

# **Journal of Police Medicine**



# **ORIGINAL ARTICLE**

OPEN ACCESS

# The Military Utilization of Cognitive Biomarkers: Diagnostic and Therapeutic Methods; A Non-Systematic Review

Mohammad Alizadeh<sup>1 MSc</sup>, Mehdi Zeinoddini<sup>1\*PhD</sup>, Ahmad Chitsaz Sadeghi<sup>1 MSc</sup>

# **ABSTRACT**

**AIMS:** Cognitive biomarkers are indicative of the diagnosis or progression of cognitive disorders. Military personnel can suffer from numerous behavioral disorders that affect their cognitive processes. Therefore, the present study aimed to identify the most important effective biomarkers and investigate therapeutic opportunities based on them in order to improve the psychological disorders in question.

**MATERIALS AND METHODS:** In the present non-systematic review study, after identifying keywords equivalent to psychological disorders such as post-traumatic stress disorder, major depression, and chronic stress in MeSH among military personnel between 2000 and 2024, articles related to biomarkers involved in the target psychological disorders and their corresponding drug combinations were searched in Scopus, PubMed, Embase, ISI, and Google Scholar databases. Finally, the obtained data were collected and interpreted.

**FINDINGS:** The data indicated the presence of 56 cognitive biomarkers linked to the aforementioned disorders. These biomarkers encompass a range of indicators such as those associated with the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, steroid hormones, metabolic hormones, immune system, proteomics factors, inflammation factors, serotonin receptors, growth factors, autonomic nervous system, endocrine system, and antioxidants. These biomarkers are the focus of various clinical studies as potential functional biological targets for pharmaceutical compound development.

**CONCLUSION:** Psychological disorders can have profound implications on the well-being of military personnel and their effectiveness in carrying out duties, impacting both their own health and that of others. Hence, precise screening and identification of diagnostic factors are crucial for implementing appropriate treatment measures, particularly among military personnel.

KEYWORDS: Biomarker; Brain; Cognitive Disorders; Military Personnel; Treatment.

# How to cite this article:

# \*Correspondence:

## **Article History:**

Alizadeh M, Zeinoddini M, Chitsaz Sadeghi. The Military Utilization of Cognitive Biomarkers: Diagnostic and Therapeutic Methods; A Non-Systematic Review. J Police Med. 2024;13:e12. Research center of Science and Biotechnology, Malek Ashtar University of Technology. Postal code:15874-17745

Mail: zeinoddini52@mut.ac.ir

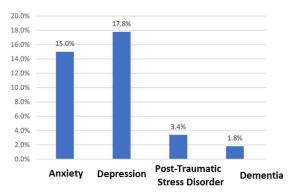
Received: 18/05/2024 Accepted: 14/07/2024 ePublished: 19/07/2024

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Research Center of Science and Biotechnology, Malek Ashtar University of Technology, Tehran, Iran.

Descriptive and analytical study of factors affecting life expectancy in doctors on duty in the emergency department

#### INTRODUCTION

Cognitive impairment manifest can as memory loss, executive dysfunction, and other neuropsychological symptoms. Behavioral changes such as irritability, restlessness, mood disorders, aggression, and psychotic symptoms such as delusions, hallucinations, and confusion may also occur [1]. Mental health among military personnel is considered one of the most important approaches to maintaining the readiness and capability of military forces. Epidemiological studies show that about one-third of US military personnel deployed to various operational areas have experienced various psychological disorders such as post-traumatic stress disorder (PTSD), depression, and chronic stress [2]. These three types of disorders are considered the most common mental disorders among military personnel [3] (Figure 1).



**Figure 1)** The most common known mental disorders among military personnel and their frequency [3]

According to meta-analyses conducted among different populations and countries, individuals with PTSD are 1.61 to 1.99 times more likely to develop dementia than the general population. Accordingly, PTSD seems to be a potential risk factor for dementia in individuals [1]. Depression can also predispose to a series of cognitive impairments in affected patients who have received less attention in the past. Therefore, cognitive impairments associated with depression were considered dementia-like. However, in recent years, there has been an increasing interest in studying this area. Because, in addition to the high frequency of cognitive impairments seen in the acute phase of depression, they are considered residual symptoms (in addition to emotional and psychological symptoms) in many patients undergoing antidepressant treatment. Cognitive symptoms seem to have a significant impact not only on the functioning and quality of life of patients but also on the risk of depression recurrence [4]. Chronic stress, as another type of mental disorder, may also affect several neural pathways in different ways and at different times and directly affect neural activity in the brain. So, chronic stress has been introduced as a factor involved in the development of some cognitive disorders such as Alzheimer's, mild cognitive impairment, changes in circadian rhythm and sleep disorders, depression, etc. [5].

Therefore, considering the importance of the issue in terms of the need for therapeutic interventions, effective and targeted identification or prevention of cognitive disorders, studying the involved biomarkers can be very important. Therefore, in the present study, we decided to identify and introduce cognitive biomarkers with an approach to their military application.

#### **MATERIALS & METHODS**

In this non-systematic review, published articles related to cognitive biomarkers involved in posttraumatic stress disorder, major depressive disorder, and chronic stress, as common psychological disorders among military personnel, were searched for in the Scopus, PubMed, Embase, ISI, and Google Scholar databases between 2000 and 2024. First, keywords equivalent to each disorder in the MeSH, and NCBI databases were identified, and then, in the advanced search section of each database, articles that contained the above keywords in their titles or abstracts were searched. After identifying and receiving the output file of related articles, the duplicate and unrelated articles were examined and duplicate articles were removed. Then, the remaining articles were studied in full and the desired data was extracted from them. After identifying the biomarkers involved in the disorders of interest, all of the above steps were repeated to find drug compounds that matched the biomarkers involved in the disorders mentioned.

**Ethical Permissions:** It is important to clarify that this study was conducted without any human or animal testing and in compliance with the principles of research ethics.

**Statistical Analysis:** This article is a narrative review of existing studies and does not involve the .collection of new data or statistical analysis.

## **FINDINGS**

After searching and screening, a final analysis was conducted on 55 articles from more than 100 relevant articles. The findings of these studies, which were conducted unsystematically, are presented below.

Posttraumatic stress disorder (PTSD) and its relationship with cognitive disorders. According

JOURNAL OF POLICE MEDICINE

Vol.13, Issue 1, 2024

Alizadeh et al.

to the results of the study shown in Figure 2, the incidence of PTSD among military personnel was estimated and predicted until 2025. Accordingly, according to the empirical data presented in the period from 2001 to 2014, it has been observed

that there has been a significant increase in the incidence of PTSD in military personnel, which seems to continue with the increase in the number of military personnel deployed in operational areas in the following years.

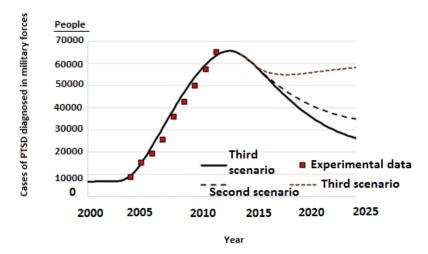


Figure 2) Prevalence of PTSD in the military and its projections to 2025. As the graph above shows, the number of new cases of PTSD has decreased since 2013, mainly due to the decrease in the number of military personnel studied in operational areas in recent years. However, three scenarios for the level of military activity in the future are considered, according to which the prevalence of PTSD in them will be high, as the level of participation of military personnel in military operations increases. In addition to the simulation outputs, according to the presented empirical data (2000-2014), it can be seen to what extent the simulated results fit the historical data. Scenario 1: Deployment of at least 1% of military personnel in operational areas. Scenario 2: Deployment of at least 2% of military personnel in operational areas.

Diagnostic biomarkers of PTSD and their role in the development of drug compounds. Based on the research conducted, several biomarkers related to PTSD symptoms and vulnerability have been identified, some of which are discussed in Table 1. Continuing research on the role of biomarkers in PTSD risk and identifying the neurobiological processes associated with it may be crucial for the development of pharmacological treatments. Therefore, Table 2 introduces them and their respective mechanisms. Major depressive disorder (MDD) and its association with cognitive impairment. Depression is a common mental health disorder that can affect both mental and physical health. The main symptoms of depression are loss of interest in usual life activities, insomnia, inability to enjoy life, and even suicidal thoughts. Today, depression is a common chronic disease in most societies around the world that can disrupt normal functioning, cause depressive thoughts, and affect quality of life. In addition, patients with major depressive disorder are at increased risk of cardiovascular disease and receive poor treatment and increased morbidity and mortality. It is estimated that more than 300 million people worldwide suffer from depression, which is listed by the World Health Organization (WHO) as the largest contributor to disability. Figure 3 shows a schematic representation of the worldwide prevalence rate of major depressive disorder in 2019.

Diagnostic biomarkers of MDD and their role in the development of drug compounds. Table 3 lists some of the known biomarkers involved in MDD. The identification of these biomarkers has led to the development of many effective drugs for the treatment of depressive disorders, some of which are described and introduced in Table 4.

Chronic stress and its relationship with cognitive impairment. Chronic stress has long been studied as an important factor in the development and progression of various neurological diseases such as depression, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. **Figure 4** summarizes the effects of chronic stress on brain neurons.

Diagnostic biomarkers of chronic stress and its role in the development of drug compounds. The identification of relevant biomarkers should be considered to achieve drug treatments. Accordingly, in **Table 5**, some of the identified biomarkers involved in chronic stress can be seen. It is also important to identify therapeutic agents through biological compounds. **Table 6** lists some of the drug compounds that have been developed through the identification of biological mechanisms of this disorder.

دوره ۱۳، شماره ۱، ۱۳۰۳ نـشـریـه علمی پژوهشی طب انـتـظـامـی

# Descriptive and analytical study of factors affecting life expectancy in doctors on duty in the emergency department

# Table 1) Biological factors associated with PTSD [12]

Biomarkers	Link to PTSD
HPA axis-related biomarkers	
Glucocorticoid negative feedback	Enhanced in PTSD.
Basal cortisol	Enhanced in PTSD.
Acute post-traumatic cortisol	Lower levels increase risk of PTSD.
Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)	Elevated in women with PTSD.
Steroid hormone-	related biomarkers
Estradiol	Lower levels increase risk of PTSD.
Allopregnanolone	Reduced in women with PTSD.
Dehydroepiandrosterone (DHEA)	Increased in PTSD. High levels increase risk of PTSD.
Testosterone	Low levels increase risk of PTSD.
Metabolic hormone	e-related biomarkers
Neuropeptide Y (NPY)	Reduced in PTSD.
Insulin	Increased response to glucose in PTSD
Endocannabinoids	Reduced in PTSD.
Immune-rela	ted biomarkers
Interleukin-6 (IL-6)	Increased in PTSD.
Interleukin-β1 (IL-1β)	Increased in PTSD.
Interleukin-2 (IL-2)	Increased in PTSD.
C-reactive protein (CRP)	Increased in PTSD.
Nuclear factor κB (NF-κB)	Enhanced in PTSD.
Tumor necrosis factor $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	Enhanced in PTSD.
Immune cell sensitivity to glucocorticoids	Enhanced in PTSD.

# **Table 2)** Introduction to some of the pharmaceutical compounds used in the treatment of PTSD and their mechanism of action.

Drug	Mechanism of action	Uses	source
Venlafaxine	Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)	Chronic PTSD	[14]
Duloxetine	Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)	Chronic PTSD, Military Applications, Major Depressive Disorder	[14]
Propranolol	Norepinephrine b-receptor antagonist	Chronic PTSD, Posttraumatic Stress Disorder, Posttraumatic Stress in Children	[14]
Prazocin	Norepinephrine a1-receptor antagonist	Chronic PTSD and Military Applications	[14]
Clonidine	Norepinephrine a2-receptor agonist	Chronic PTSD	[14]
Ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine)	5HT receptor-active, dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor	Chronic and Treatment-Resistant PTSD	[14]
Bupropion	Dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor	Chronic PTSD	[14]
Nefazodone	Serotonin norepinephrine reuptake inhibitor/ HT2A receptor antagonist	Chronic PTSD and Military Applications	[14]
Buspirone	Serotonin 5HT1A partial agonist	Chronic PTSD	[14]
Risperidone	Dopamine D2D and 5HT2A receptor antagonist	Chronic PTSD and Military Applications, SSRI-Resistant PTSD and PTSD in Women and Children	[14]
Quetiapine	Combined dopamine, 5HT, norepinephrine and histamine H1 receptor antagonist	Chronic PTSD and Military Applications	[14]
Mirtazapine	5HT, alpha-adrenergic and histamine H1 receptor antagonist	Chronic PTSD	[14]
Amitriptyline	Tricyclic antidepressant (TCA) and serotonin and serotonin reuptake inhibitor Norepinephrine	Chronic PTSD and Military Applications	[14]
Imipramine	Tricyclic antidepressant (TCA)	Chronic PTSD and Military Applications	[14]
Elanzapine	Combined antagonist of dopamine, 5HT, norepinephrine and histamine H1 receptor antagonist	Chronic Psychotic PTSD and Military Applications	[14]
Aripiprazole	Partial agonist of dopamine D2 receptor, partial agonist of 5HT and 5HT1A, 5HT2A antagonist	Chronic PTSD and Military Applications	[14]
Morphine	μ receptor agonist (narcotic)	Acute Trauma and Military Applications	[14]
Nalmefene	Opioid receptor antagonist	Chronic PTSD	[14]
Naltrexone	Opioid receptor antagonist	Chronic PTSD	[14]

Alizadeh et al.

	Drug	Mechanism of action	Uses	source
D	-cycloserine	Partial agonist of NMDA receptor (developed as a broad-spectrum antibiotic)		
	Ketamine	NMDA receptor antagonist	Acute Post Traumatic Stress Syndrome, Acute Trauma and Military Applications	[14, 15]
Ну	drocortisone	Glucocorticoid receptor agonist	Trauma-Exposed Individuals, Veterans with Glucocorticoid receptor agonist or without PTSD, Chronic PTSD, Military Applications, Cardiac Surgery Patients	
	Горiramate	Multiple effects	Chronic PTSD and Military Applications	[14]
I	amotrigine	Sodium channel blocker	Chronic PTSD	[14]
	Tiagabine	GABA uptake inhibitor	Chronic PTSD	[14]
	Divalproex	GABA uptake enhancer	Chronic PTSD and Military Applications	[14]
(	Gabapentin	Binding to the a2d region of the calcium channel and inhibiting the release of excitatory neurotransmitters	PTSD	[14]
Le	evetiracetam	Mechanism unknown	Chronic PTSD	[14]
	Zopiclone	Binding to the BZD region of the GABAA receptor	Chronic PTSD and PTSD in Individuals Recently Surviving Trauma	[14]
I	Alprazolam	Binding to the BZD region of the GABAA receptor	Chronic PTSD and Military Applications	[14]
	Clonazepam	Binding to the BZD region of the receptor GABAA	Acute Trauma	[14]
	Temazepam	Binding to the BZD region of the GABAA receptor	Chronic PTSD	[14]
	GR205171	Neurokinin-1 (NK1) receptor antagonist	PTSD	[14]
	SB334867	Selective orexin-1 receptor (OX1R) antagonist	PTSD	[16]
	ЕМРА	Selective orexin-2 receptor (OX2R) antagonist	Chronic PTSD	[16]
	Clonidine	Alpha-adrenergic receptor type 2 agonist	Chronic PTSD	[17]
	Guanfacine	Alpha-adrenergic receptor type 2 agonist	Chronic PTSD	[17]
	Prazocin	Alpha-adrenergic receptor type 2 antagonist	Acute Trauma and Military Applications	[17]

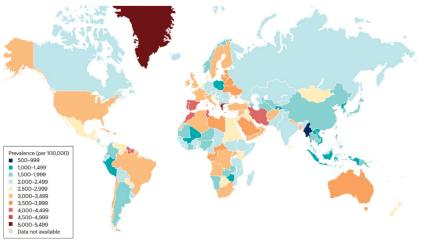


Figure 3) Prevalence of major depressive disorder worldwide in 2019 [20]

Table 3) Biomarkers associated with MDD

Biomarkers	Relationship with MDD	Source
	Proteomic biomarkers	
N-acetyl aspartate	levels are increased in MDD	[25]
Glutamic acid	levels are decreased in MDD	[25]
Gamma-aminobutyric acid (GABA)	Gamma-aminobutyric acid (GABA) levels are decreased in MDD	
Aspartic acid levels are decreased in MDD		[25]
Glycine	levels are increased in MDD	[25]
Serine	levels are increased in MDD	[25]
Inflammatory biomarkers		
FAT19A5	levels are increased in MDD	[25]

# Descriptive and analytical study of factors affecting life expectancy in doctors on duty in the emergency department

Biomarkers	Relationship with MDD	Source
IL-8	levels are increased in MDD	[25]
TNF- α	levels are increased in MDD	[25]
(Se	rotonin (5-HT)-related G protein-coupled receptors (GPCRs	
5-HT1A	Activating it improves symptoms	[26]
5-HT1B	Activating it improves symptoms	[26]
5-HT1D	Inhibiting it improves symptoms	[26]
5-HT13	Inhibiting it improves symptoms	[26]
5-HT17	Inhibiting it improves symptoms	[26]
Serotonin transporter (SERT)	Inhibiting it improves symptoms	[26]
	Growth factors	
Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)	Its levels are increased in MDD	[27]
Vascular endothelial growth factor (VEGF) Its expression is not regulated in MDD		[28]
Inducible nerve growth factor VGF	Its levels are decreased in MDD	[29]
Fibroblast growth factor 21 (FGF21)	Its levels are increased in MDD	[30]

# **Table 4)** Introduction to some of the pharmaceutical compounds used in the treatment of MDD and their mechanism of action

	used in the treatment of MDD and their m		
Drug Name	Mechanism of action	Uses	Source
Sertaline	Selective serotonin reuptake inhibitors, NMDA receptor MDD, Generalized Anxiety antagonist		[32]
Paroxetine	Selective serotonin reuptake inhibitor, NMDA receptor antagonist	MDD, Generalized Anxiety	[33]
Venlafaxine	Selective serotonin reuptake inhibitor, NMDA receptor antagonist	MDD, Generalized Anxiety	[33]
Ketamine	NMDA receptor antagonist	MDD	[34]
Fluoxetine	Selective serotonin reuptake inhibitor	MDD, Obsessive-Compulsive Disorder, and Panic Disorder	[35]
Fluvoxamine	Selective serotonin reuptake inhibitor	MDD and Obsessive-Compulsive Disorder	[35]
Citalopram	Selective serotonin reuptake inhibitor	MDD and Obsessive-Compulsive Disorder	[35]
Escitalopram	Selective serotonin reuptake inhibitor	MDD	[35]
Venlafaxine	Selective serotonin reuptake inhibitor	MDD, Generalized Anxiety Disorder, Panic Disorder, Seasonal Affective Disorder	[35]
Duloxetine	Selective serotonin reuptake inhibitor	MDD and Generalized Anxiety Disorder	[35]
Desonlafaxine	Selective serotonin reuptake inhibitor	MDD	[35]
Bupropion	Selective serotonin reuptake inhibitor	MDD and Seasonal Affective Disorder	
Mirtazapine	Selective serotonin reuptake inhibitor	MDD	
Milnacipran	Selective serotonin reuptake inhibitor	MDD	
Imipramine	Serotonin transporter (SERT) and norepinephrine transporter (NET) inhibition	- MDD	
Clomipramine	Serotonin transporter (SERT) and norepinephrine transporter (NET) inhibition	- MDD	
Amitriptyline	Serotonin transporter (SERT) and norepinephrine transporter (NET) inhibition	MDD	[36]
Isocarboxazid	Serotonin transporter (SERT) and norepinephrine transporter (NET) inhibition	MDD	[36]
Moclobemide	Serotonin transporter (SERT) and norepinephrine transporter (NET) inhibition	MDD	[36]
Toloxatone	Inhibitor Monoamine oxidase (MAOI)	MDD	[36]
Norbinaltorphimine	Monoamine oxidase inhibitor (MAOI)	MDD	[36]
GNTI	Monoamine oxidase inhibitor (MAOI)	MDD	[36]
Buprenorphine	Kappa opioid receptor antagonist (KOR)	MDD	[36]
ALKS 5461	Kappa opioid receptor antagonist	MDD	[36]
JDTic	Kappa opioid receptor antagonist	MDD	[36]
CERC-501	Kappa opioid receptor antagonist	MDD	[36]
PF-04455242	Kappa opioid receptor antagonist	MDD	[36]
AZ-MTAB	Kappa opioid receptor antagonist	MDD	[36]

Alizadeh et al.

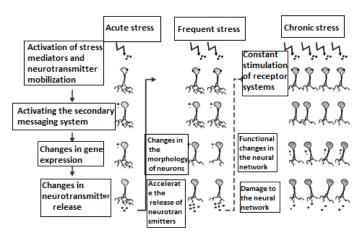


Figure 4) Schematic representation summarizing the effects of chronic stress on brain neurons [42]

Table 5) Biomarkers of chronic stress

10	bic 5) Biomarkers of emome stress		
Biomarkers	Link to chronic stress	source	
Biomarkers related to the HPA axis			
Corticotropin-releasing hormone (CRH)	Its levels are increased in chronic stress	[37]	
Adrenocorticotropic hormone (ACTH)	Its levels are increased in chronic stress	[37]	
Adrenal glucocorticoid hormone	Its levels are increased in chronic stress	[37]	
Cortisol	Its levels are increased in chronic stress	[37]	
Mineralocorticoid receptors (MRs)	Its expression is increased in chronic stress	[37]	
Glucocorticoid receptors (GRs)	Its expression is increased in chronic stress	[37]	
Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)	Its levels are decreased in chronic stress	[44]	
Bion	narkers of the autonomic nervous system (ANS)		
Epinephrine	Its levels are increased in chronic stress	[44]	
Norepinephrine	Its levels are increased in chronic stress	[44]	
Е	ndocrine biomarkers Endocrine biomarkers		
Epinephrine	Its levels are increased in chronic stress	[44]	
Norepinephrine	Its levels are increased in chronic stress	[44]	
Epinephrine	It is decreased in some affected patients and increased in others	[44]	
	Antioxidant biomarkers		
Superoxide dismutase (SOD)	In chronic stress, its levels are increased	[44]	
Malondialdehyde (MDA)	In chronic stress, its levels are increased	[44]	
	Immunity-related biomarkers		
Interleukin-4 (IL-4)	In chronic stress, its levels are reduced	[44]	
Interleukin-β1 (IL-1β)	Its expression is increased, causing increased expression of norepinephrine	[37]	
Interleukin-6 (IL-6)	Its expression is increased by increased norepinephrine	[37]	
Interleukin-1 (IL-1)	Its expression is increased by increased norepinephrine	[37]	
TNF- α	Its expression is increased by increased norepinephrine	[37]	

**Table 6)** Introduction to some pharmaceutical compounds used in the treatment of chronic stress and their mechanism of action.

Drug Name	Mechanism of action	Uses	source
Ketamine	NMDA receptor antagonist	Acute and chronic stress	[46]
Ciproxifan	Histamine h3 receptor antagonist	Chronic stress	[47]
Nelivaptan (SSR149415)	Vasopressin V1b receptor antagonist	Mild chronic stress	[48]
Antalarmin	Corticotropin-releasing hormone receptor-1 (CRHR1) antagonist	Chronic stress	[49]
Crinecerfont (SSR125543)	Corticotropin-releasing hormone receptor-1 antagonist	Chronic stress	[50]
BBG	P2X7 receptor antagonist	Chronic stress	[51]
A-804598	P2X7 receptor antagonist	Chronic stress	[51]
Fluoxetine	Neurokinin-1 (NK1) receptor antagonist	Chronic stress	[52]
SLV-323	Neurokinin-1 (NK1) receptor antagonist	Chronic stress	[52]
Fluvoxamine	Selective serotonin reuptake inhibitor	Chronic stress	[45]

#### Descriptive and analytical study of factors affecting life expectancy in doctors on duty in the emergency department

#### DISCUSSION

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a major mental health disorder that is becoming a serious public health challenge. While attention to PTSD has increased in studies, there is still uncertainty about the prevalence of PTSD. This is because the performance of screening methods and the accuracy of diagnosis are questionable. For example, screening methods mainly involve selfreport surveys that can be subject to error or are largely underreported due to concerns about social stigma [6]. Although most cases of PTSD are caused by non-combat trauma, the lifetime prevalence of the disorder is higher in those exposed to combat. In the military context, it is estimated that 11–20% of military personnel serving in operational areas have diagnosed or undiagnosed PTSD [7]. PTSD is an acute psychiatric disorder that increases an individual's vulnerability to adverse health outcomes. One of the most prominent symptoms of this disorder is memory-related symptoms (such as memory bias, working memory deficits, memory hypergeneralization, and false memory), and focusing on reducing and eliminating these symptoms can lead to better treatment responses [8]. Insomnia is also considered another of its most common symptoms, which significantly affects the level of depression, alertness, mood, sleepiness, and fatigue among individuals and is associated with other behavioral problems such as generalized anxiety disorder (GAD) with deficits in concentration, attention, and memory. PTSD is one of the most common disorders among military personnel [9]. The co-occurrence of insomnia, cognitive dysfunction, and psychiatric disorders among military personnel suggests that these conditions are likely related. In addition, insomnia is a core feature and criterion of many psychiatric disorders (such as major depression, PTSD, and GAD), which are relatively common in these individuals. Recently, studies have begun to investigate the overlap of sleep and psychiatric disorders in cognitive disorders. Accordingly, observations have shown that there are significant interactions between sleep quality and cognitive performance in individuals with low and high levels of depressive symptoms. So a direct relationship has been seen between poor sleep quality and poor cognitive performance [9]. In general, insomnia has been found in military personnel deployed in military areas and operations and has been shown to negatively affect alertness, mood, reasoning, and decision-making, all of which are critical for maintaining performance during combat missions [10]. As data shows, 51% of human errors and accidents committed by US Army soldiers that have affected mission performance have been attributed to the sleepiness of military personnel [11]. While extensive studies have been conducted to identify psychological, genomic, and biological risk factors involved in developing PTSD, due to the complexity of the disease due to its heterogeneity, the identification of biomarkers associated with it has not been well studied. PTSD is associated with other neuropsychiatric disorders (e.g., major depression, substance and alcohol abuse, panic disorder, suicide) and general medical conditions (e.g., diabetes and cardiovascular disease), which can complicate the search for diagnostic biomarkers. However, a comprehensive phenotype of PTSD-related factors may provide a simple diagnostic model for its diagnosis in the future [12]. Identification and classification of biomarkers associated with PTSD can be important from various perspectives. Because it can have useful applications in clinical, forensic, improving differential diagnosis, treatment planning, targeted prevention programs, advanced health monitoring and screening of military personnel, and innovation and development of therapeutic methods [13]. Previous reviews have introduced some of the medications used in PTSD that have been effective in improving its general symptoms as well as specific symptoms such as anxiety, insomnia, and nightmares. These medications affect various targets including monoamines (norepinephrine, dopamine, and serotonin), amino acids (GABA, glutamate), neurosteroids, and neuropeptides [14].

Depression is currently one of the most important global health problems, but its complex pathogenesis is still not well understood, although it is known that cultural, psychological, and biological factors play a role in the development of depression [18]. Major depressive disorder, a type of depression, was ranked as the third leading cause of disease burden worldwide in 2008 by the WHO, which predicted that it would be the first by 2030. The lifetime prevalence of the disorder is estimated to be 5–17%, with a median of 12%. People with MDD often have comorbid disorders such as panic disorder, social anxiety disorder, and obsessive-compulsive disorder. Major depressive disorder is diagnosed primarily by clinical history and mental status examination [19]. An increase in the prevalence of major depressive disorder was observed in 198 countries in 2017 compared to 1990, with Qatar (557.68%), the United Arab Emirates (509.94%), and Equatorial Guinea (221.51%) showing the largest increases. In Iran, the incidence of major depression was 5,075,200 cases in 2017, an increase of 109.08% compared to 2,427,380 cases in 1990 [18-20]. Depression is one of the most common disorders among military

JOURNAL OF POLICE MEDICINE

Vol.13, Issue 1, 2024

Alizadeh et al.

personnel, which is generally characterized by distress, functional impairment, and economic costs, which are associated with a decrease in individuals' participation in society and their quality of life. In a study, it was observed that the prevalence of MDD among Canadian military personnel was higher than that of the general population. So that this disorder ranked second in terms of the prevalence of mental disorders among military personnel after post-traumatic stress [21]. The results of epidemiological studies conducted on the prevalence of MDD in the United States military forces also indicated that its prevalence in 2013 was 12% to 13% for personnel deployed in military areas and 5.7% for personnel never deployed. Information about the specific symptoms of MDD in military personnel, compared with civilians, would be useful for clinicians to improve the diagnosis of MDD [22]. In general, cognitive impairment refers to deficits in attention, verbal and nonverbal learning, short-term and working memory, visual and auditory processing, problemsolving, processing speed, and motor function. Cognitive impairment appears to be the primary mediator of functional impairment in MDD [23]. Cognitive impairment is a core symptom of acute major depressive disorder, which is associated with a decrease in the ability to think, concentrate, or make decisions. Other hallmark features of the disorder that contribute to functional cognitive impairment include apathy, fatigue, insomnia, mood, executive function, learning, and memory impairment. It is also clear that while cognitive dysfunction in MDD may improve with treatment and resolution of depressive symptoms, symptoms of cognitive deficits can be detected even during periods of remission. In a study of patients with MDD for 3 years, complaints of cognitive impairment were reported in 94% of patients with acute depression. This rate remained in 44% of cases despite complete or partial improvement of symptoms during treatment. Also, cognitive functions in tests of immediate memory, attention, and processing speed in patients with MDD, which measure recovery criteria, were reported to be lower compared to healthy individuals. Meta-analyses show that cognitive deficits in executive function still exist in recovered patients, which may be the main cause of psychosocial impairment in affected individuals. In general, cognitive impairment is common in recovered patients with depression. Therefore, reducing cognitive dysfunction in MDD patients, as the main mediator of functional impairment, can improve the functional outcomes of patients. Accordingly, it is important to perform accurate and targeted diagnostic measures to screen patients and assess cognitive functions in them to improve the clinical outcomes of patients [24]. On the other hand, major depressive disorder is known as one of the most common and recurrent mental illnesses that people suffer from. Antidepressants are an example of the available treatment strategies, but their effectiveness has not been satisfactory in more than half of the patient's responses to treatment. To improve treatment techniques that prevent relapse or development of the disease, it is very important to look at the main factors that make people vulnerable to the onset of depression or cause its recurrence. Therefore, gaining deep insight into the possible causes of MDD in prospective research can help in the development of biological diagnostic methods for MDD. Therefore, studying biomarkers involved in MDD to diagnose the etiology of the disease along with the development of advanced clinical methods is necessary [25]. In this regard, several studies have shown that MDD is associated with alterations in biological systems such as endocrine (hormones), immunity, oxidative stress, and neurotrophic factors, which are accompanied by changes in brain structure and function. To date, a wide range of biomarkers have been proposed for the diagnosis and prediction of treatment outcomes in MDD, emphasizing the complex interplay between biological and psychological elements as essential for tailoring treatment strategies for this disorder. Furthermore, the evolving link between psychotherapy and biomarkers has been explored to explore potential associations that may illuminate treatment response [30].

Chronic stress is considered a precursor to the onset of many neurological diseases. Thus, even minor changes in system dynamics during stress can potentially affect the functional output of multiple cells and tissues throughout the body, which can lead to changes in metabolic processes, behavior, mood, and cognitive function in susceptible individuals [36]. Although, according to some researchers, a life without stress is associated with death, excessive stress can cause dysfunction and reduce the productivity of employees in organizations. Accordingly, assessing the complications and strategies to deal with them in some environments is of great importance. Among these environments, we can mention jobs that are likely to cause physical and psychological to employees. Therefore, environments or nuclear centers are considered sensitive environments where employees are likely to suffer from depression. Therefore, studying and controlling stress in environments that are likely to cause various physical and psychological risks for employees who require

#### Descriptive and analytical study of factors affecting life expectancy in doctors on duty in the emergency department

working with equipment that requires high and continuous precision is very important [37]. Several studies emphasize the significant impact of chronic stress on the development and exacerbation of chronic pain disorders such as fibromyalgia, as a disease that plays a role in the development of various cognitive disorders such as thinking, concentration, attention, memory, anxiety, irregular sleep patterns, etc. [36 and 38]. Also, although glucocorticoids are essential for homeostasis and the normal stress response, their overproduction under chronic stress conditions has been implicated in the development of many cognitive diseases, such as Alzheimer's and Parkinson's. One proposed mechanism is that since the hippocampus is one of the early areas affected in Alzheimer's and has the highest number of glucocorticoid receptors in the brain, it is vulnerable damage from glucocorticoid production and may therefore disorder contribute to the above [36]. Neurodegeneration occurs in critical brain regions, such as the hippocampus and substantia nigra (two important brain regions implicated in Alzheimer's and Parkinson's, respectively), leading to increased oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and metabolic changes [39]. Also, experiencing acute stress causes a temporary increase in cortisol that eventually subsides. This temporary, gradual release is not dangerous for long-term health outcomes. However, research has shown that during chronic stress, cortisol loses its circadian rhythm, and consequently, it has been hypothesized that HPA axis hyperactivity and the resulting glucocorticoid resistance may represent a link between chronic stress and major depressive disorder [40, 41]. By exploring the molecular, neurobiological, and clinical dimensions of stress, to diagnose it to provide effective prevention and treatment strategies, it is possible to take steps to combat the above psychological disorder. Therefore, conducting research in this field is important [37]. Chronic stress and its subsequent physiological disorders are increasingly considered as triggers of various disease pathways. However, individual differences and the body's responses to environmental stressors are the determinants of vulnerability resilience to stress-related diseases [42]. The adverse effects of chronic stress on the nervous system have been known for more than 50 years. Accordingly, structural changes in the nervous system such as brain atrophy, and the resulting occurrence of some cognitive disorders such as memory deficits have been reported, among its harmful effects on health. So far, various biomarkers have been identified to identify the

above disorder, each of which plays an important role in causing stress and portrays different outcomes. In this regard, the assessment and identification of biomarkers in chronic stress can be considered predictors of disease and its progression, which can ultimately be used as potential targets for intervention and treatment measures in chronic stress [43]. Chronic stress can also cause mental disorders such as anxiety, depression, and cognitive deficits [44]. Finally, mental health and job performance are closely related to each other. This relationship is especially important for people who serve in military units. The results of various studies show that military personnel also suffer from mental disorders and are more susceptible to mental disorders due to higher job stress than the general population [53]. Post-traumatic stress disorder, as a psychiatric disorder with a significant prevalence among military personnel, can be caused by exposure to traumatic events, which can result in a variety of cognitive impairments, including impairments in attention, memory, executive function (such as goal-directed behavior, problem-solving, decisionmaking, and cognitive flexibility), verbal and visuospatial abilities (such as word retrieval and processing, verbal fluency, comprehension, and object recognition), and can negatively affect daily functioning, job performance, and quality of life [7, 53]. Also, individuals with the above disorder may experience processing speed impairments that can affect their ability to think and react quickly [54]. Major depressive disorder is also considered another common mental disorder among military personnel. This disease can also be associated with a wide range of cognitive impairments, such as deficits in attention, learning, visual and auditory processing, problem-solving, processing speed, and motor function [21, 23]. This disorder can also be associated with memory problems in individuals. In such a way mainly the memorization of information and its recall in people with it has been associated with delays [54]. Cognitive disorders occur widely in patients with depression and recovery. For this reason, reducing cognitive dysfunction in these patients as a major mediator in improving their performance can improve clinical outcomes. Therefore, it is very important to perform accurate and targeted diagnostic measures and assess cognitive function in them, which, accordingly, allows patients' needs to be identified and appropriate treatment programs to improve their cognitive function and clinical outcomes to be developed [24]. Excessive stress can also be an effective factor affecting the performance and productivity of employees in Although some organizations. researchers

JOURNAL OF POLICE MEDICINE

Vol.13,

Alizadeh **et al.** 

consider a stress-free life to be associated with death, the reality is that excessive stress can lead to impairments in employee performance and reduced productivity. Therefore, it is essential to assess the consequences of stress and provide coping strategies in some sensitive and stressful jobs where employees may face physical and psychological risks, such as military environments and nuclear facilities. Several studies show that chronic stress has a significant impact on the development and exacerbation of cognitive disorders such as thinking, concentration, attention, memory, anxiety, and irregular sleep patterns in sufferers [36, 37]. A biomarker is a characteristic that can be objectively measured and evaluated as an indicator of natural biological or pathogenic processes or drug responses to a therapeutic intervention. An ideal biomarker is reproducible, stable over time, widely available, and directly reflects the course of the relevant disease. The biomarkers of interest can then be used to detect various aspects of clinical pathology, pathological changes, prognosis, progression, and response to treatment [55]. Accordingly, the identification of biomarkers involved in psychological disorders plays an important role in clinical assessment, but it is important to conduct larger studies to achieve this. Because, due to some similar clinical manifestations among them and the complexity of the disease type, their definitive diagnosis will be difficult. Therefore, identifying and classifying biomarkers involved in the above disorders will be very important with the aim of developing targeted and advanced prevention and screening methods among military personnel, improving differential diagnostic methods, planning, innovation, and developing treatment methods [13].

#### CONCLUSION

The results of this study showed that three psychological disorders, post-traumatic stress disorder, major depression, and chronic stress, play a key role in the mental health and cognitive performance of military forces. By identifying and diagnosing cognitive biomarkers related to each of these disorders, appropriate drug treatment methods can be prescribed and suggested for them. Experiences from past wars have shown that one of the main factors in the victory of military units on the battlefield is the presence of personnel with high levels of mental health. Therefore, examining the mental health of military personnel is of considerable importance. Timely identification of individuals at risk and appropriate treatment measures are the first steps in increasing their health and therefore increasing their efficiency. However, the presence of personnel who suffer from mental disorders and, consequently, cognitive disorders and have not been diagnosed at the unit level can pose problems for the performance of the unit and its mission, and in addition, it can result in excessive costs for the armed forces of a country.

## **Clinical & Practical Tips in POLICE MEDICINE:**

The occurrence of psychological disorders among military personnel can be accompanied by the development of some cognitive disorders and significantly affect the quality of their tasks and missions during operations. Accordingly, effective diagnosis of psychological disorders to treat them and, as a result, reduce the risks of developing cognitive diseases caused by them among field personnel can be important.

**Acknowledgments:** The current studies were conducted at the Research Institute of Biosciences and Technology of Malek Ashtar University of Technology. Therefore, the efforts of the officials of this university are appreciated.

**Authors' Contributions:** Idea and design of the article, *Mehdi Zeinoddini* and *Mohammad Alizadeh*; data collection, data analysis, *Mohammad Alizadeh* and *Ahmad Chitsaz Sadeghi*. All authors participated in the initial writing and revision of the article, and all accept responsibility for the accuracy and completeness of the information contained therein with the final approval of the present article.

**Conflict of Interest:** The authors stated that there are no conflicts of interest concerning this study. **Financial Sources:** There was no financial support for this article.



# نشریه طب انتظامی



# 🔓 دسترسی آزاد

# مقاله اصيل

# کاربرد نظامی بیومارکرهای شناختی: روشهای تشخیصی و درمانی؛ یک مقاله مروری غیرسیستماتیک

محمد عليزاده' MSc مهدى زين الديني' \* PhD العني والمات ماز صادقي المات معدى المات العني المات ال

ٔ پژوهشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه صنعتی مالک اشتر، تهران، ایران.

# چکیده

اهداف: بیومارکرهای شناختی نشاندهنده تشخیص و یا پیشرفت اختلالات شناختی هستند. کارکنان نظامی میتوانند به اختلالات رفتاری متعددی دچار شوند که بر فرآیندهای شناختی آنها اثرگذار باشد. از این رو مطالعه حاضر، با هدف شناسایی مهمترین بیومارکرهای مؤثر و بررسی فرصتهای درمانی مبتنی بر آن، به منظور بهبود اختلالات روانشناختی مورد نظر انجام شد.

مواد و روشها: در مطالعه مروری غیرسیستماتیک حاضر، پس از شناسایی کلمات کلیدی معادل با اختلالات روانشناختی استرس پس از سانحه، افسردگی اساسی و استرس مزمن در MeSH در میان کارکنان نظامی در بازه زمانی سال 2000 تا 2024 به جستجوی مقالات مرتبط با بیومارکرهای دخیل در اختلالات روانشناختی هدف و نیز ترکیبات دارویی متناظر با آنها در پایگاه دادههای Scopus ،PubMed ،Embase ،ISI و موتور جستجوگر Google Scholar پرداخته شد. در نهایت، جمعآوری و تفسیر دادههای بهدستآمده صورت گرفت.

یافتهها: مطابق نتایج مطالعه، 56 بیومارکر شناختی مرتبط با اختلالات فوق شناسایی شد که شامل انواع بیومارکرهای مرتبط با محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA)، هورمونهای استروئیدی، هورمونهای متابولیک، سیستم ایمنی، فاکتورهای پروتئومیک، فاکتورهای التهابی، گیرندههای مرتبط با سروتونین، فاکتورهای رشد، سیستم عصبی خودمختار، اندوکرینی و آنتیاکسیدانی بودند و در مطالعات بالینی مختلف به عنوان اهداف زیستی کاربردی جهت توسعه ترکیبات دارویی مورد هدف قرار گرفتند.

نتیجهگیری: وجود اختلالات روانشناختی پیامدهای جدی در سلامت افراد در بر دارد. بنابراین، غربالگری دقیق و شناسایی عوامل تشخیصی به جهت انجام اقدامات درمانی مناسب، به ویژه در کارکنان نظامی از اهمیت بالایی برخوردار است.

كليدواژهها: بيوماركر، مغز، اختلالات شناختي، كاركنان نظامي، درمان

## نحوه استناد به مقاله:

نویسنده مسئول\*:

تاریخچه مقاله: دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۲۹ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۴/۲۴

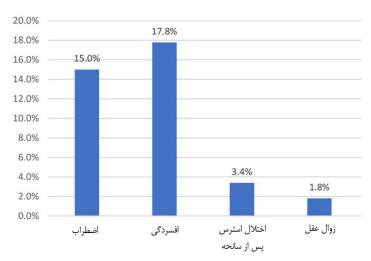
انتشار: ۱۴۰۳/۰۴/۲۹

آدرس: بزرگراه شهید بابایی، لویزان، دانشگاه صنعتی مالک اشتر، صندوق پستی: ۱۷۲۴-۱۵۸۸. پست الکترونیکی: **zeinoddini52@mut.ac.ir**  Alizadeh M, Zeinoddini M, Chitsaz Sadeghi. The Military Utilization of Cognitive Biomarkers: Diagnostic and Therapeutic Methods; A Non-Systematic Review. | Police Med. 2024;13:e12. کاربرد نظامی بیومارکرهای شناختی: روشهای تشخیصی و درمانی؛ یک مقاله مروری غیرسیستماتیک

#### مقدمه

اختـلالات شـناختي ميتوانـد بـه صـورت از دسـتدادن حافظـه، اختلال عملکرد اجرایی و سایر علائم عصب روان شناختی ظاهر شود. تغییرات رفتاری مانند تحریکیذیری، بیقراری، اختـلالات خلقی، پرخاشـگری و همچنیـن علائـم روانپریشـی مانند هذیان، توهم و گیجی نیز ممکن است رخ دهد [۱]. سلامت روان در میان کارکنان نظامی، یکی از مهمترین رویکردهای حفظ آمادگی و توانمندی نیروهای نظامی

محسوب مىشود. مطالعات اپيدميولوژيك نشان مىدهد کـه حـدود یکسـوم نیروهـای نظامـی آمریکایـی اعزامشـده در مناطق عملیاتی مختلف، با آسیبهای روانی مختلف ماننـد اختـلال اسـترس پـس از سـانحه (PTSD)، افسـردگی و استرس مزمن روبهرو شدند [۲]. بهطوری که از این سه نوع اختلال، به عنوان شایعترین اختلالات روانی در میان نظامیان یاد میشود [۳] (شکل ۱).



شکل ۱: شایعترین اختلالات روانی شناختهشده در میان افراد نظامی و فراوانی آنها [۳].

مطابق با متاآنالیزهای صورتگرفته در میان جمعیتها و کشورهای مختلف، افراد مبتلا به PTSD، ۱/۶۱ تا ۱/۹۹ برابر بیشتر از افراد عادی در معرض خطر زوال عقل هستند. بر این اساس، به نظر میرسد PTSD یک عامل خطر بالقوه قابل برای ایجاد زوال عقل در افراد محسوب میشود [۱]. افسردگی نیـز میتوانـد زمینهسـاز بـروز یکسـری از اختلالات شناختی در بیماران مبتلا شود که در گذشته، توجه کمتری به آن شده است. از این رو، اختلالات شناختی مرتبط با افسردگی، به عنوان شبه دمانس (زوال عقل) در نظر گرفته میشد. با این حال، در سالهای اخیر علاقه فزایندهای به مطالعه در این حوزه مشاهده شده است. چرا که، علاوه بر آن که فراوانی بالایی از اختلالات شناختی در مرحلـه حـاد افسـردگی دیـده میشـود، بـه عنـوان علائـم باقیمانیده (علاوه بر علائم عاطفی و روانی) در بسیاری از بیمارانی که تحت درمان ضد افسردگی قرار میگیرند، در نظـر گرفتـه میشـود. بـه نظـر میرسـد کـه علائـم شـناختی نه تنها بر عملکرد و کیفیت زندگی بیماران، بلکه بر خطر عود افسردگی نیز تأثیر قابل توجهی دارد [۴]. استرس مزمن نیز، به عنوان نوعی دیگر از اختلالات روانی، ممکن است چندین مسیر عصبی را به روشهای مختلف و در زمانهای مختلف تحت تأثير قرار داده و به طور مستقيم، به فعاليت عصبی در مغیز اثر بگذارد. به طوری که، استرس مزمن به عنوان یک عامل دخیل در ایجاد برخی از اختلالات

شناختی مانند آلزایمر، اختلال شناختی خفیف، تغییر در ریتم شبانهروزی و اختلالات خواب، افسردگی و غیره، معرفی شده است [۵].

بنابراین، با توجه به اهمیت موضوع در راستای لـزوم اقـدام مداخـلات درمانـی، شناسـایی مؤثـر و هدفمنـد و یا جلوگیری از ایجاد اختلالات شناختی، مطالعه بر روی بیومارکرهای دخیل، میتواند بسیار با اهمیت باشد. از این رو، در مطالعه حاضر بر آن شدیم تا به شناسایی و معرفی بیومارکرهای شناختی با رویکرد کاربرد نظامی آن بپردازیم.

## مواد و روشها

در مطالعـه مـروری غیرسیسـتماتیک حاضـر، بـه جسـتجوی مقالات منتشرشده مرتبط با بیومارکرهای شناختی دخیل در اختلال استرس پس از سانحه، اختلال افسردگی اساسی و استرس مزمن، به عنوان اختلالات روان شناختی شایع در میان کارکنان نظامی، در بازه زمانی سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۴، در پایگاه دادههای ISI ،Embase ،PubMed ،Scopus و موتور جستجوگر Google Scholar پرداخته شد. ابتدا کلمات کلیدی معادل هر یک از اختلالات در MeSH، پایگاه داده NCBI شناسایی و سپس، در قسمت جستجوی پیشرفته هر یایگاه داده، به جستجوی مقالاتی که در عنوان و یا چکیده آنها كلمات كليدي فوق وجود داشتند، يرداخته شد. پـس از شناسـایی و دریافـت فایـل خروجـی مقـالات مرتبـط،

#### علیزاده و همکاران

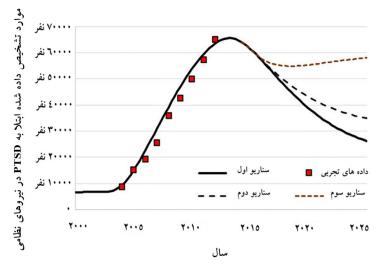
تکراری بودن مقالات و مرتبطنبودن آنها، مـورد بررسـی قـرار گرفـت و نسـبت بـه حـذف مقالات تکـراری اقـدام گردیـد. سـپس مقالات باقیمانـده بـه طـور کامـل مـورد مطالعـه قـرار گرفتنـد و نسـبت بـه اسـتخراج دادههای مـورد نظـر از آنها اقدام شـد. پـس از شناسـایی بیومارکرهـای دخیـل در اختـلالات مـورد نظـر، تمامـی مراحـل فـوق بـرای یافتـن ترکیبـات دارویـی کـه منطبـق بـر بیومارکرهـای دخیـل در اختـلالات ذکـر شـده بـود، منطبـق بـر بیومارکرهـای دخیـل در اختـلالات ذکـر شـده بـود، مجـدد انجـام شـد.

ملاحظات اخلاقی: لازم به توضیح است که این مطالعه بدون هیچگونه آزمایش روی انسان یا حیوان و با رعایت اصول اخلاق پژوهشی انجام گرفته است.

تجزیه و تحلیل دادهها: این مقاله یک مرور روایتی بر مطالعات موجود است و شامل جمع آوری داده های جدید یا تحلیل های آماری آنها نیست.

# يافتهها

پـس از جسـتجو و غربالگـری، از میـان بیـش از ۱۰۰۰ مقالـه مرتبـط، تجزیـه و تحلیـل نهایـی بـر روی ۵۵ مقالـه صـورت گرفـت. یافتـه هـای حاصـل از ایـن بررسـی هـا کـه بصـورت غیرسیسـتماتیک صـورت گرفـت، در ادامـه ارایـه شـده اسـت، غیرسیسـتماتیک صـورت گرفـت، در ادامـه ارایـه شـده اسـت، اختـلال اسـترس پـس از سـانحه (PTSD) و ارتبـاط آن بـا اختـلالات شـناختی. مطابـق نتایـج مطالعـه ای کـه در شکل ۲ نشان داده شـده، بـه تخمیـن و پیـش بینـی مـوارد ابتلا بـه PTSD در میـان نیروهـای نظامـی تـا سـال ۲۰۲۵ پرداختـه شـده اسـت. بـر ایـن اسـاس، مطابـق داده هـای تجربـی ارائـه شـده در بـازه زمانـی سـال ۲۰۰۱ تـا ۲۰۱۴، مشـاهده شـده اسـت کـه رشـد قابـل توجهـی از مـوارد ابتـلا بـه PTSD در کارکنـان نظامـی وجـود داشـته کـه بـه نظـر مـی رسـد بـا افزایـش تعـداد نیرو هـای نظامـی مسـتقر در مناطـق عملیاتـی در طـی سـالیان نیرو هـای نظامـی مسـتقر در مناطـق عملیاتـی در طـی سـالیان بعـد، ایـن رونـد ادامـه دار باشـد.



شکل ۲: فراوانی ابتلا به PTSD در نیروهای نظامی و تخمین آن تا سال ۲۰۲۵ همانطور که نمودار فوق نشان میدهد، تعداد موارد جدید PTSD از سال ۲۰۱۳ کاهش یافته است که به طور عمده، به دلیل کاهش تعداد نیروهای نظامی مورد مطالعه در مناطق عملیاتی، در سالهای اخیر بوده است. با این حال، سه سناریو برای میزان فعالیتهای نظامی در آینده در نظر گرفته شده است که بر این اساس، با افزایش میزان مشارکت نیروهای نظامی در عملیاتهای نظامی، فراوانی ابتلا به PTSD در آنها بالا خواهد بود. علاوه بر خروجیهای شبیهسازی، مطابق دادههای تجربی ارائهشده (۲۰۱۴-۲۰۰۰)، میتوان مشاهده کرد که نتایج شبیهسازیشده تا چهاندازه با دادههای تاریخی تناسب دارند. سناریو اول: استقرار حداقل یک درصد از نیروهای نظامی در مناطق عملیاتی. سناریو سوم: استقرار حداقل ۵ درصد از نیروهای نظامی در مناطق عملیاتی. سناریو سوم: استقرار حداقل ۵ درصد از نیروهای نظامی در مناطق عملیاتی. همایاتی [۷].

بیومارکـر هـای تشـخیصی PTSD و نقـش آن هـا در توسـعه ترکیبات دارویـی. بـر اساس تحقیقات صـورت گرفته، چندیـن نشـانگر زیسـتی مرتبـط بـا علائـم و آسـیب پذیـری PTSD شناخته شده کـه در جـدول ۱، بـه برخـی از آن هـا پرداخته مـی شـود. ادامـه تحقیقـات در مـورد نقـش نشـانگرهای زیسـتی در ریسـک ابتـلا بـه PTSD و شناسـایی فرآینـد هـای نوروبیولـوژی مرتبـط بـا آن ممکـن اسـت بـرای توسـعه درمـان هـای دارویـی، حیاتـی باشـد. از ایـن رو، در جـدول ۲، بـه معرفـی آن هـا و مکانیسـم هـای مربوطـه پرداختـه شـده اسـت.

اختـ لال افسـردگی اساسـی (MDD) و ارتبـاط آن بـا اختـ لالات شـناختی. افسـردگی یـک اختــلال رایـج در سـلامت

روان است که می توانید بیر سیلامت روان و جسیم تاثییر بگذارد. علائیم اصلی افسردگی عدم علاقه به فعالیت های معمول زندگی، بی خوابی، ناتوانی در لنت بیردن از زندگی و حتی افکار خودکشی است. امروزه افسردگی یک بیماری مزمن شایع در اکثر جوامع در سراسر جهان است که می تواند عملکرد طبیعی را مختل کند، افکار افسردگی را ایجاد کند و کیفیت زندگی را تحت تاثیر قرار دهد. علاوه بیر این، بیماران مبتلا به اختلال افسردگی اساسی خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی و دریافت درمان ضعیف و افزایش عوارض و مرگ و میر را دارند.

دوره ۱۳، شماره ۱، ۱۳۰۳ نشـریــه علمی پژوهشی طـب انـتـظـامــی

کاربرد نظامی بیومارکرهای شناختی: روشهای تشخیصی و درمانی؛ یک مقاله مروری غیرسیستماتیک

جدول ۱: فاکتورهای بیولوژیک مرتبط با PTSD [۱۲].

<b>جدول</b> ۱: فاکتورهای بیولوژیک مرتبط با ۲۱۵D ۲ ۱۴].			
ارتباط با PTSD	بيوماركرها		
	بیومارکرهای مرتبط با محور HPA		
در PTSD تقویت شده است.	فيدبك منفى گلوكوكورتيكوئيد		
در PTSD تقویت شده است.	كورتيزول پايه		
سطوح پایین تر خطر PTSD را افزایش			
مىدهد.	کورتیزول حاد پس از تروما		
در زنان مبتلا به PTSD افزایش یافته	پلىپپتىد فعالكنندە آدنىلات		
است.	سيكلاز هيپوفيز (PACAP)		
متروئيدى	بیومارکرهای مرتبط با هورمونهای اس		
سطوح کاهش یافته، خطر PTSD را			
افزایش میدهد.	استراديول		
در زنان مبتلا به PTSD کاهش یافته	آلوپرگنانولون		
است.	وپرتنانونون		
در PTSD افزایش یافته است. سطوح	هیدرو اپی آندروسترون		
بالای آن، خطر ابتلا به PTSD را به دنبال	دهیدرو پی اندروسترون (DHEA)		
دارد.			
سطوح پایین، خطر PTSD را افزایش	تستوسترون		
مىدھد.			
تابولیک	بیومارکرهای مرتبط با هورمونهای ما		
در PTSD کاهش یافته است.	نوروپپتید Y (NPY)		
پاسخ افزایش یافته نسبت به گلوکز در	انسولین		
PTSD	انسونین		
در PTSD کاهش یافته است.	اندوكانابينوئيدها		
	بیومارکرهای مرتبط با ایمنی		
در PTSD افزایش یافته است.	اینترلوکین-۶ (IL-6)		
در PTSD افزایش یافته است.	اینترلوکین-β1 (IL-1β)		
در PTSD افزایش یافته است.	اینترلوکین-۲ (IL-2)		
در PTSD افزایش یافته است. افزایش آن،	پروتئین واکنشی CRP) C)		
خطر ابتلا به PTSD را افزایش میدهد.	پروندین واحسی کا (۱۲۱۲)		
در PTSD افزایش یافته است.	فاكتور هستهاى KB (NF-κB)		
در PTSD افزایش یافته است.	lpha فاكتور نكروز تومور		
در ۱۵۵ ۲ افرایس یافته است.	(TNF- α)		
در PTSD تقویت شده است.	حساسیت سلولهای ایمنی به		
در ۲۱۵۵ تفویت سده است.	گلوکوکورتیکوئیدها		

تخمیان زده می شود که بیش از ۳۰۰ میلیون نفر در جهان از افسردگی رنج میبرند، که توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) به عنوان بزرگتریان عامل مؤثر در ناتوانی ذکر شده

در شکل ۳، به نمایش شماتیک نرخ شیوع اختلال افسردگی اساسی در سراسر جهان در سال ۲۰۱۹ پرداخته شده است. بیومارکر های تشخیصی MDD و نقش آن در توسعه ترکیبات دارویی. در جدول ۳، برخی از بیوماکر های شناخته شده دخیل در MDD معرفی شذه است. شناسایی این بیومارکرها سبب توسعه بسیاری از داروهای موثر در درمان اختالال افسردگی شده که در جدول ۴ برخی از آن ها تشریح و معرفی شده است.

استرس مزمن و ارتباط آن بـا اختـلالات شـناختی. اسـترس مزمـن مـدت هاسـت کـه بـه عنـوان یـک عامـل مهـم در ایجـاد و پیشـرفت بیمـاری مختلـف عصبی ماننـد افسـردگی، بیمـاری آلزایمـر و بیمـاری پارکینسـون مـورد بررسـی قـرار گرفتـه اسـت. در شـکل ۴، بـه نمایـش خلاصـه ای از اثـرات اسـترس مزمـن بـر نـورون هـای مغـزی پرداختـه شـده اسـت.

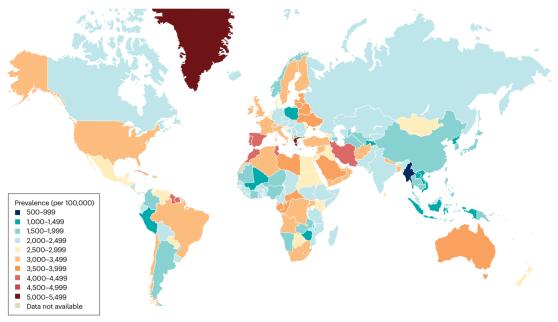
بیومارکـر هـای تشـخیصی اسـترس مزمـن و نقـش آن در توسعه ترکیبـات دارویـی. شناسـایی نشـانگرهای زیسـتی مربوطـه بـه جهـت دسـتیابی بـه روش هـای درمانـی بـا دارو، بایـد مـورد توجـه قـرار گیـرد. بـر ایـن اسـاس، در جـدول ۵، برخـی از بیومارکـر هـای شناسـایی شـده دخیــل در اسـترس مزمـن قابـل بـه مشـاهده اسـت. همچنیـن شناسـایی عوامـل درمانـی از طریـق ترکیبـات بیولوژیـک حائـز اهمیـت اسـت. در جـدول ۶، بـه برخـی از ترکیبـات دارویـی کـه از طریـق شناسـایی مکانیسـم هـای بیولوژیـک ایـن اختـلال توسعه یافتـه، پرداختـه شـده اسـت.

جدول ۲: معرفی برخی از ترکیبات دارویی مورد استفاده در درمان PTSD و مکانیسم عمل آنها.

منبع	موارد مصرف	مكانيسم عمل	نام دارو
[14]	PTSD مزمن	مهارکننده بازجذب سروتونین- نوراپینفرین (SNRI)	
[14]	PTSD مزمن، کاربردهای نظامی، اختلال افسردگی اساسی	مهار کننده بازجذب سروتونین- نوراپینفرین (SNRI)	دولو كستين
[1,6]	PTSD مزمن، اختلالات روانی پس تروما، استرس پس از سانحه در کودکان	آنتاگونیست گیرنده b نوراپینفرین	پروپرانولول
[14]	PTSD مزمن و کاربردهای نظامی	آنتاگونیست گیرنده ${f a}_{i}$ نوراپینفرین	پرازوسین
[1,6]	PTSD مزمن	آگونیست گیرنده $\mathbf{a}_2$ نوراپینفرین	كلونيدين
[1۴]	PTSD مزمن و مقاوم به درمان	موثر بر گیرنده 5HT، مهارکننده بازجذب دوپامین و نوراپینفرین	اکستازی (۳،۴ متیلن دی اکسید متا آمفتامین)
[1,6]	PTSD مزمن	مهارکننده بازجذب دوپامین و نوراپینفرین	بوپروپيون
[14]	PTSD مزمن و کاربردهای نظامی	مهارکننده بازجذب سروتونین نوراپینفرین/ آنتاگونیست گیرنده HT2A	نفازودون
[14]	PTSD مزمن	آگونیست جزئی سروتونین 5HT1A	بوسپيرون
[1,6]	PTSD مزمن و کاربردهای نظامی، PTSDهای مقاوم به SSRIها و PTSD در زنان و کودکان	آنتاگونیست گیرنده D2D دوپامین و 5HT2A	ريسپريدون
[1,6]	PTSD مزمن و کاربردهای نظامی	آنتاگونیست ترکیبی دوپامین، 5HT، نوراپینفرین و آنتاگونیست گیرنده هیستامین نوع H1	كوئتياپين
[14]	PTSD مزمن	آنتاگونیست 5HT، آلفا آدرنرژیک و گیرنده هیستامین نوع H1	ميرتازاپين
[1k]	PTSD مزمن و کاربردهای نظامی	داروی ضد افسردگی سه حلقهای (TCA) و مهار کننده بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین	آمی تریپتیلین

# علیزاده و همکاران

منبع	موارد مصرف	مكانيسم عمل	نام دارو
[16]	PTSD مزمن و کاربردهای نظامی	داروی ضدافسردگی سهحلقهای (TCA)	ايمىپرامين
[16]	PTSD مزمن سایکوتیک و کاربردهای نظامی	آنتاگونیست ترکیبی دوپامین، 5HT، نوراپینفرین و آنتاگونیست گیرنده هیستامین نوع H1	الانزاپين
[14]	PTSD مزمن و کاربردهای نظامی	آگونیست جزئی گیرنده D2 دوپامین، آگونیست جزئی 5HT و 5HT1A، آنتاگونیست 5HT2A	آریپیپرازول
[1k]	ترومای حاد و کاربردهای نظامی	آگونیست گیرنده µ (مخدر)	مورفين
[1,6]	PTSD مزمن	آنتاگونیست گیرندههای ترکیبات مخدر	نالمفن
[1,6]	PTSD مزمن	آنتاگونیست گیرندههای ترکیبات مخدر	نالتركسون
[1k]	PTSD مزمن	آگونیست جزئی گیرنده NMDA (به عنوان یک آنتیبیوتیک وسیع الطیف توسعهیافته)	D-سیکلوسرین
[10	سندرم استرس حاد پس از تروما، ترومای حاد و کاربردهای نظامی	آنتاگونیست گیرنده NMDA	كتامين
[1,6]	افراد قرارگرفته در معرض تروما، جانبازان با یا بدون PTSD ،PTSD مزمن، کاربردهای نظامی، بیماران جراحی قلب	آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید	هيدروكورتيزون
[1,6]	PTSD مزمن و کاربردهای نظامی	دارای اثرات متعدد	توپیرامات
[1,6]	PTSD مزمن	مهارکننده کانال سدیمی	لاموتريژين
[16]	PTSD مزمن	مهارکننده جذب گابا	تیاگابین
[16]	PTSD مزمن و کاربردهای نظامی	بهبوددهنده جذب گابا	دی والپروئکس
[1k]	PTSD	اتصال به ناحیه a2d کانال کلسیمی و مهار آزادشدن انتقال دهندههای عصبی تحریکی	گاباپنتی
[1,6]	PTSD مزمن	مكانيسم نامشخص	لوتيراستام
[1k]	PTSD مزمن	$GABA_\mathtt{A}$ اتصال به ناحیه $BZD$ گیرنده	اسزوپیکلون
[1k]	PTSD مزمن وPTSD در افرادی که به تازگی از تروما نجات یافتهاند	$GABA_\mathtt{A}$ اتصال به ناحیه $BZD$ گیرنده	آلپرازولام
[1,6]	PTSD مزمن و کاربردهای نظامی	$GABA_\mathtt{A}$ اتصال به ناحیه $BZD$ گیرنده	كلونازپام
[16]	ترومای حاد	$GABA_\mathtt{A}$ اتصال به ناحیه $BZD$ گیرنده	تمازپام
[16]	PTSD مزمن	آنتاگونیست گیرنده نوروکینین-۱ (NK1)	GR205171
[18]	PTSD	آنتاگونیست انتخابی گیرنده اورکسین-۱ (OX <sub>1</sub> R)	SB334867
[18]	PTSD	آنتاگونیست انتخابی گیرنده اورکسین-۲ ( $\mathrm{OX_2R}$ )	EMPA
[١٧]	PTSD مزمن	آگونیست گیرنده آلفا آدرنژیک نوع ۲	كلونيدين
[۱۷]	PTSD مزمن	آگونیست گیرنده آلفا آدرنژیک نوع ۲	گوانفاسین
[۱۷]	PTSD مزمن	آنتاگونیست گیرنده آلفا آدرنژیک نوع ۲	پرازوسین



شکل ۳: فراوانی اختلال افسردگی اساسی در سراسر جهان در سال ۲۰۱۹ [۲۰]

# کاربرد نظامی بیومارکرهای شناختی: روشهای تشخیصی و درمانی؛ یک مقاله مروری غیرسیستماتیک

۱٧

دوره ۱۳، شماره ۱، ۱۴۰۳ نشریه علمی پژوهشی طب انتظامی

# جدول ۳: بیومارکرهای مرتبط با MDD

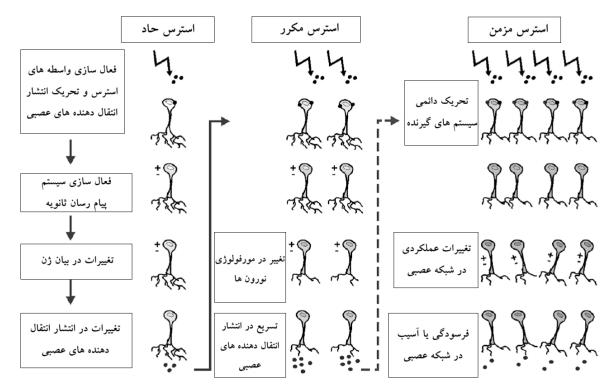
بيوماركر ها	ارتباط با MDD	منبع	
بیومارکرهای پروتئومیک			
N- استیل آسپارتات	سطوح آن در MDD افزایش یافته است	[۲۵]	
گلوتامیک اسید	سطوح آن در MDD کاهش یافته است	[۲۵]	
گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA)	سطوح آن در MDD کاهش یافته است	[۲۵]	
آسپارتیک اسید	سطوح آن در MDD کاهش یافته است	[۲۵]	
	سطوح آن در MDD کاهش یافته است	[۲۵]	
سرين	سطوح آن در MDD افزایش یافته است	[۲۵]	
بيوماركرهاى التهابى			
FAT19A5	سطوح آن در MDD افزایش یافته است	[۲۵]	
IL-8	سطوح آن در MDD افزایش یافته است	[۲۵]	
TNF- α	سطوح آن در MDD افزایش یافته است	[۲۵]	
گیرندههای جفتشونده با پروتئین GPCRs) G مرتبط با سروتونین (	گیرندههای جفتشونده با پروتئین GPCRs) G) مرتبط با سروتونین (5-HT)		
5-HT1A	فعالسازی آن سبب بهبود علائم میشود	[۲۶]	
5-HT1B	فعالسازی آن سبب بهبود علائم میشود	[۲۶]	
5-HT1D	مهار آن سبب بهبود علائم میشود	[۲۶]	
5-HT13	مهار آن سبب بهبود علائم میشود	[۲۶]	
5-HT17	مهار آن سبب بهبود علائم میشود	[٢۶]	
انتقالدهنده سروتونین (SERT)	مهار آن سبب بهبود علائم میشود	[٢۶]	
فاکتورهای رشد			
فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)	سطوح آن در MDD افزایش یافته است	[۲۷]	
فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)	بیان آن در MDD تنظیم نشده است	[۲۸]	
فاكتور رشد عصبى قابل القا VGF	سطوح آن در MDD کاهش یافته است	[۲۹]	
فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱ (FGF21)	سطوح آن در MDD افزایش یافته است	[٣٠]	

# جدول ۴: معرفی برخی از ترکیبات دارویی مورد استفاده در درمان MDD و مکانیسم عمل آنها.

منبع	موارد مصرف	مكانيسم عمل	نام دارو	
[٣٢]	MDD، اضطراب عمومی	مهارکنندههای انتخابی بازجذب سروتونین، آنتاگونیست گیرنده NMDA	سرتالين	
[٣٣]	MDD، اضطراب عمومی	مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین، آنتاگونیست گیرنده NMDA	پاروکستین	
[٣٣]	MDD، اضطراب عمومی	مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین، آنتاگونیست گیرنده NMDA	ونلافاكسين	
[44]	MDD	آنتاگونیست گیرنده NMDA	كتامين	
[٣۵]	MDD، اختلال وسواس فکری عملی و اختلال ترس	مهاركننده انتخابى بازجذب سروتونين	فلوكستين	
[٣۵]	MDD و اختلال وسواس فکری عملی	فلووكسامين مهاركننده انتخابى بازجذب سروتونين MDD و اختلال وسوا		
[٣۵]	مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین MDD و اختلال وسواس فکری عملی		سيتالوپرام	
[٣۵]	MDD	اسیتالوپرام مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین MDD		
[٣۵]	MDD، اختلال اضطراب فراگیر، اختلال ترس، اختلال عاطفی فصلی	مهاركننده انتخابى بازجذب سروتونين	ونلافاكسين	
[٣۵]	MDD و اختلال اضطراب فراگیر	مهاركننده انتخابى بازجذب سروتونين	دولوكستين	
[٣۵]	MDD	مهاركننده انتخابى بازجذب سروتونين	دسونلافاكسين	
[٣۵]	MDD و اختلال عاطفی فصلی	مهاركننده انتخابى بازجذب سروتونين	بوپروپيون	
[٣۵]	MDD	رتازاپین مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین		
[٣۶]	MDD	مهاركننده انتخابى بازجذب سروتونين	ميلناسيپران	
[٣۶]	MDD	مهار انتقالدهنده سروتونین (SERT) و مهار انتقالدهنده نوراپینفرین (NET)	ايمىپرامين	
[٣۶]	MDD	مهار انتقالدهنده سروتونین (SERT) و مهار انتقالدهنده نوراپینفرین (NET)	كلوميپرامين	
[٣۶]	MDD	مهار انتقالدهنده سروتونین (SERT) و مهار انتقالدهنده نوراپینفرین (NET)	آمی تریپتیلین	
[٣۶]	MDD	مهارکننده مونوآمین اکسیداز (MAOI)	ايزوكاربوكسازيد	

# علیزاده و همکاران

منبع	موارد مصرف	مكانيسم عمل	نام دارو
[٣۶]	MDD	مهارکننده مونوآمین اکسیداز (MAOI)	موكلوبمايد
[٣۶]	MDD	مهارکننده مونوآمین اکسیداز (MAOI)	تولوكساتون
[٣۶]	MDD	آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی کاپا (KOR)	نوربينالتورفيمين
[٣۶]	MDD	آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی کاپا	GNTI
[٣۶]	MDD	آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی کاپا	بوپرنورفین
[٣۶]	MDD	آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی کاپا	ALKS 5461
[٣۶]	MDD	آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی کاپا	JDTic
[٣۶]	MDD	آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی کاپا	CERC-501
[٣۶]	MDD	آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی کاپا	PF-04455242
[٣۶]	MDD	آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی کاپا	AZ-MTAB



شکل ۴: نمایش شماتیک خلاصهای از اثرات استرس مزمن بر نورونهای مغزی [۴۲]

## جدول ۵: بیومارکرهای استرس مزمن

	G-5-1 G-5-1-1 G-5-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-	
بيوماركرها	ارتباط با استرس مزمن	منبع
بیومارکر های مرتبط با محور HPA		
هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH)	سطوح آن در استرس مزمن افزایش یافته است	[٣٧]
هورمون آدرنو کورتیکوتروپیک (ACTH)	سطوح آن در استرس مزمن افزایش یافته است	[٣٧]
هورمون گلوکوکورتیکوئید آدرنال	سطوح آن در استرس مزمن افزایش یافته است	[٣٧]
کورتیزول	سطوح آن در استرس مزمن افزایش یافته است	[٣٧]
گیرندههای مینرالو کورتیکوئیدی (MRs)	بیان آن در استرس مزمن افزایش یافته است	[٣٧]
گیرندههای گلوکوکورتیکوئیدی (GRs)	بیان آن در استرس مزمن افزایش یافته است	[٣٧]
فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)	سطوح آن در استرس مزمن کاهش یافته است	[kk]
بیومارکرهای سیستم عصبی خود مختار (ANS)		
اپینفرین	سطوح آن در استرس مزمن افزایش یافته است	[kk]
نوراپینفرین	سطوح آن در استرس مزمن افزایش یافته است	[kk]

کاربرد نظامی بیومارکرهای شناختی: روشهای تشخیصی و درمانی؛ یک مقاله مروری غیرسیستماتیک

بیومارکر های اندوکرینی		
پرولاکتین	سطوح آن در استرس مزمن افزایش یافته است	[kk]
اکسی توسین	سطوح آن در استرس مزمن افزایش یافته است	[kk]
دهیدرواپی آندروسترون سولفات (DHEA-S)	در برخی از بیماران مبتلا کاهش و در برخی دیگر افزایش یافته است	[kk]
بیومارکرهای آنتیاکسیدانی		
سوپراکسید دیسموتاز (SOD)	در استرس مزمن، سطوح آن افزایش یافته است	[kk]
مالون دیآلدئید (MDA)	در استرس مزمن، سطوح آن افزایش یافته است	[kk]
بیومارکرهای مرتبط با ایمنی		
اینترلوکین-۴ (IL-4)	در استرس مزمن، سطوح آن کاهش یافته است	[kk]
اینترلوکین-β1 (IL-1β)	بیان آن افزایش یافته و سبب افزایش بیان نوراپینفرین میشود	[٣٧]
اینترلوکین-۶ (IL-6)	به واسطه افزایش نوراپینفرین، بیان آن افزایش مییابد	[٣٧]
اینترلوکین-۱ (IL-1)	به واسطه افزایش نوراپینفرین، بیان آن افزایش مییابد	[٣٧]
TNF- α	به واسطه افزایش نوراپینفرین، بیان آن افزایش مییابد	[٣٧]

جدول ۶: معرفی برخی از ترکیبات دارویی مورد استفاده در درمان استرس مزمن و مکانیسم عمل آنها.

	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,		
نام دارو	مكانيسم عمل	موارد مصرف	منبع
كتامين	آنتاگونیست گیرنده NMDA	استرس حاد و مزمن	[44]
سيپرو كسيفان	آنتاگونیست گیرنده هیستامینی h3	استرس مزمن	[44]
نليواپتان (SSR149415)	آنتاگونیست گیرنده وازوپرسین V1b	استرس مزمن خفيف	[۴٨]
آنتالارمين	آنتاگونیست گیرنده هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین-۱ (CRHR1)	استرس مزمن	[44]
كرينسرفونت (SSR125543)	آنتاگونیست گیرنده هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین-۱	استرس مزمن	[∆∘]
BBG	آنتاگونیست گیرنده P2X7	استرس مزمن	[۵۱]
A-804598	آنتاگونیست گیرنده P2X7	استرس مزمن	[۵۱]
فلوكستين	آنتاگونیست گیرنده نوروکینین۱۰ (NK1)	استرس مزمن	[24]
SLV-323	آنتاگونیست گیرنده نوروکینین۱۰ (NK1)	استرس مزمن	[24]
فلووكسامين	مهاركننده انتخابى بازجذب سروتونين	استرس مزمن	[۴۵]

#### ىحث

اختـلال اسـترس پـس از سـانحه یـا PTSD بـه عنـوان یـک بیماری روانی اصلی برجسته شناخته شده که در حال تبدیل شدن به یک چالش جدی بهداشت عمومی است. در حالی که توجه به PTSD در مطالعات افزایش یافته است، هنوز عدم قطعیت در مورد شیوع موارد ابتلا به PTSD وجود دارد. به دلیل آن که عملکرد روش های غربالگری و صحت تشخیص مورد تردید است. به عنوان مثال، روشهای غربالگـری بـه طـور عمـده شـامل نظرسـنجی هـای مبتنـی بـر خود اظهاری هستند که می تواند شامل خطا باشد و یا به دلیل نگرانی از مسائل اجتماعی، به طور عمده کمتر گـزارش شـوند تـا از برچسـب هـای اجتماعـی بـر مبتلایـان، جلوگیری شود [۶]. اگرچه اکثر موارد ابتـلا به PTSD ناشی از تروما های غیر جنگی بوده، با این حال شیوع این اختلال در طول عمر، در موارد در معرض جنگ بیشتر بوده است. در زمینه نظامی، تخمین زده می شود که ۱۱ تـا ۲۰ درصد از کارکنان نظامی که در مناطق عملیاتی خدمت می کردند،

PTSD تشخیص داده شده یا تشخیص داده نشده داشتهاند [Y]. PTSD يك اختلال روانيزشكي حاد است كه آسيب پذیری فرد را در برابر پیامدهای نامطلوب سلامتی افزایش می دهد. یکی از برجسته ترین نشانه های این اختالل، علائم مرتبط با اختلال در حافظه (مانند سوگیری حافظه ، نقص در عملکرد حافظه فعال ، بیش کلی گرایی حافظه و حافظه کاذب) است که تمرکز بر کاهش با از بین بردن این علائم می تواند به پاسخ های درمانی بهتر منجر شود [۸]. بی خوابی نیز، به عنوان یکی دیگر از معمول ترین علائم آن به شمار می رود که به طور قابل توجهی بر میزان افسردگی، هوشیاری، خلق و خو، خواب آلودگی و خستگی در میان افراد اثرگذار بوده و با سایر مشکلات رفتاری مانند اختلال اضطراب فراگیر (GAD) توام با نقص در تمركـز، توجـه و حافظـه همـراه اسـت. PTSD در ميـان کارکنان نظامی یکی از شایع ترین اختلالات محسوب می شود [۹]. بـروز همزمـان بـی خوابـی، اختـلال عملکرد شـناختی و اختلالات روانی در میان کارکنان نظامی نشان می دهد که

## علیزاده و همکاران

این شرایط احتمالا به هم مرتبط هستند. علاوه بر این، بی خوابی یک ویژگی اصلی و معیار بسیاری از اختلالات روانپزشکی (ماننـد افسـردگی اساسـی، GAD ،PTSD) اسـت که در این افراد نسبتا شایع هستند. اخیرا مطالعاتی برای بررسی همپوشانی خواب و اختلالات روانپزشکی در اختلالات شناختی آغاز شده است. بر این اساس، مشاهدات نشان دادہ است کے تعاملات قابل توجہی میان کیفیت خواب و عملکرد شناختی در افراد با سطوح پایین و بالا از علائم افسـردگی وجـود دارد. بـه طـوری کـه میـان کیفیـت خـواب ضعیف و عملکرد شناختی نامناسب، رابطه مستقیمی دیده شده است [۹]. به طور کلی، بی خوابی در سربازان نظامی مستقر در مناطق و عملیات های نظامی وجود داشته و نشان داده شده است که بر هوشیاری، خلق و خو، استدلال و تصمیم گیری، که همگی برای حفظ عملکرد در طول ماموریت های جنگی حیاتی هستند، اثر منفی می گذارد [۱۰]. به طوری که داده ها نشان می دهد، ۵۱٪ از حوادث و خطاهای انسانی رخ داده توسط سربازان ارتش ایالات متحده آمریکا که بر عملکرد ماموریت تأثیر گذاشته است، به خـواب آلودگـی کارکنـان نظامـی نسـبت داده شـده اسـت [۱۱]. در حالی که تـا کنـون مطالعـات گسـترده ای در خصوص شناسـایی ریسک فاکتور های روانشناختی، ژنومیک و بیولوژیک دخیل در ابتلا به PTSD صورت پذیرفته است، به دلیل پیچیدگی نوع بیماری به واسطه ناهمگن بودن ، شناسایی بیومارکر های مرتبط با آن به خوبی مورد مطالعه قرار نگرفته است. به طوری که PTSD با سایر اختالات عصبی و روانی (ماننـد افسـردگی شـدید، سـوء مصـرف مـواد و الـکل، اختـلال هـراس، خودکشـی) و بیمـاری هـای عمومـی پزشـکی (ماننـد، دیابت و بیماری قلبی عروقی) همراه است که می تواند جستجو برای نشانگرهای زیستی تشخیصی را مبهم کند. با این حال، فنوتیپ جامعی از عوامل مرتبط با PTSD ممکن است یک مدل تشخیصی ساده برای تشخیص آن در آینده ارائه دهد [۱۲]. شناسایی و دسته بندی بیومارکر های مرتبط با PTSD از مناظر مختلفی می تواند حائز اهمیت باشد. چرا که می توان در زمینه های بالینی، پزشکی قانونی، بہبود تشخیص افتراقی، برنامه ریزی به جهت درمان، برنامه های پیشگیری هدفمند، نظارت پیشرفته بر سلامت کارکنان نظامی و غربالگری آن ها، نوآوری و توسعه روش های درمانی کاربرد های مفیدی داشته باشد [۱۳]. بررسی های قبلی مروری به معرفی برخی از داروهای مورد استفاده در PTSD که در بهبود علائم کلی آن و همچنین علائم خاص مانند اضطراب، بی خوابی و کابوس ها، اثر گذار بوده است پرداخته اند. این داروها بر اهداف مختلفی از جمله مونوآمین ها (نوراپی نفرین، دوپامین، سروتونین)، اسیدهای آمینه (GABA، گلوتامات)، نوروستروئیدها و نوروپپتیدها تأثیر می گذارنـد [۱۴].

در حال حاضر افسردگی یکی از مهم ترین مشکلات سلامت جهانی است، اما پاتوژنـز پیچیـده آن

هنوز به خوبی شناخته نشده است، اگرچه مشخص است که عوامل فرهنگی، روانی و بیولوژیکی در ایجاد افسردگی نقش دارنـد [۱۸]. اختـلال افسردگی اساسی، بـه عنـوان نوعـی افسردگی شناخته می شود که در سال ۲۰۰۸ توسط WHO به عنوان سومین علت بار بیماری در سراسر جهان رتبه بندی شدہ است کے پیش بینی کردہ است این بیماری تا سال ۲۰۳۰ رتبه اول را خواهد داشت. شیوع این بیماری در طول زندگی حدود ۵ تا ۱۷ درصد است که میانگین آن ۱۲ درصد است. افراد مبتلا به MDD اغلب دارای اختلالات همراه مانند اختلال هراس، اختلال اضطراب اجتماعی و اختلال وسواس فكرى هستند. اختلال افسردگي اساسي به طور عمده با شرح حال بالینی داده شده توسط بیمار و معاینه وضعیت روانی تشخیص داده می شود [۱۹]. افزایـش شـیوع اختـلال افسـردگی اساسـی در ۱۹۸ کشـور در سال ۲۰۱۷ نسبت به ۱۹۹۰ مشاهده شده که کشور های، قطر (۵۵۷/۶۸ درصد)، امارات متحده عربی (۵۰۹/۹۴ درصد) و گینه استوایی (۲۲۱/۵۱ درصد) بیشترین افزایش را نشان داده است. در ایران نیز نرخ بروز افسردگی اساسی در سال ۲۰۱۷، ۵٬۰۷۵٬۲۰۰ مـورد ابتـلا بـوده کـه نسـبت بـه سـال ۱۹۹۰ بـا ۲٬۴۲۷٬۳۸۰ مـورد، رشـد ۱۰۹/۰۸ درصـدی را داشـته اسـت [۲۰-۱۸]. افسردگی، یکی از شایع ترین اختلالات در میان افراد نظامی به شمار می رود که به طور کلی با پریشانی، اختلال عملکردی و هزینه های اقتصادی مشخص می شود که با کاهش مشارکت افراد در جامعه و کیفیت زندگی آن ها همراه است. در مطالعه ای مشاهده شده است که شیوع MDD در میان نظامیان کانادایی، نسبت به جمعیت عمومی بیشتر بوده است. به طوری که این اختلال، بعد از استرس پـس از سانحه، رتبـه دوم را از نظـر شـیوع اختـلالات روانـی در میان کارکنان نظامی داشته است [۲۱]. نتایج حاصل از مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده در خصوص فراوانی MDD در نیروهای ارتش ایالات متحده نیز حاکی از آن بوده است که، شیوع آن در سال ۲۰۱۳، ۱۲٪ تا ۱۳٪ برای کارکنان مستقر در مناطق نظامی و ۵/۷٪ برای کارکنان هرگز اعزام نشده بوده است. اطلاعات در مورد علائم اختصاصی MDD در کارکنان نظامی، در مقایسه با افراد غیرنظامی، برای پزشکان به منظور بهبود تشخیص MDD مفید خواهد بود [۲۲]. به طور کلی، اختلالات شناختی به نقص در توجه، یادگیری کلامی و غیر کلامی، حافظه کوتاه مدت و کاری، پردازش دیـداری و شنیداری، حـل مسئله، سرعت پـردازش و عملکـرد حركتي اشاره دارد. به نظر مي رسيد اختيلالات شيناختي، واسطه اولیه اختلال عملکردی در MDD باشد [۲۳]. اختلالات شناختی، از علائم اصلی اختلال افسردگی اساسی حاد می باشد که با کاهش توانایی در تفکر، تمرکز و یا تصمیم گیری مبتلایان همراه است. از دیگر مشخصه های شاخص اختلال فوق که در اختلالات عملکردی- شناختی نقش دارد می توان به بی انگیزگی، خستگی، بی خوابی، اختلالات خلقی، عملکرد اجرایی، یادگیری و حافظه اشاره نمود. کاربرد نظامی بیومارکرهای شناختی: روشهای تشخیصی و درمانی؛ یک مقاله مروری غیرسیستماتیک

ارتباط های بالقوه ای که پاسخ درمانی را روشن می کند، مـورد بررسـی قـرار گرفتـه اسـت [۳۰].

استرس مزمن پیش زمینه برای بروز بسیاری از بیماری عصبی تلقی می گردد. به طوری که حتی تغییرات جزئی در پویایی سیستم در طول استرس می تواند به طور بالقوه بر خروجی عملکردی سلول ها و بافت های متعدد در سراسر بدن تأثیر بگذارد که می تواند منجر به تغییر در فرآیندهای متابولیک، رفتار، خلق و خو و عملکرد شناختی در افراد مستعد شود [۳۶]. على رغم آن كه مطابق نظر برخیی پژوهشگران، زندگی بیدون استرس بیا میرگ همیراه است، اما استرس بیش از حد می تواند سبب ایجاد اختلال در عملکرد و کاهش بهره وری کارکنان در سازمان ها شود. بر این اساس، ارزیابی عوارض و راهکارهای مقابله با آن در برخی از محیطهای اهمیت بسزایی دارد. از جمله این محیط ها می توان به مشاغلی اشاره نمود که احتمال آسیب های جسمی و روانی برای کارکنان وجود دارد. از این رو، محیط های نظامی و یا مراکز هسته ای از جمله محیط های حساس محسوب می شود که احتمال ابتلای شاغلین به افسردگی در آن ها وجود دارد. بنابراین، مطالعه و کنتـرل اسـترس در محيـط هايـی کـه امـکان بـروز خطـرات مختلف جسمی و روانی برای کارکنانی که مستلزم کاربا وسایلی است که نیاز به دقت زیاد و مداوم دارد، بسیار حائز اهمیت است [۳۷]. مطالعات متعددی بر تأثیر قابل توجه استرس مزمن بر ایجاد و تشدید اختلالات درد مزمن ماننـ د فیبرومیالژیا ، بـ عنـ وان یـک بیمـاری کـه در ایجـاد انواع اختلالات شناختی مانند تفکر، تمرکز، توجه، حافظه، اضطراب، الگوی خواب نامنظم و غیره نقش دارد، تأکید دارنـد [۳۶ و ۳۸]. همچنیـن، علـی رغـم آن کـه گلوکوکورتیکوئیـد ها برای هموستاز و پاسخ طبیعی به استرس ضروری هستند، با این حال، تولید بیش از حد آن ها در شرایط استرس مزمن در ایجاد بسیاری از بیماری های شناختی مانند آلزایمر و پارکینسون نقش دارد. یکی از مکانیسم های پیشنهادی این است که از آنجایی که هیپوکامی یکی از نواحی اولیه آسیب دیده در آلزایمر است و دارای بالاترین تعـداد گیرنـده هـای گلوکوکورتیکوئیـد هـا در مغـز اسـت و در معرض آسیب تولید بیش از حد گلوکوکورتیکوئید ها است و از این رو در ایفای اختلال فوق می تواند نقش داشته باشد [۳۶]. تخریب عصبی در نواحی حیاتی مغز، مانند هیپوکامپ و جسم سیاه (دو ناحیه مهم مغز که به ترتیب در آلزایمر و پارکینسون نقش دارند) رخ می دهد و منجر به افزایش استرس اکسیداتیو، اختالل عملکرد میتوکندری و تغییارات متابولیک می شود [۳۹]. همچنین، تجربه استرس حاد باعث افزایش موقت کورتیزول می شود که در نهایت کاهش می یابد. این انتشار تدریجی موقت برای پیامدهای سلامتی درازمدت خطرناک نیست. با این حال، تحقیقات نشان داده است که در طول استرس مزمن، کورتیزول ریتم شبانه روزی خود را از دست می دهد و در پی آن، این فرضیه وجود دارد همچنین آشکار است، در حالی که اختلال عملکرد شناختی در MDD ممکن است با درمان و رفع علائم افسردگی بهبود یابد، علائم نقایص شناختی را می توان حتی در دوره های بهبودی تشخیص داد. در یک مطالعه انجام شده بر روی بیماران مبتلا به MDD به مدت ۳ سال، شکایات مربوط به اختلالات شناختی در ۹۴٪ مبتلایان به افسردگی حاد گزارش شد. این میزان علیرغم بهبود کامل یا جزئی علائم در طول درمان، در ۴۴٪ موارد باقی ماند. همچنین، عملکرد های شناختی در آزمون های حافظه فوری، توجه و سرعت پردازش در بیماران مبتلا به MDD که معیارهای بهبودی را سنجش می کنند، در مقایسه با افراد سالم، پایین تر گزارش شد. متاآنالیز ها نشان می دهد که نقص های شناختی در عملکرد اجرایی هنوز در بیماران بهبود یافته وجود دارد، که ممكن است علت اصلى اختلالات رواني-اجتماعي در افراد مبتلا باشد. به طور کلی، اختلالات شناختی، در بیماران مبتلا به افسردگی و بهبود یافته شایع است. از این رو، کاهـش اختـلال عملکـرد شـناختی در بیمـاران MDD، بـه عنـوان واسطه اصلی اختلال عملکردی، می تواند نتایج عملکردی بیماران را بهبود بخشد. بر این اساس، انجام اقدامات تشخیصی دقیق و هدفمند به منظور غربالگری بیماران و ارزیابی عملکرد های شاختی در آن ها با هدف بهبود نتایے بالینی مبتلایان حائے اهمیت است [۲۴]. از سوی دیگر اختلال افسردگی اساسی، به عنوان یکی از شایع ترین و عود کنندہ ترین بیماری های روانی که افراد به آن مبتلا می شوند، شناخته می شود. داروهای ضد افسردگی نمونه ای از راهبردهای درمانی است که در دسترس است، اما اثر بخشی آن ها در بیش از نیمی از پاسخ های بیماران به درمان، رضایت بخش نبوده است. به منظور بهبود تکنیک های درمانی که از عود و یا ایجاد بیماری جلوگیری میکند، نگاهی به عوامل اصلی که افراد را در برابر شروع افسردگی آسیب پذیر کرده و یا سبب عبود آن می شبود، بسیار مهم است. از این رو، دستیابی به بینشی عمیق در مورد على احتمالي MDD در تحقيقات آينده نگر، مي تواند در توسعه روش های تشخیصی بیولوژیکی MDD کمک می کند. بنابراین، مطالعه بیومارکر های دخیل در MDD با هدف تشخیص، علت شناسی بیماری همراه با توسعه روش های بالینی پیشرفته، کاملا ضروری است [۲۵]. در این راستا، در چندین مطالعه نشان داده شده است که MDD با تغییراتی در سیستم های بیولوژیکی مانند، غدد درون ریز (هورمون ها)، ایمنی، استرس اکسیداتیو و عوامل نوروتروفیک که همراه با تغییر در ساختار و عملکرد مغز بوده، مشاهده شده است. تا کنون، طیف وسیعی از نشانگرهای زیستی مـورد اسـتفاده بـرای تشـخیص و پیشبینـی نتایـج درمـان در MDD ارائه شده و بر تعامل پیچیده بین عناصر بیولوژیکی و روانی به عنوان ضروری برای تنظیم استراتژی های درمانی این اختلال، تاکید شده است. علاوه بر این، پیوند در حال تکامل بین روان درمانی و نشانگرهای زیستی برای کشف

## علیزاده و همکاران

که بیش فعالی محور HPA و مقاومت گلوکوکورتیکوئیدی ناشی از آن ممکن است نشان دهنده ارتباط بین استرس مزمن و یک اختلال افسردگی اساسی باشد [۴۰ و ۴۱]. با کاوش در ابعاد مولکولی، نوروبیولوژیکی و بالینی استرس، با هدف تشخیص آن در راستای ارائه راهبرد های پیشگیری و درمانی مؤثر احتمالا بتوان به جهت مقابله با اختلال روانشناختی فوق قدم برداشت. از این رو، انجام تحقیقات در این زمینه حائز اهمیت است [۳۷]. استرس مزمن و متعاقب آن اختلالات فیزیولوژیکی به طور فزاینده ای به عنوان تحریک کننده های مسیر های بیماری های مختلف در نظر گرفته می شود. با این وجود، تفاوت های فردی و واکنش های بدن به عوامل استرس زای محیطی، تعیین کننده نهایی میزان آسیب پذیری یا انعطاف پذیری در برابر بیماری های مرتبط با استرس هستند [۴۲]. اثرات نامطلوب استرس مزمن بر سیستم عصبی بیش از ۵۰ سال است که شناخته شده است. بر این اساس، تغییرات ساختاری عصبی مانند آتروفی مغز و در نتیجه بروز برخی اختلالات شناختی مانند نقص در حافظه، از جمله اثرات مضر آن بر سلامتی گزارش شده است. تا کنون، بیومارکر های مختلفی به منظور شناسایی اختلال فوق شناسایی شده است که هـر كـدام نقـش مهمـی را در ایجـاد اسـترس داشـته و نتایـج متفاوتی را به تصویر می کشد. در این راستا، ارزیابی و شناسایی نشانگر های زیستی در استرس مزمن، می تواند به عنوان عوامل پیش بینی کننده بیماری و میزان پیشرفت آن در نظر گرفته شده که در نهایت بتوانند به عنوان اهدافی بالقوه برای اقدامات تداخلی و درمانی در استرس مزمن مورد استفاده قرار گیرند [۴۳].همچنین استرس مزمن می تواند باعث ایجاد اختلالات روانی مانند اضطراب، افسردگی و نقایص شناختی گردد [۴۴].

در نهایت، سلامت روانی و عملکرد شغلی با یکدیگـر ارتبـاط نزدیکـی دارنـد. ایـن ارتبـاط بـه خصـوص در مـورد افـرادی کـه در یـگان هـای نظامـی خدمـت مـی کننـد، بسيار مهم است. نتايج پژوهش هاي مختلف نشان مي دهد که کارکنان نظامی نیز به اختلالات روانی مبتلا می شوند و به دلیل استرس شغلی بالاتر نسبت به جمعیت عادی، بیشتر در معرض اختلالات روانی قرار می گیرند [۵۳]. اختلال استرس یس از سانحه، به عنوان یک اختلال روانپزشکی که شیوع آن در میان کارکنان نظامی قابل توجه است، می تواند در اثر قرار گرفتن در معرض حوادث آسیب زا ایجاد شود که در نتیجه با ایجاد انواع آسیب های شناختی از جمله اختالل در توجه، حافظه، عملکرد اجرایی (مانند رفتار هدفمند، حل مسئله، تصمیم گیری و انعطاف پذیری شاختی)، توانایی های کلامی و دیداری-فضایی (مانند بازیابی و پردازش کلمات، روانی کلامی، درک مطلب و تشخیص اشیا)، همراه باشد و بر عملکرد روزانه، عملکرد شغلی و کیفیت زندگی اثر منفی بگذارد [۷ و ۵۳]. همچنین، افراد مبتلا به اختلال فوق ممکن است دچار

اختلالاتی در سرعت پردازش شوند که می تواند بر توانایی آنها در تفكر و واكنش سريع تأثير بگذارد [۵۴]. اختلال افسردگی اساسی نیز به عنوان یکی دیگر از اختلالات روانی شایع در میان افراد نظامی محسوب می شود. این بیماری نیز می تواند با طیف وسیعی از اختلالات شناختی مانند نقص در توجه، یادگیری، پردازش دیداری و شنیداری، حل مسئله، سرعت پردازش و عملکرد حرکتی همراه باشد [۲۱,۲۳]. این اختلال نیز می تواند با ایجاد مشکلاتی در حافظه در افراد همراه باشد. به طوری که به طور عمده به خاطر سپردن اطلاعات و یادآوری آن در افراد مبتلا به آن، با تاخیر همراه بوده است [۵۴]. در بیماران مبتلا به افسردگی و بهبود یافته، اختلالات شناختی به طور گسترده ای رخ می دهند. به همین دلیل، کاهش اختلال عملکرد شناختی در این بیماران به عنوان یک واسطه اصلی در بهبود عملكرد آنها مي تواند نتايج باليني را بهبود بخشد. از این رو، انجام اقدامات تشخیصی دقیق و هدفمند و ارزیابی عملکرد شناختی در آنها بسیار حائز اهمیت است که بر این اساس، باعث می شود تا نیازهای بیماران شناسایی شده و برنامه های درمانی مناسبی باری بهبود عملکرد شناختی و نتایج بالینی آنها تدوین شود [۲۴]. استرس بیش از حـد نیـز مـی توانـد بـه عنـوان یـک عامـل مؤثـر، عملکـرد و بهره وری کارکنان در سازمان ها را تحت تأثیر قرار دهد. اگرچـه برخـی پژوهشـگران زندگـی بـدون اسـترس را بـا مـرگ همراه می دانند، اما واقعیت این است که استرس بیش از حد می تواند به اختلالات در عملکرد کارکنان و کاهش بهره وری منجر شود. از این رو، ارزیابی عواقب استرس و ارائه راهکارهای مقابله با آن در برخی از مشاغل حساس و استرس زا که در آنها کارکنان ممکن است با خطرات جسمی و روانی مواجه شوند، نظیر محیط های نظامی و مراكز هسته ای، امری بسیار ضروری است. تحقیقات متعددی نشان می دهد که استرس مزمن، تأثیر قابل توجهی در ایجاد و تشدید اختلالات شناختی مانند تفکر، تمركز، توجه، حافظه، اضطراب و الگوى خواب نامنظم در مبتلایان دارد [۳۶، ۳۷].

نشانگر زیستی یا بیومارکر، مشخصه ای است که می تواند به طور عینی به عنوان شاخصی از فرآیند های طبیعی بیولوژیکی یا بیماری زا یا پاسخ های دارویی به یک مداخله درمانی اندازه گیری و ارزیابی شود. یک بیومارکر ایده آل قابل تکرار، پایدار در طول زمان، به طور بیماری گسترده در دسترس است و به طور مستقیم روند بیماری مربوطه را منعکس می کنید. سپس، نشانگرهای زیستی مورد نظر می تواند برای تشخیص جنبه های مختلف آسیب شناسی بالینی، تغییرات پاتولوژیک، پیش آگهی ابتلا، پیشرفت بیماری و نیز پاسخ به درمان، مورد استفاده واقع شوند [۵۵]. بر این اساس، شناسایی بیومارکر های دخیل در اختلالات روانشاختی نقش مهمی در ارزیابی دخیل در اختلالات روانشاخیام مطالعات گسترده تری

کاربرد نظامی بیومارکرهای شناختی: روشهای تشخیصی و درمانی؛ یک مقاله مروری غیرسیستماتیک

مشکلاتی مواجه کند و علاوه بر آن می تواند هزینه های گزافی را بر نیروهای مسلح یک کشور به دنبال داشته باشد.

نسکات بالینی کارببردی ببرای پلیس، ببروز اختسلالات روان شناختی در میان کارکنان نظامی میتواند بیا ایجاد برخی عارضه های شناختی در آنها هم سو باشد و به طور قابیل توجهی ببر کیفیت وظایف و مأموریت های آنها در طول عملیات، اثرگذار باشد. ببر این اساس، تشخیص مؤثر اختسلالات روان شناختی به منظور درمان هدفمند آن و در نتیجه کاهش خطرات ایجاد بیماری های شناختی ناشی از آنها در میان کارکنان فراجا، میتواند حائز اهمیت باشد. تشکر و قدردانی. مطالعات فوق در پژوهشکده علوم و تشاوری زیستی دانشگاه صنعتی مالک اشتر انجام گرفته است. از این رو، از زحمات مسئولین این دانشگاه، قدردانی می گردد.

سهم نویسندگان. ارائه ایده و طراحی مقاله، مهدی زین الدینی و محمد علیزاده؛ جمعآوری داده، تجزیه و تحلیل دادهها، محمد علیزاده و احمد چیت ساز صادقی. همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله و بازنگری آن سهیم بودند و همه با تأیید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را میپذیرند.

تعارض منافع. بدینوسیله نویسندگان مقاله تصریح مینمایند که هیچگونه تعارض منافعی در قبال مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع مالی، در ایـن مقالـه هیچگونـه حامـی مالـی وجـود نداشت

به جهت دستیابی به این مهم، حائز اهمیت است. چرا که، به دلیل برخی تظاهرات بالینی مشابه میان آن ها و پیچیدگی نوع بیماری، تشخیص قطعی آن ها دشوار خواهد بود. بنابراین، شناسایی و طبقه بندی بیومارکر های دخیل در اختلالات فوق، با هدف توسعه روش های پیشگیری و غربالگری هدفمند و پیشرفته در میان کارکنان نظامی، بهبود روش های تشخیصی افتراقی، برنامه ریزی، نوآوری و توسعه روش های درمانی، بسیار حائز اهمیت خواهد بود [۱۳].

## نتىجەگىرى

نتایے حاصل از این تحقیق نشان داد که سه اختالل روانشناختی استرس پس از سانحه، افسردگی اساسی و استرس مزمن نقش کلیدی در سلامت روانی و عملکرد شناختی نیروهای نظامی دارد که با شناسایی و تشخیص بیومارکرهای شناختی مربوط به هر کدام از این اختلال ها، می توان روش های درمان دارویی مناسب را برای آنها تجویـز و پیشـنهاد نمـود. تجـارب جنـگ هـای گذشـته نشـان داده است که یکی از عوامل اصلی در پیروزی یگان های نظامی در میدان جنگ، وجود کارکنانی با سطوح بالای سلامت روانی است. بنابراین، بررسی سلامت روانی کارکنان نظامی اهمیت قابل توجهی دارد. تشخیص به موقع افراد در معرض خطر و اقدامات درمانی مناسب اولین گام در افزایش سلامت و بنابراین افزایش کارایی آنها می باشد. اما وجود کارکنانی که به اختالالات روانی و به تبع آن، اختلالات شناختی مبتلا هستند و در سطح یگان تشخیص داده نشده اند، می تواند عملکرد بگان و مأموریت آن را با

# Reference

- McDaniel JT, Hascup ER, Hascup KN, Trivedi M, Henson H, Rados R, et al. Psychological resilience and cognitive function among older military veterans. Gerontol Geriatr Med. 2022;8:1–6. https://doi. org/10.1177/23337214221081363
- Verdeli H, Baily C, Vousoura E, Belser A, Singla D, Manos G. The case for treating depression in military spouses. J Fam Psychol. 2011;25(4):488. https://doi.org/10.1037/a0024525
- 3. Finnegan A, Randles R. Prevalence of common mental health disorders in military veterans: using primary healthcare data. BMJ Mil Health. 2023;169(6):523–8. https://doi.org/10.1136/bm-jmilitary-2021-002045
- Perini G, Ramusino MC, Sinforiani E, Bernini S, Petrachi R, Costa A. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019;15:1249. https://doi. org/10.2147/NDT.S199746 https://doi. org/10.2147/NDT.S199746
- Ávila-Villanueva M, Gómez-Ramírez J, Maestú F, Venero C, Ávila J, Fernández-Blázquez MA. The

- role of chronic stress as a trigger for the Alzheimer disease continuum. Front Aging Neurosci. 2020;12:561504. https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.561504
- Ghaffarzadegan N, Larson RC. Postraumatic stress disorder: Five vicious cycles that inhibit effective treatment. 2015; 8-13. https://pubmed.ncbi.nlm. nih.gov/26606403/
- Ghaffarzadegan N, Ebrahimvandi A, Jalali MS. A dynamic model of post-traumatic stress disorder for military personnel and veterans. PLoS One. 2016;11(10). https://doi.org/10.1371/journal. pone.0161405
- 8. Goodarzi MA, Sanatnama M. The role of memory in posttraumatic stress disorder: A review of memory impairments and memory-based theories. Rooyesh-e-Ravanshenasi J.2023;11(12):37–52. https://frooyesh.ir/article-1-3566-en.pdf
- Brownlow JA, Klingaman EA, Boland EM, Brewster GS, Gehrman PR. Psychiatric disorders moderate the relationship between insomnia and cognitive problems in military soldiers. J Affect Disord.

JOURNAL OF POLICE MEDICINE

Vol.13, Issue 1, 2024

علیزاده و همکاران

- 2017;221:25–30. https://doi.org/10.1016/j. jad.2017.06.023
- Foster SN, Brock MS, Hansen S, Collen JF, Walter R, O'Connor P, et al. Sleep disorders related to deployment in active duty service members and veterans. Curr Pulmonol Rep. 2016;5(2):101–10. https:// link.springer.com/article/10.1007/s13665-016-0147-7
- Lopresti ML, Anderson JA, Saboe KN, McGurk DL, Balkin TJ, Sipos ML. The impact of insufficient sleep on combat mission performance. Mil Behav Health. 2016;4(4):356–63. https://doi.org/10.1080/2163 5781.2016.1181585
- 12. Michopoulos V, Norrholm SD, Jovanovic T. Diagnostic biomarkers for posttraumatic stress disorder: Promising horizons from translational neuroscience research. Biol Psychiatry. 2015;78(5):344–53. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.01.005
- Lehrner A, Yehuda R. Biomarkers of PTSD: military applications and considerations. Eur J Psychotraumatol. 2014;14(5). https://doi.org/10.3402/ejpt. v5.23797
- 14. Cain CK, Maynard GD, Kehne JH. Targeting memory processes with drugs to prevent or cure PTSD. Expert Opin Investig Drugs. 2012;21(9):1323–50. https://doi.org/10.1517/13543784.2012.704020
- Jumaili W Al, Trivedi C, Chao T, Kubosumi A, Jain S. The safety and efficacy of ketamine NMDA receptor blocker as a therapeutic intervention for PTSD review of a randomized clinical trial. Behav Brain Res. 2022; 29;424. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.113804
- 16. Elam HB, Perez SM, Donegan JJ, Lodge DJ. Orexin receptor antagonists reverse aberrant dopamine neuron activity and related behaviors in a rodent model of stress-induced psychosis. Transl Psychiatry. 2021;11(1):1–11. https://www.nature.com/articles/s41398-021-01235-8
- 17. Khalid S, Mitchell S, Al-Mateen C. Comparison of alpha-2 agonist versus alpha-1 antagonist for post-traumatic stress disorder–associated nightmares in pediatric patients. Ment Health Clin. 2024;14(3):199–203. https://doi.org/10.9740/mhc.2024.06.199
- Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the global burden of disease study. J Psychiatr Res. 2020;1;126:134–40. https:// doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.08.002
- 19. Curley LE, Lin JC, Chen TF. Major depressive disorder. Encyclopedia of pharmacy practice and clinical pharmacy:Volumes1-3.2023;10;1-3.https://www.researchgate.net/profile/Muhammad-Atif-28/publication/334373177\_Management\_of\_Rheumatoid\_Arthritis\_and\_the\_Pharmacist's\_Role/links/5eba8e86a6fdcc1f1dd31ea0/Management-of-Rheumatoid-Arthritis-and-the-Pharmacists-Role.pdf
- 20. Marx W, Penninx BWJH, Solmi M, Furukawa TA,

- Firth J, Carvalho AF, et al. Major depressive disorder. Nature Reviews Disease Primers. 2023; 24;9(1):1–21. https://www.nature.com/articles/s41572-023-00454-1
- Enns MW, Mota N, Afifi TO, Bolton SL, Richardson JD, Patten SB, et al. Course and predictors of major depressive disorder in the Canadian Armed Forces members and veterans mental health follow-up survey. Can J Psychiatry. 2021;66(11):971–81. https://doi.org/10.1177/0706743720984677
- Erickson J, Kinley DJ, Bolton JM, Zamorski MA, Enns MW, Sareen J. A sex-specific comparison of major depressive disorder symptomatology in the Canadian Forces and the general population. Can J Psychiatry. 2014;59(7):393. https://doi. org/10.1177/070674371405900707
- 23. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallaugher LA, Kudlow P, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. Depress Anxiety. 2013;30(6):515–27. https://doi.org/10.1002/da.22063
- 24. Lam RW, Kennedy SH, McIntyre RS, Khullar A. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. Can J Psychiatry. 2014;59(12):649–54. https://doi.org/10.1177/070674371405901206
- 25. Rimti FH, Shahbaz R, Bhatt K, Xiang A. A review of new insights into existing major depressive disorder biomarkers. Heliyon. 2023;9(8). https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18909
- 26. Dunlop BW, Mayberg HS. Neuroimaging-based biomarkers for treatment selection in major depressive disorder. Dialogues Clin Neurosci. 2014;16(4):479–90. https://doi.org/10.31887/dcns.2014.16.4/bdunlop
- 27. Clark-Raymond A, Halaris A. VEGF and depression: a comprehensive assessment of clinical data. J Psychiatr Res. 2013;47(8):1080–7. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.04.008
- Jiang C, Lin WJ, Sadahiro M, Labonté B, Menard C, Pfau ML, et al. VGF function in depression and antidepressant efficacy. Mol Psychiatry. 2018;23(7):1632–42. https://doi.org/10.1038/mp.2017.233
- 29. Mason BL, Minhajuddin A, Czysz AH, Jha MK, Gadad BS, Mayes TL, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is increased in MDD and interacts with body mass index (BMI) to affect depression trajectory. Transl Psychiatry. 2022;12(1). https://doi.org/10.1038/s41398-021-01679-y
- Perna G, Spiti A, Torti T, Daccò S, Caldirola D. Biomarker-Guided tailored therapy in major depression. Adv Exp Med Biol. 2024;1456:379–400. https://doi.org/10.1007/978-981-97-4402-2\_19
- 31. Luo X, Zhu D, Li J, Ren M, Liu Y, Si T, et al. Selection of the optimal dose of sertraline for depression: A dose-response meta-analysis of randomized con-

- کاربرد نظامی بیومارکرهای شناختی: روشهای تشخیصی و درمانی؛ یک مقاله مروری غیرسیستماتیک
  - trolled trials. Psychiatry Res. 2023;1;327:115391. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115391
- 32. Carboni L, McCarthy DJ, Delafont B, Filosi M, Ivanchenko E, Ratti E, et al. Biomarkers for response in major depression: comparing paroxetine and venlafaxine from two randomised placebo-controlled clinical studies. Transl Psychiatry. 2019;9(1):1–12. https://doi.org/10.1038/s41398-019-0521-7
- 33. Davis MT, DellaGiogia N, Maruff P, Pietrzak RH, Esterlis I. Acute cognitive effects of single-dose intravenous ketamine in major depressive and posttraumatic stress disorder. Transl Psychiatry. 2021;11(1):1–10. https://doi.org/10.1038/s41398-021-01327-5
- 34. Connolly KR, Thase ME. Emerging drugs for major depressive disorder. Expert Opin Emerg Drugs. 2012;17(1):105–26. https://doi.org/10.1517/147 28214.2012.660146
- Li W, Sun H, Chen H, Yang X, Xiao L, Liu R, et al. Major depressive disorder and kappa opioid receptor antagonists. Transl Perioper Pain Med. 2016;1(2):4. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4871611/
- Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN.
   The role of cortisol in chronic stress, neurode-generative diseases, and psychological disorders.
   Cells. 2023;12(23). https://doi.org/10.3390/cells12232726
- 37. Azad-Marzabadi E., Salimi S. H. Study on Job Stress in a Military Unit. J Mil Med. 2022;6(4):279–84. https://militarymedj.bmsu.ac.ir/article\_1000051. html?lang=en
- Galvez-Sánchez CM, Reyes del Paso GA, Duschek S. Cognitive impairments in Fibromyalgia syndrome: Associations with positive and negative affect, alexithymia, pain catastrophizing and self-esteem. Front Psychol. 2018. https://doi.org/10.3389/ fpsyg.2018.00377
- 39. Luthra NS, Clow A, Corcos DM. The interrelated multifactorial actions of cortisol and klotho: Potential implications in the pathogenesis of parkinson's disease. Brain Sci. 2022;12(12):1695. https://doi.org/10.3390/brainsci12121695
- Menard C, Pfau ML, Hodes GE, Kana V, Wang VX, Bouchard S, et al. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. Nat Neurosci. 2017;20(12):1752–60. https://doi.org/10.1038/ s41593-017-0010-3
- Conrad CD. The handbook of stress: Neuropsychological effects on the brain. The handbook of stress: Neuropsychological effects on the brain. 2011;14. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/ book/10.1002/9781118083222
- 42. Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. Neurosci Biobehav Rev. 2010;1;35(1):2–16. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.10.002
- 43. Noushad S, Ahmed S, Ansari B, Mustafa UH, Saleem

- Y, Hazrat H. Physiological biomarkers of chronic stress: A systematic review. Int J Health Sci (Qassim). 2021;15(5):46. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34548863/
- 44. Dallé E, Daniels WMU, Mabandla M V. Long-term treatment with fluvoxamine decreases non-motor symptoms and dopamine depletion in a postnatal stress rat model of Parkinson's disease. Oxid Med Cell Longev. 2020. https://doi.org/10.1155/2020/1941480
- 45. Dutton M, Can AT, Lagopoulos J, Hermens DF. Stress, mental disorder and ketamine as a novel, rapid acting treatment. Eur Neuropsychopharmacol. 2022;65:15–29. https://doi.org/10.1155/2020/1941480
- 46. Trofimiuk E, Braszko JJ. Single dose of H3 receptor antagonist--ciproxifan--abolishes negative effects of chronic stress on cognitive processes in rats. Psychopharmacology (Berl). 2014;231(1):209–19. https://doi.org/10.1007/s00213-013-3227-1
- 47. Griebel G, Simiand J, Serradeil-Le Gal C, Wagnon J, Pascal M, Scatton B, et al. Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(9):6370. https://doi.org/10.1073/pnas.092012099
- 48. Dong H, Keegan JM, Hong E, Gallardo C, Montalvo-Ortiz J, Wang B, et al. Corticotrophin releasing factor receptor 1antagonists prevent chronic stress-induced behavioral changes and synapse loss in aged rats. Psychoneuroendocrinology. 2018;90:92. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.02.013
- 49. Ibarguen-Vargas Y, Leman S, Palme R, Belzung C, Surget A. CRF-R1 Antagonist Treatment Exacerbates Circadian Corticosterone Secretion under Chronic Stress, but Preserves HPA Feedback Sensitivity. Pharmaceutics. 2021;13(12). https://doi. org/10.3390/pharmaceutics13122114
- 50. von Muecke-Heim IA, Ries C, Urbina L, Deussing JM. P2X7R antagonists in chronic stress-based depression models: a review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2021;271(7):1343–58. https://doi.org/10.1007/s00406-021-01306-3
- 51. Czeh B, Simon M, Van Der Hart MGC, Schmelting B, Hesselink MB, Fuchs E. Chronic stress decreases the number of parvalbumin-Immunoreactive interneurons in the Hippocampus: Prevention by treatment with a substance P receptor (NK1) antagonist. Neuropsychopharmacology 2005 30:1. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300581
- 52. Rahnejat A, Bahamin G, Sajadian R, Donyavi V. Epidemiological study of psychological disorders in one of the ground units military forces of Islamic Republic of Iran. J Mil Psychol. 2011;2(6):27–36. file:///C:/Users/1/Desktop/Downloads/4002313900603%20(1).pdf

[ DOI: 10.30505/13.1.12 ]

- 53. Li W, Cheng P, Liu Z, Ma C, Liu B, Zheng W, et al. Post-traumatic stress disorder and traumatic events in China: a nationally representative cross-sectional epidemiological study. Psychiatry Res. 2023;1;326:115–282. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115282
- 54. Koopowitz SM, Maré KT, Zar HJ, Stein DJ, Ipser JC. The neurocognitive profile of post-traumatic stress disorder (PTSD), major depressive disorder (MDD), and PTSD with comorbid MDD. Brain Behav. 2021;1;11(4). https://doi.org/10.1002/brb3.1950
- 55. Ahmed RM, Paterson RW, Warren JD, Zetterberg H, O'Brien JT, Fox NC, et al. Biomarkers in dementia: clinical utility and new directions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85(12):1426–34. https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307662

علیزاده و همکاران