

به نام خدا

بیونشانگرهای استرس اکسیداتیو و پروفایل آنتی اکسیدانتی در بیماران آب سیاه (گلوکوم)

مؤلف :

اصغر محمدپور کونانی

انتشارات بامن

(با همکاری چاپ و نشر ایران)

۱۴۰۱

سرشناسه: محمدپور کونانی، اصغر، ۱۳۶۰-
عنوان و نام پدیدآور: بیونشانگرهای استرس اکسیداتیو و پروفایل آنتی اکسیدانتی در بیماران آب سیاه (گلوکوم)/مؤلف اصغر محمدپور کونانی.
مشخصات نشر: تهران: انتشارات با من (با همکاری سامانه اطلاع رسانی چاپ و نشر ایران)، ۱۴۰۱.
مشخصات ظاهری: ۱۴۳ص: جدول، نمودار.
شابک: ۳-۴۰-۸۷۵۱-۶۰۰-۹۷۸-۵۸۰۰۰۰: ۵۸۰۰۰۰ ریال
وضعیت فهرست نویسی: فیفا
یادداشت: کتابنامه.
موضوع: گلوکوما -- ایران -- گزارش های بالینی
Glaucoma -- Iran -- Case studies
تنش اکسایشی -- ایران -- نمونه پژوهی
Oxidative stress -- Iran -- Case studies
آنتی اکسیدانت ها -- مصارف درمانی -- نمونه پژوهی
Antioxidants -- Therapeutic use -- Case studies
چشم -- بیماری ها و نقص ها -- گزارش های بالینی
Eye -- Diseases -- Case studies
رده بندی کنگره: REA۷۱
رده بندی دیویی: ۶۱۷/۷۴۱
شماره کتابشناسی ملی: ۸۸۳۹۰۶۹
اطلاعات رکورد کتابشناسی: فیفا

نام کتاب: بیونشانگرهای استرس اکسیداتیو و پروفایل آنتی اکسیدانتی در بیماران آب سیاه (گلوکوم)

مؤلف: اصغر محمدپور کونانی
ناشر: با من (با همکاری سامانه اطلاع رسانی چاپ و نشر ایران)
صفحه آرای، تنظیم و طرح جلد: پروانه مهاجر
تیراژ: ۱۰۰۰ جلد
نوبت چاپ: اول - ۱۴۰۱
چاپ: مدیران
قیمت: ۵۸۰۰۰ تومان
فروش نسخه الکترونیکی - کتاب رسان :
<https://chaponashr.ir/ketabresan>
شابک: ۳-۴۰-۸۷۵۱-۶۰۰-۹۷۸-۵۸۰۰۰۰
تلفن مرکز پخش: ۰۹۱۲۰۲۳۹۲۵۵
www.chaponashr.ir



درخت تو کربار طنش بگیرد به زیر آکوس چرخ نیلوفر را

تقدیم به:

پدر و مادر عزیزم، خواهر لایح و برادرانم

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
پیشگفتار	۱۱
مطالعه مقایسه ای مارکرهای استرس اکسیداتیو و پروفایل آنتی اکسیدانتی در بیماران گلوکوما	
و افراد سالم	۱۱
فصل اول: مقدمه و کلیات	۱۷
مقدمه	۱۸
۱-۱- استرس اکسیداتیو	۱۹
۱-۱-۱- حفظ وضعیت احیاء	۲۰
۱-۱-۲- نقش مسیر پتوز فسفات	۲۲
۲-۱- استرس اکسیداتیو و بیماری گلوکوما	۲۳
۱-۲-۱- پاتوژنزی بیماری گلوکوما	۲۳
۲-۲-۱- اپیدمیولوژی گلوکوما و اهمیت بالای آن در سلامت عمومی	۲۶
۱-۲-۳- نقش استرس اکسیداتیو در بیماری گلوکوما	۲۷
۱-۲-۴- حساسیت بافت های اتاقک قدامی چشم به آسیب اکسیداتیو و ارتباط آن با	
بیماری گلوکوما	۲۸
۳-۱- انواع اکسیژن واکنشگر و ارتباط آن ها با بیماری گلوکوما	۲۹
۱-۳-۱- منابع انواع اکسیژن واکنشگر	۲۹
۲-۳-۱- نقش رادیکال های آزاد در بیماریها	۳۱
۳-۳-۱- استرس اکسیداتیو- گلوکوما و دیابت (اثرات توکسیک گلوکز)	۳۳

- ۳-۳-۱- توزیع اکسیژن در چشم انسان و ارتباط آن با اتیولوژی POAG پس از جراحی ۳۵
- ۳-۳-۵- دخالت اکسید نیتریک و دیگر ملکولهای با پتانسیل ردوکس در POAG ۳۶
- ۴-۱- مارکرهای استرس اکسیداتیو در گلوکوما ۳۸
- ۴-۱-۱- ارزیابی پارامترهای استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به گلوکوم زاویه بسته (PACG) ۳۸
- ۴-۱-۲- ارتباط تغییرات بیومارکرهای استرس اکسیداتیو در بیماران گلوکومایی با پارامترهای کلینیکی ۳۹
- ۴-۱-۳- گلوکوماتیون در بیماران POAG ۴۰
- ۴-۱-۴- شناسایی پروتئینهای با بیان متفاوت در زلالیه بیماران گلوکومایی مادرزادی اولیه (PCG) ۴۱
- ۴-۱-۵- اثر Rsveratrol در بیان مارکرهای القاء شده بوسیله استرس اکسیداتیو ۴۶
- ۵-۱- ارتباط میتوکندری، ROS و گلوکوما ۴۷
- ۵-۱-۱- نقص کمپلکس I میتوکندری ۴۷
- ۵-۱-۲- ROS میتوکندری و تولید سیتوکین ۴۸
- ۵-۱-۳- کاهش عملکرد میتوکندری در گلوکوما و درمانهای بیوانرژتیک ۵۰
- ۵-۱-۴- عملکرد میتوکندری و نقش متیونین سولفواکسید رداکتاز و دیگر سیستم‌های ترمیم کننده ۵۱
- ۶-۱- استرس اکسیداتیو و کاهش عملکرد گلیال در گلوکوما ۵۵
- ۶-۱-۱- آسیب استرس اکسیداتیو در سلول های گلیال رتینال ۵۵
- ۶-۱-۲- محافظت عصبی در لوکوما ۵۶
- ۶-۱-۳- نقش محافظتی فلاونوئیدها در برابر استرس اکسیداتیو ۵۷

۵۸	۷-۱- مکانیسم فعالیت سیستم ایمنی در گلوکوما
۵۸	۷-۱-۱- اثر استرس اکسیداتیو در ارائه آنتی ژن توسط رتینا و گلیا سرعصب
۵۹	۷-۱-۲- استرس اکسیداتیو و کنترل فعالیت کمپلمان در گلوکوما
۵۹	۷-۱-۳- پاسخ ایمنی در گلوکوما یک جنبه از نقش استرس اکسیداتیو
۶۳	۸-۱- اهداف
۶۳	۸-۱-۱- اهداف اصلی
۶۴	۸-۱-۲- اهداف فرعی
۶۵	۹-۱- فرضیات تحقیق با توجه به اهداف طرح
۶۷	فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها
۶۸	۲-۱- دستگاه‌ها و وسایل و نمونه های مورد استفاده
۷۰	۲-۲- اندازه گیری فعالیت آنزیم کاتالاز
۷۰	۲-۲-۱- مواد مورد نیاز
۷۰	۲-۲-۲- اساس واکنش
۷۱	۲-۲-۳- شرایط مناسب (optimum) جهت اندازه گیری
۷۱	۲-۲-۴- محلولها و معرف های لازم
۷۲	۲-۲-۵- اصول آزمایش
۷۳	۲-۲-۶- بررسی وجود عوامل تجزیه کننده H_2O_2 در آزمایش
۷۴	۲-۲-۷- پایداری آنزیم
۷۴	۲-۲-۸- محاسبه
۷۶	۲-۳- اندازه گیری فعالیت آنزیم سوپراکسید دسموتاز
۷۶	۲-۳-۱- مواد مورد نیاز

- ۷۶ ۲-۳-۲- اساس واکنش
- ۷۷ ۳-۳-۲- روش تهیه محلولها و معرفهای لازم
- ۷۸ ۴-۳-۲- روش تهیه همولیزات مورد نیاز
- ۷۸ ۵-۳-۲- اصول آزمایش
- ۷۹ ۶-۳-۲- محاسبه نتایج
- ۸۰ ۴-۲- اندازه گیری فعالیت آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز
- ۸۰ ۱-۴-۲- مواد مورد نیاز
- ۸۰ ۲-۴-۲- اساس واکنش
- ۸۱ ۳-۴-۲- روش تهیه محلول ها و معرف های مورد نیاز
- ۸۲ ۴-۴-۲- روش تهیه همولیزات مورد نیاز
- ۸۲ ۵-۴-۲- اصول آزمایش
- ۸۳ ۵-۲- اندازه گیری آنی اکسیدانهای تام
- ۸۳ ۱-۵-۲- مواد مورد نیاز
- ۸۴ ۲-۵-۲- اساس واکنش
- ۸۴ ۳-۵-۲- روش تهیه محلول ها و معرف های مورد نیاز
- ۸۵ ۴-۵-۲- اصول آزمایش
- ۸۶ ۶-۲- اندازه گیری غلظت مالون دی آلدئید
- ۸۶ ۱-۶-۲- مواد مورد نیاز
- ۸۶ ۲-۶-۲- اساس واکنش
- ۸۷ ۳-۶-۲- روش تهیه محلول ها
- ۸۷ ۴-۶-۲- روش تهیه همولیزات مورد نیاز

۸۷	۲-۶-۵- اصول آزمایش
۸۸	۲-۷- اندازه گیری غلظت گلو تاتیون
۸۸	۲-۷-۱- مواد مورد نیاز
۸۹	۲-۷-۲- اساس واکنش
۹۰	۲-۷-۳- اصول آزمایش
۹۰	۲-۸- اندازه گیری فعالیت گلو تاتیون ردوکتاز
۹۰	۲-۸-۱- مواد مورد نیاز
۹۱	۲-۸-۲- اساس واکنش
۹۱	۲-۸-۳- روش تهیه ی محلول ها
۹۲	۲-۸-۴- طرز تهیه همولیزات
۹۲	۲-۸-۵- اصول آزمایش
۹۳	۲-۹- اندازه گیری غلظت هموگلوبین
۹۳	۲-۸-۱- مواد مورد نیاز
۹۳	۲-۹-۲- اساس واکنش
۹۴	۲-۹-۳- روش تهیه معرف ها
۹۴	۲-۹-۴- نمونه های مورد آزمایش
۹۴	۲-۹-۵- اصول آزمایش
۹۵	۲-۹-۶- محاسبه
۹۷	فصل سوم: نتایج
۹۸	۳-۱- نرم افزارهای مورد استفاده در انجام محاسبات نتایج آزمایشات و محاسبات آماری
۹۸	۳-۱-۱- نرم افزار مورد استفاده در انجام محاسبات نتایج آزمایشات

۹۸	۳-۱-۲- محاسبات آماری
۹۹	۳-۲- جمعیت مورد مطالعه
۱۰۲	۳-۳- تعیین میزان مالون دی الدئید گلبولهای قرمز در بیماران مبتلا به گلوکوم و افراد سالم
۱۰۴	۳-۴- تعیین ظرفیت تام آنتی اکسیدانی پلاسما در بیماران مبتلا به گلوکوم و افراد سالم
۱۰۵	۳-۵- تعیین میزان گلوتاتیون گلبولهای قرمز در بیماران مبتلا به گلوکوم و افراد سالم
۱۰۶	۳-۶- فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز گلبولهای قرمز در بیماران مبتلا به گلوکوم و افراد سالم
۱۰۸	۳-۷- فعالیت آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز گلبولهای قرمز در بیماران مبتلا به گلوکوم و افراد سالم
۱۰۹	۳-۸- فعالیت آنزیم کاتالاز گلبولهای قرمز در بیماران مبتلا به گلوکوم و افراد سالم
۱۱۰	۳-۹- فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز گلبولهای قرمز در بیماران مبتلا به گلوکوم و افراد سالم
۱۱۵	فصل چهارم: جمع بندی
۱۲۷	فهرست منابع

پیشگفتار

مطالعه مقایسه ای مارکرهای استرس اکسیداتیو و پروفایل آنتی اکسیدانتی

در بیماران گلوکوما و افراد سالم

گلوکوما ی زاویه باز اولیه (POAG) و گلوکوما ی زاویه بسته اولیه (PCAG) علت منجرشونده به کوری غیر قابل برگشت در کشورهای صنعتی می باشد (۱۳۵). تغییر پروفایل اکسیدانت/آنتی اکسیدانت سرمی در پاتولوژیهای چشمی گزارش شده است (۱۰ و ۱۱ و ۱۲ و ۱۳۵). این مطالعه برای ارزیابی مقایسه ای مارکرهای استرس اکسیداتیو و پروفایل آنتی اکسیدانتی در بیماران گلوکوما ی اولیه و افراد سالم طراحی شد.

روش ها: ما یک مطالعه ای را در مورد ۵۶ فرد بیمار مبتلا به PCAG (۲۶ مرد و ۳۰ زن) و ۸۴ فرد بیمار مبتلا به POAG (۴۴ مرد و ۴۰ زن) و ۸۰ فرد کنترل سالم (۳۷ مرد و ۴۳ زن) انجام دادیم. در این مطالعه گلوکوم (آب سیاه) در مورد بیماران بر اساس دست کم ۲ مورد از ۳ مورد زیر تعریف شد:

۱- تغییرات گلوکومی سر عصب بینایی (C/D) برابر ۰,۶ یا بیشتر، اختلاف نسبت C/D دو چشم به میزان ۰,۲، وجود خونریزی در سر عصب.

۲- غیر طبیعی بودن فشار داخل چشمی (IOP) شامل IOP بالاتر از ۲۲ میلی متر جیوه یا اختلاف فشار بین دو چشم بیش از ۶ میلی متر جیوه.

۳- وجود دو مورد از تغییرات گلوکومی ذکر شده در میدان بینایی: الف) GHT غیر طبیعی، PSD غیر طبیعی با $P < 0.05$ یا خوشه ای متشکل از حداقل ۳ نقطه غیر حاشیه ای با $p < 0.05$ در Pattern deviation Plot که دست کم یکی از آنها دارای $p < 0.01$ باشد. تمام بیماران توسط متخصص گلوکوم تحت معاینه کامل با اسلیت و فوندوسکوپ قرار گرفته و نتایج حاصل از گونیوسکوپ نیز گلوکوم زاویه باز اولیه و زاویه بسته اولیه در آنها را تأیید نمود. همچنین در این مطالعه فرد سالم یا کنترل به فردی اطلاق می شود که گلوکوما و بیماریهای مرتبط با چشم و رتین و عدسی و مشکلات مرتبط با دید یا بیماری سیستمیک مثل دیابت که چشم را درگیر کرده باشد نداشته باشد. IOP یا فشار داخلی چشمشان کمتر از ۲۱ میلی متر جیوه بود و VA (visual acuity) بیش از ۴۰/۲۰ داشته باشند و اختلال دیگری به نفع گلوکوم مشاهده نشود. ما در این مطالعه میزان فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانت گلوبول های قرمز خون: کاتالاز (CAT) و سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) و گلوکوتایون پراکسیداز (GPX) و گلوکوتایون ردوکناز (GR) و همچنین ظرفیت تام آنتی اکسیدانتی پلاسما (TAC) و غلظت مالون دی آلدئید (MDA) و گلوکوتایون (GLT) گلوبول های قرمز خون را تعیین نمودیم.

غلظت پلاسمایی TCA در بیماران PCAG و POAG در مقایسه با افراد سالم کنترل به طور معنی داری کاهش داشت. ما افزایش معنی داری را در غلظت MDA گلبول های قرمز خون بیماران گلوکومای اولیه در مقایسه با کنترل های سالم مشاهده نمودیم غلظت گلوتاتیون گلبول های قرمز خون در بیماران مبتلا به POAG در قیاس با افراد سالم بطور معنی داری افزایش نشان می دهد در حالیکه این فاکتور در بیماران مبتلا به PCAG در قیاس با افراد کنترل سالم اختلاف معنی داری را نشان نمی دهد. از سوی دیگر میزان فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانت: کاتالاز (CAT) و سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) در بیماران POAG و PCAG در قیاس با افراد سالم کنترل به طور معنی داری کاهش می یابند. فعالیت آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز گلبول های قرمز خون در بیماران POAG و PCAG در قیاس با کنترلها کاهش نشان می دهد ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نمی باشد.

سرانجام مشاهده می شود که یک افزایش زیاد اکسیداسیون لیپیدی و یک کاهش قابل توجه فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانت و ظرفیت تام آنتی اکسیدانتی در بیماران POAG و PCAG در قیاس با افراد سالم، یک نقش پاتوژنیکی در گلوکومای اولیه با افزایش آسیب اکسیداتیو دارد.

Abbreviation:

1-GSH: Glutathione

2-SOD: Superoxide Dismutase

3-CAT: Catalase

4-GPX: Glutathione Peroxidase

5-GR: glutathione Reductase

6-MDA: Malonyl dialdehyde

7-TM: Trabecular meshwork

8- POAG: primery open angle glaucoma

9- PCAG: primery closed angle glaucoma

10-ROS: Reactive Oxygenated Species

11-CD: Conjugated diene

12-4-HNE: 4-hydroxynonenol

13-AOPP: Advanced Oxidation protein products

14-CP: Carbonyl protein

15-IMA: Ischemia modified albomin

16-8-OHdG: 8-Hydroxy deoxy guanosin

17-IRBP: interphotoreceptor retinoid Binding protein

18-APO-1: Apolipoprotein A-1

19-ANT3: Antithrombin3

- 20-AH: Aqueous humor
- 21-TTR: Transthyretin
- 22-PTDS: Prostaglandin –H2D-ISOMERASE
- 23-OPT: Opticin
- 24-AD: Alzhimers Disease
- 25-PCG: Primary conjenital Glaucoma
- 26-RGC: Retinal ganglion cell
- 27-ppp: pntose phosphate pathway
- 28-IOP: Intraocular pressure
- 29-TADA: Total antioxidant capacity
- 30-.TF: transferrine
- 31-AGEs: Advanced glycation end-products

فصل اول

مقدمه و کلیات

مقدمه

مطالعات بیشماری در انسان و حیوانات آزمایشگاهی نشان داده است که استرس اکسیداتیو با بعضی بیماریهای دژنراتیو (تحلیل برنده) معمول نظیر دیابت شیرین، سرطان، آسیب های قلبی - عروقی و فرآیندهایی همچون پیری و بیماریهای نوروپاتی در ارتباط است [1]. گلوکوم شایعترین بیماری نوروپاتیک بینائی در انسان و دومین عامل نابینائی در سراسر جهان است. این بیماری، یک بیماری پیچیده و هتروژنوس با اتیولوژی چند فاکتوری شامل آسیب مکانیکی منجرشونده به افزایش فشار درون چشم می باشد. [2] استرس اکسیداتیو، ناشی از عدم تعادل بین سیستم های تولید کننده و به دام اندازنده رادیکال آزاد بوده که با افزایش تولید رادیکال آزاد یا کاهش فعالیت سیستم دفاع آنتی اکسیدانی و یا هر دو، همراه می باشد [سیستم دفاع آنتی اکسیدانی، به دو دسته تقسیم بندی می شود : ۱- آنتی اکسیدانهای آنزیمی ، ۲- آنتی اکسیدانهای غیر آنزیمی. دفاع آنتی اکسیدانی غیر آنزیمی، شامل مولکولهای کوچک نظیر ویتامین E، اسکوربات و گلوتاتیون بوده و دفاع آنتی اکسیدانی آنزیمی سلول مشتمل بر

[سوپراکسید دسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPX)، گلوتاتیون ردوکتاز (GR)] است. [5]. در این فصل ابتدا با استرس اکسیداتیو، رادیکال‌های آزاد، وضعیت احیاء، مقابله با استرس اکسیداتیو، آنتی اکسیدان‌ها و بیماری گلوکوما آشنایی شویم سپس ارتباط استرس اکسیداتیو با بیماری گلوکوما مورد بررسی قرار می‌گیرد.

۱-۱- استرس اکسیداتیو

رادیکال‌های آزاد بطور مداوم در بدن، در نتیجه فرآیندهای طبیعی متابولیک و در تعادل با تحرکات محیطی تولید می‌شوند. استرس اکسیداتیو ناشی از عدم تعادل بین سیستم‌های تولیدکننده و به دام اندازنده رادیکال آزاد بوده که با افزایش تولید رادیکال آزاد یا کاهش فعالیت سیستم دفاع آنتی اکسیدانی و یا هر دو همراه می‌باشد. سیستم دفاع آنتی اکسیدانی به دودسته تقسیم بندی می‌شوند: ۱- آنتی اکسیدان‌های آنزیمی ۲- آنتی اکسیدان‌های غیر آنزیمی. دفاع آنتی اکسیدانی غیر آنزیمی، شامل ملکول‌های کوچک نظیر ویتامین E، اسکوربات و گلوتاتیون بوده و دفاع آنتی اکسیدان آنزیمی سلول مشتمل بر سوپراکسید دسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) گلوتاتیون ردوکتاز (GR) است.

استرس اکسیداتیو در محیط سلولی منجر به تولید لیپید پراکسیدهای ناپایدار و واکنشگر می‌شود. تجزیه پراکسیدهای ناپایدار و مشتق شده از اسیدهای چرب غیر اشباع، منجر به

تشکیل مالون دی آلدئید (MDA) شده که اندازگیری آن یک روش نامناسب برای غربالگری وردیابی پراکسیداسیون لیپیدی می باشد (۱۳۷).

۱-۱-۱- حفظ وضعیت احیاء

۱-۱-۱-۱- مقابله با استرس اکسیداتیو

اصلی ترین وظیفه ی هموگلوبین حمل اکسیژن از ریه به بافت هامی باشد. اتصال ساده O_2 به آهن (Fe^{+2}) هم همیشه کامل نیست. بعضی اوقات O_2 آهن فرودرهم رابه آهن فریک (Fe^{+3}) اکسید می کند و سبب تولید متهمو گلوبین خنثی می شود. در مقابل O_2 می تواند یک الکترون گرفته و تبدیل به اکسیدان قوی سوپراکسید (O_2^-) شود. RBC با این محصولات خطرناک توسط سیستم های آنزیمی احیاء کننده خود مقابله می کند.

a) متهموگلوبین ردوکتاز: احیاء مجدد هم فریک Fe^{+3} به هم فرو (Fe^{+2}) فعال توسط آنزیم سیتوکروم b5- ردوکتاز صورت می گیرد. سیتوکروم b5 یک پروتئین حاوی هم است و یک دهنده سریع الکترون به هم فریک متهموگلوبین است. سیتوکروم b5 سپس توسط NADH حاصل از مسیر گلیکولیز مجدد احیاء می گردد.

