

شماره پایان نامه : ۵۹۹۱



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی
مازندران

دانشکده پزشکی ساری

گروه آموزشی علوم تشریح

پایان نامه جهت دریافت درجه دکتری عمومی

عنوان:

بررسی اثر مواجهه با بنزوپیرن در دوران رحمی بر بیضه فرزندان موش صحرایی در زمان بلوغ و اثر

محافظتی آترواستاتین

استاد راهنما:

دکتر فرشته بیگم طالبپور امیری

استاد مشاور:

دکتر عباسعلی کریم پور ملکشاه

نگارنده:

سیده پرمیدا نوربخش

شماره ثبت: ۳۵۶۲

فروردین ۱۴۰۳

هدف و زمینه: بنزوپیرن (BaP) آلاینده‌ای است که از طریق فرآیندهایی مانند دود، احتراق ناقص سوخت‌های فسیلی، انتشار گازهای گلخانه‌ای و وسایل نقلیه، ورود به بدن از طریق استنشاق و مصرف مواد غذایی آلوده در محیط ایجاد می‌شود. این یک آلاینده محیطی فراگیر با قرار گرفتن در معرض اجتناب ناپذیر است. متابولیت‌های BaP در دستگاه تناسلی نر به ویژه در بیضه‌ها و اپیدیدیم حیوانات مشاهده می‌شوند و مسئول کاهش عملکرد بیضه و اپیدیدیم هستند. اثر محافظتی آتورواستاتین بر آسیب بیضه قبلاً بررسی شده بود. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر محافظتی آتورواستاتین (ATV) بر سمیت بیضه ناشی از BaP در دوران بارداری در موش‌های صحرایی بود.

مواد و روش‌ها: این تحقیق یک آزمایشگاهی تجربی بر روی ۴۰ موش صحرایی بالغ انجام شد. موش‌ها به گروه‌های مختلف تقسیم شدند و تحت شرایط محیطی استاندارد نگهداری شدند. گروه‌ها متفاوت از نظر تغذیه (روغن کنجد، آتورواستاتین، بنزوپیرن) برای مدت زمان خاصی دریافت کردند. نمونه‌ها از بیضه و سرم جمع‌آوری شدند و سپس تستوسترون سرم، مالون دی‌آلدهید (MDA) و گلوتاتیون (GSH) اندازه‌گیری شدند. برای ارزیابی هیستولوژی، بیضه‌ها به تحلیل H&E تحت میکروسکوپ نوری قرار گرفتند و نمره‌بندی بر اساس ساختار لوله‌های سمینیفری انجام شد. آمارهای بدست آمده با استفاده از SPSS تحلیل شدند و تست‌های ANOVA و Tukey برای بررسی اختلافات معنادار بین گروه‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: ATV باعث کاهش MDA، نشانگر پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسیداتیو در بیضه موش‌ها تحت تزریق BaP شد. درمان با ATV به دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سطح GSH را افزایش داد و اختلالات در سیستم آنتی‌اکسیدانی ناشی از BaP را تصحیح کرد. غلظت تستوسترون در موش‌های تحت درمان با ATV و BaP به طور قابل توجهی از کاهش ناشی از BaP جلوگیری کرد. هیستومورفومتری نشان داد که ATV به طور قابل توجهی از اثرات ضار BaP بر روی ضخامت اپیتلیوم لوله‌های اسپرم‌ساز و قطر لوله‌های سمینیفری جلوگیری کرد. تحت درمان با ATV، هیستوپاتولوژی بافت بیضه بهبود یافته و اسپرمانوزونسیس به حالت طبیعی برگشت. بیان کاسپاز-۳ کاهش یافته و فعالیت آپوپتوز در بافت بیضه تحت درمان با ATV بهبود یافته که نشان از تأثیر مثبت ATV در کاهش آسیب‌های آپوپتوتیک بر اثر BaP دارد.

نتیجه‌گیری: به طور کلی، با توجه به نتایج مطالعه حاضر، قرار گرفتن در معرض بنزوپیرن می‌تواند به بافت بیضه با القای استرس اکسیداتیو آسیب برساند. این مفهوم خود را به عنوان افزایش سطح MDA نشان داد که درمان آتورواستاتین می‌تواند آن را کاهش دهد. علاوه بر این، آتورواستاتین یکی از آنتی‌اکسیدان‌های درون سلولی به نام GSH را افزایش می‌دهد. آتورواستاتین همچنین از بیضه در برابر آسیب ناشی از بنزوپیرن محافظت می‌کند و سطح تستوسترون را افزایش می‌دهد که به دلیل قرار گرفتن در معرض بنزوپیرن کاهش می‌یابد. **کلمات کلیدی:** بنزوپیرن، آتورواستاتین، سمیت کبدی، سمیت کلیوی

Abstract

Purpose :This study aimed to determine the protective effects of atorvastatin (ATV) on testicular toxicity induced by benzo[a]pyrene (BaP) during pregnancy in adult mice.

Materials and methods : This experimental laboratory study involved 40 adult mice, categorized into different groups and maintained under standard environmental conditions. The groups received different diets (sesame oil, atorvastatin, benzo[a]pyrene) for a specified period. Testosterone levels, sperm motility, malondialdehyde (MDA), and glutathione (GSH) levels were measured in collected serum and testicular samples. Histological analysis using H&E staining was performed to evaluate seminiferous tubule structure. Statistical analysis was conducted using SPSS, and ANOVA and Tukey tests were applied to examine significant differences among groups.

Findings : ATV significantly reduced MDA levels, a marker of lipid peroxidation and oxidative stress in the testicles of mice injected with BaP. Treatment with ATV at doses of 10 and 20 mg/kg increased GSH levels, correcting antioxidant system disorders caused by BaP. Testosterone concentration significantly prevented the decrease induced by BaP in mice treated with ATV. Histomorphometry revealed that ATV significantly prevented the detrimental effects of BaP on seminiferous tubule epithelium thickness and seminiferous tubule diameter. Under ATV treatment, testicular tissue histopathology improved, and spermatogenesis returned to a normal state. Caspase-3 expression decreased, indicating a positive effect of ATV in reducing apoptotic damage caused by BaP.

Conclusion : In conclusion, exposure to benzo[a]pyrene can induce oxidative stress damage to testicular tissue. This concept is evidenced by the increased MDA levels; which atorvastatin treatment can mitigate. Moreover, atorvastatin enhances the intracellular antioxidant glutathione (GSH). Atorvastatin also protects the testicle against benzo[a]pyrene-induced damage and increases testosterone levels, which are decreased due to exposure to benzo[a]pyrene.

Keyword : Benzo[a]pyrene, Atorvastatin, Hepatotoxicity, Nephrotoxicity



Mazandaran University of Medical Sciences

Sari Faculty of Medicine

Department of Anatomy

Degree of General Physician

Title:

**Effects of in utero benzo-a-pyrene exposure on the testis of rats during
puberty and the protective effect of atorvastatin**

Supervisor:

Dr. Fereshteh beigom Talebpour Amiri

Advisor:

Dr. Abbas ali Karimpoor

By:

Seyede Parmida Noorbakhsh

April 2024

Register Number:3562

شماره پایان نامه : ۵۹۹۲



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مازندران

دانشکده پزشکی ساری

گروه آموزشی اعصاب و روان

پایان نامه جهت اخذ درجه دکتری عمومی

عنوان:

مقایسه پروفایل لیپید در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا با و بدون اقدام به خودکشی در بستری شدن

مرکز روانپزشکی و سوختگی زارع ساری در سال ۱۴۰۱

استاد راهنما:

دکتر مریم سفیدگر نیا

استاد مشاور:

دکتر کمال الدین علاالدینی شورمستی

نگارنده:

علیرضا تیموری یانسری

شماره ثبت: ۳۵۷۸

فروردین ۱۴۰۳

خلاصه فارسی

سابقه و هدف: شناخت عوامل خطر خودکشی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا به منظور بهبود درمان بیمار و رویکردهای پیشرفته برای کاهش بروز خودکشی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا حیاتی است. با توجه به مورد توجه قرار گرفتن ارتباط پروفایل لیپید سرم و اقدام به خودکشی در این بیماران، همچنین عدم وجود نتیجه‌گیری واحد در این زمینه، این مطالعه به منظور ارزیابی ارتباط پروفایل لیپید سرم با اقدام به خودکشی اخیر در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا بستری شده در مرکز روانپزشکی و سوختگی زارع ساری در سال ۱۴۰۱ انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی-تحلیلی، بر روی بیمارانی که با تشخیص نهایی اختلال اسکیزوفرنیا براساس معیارهای DSM-5 ثبت شده در پرونده که در سال ۱۴۰۱ در بیمارستان روانپزشکی ساری بستری بوده‌اند، و پرونده‌های بیمارستانی آن‌ها از نظر آزمایش‌های پروفایل لیپید کامل بود، انجام شد. قبل از مطالعه، حداقل حجم نمونه لازم با رابطه زیر با در نظر گرفتن خطای نوع اول ۰/۰۵ و توان ۸۰ درصد برابر ۳۲۳ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا برآورد شد. داده‌های مربوط ۳۳۹ بیمار اسکیزوفرنیا در سال ۱۴۰۱، اخذ و بررسی شد.

نتایج: بیشترین مراجعه در بهار (۳۵/۷ درصد) و کمترین مراجعه بیماران در تابستان (۱۷/۷ درصد) بود. ۲۷۴ نفر (۸۰/۸۲ درصد) مرد و ۶۵ نفر (۱۹/۲ درصد) زن بودند. ۲۶ نفر از بیماران (۷/۷ درصد) دارای افکار خودکشی و ۹۳/۳ درصد فاقد افکار خودکشی بودند. همچنین ۴۶ نفر (۱۳/۶ درصد) اقدام به خودکشی کردند. میانگین سن بیماران، مردان و زنان $41/38 \pm 9/3$ ، $41/44 \pm 9/3$ و $43/21 \pm 9/18$ سال بود. میانگین سن بیماران دارای (۱۰/۰۸ \pm ۴۰/۰۴ سال) و بدون (۹/۲۳ \pm ۴۱/۹۳ سال) افکار خودکشی و با (۸/۱ \pm ۴۰/۵۲ سال) و بدون (۹/۹۸ \pm ۴۱/۹۸) اقدام خودکشی بود. در بین مردان و زنان، میانگین سن مبتلایان، غلظت کلسترول، تری‌گلیسرید، غلظت لیپوپروتئین با چگالی بالا، تفاوت معنی‌دار داشتند. غلظت لیپوپروتئین با چگالی پایین و مدت ابتلا به بیماری تفاوت نداشتند. تفاوت معنی‌داری بین سن مبتلایان، پروفایل لیپیدها و مدت ابتلای بیماری در بیماران دارای و بدون افکار خودکشی و در بین افراد با و بدون اقدام خودکشی وجود نداشت. شاخص‌های لیپید خون برای تشخیص اقدام خودکشی مطلوب نبودند اما افکار خودکشی و مدت زمان ابتلا به اسکیزوفرنیا می‌تواند به‌طور معنی‌داری اقدام خودکشی را برآورد نماید.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که پروفایل لیپیدی خون را نمی‌توان به‌عنوان یک نشانگر زیستی امیدوارکننده برای خطر خودکشی استفاده کرد. شاخص‌های چربی خون برای تشخیص اقدام به خودکشی معنی‌دار نبود، اما وجود افکار خودکشی و طول مدت ابتلا به اسکیزوفرنیا به‌طور معنی‌داری در برآورد خطر خودکشی موثر هستند. از آنجایی که بیماران بستری در بیمارستان دارو مصرف کرده، و یا رژیم غذایی مشابهی داشتند، این امر بر سطوح چربی‌های خون تأثیر می‌گذارد. پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های بیشتری در رابطه

با ارتباط پروفایل لیپید خون بر اساس مرحله بیماری، مدت بستری، سابقه تغذیه‌ای و اثرات نوع و مدت مصرف دارو در بیماران اسکیزوفرنیایی انجام شود. همچنین هنگام ارزیابی خطر خودکشی در یک بیمار اسکیزوفرنیایی، روانپزشکان باید عمدتاً بر جنبه‌های بالینی از جمله افکار خودکشی که توسط خود بیمار منتقل می‌شود، تمرکز نمایند.

واژه های کلیدی: کلسترول، لیپید، اسکیزوفرنیا، خودکشی، نشانگر زیستی

خلاصه انگلیسی

Comparison of lipid profile in patients with schizophrenia with and without a history of recent suicide attempts admitted to Zare psychiatric & burn center, sari

Abstract

Background and purpose: Knowing the risk factors for suicide in patients with schizophrenia is vital in order to improve patient treatment and develop advanced approaches to reduce the incidence of suicide in patients with schizophrenia. Considering the attention paid to the relationship between serum lipid profile and suicide attempt in these patients, as well as the lack of a single conclusion in this field, this study aims to evaluate the relationship between serum lipid profile and recent suicide attempt in hospitalized schizophrenia patients. It was done at Zare Sari Psychiatry and Burn Center in 2022.

Materials and Methods: This cross-sectional-analytical study was conducted on patients with a final diagnosis of schizophrenia based on DSM-5 criteria who were admitted to Sari Psychiatric Hospital in 2022, and their hospital records in terms of lipid profile tests were complete. Before the study, the minimum required sample size was estimated with the following relationship, taking into account the first-type error of 0.05 and a power of 80% equal to 323 patients with schizophrenia. The evaluations were done for the entire year 1401,

and the calculated sample size was 339 hospitalized patients with complete records in terms of blood lipid profile.

Results: The data of 339 schizophrenia patients in 1401 was collected and analyzed. The most visits were in spring (35.7 percent), and the least visits were in summer (17.7 percent). 274 people (80.82%) were men, and 65 people (19.2%) were women. 26 patients (7.7%) had suicidal thoughts, and 93.3% did not have suicidal thoughts. Also, 46 people (13.6 percent) committed suicide. The average age of male and female patients was 41.38 ± 9.3 , 41.44 ± 9.3 , and 43.21 ± 9.18 years. The average age of patients with (40.04 \pm 10.08 years) and without (41.93 \pm 9.23 years) suicidal thoughts and with (40.52 \pm 8.1 years) and without (41.98 \pm 9.98) was a suicide attempt. Between men and women, the average age of patients, cholesterol concentration, triglyceride concentration, and high-density lipoprotein concentration were significantly different. The concentration of low-density lipoprotein and the duration of the disease did not differ. There was no significant difference between the age of the patients, lipid profile, and duration of the disease in patients with and without suicidal thoughts or between people with and without suicide attempts. Blood lipid indices were not favorable for the diagnosis of suicide attempts, but suicidal thoughts and the duration of schizophrenia can significantly predict suicide attempts.

Conclusion: This study was limited to hospitalized patients with schizophrenia and did not take the patients' stage of the disease into account. These individuals' hospital stays, medication use, and similar dietary habits appear to have had an impact on their blood fat levels. According to our findings, serum lipid profile screening in schizophrenia patients is not required for suicide prevention because blood lipid profile cannot be found to be a reliable and effective biomarker for suicide risk. Blood lipid indices, however, did not significantly contribute to the diagnosis of suicide attempts; however, they did significantly contribute to the determination of the duration of schizophrenia and the presence of suicidal thoughts. The explanation could be attributed to a lack of knowledge regarding the stage of schizophrenia that hospitalized patients are experiencing.

Keywords: Lipids; Schizophrenia; Suicide, biomarker Lipids; Schizophrenia; Suicide, biomarker



Mazandaran University of Medical Sciences
Sari Faculty of Medicine
Department of Psychiatry
Degree of General Physician

Title:

Comparison of lipid profile in patients with schizophrenia with and without a history of recent suicide attempts admitted to Zare psychiatric & burn center, sari

Supervisor:

Dr. Maryam SefidgarNia Amiri

Advisor:

Dr. Kamal Alaadini Shormasti

By:

Alireze Teimouri Yansari

April 2024

Register Number :3578

شماره پایان نامه: ۵۹۹۳



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مازندران

دانشکده پزشکی ساری

گروه آموزشی ایمونولوژی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای عمومی

عنوان:

بررسی بیان ژن های $CTLA-4$ ، $STAT3$ و $LAG-3$ در سلول های لوسمیک بیماران مبتلا به لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL) پس از تیمار با داروهای مهار کننده $Idelalisib$ و $Ibrutinib$

استاد راهنما:

دکتر حسین عسگریان عمران

استاد مشاور:

دکتر محمد اسلامی جویباری

نگارنده:

علی اصغر قاسمی

شماره ثبت: ۳۵۶۰

فروردین ۱۴۰۳

خلاصه فارسی

زمینه: با توجه به شواهد موجود که ارتباط بین مسیرهای سیگنال دهی فعال در سلول های تومور و نقش آنها در به کارگیری مکانیسم های فرار و سرکوب سیستم ایمنی را نشان می دهد، این خوش بینی وجود دارد که درک دقیق مکانیسم های دارویی مهار کننده این مسیرها، همراه با بررسی سطوح بیان ژن برای مهار نشانگرهایی مانند LAG-3، CTLA-4 و فاکتور رونویسی STAT3 در سلول های لوسمی بیماران مبتلا به CLL می توانند به عنوان راهکارهای موثری برای درمان افراد مبتلا به این بیماری معرفی شوند.

روش ها: در این مطالعه، از مهارکننده های انتخابی مسیر سیگنالینگ BTK و PI3k، Ibrutinib و Idelalisib استفاده شد. دوز بهینه داروها را با روش MTT به دست آورده و سلول های CLL بیماران سرطانی در محیط RPMI-1640 با FBS، پنی سیلین و استرپتومایسین همراه با دوز بهینه از هر دارو کشت شده و عوامل مختلفی مانند تعداد سلول اولیه و زمان انکوباسیون بهینه گردید. درصد زنده ماندن سلولی با استفاده از تکنیک MTT ارزیابی شد. برای ارزیابی سطوح بیان mRNA ژن های CTLA-4، LAG-3 و STAT3 از RNA از گروه های مختلف استخراج گردیده، به cDNA تبدیل شده و با استفاده از Real-time PCR با پرایمرهای خاص آنالیز گردید. بیان ژن حاصل نسبت به ژن بتا اکتین گزارش می شود که به عنوان یک ژن مرجع عمل می کند.

نتایج: در این مطالعه، سلول های لوسمیک CLL پس از ۷۲ ساعت تیمار با Ibrutinib و Idelalisib نسبت به گروه کنترل تیمار نشده کاهش قابل توجهی در حیات سلولی نشان دادند. بررسی مسیرهای سیگنال دهی داخل سلولی درگیر در فرار ایمنی شامل تجزیه و تحلیل Real-time PCR بیان mRNA برای لیگاند های بازرسی CTLA-4، LAG-3، و STAT3 بود. نتایج نشان داد که ایبروتینیب منجر به کاهش غیر معنی دار در بیان CTLA-4 اما افزایش LAG-3 شد، در حالی که Idelalisib منجر به افزایش غیر معنی دار در CTLA-4 و کاهش LAG-3 شد. هر دو مهارکننده منجر به افزایش بیان STAT3 شدند که Idelalisib افزایشی معنی دار را نشان داد. به طور کلی، مهارکننده های BTK و δ PI3K بیان ژن های سرکوبگر CLL را افزایش دادند، به جز در دو مورد.

نتیجه گیری: در طول دو دهه گذشته، درمان هدفمند سرطان با مهارکننده های کوچک مولکول به دلیل انتخاب پذیری و سمیت کم آنها در مقایسه با شیمی درمانی، به عنوان یک رویکرد اصلی مطرح شده است. درک فعل و انفعالات ریزمحیط تومور و مولکول های ایست بازرسی ایمنی برای توسعه درمان های مؤثر بسیار مهم است. اگر چه دیگر مطالعات حاکی از این است که مهارکننده های BTK و δ PI3K مانند Ibrutinib و Idelalisib با مهار مسیرهای سیگنالینگ و القای آپوپتوز در درمان CLL نویدبخش هستند، با این حال، به جز دو مورد (Ibrutinib و CTLA-4) و (Idelalisib و LAG-3)، در سایر گروه های مورد بررسی در این پژوهش، نتایج متفاوت

بود و نشان دهنده ی آن است که مهار مسیره‌های پیام‌رسانی BTK و PI3K منجر به افزایش بیان مارکرهای مهاری سلول‌های لوسمیک شده و باعث فرار این سلول‌ها از سیستم ایمنی می‌گردند. این موضوع بر تعاملات پیچیده در درمان سرطان تاکید می‌کند.

کلید واژه‌ها: پیام‌رسانی، لوسمی لنفوسیتیک مزمن، فرار ایمونولوژیک، CTLA-4، LAG-3، STAT3

Abstract

Background: Given the existing evidence demonstrating the connection between active signaling pathways in tumor cells and their role in employing escape mechanisms and immune system suppression, there is optimism that a precise understanding of drug mechanisms inhibiting these pathways, coupled with an examination of gene expression levels for inhibitory markers such as LAG-3, CTLA-4, and the transcription factor STAT3 in CLL patients' leukemic cells, can be introduced as effective strategies for treating individuals affected by this condition.

Methods: In this investigation, the selective BTK and PI3K signaling pathway inhibitors, Ibrutinib and Idelalisib, were employed. CLL cells obtained from cancer patients were cultured in RPMI-1640 medium with FBS, penicillin, and streptomycin, and various factors such as initial cell number and incubation time were optimized. Cell viability percentage was assessed using the MTT technique. To evaluate mRNA expression levels of CTLA-4, LAG-3, and STAT3 genes, RNA was extracted from different groups, converted into cDNA, and analyzed using Real-time PCR with specific primers. The resulting gene expression was reported relative to the actin gene, which serves as a reference gene.

Result: In this study, CLL leukemic cells exhibited a significant reduction in cell viability after 72 hours of treatment with Ibrutinib and Idelalisib compared to the untreated control group. The

investigation into the intracellular signaling pathways involved in immune evasion involved Real-time PCR analysis of mRNA expression for immune checkpoint ligands CTLA-4, LAG-3, and STAT3. The results showed that Ibrutinib led to a non-significant decrease in CTLA-4 expression but an upregulation of LAG-3, while Idelalisib resulted in a non-significant increase in CTLA-4 and downregulation of LAG-3. Both inhibitors led to an increased expression of STAT3, with Idelalisib showing a significant upregulation. Overall, the BTK and PI3K δ inhibitors generally increased the gene expression of CLL suppressor genes, except in two specific cases.

Conclusion: Over the last two decades, targeted cancer therapy using small molecule inhibitors has become a prominent approach due to their specificity and reduced toxicity compared to traditional chemotherapy. Understanding how tumor microenvironment and immune checkpoint molecules interact is critical for effective therapy development. While studies suggest that BTK and PI3K δ inhibitors like Ibrutinib and Idelalisib hold promise for treating chronic lymphocytic leukemia (CLL) by blocking signaling pathways and promoting apoptosis, the results vary across different groups. Interestingly, except for two cases (Ibrutinib and CTLA-4) and (Idelalisib and LAG-3), inhibition of BTK and PI3K pathways appears to boost expression of inhibitory markers in leukemic cells, allowing them to evade the immune system. This underscores the intricate dynamics involved in cancer treatment.

Keywords: signaling, chronic lymphocytic leukemia, immunological evasion, CTLA-4, LAG-3, STAT3



Mazandaran University of Medical Sciences

Sari Faculty of Medicine

Department of Immunology

Degree of General Physician

Title:

**Evaluation of the expression of CTLA-4, STAT3 and LAG-3 in leukemic cells
in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) after treatment with
Ibrutinib and Idelalisib**

Supervisor:

Dr. Hossein Asgarian-Omran

Advisor:

Dr. Mohammad Eslami jouybari

By:

Aliasghar Ghasemi

April 2024

Registration Number: 3560

شماره پایان نامه : ۵۹۹۴



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مازندران

دانشکده پزشکی ساری

گروه آموزشی بیهوشی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای عمومی

عنوان:

بررسی نتایج تکنیک درمانی مسدود سازی مجموعه نوروهای اسفنوپالاتین در درمان وزوز گوش

بیماران مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینا ساری

اساتید راهنما:

دکتر علی عباسخانی دوانلو

دکتر علی فهیمی کماچالی

استاد مشاور:

دکتر مریم دانشیان

نگارنده:

شیرین شیبانی خلف بادام

شماره ثبت: ۳۵۷۹

اردیبهشت ۱۴۰۳

خلاصه فارسی

مقدمه: وزوز گوش یا تینیتوس؛ درک آگاهانه صدا در گوش و گاهی در سر، در غیاب محرک یا منبع شنوایی خارجی است. تأثیر گذاری وزوز گوش بر سلامت جسمی و روانی بیماران از یک سو و نبود درمان مطمئن و اثبات شده برای این بیماری به علت مولتی فاکتوریال بودن سبب شد که برآن باشیم تا به بررسی نتایج روش درمانی بلاک گانگلیون اسفنوپالاتین بر درمان بیماران مبتلا به وزوز گوش بپردازیم.

روش اجرا: تمامی بیماران بالای ۱۸ سال با تشخیص تینیتوس بدون علت زمینه‌ای مشخص که بیش از ۳ ماه از زمان شروع علائم اولیه آن‌ها گذشته باشد و به درمان دارویی پاسخ نداده‌اند، وارد مطالعه شدند. بیماران به دو گروه درمان (بلاک گانگلیون اسفنوپالاتین) و کنترل (درمان دارویی) تقسیم شدند. به جهت ارزیابی شدت تینیتوس از پرسشنامه‌ی THI و همچنین معیار VAS نیز به جهت بلندی صدا، آگاهی و درک صدا و همچنین میزان اختلال عملکرد بیماران مورد استفاده قرار گرفت. پرسشنامه‌ها پیش از مداخله و در ماه سوم و ششم پیگیری تکمیل گردید. آنالیز آماری با برنامه SPSS 24 انجام و سطح معنی‌داری بالینی، ۵ درصد در نظر گرفته شد.

نتایج: در نهایت ۵۰ بیمار به تفکیک ۲۸ بیمار تحت درمان دارویی (گروه کنترل) و ۲۲ بیمار تحت بلاک گانگلیون اسفنوپالاتین (گروه درمان) مورد بررسی قرار گرفتند. به لحاظ آماری تفاوت معناداری میان دو گروه مورد مطالعه از نظر میانگین سنی و توزیع جنسیتی مشاهده نشد ($P\text{-value} > 0.05$). نتایج آنالیز آماری نشان داد که تمامی مقیاس‌های مورد ارزیابی شامل شدت تینیتوس، بلندی صدای درک شده، میزان درک صدا و میزان اختلال عملکرد در گروه درمان در نقاط زمانی مختلف پیگیری تفاوت معناداری به جهت آماری داشتند ($P\text{-value} < 0.05$). در حالیکه در گروه کنترل هیچ تفاوت آماری معناداری در هیچ یک از موارد در نقاط زمانی مختلف پیگیری مشاهده نشد ($P\text{-value} > 0.05$).

نتیجه گیری: در نهایت به طور کلی نتایج مطالعه‌ی حال حاضر نتایج قابل قبولی را در بهبود شدت و گرید تینیتوس، کاهش میزان بلندی صدا، کاهش میزان درک صدا، بهبود عملکرد بیماران به دنبال بلاک گانگلیون اسفنوپالاتین ارائه داده است. اگرچه در هیچ یک از بیماران بهبودی کامل و از بین رفتن تمامی علائم تینیتوس و صدای وزوز گوش مشاهده نشد، اما تمامی بیمارانی که تحت درمان با بلاک گانگلیون اسفنوپالاتین قرار گرفته بودند، کاهش بیش از ۲۰٪ در نمرات THI و یا بهبودی گرید بیماری داشتند. علاوه بر این هیچ یک از بیماران مورد بررسی تا آخرین نقطه زمانی پیگیری هیچگونه عوارض جانبی‌ای را گزارش نکردند.

واژه‌های کلیدی: وزوز گوش؛ گانگلیون اسفنوپالاتین؛ بلاک گانگلیون اسفنوپالاتین؛ درمان.

Background: Tinnitus is the conscious perception of sound in the ears, and sometimes in the head, in the absence of an external auditory stimulus or source. The impact of tinnitus on the physical and mental health of patients, and the lack of a reliable and proven treatment for this disease due to its multifactorial nature, led us to investigate the results of the sphenopalatine ganglion block for the tinnitus.

Material and Methods: All patients over 18 years of age diagnosed with tinnitus without a clear underlying cause, who had passed more than 3 months since the onset of their initial symptoms and did not respond to medication, were included in the study. Patients were divided into treatment (sphenopalatine ganglion block) and control (medication) groups. In order to evaluate the severity of tinnitus, the "Tinnitus Handicap Inventory" questionnaire was used, as well as the VAS score for loudness, perception of the voice, as well as the dysfunction of the patients. The questionnaires were completed before the intervention and in the third and sixth months of follow-up. Statistical analysis was done with SPSS 24 and the level of clinical significance was considered to be 5%.

Results: Finally, 50 patients included 28 patients with medication (control group) and 22 patients with sphenopalatine ganglion block (treatment group) were studied. Statistically, no significant difference was observed between the two study groups in terms of average age and gender distribution ($P\text{-value}>0.05$). The results of the statistical analysis showed that all the evaluated scales, including THI, loudness, voice perception and dysfunction in the treatment group at different follow-up time points had statistically significant differences ($P\text{-value}<0.05$). While in the control group, no statistically significant difference was observed in any of the cases at different follow-up time points ($P\text{-value}>0.05$).

Conclusion: Finally, in general, the results of the current study have provided acceptable results in improving the intensity and grade of tinnitus, reducing the level of loudness, reducing the level of sound perception, and improving the performance of patients following sphenopalatine ganglion block. Although no complete recovery and disappearance of all symptoms was observed in any of the patients, all patients who were treated with sphenopalatine ganglion block had a reduction of more than 20% in THI scores or improved disease grade. In addition, none of the examined patients reported any side effects until the last follow-up.

Keywords: Tinnitus; Sphenopalatine Ganglion; Sphenopalatine Ganglion Block; Treatment.



Mazandaran University of Medical Sciences

Sari Faculty of Medicine

Department of Anesthesiology

Degree of General Physician

Title:

Evaluating the Outcomes of Sphenopalatine Ganglion Block Therapy in the Treatment of Tinnitus in patients referred to Bu-Ali-Sina Hospital, Sari, Iran

Supervisors:

Dr. Ali Abbaskhani Davanlou

Dr. Ali Fahimi Kamachali

Advisor:

Dr. Maryam Daneshian

By:

Shirin Sheibani khalaf-badam

April 2024

Register Number:3579

شماره پایان نامه : ۵۹۹۵



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مازندران

دانشکده پزشکی ساری

پایان نامه جهت دریافت درجه دکتری عمومی

عنوان:

بررسی میزان آنتی بادی های سرمی علیه پروتئوم جفت و سلولهای بنیادی در بیماران سرطان سینه

استاتید راهنما:

دکتر حسین رنجبران

دکتر هادی حسن نیا

استاد مشاور:

دکتر سید احسان اندرامی

نگارنده:

فاطمه درویش نیا

خلاصه فارسی

مقدمه: سرطان پستان شایع ترین سرطان در زنان در سراسر جهان است. تاکنون چندین روش برای غربالگری سرطان پستان پیشنهاد شده است از جمله مانند ماموگرافی، MRI و اسکن PET، اما هر کدام از این روش ها اشکالات متعددی دارند از جمله اثربخشی کم، هزینه بالا یا حساسیت و ویژگی کم که مانع از کاربرد گسترده این موارد می شود. یکی از رویکردهای نوین استفاده از مجموعه های اتوانتی بادی های شکل گرفته در برابر تغییرات آنتی ژنی در بیماران سرطانی است. از آنجاییکه شباهتهای فنوتیپی و عملکردی زیادی میان تکامل جفت و سلولهای بنیادی با سلولهای توموری وجود دارد. لذا هدف از این مطالعه، بررسی میزان واکنش پذیری آنتی بادی های سرمی بیماران سرطان پستان، با لیزات آنتی ژنی تهیه شده از پروتئوم جفت، سلولهای بنیادی مزانشیمی بند ناف و خون قانددگی و رده های سلولی سرطان پستان می باشد.

روش اجرا: ابتدا سرم بیماران مبتلا به سرطان پستان جمع آوری و بر اساس اطلاعات پرسشنامه به ۴ گروه لومینال A، لومینال B، HER2+ و سه گانه منفی (-ER-PR-HER2) تقسیم شدند. پس از تهیه و آماده سازی سلول های بافت جفت، سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف و خون قاعدگی و سلول های توموری، برای هر یک لیزات سلولی تهیه و غلظت پروتئین به روش BCA سنجیده شد. در ادامه واکنش پذیری آنتی بادی سرم در هر گروه از بیماران در مقایسه با سرم افراد نرمال، علیه هریک از لیزات سلولی به تفکیک با استفاده از روش الایزای غیرمستقیم و سپس همبستگی میزان واکنش پذیری سرم با وضعیت کلینیکال پاتولوژی بیماران سنجیده شد.

نتایج: از ۹۱ بیمار وارد مطالعه شده، ۵۲ نفر از نوع لومینال A، ۱۳ نفر از نوع لومینال B، ۱۰ نفر از نوع HER2+ و ۱۶ نفر از نوع سه گانه منفی بودند. میزان واکنش پذیری سرم هر یک از گروه ها با انواع لیزات سلولی متفاوت بوده بطوریکه واکنش پذیری سرم با لیزات آنتی ژنی پروتئوم جفت و سلولهای بنیادی مزانشیمی بندناف در همه گروه ها بطور معناداری در مقایسه با سرم افراد نرمال افزایش یافته بود. نتایج بررسی همبستگی واکنش پذیری سرم با وضعیت کلینیکال پاتولوژی بیماران نیز ارتباط مستقیم میزان واکنش پذیری را با سایز تومور و درجه بافت شناسی تومور بویژه در اتصال با آنتی ژن های پروتئوم جفت نشان دادند. اما هیچ یک از گروه ها ارتباط معنی داری بین واکنش پذیری سرم با آنتی ژن های مختلف و متاستاز مشاهده نشد.

نتیجه گیری: یافته های این پژوهش نشان داد که میزان آنتی بادی ها علیه آنتی ژن های جفتی در افراد مبتلا به سرطان پستان به طور معنا داری بالاتر از افراد نرمال است و این میزان ارتباط مستقیمی با سایز تومور و درجه بدخیمی آن دارد. امید است از این اطلاعات بتوان در پژوهشهای بالینی آینده افق جدیدی در غربالگری و پیگیری وضعیت بیماران سرطان پستان باز کرد.

کلمات کلیدی: سرطان پستان، پروتئوم جفت، سلول بنیادی، آنتی بادی، آنتی ژن های انکوفتال

abstract

Introduction: Breast cancer is the most common cancer in women worldwide. Several screening methods have been proposed for breast cancer, including mammography, MRI, and PET scans. However each of these methods has multiple drawbacks, such as low effectiveness, high cost, or low sensitivity and specificity, which hinders their widespread use. One innovative approach is the use of autoantibody profiles against antigenic changes in cancer patients. Since there are significant phenotypic and functional similarities between the evolution of placental, stem cells and tumor cells, the aim of this study is to investigate the reactivity of serum antibodies in breast cancer patients against placental, umbilical cord derived mesenchymal stem cell, menstrual blood derived mesenchymal stem cell and breast cancer cell line antigens.

Methods: First, serum samples were collected from breast cancer patients. The patients were then divided into 4 groups based on questionnaire information: Luminal A, Luminal B, HER2+, and triple-negative. Placental cells, mesenchymal stem cells derived from umbilical cord and menstrual blood, and tumor cells were prepared. Cell lysates were then created for each cell type, and protein concentration was measured using the BCA method. Next, the reactivity of serum antibodies in each group of patients compared to normal individuals against each cell lysate was assessed using an indirect ELISA method. The correlation between serum reactivity and the clinical pathological status of patients was then evaluated.

Results: Out of the 91 enrolled patients, 52 were Luminal A, 13 were Luminal B, 10 were HER2+, and 16 were triple-negative. The serum reactivity varied among the groups, with serum reactivity to placental proteome antigenic lysates and mesenchymal stem cells from umbilical cord being significantly increased in all groups compared to normal individuals. The correlation analysis between serum reactivity and the clinical pathological status of patients showed a direct association between the level of reactivity and tumor size and histological grade, especially in relation to placental proteome antigens. However, none of the groups showed a significant correlation between serum reactivity and metastasis.

Conclusion: This study revealed that breast cancer patients have significantly higher levels of antibodies against placental antigens compared to normal individuals. Additionally patient's serum reactivity was directly correlated with tumor size and histological grade. These findings have the

potential to pave the way for new horizons in future clinical research aimed at screening and monitoring the status of breast cancer patients.

Keywords: Breast cancer, Autoantibody, Placenta, Stem cell



Mazandaran University of Medical Sciences

Sari Faculty of Medicine

Degree of General Physician

Title:

**Evaluation the levels of antibodies against the placental and stem cell
proteomes in breast cancer patients**

Supervisors:

Dr.Hossein Ranjbaran

Dr. Hadi Hassannia

Advisor:

Dr. Seyyed Ehsan Enderami

By:

Fatemeh Darvishnia

April 2024

Registration Number: 3564

شماره پایان نامه : ۵۹۹۶



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مازندران

دانشکده پزشکی ساری

گروه آموزشی طب اورژانس

پایان نامه جهت دریافت درجه ی دکترای عمومی

عنوان:

بررسی ارتباط شدت آسیب مغزی تروماتیک با خطر خودکشی در بیماران مراجعه کننده به بخش

اورژانس

استاد راهنما:

دکتر فرزاد بزرگی

استاد مشاور:

دکتر سید محمد حسینی نژاد

نگارنده:

زهرا بریمانی

چکیده فارسی:

سابقه و هدف: آسیب تروماتیک مغزی یکی از علل رایج ارجاع به دپارتمان اورژانس است که مورتالیتی و موربیدیتی قابل توجهی را بر بیماران آن تحمیل می کند. مطالعات پیشین نشان داده اند که ممکن است در افرادی که سابقه ی آسیب تروماتیک مغزی داشته اند، احتمال بروز افکار مرتبط با خودکشی افزایش یابد؛ لذا در این مطالعه به بررسی بیماران با سابقه ی آسیب تروماتیک مغزی و وجود افکار مرتبط با خودکشی در آنها می پردازد.

مواد و روش ها: این مطالعه، به صورت مقطعی با فالو آپ و به صورت تحلیلی، بر روی ۱۶۵ بیمار که بعلت تروما به سر و در حد فاصل فروردین ۱۴۰۱ تا فروردین ۱۴۰۲ به دپارتمان اورژانس بیمارستان امام خمینی (ره) مراجعه کرده بودند انجام شد.

یافته ها: در این مطالعه، ۱۶۵ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که از این تعداد ۱۱۹ نفر مرد و ۴۶ نفر زن بودند. ۱۲۸ بیمار به علت تصادف با وسیله ی نقلیه و ۳۵ نفر به علت سقوط و ۲ نفر به علت جسم سنگین دچار آسیب تروماتیک مغزی شده بودند. سردرد شایعترین علامت یافت شده در این بیماران بود که در ۱۶۰ نفر از آنها دیده شد. ۱۵۰ نفر از بیماران شدت آسیب کم و مابقی شدت آسیب متوسط (۶ نفر) یا زیاد (۹ نفر) داشتند. با توجه به داده های به دست آمده، تنها ۶ نفر فاقد افکار خودکشی بودند و ۹۷ نفر دارای افکار مرتبط با خودکشی و ۶۲ نفر آماده ی اقدام برای آن بودند. در آنالیزهای آماری مشاهده شد که علت آسیب سقوط یا جسم سنگین، وجود شدت آسیب متوسط تا زیاد و وجود تشنج با کسب نمرات بالاتر در پرسشنامه ی افکار خودکشی همراهی دارد (به ترتیب $p=0.002$ ، $p<0.001$ و $p=0.028$).

استنتاج: در این مطالعه که در آن افراد دچار آسیب تروماتیک مغزی مورد بررسی قرار گرفتند، اکثریت قریب به اتفاق، حداقل فکر خودکشی را داشته و بیش از یک سوم آنان برای اقدام جهت خودکشی نیز آمادگی داشتند. شدت آسیب متوسط یا زیاد، تشنج و علت ایجاد تروما به صورت سقوط یا جسم سنگین با وجود افکار مرتبط با خودکشی ارتباط معنی داری دارد.

واژگان کلیدی؛ آسیب مغزی، خودکشی، اورژانس، تروما، آسیب مغزی تروماتیک

Background and purpose: Traumatic brain injury (TBI) constitutes a prevalent cause of emergency department visits, imposing considerable mortality and morbidity burdens on affected individuals. Prior investigations have suggested a potential association between a history of TBI and an increased propensity for suicidal ideation. Therefore, this study endeavors to scrutinize patients with a history of TBI concerning the presence of suicidal ideation.

Materials and methods: This cross-sectional study, including follow-up and analytical components, was conducted on 165 patients who presented to the emergency department of Imam Khomeini Hospital Complex between March 2022 and March 2023 due to head trauma.

Results: Of the 165 patients studied, 119 were male and 46 were female. One hundred twenty-eight patients sustained TBI due to motor vehicle accidents, 35 due to falls, and 2 due to blunt trauma. Headache was the most prevalent symptom observed in 160 patients. One hundred fifty patients had mild TBI, while the remainder had moderate (6 patients) or severe (9 patients) TBI. According to the obtained data, only 6 patients reported no suicidal ideation, whereas 97 patients had suicidal ideation, and 62 patients were prepared to act on it. Statistical analyses revealed significant associations between the etiology of injury (falls or blunt trauma), the presence of moderate to severe injury severity, and the presence of seizures with higher scores on the suicidal ideation questionnaire ($p=0.002$, $p<0.001$, and $p=0.028$, respectively).

Conclusion: In this study involving individuals with TBI, the majority exhibited at least some level of suicidal ideation, with over one-third expressing readiness to engage in suicidal behaviors. Moderate to severe injury severity, seizures, and the etiology of trauma as falls or blunt trauma were significantly associated with suicidal ideation.



Mazandaran University of Medical Sciences

Sari Faculty of Medicine

Department of Emergency Medicine

Degree of General Physician

Title:

**Investigating the relationship between the severity of traumatic brain injury
and the risk of suicide in patients referred to the emergency department**

Supervisor:

Dr. Farzaad Bozorgi

Advisor:

Dr. Seyyed Mohammad Hosseininejad

By:

Zahra Barimani

April 2024

Register Number :3563