

**The Scientific
Bulletin of
Research center
for Evidence
Based
Medicine**

4th issue – August 2021

میدانید سالانه چند نفر در لیست انتظار پیوند فوت میکنند؟ روز جهانی پیوند اعضا (organ donation) به مناسبت همین رخداد هر ساله در ماه آگوست برای افزایش آگاهی مردم گرامی داشته میشود. تقریباً 70 سال پیش بود که اولین زرمه‌های پیوند عضو در جهان پیچید؛ پیوند اعضا روش جدید در علم طب بود که بسیاری از بیماری‌هایی که در مراحل آخر خود به هیچگونه درمانی جواب نمی‌دهند تبدیل به روزنه امیدی برای بیمارانی می‌شود که با حسرت در لیست انتظار پیوند اعضا نشسته‌اند.

این روش نوین با دلسوزی‌های بسیار، از خودگذشتگی‌ها و تحقیقات فراوان بنیان نهاده شد روشی نوین که از بدو تولد خود جان میلیون‌ها نفر را نجات داده است. بولتن حاضر به مناسبت این روز از مقاله‌های مربوط به اهدای عضو تولید شده است.

گردآوری و تدوین

دانشجویان پزشکی:

وحید اصغرزاده، آوین خالیچی، ایلقار امجدی، مهسا محمدزاده، ریحانه حاج‌ابراهیمی، آرینا انصاری، یلدا طاعتی، سارا پولادی، مریم جولایی، کمیل آقازاده، رزین خالیچی، نادیا کبیرصابر، انیس ثانی، سپیده کیانی‌نسب، مریم ترقی - خواه، رسا بهشتی، صبا دهقان‌زاده، علی ادبی

دانشجویان داروسازی:

امید گنجی، هانیه مظفری، نگار عابدی، یاسمن علیاپور

دانشجویان دندانپزشکی:

علی جدیری، مهسا زهدی، شیما اسلامی، بهار حبیبی، بیتا عزیزی، سارا قدکساز، مینا زهرابی

راه‌های ارتباط با ما

تلگرام:

<https://t.me/ISCEBM>

اینستاگرام:

@iscebm_tabriz

ایمیل:

Info@yeps.ir



Research center for
Evidence Based
Medicine



Tabriz University of
Medical Sciences



THE JOANNA
BRIGGS INSTITUTE

Iranian EBM
Centre

A JBI Centre of Excellence

Content

Organ donation day

- 1** HIV and organ transplantation
Ingi Lee and Emily Blumberg 2021
- 2** Interventions aimed at healthcare professionals to increase the number of organ donors: a systematic review
Marloes Witjes, Nichon E. Jansen F. Abdo 2019
- 3** Xenotransplantation in China: Present status
Yi Wang 2019
- 4** Pregnancy outcome and ultraviolet radiation ; A systematic review
Megaw L et al 2017
- 5** Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Metaanalysis and systematic review; Silvi Shah 2019
- 6** 3D tissue engineering, an emerging technique for pharmaceutical research
Gregory Jensen, Christian Morrill, Yu Huang 2018
- 7** Organ-on-a-chip: A new paradigm for drug development
Chao Ma, Yansong Peng, Hongtong Li, Weiqiang Chen 2021
- 8** Stem Cell Transplantation for Pulpal Regeneration: A Systematic Review
K. M. Fawzy El-Sayed, K. Jakusz, A. Jochens, C. Dörfer, and F. Schwendicke 2015
- 9** Clinical periodontal and dental findings in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis
Fawzy El-Sayed KM, Jakusz K, Jochens A, Dörfer C, Schwendicke 2015
- 10** Is dental caries associated with liver transplantation? A systematic review and meta-analysis
Oliveira CS, Galdino TM, Limeira FIR, Moreira AN, de Magalhães CS 2021

Methodology with EBM

همچنین بیماران HIV مثبت دریافت کننده‌ی پیوند قلب دارای میزان بقای یک ساله‌ی 90% میزان بقای سه ساله‌ی 64% و میزان بقای ۵ ساله‌ی 64% بودند. پیوند عضو بین دو فرد با HIV مثبت

اولین عمل پیوند عضو بین دهنده‌ی HIV مثبت و گیرنده‌ی HIV مثبت در کشور آفریقای جنوبی انجام شد. پس از موفقیت این عمل، این پیوند در کشورهای دیگر نیز انجام شد.

در ایالات متحده طبق قانونی که در سال ۱۹۹۸ تصویب شده بود افراد HIV مثبت از دادن پیوند عضو منع شده بودند اما در طی مطالعات و پیوندهای موفق اخیر، قانونی تحت عنوان HOPE در سال ۲۰۱۳ نوشته شد که طبق آن افراد HIV مثبت می‌توانند دهنده عضو به افراد HIV مثبت باشند.

پیوند عضو بین دهنده‌ی HIV مثبت و گیرنده‌ی HIV منفی

در سال 2017 در کشور آفریقای جنوبی گروهی موفق به انجام پیوند موفقیت آمیز کبد بین مادر HIV مثبت و فرزند HIV منفی (مبتلا به end stage liver disease) شدند که گیرنده‌ی عضو تحت درمان ART قرار گرفت. تست‌های گرفته شده نشان دهنده‌ی وجود آنتی بادی ضد HIV تا روز ۴۳ام بود که در روز ۳۷۹ام تیتراژ آنتی بادی‌ها در خون غیر قابل شناسایی شد. (با اینکه کودک تست PCR منفی برای HIV داشت اما مشخص نیست که عفونت دائمی این ویروس را دارد یا خیر).

بیماران با HIV مثبت پیشتر نمی‌توانستند گیرنده یا دهنده‌ی پیوند باشند زیرا استفاده از داروهای سرکوبگر ایمنی در این افراد می‌توانست موجب پیشرفت بیماری آن‌ها شود. اما ظهور داروهای ضد رتروویروسی در سال ۱۹۹۶ و افزایش امید به زندگی در بیماران HIV مثبت، باعث ارزیابی مجدد امکان پیوند عضو در این افراد شد و در طی دهه‌ی قبلی پیوند کبد و کلیه از دهندگان HIV مثبت امکان پذیر شده است.

موانع پیوند عضو در بیماران HIV مثبت

شواهد موجود تایید می‌کند که این بیماران پس از انجام عمل پیوند وضعیت خوبی دارند. در تحقیقی که شامل ۱۲۰ پیوند کلیه از دهندگان با HIV مثبت بود نشان داده شد که بقای یک ساله‌ی عضو پیوندی و فرد گیرنده 100%، بقای سه ساله‌ی فرد گیرنده 100% و بقای ۳ ساله‌ی عضو پیوند شده، 96% است.

اما، بیماران HIV مثبت همچنان با موانعی برای پیوند مواجه هستند. مطالعه‌ی نشان داد که بیماران HIV مثبت احتمال کمتری دارند تا اسمشان در لیست پیوند اعضا ثبت شود این در حالیست که بیماران HCV مثبت احتمال تقریباً یکسانی با افراد دیگر، برای دریافت عضو دارند.

پیوند اعضای ارگان‌های داخل سینه در بیماران HIV مثبت

طی یک مطالعه‌ی چند مرکزی ۲۹ بیمار HIV مثبت که بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۶ پیوند عضو ارگان داخل سینه‌ی شده بودند بررسی شدند. بیماران HIV مثبت گیرنده‌ی پیوند ریه، دارای میزان بقای یک ساله 86%، میزان بقای ۳ ساله 80% و میزان بقای ۵ ساله 75% بودند.

می‌توانست اطلاعات خاص‌تری را در مورد سنخیت و تناسب اهدای عضو و تقریب زمان تدارکات مربوط به اهدای عضو فراهم کند.

اخیراً، مقالات بیشتری، از جمله مطالعاتی که در این بررسی سیستماتیک گنجانده نشده‌اند، در مورد این موضوع منتشر شده‌اند. مقاله اخیر مارتینز-سوبا و همکاران، تجربه خود را با مراقبت متمرکز برای تسهیل پروتکل اهدای عضو (ICOD) شرح داده‌است.

آن‌ها بیمارانی را که دچار آسیب مغزی مخربی بودند و خانواده‌های آن‌ها را که برای بحث در مورد احتمال ICOD آمادگی نشان داده‌بودند، بررسی کردند. نتایج نشان داد که ICOD به خوبی توسط خانواده‌ها پذیرفته شد و ICOD به ۳۳٪ از اهداکنندگان واقعی کمک کرد. مقاله اخیر دیگری که توسط ویتجن و همکاران ارائه شده‌است، تجربه آن‌ها را با پیاده‌سازی یک رویکرد چندرشته‌ای در ED توصیف می‌کند. آن‌ها توصیف می‌کنند که اهدای عضو بیمارانی با آسیب مغزی کشنده از مرکز اورژانس، بخش مهمی (۲۹٪) از کل اهدای عضو است. اگرچه اجرای چنین مداخله‌ای به دلیل رویکرد چندرشته‌ای آن ساده نیست، اما می‌تواند منجر به بهبود آگاهی در مورد اهدای عضو و شناسایی بهتر اهداکننده در ED شود.

اختلاف فاحش بین تعداد افراد درخواست‌کننده عضو و اعضای اهدا شده؛ معضل بهداشت جهانی می‌باشد. برای اصلاح این مسئله راه‌های زیادی پیشنهاد شده‌است که می‌توان به کمپین‌های آگاهی‌بخشی و افزایش ذخایر اعضا از طریق بسط و ساده‌سازی معیارهای پزشکی اشاره کرد. همچنین مطالعات زیادی در مورد بهبود روند اهدا در بیمارستان منتشر شده‌است.

فرایند اهدای عضو با شناسایی اهداکننده احتمالی اعضای بدن آغاز می‌شود. متعاقباً، اهداکننده بالقوه عضو باید به بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) و در صورت عدم پذیرش به سازمان تدارکات اعضای بدن ارجاع داده‌شود.

هدف از این مطالعه مشخص کردن مداخلات موثر در متخصصان مراقبت‌های بهداشتی و افزایش تعداد اهداکنندگان بدن بود.

از ۱۸۸۵۴ داده ثبت‌شده در پایگاه داده‌ها، در این مقاله ۲۲ پژوهش ذکر شده‌است که از آن‌ها ۱۴ مورد، اثر آماری معنی‌دار میان میزان شناسایی، میزان رضایت خانواده و یا میزان اهدا را نشان دادند. مداخلات، با اثرات آماری قابل توجه، در سه دسته یافت شدند: شناسایی و ارجاع، آموزش و حمایت بیشتر از بستگان، که برخی مداخلات در دو گروه متمرکز بود. با این حال، نتایجی که ما یافتیم مبتنی بر مطالعاتی با کیفیت روش‌شناختی نسبتاً پایین بودند

طبق یکی از مقالات بررسی شده رضایت بستگان تحت مشاوره با بیمارانی مرده بیشترین و رضایت بستگان بدون مشاوره با بیمارانی مرده کمترین مقدار است. علاوه بر این، در یک مطالعه گسترده در سراسر کشور از جمله ۱۳۲۲ درخواست اهدای عضو، اخیراً نشان داده شده‌است که هنگامی که پزشک درخواست‌کننده قبل از درخواست اهدای عضو با OPO تماس می‌گیرد و در مورد آن بحث می‌کند، منجر به نرخ رضایت بالاتری می‌شود. این امر احتمالاً به این دلیل بود که تماس بین پزشک درخواست‌کننده منجر به وضوح بیشتر در مکالمات با خانواده شد، زیرا پزشک درخواست‌کننده

جایگزینی برای پوست انسان استفاده می‌شود. تحقیقات Liangxuelai به روشنی نشان داد که خوک‌های hCTLA4Ig-transgenic تکثیر لنفوسیت‌های انسان را سرکوب می‌کنند. همچنین در پیوند پوست خوک به موش، زونگرفت تهیه شده از خوک hCTLA4Ig، به طور قابل توجهی طول عمر بیشتری نسبت به نوع گرفته شده از خوک وحشی نشان داد.

دکتر Wei Wang از مجموعه تحقیقاتی هونان به مدت 5 سال بر روی پیوند سلول‌های تولیدکننده هورمون‌های پانکراس از خوک به بیماران دیابتی کار کرد. در این نوع از عمل پیوند، neonatal porcine islet cell clusters مورد استفاده قرار گرفتند. در نتیجه واکنش التهابی فوری پس از پیوند سرکوب شد. همچنین NPICC در سلول‌های اندوتلیال کشت داده شد تا میزان آپیتوز کاهش یابد. علاوه بر این یک بافت ترکیب شده از NPICC و آگروزم مزانشیمال گرفته شده از سلول بنیادی انسانی ایجاد شد تا مقاومت به هایپوکسی افزایش یابد.

Ai Xin Tong یک قرنیه (استرومای فاقد سلول قرنیه خوک) مهندسی ژنتیکی شده است که توسط دانشمندان چینی تولید شده است. این قرنیه مهندسی شده اولین قرنیه‌ای است که در جهان مراحل کارآزمایی بالینی را تکمیل کرده و به عنوان نقطه عطفی در چشم‌پزشکی محسوب می‌شود. پیوند Ai Xin Tong می‌تواند حل‌کننده مشکل کمبود قرنیه در چین و امید برای بیماران در انتظار پیوند باشد.

Yifan Dai و همکارانش عمل جایگزینی دریچه‌های قلب را به کمک دریچه‌های قلبی پروستتیک گرفته شده از خوک‌های GGTA1 و TKO انجام دادند. نتایج، نشان‌دهنده اتصال بسیار کم IgM/IgG انسان به پری‌کاردیوم بود. همچنین بر اساس ساختار کلاژنی و ویژگی‌های فیزیکی پری‌کاردیوم خوک، حذف سه زنونتی‌ژن به کمک دستکاری ژنتیکی، تاثیر قابل توجهی بر روی ویژگی‌های فیزیکی پری‌کاردیوم خوک ندارد.

کمبود عضو اهدایی یکی از مهم‌ترین مشکلات در زمینه پیوند عضو، در سراسر دنیا است. در ژانویه سال 2015 دولت چین خرید و فروش غیرقانونی اعضای بدن را ممنوع کرد که این موضوع موجب بحرانی‌تر شدن وضعیت کمبود عضو شد. مهم‌ترین و کاربردی‌ترین روش حل این مشکل Xenotransplantation می‌باشد. اعضای بدن خوک‌های اصلاح ژنتیکی شده، یکی از کاندیداهای مهم برای این منظور است.

در حال حاضر دو مشکل اصلی در Xenotransplantation شامل رد پیوند و (PERV) porcine endogenous retrovirus می‌باشد. به منظور حل این مشکلات دانشمندان چینی به پرورش خوک‌های GTKO و PERV-free روی آوردند.

زونوترنسپلنتیشن خوک به پستاندار غیرانسان در چین

دکتر Kefengdou، اولین پزشک و جراح چینی بود که عمل پیوند کبد و کلیه از خوک به پستاندار غیرانسان را انجام داد. این پزشک و همکاران او در مجموع 10 پیوند کبد و یک پیوند کلیه را به انجام رساندند. ارگان‌های پیوندی از خوک‌های GTKO، به نوعی ماکاک تبتی با فیزیولوژی مشابه به انسان منتقل شد. کبد پیوندی عملکرد مناسبی از نظر ترشح صفرا داشته و به مدت دو هفته زنده ماند. این موضوع موفقیت بزرگی محسوب می‌شد.

Zhiqiang Pan و همکارانش پیوند قرنیه خوک GTKO و خوک وحشی را به میمون رزوس انجام دادند. در کمال تعجب در مدت بقای این دو پیوند تفاوت قابل توجهی وجود نداشت. این تحقیق نشان‌دهنده این بود که انتقال PERV از خوک به میمون رزوس صورت نمی‌گیرد. در تمامی دریافت‌کنندگان این زونگرفت تشکیل نوعی غشای retrocorneal به همراه اینفیلتراسیون CD3+ T cells در استرومای قرنیه مشاهده شد. همچنین افزایش بیان IL-6 شش ماه پس از عمل پیوند نیز دیده شد.

زونوترنسپلنتاسیون بالینی در چین

در اقدامات بالینی مربوط به درمان زخم، پوست خوک غالباً به عنوان

اهداف این نوشتار، برجسته کردن برخی از مسائل اخلاقی بالینی، تبیین سیاست‌های بهداشتی، غلبه بر موانع جهت ایجاد همکاری بین تیم متخصصین برای کسب اعتماد والدین و مطرح کردن موضوع اهدا با آنها می‌باشد. نقش اخلاق در همه جنبه‌های پزشکی، به ویژه بر سلامت و رفاه زنان باردار فعلی و باروری آنان در آینده هم‌چنین سلامت نوزادان بسیار مهم است.

پیوند اعضا روشی برای مدیریت نارسایی اندام در مراحل پایانی (end-organ) می‌باشد. در حال حاضر تقریباً ۷۰۰ کودک از بدو تولد تا ۵ سالگی منتظر عضو پیوندی هستند تا شانس خود را برای بقا افزایش دهند. به‌ویژه نوزادان به دلیل محدودیت اندازه اندام و عدم دسترسی به اندام اهدایی در معرض خطر بالاتری از مرگومیر قرار دارند.

اهدای عضو در نوزادان زیر یک سال با وزن بیش از حداقل وزن مجاز و تشخیص نهایی مرگ با قطع گردش خون (Donation After Circulatory determination of Death یا مرگ مغزی (Donation after Neurologic determination of death) امکان پذیر است. که این علائم شامل آنسفال، یا DCDD یا DND پیش بینی شده از قبل تولد، بیماری قلبی مادرزادی، مشکلات متابولیسم مادرزادی، نارسایی تنفسی و DCDD غیر منتظره یا DND ناشی از تصادف آسیب زا هستند.

تحقیقات بیشتری برای بررسی جزئیات اهدای موفق و ناموفق و به اشتراک گذاشتن بهترین شیوه‌ها در اهدای زود هنگام به منظور تجزیه و تحلیل و امکان‌سنجی ارزیابی تقاضای والدین باید صورت پذیرد.

عدم رضایت در اهدا مسائل اخلاقی پدید می‌آورد که پیامدهای منفی برای احساس و روان خانواده‌ی اهداکنندگان ایجاد می‌کند. مثلاً: والدین نوزادان فوت‌شده به دنبال زمانی برای آرامش و سوگواری و بهبودی خود از افسردگی هم‌زمان با تغییرات بیولوژیکی و آناتومیکی هستند که همین امر باعث تاخیر در شروع اقدامات اهدا می‌شود.

تشخیص مرگ مغزی در نوزادان نیازمند آزمایش‌های بیشتر و دوره مشاهده طولانی مدت برای تأیید برگشت ناپذیری است چرا که برخی از عملکردهای ساقه مغز پس از خون ریزی قابل ملاحظه هم وجود دارند هم‌چنین، انعطاف پذیری بیشتر در مغز نوزادان و عدم وجود معیارهای بالینی دقیق برای مرگ مغزی نیز از دلایل دیگر مشکل بودن این تشخیص در نوزادان است. به همین دلایل، اغلب اهدای عضو پس از تعیین (DCDD) در نظر گرفته می‌شود.

تعداد کمی از نوزادان از نظر معیارهای وزن (۲.۷ تا ۳.۱ کیلوگرم)، اندازه اندام و تشخیص بیماری واجد شرایط اهدا هستند. موانع عملی موجود و نتایج محدود منتشر شده و تردید امکان استفاده از اندام در پیوند، روند دریافت رضایت آگاهانه از والدین را دشوارتر می‌کند. چنین تصمیماتی بستگی به حساسیت‌های والدین و جامعه بر منافع اهدا کننده، امکان بقای دریافت کننده، جلوگیری از تخریب اعضا و کمک‌های مالی برای افراد لیست انتظار دارد.

علاوه بر این پیامدهای ذکر شده بر اساس ارتباط با فاصله زمانی بین پیوند و حاملگی و سن مادر طبقه بندی شدند که نتایج آن به شرح زیر است:

سن مادر				فاصله زمانی			
35 به بالا	30-34	25-29	زیر 25	بیشتر از 3 سال	2 تا 3 سال	کمتر از 2 سال	
پیامدهای بارداری							
	73.9%	75.8%	75.8%	75.4%	68.3%	73.8%	تولد زنده
	11.0%	11.3%	14.0%	10.2%	16.1%	10.7%	سقط جنین خودخواسته
	18.2%	13.3%	16.0%	19.8%	14.0%	10.3%	سقط جنین خودبه‌خودی
	9.1%	3.6%	5.3%	2.9%	3.7%	5.1%	مرده زایی
	63.6%	68.3%	48.0%	64.5%	72.7%	41.8%	سزارین
پیامدهای مادری							
	27.3%	26.5%	13.7%	17.1%	22.8%	24.3%	پره اکلامپسی
		23.4%	25.2%	16.5%	23.0%	30.8%	پرفشاری خون ناشی از بارداری
		7.0%	5.8%		7.2%	8.8%	دیابت بارداری
پیامدهای جنینی							
	47.4%	46.4%		45.4%	41.6%	41.9%	نوزاد زودرس
		3.0%	5.4%		3.7%	9.3%	مرگ نوزاد
	34.6	35.5	35.5	34.9	34.5	36.1	سن بارداری (هفته)
	2456.9	2607.7	2460.0	2460.79	2533.21	2349.00	وزن تولد (گرم)
پیامدهای پیوندی							
	5.8%	3.3%	3.8%	3.0%	5.1%	8.1%	رد پیوند
	27.3%	10.4%	12.1%		6.3%	14.6%	نارسایی پیوند

*خانه های طوسی بیانگر عدم وجود داده است.

به طور کلی نتایج و آمار به دست آمده نشان می دهد که اکثریت گیرندگان پیوند می توانند بارداری سالم و بدون عوارضی را تجربه کنند اما با این حال بروز پیامدهای نامبرده به ویژه وزن پایین در هنگام تولد و زودرسی در میان این افراد شایع است.

به طور کلی باروری در زنان مبتلا به مرحله آخر بیماری کلیوی پس از پیوند کلیه بهبود می یابد. با این حال ، بارداری در فرد گیرنده پیوند کلیه همچنان به دلیل خطر عوارض جانبی برای مادر مانند پره اکلامپسی و فشار خون بالا و خطر پیامدهای نامطلوب برای جنین مانند زایمان زودرس ، وزن کم هنگام تولد و کوتاهی مدت زمانی که جنین در رحم سپری کرده همچنان چالش برانگیز است. در این مطالعه ۶۷۱۲ حاملگی در ۴۱۷۴ گیرنده پیوند کلیه از نظر پیامدهای بارداری بررسی شدند. میانگین سن مادران 29.6 ± 2.4 سال و میانگین فاصله بین پیوند کلیه و حاملگی ۳.۷ سال بود. نتایج در سه زیرگروه پیامدهای بارداری، مادری و جنینی از نظر آماری بررسی شدند که در جداول زیر شرح داده شده است:

پیامدهای بارداری	پیامدهای مادری	پیامدهای جنینی
تولد زنده	72.9%	43.1%
سقط جنین خودبه‌خودی	15.4%	3.8%
سقط جنین خودخواسته	12.4%	34.9 هفته
مرده زایی	5.1%	2470
حاملگی خارج رحمی	2.4%	

همچنین جوامع آماری مختلفی از گیرندگان پیوند از نظر پیامدهای پیوندی در دوران بارداری و پس از زایمان بررسی شدند.

1. میزان رد پیوند در دوران بارداری در میان 842 گیرنده؛ 9.4٪ برآورد شد. آسیا در بین سایر قاره ها بیشترین سهم را از این آمار داشت.
2. میزان نارسایی پیوند دو سال پس از زایمان در میان 489 گیرنده؛ 9.2٪ برآورد شد. همچنین افزایش قابل توجه میزان کراتینین خون (نشانه اختلال عملکرد کلیه) بعد از بارداری نسبت به قبل آن گزارش شده است.

در تکنیک کاشت سه بعدی سلول، شباهت بیشتری بین محیط کشت آزمایشگاهی و بدن انسان وجود دارد. بنابراین استفاده از محیط کشت سه بعدی برای انتقال دارویی به مراتب کاربردی تر و راحت تر می باشد. مزیت استفاده از مهندسی بافت سه بعدی در غربالگری های دارویی توانایی آن در اختصاصی کردن محیط کشت با استفاده از اصلاح شیمیایی در داربست سلولی می باشد.

به طور خلاصه تر مدل های مهندسی بافت سه بعدی و کاربرد آنها در زمینه علم داروسازی درمان مشکلات و بیماری های عصبی را بهبود بخشیده است. استفاده از مدل های سه بعدی در غربالگری دارو و ابزارهای دارورسانی دریچه های جدیدی بر روی درمان های جدید و بهتر می گشاید که در بهبود کیفیت زندگی افراد دچار این بیماری ها موثر است.

برای درمان این بیماری ها نیاز به تلاش های بیشتری است اما کاربرد مدل های مهندسی بافت می تواند تاثیر زیادی در پر کردن فاصله ی بین درمان این بیماری و تلاش برای مدیریت علائم موجود در افراد درگیر این بیماری داشته باشد.

بیماری هایی که اعصاب را تحت تأثیر قرار می دهند و اختلالات مغزی برخی از اهداف مطالعات دارویی محسوب می شوند. با توجه به افزایش بیماری هایی مثل آلزایمر و پارکینسون، تمرکز محققان بر روی بهبود روش های درمانی فعلی و یافتن درمان های جدید این بیماری ها است. به نظر می رسد واکنش های التهابی نقش اصلی را در پیشرفت این بیماری ها ایفا می کنند. در این یادداشت، پیشرفت های اخیر علم داروسازی در استفاده از مدل مهندسی بافت و مقلد سه بعدی بافت مرور خواهد شد .

مهندسی بافت از ابتدا نویدبخش بهبود در روش های دارورسانی، عملکرد دارو و کشف دارو در تحقیقات دارویی در تضعیف واکنش التهابی سیستم عصبی مرکزی بوده است. مهندسی بافت در واقع کاربرد اصول مهندسی در درمان یا جایگزینی بافت ها و ارگان های آسیب دیده می باشد. مزیت این روش اختصاصی کردن محیط میکروبی است که سلول ها در آن کشت می شوند.

اما یک جایگزین جدید برای تکنیک کاشت، استفاده از روش سلول زدایی برای به دست آوردن مواد ماتریکس سه بعدی است. در این روش از سلول های جدا شده از بافت و ارگان های بدن استفاده می شود تا محیط سه بعدی لازم برای سلول هایی که علامت های شیمیایی لازم برای رشد و نمو مناسب دارند، فراهم کند. از آنجایی که برخلاف سایر بافت های بدن، سلول های ایمنی اولیه ی مغز سلول های میکروگلیال هستند، مدل های مهندسی بافت قابل قبول برای مغز انسان به منظور بازتاب دقیق تر مسیرهای التهابی در مغز حاوی سلول های میکروگلیال است.

چالشی که شرکت های داروسازی با آن مواجه بودند از بین رفتن مواد مؤثره ی دارویی در انتقال از محیط آزمایشگاهی دوبعدی به محیط بدن انسان بود.

مثل روده که مربوط به جذب دارو، کبد که مربوط به متابولیسم دارو یا کلیه که مربوط به دفع دارو است. نوع دیگری از multi-organ chip ها هم وجود دارند که مربوط به چندین ارگان متفاوت هستند مثل چیپ قلب-کبد-پوست که برای بررسی اثرات حاد و مزمن ناشی از مصرف داروها بر قلب و کبد به طور همزمان است یا چیپ روده-کبد-پوست-کلیه که برای سنجش میزان سمیت سیستمیک دارو به کار می رود. تحقیقات اخیر منجر به ساخت body-on-a-chip یا human-on-a-chip شده است که می تواند جایگزین مناسبی برای مدل های حیوانی در زمینهی کشف داروها باشد.

از کاربردهای مهم تکنیک organ-on chips می توان به سرطان، اندازه گیری غلظت و فارماکوکینتیک داروها و نیکوتین در ترک اعتیاد، بررسی پاسخ های ایمنی ایجاد شده در مقابل داروها، نقل و انتقال دارو بین اندام ها، بررسی موانع فیزیولوژیک بدن و نحوهی عبور از آنها اشاره کرد.

مطالعات اخیر نشان می دهد که سلول های بنیادی با توان بالا که از خود بیمار گرفته شده (iPSCs) می توانند منبع غنی و نامحدودی از سلول برای تولید بافت یا ارگان مورد نظر برای بیمار باشند مزیت مهم این چیپ ها این است که می توانند به روش های قدیمی که یک نوع روش درمانی برای تمام بیماران در نظر گرفته می شد غلبه کنند و برای هر شخص روش درمانی اختصاصی ارائه دهند.

به طور کلی می توان گفت که با توجه به مسائل اخلاقی مربوط به حیوانات و تفاوت های فردی انسان ها، organ-on-a-chip ها می توانند جایگزین مناسبی برای مدل های حیوانی باشند اما این تکنیک همچنان با چالش های زیادی در صنعت داروسازی روبه روست که نیازمند مطالعات بیشتر است.

صنعت داروسازی همواره به دنبال راهی سریع و کارآمد برای کشف داروهای جدید بوده است. مدل های حیوانی تا به امروز بهترین استاندارد برای اعتبارسنجی داروها در آزمایشات pre clinical بوده اند اما دقت و تکرارپذیری نتایج آنها چندان رضایت بخش نبوده است که این امر ناشی از تفاوت های موجود بین انسان و حیوان است و باعث می شود حتی در زمانی که ارزیابی های pre clinical با مدل های حیوانی با موفقیت پیش می رود، در بالین با مشکلاتی از قبیل پاسخ ها و یا سمیت های غیرمنتظره روبه رو شویم.

پیشرفت های اخیر که در زمینهی "ریزسیالات" بر پایهی روش organ-on-a-chip صورت گرفته است باعث شده جایگزین خوبی برای مدل های حیوانی باشند. در این روش برخلاف مهندسی بافت، نیازی به تولید دوبارهی تمام بافت یا ارگان نیست. این ریزسیال از یک پلیمر طبیعی بر پایهی سیلیکون با نام polydimethylsiloxane (PDMS) ساخته شده است و پارامترهای مختلف مورد نیاز مثل سرعت جریان، فشار، سایتوکاین ها، اکسیژن و PH را همراه با شرایط کشت قابل کنترل فراهم می کند.

امروزه چیپ های زیادی که اختصاصی یک ارگان هستند تحت عنوان single-organ chips تولید شده اند مانند چیپ های کبد، کلیه، قلب، پانکراس، روده، سد خونی-مغزی، استخوان و مغز استخوان که برای بررسی میزان پیشرفت بیماری ها، بررسی عوارض جانبی داروها، شناسایی مکانیسم های بیولوژیک و ارزیابی کارایی داروها مورد استفاده قرار می گیرند. در کنار single-organ chip ها، multi-organ chip ها موجود هستند که یک یا تمام قسمت های مربوط به یک ارگان را در بر می گیرند

محدودیت‌های اخلاقی روی حیوانات انجام شده‌است.

به نظر می‌رسد پیوند سلول‌های بنیادی - پیش ساز باعث افزایش بازسازی کمپلکس پالپ - عاج در مدل‌های حیوانی در شرایط *in vivo* می‌شود. با این حال، این یافته‌ها بر اساس تعداد کمی از مطالعات، با مدل‌های بسیار انحرافی، مداخلات و کنترل‌های مختلف و خطر ذاتی بالا از سوگیری است. بنابراین، نتایج ما باید با احتیاط تفسیر شود.

مطالعات آینده باید از یک روش پذیرفته شده و استاندارد استفاده کنند و از مجموعه‌ای از نتایج استفاده کنند که بهترین بازسازی عملکردی بافت‌های پالپ را در انسان نشان می‌دهد. این نتایج باید به طور جامع، یعنی با استفاده از روش‌های غیر از بافت شناسی و با روش‌های قابل مقایسه و قابل تکرار برای ارزیابی بازسازی پالپ مورد ارزیابی قرار گیرد. سطح شواهد فعلی برای نتیجه‌گیری بیشتر کافی نیست.

درمان اندودنتیک متداول بر روی آماده‌سازی مکانیکی، ضد عفونی و اشباع سه بعدی فضای کانال ریشه با استفاده از مواد بدون هیچ گونه بازسازی پالپ بافت‌ها تمرکز *biocompatible* می‌کند. با توجه به تاثیر از دست دادن قدرت پالپ بر روی پیش آگهی دندان‌ها، ترمیم و یا بازسازی کمپلکس پالپ - عاج، همچنان هدف اصلی اندودنتیکس دندان است. پیشرفت‌های اخیر در مهندسی بافت، راه را برای درمان بیولوژیکی ترمیمی یا احیاکننده پالپ هموار کرده‌است. پیوند سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز برای بازسازی بافت با نتایج امیدوارکننده در زمینه‌های مختلف پزشکی، از جمله درمان بیماری‌های قلب و عروق و برای بازسازی پرپودنتال استفاده شده‌است.

به طور کلی، چنین درمان‌هایی با هدف تعدیل محیط داخلی برای القای بیشتر سلول‌های درون‌زا به منظور افزایش مهاجرت، تکثیر و تعهد سلول‌های بنیادی، پیش‌ساز درون‌زا و یا برون‌زا به سلول‌های متعهد مناسب، به نفع بیوسنتز اجزای ماتریکس خارج سلولی برای بازسازی بافت انجام می‌شود.

سلول‌های بنیادی پیش‌ساز اثرات خود را در سطوح متعددی از جمله *neovascularization*، تنظیم سیستم ایمنی و بازسازی بافت، با تکیه بر قدرت چندگانه و حساسیت آن‌ها نسبت به فعالیت پاراکرین موضعی اعمال می‌کنند. کمپلکس پالپ - عاج به صورت جنینی از *neural crest ectomesenchyme* منشاء می‌گیرد و از نظر فیزیولوژیکی و عملکردی یک واحد را تشکیل می‌دهد و عملکرد حیاتی را برای هموستاز دندان فراهم می‌کند.

در روش‌های ترمیمی - بازسازی، پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی سلول‌های پیش‌ساز به کانال‌های ریشه تحت درمان اندودنتیک جهت بازسازی مجتمع آسیب پالپ - عاج دندان آسیب‌دیده انجام شد. تاکنون بیشتر این تحقیقات به دلیل وجود شک و تردید در مورد ایمنی و اثربخشی چنین درمان‌هایی و همچنین

رعایت بهداشت دهان و دندان در افراد پیوندی بسیار پر اهمیت است چرا که سپسیس یکی از علل مهم مرگ‌ومیر در این افراد بوده و رابطه‌ی تنگاتنگی با بهداشت ضعیف دهان و دندان دارد.

با توجه به مصرف داروهای مهارکننده‌ی سیستم ایمنی، انتظار داریم متعاقباً کاهش پاسخ‌های ایمنی التهابات لثه‌ای کم‌تری داشته باشیم اما تحقیقات بسیاری التهابات لثه‌ای بالایی در افرادی با پیوند کبد گزارش کرده‌اند که احتمالاً ناشی از تجمع بالای پلاک به دلیل مهار سیستم ایمنی و بهداشت ضعیف دهانی و دندانی بوده‌است. علاوه بر این، خود داروهای مهارکننده سیستم ایمنی مانند سیکلوسپورین A (cyclosporine A) می‌توانند باعث افزایش حجم لثه شوند، البته این عارضه در داروی تاکرولیموس (tacrolimus) گزارش نشده است.

به طور کلی از مطالعات مختلف می‌توان دریافت که بیماران پیوندی کبد با مشکلات متعددی در بافت‌های پرودنتال مواجه هستند و در این زمینه به مطالعات گسترده کوهورت با معیارهای سنجشی یکسان برای ارزیابی ریسک نیازمند هستیم.

شایع‌ترین بیماری‌های کبدی عبارتند از هپاتیت B، C، کبد چرب و سرطان کبد. هپاتیت و سو مصرف دراز مدت الکل از اصلی‌ترین عوامل سیروز کبدی به حساب می‌آیند که در آن کبد به آرامی و به صورت غیرقابل برگشت آسیب دیده و عملکرد خود را از دست می‌دهد. برای بیمارانی که مشکل مزمن کبدی دارند، پیوند کبد تنها راه حل زنده ماندن محسوب می‌شود.

تحقیقات بسیاری در رابطه با اثر پیوند کبد بر سلامت دندان، لثه و سایر بافت‌ها صورت گرفته است. مطالعات نشان می‌دهند که آمار پوسیدگی در بیماران دریافت‌کننده پیوند کبد (Post LTX) بیشتر است. درحالی که برخی مطالعات از تفاوت اندک DMFTs در بیماران Post LTX & Pre LTX حکایت دارند. آخرین تحقیقات حاکی از آن است که دریافت‌کنندگان پیوند کبد مراقبت‌های دندانی بیشتری را دریافت می‌کنند.

ناهنجاری‌های ادونتوزنیک مانند هیپوپلازی مینای دندان، از دست دادن شفافیت و سبز شدن دندان‌ها در بزرگسالان دریافت‌کننده پیوند کبد مشاهده شده است که ممکن است به دلیل افزایش بیلی‌روبین در طولانی مدت، بیماری مزمن کبدی قبل دریافت پیوند رخ داده باشد. تغییرات محیطی که پس از پیوند صورت می‌پذیرند، ممکن است ساختار مینای دندان را تغییر دهند و دندان نسبت به حملات شیمیایی و فیزیکی حساس‌تر شود که پیشرفت سریع‌تر پوسیدگی دندان را به دنبال خواهد داشت.

التهاب بافت‌های پرودنتال به عنوان یک بیماری مولتی فاکتوریال مطرح است و علاوه بر تجمع باکتریایی که اتیولوژی اصلی به حساب می‌آید، قدرت دفاعی بدن و میزان آمادگی سیستم ایمنی در کنار بهداشت دهان و دندان نقش‌های کلیدی در مبتلایان به این بیماری التهابی ایفا می‌کنند.

طبق آماری که از مراکز انتقال پیوند ارگان‌ها در کشور آمریکا گرفته شده، ۳۸ درصد از بیماران در انتظار پیوند به علت عفونت‌های دندانی، عمل کنسل شده یا به تعویق افتاده دارند و ۲۷ درصد از افرادی که پیوند کبد داشتند به سپسیس که از کمپلیکاسیون‌های شایع عمل دریافت عضو است، دچار شدند.

با وجود محدودیت‌های این مرور سیستماتیک و متآنالیز، نتیجه‌گیری می‌شود که هیچ تفاوتی در میانگین تعداد دندان‌های پوسیده در افراد در مرحله قبل از پیوند کبدی با افراد سالم وجود ندارد. با این حال شیوع پوسیدگی در افراد قبل و بعد از پیوند کبد زیاد است. یافته‌ها بر ضرورت درمان و رعایت بهداشت دهان و دندان در مراحل قبل و بعد از LTx تأکید می‌کنند.

میزان پوسیدگی‌های دندانی تحت تاثیر عوامل مختلفی مثل رفتار، بیوفیلم دندان، میزان تحصیلات، رژیم غذایی و میدان قند دریافتی می‌باشد.

پیوند کبد روشی درمانی برای افرادی است که قابلیت ترمیم کبد ندارند مثل افرادی که دچار کبد چرب غیر الکلی، انواع سیروزها و هیپاتیت‌ها می‌باشند. افراد دارای سیروز و یا هیپاتیت مزمن می‌توانند با احتمال بیشتری دچار خشکی دهان شوند که از عوامل مستعد کننده پوسیدگی است. با توجه به اهمیت آبسه‌های پری اپیکال به عنوان یک منبع احتمالی برای گسترش عفونت، یک مطالعه نشان می‌دهد که 41.6 درصد از افراد پیوندی، قبل از پیوند کبد آبسه‌های حاد و مزمن داشتند و به این دلیل، توجه به توسعه احتمالی عفونت دهان در این افراد توصیه می‌شود.

بعد از انجام عمل پیوند، برای کاهش دادن ریسک پس‌زده شدن پیوند، بیمار در دوره‌هایی داروهای ایمنوساپرسانت مثل سیکلوسپورین دریافت می‌کند و این به مرور زمان ایمنی بدن را کاهش می‌دهد. دوره‌های دریافت داروهای ایمنوساپرسانت به مرور زمان باعث کاهش میزان بزاق و کاهش میزان پروتئین‌های بزاقی و کمتر شدن قدرت بافرینگ می‌شود؛ همه این موارد احتمال پوسیدگی مخصوصاً در مارجین سرویکال دندان را افزایش می‌دهد. در این مطالعه پوسیدگی‌های دندانی با شاخص‌های DMFS، dmft، DMFT و dmfs برای هر دو قبل و پس از LTx (پیوند کبد) در مقایسه با گروهی از افراد سالم بررسی شد و نتیجه‌گیری شد که این ارقام در افراد پیوند کبدی به طور میانگین بیشتر است.

چرخه EBM

برای استفاده از بهترین شواهد موجود برای ارائه خدمت به بیماران، لازم است که از یک رویکرد نظاممند بهره بگیریم.

سری اقدامات زیر با عنوان شناخته شده چرخه شواهد می تواند در این مورد کمک کننده باشد.

1) کلینیسین باید بتواند یک ارزیابی دقیق (ASSESS) از بیمار و مشکلش داشته باشد

این ارزیابی دقیق میتواند شامل تشخیص افتراقی، انتخاب درمان یا نوع پیش آگهی بیماری باشد.

2) کلینیسین باید بتواند یک سوال (ASK) بالینی واضح و قابل پاسخ گویی از این مشکل، طرح نماید.

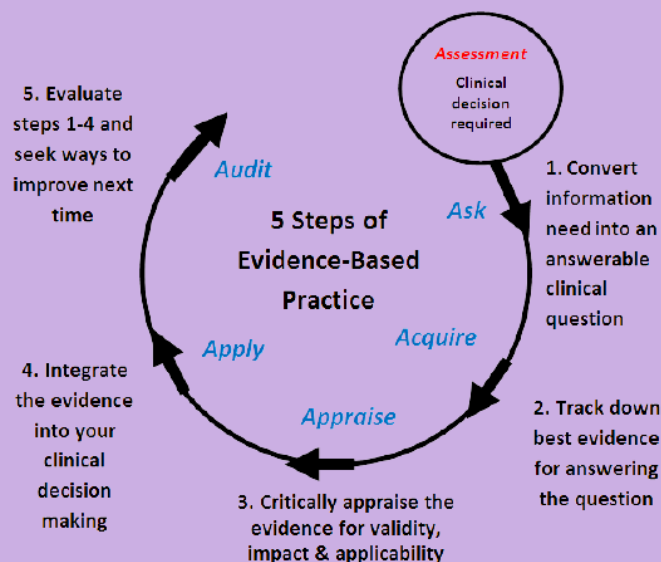
3) باید بتواند شواهد مناسب و کافی را از منبع قابل اعتماد به دست آورد (ACQUIRE).

منابع مناسب احتمالی در این مورد، مقالات اورجینال، مرورهای نظاممند و چکیده ژورنال های مبتنی بر شواهد، کتاب های مرجع و... هستند.

4) کلینیسین با در اختیار داشتن یک منبع مناسب، باید توانایی ارزیابی کردن (APPRAISE) شواهد به دست آمده را داشته باشد. تا بتواند ارزش و روایی و قابل اعتماد بودن شواهد به دست آمده را بررسی کند.

5) در نهایت امر باید بررسی شود که آیا امکان به کار بستن شواهد به دست آمده (APPLY) در بیمار علی الخصوص با توجه به ارزش های فردی خاص خود بیمار امکان پذیر است یا خیر؟

شواهد هرگز به تنهایی برای تصمیم گیری بالینی کافی نخواهند بود بلکه باید در بستری از ارزش های بیمار به این شواهد به دست آمده بها داده شود.



References

- 1 HIV and organ transplantation. Lee I, Blumberg E. Curr Opin Organ Transplant. 2020 Aug;25(4):371-376. doi: 10.1097/MOT.0000000000000792.
- 2 Witjes, Marloes & Jansen, Nichon & Hoeven, Johannes & Abdo, Wilson. (2019). Interventions aimed at healthcare professionals to increase the number of organ donors: A systematic review. Critical Care. 23. 10.1186/s13054-019-2509-3.
- 3 Xenotransplantation in China: Present status. Wang Y, Lei T, Wei L, Du S, Girani L, Deng S. Xenotransplantation. 2019 Jan;26(1):e12490. doi: 10.1111/xen.12490. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30740782
- 4 Pregnancy outcome and ultraviolet radiation; A systematic review. Megaw L, Clemens T, Dibben C, Weller R, Stock S. Environ Res. 2017 May;155:335-343. doi: 10.1016/j.envres.2017.02.026. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28264782
- 5 Shah, Silvi & Venkatesan, Renganathan & Gupta, Ayank & Sanghavi, Maitrik & Welge, Jeffrey & Johansen, Richard & Kean, Emily & Kaur, Taranpreet & Gupta, Anu & Grant, Tiffany & Verma, Prasoon. (2019). Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Metaanalysis and systematic review. BMC Nephrology. 20. 10.1186/s12882-019-1213-5.
- 6 3D tissue engineering, an emerging technique for pharmaceutical research. Jensen G, Morrill C, Huang Y. Acta Pharm Sin B. 2018 Sep;8(5):756-766. doi: 10.1016/j.apsb.2018.03.006. Epub 2018 Mar 21. PMID: 30258764
- 7 Organ-on-a-Chip: A New Paradigm for Drug Development. Ma C, Peng Y, Li H, Chen W. Trends Pharmacol Sci. 2021 Feb;42(2):119-133. doi: 10.1016/j.tips.2020.11.009. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33341248
- 8 Stem Cell Transplantation for Pulpal Regeneration: A Systematic Review. Fawzy El-Sayed KM, Jakusz K, Jochens A, Dörfer C, Schwendicke F. Tissue Eng Part B Rev. 2015 Oct;21(5):451-60. doi: 10.1089/ten.TEB.2014.0675. Epub 2015 Jul 8. PMID: 25919657
- 9 Clinical periodontal and dental findings in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. Didilescu AC, Lazu A, Pronk C, Vacaru RP, Brand HS. Br Dent J. 2020 Jan;228(2):108-116. doi: 10.1038/s41415-020-1196-4. PMID: 31980788
- 10 Oliveira, C.D.s & Galdino, Tuélita & Limeira, Francisco & Moreira, Allyson & Magalhães, Cláudia & Guimarães Abreu, Lucas. (2020). Is dental caries associated with liver transplantation? A systematic review and meta-analysis. Oral Diseases. 27. 10.1111/odi.13439.
- 11 Green ML. Evidence-based medicine training in internal medicine residency training programs. J Gen Intern Med 2000; 15: 129-133. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RSA. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. ACP Journal Club. Nov-Dec 1995; 123: A-12.