ISSN: 2383-3483; Journal of Police Medicine. 2024;13(1):e12

Journal of Police Medicine

ORIGINAL ARTICLE OPEN ACCESS

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

Mohammad Alizadeh[1 MSc], **Mehdi Zeinoddini**[1 * PhD], **Ahmad Chitsaz Sadeghi**[1 MSc]

[1] Research Center of Science and Biotechnology, Malek Ashtar University of Technology, Tehran, Iran.

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:

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.

***Correspondence:**

Research center of Science and Biotechnology, Malek Ashtar University of Technology. Postal code:15874-17745

Mail: **zeinoddini52@mut.ac.ir**

Article History:

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

Copyright © 2024, Journal of Police Medicine | This open access article is licensed under a *Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License*

INTRODUCTION

Cognitive impairment can manifest 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).

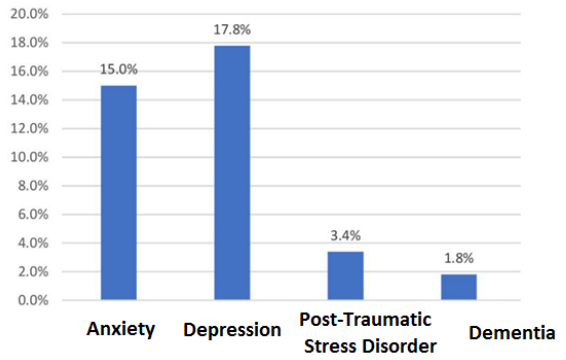


Figure 1) The most common known mental disorders among military personnel and their frequency [3]

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 post-traumatic 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

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.

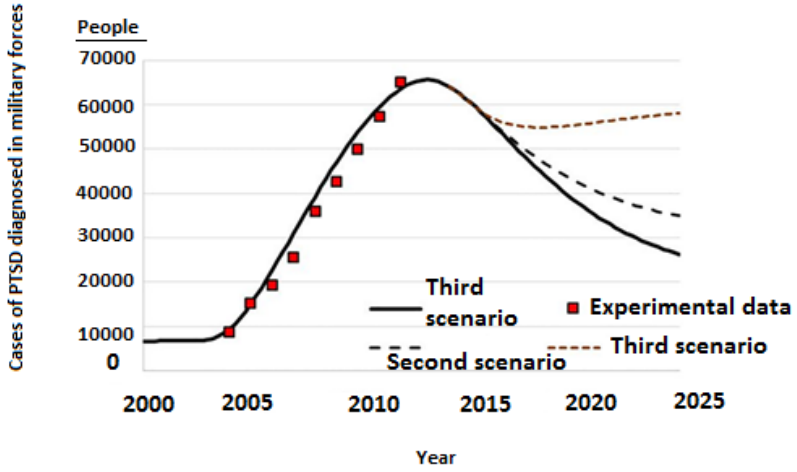


Figure 2) Prevalence of PTSD in the military and its projections to 2025. As the graph above shows, the number of new cases of PTSD has decreased since 2013, mainly due to the decrease in the number of military personnel studied in operational areas in recent years. However, three scenarios for the level 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. Scenario 3: Deployment of at least 5% of military personnel in operational areas [7].

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.

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-related biomarkers	
Neuropeptide Y (NPY)	Reduced in PTSD.
Insulin	Increased response to glucose in PTSD
Endocannabinoids	Reduced in PTSD.
Immune-related 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 α (TNF- α)	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]

Drug	Mechanism of action	Uses	source
D-cycloserine	Partial agonist of NMDA receptor (developed as a broad-spectrum antibiotic)	Chronic PTSD	[14]
Ketamine	NMDA receptor antagonist	Acute Post Traumatic Stress Syndrome, Acute Trauma and Military Applications	[14, 15]
Hydrocortisone	Glucocorticoid receptor agonist	Trauma-Exposed Individuals, Veterans with or without PTSD, Chronic PTSD, Military Applications, Cardiac Surgery Patients	[14]
Topiramate	Multiple effects	Chronic PTSD and Military Applications	[14]
Lamotrigine	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]
Levetiracetam	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]
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]
EMPA	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]

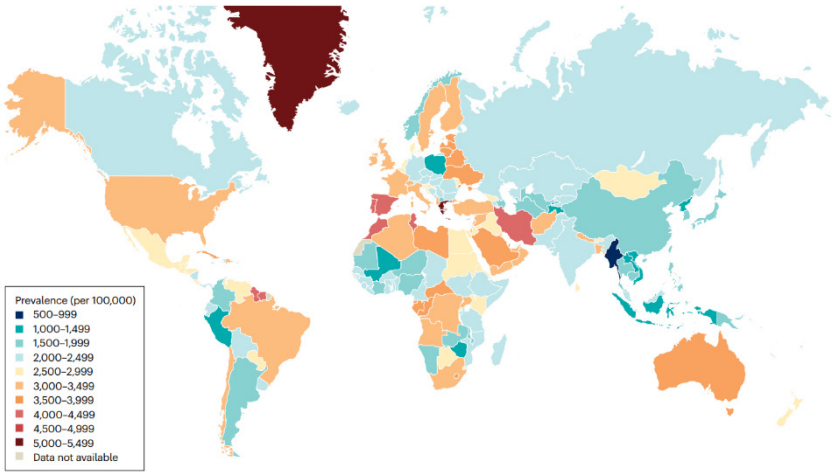


Figure 3) Prevalence of major depressive disorder worldwide in 2019 [20]

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)	levels are decreased in MDD	[25]
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]

Biomarkers	Relationship with MDD	Source
IL-8	levels are increased in MDD	[25]
TNF- α	levels are increased in MDD	[25]
(Serotonin (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

Drug Name	Mechanism of action	Uses	Source
Sertaline	Selective serotonin reuptake inhibitors, NMDA receptor antagonist	MDD, Generalized Anxiety	[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	[35]
Mirtazapine	Selective serotonin reuptake inhibitor	MDD	[35]
Milnacipran	Selective serotonin reuptake inhibitor	MDD	[36]
Imipramine	Serotonin transporter (SERT) and norepinephrine transporter (NET) inhibition	MDD	[36]
Clomipramine	Serotonin transporter (SERT) and norepinephrine transporter (NET) inhibition	MDD	[36]
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]

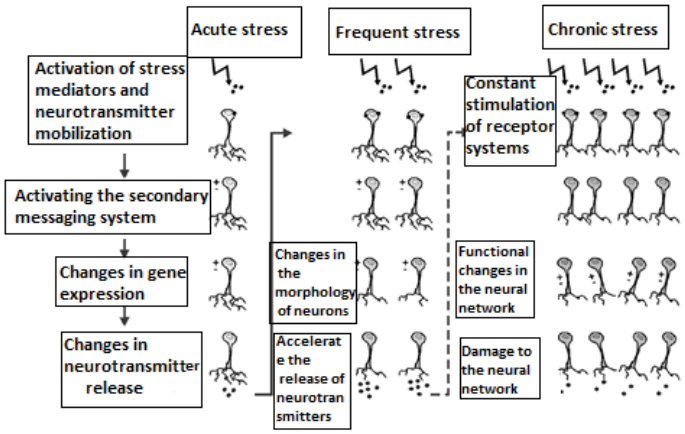


Figure 4) Schematic representation summarizing the effects of chronic stress on brain neurons [42]

Table 5) Biomarkers of chronic 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]
Biomarkers of the autonomic nervous system (ANS)		
Epinephrine	Its levels are increased in chronic stress	[44]
Norepinephrine	Its levels are increased in chronic stress	[44]
Endocrine 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]

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 self-report 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

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, problem-solving, 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 harm to employees. Therefore, military 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

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 to damage from excessive glucocorticoid production and may therefore contribute to the above disorder [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 ultimate determinants of vulnerability or 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, decision-making, 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 organizations. Although some researchers

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, disease 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.

ISSN: 2383-3483; Journal of Police Medicine. 2024;13(1):e12

نشریه طب انتظامی

مقاله اصیل

دسترسی آزاد

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

محمد علیزاده[1] MSc، مهدی زین‌الدینی[1*] PhD، احمد چیت ساز صادقی[1] MSc

[1] 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 ISI، Embase، PubMed، Scopus 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.

کلیدواژه‌ها: بیومارکر، مغز، اختلالات شناختی، کارکنان نظامی، درمان

نحوه استناد به مقاله:

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.

نویسنده مسئول*:

آدرس: بزرگراه شهید بابایی، لویزان، دانشگاه صنعتی مالک اشتر، صندوق پستی: ۱۵۸۷۵-۱۷۷۴

پست الکترونیکی: zeinoddini52@mut.ac.ir

تاریخچه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۲۹

پذیرش: ۱۴۰۳/۰۴/۲۴

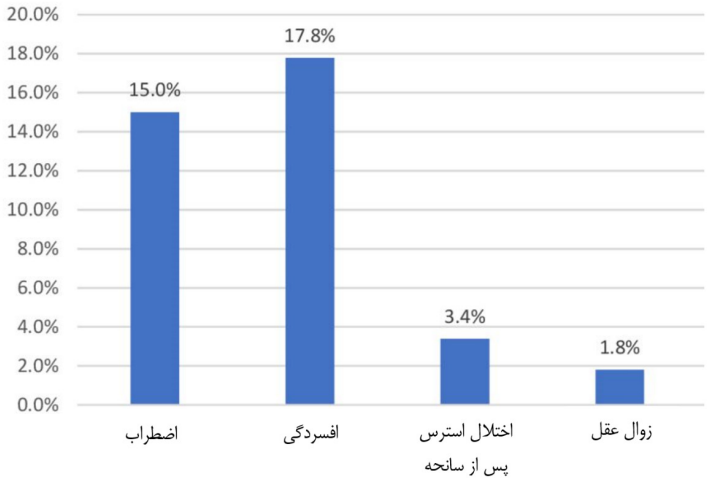
انتشار: ۱۴۰۳/۰۴/۲۹

Copyright © 2024, Journal of Police Medicine | This open access article is licensed under a *Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License*

ISSN: 2383-3483; Journal of Police Medicine. 2024;13(1):e12

مقدمه

اختلالات شناختی می‌تواند به صورت از دست‌دادن حافظه، اختلال عملکرد اجرایی و سایر علائم عصب روان‌شناختی ظاهر شود. تغییرات رفتاری مانند تحریک‌پذیری، بیقراری، اختلالات خلقی، پرخاشگری و همچنین علائم روان‌پریشی 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 می‌شود. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که حدود یک‌سوم نیروهای نظامی آمریکایی اعزام‌شده در مناطق عملیاتی مختلف، با آسیب‌های روانی مختلف مانند اختلال استرس پس از سانحه (PTSD)، افسردگی و استرس مزمن روبه‌رو شدند [۲]. به‌طوری‌که 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 نیز می‌تواند زمینه‌ساز بروز یکسری از اختلالات شناختی در بیماران مبتلا شود که در گذشته، توجه کمتری به آن شده است. از این‌رو، 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 مرحله حاد افسردگی دیده می‌شود، به عنوان علائم باقی‌مانده (علاوه بر علائم عاطفی و روانی) در بسیاری از بیمارانی که تحت درمان ضد افسردگی قرار می‌گیرند، در نظر گرفته می‌شود. به نظر می‌رسد که علائم شناختی 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 تأثیر قرار داده و به طور مستقیم، به فعالیت عصبی در مغز 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 لزوم اقدام مداخلات درمانی، شناسایی مؤثر و هدفمند 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 مطالعه مروری غیرسیستماتیک حاضر، به جستجوی مقالات منتشرشده مرتبط با بیومارکرهای شناختی دخیل در اختلال استرس پس از سانحه، اختلال افسردگی اساسی و استرس مزمن، به عنوان اختلالات روان‌شناختی شایع در میان کارکنان نظامی، در بازه زمانی سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۴، در پایگاه داده‌های Scopus، PubMed، Embase، ISI 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 پایگاه داده، به جستجوی مقالاتی که در عنوان و یا چکیده آنها کلمات کلیدی فوق وجود داشتند، پرداخته شد. پس از شناسایی و دریافت فایل خروجی مقالات مرتبط،

ISSN: 2383-3483; Journal of Police Medicine. 2024;13(1):e12

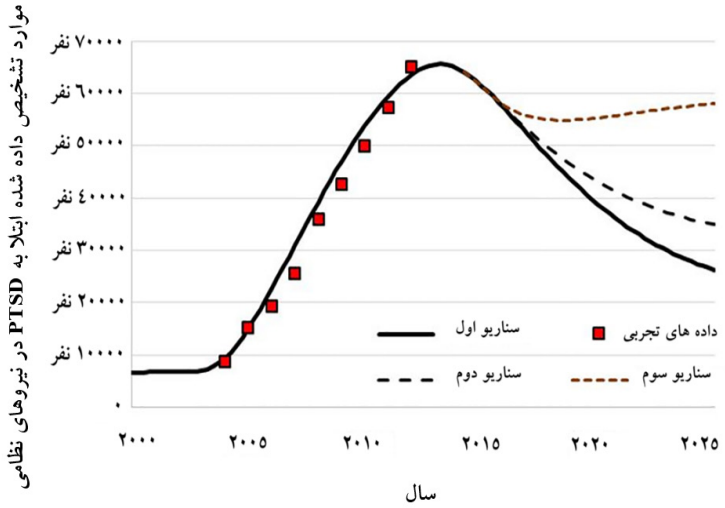
تکراری‌بودن مقالات و مرتبط‌نبودن آنها، مورد بررسی قرار گرفت و نسبت به حذف مقالات تکراری اقدام گردید. سپس مقالات باقیمانده به طور کامل مورد مطالعه قرار گرفتند و نسبت به استخراج داده‌های مورد نظر از آنها اقدام شد. پس از شناسایی بیومارکرهای دخیل در اختلالات مورد نظر، تمامی مراحل فوق برای یافتن ترکیبات دارویی که منطبق بر بیومارکرهای دخیل در اختلالات ذکر شده بود، مجدد انجام شد.

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.

یافته‌ها

پس از جستجو و غربالگری، از میان بیش از ۱۰۰ مقاله مرتبط، تجزیه و تحلیل نهایی بر روی ۵۵ مقاله صورت گرفت. یافته های حاصل از این بررسی ها که بصورت غیرسیستماتیک صورت گرفت، در ادامه ارایه شده است. اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) و ارتباط آن با اختلالات شناختی. مطابق نتایج مطالعه ای که در شکل ۲ نشان داده شده، به تخمین و پیش بینی موارد ابتلا به PTSD در میان نیروهای نظامی تا سال ۲۰۲۵ پرداخته شده است. بر این اساس، مطابق داده های تجربی ارائه شده در بازه زمانی سال ۲۰۰۱ تا ۲۰۱۴، مشاهده شده است که رشد قابل توجهی از موارد ابتلا به PTSD در کارکنان نظامی وجود داشته که به نظر می رسد با افزایش تعداد نیرو های نظامی مستقر در مناطق عملیاتی در طی سالیان بعد، این روند ادامه دار باشد.



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 دوم: استقرار حداقل ۲ درصد از نیروهای نظامی در مناطق عملیاتی. سناریو سوم: استقرار حداقل ۵ درصد از نیروهای نظامی در مناطق عملیاتی [۷].

بیومارکر های تشخیصی PTSD و نقش آن ها در توسعه ترکیبات دارویی. بر اساس تحقیقات صورت گرفته، چندین نشانگر زیستی مرتبط با علائم و آسیب پذیری PTSD شناخته شده که در جدول ۱، به برخی از آن ها پرداخته می شود. ادامه تحقیقات در مورد نقش نشانگرهای زیستی در ریسک ابتلا به PTSD و شناسایی فرآیند های نوروبیولوژی مرتبط با آن ممکن است برای توسعه درمان های دارویی، حیاتی باشد. از این رو، در جدول ۲، به معرفی آن ها و مکانیسم های مربوطه پرداخته شده است.

اختلال افسردگی اساسی(MDD) و ارتباط آن با اختلالات شناختی. افسردگی یک اختلال رایج در سلامت روان است که می تواند بر سلامت روان و جسم تاثیر بگذارد. علائم اصلی افسردگی عدم علاقه به فعالیت های معمول زندگی، بی خوابی، ناتوانی در لذت بردن 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 بر 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.

ISSN: 2383-3483; Journal of Police Medicine. 2024;13(1):e12

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

بیومارکرها	ارتباط با **PTSD**
بیومارکرهای مرتبط با محور HPA	
فیدبک منفی گلوکوکورتیکوئید	در PTSD تقویت شده است.
کورتیزول پایه	در PTSD تقویت شده است.
کورتیزول حاد پس از تروما	سطوح پایین‌تر خطر PTSD را افزایش می‌دهد.
پلی‌پپتید فعال‌کننده آدنیلات سیکلاز هیپوفیز (PACAP)	در زنان مبتلا به PTSD افزایش یافته است.
بیومارکرهای مرتبط با هورمون‌های استروئیدی	
استرادیول	سطوح کاهش یافته، خطر PTSD را افزایش می‌دهد.
آلوپرگنانولون	در زنان مبتلا به PTSD کاهش یافته است.
دهیدرو اپی آندروسترون (DHEA)	در PTSD افزایش یافته است. سطوح بالای آن، خطر ابتلا به PTSD را به دنبال دارد.
تستوسترون	سطوح پایین، خطر PTSD را افزایش می‌دهد.
بیومارکرهای مرتبط با هورمون‌های متابولیک	
نوروپپتید Y (NPY)	در PTSD کاهش یافته است.
انسولین	پاسخ افزایش یافته نسبت به گلوکز در PTSD
اندوکانابینوئیدها	در PTSD کاهش یافته است.
بیومارکرهای مرتبط با ایمنی	
اینترلوکین-۶ (IL-6)	در PTSD افزایش یافته است.
اینترلوکین-1β (IL-1β)	در PTSD افزایش یافته است.
اینترلوکین-۲ (IL-2)	در PTSD افزایش یافته است.
پروتئین واکنشی C (CRP)	در PTSD افزایش یافته است. افزایش آن، خطر ابتلا به PTSD را افزایش می‌دهد.
فاکتور هسته‌ای κB (NF-κB)	در PTSD افزایش یافته است.
فاکتور نکروز تومور α (TNF- α)	در PTSD افزایش یافته است.
حساسیت سلول‌های ایمنی به گلوکوکورتیکوئیدها	در PTSD تقویت شده است.

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

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 شده است. شناسایی این بیومارکرها سبب توسعه بسیاری از داروهای موثر در درمان اختلال افسردگی شده که در جدول ۴ برخی از آن ها تشریح و معرفی شده است.

استرس مزمن و ارتباط آن با اختلالات شناختی.

استرس مزمن مدت هاست که به عنوان یک عامل مهم در ایجاد و پیشرفت بیماری مختلف عصبی مانند افسردگی، بیماری آلزایمر و بیماری پارکینسون مورد بررسی قرار گرفته است. در شکل ۴، به نمایش خلاصه ای از اثرات استرس مزمن بر نورون های مغزی پرداخته شده است.

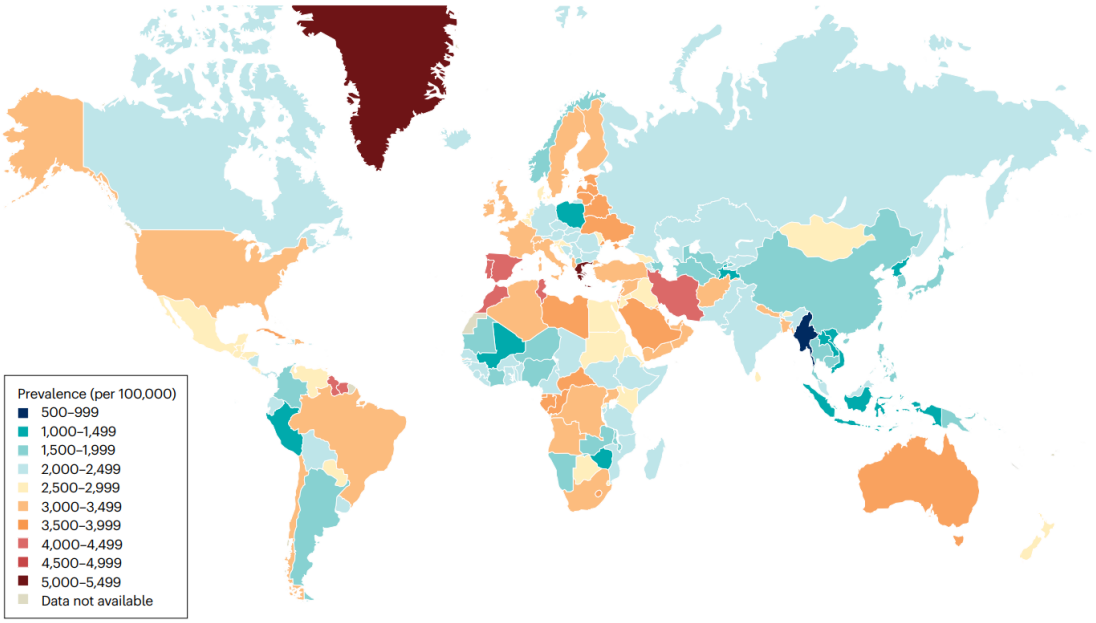
بیومارکر های تشخیصی استرس مزمن و نقش آن در توسعه ترکیبات دارویی. شناسایی نشانگرهای زیستی مربوطه به جهت دستیابی به روش های درمانی با دارو، باید مورد توجه قرار گیرد. بر این اساس، در جدول ۵، برخی از بیومارکر های شناسایی شده دخیل در استرس مزمن قابل به مشاهده است. همچنین شناسایی عوامل درمانی از طریق ترکیبات بیولوژیک حائز اهمیت است. در جدول ۶، به برخی از ترکیبات دارویی که از طریق شناسایی مکانیسم های بیولوژیک این اختلال توسعه یافته، پرداخته شده است.

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

نام دارو	مکانیسم عمل	موارد مصرف	منبع
ونلافاکسین	مهارکننده بازجذب سروتونین- نوراپی‌نفرین (SNRI)	PTSD مزمن	[۱۴]
دولوکستین	مهار کننده بازجذب سروتونین- نوراپی‌نفرین (SNRI)	PTSD مزمن، کاربردهای نظامی، اختلال افسردگی اساسی	[۱۴]
پروپرانولول	آنتاگونیست گیرنده b نوراپی‌نفرین	PTSD مزمن، اختلالات روانی پس تروما، استرس پس از سانحه در کودکان	[۱۴]
پرازوسین	آنتاگونیست گیرنده a_1 نوراپی‌نفرین	PTSD مزمن و کاربردهای نظامی	[۱۴]
کلونیدین	آگونیست گیرنده a_2 نوراپی‌نفرین	PTSD مزمن	[۱۴]
اکستازی (۳،۴ متیلن دی اکسید متا آمفتامین)	موثر بر گیرنده 5HT، مهارکننده بازجذب دوپامین و نوراپی‌نفرین	PTSD مزمن و مقاوم به درمان	[۱۴]
بوپروپیون	مهارکننده بازجذب دوپامین و نوراپی‌نفرین	PTSD مزمن	[۱۴]
نفازودون	مهارکننده بازجذب سروتونین نوراپی‌نفرین/ آنتاگونیست گیرنده HT2A	PTSD مزمن و کاربردهای نظامی	[۱۴]
بوسپیرون	آگونیست جزئی سروتونین 5HT1A	PTSD مزمن	[۱۴]
ریسپریدون	آنتاگونیست گیرنده D2D دوپامین و 5HT2A	PTSD مزمن و کاربردهای نظامی، PTSDهای مقاوم به SSRIها و PTSD در زنان و کودکان	[۱۴]
کوئتیاپین	آنتاگونیست ترکیبی دوپامین، 5HT، نوراپی‌نفرین و آنتاگونیست گیرنده هیستامین نوع H1	PTSD مزمن و کاربردهای نظامی	[۱۴]
میرتازاپین	آنتاگونیست 5HT، آلفا آدرنرژیک و گیرنده هیستامین نوع H1	PTSD مزمن	[۱۴]
آمی تریپتیلین	داروی ضد افسردگی سه حلقه‌ای (TCA) و مهار کننده بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین	PTSD مزمن و کاربردهای نظامی	[۱۴]

ISSN: 2383-3483; Journal of Police Medicine. 2024;13(1):e12

نام دارو	مکانیسم عمل	موارد مصرف	منبع
ایمی‌پرامین	داروی ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای (TCA)	PTSD مزمن و کاربردهای نظامی	[۱۴]
الانزاپین	آنتاگونیست ترکیبی دوپامین، 5HT، نوراپی‌نفرین و آنتاگ‌ونیست گیرنده هیستامین نوع H1	PTSD مزمن سایکوتیک و کاربردهای نظامی	[۱۴]
آریپیپرازول	آگونیست جزئی گیرنده D2 دوپامین، آگونیست جزئی 5HT و 5HT1A، آنتاگونیست 5HT2A	PTSD مزمن و کاربردهای نظامی	[۱۴]
مورفین	آگونیست گیرنده μ (مخدر)	ترومای حاد و کاربردهای نظامی	[۱۴]
نالمفن	آنتاگونیست گیرنده‌های ترکیبات مخدر	PTSD مزمن	[۱۴]
نالترکسون	آنتاگونیست گیرنده‌های ترکیبات مخدر	PTSD مزمن	[۱۴]
D-سیکلوسرین	آگونیست جزئی گیرنده NMDA (به عنوان یک آنتی‌بیوتیک وسیع الطیف توسعه‌یافته)	PTSD مزمن	[۱۴]
کتامین	آنتاگونیست گیرنده NMDA	سندرم استرس حاد پس از ترومای، ترومای حاد و کاربردهای نظامی	[۱۴، ۱۵]
هیدروکورتیزون	آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید	افراد قرارگرفته در معرض ترومای، جانبازان با یا بدون PTSD، PTSD مزمن، کاربردهای نظامی، بیماران جراحی قلب	[۱۴]
توپیرامات	دارای اثرات متعدد	PTSD مزمن و کاربردهای نظامی	[۱۴]
لاموتریژین	مهارکننده کانال سدیمی	PTSD مزمن	[۱۴]
تیاگابین	مهارکننده جذب گابا	PTSD مزمن	[۱۴]
دی والپروئکس	بهبوددهنده جذب گابا	PTSD مزمن و کاربردهای نظامی	[۱۴]
گاباپنتی	اتصال به ناحیه a2d کانال کلسیمی و مهار آزادشدن انتقال دهنده‌های عصبی تحریکی	PTSD	[۱۴]
لوتیراستام	مکانیسم نامشخص	PTSD مزمن	[۱۴]
اس‌زوپیکلون	اتصال به ناحیه BZD گیرنده $GABA_A$	PTSD مزمن	[۱۴]
آلپرازولام	اتصال به ناحیه BZD گیرنده $GABA_A$	PTSD مزمن وPTSD در افرادی که به تازگی از ترومای نجات یافته‌اند	[۱۴]
کلونازپام	اتصال به ناحیه BZD گیرنده $GABA_A$	PTSD مزمن و کاربردهای نظامی	[۱۴]
تمازپام	اتصال به ناحیه BZD گیرنده $GABA_A$	ترومای حاد	[۱۴]
GR205171	آنتاگونیست گیرنده نوروکینین-۱ (NK1)	PTSD مزمن	[۱۴]
SB334867	آنتاگونیست انتخابی گیرنده اورکسین-۱ (OX_1R)	PTSD	[۱۶]
EMPA	آنتاگونیست انتخابی گیرنده اورکسین-۲ (OX_2R)	PTSD	[۱۶]
کلونیدین	آگونیست گیرنده آلفا آدرنژیک نوع ۲	PTSD مزمن	[۱۷]
گوانفاسین	آگونیست گیرنده آلفا آدرنژیک نوع ۲	PTSD مزمن	[۱۷]
پرازوسین	آنتاگونیست گیرنده آلفا آدرنژیک نوع ۲	PTSD مزمن	[۱۷]



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

ISSN: 2383-3483; Journal of Police Medicine. 2024;13(1):e12

جدول ۳: بیومارکرهای مرتبط با MDD

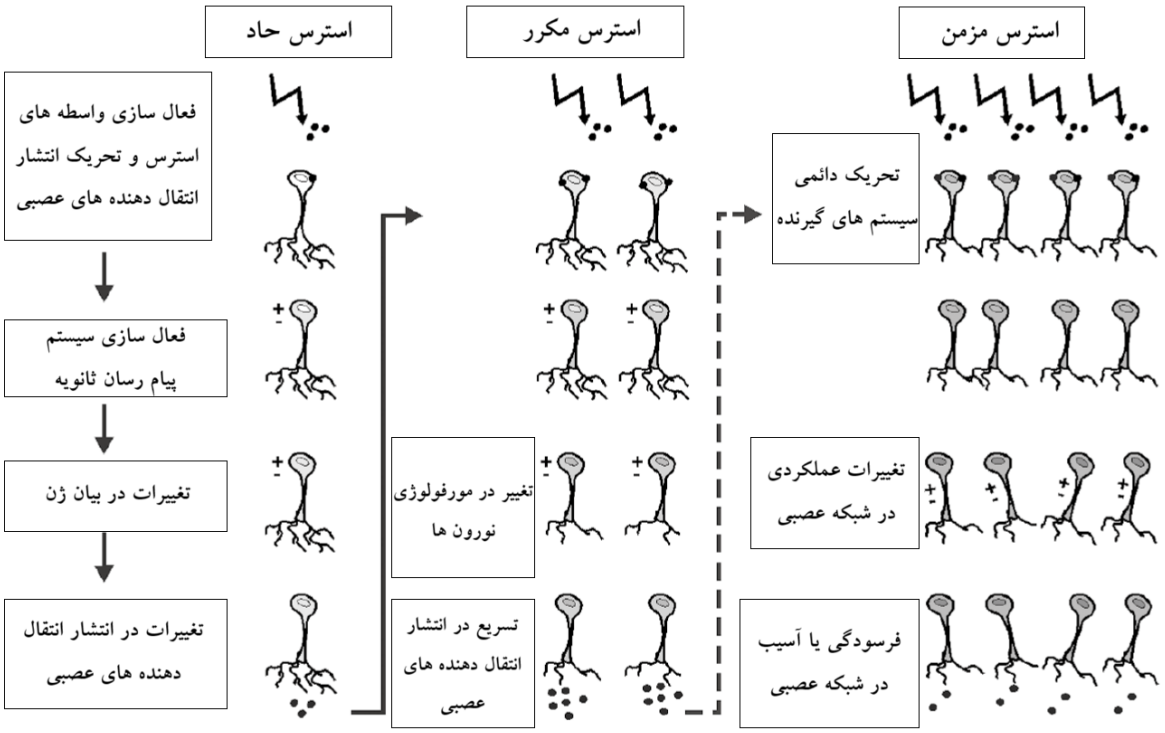
بیومارکر ها	ارتباط با MDD	منبع
بیومارکرهای پروتئومیک		
N- استیل آسپارتات	سطوح آن در MDD افزایش یافته است	[۲۵]
گلوتامیک اسید	سطوح آن در MDD کاهش یافته است	[۲۵]
گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA)	سطوح آن در MDD کاهش یافته است	[۲۵]
آسپارتیک اسید	سطوح آن در MDD کاهش یافته است	[۲۵]
گلایسین	سطوح آن در MDD کاهش یافته است	[۲۵]
سرین	سطوح آن در MDD افزایش یافته است	[۲۵]
بیومارکرهای التهابی		
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 G (GPCRs) 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	[۲۶]
انتقال‌دهنده سروتونین (SERT)	مهار آن سبب بهبود علائم می‌شود	[۲۶]
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]
فاکتور رشد عصبی قابل القا VGF	سطوح آن در MDD کاهش یافته است	[۲۹]
فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱ (FGF21)	سطوح آن در MDD افزایش یافته است	[۳۰]

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

نام دارو	مکانیسم عمل	موارد مصرف	منبع
سرتالین	مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین، آنتاگونیست گیرنده NMDA	MDD، اضطراب عمومی	[۳۲]
پاروکستین	مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین، آنتاگونیست گیرنده NMDA	MDD، اضطراب عمومی	[۳۳]
ونلافاکسین	مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین، آنتاگونیست گیرنده NMDA	MDD، اضطراب عمومی	[۳۳]
کتامین	آنتاگونیست گیرنده NMDA	MDD	[۳۴]
فلوکستین	مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین	MDD، اختلال وسواس فکری عملی و اختلال ترس	[۳۵]
فلووکسامین	مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین	MDD و اختلال وسواس فکری عملی	[۳۵]
سیتالوپرام	مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین	MDD و اختلال وسواس فکری عملی	[۳۵]
اسیتالوپرام	مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین	MDD	[۳۵]
ونلافاکسین	مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین	MDD، اختلال اضطراب فراگیر، اختلال ترس، اختلال عاطفی فصلی	[۳۵]
دولوکستین	مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین	MDD و اختلال اضطراب فراگیر	[۳۵]
دسونلافاکسین	مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین	MDD	[۳۵]
بوپروپیون	مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین	MDD و اختلال عاطفی فصلی	[۳۵]
میرتازاپین	مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین	MDD	[۳۵]
میلناسیپران	مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین	MDD	[۳۶]
ایمی‌پرامین	مهار انتقال‌دهنده سروتونین (SERT) و مهار انتقال‌دهنده نوراپی‌نفرین (NET)	MDD	[۳۶]
کلومیپرامین	مهار انتقال‌دهنده سروتونین (SERT) و مهار انتقال‌دهنده نوراپی‌نفرین (NET)	MDD	[۳۶]
آمی تریپتیلین	مهار انتقال‌دهنده سروتونین (SERT) و مهار انتقال‌دهنده نوراپی‌نفرین (NET)	MDD	[۳۶]
ایزوکاربوکسازید	مهارکننده مونوآمین اکسیداز (MAOI)	MDD	[۳۶]

ISSN: 2383-3483; Journal of Police Medicine. 2024;13(1):e12

نام دارو	مکانیسم عمل	موارد مصرف	منبع
موکلوبماید	مهارکننده مونوآمین اکسیداز (MAOI)	MDD	[۳۶]
تولوکساتون	مهارکننده مونوآمین اکسیداز (MAOI)	MDD	[۳۶]
نوربینالتورفیمین	آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی کاپا (KOR)	MDD	[۳۶]
GNTI	آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی کاپا	MDD	[۳۶]
بوپرنورفین	آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی کاپا	MDD	[۳۶]
ALKS 5461	آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی کاپا	MDD	[۳۶]
JDTic	آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی کاپا	MDD	[۳۶]
CERC-501	آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی کاپا	MDD	[۳۶]
PF-04455242	آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی کاپا	MDD	[۳۶]
AZ-MTAB	آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی کاپا	MDD	[۳۶]



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

جدول ۵: بیومارکرهای استرس مزمن

بیومارکرها	ارتباط با استرس مزمن	منبع
بیومارکر های مرتبط با محور HPA		
هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH)	سطوح آن در استرس مزمن افزایش یافته است	[۳۷]
هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH)	سطوح آن در استرس مزمن افزایش یافته است	[۳۷]
هورمون گلوکوکورتیکوئید آدرنال	سطوح آن در استرس مزمن افزایش یافته است	[۳۷]
کورتیزول	سطوح آن در استرس مزمن افزایش یافته است	[۳۷]
گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی (MRs)	بیان آن در استرس مزمن افزایش یافته است	[۳۷]
گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی (GRs)	بیان آن در استرس مزمن افزایش یافته است	[۳۷]
فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)	سطوح آن در استرس مزمن کاهش یافته است	[۴۴]
بیومارکرهای سیستم عصبی خود مختار (ANS)		
اپی‌نفرین	سطوح آن در استرس مزمن افزایش یافته است	[۴۴]
نوراپی‌نفرین	سطوح آن در استرس مزمن افزایش یافته است	[۴۴]

ISSN: 2383-3483; Journal of Police Medicine. 2024;13(1):e12

بیومارکر های اندوکرینی		
پرولاکتین	سطوح آن در استرس مزمن افزایش یافته است	[۴۴]
اکسی توسین	سطوح آن در استرس مزمن افزایش یافته است	[۴۴]
دهیدرواپی آندروسترون سولفات (DHEA-S)	در برخی از بیماران مبتلا کاهش و در برخی دیگر افزایش یافته است	[۴۴]
بیومارکرهای آنتی‌اکسیدانی		
سوپراکسید دیسموتاز (SOD)	در استرس مزمن، سطوح آن افزایش یافته است	[۴۴]
مالون دی‌آلدئید (MDA)	در استرس مزمن، سطوح آن افزایش یافته است	[۴۴]
بیومارکرهای مرتبط با ایمنی		
اینترلوکین-۴ (IL-4)	در استرس مزمن، سطوح آن کاهش یافته است	[۴۴]
اینترلوکین-β1 (IL-1β)	بیان آن افزایش یافته و سبب افزایش بیان نوراپی‌نفرین می‌شود	[۳۷]
اینترلوکین-۶ (IL-6)	به واسطه افزایش نوراپی‌نفرین، بیان آن افزایش می‌یابد	[۳۷]
اینترلوکین-۱ (IL-1)	به واسطه افزایش نوراپی‌نفرین، بیان آن افزایش می‌یابد	[۳۷]
TNF- α	به واسطه افزایش نوراپی‌نفرین، بیان آن افزایش می‌یابد	[۳۷]

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

نام دارو	مکانیسم عمل	موارد مصرف	منبع
کتامین	آنتاگونیست گیرنده NMDA	استرس حاد و مزمن	[۴۶]
سیپروکسیفان	آنتاگونیست گیرنده هیستامینی h3	استرس مزمن	[۴۷]
نلیواپتان (SSR149415)	آنتاگونیست گیرنده وازوپرسین V1b	استرس مزمن خفیف	[۴۸]
آنتالارمین	آنتاگونیست گیرنده هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین-۱ (CRHR1)	استرس مزمن	[۴۹]
کرینسرفونت (SSR125543)	آنتاگونیست گیرنده هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین-۱	استرس مزمن	[۵۰]
BBG	آنتاگونیست گیرنده P2X7	استرس مزمن	[۵۱]
A-804598	آنتاگونیست گیرنده P2X7	استرس مزمن	[۵۱]
فلوکستین	آنتاگونیست گیرنده نوروکینین-۱ (NK1)	استرس مزمن	[۵۲]
SLV-323	آنتاگونیست گیرنده نوروکینین-۱ (NK1)	استرس مزمن	[۵۲]
فلووکسامین	مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین	استرس مزمن	[۴۵]

بحث

اختلال استرس پس از سانحه یا PTSD به عنوان یک 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 غربالگری به طور عمده شامل نظرسنجی های مبتنی بر خود اظهاری هستند که می تواند شامل خطا باشد و یا به دلیل نگرانی از مسائل اجتماعی، به طور عمده کمتر گزارش شوند تا از برچسب های اجتماعی بر مبتلایان، جلوگیری شود [۶]. اگرچه اکثر موارد ابتلا 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 تا ۲۰ درصد از کارکنان نظامی که در مناطق عملیاتی خدمت می کردند، PTSD تشخیص داده شده یا تشخیص داده نشده داشته‌اند [۷]. PTSD یک اختلال روانپزشکی حاد است که آسیب پذیری فرد را در برابر پیامدهای نامطلوب سلامتی افزایش می دهد. یکی از برجسته ترین نشانه های این اختلال، 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 تمرکز، توجه و حافظه همراه است. PTSD در میان کارکنان نظامی یکی از شایع ترین اختلالات محسوب می شود [۹]. بروز همزمان بی خوابی، اختلال عملکرد شناختی و اختلالات روانی در میان کارکنان نظامی نشان می دهد که

این شرایط احتمالا به هم مرتبط هستند. علاوه بر این، بی خوابی یک ویژگی اصلی و معیار بسیاری از اختلالات روانپزشکی (مانند افسردگی اساسی، PTSD، GAD) است 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 داده است که تعاملات قابل توجهی میان کیفیت خواب و عملکرد شناختی در افراد با سطوح پایین و بالا از علائم افسردگی وجود دارد. به طوری که میان کیفیت خواب 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 خواب آلودگی کارکنان نظامی نسبت داده شده است [۱۱]. در حالی که تا کنون مطالعات گسترده ای در خصوص شناسایی 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 اختلالات عصبی و روانی (مانند افسردگی شدید، سوء مصرف مواد و الکل، اختلال هراس، خودکشی) و بیماری های عمومی پزشکی (مانند، 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، بهبود 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 گذارند [۱۴].

در حال حاضر افسردگی یکی از مهم ترین مشکلات سلامت جهانی است، اما پاتوژنز پیچیده آن هنوز به خوبی شناخته نشده است، اگرچه مشخص است که عوامل فرهنگی، روانی و بیولوژیکی در ایجاد افسردگی نقش دارند [۱۸]. اختلال افسردگی اساسی، به عنوان نوعی افسردگی شناخته می شود که در سال ۲۰۰۸ توسط WHO به عنوان سومین علت بار بیماری در سراسر جهان رتبه بندی شده است که پیش بینی کرده 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 فکری هستند. اختلال افسردگی اساسی به طور عمده با شرح حال بالینی داده شده توسط بیمار و معاینه وضعیت روانی تشخیص داده می شود [۱۹]. افزایش شیوع اختلال افسردگی اساسی در ۱۹۸ کشور 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 مورد ابتلا بوده که نسبت به سال ۱۹۹۰ با ۲،۴۲۷،۳۸۰ مورد، رشد ۱۰۹/۰۸ درصدی را داشته است [۱۸-۲۰]. 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 پس از سانحه، رتبه دوم را از نظر شیوع اختلالات روانی 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 دیداری و شنیداری، حل مسئله، سرعت پردازش و عملکرد حرکتی اشاره دارد. به نظر می رسد اختلالات شناختی، 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.

ISSN: 2383-3483; Journal of Police Medicine. 2024;13(1):e12

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 ممکن است علت اصلی اختلالات روانی-اجتماعی در افراد مبتلا باشد. به طور کلی، اختلالات شناختی، در بیماران مبتلا به افسردگی و بهبود یافته شایع است. از این رو، کاهش اختلال عملکرد شناختی در بیماران MDD، به عنوان 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 شناختی در آن ها با هدف بهبود نتایج بالینی مبتلایان حائز اهمیت است [۲۴]. از سوی دیگر اختلال افسردگی اساسی، به عنوان یکی از شایع ترین و عود کننده 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 عود آن می شود، بسیار مهم است. از این رو، دستیابی به بینشی عمیق در مورد علل احتمالی MDD در تحقیقات آینده نگر، می 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 مورد استفاده برای تشخیص و پیش‌بینی نتایج درمان 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 ارتباط های بالقوه ای که پاسخ درمانی را روشن می کند، مورد بررسی قرار گرفته است [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]. علی رغم آن که مطابق نظر برخی پژوهشگران، زندگی بدون استرس با مرگ همراه 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 کنترل استرس در محیط هایی که امکان بروز خطرات مختلف جسمی و روانی برای کارکنانی که مستلزم کار با 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 مانند فیبرومیالژیا ، به عنوان یک بیماری که در ایجاد انواع اختلالات شناختی مانند تفکر، تمرکز، توجه، حافظه، اضطراب، الگوی خواب نامنظم و غیره نقش دارد، تأکید دارند [۳۶ و ۳۸]. همچنین، علی رغم آن که گلوکوکورتیکوئید 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 هیپوکامپ یکی از نواحی اولیه آسیب دیده در آلزایمر است و دارای بالاترین تعداد گیرنده های گلوکوکورتیکوئید ها در مغز است 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، اختلال عملکرد میتوکندری و تغییرات 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

ISSN: 2383-3483; Journal of Police Medicine. 2024;13(1):e12

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 هر کدام نقش مهمی را در ایجاد استرس داشته و نتایج 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 یکدیگر ارتباط نزدیکی دارند. این ارتباط به خصوص در مورد افرادی که در یگان های نظامی خدمت می کنند، بسیار مهم است. نتایج پژوهش های مختلف نشان می 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 پس 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 اختلال در توجه، حافظه، عملکرد اجرایی (مانند رفتار هدفمند، حل مسئله، تصمیم گیری و انعطاف پذیری شناختی)، 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 تفکر و واکنش سریع تأثیر 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 عملکرد آنها می تواند نتایج بالینی 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 برای بهبود عملکرد شناختی و نتایج بالینی آنها تدوین شود [۲۴]. استرس بیش از حد نیز می تواند به عنوان یک عامل مؤثر، عملکرد و بهره وری کارکنان در سازمان ها را تحت تأثیر قرار دهد. اگرچه برخی پژوهشگران زندگی بدون استرس را با مرگ 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 مراکز 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، تمرکز، توجه، حافظه، اضطراب و الگوی 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 گسترده در دسترس است و به طور مستقیم روند بیماری مربوطه را منعکس می کند. سپس، نشانگرهای زیستی مورد نظر می توانند 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 روانشناختی نقش مهمی در ارزیابی بالینی بازی می کنند، اما انجام مطالعات گسترده تری

ISSN: 2383-3483; Journal of Police Medicine. 2024;13(1):e12

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].

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که سه اختلال 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 تجویز و پیشنهاد نمود. تجارب جنگ های گذشته نشان 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 اختلالات روانی و به تبع آن، اختلالات شناختی مبتلا هستند و در سطح یگان تشخیص داده نشده اند، می تواند عملکرد یگان و مأموریت آن را با مشکلاتی مواجه کند و علاوه بر آن می تواند هزینه های گزافی را بر نیروهای مسلح یک کشور به دنبال داشته باشد.

نکات بالینی کاربردی برای پلیس. بروز اختلالات روان‌شناختی در میان کارکنان نظامی می‌تواند با ایجاد برخی عارضه‌های شناختی در آنها هم سو باشد و به طور قابل توجهی بر کیفیت وظایف و مأموریت‌های آنها در طول عملیات، اثرگذار باشد. بر این اساس، تشخیص مؤثر اختلالات روان‌شناختی به منظور درمان هدفمند آن و در نتیجه کاهش خطرات ایجاد بیماری‌های شناختی ناشی از آنها در میان کارکنان فراجا، می‌تواند حائز اهمیت باشد.

تشکر و قدردانی. مطالعات فوق در پژوهشکده علوم و فناوری زیستی دانشگاه صنعتی مالک اشتر انجام گرفته است. از این رو، از زحمات مسئولین این دانشگاه، قدردانی می‌گردد.

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 این مقاله هیچ‌گونه حامی مالی وجود نداشت.

Reference

1. 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
2. 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/bmjmilitary-2021-002045
4. 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
5. 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
6. Ghaffarzadegan N, Larson RC. Postraumatic stress disorder: Five vicious cycles that inhibit effective treatment. 2015; 8-13. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26606403/
7. 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
9. 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.

2017;221:25–30. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.023

10. 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
11. 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/10.1080/21635781.2016.1181585
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
13. 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
15. 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
18. 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
21. 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
22. 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
28. 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
30. 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-

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/10.1517/14728214.2012.660146

35. 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/

36. Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The role of cortisol in chronic stress, neurodegenerative 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

38. 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

40. 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

41. 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

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