

مروری بر تکامل ساختاری و عملکرد مغز خزندگان همراه با اولین گزارش از وقوع گلیوبلاستوما مولتی فورمه با جزء عصبی اولیه در روباه مار

پیمان محمدزاده^{۱*}، سجاد محمدی^۲

چکیده

گلیوبلاستوما مولتی فورمه شایع‌ترین تومور بدخیم سیستم عصبی مرکزی است و گلیوبلاستوما همراه با اجزای عصبی اولیه یک نوع بسیار نادر و تهاجمی است که در ۰.۵٪ از گلیوبلاستوماها شناسایی شده است و از لحاظ بافت شناسی یک الگوی منحصر به فرد از آن به حساب می‌آید. متاستاز خارج مجموعه ای این تومور یک وضعیت نادر و چالش برانگیز است. در این مطالعه، ویژگی‌های مورفولوژیکی و ایمونوهیستوشیمی یک مورد گلیوبلاستوما با مولفه عصبی اولیه تشخیص داده شده در یک حلقه روباه مار نر ۷ ساله را همراه با بررسی ادبیات جامع در ارتباط با وقوع تومورهای بدخیم در خزندگان را بررسی می‌کنیم. علائم بصورت وجود یک توده برجسته بر روی سروردرگیری سیستم عصبی مرکزی بود اقدامات تشخیصی شامل بررسیهای هماتولوژیکی و سرولوژی و RT-PCR و Nested-PCR و MRI و CT-SCAN انجام شد و پس از مرگ کالبدگشایی و مطالعه پاتولوژی و ایمونوهیستوشیمی انجام گردید. بر اساس داده های بالینی ابتلا به گلیوبلاستوما مولتی فورمه همراه با اجزای عصبی اولیه تایید شد. در مورد حاضر وقوع و شدت متاستاز خارج مجموعه ای محوری گسترده از GBM-PNC برجسته بود. از آنجایی که هیچ پروتکل درمانی مناسب هنوز توسعه پیدا نکرده است و اخیراً نشان داده شده است که GBM-PNC دارای رفتار بالینی PNC بیشتر با افزایش خطر گسترش به CSF همراه است، بنابراین درک ویژگیهای بالینی، تشخیصی و هیستوپاتولوژی این تومور و تعیین شباهتها و اختلافات رفتاری این تومور در گونه های مختلف می تواند گامی بلند به سمت شناخت ماهیت و نحوه مقابله با آن باشد.

واژگان کلیدی: گلیوبلاستوما مولتی فورمه همراه با اجزای عصبی اولیه، مغز

خزندگان، روباه مار، ایمونوهیستوشیمی، پاتولوژی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۹/۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۲۱

مقدمه

به گفته کارل ادوارد سیگن ۱۹۳۴-۱۹۶۶ که یکی از پیشگامان اخترازیست‌شناسی در جهان بود در اعماق جمجمه هر یک از ما چیزی شبیه مغز کروکودیل وجود دارد (۱). در اطراف عقده‌های قاعده‌ای (Basal ganglia)، سیستم لیمبیک (Paleomammalian Cortex)، یا همان قشر باستانی پستانداران قرار دارد که ده‌ها میلیون سال پیش در اجدادی که پستانداران بوده‌اند، اما هنوز نخستی‌سان نبوده‌اند، تکامل یافته است (۲). این قسمت منبع اصلی خلیات و احساسات است و پیشرفت تمدن بشر محصول قشر مغز است. حدود ۳۲۰ میلیون سال پیش، تکامل یک غشای محافظ در اطراف جنین، به نام آمنیون (Amnion)، مهره‌داران را قادر ساخت که خارج از آب رشد کنند و در نتیجه جهت زیستن به سرزمین های خشک وارد شوند. این آب‌پرده‌داران یا مشیمه‌داران (Amniota) اجداد پستانداران و خزنده‌چهرگان (Sauropsida) امروزی (خزندگان و پرندگان) بودند (۳). خزندگان امروزی گروهی متنوع از بیش از ۱۰۰۰۰ گونه هستند که شامل بینی‌سران یا پوزه‌سران (or Rhynchocephalia Sphenodontia) یا همان (Sphenodontida)، سوسمارهای پل‌دماغی (Tuatar، Sphenodon punctatus) مارمولک‌ها، مارها، لاک‌پشت‌ها و کروکودیل‌ها هستند (۴). اگرچه زمانی تصور می‌شد که لاک‌پشت‌ها ابتدایی‌ترین موجودات در میان

۱- گروه پاتوبیولوژی دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج، ایران
peymanpathologist@iausdj.ac.ir
۲- دانشجوی دوره دکترای عمومی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج ایران

دوزیستان و ماهی ها وجود دارد، اما خزندگان و پستانداران تنها مهره دارانی هستند که دارای قشر مغز با ساختار شفاف، ساده و سه لایه شبیه به آلوکورتکس پستانداران هستند. پالیوم شکمی خزندگان همچنین برجستگی بطنی پشتی را ایجاد می کند، ساختاری که بر پالیوم پرنده غالب است و به توانایی های شناختی پیچیده پرندگان کمک می کند، اما معادل آن در پستانداران هنوز موضوع بحث در بین آناتومیست های مقایسه ای است. قشر خزندگان دارای تقسیمات بسیار کمتری نسبت به جونندگان، گوشتخواران و نخستی ها است: این قشر به یک قشر میانی تقسیم می شود که هیپوکامپ نامیده می شود. یک قشر جانبی، معادل قشر پیریفورم پستانداران و یک قشر پشتی در بین آن، که ورودی های چندوجهی را دریافت می کند (به عنوان مثال، ورودی های بصری در لاک پشت ها). شواهد کمی برای وجود نواحی حرکتی و حسی-پیکری در قشر خزندگان وجود دارد، اما کنترل حرکتی پالیال ممکن است در اوایل تکامل مهره داران تکامل یافته باشد. پستانداران و خزندگان علاوه بر به اشتراک گذاشتن ماژول های پالیال، مکملی از انواع سلول های قشر مغزی را نیز به اشتراک می گذارند که نشان می دهد برخی از عناصر ساختاری مدارهای قشر مغز در اوایل تکامل آب پرده داران یا مشیمه داران (Amniota) به وجود آمده اند. مانند قشر پستانداران، قشر خزندگان حاوی نوروون های تحریکی (Excitatory neurons)، نوروونهای گلوتاماترژیک و اینترنورون های GABAergic است (۷). هم در پستانداران و هم در خزندگان، این نوروون ها منشأ رشدی مشترکی دارند: نوروون های تحریک کننده توسط اجداد قشری چند توان (multipotent cortical progenitors) تولید می شوند، در حالی که نوروون های مهارکننده قبل از مهاجرت به قشر مغز در ساب پالیوم متولد می شوند. مطالعات قبلی نشان می دهد که لایه سلولی اصلی قشر خزندگان (لایه

خزندگان هستند، اما داده های ژنومی کنونی در این زمینه به دو گروه اصلی اشاره می کنند: پولک داران (Squamata) شامل مارمولک ها و مارها و گروهی شامل لاک پشت ها و شاه خزندگان (Archosaurs) (دایناسورها، پرندگان امروزی و کروکودیل ها). بنابراین، آنچه مردم به طور کلی خزندگان می نامند، گروهی است که تا حدی با احتیاط می توان گفت که گونه های آمنیوتی (آب پرده داران) را که نه پستاندار و نه پرنده هستند را شامل می شود و خزندگان را از نظر فنی به یک گروه پیراتباری (Paraphylye) تبدیل می کند. (۵) با وجود این نکته فنی، خزندگان تعریف شده بسیاری از ویژگی های تکاملی، تشریحی، رشدی، فیزیولوژیکی (به عنوان مثال، خون سرد بودن) و عملکردی مشترک با همدیگر دارند. شناسایی تقسیمات فرعی مغز، که توسط مراکز سیگنال دهی حفاظت شده، منحصر بوسیله بیان ترکیبی از فاکتورهای رونویسی در طول پروسه تکامل ایجاد شده اند، نشان می دهد که تمام نواحی عمومی مغز موجود در پستانداران، از جمله قشر مغز، دقیقاً در خزندگان نیز وجود دارند. قشر مغز بخشی از پالیوم (Pallium) است، که یک تحت واحد توسعه یافته از telencephalon می باشد که با بیان یکسری از فاکتورهای رونویسی مانند Pax6، Emx1 و Tbr1 مشخص شده است، و در همه مهره داران حفظ شده است. داده های حاصل از بیان ژن نشان می دهد که همان تقسیم بندی های اساسی پالیوم یعنی جانبی، شکمی و داخلی و پشتی در مهره داران در حال رشد، علی رغم مورفولوژی های متفاوت ساختارهای پالیوم در بالغین هم رخ می دهد. بنابراین، قشر مغز محدود به دوره تکاملی جانداران بعد از ظهور پستانداران نیست، بلکه یک ساختار پالیومی باستانی است که قبل از ایجاد شکاف بین خزنده چهرگان (Sauropsida) و ددکمانان یا تراپسیدها (Therapsida) ایجاد شده است (۶). اگرچه ساختارهای پالیال در

اهداف دریافت کننده این ورودی های آوران، نورون های GABAergic با اجسام سلولی در لایه های اول و سوم و نورون های هرمی گلوتاماترژیک با اجسام سلولی در لایه دوم و دندریت ها در لایه اول و لایه سوم هستند. نورون های داخلی به صورت موضعی در داخل قشر پیش می روند و بازخوردی را برای مناطق خاصی از دندریت های سلول های هرمی ایجاد می کنند. بر اساس بیان زیرمجموعه ای از نشانگرهای ژنتیکی رایج مورد استفاده در پستانداران، می توان چندین زیرگروه را در بین نورونها تعریف نمود. به عنوان مثال، در قشر لاک پشتها، برخی از انواع اینترنورون ها کالیندین را بیان می کنند، برخی دیگر نوروپیتید -Y را بیان می کنند، در حالی که به نظر می رسد در این موجودات نورون های داخلی مثبت پاروالبومین (PV) وجود ندارند. سلول های هرمی با یکدیگر و با نورون های داخلی به صورت موضعی، با ساختارهای آوران زیر قشری و سایر نواحی قشری ارتباط متقابل برقرار می کنند. قشر جانبی پیامهای ورودی بویایی را از پیاز بویایی دریافت می کند و به قشر داخلی (هیپوکامپ) می فرستد. قشر پشتی پیامهای ورودی را از تالاموس دریافت می کند. در بسیاری از گونه ها این قسمت محل ورودی پیامهای بصری است و از هسته ژنیکوله جانبی تالاموس (LGN) منشأ می گیرد و همچنین در نهایت به هیپوکامپ می رسد (۹). سلول های هرمی هیپوکامپ به قشر پشتی و جانبی برمی گردند و یک حلقه قشر داخلی را تشکیل می دهند. تعداد و محل اتصالات در ناحیه زیرمنطقه های مختلف قشر مغز در گونه های مختلف پستانداران تفاوت های گسترده ای با هم دارد. با این حال، با بررسی ساختارهای همولوگ، می توان نقش های مختلف مدار مشترک را بررسی نمود. در لاک پشت ها، تحریک بصری باعث انتشار امواج فعالیت عصبی می شود که در سراسر قشر مغز حرکت می کنند. این امواج کندتر و ساده تر از امواج مشاهده شده در نئوکورتکس

دوم)، مربوط به لایه های عمیق و خروجی نئوکورتکس پستانداران است، در حالی که لایه اول آن معادل لایه I پستانداران است. طبق این دیدگاه، تکامل قشر پستانداران شامل ادغام لایه های سلولی جدید و میانی است که به عنوان ایستگاه های ورودی و مدار داخلی عمل می کنند. از نظر مورفولوژیکی، نورون های هرمی L2 قشر پشتی خزندگان شبیه به نورون های تحریکی هیپوکامپ پستانداران هستند. در واقع، نورون های هرمی خزندگان بسته به ناحیه قرارگیری، دارای میدان دندریتیک بدون پایه یا پایه کوتاه، و چندین دندریت آپیکال متراکم و دارای ستون فقرات هستند که کاملاً متفاوت از دندریت، بلند و آپیکال نورون های هرمی نئوکورتیکال هستند. مطابق با این تناظر بین لایه ها، سلول های زیر پالیال خزندگان پیوند شده به جنین های پستانداران، نورون های GABAergic را تولید می کنند که می توانند تنها لایه های قشر عمیق تر را پر کنند (۸). با این حال، مطالعات مولکولی اخیر نشان داده اند که نوروبلاست های قشر لاک پشتها و مارمولکها نورون هایی را تولید می کنند که نشانگرهای مولکولی لایه بالایی را در یک توالی رشدی مشابه آنچه در پستانداران مشاهده می شود، بیان می کنند. اگرچه توصیف مولکولی انواع عصبها در قشر خزندگان هنوز در مراحل ابتدایی خود است، ممکن است که قشر خزندگان یک طرح اجدادی برای مدارهای پیچیده تر قشر پستانداران باشد. به عنوان مثال، نورون های قشر خزندگان، یا زیرمجموعه هایی از آنها، ممکن است ویژگی های مولکولی (و عملکردی) را با سلول های پستانداران در لایه های بالایی و تحتانی مشترک داشته باشند. مدارهای قشر مغز مکانی است که بیشتر مطالعات مقایسه ای بر روی مغز خزندگان در این قسمت انجام شده است. در قشر لایه ای خزندگان، ورودی های آوران از طریق لایه اول سطحی منتقل می شوند، مکانی که در انجا این انتقال به صورت غیر توپوگرافیک صورت می گیرد.

شیرین، مانند لاک پشت رنگین (*Chrysemys picta*) از زیر راسته نهان گردنسانیان (*Cryptodira*)، به دلیل توانایی خود برای زنده ماندن در طی خواب زمستانی در آب های کم اکسیژن در زمستان های سرد شمالی قابل توجه هستند و گزارش شده است که در دوره های بدون اکسیژن بیش از چهار ماه در دمای ۳ درجه سانتی گراد زنده می مانند (۱۲). این انعطاف پذیری و قدرت شامل وجود مکانیسم های متعدد سازگاری فیزیولوژیکی برای زنده ماندن در شرایط سرد و بدون اکسیژن در طول خواب زمستانی و متعاقباً اکسیژن رسانی مجدد در بهار اشاره دارد. مکانیسم های زیربنایی چنین قدرت تحملی بسیار جالب است و احتمالاً برای درمان آسیب مغزی ناشی از ایسکمی قابل استفاده است. تحمل آنوکسی به طور اساسی به توانایی کاهش مصرف انرژی در حین افزایش تولید ATP بصورت بی هوازی بستگی دارد. مصرف ATP در بافت های عصبی، به ویژه آن دسته از رشته های عصبی که در عملکردهای حسی دخیل هستند، نیاز به گردش بالای ATP دارد. گلوکز و گلیکوژن آزاد می توانند به عنوان سوسترهای متابولیک در شرایط بدون اکسیژن عمل کنند. ذخایر گلیکوژن از کبد و ماهیچه های اسکلتی برای تسهیل تولید ATP در طول خواب زمستانی آزاد می شوند. اما، با تغییر چرخه انرژی به گلیکولیز بی هوازی، لاک پشت های قرار گرفته در مرحله خواب زمستانی باید محصول متابولیکی حاصل از اسید لاکتیک را برای جلوگیری از اسیدوز کشنده به حالت بافر تبدیل کنند. در لاک پشت ها، بافر خارج سلولی اسید لاکتیک با نگهداری حجم زیادی از مایعات در طریق فیلتراسیون در پوسته و اسکلت معدنی به دست می آید. در طول خواب زمستانی، لاک پشت ها میزان مصرف ATP در بافتهای عصبی خود را، از طریق کاهش در میزان نفوذپذیری غشاء و در نتیجه کاهش نیاز به بازیابی تعادل

پستانداران هستند. آنها با نوسانات نسبتاً آهسته همراه هستند که برجسته ترین آنها در باند فرکانسی ۲۰ هرتز می باشد. در حالی که به اصطلاح نوسانات گاما در قشر پستانداران معمولاً در دامنه ۴۰ هرتز و بالاتر از آن قرار دارند، نتایج اخیر حاصل از یک بررسی در موش ها نشان می دهد که زمانی که تنظیم فعالیت بین نورونهای هرمی بطور مصنوعی متوقف شود این عدد به ۲۰ هرتز تقلیل می یابد. بر اساس این یافته ها و نیز با توجه به این نکته که بخش قشری مغز لاک پشتها فاقد سلول های عصبی پاروالبومین (PV) است. لذا دینامیک نحوه انتقال این پیامهای بصری در حال حاضر ناشناخته است. و هرگونه پیشرفت در جهت شناسایی مکانیسم این پروسه به رویکردهای تجربی جدیدی نیاز دارد که در طی آنها امکان نمونه برداری همزمان از جمعیت های عصبی بزرگ فراهم باشد. بنابراین، راستی آزمایشی نظریه های متعدد و مبتنی بر داده های محاسباتی در قشر خزندگان در انتظار مطالعه بیشتر است. از آنجاییکه قشر خزندگان مدرن شبیه به جد مشترک خزندگان و پستانداران است، درک عملکرد قشر خزندگان ممکن است برخی از محاسبات بنیادی را که مدارهای قشر اولیه برای انجام آن محاسبات تکامل یافته اند، آشکار کند (۱۰).

سازگاری های فیزیولوژیکی مغز خزندگان:

خزندگان خون سرد هستند و باید بتوانند از نظر رفتاری یا فیزیولوژیکی با دماهای مختلف سازگار شوند، که همین امر باعث می شود مغز خزندگان به دلیل سازگاری با شرایط شدید دارای عملکرد قابل توجهی باشد. به عنوان مثال، مغز لاک پشت سازگاری های قابل توجهی را با شرایط هیپوکسیک ایجاد کرده است، که مدت هاست برای پاتولوژیستهای علاقه مند به مطالعات شنوایی، بویایی، کنترل حرکتی و نیز محققان علاقمند به فیزیولوژی منخچه شناخته شده است (۱۱). لاک پشت های نیمه آبی آب

آسیب می رساند. سلولهای بدن لاک پشت مکانیسم های فیزیولوژیکی مؤثری را درون خود توسعه داده اند که امکان وقوع چرخه های مکرر آنوکسی و اکسیژن رسانی مجدد را بدون ایجاد آسیب رادیکال های آزاد ناشی از ایسکمی-پرفیوژن مجدد مشابه به آسیبهایی که در بافت های پستانداران می شناسیم را فراهم می کند. این مکانیسم ها شامل یک قوانین بالادستی قدیمی تکاملی اکسید نیتریک و متابولیت های آن است که تولید ROS و آسیب بافتی در بافت قلب و مغز را بشدت محدود می کند. بنابراین، مغز لاک پشت، با این سازگاری فیزیولوژیکی یک مدل بسیار مفید برای مطالعه عملکرد مدار عصبی است. بافتهای عصبی لاک پشت روزهای متوالی خارج از بدن زنده می ماند و بافت را می توان به طور معمول یک شبانه روز در یخچال در دمای ۳ تا ۵ درجه سانتی گراد نگهداری کرد (۱۵).

خصوصیات مغز و اثر آن بر رفتار خزندگان:

خزندگان توانایی بروز برخی از پیچیده ترین رفتارهای زیستی را که معمولاً در پستانداران عالی مشاهده می شود را دارند. برای مثال، آنها می توانند مانند پرندگان یا پستانداران، مسیریابی صحیح در مسیرهای پر پیچ و خم را یاد بگیرند که احتمالاً از ساختار هیپوکامپ برای این کار استفاده کنند. مثلاً یک گونه از لاک پشت های دریایی (*Ctenochelys.Stenoporus*) احتمالاً با استفاده از نشانه های مغناطیسی، بویایی و بصری، سراسر اقیانوس را به سمت ساحلی که در آنجا متولد شده اند بدون کوچکترین اشتباه می پیمایند. خزندگان همچنین رفتارهای اجتماعی جالبی از خود بروز می دهند: به عنوان مثال، مارهای پیتون و تمساح ها پس از جوجه ریزی، تخم های خود را هیچ نموده و ماده ها به دقت از لانه خود محافظت نموده و از نوزادان مراقبت می کنند. و برخی از گونه های مارمولک بنام مارمولک شبهای بیابان *Desert Night Lizard (Xantusia Vigilis)* از طریق همکاری و

یونی با واسطه پمپ، کاهش می دهند. این پدیده در نورون های لاک پشت برای کانال های Na^+ دارای ولتاژ، کانال های K^+ فعال شده به کلسیم حساس به اکسیژن و همچنین گیرنده های AMPA و NMDA مشاهده شده است (۱۳).

دپلایزاسیون عصبی و فعال شدن بیش از حد گیرنده NMDA نشانه آنوکسی در بافت عصبی پستانداران است و از طریق افزایش غلظت Ca^{2+} داخل سلولی منجر به مرگ سلولی اکسیتوتوکسیک می شود. در نورون های لاک پشت، زمان باز شدن گیرنده NMDA پس از ۶۰ دقیقه آنوکسی به میزان ۶۵ درصد کاهش می یابد، و انتقالات گیرنده NMDA در واقع با آزادسازی سیتوزولی Ca^{2+} ناشی از آنوکسی از ذخایر میتوکندری خاموش می شوند. علیرغم کاهش فعالیت کانال و در نتیجه کاهش فعالیت الکتریکی در طول شرایط بدون اکسیژن، به نظر می رسد لاک پشت ها در طول خواب زمستانی به محرک های بصری واکنش نشان میدهند اما به محرک های لمسی پاسخ نمی دهند. این حفظ پاسخ های بصری در غیاب پاسخ های لمسی در طول خواب زمستانی نشان دهنده کاهش افتراقی تنظیم پاسخهای حسی است. از آنجا که تغییرات در روشنایی روزانه به سیگنال پایان خواب زمستانی کمک می کند، ممکن است مکانیسم های معمول صرفه جویی در میزان مصرف انرژی در بافتهای بدن در طول دوره خواب زمستانی استثنائاً در مورد سیستم بینایی نسبت به سایر مناطق مغز اعمال نشود (۱۴). هنگامی که اکسیژن دوباره در دسترس می شود، اکسیژن رسانی مجدد به بافت، مانند آنچه که پس از حوادث ایسکمی خونرسانی مجدد ناشی از انفارکتوس میوکارد یا سکته مشاهده می شود، در پستانداران مشکل ساز است، زیرا با تولید بیش از حد گونه های فعال اکسیژن (ROS) مرتبط است که از طریق اکسیداسیون پروتئین و پراکسیداسیون لیپیدها به سلولها

که به نظر می‌رسد لاک پشتهای بالغی که به یک منطقه جدید که هیچ تجربه قبلی از موقعیت جغرافیایی آن از قبل ندارند منتقل می‌شوند حتی پس از ۲۱ روز قادر به یافتن زیستگاه‌های آبی جدید نیستند. هیپوکامپ برای فعالیتهای مرتبط با حافظه رابطه ای یا مکان یابی مانند حافظه فضایی آلوستریکی، حیاتی است. در پرندگان و پستانداران، هر گونه آسیب پاتولوژیک به ساختار هیپوکامپ باعث ایجاد اختلال انتخابی در درک فضایی می‌شود که نیازمند رمزگذاری روابط بین ویژگی‌های محیطی متعدد (یادگیری مکان) است. در حالی که مطالعات مقایسه ای گسترده از این ایده حمایت می‌کند که قشر داخلی خزندگان از لحاظ ساختاری با هیپوکامپ پستانداران و پرندگان همولوگ است، اما تنها چند مطالعه عملکرد عصبی این ساختار مغزی و نقش آن را در یادگیری مکان یابی مورد بررسی قرار داده است (۱۷). در یکی از این مطالعات، لاهمان و همکاران (۲۰۲۲) اثر ضایعات پاتولوژیک به هیپوکامپ لاک پشت‌ها را بر توانایی مسیریابی و جهت‌یابی در فضاهای پربپیچ و خم ارزیابی کرد. این حیوانات دچار آسیب در هیپوکامپ و ظایف تشخیص نشانه ای را به درستی انجام دادند، اما در یادگیری مکان که بر یادگیری فضای آلوستریکی متکی بود شکست خوردند. این نتایج نشان می‌دهد که ضایعات هیپوکامپ لاک‌پشت‌ها به‌طور انتخابی انعکاس و بازسازی ذهنی نقشه و موقعیت جغرافیایی از فضای محیطی را مختل می‌کند، و دقیقاً حجم ضایعات و نحوه تأثیرپذیری هیپوکامپ مشابه آسیبهایی است که در پستانداران و پرندگان ایجاد می‌گردد (۱۸). بنابراین، هیپوکامپ خزندگان نیز ممکن است نقش مرکزی و تعیین‌کننده را در جهت‌یابی داشته باشد. بنابراین با توجه به اینکه مغز پستانداران و خزندگان ویژگی‌های عملکردی مشترک زیادی با همدیگر دارند، در نتیجه شناسایی اصول الگوریتمی اولیه عملکرد مغز می‌تواند به بررسی پاتولوژیک مقایسه ای بین

تشکیل پیوند جفتی، مشترکا از نوزادان مراقبت و یک خانواده کامل را تشکیل می‌دهند (۱۶). برخی دیگر هم مانند اسکینگ بیابانی بزرگ (Great Desert Skink) (*Liopholis Kintorei*) مانند موش‌های مول برهنه (*naked-Mole Rats*) (*Heterocephalus Galber*) از طریق حفر تونلهایی در زیر خاک بصورت شبکه‌های پیچیده، جوامع اجتماعی را بنیان نهاده و با هم زندگی می‌کنند. خزندگان در مناطق اکولوژیکی مختلفی مانند بیابان‌های خشک، جنگل‌های معتدل، جنگل‌های استوایی، دریا و آب‌های شیرین زندگی می‌کنند. آنها در تمام اقیانوس‌ها و در تمام قاره‌ها به جز قطب جنوب یافت می‌شوند. لاک‌پشت‌های نیمه‌آبی (*Bog Turtle*) (*Glyptemys Muhlenbergii*) زیستگاه‌های آبی زندگی می‌کنند، اما برای تخم‌گذاری به سوی ساحل و مناطق خشک مهاجرت می‌کنند، گونه ای از لاک‌پشتهای (*Green Sea Turtle*) (*Chelonia Mydas*) مدل بسیار جالبی برای مطالعات دریانوردی به حساب می‌آیند. بسیاری از لاک‌پشت‌ها به دلیل مهارت‌های ناوبری چشمگیر در مسیر یابی صحیح و تمایل بالا جهت برگشت به منظور لانه‌سازی و تخم‌ریزی به مکانی که در آنجا متولد شده‌اند شناخته شده‌اند. مکانیسم‌های زیربنایی این رفتارها هنوز به طور کامل شناخته نشده است، اما به نظر می‌رسد توانایی ناوبری در لاک‌پشت‌آب شیرین (*Painted Turtle*) (*Chrysemys picta*) به تجربیات کسب شده آنها در یک دوره حساس سنی (زمانی که کمتر از چهار سال سن دارد) بستگی دارد. برای مثال لاک‌پشتهای بالغی که از دوران نوزادی در یک منطقه جغرافیایی مقیم بوده و اکنون جابجا شده‌اند می‌توانند به سرعت و به‌طور مداوم در عرض ۳۳ ساعت زیستگاه‌های آبی جدید را در همان منطقه پیدا کنند و برای این امر اغلب از مسیرهای دقیق و قابل پیش‌بینی استفاده می‌کنند، در حالی

یا گلیومای احتمالی هستند. بیشتر نئوپلاسم های گزارش شده در سیستم عصبی محیطی احتمالاً شامل تومورهای غلاف عصبی محیطی می باشند. به جز گلیوما، نئوپلاسم های گزارش شده در سیستم عصبی مرکزی خزندگان نادر بوده و بیشتر شامل مورد گزارشهای موردی و محدود می باشد. به طور کلی، گلیوما ها معمولاً به خوبی تشخیص تفریقی داده نمی شوند و باعث انبساط نامتقارن بافت عصبی می شوند. گلیوماها با مورفولوژی الیگودندروگلیال غالب ظاهری ژلاتینی دارند که بسیار شبیه به گلیوماهای پستانداران هستند. از نظر بافت شناسی، گلیوم ها از ورقه های سلول های نئوپلاستیک با استرومای اندک تشکیل شده اند. سلول های نئوپلاستیک می توانند از نظر مورفولوژی بسیار متفاوت باشند و شبیه سلولهای الیگودندروگلیال و یا آستروسیتها باشند. در یک مطالعه وقوع گلیوما طناب نخاعی در یک مار زنگی ریح بینی گزارش شده است. که در بررسی هیستوپاتولوژیکی این تومور دارای مورفولوژی الیگودندروگلیال (یعنی سلولهای گرد تا چند ضلعی با مرزهای سلولی مشخص، هسته های گرد و سیتوپلاسم شفاف)، و به شدت ژلاتینی بوده است و منشاء سلولهای گلیال با رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی پروتئین اسیدی فیبریلی گلیال تایید شد. (۳۰). دو گزارش موردی دیگر نیز از وقوع نئوپلاسم های مشابه در خزندگان وجود دارد. اولین مورد، وقوع یک نئوپلاسم در مغز یک بوآی دم قرمز بود که جایگزین مغز میانی، تالاموس و غده صنوبری شده بود. این نئوپلاسم بر اساس هیستومورفولوژی و رنگ پذیری نسبت به GFAP به عنوان منشا اپاندیمی یا گلیال شناسایی شد. (۳۱). دومین گزارش در ارتباط با وقوع نئوپلازمی در مخچه یک کروکودیل آب شور می باشد. این نئوپلاسم دارای مورفولوژی گلیال با تعدادی سلول گرد و دوکی بود و به عنوان گلیوم بالقوه تشخیص داده شد. (۳۲). موارد متعددی از وقوع تومورهای

گونه ای کمک فراوانی بنماید و با توجه ساختار ساده تر مغز خزندگان، ممکن است بررسی دقیق این ارگان خزندگان رمزگشایی سؤالات اساسی علوم اعصاب مدرن باشد (۱۹).

تومورهای سیستم اعصاب مرکزی در خزندگان:

نئوپلازمی در اکثر راسته های خزندگان نسبتاً شایع است، با مرور مطالعات مرتبط با نئوپلازمی خزندگان در سنوات اخیر مشخص شده است که کمترین میزان شیوع نئوپلازمی در کروکودیلها و در درجه بعدی در لاک پشتها وجود دارد و بالاترین میزان شیوع هم به ترتیب در مارمولکها و مارها وجود دارد. (۲۰). تنها یک گزارش از بروز یک نوع نئوپلاسم در راسته نول سر سران وجود دارد، که در تواتارا، تنها رینکوسفال زنده و در کشور نیوزلند گزارش شده است. (۲۱). مطالعات مقایسه ای در زمینه سرطان شناسی مقایسه ای نشان می دهد که میزان نئوپلازمی در خزندگان دقیقاً مشابه آن چیزی است که در پستانداران مشاهده می شود (۲۲). شواهد مربوط به وقوع نئوپلازمی در این گروه به سوابق مربوط به یافته های سرطان شناسی حاصل از مطالعه بر روی فسیلهای دایناسورها مربوط به دوره کرتاسه برمی گردد (۲۳). شیوع کلی تخمین زده شده نئوپلازمی در خزندگان به طور گسترده ای بر اساس مطالعه متفاوت است، با برآوردها از ۲٫۱٪ تا ۲۳٫۱٪ (۲۴ و ۲۵ و ۲۶ و ۲۷). اعتقاد بر این است که اکثر موارد نئوپلازمی در خزندگان به طور خود به خود رخ می دهند و نئوپلاسم های متعدد می توانند به تنهایی در یک حیوان اتفاق بیافتند به ویژه اگر آن حیوان دچار کهولت سن نیز باشد (۲۸). با این حال، گزارش های کمی از وقوع نئوپلازمی در خزندگان ناشی از انکوژنهای ویروسی، استعداد ژنتیکی به نئوپلازمی، و عدم تعادل هورمونی نیز وجود دارد که ممکن است در ایجاد این بیماری در آنها نقش داشته باشد. (۲۹). گزارش های موردی از انواع مختلفی از تومورهای ایجاد شده در سیستم عصبی مرکزی در خزندگان وجود دارد که اکثر آنها گلیوما

نورواکتودرمی (به ویژه گلیوم) طبقه بندی نشده باقی می ماند. بسیاری از اینها از نظر توپوگرافی به سیستم بطنی و یا آشیانه های سلولی زیر اپاندیمی مرتبط هستند. همانطور که با رنگ آمیزی ایمونوسیتوشیمیایی نشان داده شده است، ۲۶ درصد از تومورهای مغزی نورواکتودرمی تمایز نیافته هستند. اگرچه تومورهای مغزی گهگاه در مهره داران جوان کمتر از ۱ سال گزارش می شود، اما بیشتر در مهره داران بالغ و مسن دیده می شود. هیچ وابستگی جنسی برای وقوع تومورهای سیستم عصبی شناسایی نشده است (۳۳).

مواد و روش کار

گزارش درمانگاهی:

یک روباه مار نر ۷ ساله با علائم وجود یک توده برجسته که از قسمت پره اکولار شروع و تمام قسمتهای فرونتال، پره فرونتال و لوره ال را درگیر و تا ابتدای قسمت اینتر نازال ادامه داشت و نیز علایم درگیری سیستم عصبی مرکزی شامل ترمور و لرزش سر، اسپاسم عضلانی که باعث خم شدن سر به سمت عقب می شد (ستاره نگری)، اختلال در رفلکس راست شدن (توانایی جهت دادن بدن به حالت عمودی)، حالت تهاجمی و عصبی بودن و کاهش تون عضلانی و ضعف عمومی عضلات، لرزش عضلانی، کدورت ابری در چشمها، مردمک‌هایی با اندازه ناهموار، بیوست، بی اشتها، حالت تهوع و علایم استفراغ به کلینیک باغ وحش ارجاع داده شد. سپس در ادامه با توجه به شباهت علایم به بیماری IBD، نمونه های خون، مدفوع، و سواب های دهانی و کلوآک جهت بررسیهای هماتولوژیکی و سرولوژی و نیز تست RT-PCR برای بررسی وجود ویروس رپتارن و همچنین Nested-PCR برای بررسی وجود انگل توکسوپلازما مورد بررسی قرار گرفت. DNA استخراج شد و روش Nested-PCR با دو جفت پرایمر برای شناسایی قطعه ۳۴۴ ژن T. gondii GRA6 انجام شد. محصولات

مختلف در سیستم اعصاب محیطی در انواع مختلفی از خزندگان وجود دارد. بطور کلی انتشار یا متاستاز تومورهای CNS ندرتاً اتفاق می افتد، اما ممکن است گاهی متاستاز از طریق مسیرهای انتشار مایع مغزی نخاعی رخ دهد، به خصوص اگر تومورها در نزدیکی فضای زیر عنکبوتیه یا حفره های بطنی قرار داشته باشند (به عنوان مثال، پاپیلوما شبکه کروئید، اپاندیموم، مدولوبلاستوما، نوروبلاستوما، پینه آلبلاستوما) و یا ممکن است متاستاز از طریق خون باشد مانند اتفاقی که در مسیر سینوس دورال، می افتد گاهی مانند تومورهای ریه، متاستاز از کانونی دورتر اتفاق می افتد. تومورها همچنین ممکن است با گسترش مستقیم به بافت های اطراف، به ویژه استخوان، گسترش یابند. چادرینه مخچه ممکن است به عنوان رفرنسی جهت تعیین محل مناطق مختلف مغز در داخل طاق جمجمه استفاده شود. بنابراین، تومورهای نیمکره مغزی اغلب به عنوان تومورهای حفره فوقانی یا حفره قدامی نامیده می شوند، در حالی که تومورهایی که در ساقه مغز یا مخچه هستند، تومورهای حفره زیرین یا خلفی نامیده می شوند (۳۳).

طبقه بندی نئوپلازی های سیستم عصبی در خزندگان:

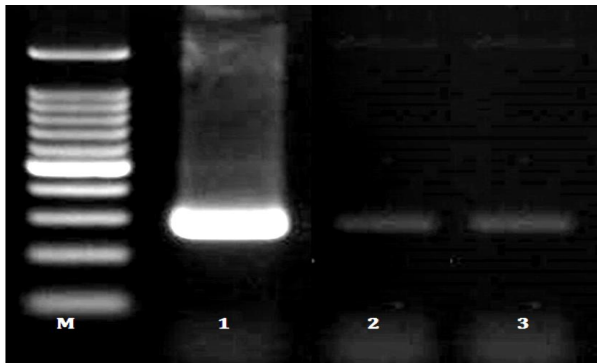
طبقه بندی تومورهای سیستم عصبی در مهره داران از معیارهای مورد استفاده برای تومور در انسان پیروی می کند و اساساً بر اساس ویژگی های نوع سلول تشکیل دهنده، رفتار پاتولوژیک آن، الگوی توپوگرافی و تغییرات ثانویه دیده شده در داخل و اطراف تومور طبقه بندی می گردد. مطالعات ایمونوسیتوشیمی و تکنیک های تصویربرداری ممکن است به طبقه بندی کمک کند. تومورهای اولیه معمولاً به کندی رشد می کنند، در حالی که تومورهای ثانویه، بسیار بدخیم، متاستاتیک و تومورهای استخوانی معمولاً با سرعت بیشتری پیشرفت می کنند. بسیاری از تومورهای مهره داران دارای ویژگی هایی مشابه نئوپلاسم های انسانی هستند. با این حال، ۱۵٪ تا ۲۰٪ از تومورهای

برروی هولدر مخصوص قرار گرفت شد و رنگ آمیزی انجام شد برای این منظور در ابتدا مرحله هیدروژن پراکسیداز انجام شد سپس نوبت به استفاده از آنتی بادی اولیه MDM2 به مدت ۴۰ دقیقه همراه با قرار دادن کنترل مثبت و منفی رسید در ادامه نوبت به استفاده از آنتی بادی ثانویه به مدت ۱۰ دقیقه رسید در مرحله بعد به ترتیب مراحل استفاده از پراکسیداز و استرپتاویدین هر دو مربوط به شرکت سیگما آلدريج انجام شد. سپس از سوپسترا کروموژن DAB استفاده گردید در هریک از مراحل مذکور به دنبال استفاده از مواد مذکور اسلایدها در محلول بافر PBS شستشو داده می شد. جهت رنگ آمیزی زمینه از رنگ همتوکسیلین استفاده شد و جهت شفاف سازی از محلول آب آمونیاک ۰/۵٪ به مدت ۳ دقیقه استفاده گردید. سپس با استفاده از میکروسکوپ نوری نیکون اسلایدها بررسی شدند.

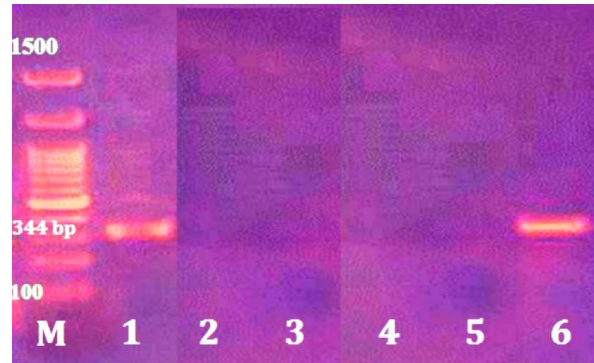
نتایج

در ابتدا با توجه به اینکه اصلی ترین علامت حالت تهوع شدید بود چون دو عامل شایع استفراغ یا برگشت مواد غذایی در مارها دمای پایین محیط و دست زدن به حیوان بلافاصله پس از غذا خوردن است. امکان اتفاق افتادن هر دو حالت از سوی مراقب رد شد. در بررسی های همتولوژیکی و سرولوژیکی خون، (به استثنای لکوسیتوز هتروفیلی مشاهده شده) همه نتایج طبیعی بود. (جدول ۱). نتایج حاصل از توالی یابی ژن T. gondii GRA6 با استفاده از تکنیک PCR منفی بود و در هیچکدام از نمونه های بافتهای مختلف شناسایی نشد. (نگاره یک). با توجه به معاینه بالینی مبهم و منفی شدن نتایج انگل شناسی مدفوع و منفی شدن سرولوژی و پی سی آر و با توجه به یافته های scan CT، احتمالاتی نظیر آبسه های مغزی، عفونت Toxoplasmosis و بدخیمیهای مغزی

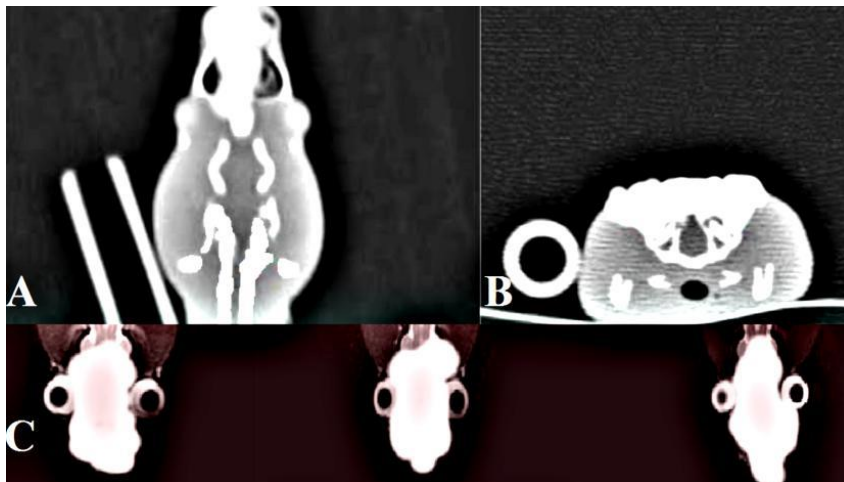
Nested-PCR به طور مستقیم توسط آزمایشگاه مرکزی دامپزشکی دبی در کشور امارات در جهت های جلو و معکوس توالی یابی شدند. سپس اقدام به گرفتن نمونه خونی، سواب و نیز گسترش خونی به منظور ردیابی انکلوژن بادی در زیر میکروسکوپ نوری شد. در ادامه به جهت بررسی توده موجود برروی سر اقدام به تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (ام آر آی) و سی تی اسکن (توموگرافی رایانه ای) شد. علیرغم مراقبت و درمانهای حمایتی، مار هفت روز بعد تلف شد. در ادامه پس از کالبد گشایی اقدام به نمونه برداری از توده توموری و تهیه بلوک پارافینی و لام هیستوپاتولوژی گردید. بافت توموری جدا شده از مغز ابتدا در فرمالدهید ۱۰٪ قرار داده شد. سپس به ترتیب مراحل آگیری در الکلهای صعودی (۱۰۰، ۱۵۰، ۸۵، ۷۵، ۵۵٪) همراه با مرحله شفاف سازی با گزیلول انجام گردید سپس مراحل نفوذ دادن پارافین در سه مرحله و هرکدام به مدت ۵ دقیقه انجام و قالب گیری و برش دهی انجام شد سپس برشها برروی لام آلبومین دار قرار گرفت و پارافین زدایی با گزیلول و رهیدراته نمودن با درجات نزولی الکل انجام و سپس مرحله رنگ آمیزی انجام شد بدین منظور لامها ۵ دقیقه با همتوکسیلین و ۱۵ دقیقه با ائوزین رنگ آمیزی شدند و سپس مجدداً مراحل آگیری و شفاف سازی قبل از مونتاژ تکرار شد. در ادامه تغییرات پاتولوژیک روتین بررسی گردید همچنین بنابر مقتضیات تومور و جهت تعیین گریدینگ صحیح تومور ایجاد شده منطبق با دستورالعملهای موجود، رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای فاکتور پروتئینی MDM2 دارای شماره کد NP_002383 و کلون 2A10 از شرکت سیگما آمریکا بود. برای انجام رنگ آمیزی ابتدا برشهایی به ضخامت ۳،۵ میکرون تهیه شده و سپس با چسب ایمونوهیستو مونت مربوط به کارخانه سانتا کروز کشور آمریکا برروی اسلایدها تثبیت و



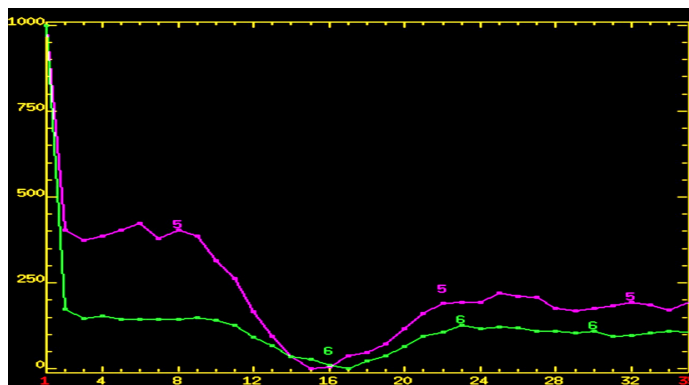
نگاره ۲. تست RT-PCR برای بررسی وجود ویروس ریپتارن، M: نشانگر ۱۲۶-۳۰۴ جفت باز DNA. لاین یک کنترل مثبت، لاین دو کنترل منفی، لاین سه نمونه منفی.



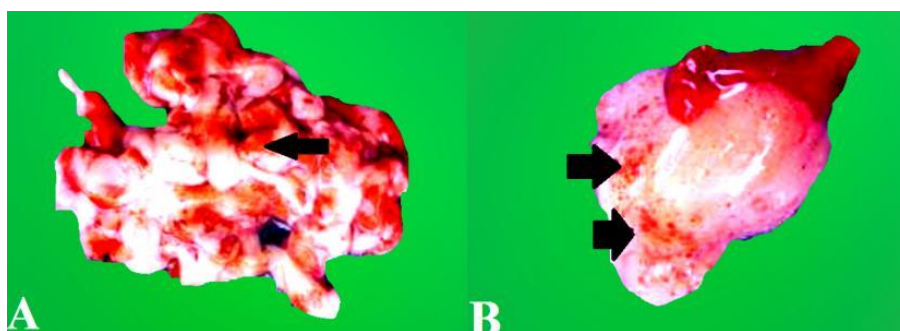
نگاره ۱. محصولات Nested-PCR ژن GRA6 نمونه های مثبت T. gondii یک باند ۳۴۴ جفت باز می دهد. M: نشانگر ۱۰۰- DNA 1500 جفت باز. لاینهای یک و شش کنترل مثبت، لاین دو کنترل منفی، لاینهای سه تا پنج نمونه منفی.



نگاره ۳. A: تصویر سی تی اسکن، توده برجسته که از قسمت پره اکولار شروع و تمام قسمتهای فرونتال، پره فرونتال و لوره ال را درگیر و تا ابتدای قسمت اینتر نازال ادامه دارد. B: تصویر سی تی اسکن، صفحه عرضی. موقعیت توده توموری در صفحه عرضی. C: تصویربرداری رزونانس مغناطیسی از ضایعه، وجود یک توده بزرگ، درون محوری با سیگنال ناهمگن، دیوارهای تقویت کننده حلقه با کنتراست بسیار بالا، همراه با وجود مناطق نکروزه تغییر موقعیت خط وسط، همراه با ادم مغزی و اثر توده مشخص.



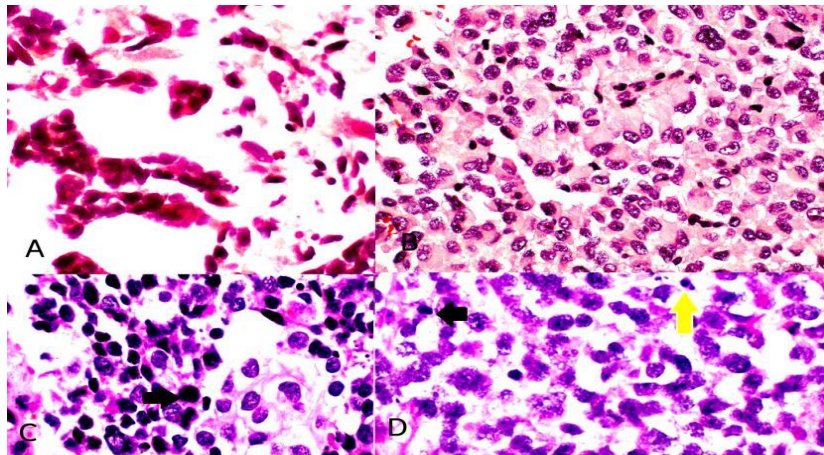
نگاره ۴: طیف‌سنجی MR یک ضایعه انبساط با سیگنال T2 بالا در مجاورت با راه بویایی و پیاز بویایی، که به عنوان گلیوم شناخته می‌شود، پیک کولین، لاکتات و لیپیدها بصورت برجسته مشخص است و میزان آن - ستیل آسپاراتات و میو اینوزیتول کاهش یافته را نشان می‌دهد.



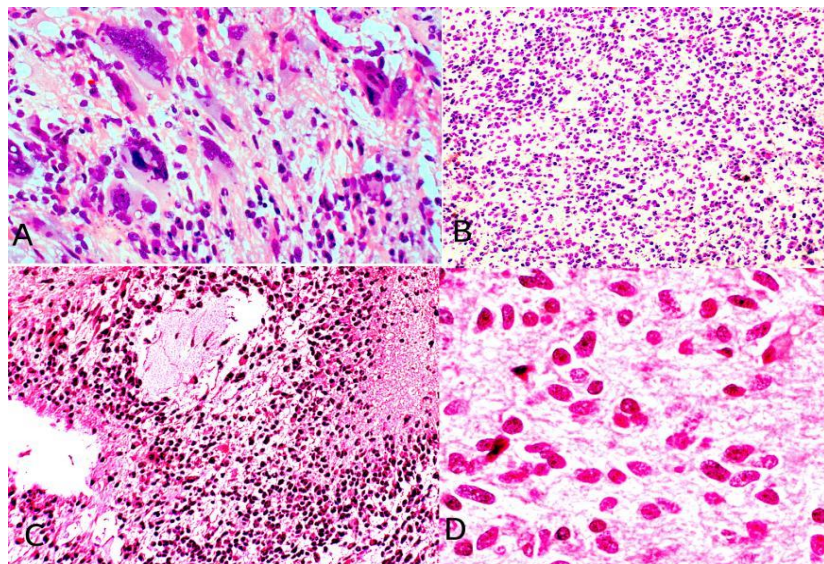
نگاره ۵: چربی مزانتریک موجود در حفره سلومیک علایمی شامل کانون‌های منتشر از تغییر رنگ‌بافت به سمت قهوه‌ای طلایی و افزایش تراکم (پیکان سیاه) اما بدون وجود گرانولوم‌های قابل تشخیص را نشان می‌داد، (ب) بافت چربی مبتلا بگرانولوم‌های کوچک طلایی تا قهوه‌ای را نشان می‌داد. (پیکان سیاه)



نگاره ۶: تصاویر ماکروسکوپی توده موجود بر روی سر. مغز افزایش وزن و ادم عظیمی را نشان داد. یک توده جامد ژلاتینی کروی، به قطر ۱,۲ میلی‌متر به ساختار حلزون‌های هسته‌ای چسبیده بود در قسمت پشتی پیاز بویایی و بر روی نئوکورتکس ضایعه توده‌ای به رنگ قرمز آهن زنگ زده به ابعاد ۹×۷ میلی‌متر بود و برآمدگی بطنی پشتی فشرده و دررفته بود.



نگاره ۷: A: حضور آستروسیت‌های غول پیکر (از مشخصات آستروسیت‌های خزندگان) که سلول‌های نئوپلاستیک را با پلئومورفیسم هسته‌ای مشخص نشان می‌دهد. (بزرگنمایی ۶۰۰ برابر، رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین) **B:** وقوع گلیوبلاستوما در سلول‌های کوچک با هسته‌های یک شکل در بخش حلزونی‌های هسته‌ای مغز (بزرگنمایی ۲۰۰ برابر، رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین). **C:** کانون‌های عظیم نکروز کاذب همراه با سلول‌های نئوپلاستیک در اطراف نواحی نکروزه مرکزی در نئوکورتکس. (بزرگنمایی ۲۰۰ برابر، رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین). **D:** گلیوبلاستوما سلول کوچک در بخش حلزونی‌های هسته‌ای مغز مار همراه با فعالیت میتوزی فراوان. (بزرگنمایی ۶۰۰ برابر، رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین).

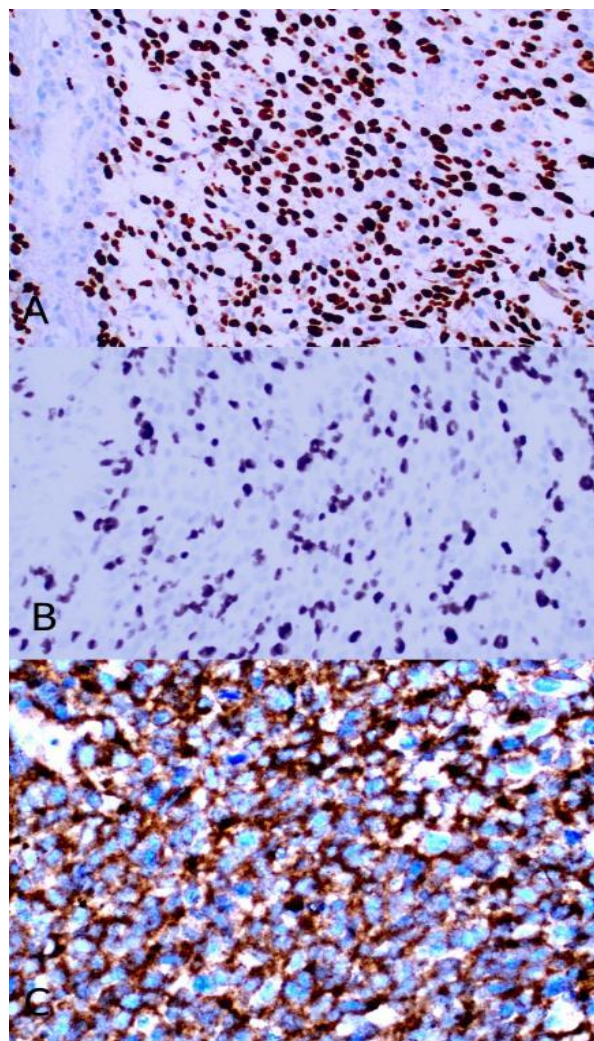


نگاره ۸: A: مورفولوژی ساختار غده‌ای (آدنوئیدی) شکل گرفته در طی گلیوبلاستوما در قاعده پیاز بویایی مار (بزرگنمایی ۶۰۰ برابر، رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین) **B:** چهره اپیتلیوئیدی وقوع گلیوبلاستوما بصورت نمایش سلول‌های اتوزینوفیلیک بزرگ همراه با هسته‌های برجسته. (بزرگنمایی ۶۰۰ برابر، رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین). **C:** مهم‌ترین یافته پاتولوژیک بصورت چهره واضح از وقوع گلیوبلاستوما همراه با اجزاء عصبی اولیه که همانطور که مشخص است سلول‌های آتیپیک (با شکل نامشخص) با نسبت هسته به سیتوپلاسم بالا، و ایجاد حالت قالب‌گیری هسته‌ای همراه با فعالیت میتوزی زیاد (پیکان سیاه) و اجسام آپوپتوتیک فراوان مشاهده می‌گردد. (بزرگنمایی ۶۰۰ برابر، رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین). **D:** نمایی دیگر از وقوع گلیوبلاستوما همراه با اجزاء عصبی اولیه که سلول‌های آبی گرد با فعالیت میتوزی زیاد (پیکان سیاه) و اجسام آپوپتوز متعدد (فلش زرد) را نشان می‌دهد (بزرگنمایی ۶۰۰ برابر، رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین).

جدول ۱- مقایسه نتایج حاصل از بررسی هماتولوژی با مقادیر نرمال (Ozzetti et al, 2015) (۳۵).

پارامتر	رفرنس	داده
درصد هماتوکریت	۸۵ / ۴۳	۷۲ / ۱±۶۵ / ۴۳
هموگلوبین (گرم / دسی لیتر)	۲,۳±۶,۸	۲,۰±۶,۳
گلبول قرمز (۱۰ ^۹ / لیتر)	۱۳۸,۸±۴۷۶,۶	۱۲۵,۹±۴۵۵,۳
هماتوکریت %	۶,۰±۲۴,۳	۶,۷±۲۳,۸
مجموع گلبولهای سفید (۱۰ ^۹ / لیتر)	۲ / ۳	۳۲ / ۰±۱۸ / ۳
حجم متوسط گلبول قرمز (فمتولیترا)	۹۸,۴±۵۲۴,۱	۶۰,۵±۵۲۳,۹
میانگین وزنی هموگلوبین (پیکوگرم)	۵۰,۴±۱۴۷,۹	۲۷,۶±۱۳۸,۵
هتروفیل ها (X ۱۰ ^۹ / لیتر)	٪۱۰,۸±۱۵,۱	٪۱۰,۳±۱۲۵,۹
لنفوسیت ها (X ۱۰ ^۹ / لیتر)	٪۱۱,۴±۳۹,۱	٪۱۰,۵±۳۶,۹
بازوفیل ها (X ۱۰ ^۹ / لیتر)	٪۵,۷±۸,۰	٪۵,۳±۷,۹

جهت این مار مطرح گردید. از تشخیصهای فوق، فقط منفی شدن تست پی سی آر *Toxoplasma* کمک کننده بوده. در ادامه نتایج تست RT-PCR برای بررسی وجود ویروس ریپتارن نیز منفی شد (نگاره دو). در معاینه توده موجود بر روی سر از نظر ماکروسکوپی کاملاً ناهمگن بود و تغییراتی در ظاهر ماکروسکوپی از یک منطقه به منطقه دیگر و نیز علایمی همچون وجود کانونهای خونریزی و پرخونی در زیر پولک و پوست بصورت چند کانونی، نکروز و نواحی کیستیک و قوام ژلاتینی مشاهده می شد. بطوریکه برخی از نواحی در نتیجه نکروز بافتی به رنگ نرم و زرد مشاهده می شدند، در حالی که برخی دیگر از قسمتهای توده حالت سفت و سفید داشته



نگاره ۹: بررسی مارکر پروتئینی MDM2 در نقاط مختلف تومور. A: سلول های نئوپلاستیک از نظر بروز و رنگ پذیری MDM2 مثبت بودند. و بر اساس پروتوکل گریدینگ تومور با حاصل ضرب شدن و درصد رنگ پذیری هسته ها که با خوانش ۵ فیلد میکروسکوپی بدست می آید میزان عدد بدست آمده ۹ از ۹ امتیاز کامل و در نتیجه براساس متد گریدینگ استاندارد این تومور درجه ۴ تعیین می گردد. (بزرگنمایی ۲۰۰ برابر، رنگ آمیزی MDM2) B: افزایش فعالیت هسته و ازدیاد و پرولیفراسیون سلولی کاملاً مشخص است. (بزرگنمایی ۲۰۰ برابر، رنگ آمیزی MDM2) C: مثبت بودن MDM2 در گلیوبلاستوما همراه با اجزاء عصبی اولیه کاملاً مشخص است. (بزرگنمایی ۲۰۰ برابر، رنگ آمیزی MDM2).

میکروواسکولار بر روی زمینهای از بافت فیبریلار. و ناحیه هیپرسلولار هم از سلول های کوچک با سیتوپلاسمهای کشیده و باریک، همراه با هسته های پیرکرومیک، تشکیل کانونهای دایره ای شبیه به گل رز و انتشار چند کانونی تشکیل شده بود. (نگاره هفت و هشت و نه).

بحث

میزان بروز نئوپلازی سیستم عصبی در مهره داران متفاوت است. با این حال، و طی مطالعات گذشته نگر مشخص می شود که چنین تومورهایی در مارمولکها بیشتر از سایر حیوانات اهلی گزارش می شود. طی یک دوره ۱۰ ساله، ۶۹۰ نمونه مارمولک برای بررسی هیستوپاتولوژیک یا سیتوپاتولوژیک توسط متخصصان کالج سلطنتی جراحان دامپزشکی و پاتولوژی دامپزشکی انگلستان (باغ وحش و حیات وحش) به مراکز تشخیصی ارسال شد. سوابق به صورت گذشته نگر بررسی شدند و تشخیص های غیر نئوپلاستیک از تجزیه و تحلیل بیشتر حذف شدند. یافته ها شامل تشخیص ۱۵۸ مورد نئوپلاسم در ۱۴۹ مارمولک بودند که ۲۲/۹ درصد موارد ارسالی منجر به تشخیص نئوپلازی شدند. پوست شایع ترین و سیستم عصبی نادرترین اندام درگیر بودند و کارسینوم سلول سنگفرشی شایع ترین نئوپلاسم شناسایی شده بود (۱۷,۷ درصد از تمام تشخیص های نئوپلاستیک). چندین نئوپلاسم شناسایی شده در این مطالعه قبلاً در مارمولک ها گزارش نشده بود، از جمله تومور سلولی سرتولی بیضه، تومور سلولی گرانولوزای بیضه، همانژیوسارکوم طحال، آدنوکارسینوم معده و کارسینوم سلول بازال (۳۶). در یک مطالعه دیگر که به بررسی تمام گونه های گلمیخ پستان ارجاع شده به Northwest ZooPath در واشنگتن آمریکا از سال ۱۹۹۶ تا ۲۰۱۹ پرداخت نمونه های کالبدگشایی و بیوپسی از ۱۰۶

و برخی از نواحی نیز بطور واضح علایم مرتبط با دژنراسیون کیستیک و خونریزی مشخص را نشان می دادند. در ادامه بررسی ها نتایج حاصل از تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (ام آر آی) و سی تی اسکن (توموگرافی رایانه ای) جهت بررسی توده موجود بر روی سر حاکی از وجود یک توده بزرگ، درون محوری با سیگنال ناهمگن، دیوارهای تقویت کننده حلقه با کتراست بسیار بالا، همراه با وجود مناطق نکروزه تغییر موقعیت خط وسط، همراه با ادم مغزی و اثر توده مشخص را نشان دادند و طیف سنجی MR یک ضایعه انبساط با سیگنال T2 بالا در مجاورت با راه بویایی و پیاز بویایی، که به عنوان گلیوم شناخته می شود، پیک کولین، لاکتات و لیپیدها بصورت برجسته مشخص است و میزان آن - ستیل آسپاراتات و میو اینوزیتول کاهش یافته را نشان می دهد. (نگاره سه و چهار). پس از مرگ کالبدگشایی انجام شد در کالبدگشایی علایم شامل ادم ریوی متوسط و استاز پلی سلومیک و همچنین استئاتیت سلومیک بود. (نگاره پنج). وزن مغز ۱۵۳ میلی گرم بود و در مقایسه با وزن طبیعی مغز در این گونه جانوری که ۸۰ میلی گرم می باشد، افزایش وزن و ادم عظیمی را نشان داد (۳۴). یک توده جامد ژلاتینی کروی، به قطر ۱,۲ میلی متر به ساختار حلزون های هسته ای چسبیده بود در قسمت پشتی پیاز بویایی و بر روی نئوکورتکس ضایعه توده ای به رنگ قرمز آهن زنگ زده به ابعاد ۹x۷ میلی متر بود و برآمدگی بطنی پشتی فشرده و دررفته بود (نگاره شش). در ادامه نتایج پاتولوژی و ایمونوهیستوشیمی بدست آمد بر اساس این نتایج از نظر بافت شناسی، یافته ها از دو جزء تشکیل شده بود. جزء گلیال از آستروسیت هایی با سیتوپلاسم ائوزینوفیل فراوان و هسته های بزرگ و اکونله، همراه با تقسیمات میتوزی، وجود کانونهای نکروزه مرکزی و تکثیر

هیولای هیلا و ۴۹ مارمولک پوست منجوقی مورد بررسی قرار گرفتند. نئوپلازی در ۱۷ درصد از گونه های هلودرما، از جمله ۱۷ درصد هیولاهای هیلا و ۱۸ درصد مارمولک های پوست منجوقی تشخیص داده شد. شایع ترین نئوپلاسم هلودرما آدنوکارسینوم کلیه بود که در هیولاهای هیلا و مارمولک های پوست منجوقی به همان اندازه شایع بود. تشخیص های کمتر رایج شامل بیماری های دژنراتیو، تروما، بیماری تغذیه ای، بیماری پرولیفراتیو غیرنئوپلاستیک، بیماری قلبی عروقی غیردژنراتیو و ناهنجاری های مادرزادی بود (۳۷). در یک مطالعه دیگر که توسط اشمیت و همکاران در سال ۲۰۱۷ با عنوان مطالعه گذشته نگر بالینی بررسی شیوع اختلالات شایع در ۵۲۹ اژدهای ریش دار مرکزی انجام شد موارد ارجاعی در طی یک دوره سه ساله به سه کلینیک حیوانات آگزوتیک در اروپای مرکزی (اتریش و جمهوری چک) بررسی شد. بیشترین مشکلات شامل مشکلات پوستی (۲۲/۴٪) و تومورهای پوستی بود که در مارمولک های بالغ (محدوده سنی از سه تا هشت سال) گزارش شد و شامل تومور سلول دوکی روی پلک، و همچنین سارکوم سلول دوکی، سنگفرشی، کارسینوم سلولی و ملانوم روی تنه بود. بیماری های نئوپلاستیک علاوه بر تومورهای پوستی شامل دو مورد لوسمی در اژدهای ریشدار ۴ ساله و یک مورد گانگلیونوروما در حفره سلومیک بود (۳۸). در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۵ در کشور آلمان انجام شد در طی یک دوره ۱۲ ساله (۲۰۱۳-۲۰۰۱)، ۱۳ مورد تومور استخوان در خزندگان از ۳۵۸ نمونه تومور ارسالی تشخیص داده شد. معاینه پاتولوژی بر روی هشت اکسیزیون، دو بیوپسی، دو قطع عضو و چهار لاشه انجام شد. تکثیر خوش خیم استخوان (فیبروم استخوانی، دیسپلازی فیبری و همچنین کندروسارکوم) و

تومورهای استخوان (استئوسارکوم فیبروبلاستیک، استئوسارکوم سلولی کوچک بر روی سر و اندامها در گونه های مختلف مارمولک یافت شد. در مارها فقط نئوپلاسم های غضروفی بدخیم (کندروسارکوم) و کندروسارکوم تمایز نیافته ستون فقرات تشخیص داده شد (۳۹). هکر و همکاران در مطالعه ای در سال ۲۰۱۲ در کشور آلمان با عنوان ملانوفوروما و ایریدوفوروما در خزندگان توانستند وقوع کروماتوفوروما را در ۲۶ خزنده شامل شش مار، ۱۹ مارمولک و یک لاک پشت تشخیص دهند. آنها برای اولین بار ملانوفوروم را در آناکوندای زرد، مار زنگی کوتوله، مار آبی نواری، آفتاب پرست پره دار (یمنی) و گکوی پلنگی گزارش نمودند همچنین برای اولین بار ایریدوفورومای خوش خیم را در یک بزچه ساوانا آفتاب پرست پره دار (یمنی) و اژدهای ریشدار مرکزی و ایریدوفوروم بدخیم را در یک اژدهای ریشدار مرکزی را گزارش نمودند. علاوه بر این، در سه اژدهای ریشدار، برای اولین بار نوع "موسینوس" ملانوفوروم توصیف شد (۴۰).

در مطالعه دیگری در آمریکا در سال ۲۰۲۱ تحت عنوان ویژگی های ماکروسکوپی، بافت شناسی و ایمونوهیستوشیمی کروماتوفوروم های پوستی در اژدهای ریشدار اسیر، موناها و همکاران نشان دادند که در طی یک دوره ۱۵ ساله، هفده مورد تومور کروماتوفوروم پوستی از ۸۵۱ نمونه ارسال شده مربوط به اژدهای ریشدار (۲٪) به یک آزمایشگاه تشخیصی خصوصی شناسایی شد. هیچ سوگیری جنسیتی در ابتلا به تومور وجود نداشت و محدوده سنی ابتلا از ۹ ماه تا ۱۱ سال بود (۴۱). در مطالعه دیگری که توسط لادویسیور و همکاران در سال ۲۰۲۲ در آمریکا با عنوان نئوپلازیهای دستگاه گوارش در اژدهای ریشدار اسیر انجام شد در طی یک مطالعه گذشته نگر، ۵۱

شده (۳,۰٪) و ۵۸ نئوپلاسم مختلف از ۵۳ مورد از ۱۸۳۵ مار کالبدگشایی شده (۲,۹٪) شناسایی شد. ۱۲ نئوپلاسم منحصر به فرد نیز در بیوپسیهای مربوط به یک لاک پشت و ۱۰ حلقه مار پیدا شد. در لاک پشتها، چهار تومور از شش تومور بدخیم بودند (۶۶٪) و هیچ متاستازی به اندام ها مشاهده نشد. در مارمولک ها، کبد با ۷ مورد از ۲۲ نئوپلاسم اولیه (۳۱٪) شایع ترین اندام آسیب دیده بود. انواع تومورهای متعدد در سه مارمولک (۱۵٪)، متاستاز در ۵ مورد (۲۵٪) و تومورهای بدخیم در ۱۶ مورد (۷۳٪) شناسایی شد. در مارها، کبد با ۱۳ مورد از ۵۸ نئوپلاسم اولیه (۲۲٪) اصلی ترین بافتی بود که توسط نئوپلازی در کالبد گشایی تحت تاثیر قرار گرفته بود. ثر این بافت انواع متعدد نئوپلاسمها (پنج مورد (۱۰٪)) و متاستاز در ۶ مورد (۹٪) شناسایی شد. و ۴۲ تومور (۸۰٪) بدخیم نیز در مارها تشخیص داده شدند. پوست با ۱۷ مورد از ۶۹ نئوپلاسم (۲۴٪) شایع ترین اندام آسیب دیده بود. یکی از پنج مارمولک (۲۰٪) و چهار مار از شش مار (۶۶٪) که دچار متاستاز شده بودند وقوع یک نئوپلاسم ثانویه را نیز نشان دادند. همچنین در این مطالعه مشخص شد که از سال ۱۹۶۷، به بعد بروز نئوپلازیها در مارمولکها از ۰,۷٪ به ۵,۹٪، و نئوپلازی مارها از ۲,۶٪ به ۹,۳٪ افزایش یافته است (۴۳). فینگان و همکاران در مطالعه ای در سال ۲۰۱۹ با عنوان وقوع تومور سلولهای گرانولار منتژ در پیتون درختی سبز این تومور را که جزو نئوپلاسم های غیر معمولی بوده و تصور می شود که منشأ آن، سلولهای شوان با ویژگی های مرتبط با مورفولوژی تاج عصبی باشد و بیشتر در انسان، سگ و اسب گزارش شده است را برای اولین بار در مار گزارش نمودند (۴۴). دادون و همکاران در مطالعه ای در سال ۲۰۱۰ با عنوان گزارش سیستماتانومای هیپوفیز،

مورد نئوپلازی، از جمله نئوپلاسم معده (۲۶ مورد)، دهان (۱۸ مورد)، روده (۱۳ مورد)، مری (۳ مورد) و کلواک (۲ مورد) را شناسایی کردند. ۱۴ مورد از نئوپلازیهای سلولهای گرد در در دستگاه گوارش تشخیص داده شد که همگی درگیری خارج گوارشی (بیشتر در کبد، ریه، طحال و کلیه) داشتند. نئوپلاسم های دهان شامل سارکوم، پولیپ آدنوماتوز، نئوپلازی سلولهای گرد، اپولیس فیروماتوز با منشاء لیگامان پیرونتال و میکسوم بودند. نئوپلاسم های مری شامل نئوپلازی سلول گرد بود. نئوپلاسم های معده شامل کارسینوم نورواندوکراین، نئوپلازی سلول گرد، آدنوکارسینوم و سارکوم بود. نئوپلاسم های روده شامل نئوپلازی سلول گرد، سارکوم، آدنوکارسینوم و سارکوم متاستاتیک بود. نئوپلاسم های کلواک شامل تومورهای سلول گرد و کارسینوم سلول سنگفرشی بودند و همه تومورهای گوارشی به جز تومورهای سلول گرد و یک سارکوم متاستاتیک از نوع اولیه بودند. نئوپلازی سلول گرد و کارسینوم نورواندوکراین معده شایع ترین تومورها بودند. وقوع آدنوکارسینوم نادر بود و فقط در معده و روده شناسایی شد (۴۲). در مطالعه دیگری ماسدو و همکاران در سال ۲۰۲۰ در برزیل وقوع نئوپلاسم اگزوفیتی رنگدانه دار بینی را در ایگوانای سبز گزارش نمودند (۴۳).

در سال ۲۰۰۶ و توسط سیکس و همکاران مطالعه گذشته نگر دیگری از وقوع نئوپلازیهای مختلف خزندگان در باغ جانورشناسی فیلادلفیا انجام شد. در این مطالعه در مجموع ۳۶۸۴ گزارش کالبد شکافی در دوره زمانی بین سالهای ۱۹۰۱-۲۰۰۲ بررسی شد و ۸۶ مورد نئوپلازی بررسی شد. در مجموع شش نئوپلاسم مختلف جدا شده از بافتهای شش مورد از ۴۹۰ لاک پشت بررسی شده (۱,۲٪)، ۲۲ نئوپلاسم مختلف از ۱۹ مورد از ۷۳۶ مارمولک بررسی

علاوه بر این، در این مطالعات مشخص شد که شیوع وقوع تومورهای مختلف در ۶۵ گونه و به طور خاص برای ۴۴ گونه امکان وقوع سرطان بیشتر است. همچنین طی مرور ادبیات مرتبط مشخص شد که شایع ترین نئوپلاسم ها در مارها به ترتیب شامل تومورهای مزانشیمی بدخیم پوست و بافت نرم، تومورهای بدخیم دستگاه گوارش / کبد / کیسه صفر، تومورهای بدخیم ماست سل / همولنفاتیک / منشا هیستوسیتی، و تومورهای بدخیم دستگاه ادراری / تناسلی می باشد. بنابراین یافته این مطالعه که یکی از مهمترین تومورهای بدخیم سیستم عصبی است دوچندان پیدا می کند. چون یافته ها و مطالعات در مورد تومورهای سیستم عصبی در خزندگان بسیار کم و محدود است. بطور کلی در حیوانات مغز محل شایع تر تومورهای اولیه سیستم عصبی نسبت به نخاع یا اعصاب محیطی است. منتزوم ها، گلیوماها (مانند آستروسیتوما، اولیگودندروگلیوما)، سارکوم های تمایز نیافته، تومورهای هیپوفیز و تومورهای بطنی (مانند پاپیلوم های شبکه کورویید، اپاندیموم ها) معمولاً تومورهای مغزی اولیه ای هستند که در حیوانات گزارش می شوند. موارد گزارش شده قبلی از رتیکولوز نئوپلاستیک، گلیوماتوز، میکروگلیوماتوز، هیستوسیتوز بدخیم یا شکل بدخیم مننگوآنسفالومیلیت گرانولوماتوز اکنون به عنوان سارکوم یا لنفوم هیستوسیتی طبقه بندی می شوند. سایر تومورهای مغزی اولیه (به عنوان مثال، تومورهای ناهنجار)، تومورهای سلول های عصبی (به عنوان مثال، نوروبلاستوما، گانگلیونوروبلاستوما، و گانگلیونوروما)، پینه آلوما، کرانیوفارنژیوما (یک نوع نادر تومور غیرسرطانی (خوش خیم) اکتودرمی سوپراسلار مغز است. کرانیوفارنژیوما در نزدیکی غده هیپوفیز مغز شروع می شود که هورمون هایی ترشح می کند که بسیاری از

انترولیپیدوز و میکوز جلدی در یک مار موش خوار شرقی وقوع این تومور را در مار برای اولین بار گزارش نمودند (۴۵). و در نهایت در جدیدترین مطالعه ای که در سال ۲۰۲۲ در آمریکا با عنوان همکاری چند نهادی برای درک نئوپلازی، درمان و بقای مارها توسط دوک و همکاران انجام گرفت آنها در طی یک مطالعه گذشته نگر مشخص ساختند که در فاصله زمانی ۱۹۷۴-۲۰۱۲ در مجموع ۱۴۹ مورد نئوپلازی در مارها واز ۶۵ گونه مختلف گزارش شده است. تومورهای بدخیم غالب بودند (۸۶،۶٪)، ۱۲۹ مورد از ۱۴۹). تنها ۱۳ تومور خوش خیم شناسایی شد (۸،۷٪)، ۱۳ مورد از ۱۴۹)، و ۷ تومور نامشخص وجود داشت (۴،۷٪)، ۷ مورد از ۱۴۹)، زیرا خصوصیات آنها بر اساس داده های بافت شناسی قطعا قابل تشخیص نبود. توزیع جنسیتی شامل ۶۷ ماده، ۶۳ نر و ۳ مورد با جنسیت نامشخص بود. از مارهای مبتلا به نئوپلازی خوش خیم ۴ مورد ماده و ۵ مورد نر بودند. ۶۱ ماده و ۵۶ نر با نئوپلازی بدخیم و ۲ ماده و ۲ نر با نئوپلازی خوش خیم یا بدخیم نامشخص بودند. میانگین سنی در زمان تشخیص ۱۳۸ ماه و سنین بین ۴۲ تا ۴۲۰ ماه بود. میانگین سنی حیوانات مبتلا به نئوپلاسم های خوش خیم ۱۷۶ ماه (میانگین ۱۴۱ ماه) و میانگین سنی حیوانات با نئوپلاسم های بدخیم ۱۵۰ ماه (۱۳۲ میانه) بود. هفت مورد سن نامشخص داشتند. متاستاز قابل تشخیص در ۴۲،۹٪ (۵۷ مورد از ۱۳۳) از مارهای مبتلا به نئوپلازی گزارش شد. درگیری چند اندام در ۲۷ مار وجود داشت، در حالی که ۱۷ مار مبتلا به لنفوم چند کانونه یا لوسمی بودند. (۴۶) بطور کلی با مطالعه ادبیات مرتبط مشخص شد که مارها مستعد به ابتلا به نئوپلازیهای بدخیم هستند و نمونه برداری بافت شناسی توده ها ممکن است کلید تشخیص زودهنگام و درمان موفق تر این تومورها باشد.

تشکیل شده اند. سلول ها تمایل دارند در اطراف رگ های خونی قرار بگیرند. انواع مختلفی از این تومورها وجود دارد (به عنوان مثال، آناپلاستیک، فیبریلاری، ژمیستوسیستی، پروتوپلاسمی، و پیلوسیتیک)، که اکثر آنها برای پروتئین اسیدی فیبریلی گلیال (GFAP)، و زیر واحد شیمیایی رشته های میانی داخل سیتوپلاسمی آستروسیت ها، ر در رنگ آمیزی اختصاصی واکنش مثبت دارند. تغییرات پسروده یافت شده از نظر بافت شناسی شامل نکروز، دژنراسیون موسینوئید، تشکیل کیست، تکثیر عروقی (اغلب به شکل لانه های گلمرولوئیدی) و سلول های غول پیکر چند هسته ای و ندرتا خونریزی است. آستروسیتومای بدخیم پلی مورفیسم هسته ای، شکل های میتوزی و سلول های کوچک با هسته های متراکم و هایپرکروماتیک را نشان می دهد. در یک مطالعه با استفاده از CT، آستروسیتوما و لیگودندروگلیوما شبیه یکدیگر به نظر می رسیدند، زیرا هر دو تومور حلقه مانند، افزایش نامنظم و حاشیه های ضعیفی داشتند. تمایز لیگودندروگلیوما از آستروسیتومای بدخیم با MRI مشکل بوده است. گلیوبلاستوما مولتی فرم، که با اشکال بدخیم تر آستروسیتوم ها برابری می شود، با فراوانی های متفاوتی در حیوانات گزارش شده است. در یک مطالعه، میزان بروز این تومور ۱۲ درصد از ۲۱۵ تومور نوروگلیا بود. بیشتر آنها بزرگ هستند و در مغز یافت می شوند. سلول های تومور از سلول های متوسط، گرد یا دوکی شکل با هسته های ایزومورف تشکیل شده اند. برخی از گلیوبلاستوماها پلئومورفیسم قابل توجهی را با سلول های تک هسته ای و چند هسته ای کوچک و بزرگ نشان می دهند. آنها به صورت موضعی تهاجمی و مخرب هستند، به خوبی عروقی هستند و اغلب حاوی مناطق نکروزه هستند. ویژگی مهم دیگر این گروه از تومورها

عملکردهای بدن را کنترل می کنند. همانطور که کرانیوفارنژیوما به آرامی رشد می کند، می تواند بر عملکرد غده هیپوفیز و سایر ساختارهای مجاور مغز تأثیر بگذارد)، اسپنجیوبلاستوما (تومور بدخیم مغزی با رشد سریع متشکل از اسپنجیوبلاستها و تقریباً همیشه کشنده است)، و مدولوبلاستوما که جزو موارد نادر هستند. تومورهای ثانویه که از سینوس های بینی به داخل طاق جمجمه گسترش می یابند در حیوانات نسبتاً شایع هستند. در برخی موارد، معمولاً تومورهای قسمت خلفی بینی، تنها علائم بالینی ناهنجاری های عصبی مانند تغییرات رفتاری، چرخش، فلج، تشنج یا نقص بینایی را بروز می دهند. علائم تنفسی مانند اپیستاکی، ترشحات بینی، عطسه، تنگی نفس، استرئور یا تنفس دهانی ممکن است پس از علائم عصبی ایجاد شوند یا ممکن است وجود نداشته باشند. انواع تومور بینی شامل آدنوکارسینوم، کندروسارکوم آناپلاستیک، کارسینوم اپیدرموئید، استزیونوروبلاستوما، نوروفیبروسارکوم، کارسینوم نورواندوکرین و کارسینوم سلول سنگفرشی است. بر خلاف تومورهای حفره بینی، تومورهایی که از ساختارهای گوش میانی یا داخلی منشا می گیرند به ندرت به مغز گسترش می یابند. تومورهای متاستاتیک مغز نیز معمولاً در حیوانات شناسایی می شوند که همائژیوسارکوم شایع ترین نوع تومور متاستاتیک است. در گوشتخواران کوچک، متاستازها اغلب از کارسینوم پستان و لنفوسارکوم منشاء می گیرند. آستروسیتوما احتمالاً شایع ترین تومور مغزی نوروکتودرمی در حیوانات هستند. آنها معمولاً در پستانداران بالغ یافت می شوند، اما در گوشتخواران های کمتر از ۶ ماه نیز گزارش شده اند (۶۶). آستروسیتوم ها از سلول های نسبتاً بزرگ و غنی از پروتوپلاسم یا سلول های کوچکتر با فرآیندهای متعدد

بنابراین، رفتار بیولوژیکی و پیش‌آگهی این نئوپلاسم‌ها را می‌توان در این رابطه تخمین زد. بطور کلی در نتیجه گیری این مطالعه می‌توان اینگونه عنوان نمود که داده‌های ما نشان می‌دهد که خزندگان از لحاظ ابتلا به تومورهای بدخیم در وضعیت متوسطی قرار دارند و هرچند که وقوع تومورهای سیستم عصبی در بین آنها بسیار نادر است اما همچنان که از نتایج این مطالعه مشخص شد دامنه گستردگی و تنوع تومورهای ایجاد شده در بدن خزندگان بسیار وسیع و می‌تواند شامل اکثر تومورهای شناخته شده در بدن جانداران باشد. نکته حایز اهمیت این مطالعه وقوع یک فرم جدید و بسیار خطرناک از گلیوبلاستوما به نام گلیوبلاستوما مولتی فورم با مولفه (جزء) عصبی اولیه (GBM-PNC) در این خزندگی می‌باشد که اخیراً به عنوان یک نوع نادر از گلیوبلاستوما مولتی فورمه تعریف شده است که الگوی پاتولوژیک مشخصی از مناطق کمتر تمایز یافته با مورفولوژی سلول‌های آبی کوچک و ایمونوفنوتیپ نورواکتودرمی را نشان می‌دهد. مطالعات جدید بر ویژگی‌ها و تفاوت‌های آن تأکید می‌کنند که به دلیل تغییرات در مدیریت درمانی این تومور در انسان، اهمیت حیاتی یافته است. همچنانکه از نتایج این مطالعه مشخص شد ویژگی‌های رادیولوژیک MRI این تومور شامل یک توده ناهمگن توده بزرگ، درون محوری با سیگنال ناهمگن، دیوارهای تقویت کننده حلقه با کنتراست بسیار بالا، T2 را نشان داد که همراه با وجود مناطق نکروزه مرکزی، تغییر موقعیت خط وسط، همراه با ادم مغزی وازوژنیک و اثر کیست و خونریزی بود. توده مشخص را نشان دادند نتایج طیف‌سنجی نشان داد که استفاده از معیاری روتین طیف‌سنجی در تشخیص این تومور مفید نیست زیرا داده‌ها در مورد این تومور که با الگوی بدخیمی

تمایل آنها برای ایجاد خصوصیات آناپلاستیک قوی‌تر با گذشت زمان است. به این معنی که توموری با گرید پاتولوژیک مشخص ممکن است در طول زمان نمای هیستولوژیک و بالینی خود را حفظ کند و یا اینکه سرعت به سمت گریدهای بالاتر هیستولوژیک پیشرفت نماید. معیارهای هیستولوژیک گریدینگ شامل وضعیت سلولاریته، تعداد تقسیمات میتوزی، میزان نکروزبافتی و پرولیفراسیون عروقی می‌باشد که همگی می‌تواند تحت خطای انسانی قرار گیرد لذا با توجه به پیشرفتهای بسیار خوب در زمینه تشخیص قطعی موارد توموری استفاده از روشهای ایمونوهیستوشیمی می‌تواند در این زمینه بسیار کمک کننده باشد به همین خاطر در این مطالعه بعد از تایید وقوع گلیوبلاستوما جهت تعیین گریدینگ دقیق تومور از پروتئین (MDM2) Mouse Double minute 2 استفاده کردیم. این تومور ارتباط تنگاتنگی با دو فاکتور بنامهای P53 و P73 داشته و با کمک آنها سبب مهار توقف تقسیمات سلولی و آپوپتوز می‌گردد. این عملکرد بواسطه اتصال این پروتئین (MDM2) به محل رونویسی آنها ایجاد می‌شود همچنین نقش دیگر آن کمک به خروج P53 از هسته و سویچ پروتئولیز وابسته به پروتازوم برای آن می‌باشد. از مهمترین عناصر جهت بروز MDM2 عنصر روی بوده و موقعیت آن در سلول در داخل هسته و سیتوپلاسم است اما بیشتر در نوکلئوپلاسم بروز می‌نماید. لذا ضمن استفاده از این متد رنگ آمیزی و براساس پروتوکل گریدینگ تومور و متد گریدینگ استاندارد این تومور درجه 4 تعیین گردید. بطور کلی ضمن مطالعه لامهای هیستوپاتولوژی و مقایسه آنها با داده‌های توموری در سایر جانداران مشخص شد که بیشتر نئوپلاسم‌ها در خزندگان رفتاری شبیه به هم‌تایان پستانداران یا پرندگان دارند.

- neuron numbers in amniotes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022 Mar 15;119(11):e2121624119. doi: 10.1073/pnas.2121624119. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35254911; PMCID: PMC8931369.
4. Pritz MB. Do crocodiles have a zona incerta? *J Comp Neurol*. 2022 Jun;530(8):1195-1212. doi: 10.1002/cne.25269. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34719032.
 5. Hussan MT, Sakai A, Matsui H. Glutamatergic pathways in the brains of turtles: A comparative perspective among reptiles, birds, and mammals. *Front Neuroanat*. 2022 Aug 17;16:937504. doi: 10.3389/fnana.2022.937504. PMID: 36059432; PMCID: PMC9428285.
 6. Tosches MA, Yamawaki TM, Naumann RK, Jacobi AA, Tushev G, Laurent G. Evolution of pallium, hippocampus, and cortical cell types revealed by single-cell transcriptomics in reptiles. *Science*. 2018 May 25;360(6391):881-888. doi: 10.1126/science.aar4237. Epub 2018 May 3. PMID: 29724907.
 7. Alibardi L. Cerebrospinal fluid-contacting neurons in the regenerating spinal cord of lizards and amphibians are likely mechanoreceptors. *J Morphol*. 2019 Sep;280(9):1292-1308. doi: 10.1002/jmor.21031. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31233249.
 8. Szenker-Ravi E, Ott T, Khatoo M, Moreau de Bellaing A, Goh WX, Chong YL, Beckers A, Kannesan D, Louvel G, Anujan P, Ravi V, Bonnard C, Moutton S, Schoen P, Fradin M, Colin E, Megarbane A, Daou L, Chehab G, Di Filippo S, Rooryck C, Deleuze JF, Boland A, Arribard N, Eker R, Tohari S, Ng AY, Rio M, Lim CT, Eisenhaber B, Eisenhaber F, Venkatesh B, Amiel J, Crollius HR, Gordon CT, Gossler A, Roy S, Attie-Bitach T, Blum M, Bouvagnet P, Reversade B. Discovery of a genetic module essential for assigning left-right asymmetry in humans and ancestral
- بالا بود بصورت پیک بالای کولین و لاکتات و همراه با کاهش ان-استیل آسپاراتات، خود را نشان داد که یک یافته معمولی است و فاقد ویژگی‌های خاصی است که ممکن است به تشخیص کمک کند. با توجه به پیچیدگی‌های زیاد نام‌گذاری تومور توسط سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۶ برای پاسخ به وضعیت پیچیده‌ای که با کشف GBM-PNET ایجاد شد، تغییر کرد. از آنجایی که هیچ پروتکل درمانی برای GBM-PNC هنوز توسعه پیدا نکرده است و مطالعات در زمینه میزان بقای موجودات مبتلا به این تومور انجام نشده است لذا، بحث تشخیص و درمان بسیار چالش برانگیز است با این حال، از آنجایی که اخیراً نشان داده شده است که GBM-PNC دارای رفتار بالینی PNC بیشتر با افزایش خطر گسترش به CSF همراه است، بنابراین درک ویژگی‌های بالینی، تشخیصی و هیستوپاتولوژی این تومور و تعیین شباهتها و اختلافات رفتاری این تومور در گونه‌های مختلف از جمله این گونه منحصر به فرد می‌تواند گامی بلند به سمت شناخت ماهیت و نحوه مقابله با آن باشد.

فهرست منابع

1. Steffen PR, Hedges D, Matheson R. The Brain Is Adaptive Not Triune: How the Brain Responds to Threat, Challenge, and Change. *Front Psychiatry*. 2022 Apr 1;13:802606. doi: 10.3389/fpsy.2022.802606. PMID: 35432041; PMCID: PMC9010774.
2. Wang S, Wang Z, Mu Y. Locus Coeruleus in Non-Mammalian Vertebrates. *Brain Sci*. 2022 Jan 20;12(2):134. doi: 10.3390/brainsci12020134. PMID: 35203898; PMCID: PMC8870555.
3. Kverková K, Marhounová L, Polonyiová A, Kocourek M, Zhang Y, Olkowicz S, Straková B, Pavelková Z, Vodička R, Frynta D, Němec P. The evolution of brain

- vertebrates. *Nat Genet.* 2022 Jan;54(1):62-72. doi: 10.1038/s41588-021-00970-4. Epub 2021 Dec 13. Erratum in: *Nat Genet.* 2022 Jun;54(6):906. PMID: 34903892.
9. Nomura T, Ohtaka-Maruyama C, Yamashita W, Wakamatsu Y, Murakami Y, Calegari F, Suzuki K, Gotoh H, Ono K. The evolution of basal progenitors in the developing non-mammalian brain. *Development.* 2016 Jan 1;143(1):66-74. doi: 10.1242/dev.127100. PMID: 26732839; PMCID: PMC4725208.
 10. Briscoe SD, Ragsdale CW. Evolution of the Chordate Telencephalon. *Curr Biol.* 2019 Jul 8;29(13):R647-R662. doi: 10.1016/j.cub.2019.05.026. PMID: 31287987.
 11. Khan S. Conformational spread drives the evolution of the calcium-calmodulin protein kinase II. *Sci Rep.* 2022 May 19;12(1):8499. doi: 10.1038/s41598-022-12090-y. PMID: 35589775; PMCID: PMC9120016.
 12. Oliveira PRC, Abe AS, Klein W. Temperature effects on oxygen consumption and breathing pattern in juvenile and adult *Chelonoidis carbonarius* (Spix, 1824). *Respir Physiol Neurobiol.* 2023 Jan;307:103978. doi: 10.1016/j.resp.2022.103978. Epub 2022 Oct 15. PMID: 36252778.
 13. Heyns du Preez L, Domingues MV, Verneau O. Classification of pleurodire polystomes (Platyhelminthes, Monogenea, Polystomatidae) revisited with the description of two new genera from the Australian and Neotropical Realms. *Int J Parasitol Parasites Wildl.* 2022 Sep 16;19:180-186. doi: 10.1016/j.ijppaw.2022.09.004. PMID: 36188110; PMCID: PMC9519787.
 14. Wei Y, Chang L, Hashimoto K. Molecular mechanisms underlying the antidepressant actions of arketamine: beyond the NMDA receptor. *Mol Psychiatry.* 2022 Jan;27(1):559-573. doi: 10.1038/s41380-021-01121-1. Epub 2021 May 7. PMID: 33963284; PMCID: PMC8960399.
 15. Austad SN, Finch CE. How ubiquitous is aging in vertebrates? *Science.* 2022 Jun 24;376(6600):1384-1385. doi: 10.1126/science.adc9442. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35737765.
 16. Rabosky AR, Corl A, Liwanag HE, Surget-Groba Y, Sinervo B. Direct fitness correlates and thermal consequences of facultative aggregation in a desert lizard. *PLoS One.* 2012;7(7):e40866. doi: 10.1371/journal.pone.0040866. Epub 2012 Jul 23. PMID: 22844413; PMCID: PMC3402482.
 17. Scott K, Tanabe LK, Miller JD, Berumen ML. Newly described nesting sites of the green sea turtle (*Chelonia mydas*) and the hawksbill sea turtle (*Eretmochelys imbricata*) in the central Red Sea. *PeerJ.* 2022 Jul 1;10:e13408. doi: 10.7717/peerj.13408. PMID: 35795175; PMCID: PMC9252177.
 18. Lohmann KJ, Lohmann CMF. There and back again: natal homing by magnetic navigation in sea turtles and salmon. *J Exp Biol.* 2019 Feb 6;222(Pt Suppl 1):jeb184077. doi: 10.1242/jeb.184077. PMID: 30728225.
 19. Lohmann KJ, Goforth KM, Mackiewicz AG, Lim DS, Lohmann CMF. Magnetic maps in animal navigation. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol.* 2022 Jan;208(1):41-67. doi: 10.1007/s00359-021-01529-8. Epub 2022 Jan 9. PMID: 34999936; PMCID: PMC8918461.
 20. Christman J, Devau M, Wilson-Robles H, Hoppes S, Rech R, Russell KE, Heatley JJ. Oncology of Reptiles: Diseases, Diagnosis, and Treatment. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 2017 Jan;20(1):87-110. doi: 10.1016/j.cvex.2016.07.003. PMID: 27890294.
 21. Roe WD, Cooper SM, and Hazley L. 2002. Squamous cell carcinoma in a Tuatara

- (*Sphenodon punctatus*) case history. *New Zealand Vet J* 50(5):207–210.
22. Effron M, Griner L, and Benirschke K. 1977. Nature and rate of neoplasia found in captive wild mammals, birds, and reptiles at necropsy. *J Natl Cancer Inst* 59(1):185–198.
 23. Rothschild BM, Tanke DH, Helbling M, and Martin LD. 2003. Epidemiologic study of tumors in dinosaurs. *Naturwissenschaften* 90(11):495–500.
 24. Sykes JM and Trupkiewicz JG. 2006. Reptile neoplasia at the Philadelphia zoological garden, 1901–2002. *J Zoo Wildl Med* 37(1):11–19.
 25. Ramsay EC, Munson L, Lowenstine L, and Fowler ME. 1996. A retrospective study of neoplasia in a collection of captive snakes *J Zoo Wildl Med* 27(1):28–34.
 26. Hernandez-Divers SM, and Garner MM. 2003. Neoplasia of reptiles with an emphasis on lizards. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 6(1):251–273.
 27. Garner MM, Hernandez-Divers SM, and Raymond JT. 2004. Reptile neoplasia: A retrospective study of case submissions to a specialty diagnostic service. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 7(3):653–671.
 28. Frye FL. 1994. Diagnosis and surgical treatment of reptilian neoplasms with a compilation of cases 1966–1993. *In Vivo* 8:885–892.
 29. Christman J, Devau M, Wilson-Robles H, Hoppes S, Rech R, Russell K, and Heatley JJ. 2017. Oncology of reptiles. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 20(1):87–110.
 30. Craig LE, Wolf JC, and Ramsay EC. 2005. Spinal cord glioma in a ridge-nosed rattlesnake (*Crotalus willardi*). *J Zoo Wildl Med* 36(2):313–315.
 31. Keller KA, Sanchez-migallon Guzman D, Sanders C et al. 2016. Clinical and pathological findings in a red-tailed Boa Constrictor (*Boa constrictor constrictor*) with a primary neural neoplasm within the diencephalon and mesencephalon. *J Herp Med Surg* 26(3–4):85–89.
 32. Scott HH and Beattie J. 1927. Neoplasm on a porose crocodile. *J Pathol Bacteriol.* 30(1):61–66.
 33. Finnegan DK, Cartoceti AN, Hauck AM, LaDouceur EEB. Meningeal Granular Cell Tumour in a Green Tree Python (*Morelia viridis*). *J Comp Pathol.* 2020 Jan;174:54–57. doi: 10.1016/j.jcpa.2019.10.190. Epub 2019 Nov 30. PMID: 31955803.
 34. Font E, García-Roa R, Pincheira-Donoso D, Carazo P. Rethinking the Effects of Body Size on the Study of Brain Size Evolution. *Brain Behav Evol.* 2019;93(4):182–195. doi: 10.1159/000501161. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31437837.
 35. Ozzetti, P.A., Cavlac, C.L. & Sano-Martins, I.S. Hematological reference values of the snakes *Oxyrhopus guibei* and *Xenodon neuwiedii* (Serpentes: Dipsadidae). *Comp Clin Pathol* 24, 101–108 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00580-013-1866-6>.
 36. Kubiak M, Denk D, Stidworthy MF. Retrospective review of neoplasms of captive lizards in the United Kingdom. *Vet Rec.* 2020 Jan 4;186(1):28. doi: 10.1136/vr.105308. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31554709.
 37. Magnotti JM, Garner MM, Stahl SJ, Corbin EM, LaDouceur EEB. RETROSPECTIVE REVIEW OF HISTOLOGIC FINDINGS IN CAPTIVE GILA MONSTERS (*HELODERMA SUSPECTUM*) AND BEADED LIZARDS (*HELODERMA HORRIDUM*). *J Zoo Wildl Med.* 2021 Apr;52(1):166–175. doi: 10.1638/2020-0058. PMID: 33827173.
 38. Schmidt-Ukaj S, Loncaric I, Spargser J, Richter B, Hochleithner M. Dermatocytosis in three central bearded dragons (*Pogona vitticeps*) associated with *Nannizziopsis chlamydospora*. *J Vet Diagn Invest.* 2016 May;28(3):319–22. doi: 10.1177/1040638716636422. Epub 2016 Mar 7. PMID: 26951329.
 39. Dietz J, Heckers KO, Pees M, Aupperle H. Knochentumoren bei Echsen und Schlangen. Ein seltener klinischer Befund in

- der Reptilienpraxis [Bone tumours in lizards and snakes. A rare clinical finding]. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*. 2015;43(1):31-9. German. doi: 10.15654/TPK-140534. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25609210.
40. Heckers KO, Aupperle H, Schmidt V, Pees M. Melanophoromas and iridophoromas in reptiles. *J Comp Pathol*. 2012 Feb-Apr;146(2-3):258-68. doi: 10.1016/j.jcpa.2011.07.003. Epub 2011 Aug 23. PMID: 21864845.
41. Monahan CF, Meyer A, Garner MM, Kiupel M. Gross, histologic, and immunohistochemical characteristics of cutaneous chromatophoromas in captive bearded dragons. *J Vet Diagn Invest*. 2021 Sep;33(5):932-938. doi: 10.1177/10406387211025651. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34210217; PMCID: PMC8366258.
42. LaDouceur EE, Argue A, Garner MM. Alimentary Tract Neoplasia in Captive Bearded Dragons (*Pogona* spp). *J Comp Pathol*. 2022 Jun;194:28-33. doi: 10.1016/j.jcpa.2022.03.007. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35577456.
43. Macêdo IL, Sousa DER, Hirano LQL, Name KPO, Bão SN, Castro MB. Nasal Melanophoroma in a Captive Green Iguana (*Iguana Iguana*). *Top Companion Anim Med*. 2020 Nov;41:100463. doi: 10.1016/j.tcam.2020.100463. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32823162.
44. Sykes JM 4th, Trupkiewicz JG. Reptile neoplasia at the Philadelphia Zoological Garden, 1901-2002. *J Zoo Wildl Med*. 2006 Mar;37(1):11-9. doi: 10.1638/04-112.1. PMID: 17312806.
45. Dadone LI, Klaphake E, Garner MM, Schwahn D, Sigler L, Trupkiewicz JG, Myers G, Barrie MT. Pituitary cystadenoma, enterolipidosis, and cutaneous mycosis in an Everglades ratsnake (*Elaphe obsoleta rossalleni*). *J Zoo Wildl Med*. 2010 Sep;41(3):538-41. doi: 10.1638/2009-0124.1. PMID: 20945658.
46. Duke EG, Harrison SH, Moresco A, Trout T, Troan BV, Garner MM, Smith M, Smith S, Harrison TM. A Multi-Institutional Collaboration to Understand Neoplasia, Treatment and Survival of Snakes. *Animals (Basel)*. 2022 Jan 21;12(3):258. doi: 10.3390/ani12030258. PMID: 35158582; PMCID: PMC8833345.

