compressor Free Version

NIHON KOHDEN

Made in Japan

# Automated Hematology Analyzer

## Celltac G

Simultaneous 33 parameters measurement

## Celltac F

Simultaneous 22 parameters measurement

## Celltac ES

Simultaneous 23 parameters measurement

## Celltac α

Simultaneous 18 parameters measurement

نشانی: تهران، خیابان شریعتی، خیابان ظفر، پلاک ۳۹
تلفن: ۷۵۴۳۷۰۰۰ فکس: ۲۲۲۲۵۸۴۵
Website: www.npt.ir Email: info@npt.ir

نیما پویش طب
NPT Co.Ltd.

An excellent choice in laboratory diagnostics

PDF Compressor Free Version

# شرکت نگارین طب بهنام

[سهامی خاص]

## Negarin Teb Behnam .Co

تولید کننده کیت های بیوشیمی
با مجوز رسمی از اداره کل تجهیزات پزشکی

### Biochemistry Kits

- Amylase
- ALB
- ALP
- Bilirubin Direct
- Bilirubin Total
- Calcium
- Cholesterol
- CK-NAC
- CK-MB
- Creatinine
- CRP-WR
- D-DIMER
- Glucose
- Ferritin
- HbA1C
- Iron
- HDL-C (ST + Control)
- LDL-C (ST + Control)
- LDH
- Lipase
- Magnesium
- Micro Albumin
- Phosphorus
- RF
- SGOT/AST
- SGPT/ALT
- Total Protein
- Triglycerides
- Urea
- Uric acid
- Urine protein
- Zinc (ST + Control)

### Biochemistry Controls

- Biochemistry level 1
- Biochemistry level 2
- CRP WR Control
- CK-MB Control
- D-Dimer Control
- Ferritin Control
- HbA1C Control
- HDL&LDL Control
- Lipid Control
- Micro Albumin Control
- Rf Control
- Urinary Protein Control
- Zinc Control

### Biochemistry Calibrators

- Multicalibrator
- CRP WR Calibrator
- CK-MB Calibrator
- D-Dimer Calibrator
- Ferritin Calibrator
- HbA1C Calibrator
- HDL & LDL Calibrator
- Lipase Calibrator
- Micro Albumin Calibrator
- RF Calibrator
- Urinary Protein Calibrator
- Zinc Standard

### Serology Kits

- Brucella Coombs Gel Test
- Brucella Wright Gel Test
- Brucella 2ME Gel test
- Centrifuge Buckets

### Other Products

- VTM 500 cc

ISO 13485 ISO 9001

www.negarintebbehnam.ir ۰۹۰۳۷۰۰۹۷۹۵ (۰۲۱) ۷۷۲۱۱۳۵۹–۷۶۸۷۰۳۹۷

PDF Compressor Free Version

RITON
BIO ANALYSE

IMED
National Medical
Device Directorate IR.IRAN

CSQ ISO 13485 CSQ ISO 9001

IQNet

# شرکت دانش بنیان زیست گستران کوشا

## ZIST GOSTARAN KOOSHA Co.LTD

تولید کننده کیت های بیوشیمی و سرولوژی با مجوز رسمی از اداره کل تجهیزات پزشکی

## COOMBS WRIGHT
(Gel Technique)

## 2ME
(Gel Technique)

## WRIGHT
(Gel Technique)

www.zistgostaran.ir
دفتر مرکزی: تهران، خیابان فرجام، بعد از تقاطع آیت، پلاک ۹۲۴، طبقه دوم
(۰۲۱) ۷۷۴۴۸۸۰۱-۷۷۴۵۹۱۶۹
info@zistgostaran.ir

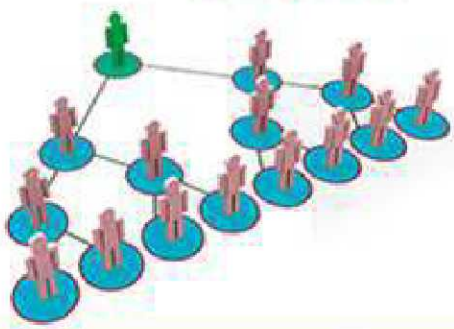
PDF Compressor Free Version

FTAM

تجهیزات آزمایشگاهی و پزشکی

# فارمد طب آریا ماد

## نماینده کلیه کیت های آزمایشگاهی و مواد مصرفی از قبیل:



| | | |
|---|---|---|
| پیشتاز طب زمان | انیسان | فرتاش داد |
| انیستیتو پاستور | زیست آزما | مجللی |
| مونوبایند | دیا زیست | دانا تشخیص |
| زیست رویش | رحا | نویان نگین |
| پارس آزمون | پرژیان کامفی | فرزانه آرمان |
| بهارافشان | ایده آل | پادتن دانش |
| شرکت من | سیناژن | بایرکس فارس |
| AUDIT | پادتن طب | |


تماس:

۶۶۵۷۰۰۸۶-۶۶۵۹۴۹۴۵-۶۶۹۲۴۹۷۰-۶۶۹۲۵۰۸۶

مدیریت عبدالهی

۰۹۱۹۳۹۹۶۷۶۱


## ثبت در IMED

PDF Compressor Free Version

# RasaNit

NAMAVARAN شرکت نام آوران رسانیت

شرکت **نام آوران رسانیت** فعال در زمینه بیوتکنولوژی، و نماینده انحصاری کمپانی Golden bio Technologies آمریکا در ایران، با بهره گیری از نیرو های جوان و متخصص و به کارگیری به روز ترین تجهیزات و رعایت استانداردهای بین المللی و با داشتن پروانه ساخت و واردات از اداره کل تجهیزات پزشکی کشور، تولید کننده انواع کیت های تشخیص سریع ( B-HCG, H.pylori Ag, Calprotectin, ...) و انواع محصولات مولکولی از جمله RNA& DNA Extraction kit, Master Mix, Loading Buffer,... و نیز وارد کننده مستقیم انواع دستگاه، کیت، مواد و تجهیزات از معتبر ترین برندهای جهانی در حوزه سلولی و مولکولی، ژنتیک و آزمایشگاهی می باشد.

باعث افتخار است که شرکت نام آوران رسانیت توانسته است با تلاش مضاعف و صادقانه، اعتماد و اطمینان مشتریان فرهیخته خود را بدست آورده و امید است با عنایت خداوند متعال ادامه دهنده این مسیر باشد.

Wako Thermo SCIENTIFIC BioTek Agilent BIOENDO charles river Lonza MERCK

کیت تشخیص سریع بارداری(نواری-کاستی-میداستریم)

بامجوز اداره کل تجهیزات پزشکی.

بهترین قیمت بالاترین کیفیت

تهران خیابان شریعتی خیابان معلم پلاک ۵۹ ۸۸۴۴۴۵۰۸-۰۹ ۸۸۴۷۶۰۰۵

www.Rasanit.com na.rasanitllc@gmail.com

PDF Compressor Free Version

# Ervin Danesh Azma

## ✔خدمات خوب یک اتفاق نیست

| تولیدات ما | هورمون | بیوشیمی | هماتولوژی |
|---|---|---|---|
| CENTRIFUGE<br>16شاخه<br>24شاخه<br>میکروهماتوکریت<br>میکروفیوژ<br>سرنفیوژ | VIDAS<br>فردآوردی و غیر فردآوردی<br>mini و pc<br>gray و blue | HITACHI | sysmex<br>پارشیال دیف<br>و<br>فول دیف |
| ROTATOR<br>آنالوگ و دیجیتال<br>سرولوژی و ارلن | elisa reader<br>استات فکس<br>بایوتک<br>هایپریون<br>دانا | mindray | mindray<br>پارشیال دیف<br>و<br>فول دیف |
| mixser<br>avan<br>vortex | elisa reader<br>فول اتومات | BT | orphee(vet)<br>پارشیال دیف<br>و<br>فول دیف |

## شرکت فنی مهندسی اِروین دانش ازما

ارائه دهنده سرویس
و
خدمات تخصصی

**IMED**

همراه با مجوز رسمی اداره تجهیزات پزشکی (IMED)

**گواهی ها**

صدور گواهی های معتبر
کالیبراسیون ..نصب ، آموزش

**تولید کننده تجهیزات**

انواع سانتریفیوژ
روتاتور
رول میکسر
میکسر خورشیدی
ورتکس
فور
شیکر انکوباتور الایزا

**نمایندگی انحصاری**

سل کانتر های دامپزشکی
برند orphee سوییس

پارشیال دیف mytic18vet
فول دیف mytic5pro


تماس با ما:
09100145017-18
09100145015-16
021 - 62999800
co.ervindaneshazma
ervin.magazine


PDF Compressor Free Version

PDF Compressor Free Version

# شرکت ژال تجهیز

## JAL TAJHIZ CO.LTD

دارای گواهینامه ISO 10002:2018 و ISO 9001:2015

با مجوز از اداره کل تجهیزات پزشکی و وزارت صنایع و معادن استان تهران

1. بایوسیفتی کابینت انواع کلاس های 1، 2 و 3 IVF, PCR
2. هودهای شیمی درمانی و هودهای شیمیایی
3. دیپ فریز 80- درجه سانتی گراد - ایستاده و صندوقی
4. فریزرهای 20- و 40- درجه سانتی گراد ( فریزر نگهداری پلاسما)
5. ژرمیناتور - اتاقک تست پایداری
6. شیکر اینکوباتور یخچالدار در اندازه های 10 و 20 و 40 لیتر و شیکر پلاکت خون
7. اینکوباتور یخچالدار
8. یخچال بانک خون
9. یخچال آزمایشگاهی
10. آون 250+ درجه سانتی گراد
11. فریز دراپر (جهت ویال وآمپول)

- مشاوره و اجرای کلیه امور آزمایشگاهی و تحقیقاتی
- دستگاه های فوق در مدل ها واندازه های مختلف تولید می شود.

**NEW JTLVC2X**

عمودی / کلاس A2

هود میکروبیولوژی

هود میکروبیولوژی
کلاس A2
مدل: JTLVC2S

هود میکروبیولوژی
کلاس A2
مدل: JTLVC2

هود شیمی درمانی
کلاس IIB2
مدل: JTLVIIB2

شیکر اینکوباتور
40 لیتر
مدل: JTSDL40

فریزر ایستاده
40- درجه سانتیگراد
مدل: JTFUL130

دیپ فریزر ایستاده
80- درجه سانتیگراد
مدل: JTUL300

یخچال آزمایشگاهی
بانک خون یخچالدار
مدل: JTBL560

یخچال آزمایشگاهی
580 لیتر
مدل: JTLR560

یخچال آزمایشگاهی
1500 لیتر
مدل: JTLR1500

www.jaltajhizco.com

0263 470 44 40 | 0263 470 61 10 | 0902 661 25 55 | 0912 661 25 66
0263 470 30 06 | 0263 470 98 28 | 0902 661 25 67 | 0912 661 71 20

آدرس کارخانه: کرج، کمالشهر، ضلع غربی شرکت رنوس
خیابان صفا، بن بست اول سمت چپ، پلاک ۴

PDF Compressor Free Version

# درخشان طب سعادت

**نماینده انحصاری کمپانی BIOTIME**

**(شناخته شده در بین معتبرترین تولیدکننده های دستگاه های POCT در کشور چین) به روش ایمونوفلورسانس IFA**

**انجام تمام تست های**
**- هورمونی - قلبی**
**- تومور - عفونی**
**- دیابت - کلیوی**
**با نهایت دقت و قابل مقایسه با معتبرترین برندهای دنیا**

BIOTIME

| Cardiac Markers | | | |
|---|---|---|---|
| - 5 in 1 | - Myo | - D-Dimer | - ST2 |
| - h-FABP | - CK-MB | - NT-proBNP | - LP-PLA2 |
| - cTnI | - 3 in 1 | - HCY | |

| Hormone Markers | | |
|---|---|---|
| - β-hCG | - 3 in 1 | - PRL |
| - PROG | - FSH | - E2 |
| - TES | - LH | - AMH |

| Inflammatory and Tumor Markers | | | |
|---|---|---|---|
| - 2 in 1 CRP/SAA | - PCT | - CEA | - PGI |
| - CRP | - IgE | - tPSA | - PGII |
| - SAA | - AFP | - fPSA | - PGI/PGII |

| Thyroid Markers | | |
|---|---|---|
| - TSH | - TT3 | - TT4 |

| Diabetes and Renal Injury | | | |
|---|---|---|---|
| - HbA1c | - MAU | - CysC | - NGAL |

| Infection disease | |
|---|---|
| - HBsAg | - Flu A, B |
| - HCV | - Respiratory syncytial virus |
| - COVID-19 IgG/IgM | - HIV |
| - COVID-19 Antigen | |

| Health Check and others | |
|---|---|
| - Ferritin | - 25-(OH)-D |

| Device | | |
|---|---|---|
| - BIOTYG-I FIA | - FLI600 | - FLI4000 |
| - BIOTYG-II FIA | - FLI1200 | |

- جواب کمی در 15 دقیقه
- حساسیت بالا
- دارای تاییده CE, ISO 13485, CFDA, تمام
- تاییده های تجهیزات پزشکی و ارزیابی شده توسط غذا و دارو
- دارای قلم نوری
- دارای پرینتر
- تنظیم دما به صورت اتوماتیک

- Checking machine itself
- Test results comes out in 3 to 20 minutes
- Automatic identification of test item
- LIS/HIS system available
- Automatic incubation in machine allowed

تهران، خیابان شریعتی، قلهک، جنب بیمارستان ایران مهر، کوچه میری، پلاک 5، واحد 2
09120223507 INFO@DTS-MED.IR
021-22635113- 021 22605945

PDF Compressor Free Version

www.roozazmoon.com

# شرکت فن آوری روزآزمون

# fara co.

Hematology is in our blood

## اولین و تنها تولیدکننده محلول های فول دیف هماتولوژی در ایران

### محلول های سل کانتر | Mindray 5 Part Diff

مخصوص دستگاه های
BC-5800 و BC-5500 و BC-5300

- DILUENT
- LEO(I) LYSE
- LEO(II) LYSE
- LBA LYSE
- LH LYSE
- CLEANSER
- PROB CLEANSER

### محلول های سل کانتر | Sysmex 5 Part Diff

مخصوص دستگاه های
XT-1800i و XT-2000i و XS-800i و XS-1000

- DILUENT
- SHB
- FBA
- 4DL
- 4DS

## تولید کننده انواع محلول های هماتولوژی (ایزوتون و لایز) 3 Part Diff

مخصوص دستگاه های
Sysmex - Mindray - Micros - Diatron - Erma - Nihon-kohden - Diagon
CellDyn - Hycel - Procan - Medonic - Excell - MS9 - Hospitex - Coulter

انواع محلول شستشو
Rinse Solution - Rinse Solution Blue
EZ - ProbCleansing

دارای پروانه ساخت از وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی ۶۶۴/۷۱۴۴۵

دارای گواهی ISO9001 , ISO13485

تهران - خیابان کارگر شمالی - نرسیده به بلوار کشاورز - خیابان قدر - پلاک ۶ - طبقه ٤
تلفن:۲ - ۶۶۹۰۳۹۰۱

PDF Compressor Free Version

www.roozazmoon.com

# شرکت فن آوری روزآزمون

# fara co.

Hematology is in our blood

## .... تولید کننده خون کنترل ....

خون کنترل های CBC-FARA ST بر اساس آخرین دانش فنی موجود و متناسب با محلول های خارجی و داخلی تهیه شده است.

دارای گواهی ISO9001 , ISO13485

دارای تأییدیه از آزمایشگاه مرجع سلامت

## تولید کننده رنگ های تشخیصی ..... Cell Diagnostic Color Dyes

محلول گیمسا

محلول رایت

محلول رایت گیمسا

کیت رنگ آمیزی زیل تلسون

کیت رنگ آمیزی گرم

تهران - خیابان کارگر شمالی - نرسیده به بلوار کشاورز - خیابان قدر - پلاک ۶ - طبقه ٤ تلفن:۲ - ۶۶۹۰۳۹۰۱

PDF Compressor Free Version

بردیا مد
Bardia Med Ltd

Pajohan
HORMOZ
شرکت تجهیزات آزمایشگاهی
هرمز پژوهان

نماینده انحصاری

محصولات CTI group در ایران

VITREX

CHIRANA
T. Injecta

انواع هولدر , سوزن و لوله های خونگیری خلاء

تهران، میدان ونک ،خیابان ونک
کوچه ارم،پلاک یک ،واحد ۱۰

www.bardiamed.ir
info@bardiamed.ir

(۰۲۱)-۸۸۸۵۰۵۶۱

PDF Compressor Free Version

## شرکت آیریک تشخیص نقش جهان

با توجه به نیاز روزافزون جامعه آزمایشگاهی پزشکی به محصولات تشخیصی با کیفیت مطلوب و ایجاد موانع جدید در جهت واردات اقلام آزمایشگاهی و باتوجه به عزم ملی و سیاست های راهبردی کشور، شرکت آیریک تشخیص نقش جهان در سال ۱۳۹۶ در محل شهرک علمی تحقیقاتی استان اصفهان و با بهکارگیری اساتید و متخصصین در حوزههای بیوشیمی، میکرو بیولوژی ، ایمونولوژی و مهندسی بافت و کشت سلولی تشکیل و شروع به فعالیت نموده است. دراین راستا شرکت آیریک تشخیص جهت تولید و ارائه محصولات آزمایشگاهی کاربردی و جدید، با ایجاد زیرساخت مناسب ، اخذ مجوزهای اداره کل تجهیزات پزشکی وزارت بهداشت و اجرای استانداردهای ISO13485 مشغول ارائه خدمات و انجام وظیفه میباشد.

# CLINICAL CHEMISTRY KIT

| PRODUCT | METHOD | KIT SIZE |
|---|---|---|
| CALCIUM | Arsenazo III | 2×100ml |
| INORGANIC PHOSPHORUS | UV- Method | 1×100 ml R1 - 1×25ml R2 |
| COPPER SERUM | 3, 5-DIBr-PAESA | 2×25ml |
| COPPER URINE | 3, 5-DIBr-PAESA-Manual | 50 tests |
| ZINC | 5-Br-PAPS | 2×25ml |
| MAGNESIUM | Xylidyl Blue | 2×25ml |
| IRON | FERROZINE | 1×80ml R1 - 1×20ml R2 |
| TIBC | Direct Colorimetric | 1×85ml R1 - 1×25ml R2 |
| TOTAL BILIRUBIN | DSA | 1×80ml R1 - 1×20ml R2 |
| DIRECT BILIRUBIN General (2-8 c) | DSA | 1×80ml R1 - 1×20ml R2 |
| DIRECT BILIRUBIN AlphaClassic(18-25 c) | DSA | 1×80ml R1 - 1×20ml R2 |
| ALBUMIN | Bromocresol Green | 2×100ml |
| TOTAL PROTEIN | Biuret | 1×100ml R1 - 1×25ml R2 |
| URINARY PROTEIN | Automated Turbidimetric | 3x25ml R1 - 1x25ml R2 |
| UREA | Urease-GLDH UV Method | 2×120ml R1 - 1×60ml R2 |
| CREATININE | Modified Jaffe | 3×100ml R1 - 3×100ml R2 |
| Glucose | GOD/PAP | 3×100ml |
| Cholesterol | CHOD/PAP | 3×100ml |
| HDL-C | Direct | 1×45ml R1 - 1×45ml R1 |
| SGOT(AST) | IFCC | 2×120ml R1 - 1×60ml R2 |
| SGPT(ALT) | IFCC | 2×120ml R1 - 1×60ml R2 |
| ALKALINE PHOSPHATASE (ALP) | DEA | 2×120ml R1 - 1×60ml R2 |
| LACTATE DEHYDROGENASE (LDH) | DGKC | 1×100ml R1 - 1×25ml R2 |
| URINE CYSTINE | Modified CyanideNitroprusside Manual | 50 tests |

www.TSTLAB.com
info@tslab.com
@tarvand_sina
SCAN ME!
اصفهان، خیابان طیب، روبروی ارگ جهان‌نما، خیابان سرلت، ساختمان متین، طبقه سوم
(۵ خط) ۳۲۳۳۶۶۱۵-۰۳۱
فکس: ۳۲۳۳۵۱۶۹-۰۳۱

PDF Compressor Free Version

SANJESH CO.

# تجهیزات سنجش

## فن آوری ملّی، افتخار ایرانی

Clinic III
Photometer

Bilitest A
Bilirubin Meter

Auto Analyzer
Alpha - Classic AT CC

Strip- 503
Elisa Reader

pH 462
pH Meter

Reader
ELS-400

Clinic IV
Photometer

**سرعت و کیفیت در سرویس رسانی، تعهد ماست.**

**سرویس ۲۴ ساعته تلاش ماست.**

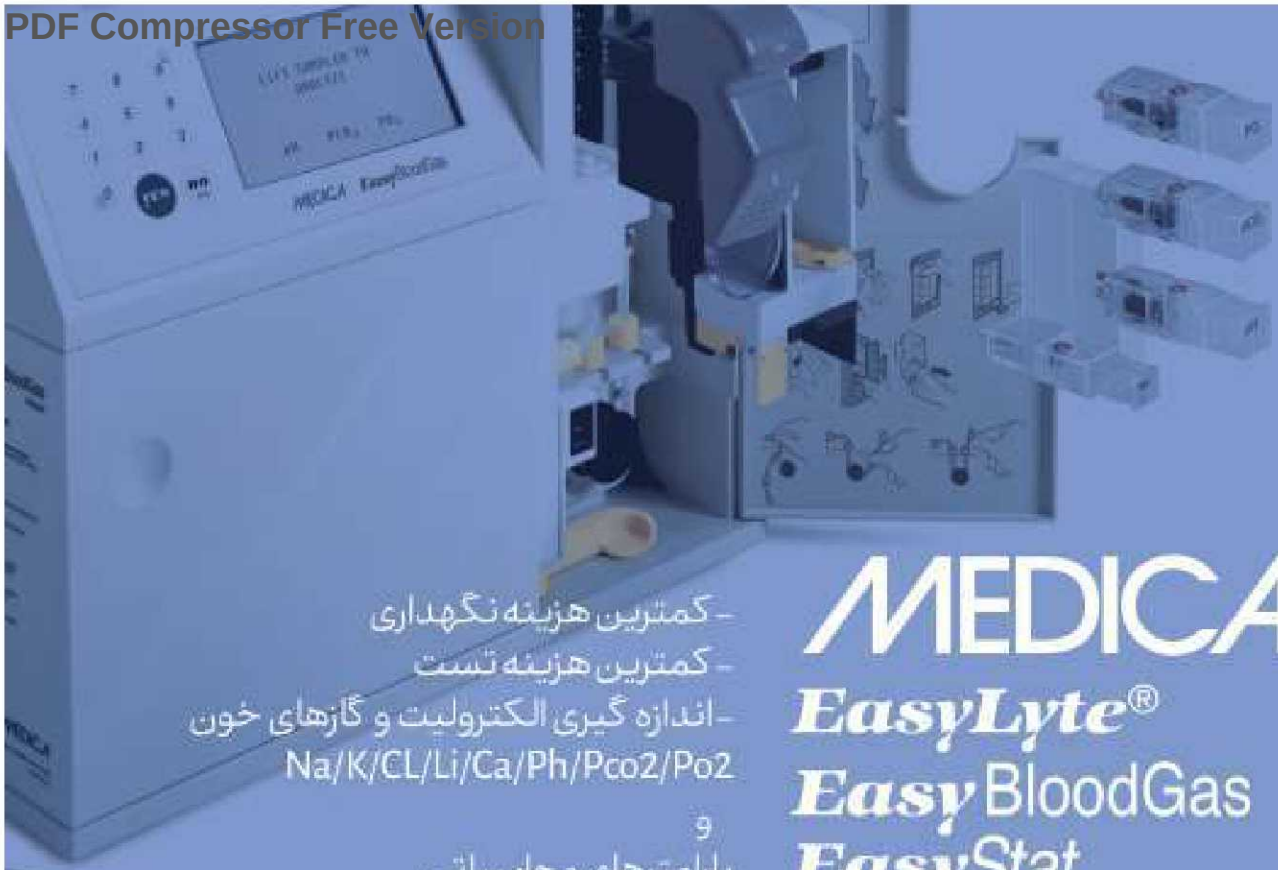
IAS ACCREDITED Management Systems Certification Body MSCB 119


دفتر مرکزی : اصفهان، خیابان خرم، کوچه شماره یک، پلاک ۴ .

تلفن : ۳۳۳۷۵۶۲۵ - ۳۳۳۶۹۳۹۶ - ۰۳۱ فکس : ۳۳۳۷۶۹۷۵ - ۰۳۱

پشتیبانی مجازی: ۰۹۹۰۰۱۵۳۴۶۹ | Email : info@tajhizatsanjesh.com | www.tajhizatsanjesh.com

PDF Compressor Free Version



- کمترین هزینه نگهداری
- کمترین هزینه تست
- اندازه گیری الکترولیت و گازهای خون
Na/K/CL/Li/Ca/Ph/Pco2/Po2
و
پارامترهای محاسباتی

# MEDICA
## EasyLyte®
## Easy BloodGas
## EasyStat

Abbott
A Promise for Life

# i-STAT 1

**دسته بندی تست های تشخیصی دستگاه Abbott i - STAT**

| | |
|---|---|
| گازهای خونی و لاکتات | EG7+،CG8+ ،G3+، EG6+،CG4+ |
| بیوشیمی و الکترولیت ها | CHEM8+،EG7+،G، Crea، E3+، EC4+6+، EC8+،EG6+،CG8+ |
| مارکرهای قلبی | cTnI،CK-MB،BNP |
| انعقاد خون | PT/INR،ACT Kaolin، ACT Celite |
| همانولوزی | CG8+،EG7+،E3+، EC4+، 6+، EC8+، EG6+، CHEM8+ |
| هورمون شناسی | B-hCG |

آدرس : شهرک غرب بلوار فرحزادی خیابان زاهشان خیابان دهم پلاک ۱۳
تلفن ۷۵۴۶۷۰۰۰ / فکس ۷۵۴۶۷۲۰۰

شرکت پایازیست آرایه
FDA
MEDICA Abbott
www.payazist.ir
info@payazist.ir

PDF Compressor Free Version

# دستگاه کمی لومینسانس INDRA 200

## فن آوری روز جهان همراه با دانش و تولید ملی

آپتاسیس اولین تولید کننده کیت های بسته کمی لومینسانس دارای پروانه ساخت رسمی
از اداره کل تجهیزات پزشکی و دارای نشان CE اروپا

| کیت های موجود | | | |
|---|---|---|---|
| Thyroids | Tumor Marker | Fertility | Other Kits |
| TSH | AFP | HCG | Ferritin |
| T3 | PSA | FSH | VITAMIN D |
| T4 | Free PSA | LH | |
| Free T3 | CEA | Prolactin | |
| Free T4 | | AMH | |

| کیت های در دست تولید | |
|---|---|
| HE4 | CA 125 |
| CA 19-9 | CA 15-3 |
| GH | IgE |
| IGF1 | T3- UPTAKE |
| | |

آدرس دفتر مرکزی: تهران شهرک گلستان بلوار شهید زینعلی (کاج) بلوار افاقیا پلاک ۵۱ کد پستی ۱۴۹۴۹۳۶۷۱۱
آدرس سایت: www.aptasys.com تلفن دفتر: ۰۲۱۴۸۰۰۰۹۴۶ (۳۰ خط)

PDF Compressor Free Version

# بنیان درمان

## Magnüs

تولید کننده میکروسکوپ های OLYMPUS ژاپن

# LED Fluoresence Microscope

- دارای منبع نور LED با حداقل عمر کارکرد ۳۰،۰۰۰ ساعت
- سازگار با محیط زیست (به دلیل عدم استفاده از لامپ های جیوه ای)
- صرفه جویی در هزینه ها
- صرفه جویی در زمان هدر رفته (در مقایسه با زمان لازم جهت گرم و سرد شدن لامپ های جیوه ای)
- دارای فیلتر منحصر بفرد Royal Blue و فیلترهای Blue و Green
- امکان تبدیل کلیه مدل های CX کمپانی Olympus به میکروسکوپ Fluorescence

- Plan infinity color corrected objectives
- WF 10x (FN 20mm) paired eyepiece
- Uniformly centered
- Interchangeable & Parfocal
- Anti-Fungus treated
- MULTI-LAYER COATED
- DUAL SLIDE HOLDER (Unique)
- CENTRABLE CONDENSER

RESEARCH & CLINICAL

INVERTED

STEREO ZOOM

تهران، خیابان ولیعصر، پایین تر از پارک ساعی
ساختمان نگین ساعی، واحد ۵۰۲ و ۸۰۴
کد پستی: ۱۴۳۳۳۹۸۳۹۳

Bonyan Darman Co.

تلفن: ۸۸۷۰۳۰۵۰ (۱۰ خط) فکس: ۸۸۷۰۳۰۵۲
پست الکترونیک: info@bd-med.com
وبسایت: www.bd-med.com

PDF Compressor Free Version

# شرکت دانا تشخیص پارس

## لوله های خونگیری خلاء و غیر خلاء

Vacuum & Non Vacuum Blood Collection System

نمایندگی انحصاری کمپانی XINLE در ایران

تلفن: ۷۵۰۸۶- ۰۲۱ همراه : ۰۹۳۰۵۹۰۰۲۹۷

danatashkhispars@yahoo.com

www.danalab.net

دانش روز

تشخیص مطمئن

PDF Compressor Free Version

Pishgaman Sanjesh

Pioneer in Detection and Innovation

PSGen

Genetic Detection Technology Development Department

## Product

### Real Time PCR Kits

- PsPure **Genomic DNA** Extraction Kit from different samples
- PsPure **Total RNA** Extraction Kit from different samples
- PsPure **Plasmid** Extraction Kit
- PsPure **Clean Up PCR & Gel** Extraction Kit
- PsPure **Viral Nucleic Acid** Extraction Kit
- PsPure **Viral RNA** Extraction Kit

### PCR Detection Kits

- **MycoAlert**
  For Detection of **Mycoplasma Contamination in Cell Culture by Touch Down PCR**
- **ViroAlert**
  - For Detection of Cytomegalovirus **(CMV) by Touch Down PCR**
  - For Detection of hepatitis B Virus **(HBV) by Touch Down PCR**
  - For Detection of hepatitis C Virus **(HCV) by Touch Down PCR**
  - For Detection of human immunodeficiency virus **(HIV) by Touch Down PCR**

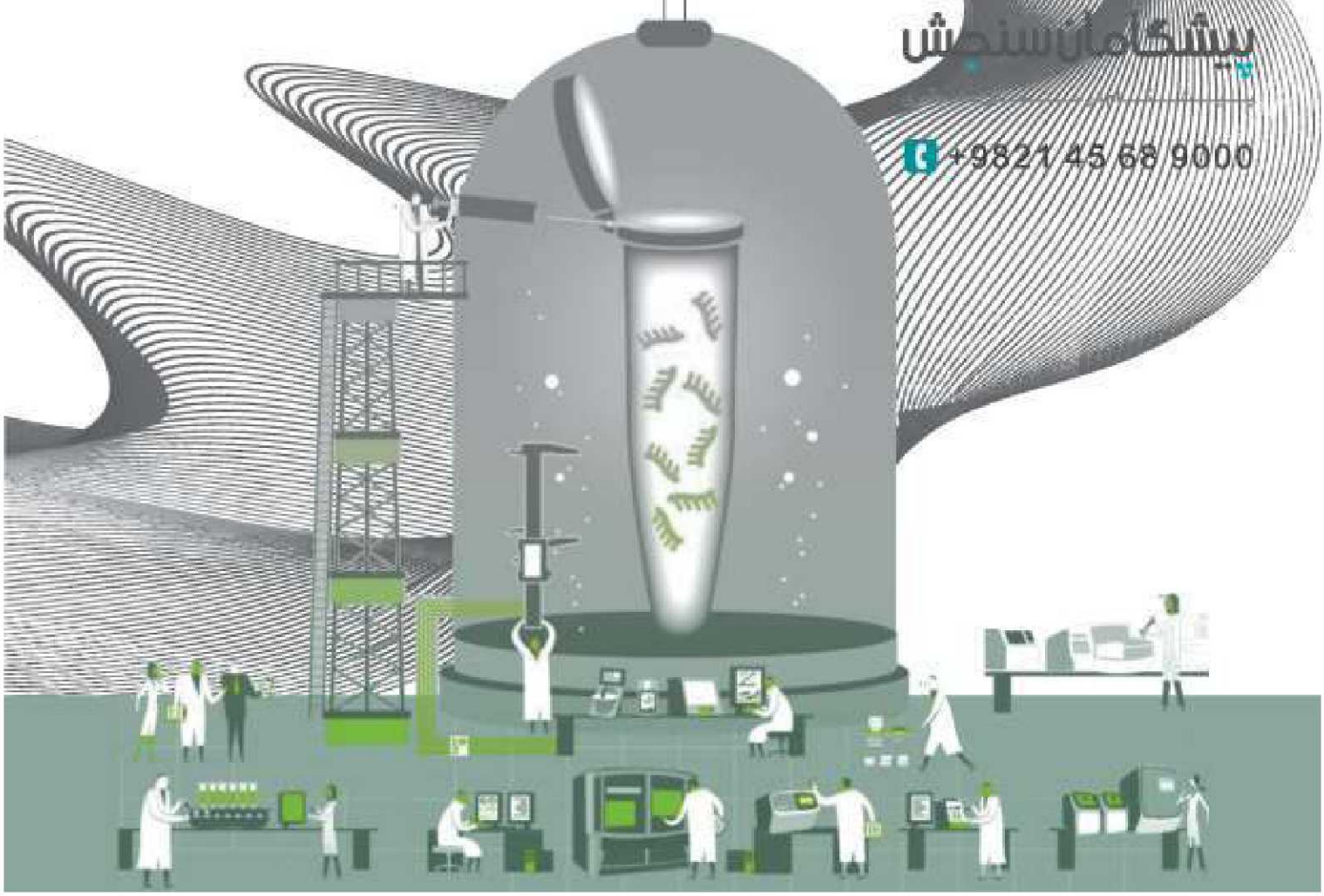
## Coming Soon

### Real Time PCR Kits

- **ViroAlert**
  - For Detection of Cytomegalovirus **(CMV) by Real-Time PCR**
  - For Detection of Hepatitis B Virus **(HBV) by Real-Time PCR**
  - For Detection of Hepatitis C Virus **(HCV) by Real-Time PCR**
  - For Detection of Human Immunodeficiency Virus **(HIV) by Real-Time PCR**
  - For Detection of Human Papillomavirus **(HPV) by Real-Time PCR**
  - For Detection of Human T-lymphotropic Virus **(HTLV) by Real-Time PCR**
- **DNA Alert**
  - For Detection of Human Residual Hostel DNA **(HCD) by Real-Time PCR**
- **BacterialAlert**
  - For Detection of Mycobacterium Tuberculosis **(MTB) & Nontuberculous Mycobacteria (NTM) by Real-Time PCR**

شرکت دانش بنیان
پیشگامان سنجش

+9821 45 68 9000



PDF Compressor Free Version

25 years
vircell
MICROBIOLOGISTS

# BRUCELLACAPT®

بر اساس تکنیک Immunocapture کیت BRUCELLACAPT® ، در یک مرحله آنتی بادی های آگلوتینه شده IgG، IgM و IgA و همچنین آنتی بادی های آگلوتینه نشده IgG۳،IgG۴ و IgA را آشکار می سازد.

## راهنمای تشخیص و درمان بروسلوزیس، مرکز مدیریت بیماریهای واگیر وزارت بهداشت، منتشر شده در سال ۱۳۹۲

این تست آگلوتیناسیون تقریبا شبیه آن چیزی است که در تست کومبس انجام می شود.این تست در یک پلیت U که با Anti-Human Immunoglobulin های کد شده انجام می گیرد.بعد از اضافه کردن سرم رقیق شده، آنتی زن اضافه می شود و چاهکها برای ۲۴ ساعت انکوبه می شوند تا آگلوتیناسون اتفاق افتد. این آزمایش، آنتی بادی های آگلوتینه شده و ناقص را آشکار می سازد در بعضی مطالعات انجام شده حساسیت تشخیصی کومبس و تست ایمونوکپچر تقریبا مشابه و حدود ۹۵ تا ۱۰۰ درصد گزارش شده است

## BRUCELLACAPT FEATURES

۱ قابل استفاده برای غربالگری و تیتراسیون

۲ تطابق با روش کومبس رایت

۳ پیشنهاد شده توسط انجمن میکروبیولوژی امریکا

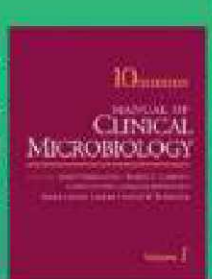
۴ ذکر شده بعنوان یکی از روش های مورد تایید آزمایشگاه مرجع سلامت در دستور العمل تشخیص بروسلوزیس

۵ دارای کد تعرفه ۸۰۲۸۳۶ با نام IMMUNOCAPTURE

## Brucellacapt®, product recommended by the American Society for Microbiology

Technique included in the 10th edition of the Manual of Clinical Microbiology

It is our pleasure to announce that our exclusive product BRUCELLACAPT® is included in the 10th edition of the Manual of Clinical Microbiology published by the American Society for Microbiology.

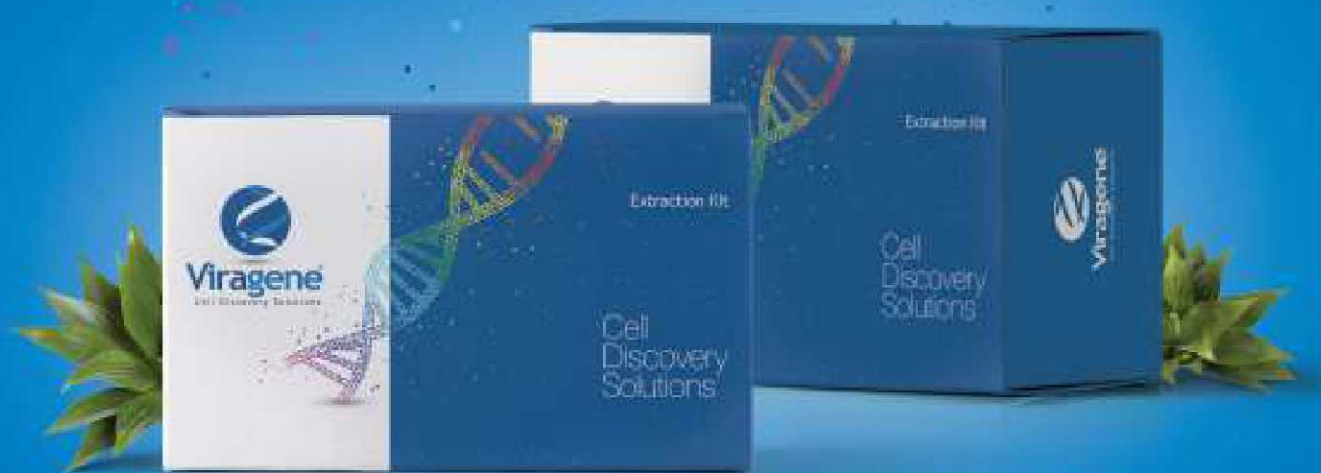



پادتن دانش
PadTan Danesh

تهران، خیابان آیت الله کاشانی، نبش خیابان مطهری، ساختمان سپهر، واحد ۶ و ۸
www.ptdlab.com
ptdco@ptdlab.com
۴۴.۸۸۶۷۷
۴۴.۷۹۷۵۶

PDF Compressor Free Version

# COVID-19
## Viral RNA Extraction Kit




Viragene
Cell Discovery Solutions

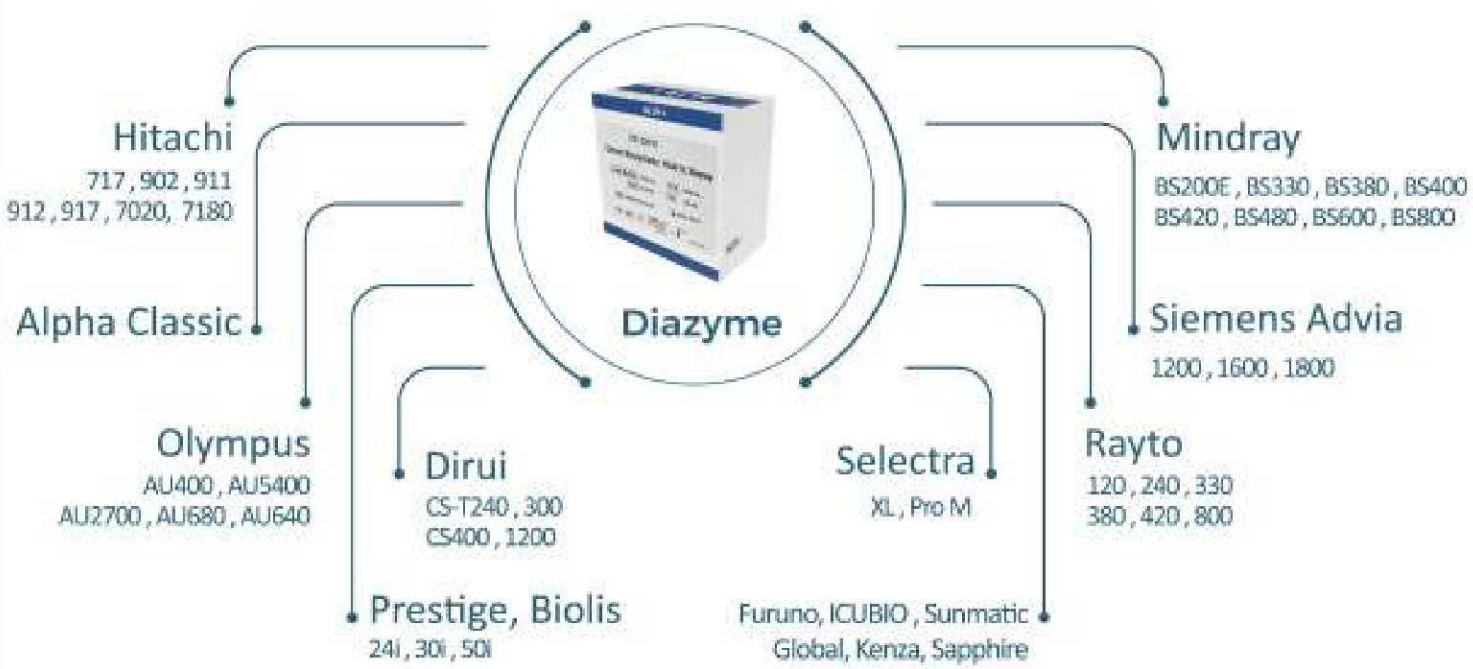
+98 21 88198780-5
+98 21 88044577
www.vira-gene.com

Cell Discovery Solutions
تولید کننده کیت استخراج
RNA از کووید19

PDF Compressor Free Version

سامان
تجهیز
نـــور

# HbA1C



PDF Compressor Free Version

ایده آل
تشخیص آتیه

# NEW Kits

- ANA
- ds DNA
- CCP
- AMH
- PTH
- CA 125
- CA 19-9
- CA 15-3
- Folate

021-85519519

www.idealdiag.com

PDF Compressor Free Version

فرماطب

Poura Darou Iranian
Investment
Pharmaceutical Co.

mindray LINEAR analyticon

Cal 8000

Cal 6000

BC-6800 PLUS

BC-6800

BC-6200

BC-6000

فرماطب
تجهیزات و لوازم آزمایشگاهی پزشکی
تهران، امیرآباد شمالی،
خیابان پنجم، شماره ۲۴،
تلفن: ۲-۸۸۳۳۷۷۵۰
www.pharmateb.com
sales@pharmateb.com

PDF Compressor Free Version

TKS
TOSE'E KIMIA SA'ADAT

Arteriosclerosis
Cardiac Risk Assessment
**HDL Cholesterol**
**LDL Cholesterol**
**Cholesterol**
**Triglycerides**

Liver Panel
**Alkaline Phosphatase**
**Bilirubin Total & Direct**
**ALT (GPT), AST (GOT)**
**Albumin, Total Protein**

Cardiac Panel
**CK-NAC, CK-MB**
**ALT (GPT), AST (GOT)**
**LDH**

Kidney Panel
**Creatinine, Urea**
**Uric Acid**
**Urinary Protein**
**Micro albumin**

Pancreatic Tests
**alpha-Amylase**
**Lipase**
**Glucose**

Bone Metabolism
**Alkaline Phosphatase**
**Calcium, Magnesium**
**Phosphorus**

Anaemia
**Iron**
**Ferritin**
**Transferrin**

Rheumatism
**Rheumatoid Factor (RF)**
**Anti-Streptolysin O (ASO)**
**CRP**

Immune Status
**Anti-Streptolysin O (ASO)**
**Complement C3**
**Complement C4**
**Immunoglobulin A (IgA)**
**Immunoglobulin G (IgG)**
**Immunoglobulin M (IgM)**
**CRP**

# BIOMEDIC RANDOX

Chemistry Calibration Chemistry Control Normal Chemistry Control Pathologic
Hormone Premium Plus Control Level 1, 2, 3 & Hormone Speciality Control Level 1, 2, 3
Maternal Screening Control Level 1, 2, 3 & Urine Control Normal Urine Control Pathologic
Cardiac Control Tri Level & ...

تهران یوسف‌آباد خیابان اسدآبادی خیابان سی‌ودوم پلاک پنج
تلفکس ۹-۸۸۵۴۹۷۵۴
www.tksmed.com
info@tksmed.com
www.tksmed.ir
info@tksmed.ir

PDF Compressor Free Version

RTP
RADMAN TASHKHIS PARS
رادمـــان تشـخـــیص پـارس

GenomeMe CANADA

ER - PR - Her2 - Ki67 - PDL1
P16 - SALL4 - IDH1 - WT1
P40 - P53 - E-Cadherin
Gata3 - SOX10 - Pax8

ELISA

GENERAL BIOLOGICALS CORPORATION since 1984

HAV HBC HIV
HBs Ab HBs Ag
HCV

# کـــــیت استخـــــراج
# کیـت کوویـــد۱۹
## سر سمپلر فیلتردار در یک پک

**HPV**
Operon Genotyping

با قابلیت شناسایی ۳۷ ژنوتایپ
در دو استریـــپ مجزا بـا تکثیـر
توالیE6/E7
بدون نیاز به ژل - الکتروفورز

**STD**
Operon Panel

با قابلیت شنـــاسایی هم زمان ۱۱
پاتوژن مهم دخیل در بیماری‌های
مقاربتـــی
(Sexually Transmitted Diseases)

Yoperon
immuno & molecular diagnostics

Multiplex PCR & Strip Assay

کیت HPV به همراه دستگاه ترموشیکر یا بن ماری

# رایـــــــگان

برای اطلاعات بیشتـر بابت کیت‌ها و موجودی آن‌ها تماس حاصل فرمایید.

تـهران، یوسـف آباد،کـوچه سـی و دوم، پلاک ۵
rtpmed.ir | ۸۸۱۰۱۹۱۲ | ۳-۸۸۵۴۹۷۶۰ (۰۲۱)

PDF Compressor Free Version

# شرکت هستاران طب

HASTARAN TEB

تولید کننده تجهیزات آزمایشگاهی، تحقیقاتی، صنعتی و تجهیزات آب

| | |
|---|---|
| دیونایزر | شیکر پلاکت |
| سانتریفیوژ | بن ماری (شیکردار،معمولی) |
| میکروفیوژ | هود لامینار(کلاس II ،B 2) |
| سریفیوژ | هود (شیمیایی، پاتوبیولوژی) |
| میکروهماتوکریت | ورک استیشن |
| اتوکلاو | یخچال آزمایشگاهی |
| فور | فریزر آزمایشگاهی |
| انکوباتور معمولی | هات پلیت مگنت |
| انکوباتور(یخچالدار،شیکردار) | رول میکسر |
| میکسر خورشیدی | ورتکس |
| چشم شوی با دوش | روتاتور(روتومیکس) |

Hastaranteb

www.Hastaranteb.com

Hastarantebb

(021)88700791-88105662-88482866

PDF Compressor Free Version


sclavo
diagnostics
Since 1904

CE

MADE IN ITALY

Serology Reagents
Coagulation Reagents
Biochemistry Reagents

ASO Latex
CRP Latex
CRP Quantitative
D-DIMER
PT - APTT
Antithrombin III
RF Latex
Protein C - Protein S
Fibrinogen
Factors Assay
HBa1C

آروین گستر سلامت ایرانیان
Arvin Gostar Iranian Health
021 88 48 27 90
021 88 48 27 47
www.agihco.com

TUD
Improvement of Life

آروین گستر سلامت ایرانیان
Arvin Gostar Iranian Health
www.agihco.com
021 88 48 27 90
021 88 48 27 47

**Gel & Clot Tubes**

**EDTA Tubes**

**Heparin Tubes**

**Needle and Holder**

**Serum Tubes**

**Coagulation Tubes**

**ESR Tubes**

**Glucose Tubes**

PDF Compressor Free Version

# یک تجربه منحصربه‌فرد

**با عضویت در باشگاه مشتریان پیشتاز طب،**
**از مزایای ویژه بهره‌مند شوید.**

- دوره‌های آموزشی متنوع در آکادمی پیشتاز طب
- جوایز و هدایای مختلف
- چالش و رقابت
- خدمات فنی ویژه
- و ...

شرکت دانش بنیان
پیشتاز طب پارسیان

جهت عضویت اسکن کنید

PDF Compressor Free Version

NOUYAN

Nouyan negin parsian Co., PJS

## قابلیت بارگذاری و تخلیه مداوم
## و نامحدود نمونه های اورژانسی
## بدون توقف دستگاه (STAT)

## از امتیازات دستگاه AutoLumo A2000 Plus

تهران،بلوار آیت ا... کاشانی،خیابان گلستان
شمالی،کوچه نسترن شرقی،پلاک ٤٦
ساختمان نویان نگین پارسیان

www.nouyan-co.com
NOUYAN_NEGIN_PARSIAN
۱۰۰۰ خط ویژه ۰۲۱ ۴۹۲۷۵۰۰۰

لطفا اسکن کنید