

(hydroelectric power plants), have made underwater noise pollution an increasing and perhaps dominant factor in the aquatic environment. Nowadays, underwater noise pollution produced by human activities, anthropogenic noise, is a growing problem in aquatic environments including marine and freshwater habitats and as such may be a major source of stress for fish and other aquatic species. The stress response in fish shows many similarities to that of the terrestrial vertebrates. Anthropogenic noise can alter the behavior of whales, birds and fish and thus have long term direct or indirect consequences on the behavior, fitness and ecology of a species. In the current study, I address some literature surveys that have shown the potential effects of anthropogenic noise as stressor factor in fish species.

## تأثیر بیماریهای کبدی بر سلامت مغز

دلارام اسلیمی اصفهانی

تهران، دانشگاه خوارزمی، دانشکده علوم زیستی، گروه علوم جانوری

### چکیده

کبد یکی از اندام های حیاتی بدن است که بیماری های آن موجب ایجاد اختلال در فرآیند های شناختی مغز می شود. انسفالوپاتی کبدی (HE; Hepatic Encephalopathy) یک تغییر سطح آگاهی در نتیجه نارسایی کبدی است که شروع آن ممکن است تدریجی یا ناگهانی باشد. علائم دیگر آن شامل مشکلات حرکتی، تغییر خلق و خوی یا تغییرات شخصیت است و در مراحل پیشرفته می تواند منجر به اغما شود. آنسفالوپاتی کبدی به عنوان طیفی از اختلالات روانپزشکی در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کبدی تعریف شده است. این اختلال ممکن است در کسانی که دارای بیماری کبدی حاد یا مزمن هستند رخ دهد. در برخی موارد توسط عفونت، خونریزی، بیوست، تغییرات الکترولیت ها یا داروهای خاص ایجاد می شود. اعتقاد بر این است که یکی از علل پایه ایجاد آن عدم حذف آمونیاک موجود در خون توسط کبد باشد. تشخیص این اختلال با توجه به علل احتمالی دیگر نیز انجام می شود و معمولا این کار با اندازه گیری سطوح آمونیاک خون، الکتروانسفالوگرام یا اسکن مغز صورت می پذیرد. آنسفالوپاتی کبدی احتمالا با درمان برگشت پذیر است که معمولا شامل مراقبت های حمایتی و توجه به عوامل ایجاد کننده است. لاکتولوز اغلب برای کاهش میزان آمونیاک استفاده می شود. بعضی از آنتی بیوتیک ها و پروبیوتیک ها نیز گزینه های دیگر بالقوه هستند. همچنین در هنگام تشدید بیماری، پیوند کبد می تواند باعث بهبود آنسفالوپاتی کبدی شود.

واژه های کلیدی: آنسفالوپاتی کبدی، اختلالات روانپزشکی، آمونیاک، لاکتولوز

پست الکترونیکی: eslimi@khu.ac.ir

### کبد

لازم برای هضم است. علاوه بر این در متابولیسم، تنظیم ذخایر گلیکوژن، تجزیه گلبول قرمز، سنتز پروتئینهای لخته کننده خون و تولید هورمون نقش های مهمی دارد (۱).

کبد یک غده است. یک غده گوارشی که صفرا تولید می کند. صفرا ترکیبی قلیایی است که به وسیله امولسیون کردن لیپیدها به هضم غذا کمک می کند. کیسه صفرا، یک کیسه کوچک بوده که زیر کبد قرار گرفته و صفرای تولید شده توسط کبد را ذخیره می کند (۵). کبد یک بافت بسیار تخصص یافته دارد که بیشتر آن را هپاتوسیت ها تشکیل

کبد یک عضو حیاتی است که فقط در مهره داران یافت می شود. در انسان، در سمت راست شکم، زیر دیافراگم واقع شده است و توسط قفسه سینه محافظت می شود. کبد رنگ قرمز مایل به قهوه ای دارد و به دو لوب راست و چپ تقسیم می شود. کار اصلی کبد تصفیه خون دستگاه گوارش، قبل از انتقال به بقیه بدن است. همچنین کبد دارای طیف گسترده ای از عملکردها از جمله سم زدایی از متابولیت های مختلف، سنتز پروتئین و تولید ترکیبات بیوشیمیایی

• **کلاژیت اسکروزیس اولیه (Primary sclerosing cholangitis):** یک بیماری نادر با علل ناشناخته است که باعث التهاب و زخم در مجاری صفراوی می شود (۳).

### آنسفالوپاتی کبدی

انسفالوپاتی کبدی (HE; Hepatic Encephalopathy) یک اختلال عملکرد مغزی در افراد مبتلا به نارسایی حاد کبدی یا بیماری مزمن کبدی است (۴). مغز یک اندام بسیار حساس است و به منظور عملکرد مناسب به یک کبد سالم متکی است. آنسفالوپاتی کبدی به عنوان طیفی از اختلالات روانپزشکی در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کبدی تعریف شده است. آنسفالوپاتی کبدی با تغییرات شخصیتی، اختلال فکری و سطوح کاهش یافته آگاهی مشخص می شود (۵).

آنسفالوپاتی کبدی از سه نوع است:

نوع A همراه با نارسایی حاد کبدی است. نقص حاد کبدی وخیم شدن سریع (طی چند روز تا چند هفته) عملکرد کبدی در فردی است که پیش از آن بیماری کبدی نداشته است. نارسایی حاد کبدی می تواند عوارض جدی نظیر خونریزی بیش از حد و فشار خون بالا در مغز ایجاد کند که به بستری شدن اورژانسی نیاز دارد (۶).

نوع B همراه با اختلال گردش پورتال سیستمیک بدون بیماری کبدی است. این نوع زمانی اتفاق می افتد که خون در اطراف کبد جریان می یابد و در نتیجه کبد نمی تواند کنترل / حذف مواد از خون را انجام دهد. نوع B معمولاً به علت ناهنجاری های مادرزادی و یا تروما رخ می دهد (۷).

نوع C با سیروز ارتباط دارد. سیروز مرحله مزمن بیماری کبدی است که در اثر گسترش فیروز ایجاد می شود. عوارض سیروز شامل زردی (زردی پوست و سفیدی چشم)، کبودی و خونریزی، ایجاد مایع در شکم (آسیت) و تورم دردناک پاها (ادم)، پرفشاری خون پورتال (افزایش فشار خون در سیستم ورید و ریوی) و آنسفالوپاتی کبدی می باشند (۸، ۹).

علائم و نشانه های آنسفالوپاتی کبدی از خفیف تا شدید متفاوت است. در مرحله خفیف آنسفالوپاتی کبدی (MHE; Minimal HE)، توانایی فرد برای انجام فعالیت های روزانه (کار، رانندگی، خواب) تحت تاثیر قرار می گیرد و در

می دهند. هپاتوسیت ها انواع مختلفی از واکنش های بیوشیمیایی را تنظیم می کنند که شامل سنتز و تجزیه مولکول های کوچک و پیچیده می شود و بسیاری از آنها برای عملکرد طبیعی بدن ضروری هستند. در حدود ۵۰۰ نقش متفاوت به کبد نسبت داده می شود (۲).

در حال حاضر هیچ راهی برای جبران فقدان عملکرد کبدی در دراز مدت وجود ندارد. اگرچه روشهای دیالیز کبد را می توان در کوتاه مدت مورد استفاده قرار داد. برای جایگزینی این ارگان کبد های مصنوعی هنوز مسیر طولانی در پیش دارند. در حال حاضر، گزینه مناسب برای رفع مشکلات این اندام تنها پیوند کبد است.

### انواع بیماری های کبدی

• **هپاتیت (اِثِشِفُزِغُفُت):** التهاب کبد است که معمولاً توسط ویروس هایی مانند هپاتیت A، B و C به وجود می آید. هپاتیت می تواند علل غیر عفونی از جمله نوشیدن زیاد، دارو، واکنش های آلرژیک، یا چاقی داشته باشد.

• **کلستاز (Cholestasis):** کلستاز به کاهش جریان صفرا به دلیل اختلال در ترشح توسط هپاتوسیت ها یا انسداد مجاری صفراوی داخل یا خارج کبدی اطلاق می شود.

• **سیروز کبدی:** آسیب طولانی مدت کبد با هر علتی می تواند منجر به سیروز شود. سپس عملکرد کبد مختل می شود.

• **سرطان کبد:** شایع ترین نوع سرطان کبد، کارسینومای هپاتوسیت هاست که تقریباً همیشه پس از سیروز به وجود می آید.

• **نارسایی کبدی:** نارسایی کبدی دارای علل بسیاری از جمله عفونت، بیماری های ژنتیکی و مصرف بیش از حد الکل است.

• **آسیت:** به علت سیروز، کبد مایعات (آسیت) را به شکم ترشح می کند که به شدت سنگین می شود.

• **سنگهای صفراوی:** اگر سنگ کیسه صفرا در مجرا باقی بماند می تواند به هپاتیت و عفونت مجرای صفراوی (کلاژیت (cholangitis)) منجر شود.

• **هموکروماتوز:** هموکروماتوز (Hemochromatosis) باعث می شود که آهن در کبد ذخیره شده و به آن صدمه بزند.

عفونت؛ یبوست؛ کمبود آب - این اتفاق زمانی می افتد که به اندازه کافی آب و مایعات دیگر دریافت نشود؛ خونریزی داخل روده، معده یا مری؛ داروهایی که بر سیستم عصبی شما تاثیر می گذارند مانند قرص های خواب آور، داروهای ضد افسردگی یا آرام بخش؛ مشکلات کلیه؛ مصرف الکل؛ عمل جراحی (۱۳).

#### چه کسی به هیپاتیک آنسفالوپاتی مبتلاست؟

هیپاتیک آنسفالوپاتی اغلب به آرامی شروع می شود و در ابتدا ممکن است شخص متوجه وجود آن نباشد. مراحل HE از خفیف تا شدید بوده و شامل نشانه های متعدد است. این مسئله دارای اهمیت است که فرد با علائم و نشانه های آن آشنا شود تا بتواند به موقع به پزشک مراجعه کند و درمان خود را آغاز نماید.

اگر شخص دارای بیماری مزمن کبدی است، علائم زیر نشان دهنده وجود آنسفالوپاتی کبدی می باشد:

مشکلات خواب در شب؛ دشواری تفکر؛ تمرکز ضعیف؛ گیجی؛ اضطراب؛ فراموشی؛ واکنش آهسته؛ تغییرات شخصیت یا خلق؛ قضاوت ضعیف؛ بدتر شدن دست خط.

توجه: این علائم برای تشخیص دشوار است اما اغلب توسط یک عضو خانواده یا مراقب شناسایی می شوند.

علائم شدیدتر عبارت اند از: لرزش دست یا حرکات غیر طبیعی؛ خواب آلودگی یا سردرگمی شدید؛ رفتار عجیب و غریب یا تغییرات شخصیتی شدید؛ لکنت زبان؛ حرکات آهسته؛ کمای ناخودآگاه و بی پاسخ (۱۴).

#### درمان آنسفالوپاتی کبدی

بار اقتصادی آنسفالوپاتی کبدی قابل توجه است. پس از (، آنسفالوپاتی کبدی دومین علت شایع *acyte* آسیت ) بستری شدن در بیماران مبتلا به سیروز است (۱۵ و ۱۶). چندین گزینه برای درمان شامل موارد ذیل وجود دارد:

#### - لاکتولوز (*lactulose*)

لاکتولوز شکل مصنوعی از قند است که جذب بدن نمی شود (بدین معنی که به جریان خون وارد نمی شود). لاکتولوز یک محیط نامطلوب برای باکتری "بد" در روده ایجاد می کند، بنابراین تولید آمونیاک را در روده کاهش می دهد. همچنین ممکن است برای درمان یبوست استفاده

نتیجه منجر به کیفیت پایین زندگی می شود. فرد مبتلا به MHE ممکن است اضطراب، مشکلات تمرکز، حافظه ضعیف یا ناتوانی در فکر کردن به طور واضح داشته باشد. فرد مبتلا به HE شدید (OHE; Overt HE)، اختلالات عملکرد ذهنی و عصبی را تجربه می کند (لرزش دست زمانی که مچ دست کشیده می شود و آستریکس (Asterixis) نامیده می شود) و دارای علائم آشکار سردرگمی ذهنی، بی نظمی و خواب آلودگی است و در نهایت به اغما منتهی می شود (۱۰).

ادم (edema) مغزی (انباشت آب و تورم مغز) معمولاً با HE ارتباط دارد. در نارسایی حاد کبدی، ادم مغزی موجب افزایش فشار داخل جمجمه می شود که می تواند مرگبار باشد. در سیروز، حتی اگر افزایش فشار داخل جمجمه مشاهده نشود، ادم مغزی هنوز هم وجود دارد. تجمع آب در مغز عمدتاً به دلیل تورم استروسیت ها (*astrocyte*) (یک نوع سلول مغزی) است. استروسیت ها بسیار نزدیک به نورون ها کار می کنند تا به حفظ عملکرد طبیعی مغز کمک کنند. با این حال، استروسیت های متورم منجر به اختلال عملکرد در نورون ها می شوند و بنابراین عملکرد مغز مختل می شود (۱۱).

#### چه عواملی باعث آنسفالوپاتی کبدی می شوند؟

آمونیاک یک مولکول تولید شده توسط باکتری ها در روده است که پس از هضم غذا (به ویژه پروتئین ها) تولید می شود و معمولاً توسط کبد حذف می شود. با این حال، زمانی که کبد آسیب دیده است، آمونیاک در خون بالا می رود که می تواند به راحتی وارد مغز شود. در غلظت های بالا، آمونیاک برای مغز سمی است و اثر مستقیم بر pH (تعادل اسید / قلیایی)، متابولیسم و پتانسیل غشاء (تعادل سلول های عصبی) دارد. به نوبه خود، منجر به تغییرات متعدد در مغز شده و باعث می شود سلول های مغز (نورون ها) به درستی کار نکنند. التهاب و استرس اکسیداتیو نیز عوامل دیگری هستند که می توانند مغز را در معرض خطر قرار دهند. این عوامل می توانند به دلیل آسیب کبد وارد جریان خون و یا می توانند به صورت موضعی در مغز تولید شوند (۱۲).

#### عوامل زیر می توانند وضعیت HE را بدتر کنند:

### • حفظ ورودی کالری سالم

• از تمام چهار گروه غذا، از جمله میوه ها و سبزیجات، دانه های غلات و غلات، محصولات شیری و گوشت استفاده شود.

• مصرف غذاهای شور، شیرین و چرب محدود شود.

• اجتناب از الکل، آرام بخش، مواد مخدر و داروهای دیگر که توسط کبد شکسته می شوند.

رژیم غذایی با محتوای فیبر با تاکید بر دانه های کامل گندم و میوه ها و سبزیجات بسیار مهم است. رژیم از طریق تسریع عبور غذا از طریق روده، باعث تغییر اسیدیته در روده و کمک به کاهش جذب آمونیاک می شود. نظارت بر مصرف پروتئین برای اطمینان از تغذیه کافی و جلوگیری از سوء تغذیه و از دست دادن توده چربی بدن اهمیت دارد که می تواند منجر به افزایش خطر ابتلا به HE شود.

تمرینات ورزشی نقش مهمی در حفظ سلامت مغز دارد. می توان از پیاده روی، شنا، باغبانی، کشش و دیگر فعالیت های فیزیکی استفاده کرد. به شدت توصیه می شود افراد مبتلا به HE رانندگی نکنند (۲۰).

### نتیجه گیری

از آنجایی که آنسفالوپاتی کبدی یک بیماری عصبی غیر اختصاصی است که عارضه ثانویه نارسایی کبدی اولیه به شمار می رود، تشخیص آن بر پایه علت بیماری کبدی اولیه است. آسیب زایی آنسفالوپاتی کبدی، احتمالاً چند عاملی و باهم افزایی است. تشخیص این بیماری با ابزارهای معمول موجود، مانند یک معاینه بالینی و یا عصب شناختی و همچنین آزمایشات معمول بیوشیمی سرم با تاکید بر گاما گلوتامیل ترانسفراز ( *Gamma-glutamyl transferase* ) انجام می شود. درمان باید بر اساس کاهش آمونیاک پلاسما و سطح اسید آمینه های آروماتیک حمایت کننده کبد صورت گیرد. از آنجایی که مطالعات پیشرونده ای در مورد آنسفالوپاتی کبدی در حال انجام است، نظریه ها و گزینه های درمان جدید، اغلب ارائه می شود.

شود. مانند هر دارو، لاکتولوز می تواند عوارض جانبی مانند تهوع، گاز، گرفتگی شکمی و اسهال داشته باشد و برخی افراد ممکن است قادر به تحمل لاکتولوز در مدت زمان طولانی نباشند (۱۷).

### - آنتی بیوتیک ها

مترونیدازول (*Metronidazole*) و ریفاکسیمین (*Rifaximin*) آنتی بیوتیک هایی هستند که می توانند برای کنترل رشد باکتری ها در روده، از جمله باکتری هایی تولید کننده آمونیاک به کار روند. ریفاکسیمین کمتر به بدن جذب می شود که به تجمع آن در روده کمک می کند و در آنجا می تواند رشد باکتری های غیر دوست را کاهش دهد.

### - پروبیوتیک ها (probiotics)

پروبیوتیک ها یا باکتری های دوست می توانند توازن باکتری ها را در روده تغییر دهند و نسبت باکتری های دوست را افزایش دهند که می تواند باعث کاهش سطوح تولید آمونیاک و سایر مواد سمی شود (۱۸).

### آمینو اسیدهای زنجیره ای منشعب

آمینو اسیدهای زنجیره ای (ایزولوسین، لوسین و والین) می توانند به حفظ توده عضلانی و افزایش ترشح آمونیاک کمک کنند (عمدتاً از طریق عضله).

### - تیامین

بیماران مبتلا به سیروز الکلی و HE بهتر است از تیامین (مکمل های ویتامین B1) استفاده کنند.

### - پیوند کبد

درمان نهایی برای HE جایگزینی کبد آسیب دیده با کبد سالم است. در بیشتر بیماران، زمانی که پیوند کبد انجام می شود عملکرد مغز بهبود می یابد. با این حال، احتمال آسیب دائمی مغز (غیر قابل برگشت) وجود دارد. به همین دلیل بسیار مهم است که در طول بیماری از مغز مراقبت شود (۱۹).

راهکارهای کمک به بهبود و جلوگیری از پیشرفت

بیماری

## منابع

1. Abdel-Misih, Sherif R.Z.; Bloomston, Mark (2010). "Liver Anatomy". *Surgical Clinics of North America*. **90** (4): 643–53.
2. Singh, Inderbir (2008). "The Liver Pancreas and Spleen". *Textbook of Anatomy with Colour Atlas*. Jaypee Brothers. pp. 592–606.
3. Zakim, David; Bover, Thomas D. (2002). *Hepatology: A Textbook of Liver Disease* (4th ed).
4. Ferenci, P (2017). "Hepatic encephalopathy." *Gastroenterology report*. **5** (2): 138–147.
5. Summerskill WH, Davidson EA, Sherlock S, Steiner RE (1956). "The neuropsychiatric syndrome associated with hepatic cirrhosis and an extensive portal collateral circulation". *Q. J. Med.* **25** (98): 245–66.
6. Polson J, Lee WM (2005). "AASLD position paper: the management of acute liver failure". *Hepatology*. **41** (5): 1179–97.
7. Sherlock S, Summerskill WH, White LP, Phear EA (1954). "Portal-systemic encephalopathy; neurological complications of liver disease". *Lancet*. **264** (6836): 453–7.
8. Starr, SP; Raines, D (15 December physician. **84** (12): 1353–9.
9. Chung RT, Podolsky DK (2005). "Cirrhosis and its complications". In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16th ed.). New York, NY: McGraw-Hill. pp. 1858–69.
10. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, et al. (2009). "Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines". *Liver Int.* **29** (5): 629–35.
11. Thumburu, KK; Dhiman, RK; Vasishtha, RK; Chakraborti, A; Butterworth, RF; Beauchesne, E; Desjardins, P; Goyal, S; Sharma, N; Duseja, A; Chawla, Y (2014). "Expression of astrocytic genes coding for proteins implicated in neural excitation and brain edema is altered after acute liver failure." *Journal of Neurochemistry*. **128** (5): 617–27.
12. Ryan JM, Shawcross DL (2011). "Hepatic encephalopathy". *Medicine*. **39** (10): 617–620.
13. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei A (2002). "Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998". *Hepatology*. **35** (3): 716–21.
14. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H (2001). "Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy". *J. Hepatol.* **34** (5): 768–73.
15. Cash WJ, McConville P, McDermott E, McCormick PA, Callender ME, McDougall NI (2010). "Current concepts in the assessment and treatment of hepatic encephalopathy". *QJM*. **103** (1): 9–16.
16. Sundaram V, Shaikh OS (2009). "Hepatic encephalopathy: pathophysiology and emerging therapies". *Med. Clin. North Am.* **93** (4): 819–36.
17. Gluud, Lise Lotte; Vilstrup, Hendrik; Morgan, Marsha Y. (2016). "Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. **4**: CD003044.
18. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. (1977). "Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial". *Gastroenterology*. **72** (4 Pt 1): 573–83.
19. Last PM, Sherlock S (February 1960). "Systemic absorption of orally administered neomycin in liver disease". *N. Engl. J. Med.* **262** (8): 385–9.
20. Bajaj JS (March 2010). "Review article: the modern management of hepatic encephalopathy". *Aliment. Pharmacol. Ther.* **31** (5): 537–47.

## دستگاه مبدل اطلاعات دیجیتالی به زیستی برای تولید محصولات زیستی مورد تقاضا

آتنا مظفری، الهام تقی پور و علی هاتف سلمانیان\*

تهران، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، پژوهشکده بیوتکنولوژی کشاورزی

\* نویسنده مسئول: پست الکترونیکی: salman@nigeb.ac.ir

دستگاهی را معرفی کرده که قابلیت تبدیل خودکار اطلاعات توالی DNA به محصولات زیستی مورد نیاز را بدون دخالت انسان دارد. این دستگاه به طور خاص قادر به

دکتر کِریگ و نتر یکی از رؤسای طرح توالی‌یابی ژنوم انسان و نیز مجری طرح حیات مصنوعی در مقاله‌ای که در شماره اخیر مجله nature biotechnology به چاپ رسیده است،