

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی
خدمات بهداشتی و درمانی تبریز

دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دانشکده پزشکی

پایاننامه:

جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی

بررسی اثر لیزر درمانی کم توان فراجمجمه ای و محیط غنی شده بر رفتار شبه افسردگی و شبه اضطرابی ناشی از استرس صوتی مزمن در موش کوچک آزمایشگاهی

نگارش:

نرمین فرازی

اساتید راهنما:

دکتر سید حسین راستا ، دکتر جواد محمودی

استاد مشاور:

دکتر سعید صدیق اعتقاد

شهریور ۱۴۰۰

شماره پایاننامه:

۶۱۹۹۵

بسمه تعالی

گواهی اصالت پایان نامه

بدین وسیله اعلام می نماید که این پایان نامه بر اساس نتایج بررسی ها / تحقیقات انجام یافته توسط اینجانب بوده و بوسیله خودم انشا گردیده است و قبلاً به عنوان پایان نامه در سایر مقاطع و دوره های تحصیلی ارایه نگردیده است.

بدین وسیله اصالت (ORIGINALITY) و صحت نتایج این پایان نامه مورد تأیید اینجانب، استاد راهنما می باشد.

سپاس و تشکر

سپاس خدای بزرگ را که مرا یاری رساند تا بتوانم این مقطع تحصیلی را به پایان رسانده و گامی در راستای اعتلای علم بردارم. اکنون که این دوره را به پایان رسانیده‌ام، بر خود واجب می‌دانم از اساتید راهنمای بزرگوایم جناب آقای دکتر سید حسین راستا و جناب آقای دکتر جواد محمودی به پاس زحمات بی‌دریغ‌شان در طی انجام این تحقیق سپاسگزاری نمایم. همچنین از جناب آقای دکتر سعید صدیق اعتقاد که مشاوره رساله اینجانب را عهده دار بودند کمال تشکر را دارم.

و در پایان از خانواده‌ام که در تمام دوران تحصیلی مرا حمایت کرده‌اند تقدیر و تشکر می‌کنم و این پایان‌نامه را تقدیم می‌کنم به شادروان مادر عزیزم که پشتیبان همیشگی من در زندگی بوده است.

فهرست مقالات منتشر شده از پایان نامه

Farazi, N., Mahmoudi, J., Sadigh-Eteghad, S. *et al.* Synergistic effects of combined therapy with transcranial photobiomodulation and enriched environment on depressive- and anxiety-like behaviors in a mice model of noise stress. *Lasers Med Sci* (2021). <https://doi.org/10.1007/s10103-021-03370-6>

ATP: Adenosine Triphosphate
BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor
CNS: Central Nervous System
CREB: cAMP Response Element-Binding protein
COX: Cytochrome C Oxidase
EE: Environmental Enrichment
EPM: Elevated Plus Maze
FST: Forced Swimming Test
HPA: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal
LED: Light Emitting Diode
NIR: Near-Infrared
NT: Neurotrophin
NGF: Nerve Growth Factor
NO: Nitric Oxide
OFT: Open Field Test
%OAT: Percentage of Time Spent in the Open Arms
PBM: Photobiomodulation
P-CREB: Phosphorylated CREB
ROS: Reactive Oxygen Species
SOD: Superoxide Dismutase
SEM: Standard Error of the Mean
TPBM: Transcranial Photobiomodulation
TLLLT: Transcranial Low-Level Laser Therapy
T-NIR laser: Transcranial NIR laser
TrkB: Tyrosine receptor kinase B

فهرست مندرجات و ضمائ

صفحه	عنوان
۱.....	خلاصه فارسی

فصل اول: مقدمه

۳.....	۱-۱ مقدمه و اهمیت موضوع و انگیزه تحقیق :
۴.....	۲-۱ اهداف پژوهش:
۴.....	۱-۲-۱ هدف کلی طرح:
۵.....	۲-۲-۱ اهداف اختصاصی طرح:
۵.....	۳-۲-۱ اهداف کاربردی:
۵.....	۳-۱ فرضیات پژوهش:
۶.....	۴-۱ تعریف واژه های اختصاصی:

فصل دوم: چهارچوب پژوهش و مروری بر متون

۷.....	۱-۲ استرس صوتی
۸.....	۲-۲ بیماری افسردگی ناشی از استرس صوتی
۸.....	۳-۲ معرفی لیزر و اصول فیزیکی آن
۱۱.....	۱-۳-۲ برهمکنش لیزر و بافت
۱۲.....	۴-۲ معرفی لیزر های کم توان
۱۳.....	۱-۴-۲ اثرات بیولوژیکی لیزر درمانی کم توان
۱۴.....	۵-۲ معرفی غنی سازی محیطی
۱۴.....	۱-۵-۲ اثرات بیولوژیکی غنی سازی محیطی
۱۵.....	۶-۲ فاکتور های نوروتروفیک

فصل سوم: مواد و روش کار

۱۷.....	۱-۳ تهیه، اسکان، دسته بندی حیوانات
۱۹.....	۲-۳ القای استرس صوتی
۱۹.....	۳-۳ مراحل درمان
۱۹.....	۱-۳-۳ لیزر درمانی
۲۰.....	۲-۳-۳ غنی سازی محیطی

۳-۳-۳ درمان ترکیبی لیزر کم توان و محیط غنی شده	۲۱
۳-۴-۴ تست های رفتاری	۲۱
۳-۴-۱ تست میدان باز	۲۱
۳-۴-۲ تست ماز مرتفع بعلاوه ای شکل	۲۲
۳-۴-۳ تست شنای اجباری	۲۳
۳-۵-۵ تست های مولکولی	۲۴
۳-۵-۱ خون گیری، انجام تست سطح کورتیکوسترون سرم	۲۴
۳-۵-۲ نمونه برداری از بافت مغز	۲۴
انجام تست سطح BDNF, TrkB, CREB و p-CREB در ناحیه هیپوکمپ مغز	۲۴
۳-۶ آنالیز آماری داده ها	۲۵

فصل چهارم: یافته ها

۴-۱ تست میدان باز	۲۶
۴-۲ تست ماز مرتفع بعلاوه ای شکل	۲۶
۴-۳ تست شنای اجباری	۲۶
۴-۴ اندازه گیری سطح کورتیکوسترون سرم	۲۸
۴-۵ اندازه گیری سطح BDNF, TrkB, CREB, p-CREB	۲۹

فصل پنجم: بحث

۵-۱ تفسیر نتایج و بحث	۳۱
۵-۲ نتیجه گیری	۳۷
۵-۳ پیشنهادات	۳۸۸
منابع	۳۹

فهرست اشکال

عنوان	صفحه
شکل ۱-۲. پنجره اپتیکی بافت در ناحیه ی قرمز و مادون قرمز.....	۱۲
شکل ۱-۳. نمای شماتیک از مطالعه	۱۸
شکل ۲-۳. تقسیم بندی و اسکان حیوانات.....	۱۸
شکل ۳-۳. تابش فراجمجه ای موش با لیزر مادون قرمز نزدیک.....	۲۰
شکل ۴-۳. محیط غنی شده.....	۲۱
شکل ۵-۳. تست های رفتاری	۲۳
شکل ۱-۴. نتایج تست های رفتاری در گروه های مورد مطالعه.....	۲۷
شکل ۲-۴. سطح متوسط کورتیکوسترون سرم در گروه های مورد مطالعه.....	۲۸
شکل ۳-۴. نتایج تست های مولکولی در گروه های مورد مطالعه.....	۲۹

خلاصه فارسی

مقدمه و هدف : در بین عوامل استرس زا، آلودگی صوتی به عنوان یک استرس محیطی شایع شناخته شده و منجر به بروز مشکلات روانی از جمله افسردگی می گردد. با وجود موثر بودن درمان دارویی در افسردگی، معمولاً اثر بخشی دارو با تاخیر و دارای عوارض جانبی است. بنابراین نیاز بیشتری به روش درمانی غیر دارویی و موثر وجود دارد. لیزر کم توان و محیط غنی شده به عنوان روش های غیر تهاجمی، غیر دارویی و بدون عوارض در درمان بعضی از اختلالات عاطفی مرتبط با استرس مانند افسردگی و اضطراب شناخته شده اند. در صورت موثر بودن و مثبت بودن نتایج هم افزایی این دو روش در درمان افسردگی، می توانند به عنوان جایگزینی مناسب برای درمان دارویی برای اختلالات عصبی پیشنهاد شوند.

مواد و روش کار : در مطالعه حاضر ۷۰ موش سوری نر بالغ در محدوده وزنی ۲۵-۳۰ گرم به ۵ گروه ۱۴ تایی شامل گروه های (۱) کنترل (قفس معمولی + شم لیزر)، (۲) استرس صوتی (استرس صوتی + قفس معمولی + شم لیزر)، (۳) لیزر (استرس صوتی + قفس معمولی + لیزر مادون قرمز فرا جمجمه ای)، (۴) محیط غنی شده (استرس صوتی + محیط غنی شده + شم لیزر)، (۵) لیزر + محیط غنی شده (استرس صوتی + لیزر مادون قرمز فرا جمجمه ای + محیط غنی شده) تقسیم شدند. حیوانات در شرایط کنترل شده (به منظور تطابق با محیط آزمایشگاه) از نظر نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و دمای محیط ۲۰-۲۲ درجه سانتی گراد و رطوبت مناسب در اتاق حیوانات بدون هیچ گونه محدودیت آب و غذا نگهداری شدند. استرس صوتی ۱۱۰ دسی بل روزانه به مدت ۴ ساعت برای ۱۴ روز متوالی بر روی موش ها القا شد. در این مطالعه برای اولین بار با استفاده از تابش پرتو های لیزر کم توان با طول موج مادون قرمز (۸۱۰ nm) با توان خروجی ۲۰۰ mw، در چگالی انرژی J/cm^2 ۸ و محیط غنی شده، میزان پاسخ و میزان اثرات ضد افسردگی و ضد اضطرابی تحریک نوری و محیط غنی شده به صورت ترکیبی و مجزا بر روی مغز موش های آزمایشگاهی نژاد BALB/c که در مجاورت استرس

صوتی مزمن قرار گرفته اند بررسی شد. پس از آخرین جلسه ی تابش استرس صوتی تمامی حیوانات تحت تست های رفتاری ماز مرتفع بعلاوه ای شکل (EPM) و تست میدان باز (OFT) برای سنجش رفتارهای اضطرابی و تست شنای اجباری (FST) برای سنجش رفتارهای افسردگی قرار گرفتند. و همچنین میزان مقادیر BDNF ، TrkB ، CREB و p-CREB ناحیه هیپوکمپ مغز حیوانات اندازه گیری شد.

یافته ها: استرس صوتی منجر به القای رفتارهای شبه اضطرابی و شبه افسردگی در موش گردید و همچنین تست های مولکولی کاهش سطح BDNF ، TrkB و p-CREB/CREB در ناحیه هیپوکمپ مغز و همچنین افزایش کورتیکوسترون خون را نشان دادند. در حالی که درمان با لیزر کم توان و غنی سازی محیطی به صورت ترکیبی و مجزا باعث بازگشت این آسیب ها به حالت عادی شد.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج مطالعه حاضر، هر دو مداخله لیزر کم توان و غنی سازی محیطی به صورت ترکیبی و مجزا دارای تاثیرات درمانی معنی دار در بیماری افسردگی ناشی از استرس صوتی بودند. این اثرات درمانی می تواند مرتبط با افزایش سطح BDNF ، TrkB و CREB در ناحیه هیپوکمپ مغز باشد.

واژگان کلیدی: تحریک نوری فراجمجمه ای، غنی سازی محیطی، استرس صوتی، افسردگی، اضطراب

فصل اول

مقدمه

۱-۱ مقدمه و اهمیت موضوع و انگیزه تحقیق :

استرس احساس تنش درونی است که تعادل حیاتی جاندار را بهم می ریزد و می تواند پیامد های فیزیولوژیکی ، رفتاری ، شناختی و روان شناختی زیادی برای هر فرد در پی داشته باشد. در بین عوامل استرس زا، آلودگی صوتی به عنوان یک استرس محیطی قوی و شایع بیولوژیک شناخته شده و امروزه یکی از مشکلات جوامع صنعتی به شمار می رود (۱). نویز با توجه به شدت ، مداومت ، زمان ، شکل مجاورت منجر به بسیاری از بیماری ها شامل اختلالات متابولیکی، اختلالات شناختی، قلبی عروقی و مغزی، اختلالات در یادگیری و حافظه ، تاثیر منفی برتولید مثل، سیستم ایمنی و عصبی بدن و بروز مشکلات روانی می گردد. قرار گرفتن در شرایط استرس مزمن منجر به اختلالات روانشناختی مثل اضطراب وافسردگی همراه با افزایش پاسخ در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال، التهاب سیستمیک ، آسیب سلولی و تسریع فرآیند پیری در سلول می گردد (۲-۴). افسردگی یک اختلال شایع روانی است که با بی حوصلگی، غم و اندوه، از دست دادن علاقه و لذت، احساس گناه شدید و بی ارزشی، احساس نا امیدی ، گوشه گیری اجتماعی ، اختلال در تمرکز و نا توانی در تصمیم گیری ، اختلالات خواب همراه است و عوارض ناشی از آن در زندگی فردی و اجتماعی فرد کاملاً محسوس است (۵) و باعث اختلالات عصبی و روانی ناپایدار افراد می شود.

لیزر درمانی کم توان فراجمجمه ای (tLLLT) یا تحریک نوری فراجمجمه ای (tPBM)، به عنوان کاربردی از نور درمانی برای تحریک سلول های عصبی جهت ایجاد برخی واکنش های فوتوشیمیایی توسط لیزر های قرمز یا مادون قرمز شناخته می شود (۶). مکانیسم اصلی لیزر های کم توان در تحریک نوروں ها از طریق افزایش تولید ATP در اثر جذب فوتون های لیزر توسط مولکول سیتوکروم سی اکسیداز (COX) در میتوکندری توصیف شده است (۷). به دلیل جذب اپتیکی خفیف فوتون ها توسط کروموفور های اصلی درون بافت (نظیر هموگلوبین، ملانین ها و...) ، مولکول های آب در محدوده طول

موج ۶۰۰-۱۴۰۰ نانومتر، نور لیزر با تلفات کمتری به بافت های بیولوژیکی نفوذ می کند، بنابراین لیزر های قرمز و مادون قرمز دارای پتانسیل درمانی برای بیماری های مغز و اعصاب می باشند (۸).

محیط غنی شده (EE) همانند لیزر یک روش ایمن، غیر تهاجمی و غیر دارویی می باشد که شامل ایجاد تغییر در قفس حیوان است که می تواند عملکرد فیزیکی، شناختی، حرکتی و حسی را از طریق تحریک نوروزن، رشد دندریتیک و سیناپتوزن در بخش های مختلف مغز بهبود دهد (۹، ۱۰) و به عنوان عامل محافظتی پتانسیل درمانی آن در اختلالات عصبی و اختلالات عاطفی مرتبط با استرس مانند افسردگی مورد سنجش و تایید قرار گرفته است (۱۱).

مطالعات زیادی در مورد تاثیرات ضد افسردگی و ضد اضطرابی تحریک نوری فراجمجه ای و محیط غنی شده صورت گرفته است. ولی تاکنون اثرات هم افزایی tPBM و EE بر افسردگی ناشی از استرس صوتی مزمن مشخص نشده است. در این مطالعه ما در صدد هستیم تا اثرات ضد افسردگی و ضد اضطرابی تابش پرتو های لیزر کم توان مادون قرمز در طول موج ۸۱۰ nm و چگالی انرژی 8 J/cm^2 بر روی سطح کورتکس پره فرونتال مغز و محیط غنی شده (بصورت مجزا و ترکیبی)، از طریق آزمون های رفتاری میدان باز، ماز مرتفع بعلاوه ای شکل، و شنای اجباری و همچنین اندازه گیری سطح کورتیکوسترون خون، BDNF، TrkB، CREB و p-CREB در ناحیه هیپوکمپ مغز مورد مطالعه و بررسی قرار دهیم.

۱-۲ اهداف پژوهش:

۱-۲-۱ هدف کلی طرح:

بررسی اثر لیزر درمانی کم توان فراجمجه ای و محیط غنی شده بر رفتار شبه افسردگی و شبه اضطرابی ناشی از استرس صوتی مزمن در موش کوچک آزمایشگاهی