

صلى الله عليه وسلم



تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از
پایان نامه کارشناسی ارشد

آقای محمد بالود رشته بیوشیمی بالینی پایان نامه کارشناسی ارشد خود را با عنوان « شناسایی پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی (SNP) در پروموتور ژن مهارکننده NF- κ B (I κ B- α) در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکروز » در تاریخ ۱۳۹۱/۱۲/۱۶ ارائه کردند.
بدینوسیله اعضای هیات داوران نسخه نهایی این پایان نامه را از نظر فرم و محتوا تایید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه کارشناسی ارشد پیشنهاد می کنند.

نام و نام خانوادگی و امضاء اعضای هیات داوران:

دکتر سید علیرضا مصباح نمین

(استاد راهنما)

دکتر محمد حسین صنعتی

(استاد مشاور)

—

دکتر فروزنده محجوبی

(استاد ناظر)

دکتر عبدالامیر علامه

(استاد ناظر و نماینده تحصیلات تکمیلی)

آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی

دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می‌باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می‌باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه (تری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آیین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته‌ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی دانشگاه باشد با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجناب محمد بالود دانشجوی رشته بیوشیمی بالینی ورودی سال تحصیلی ۹۰-۸۹ مقطع کارشناسی ارشد دانشکده علوم پزشکی متعهد می‌شوم کلیه نکات مندرج در آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته‌های علمی مستخرج از پایان‌نامه/ رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آیین‌نامه فوق‌الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می‌دهم که از طرف اینجناب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هرگونه امتیاز دیگر و تعبیر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله براساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم.»

امضا
محمد بالود

آئین‌نامه پایان‌نامه (رساله)‌های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان‌نامه (رساله)‌های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت‌های علمی پژوهشی دانشگاه است. بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش‌آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می‌شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان‌نامه (رساله)‌ی خود، مراتب را قبلاً به‌طور کتبی به دفتر "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:

"کتاب حاضر، حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد نگارنده در رشته بیوشیمی بالینی است که در سال ۱۳۹۱ در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی دکتر سید علیرضا مصباح نمین، مشاوره دکتر محمد حسین صنعتی از آن دفاع شده است."

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه‌های انتشارات دانشگاه، تعداد یک دزد شماره‌گان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اهداء کند. دانشگاه می‌تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شماره‌گان چاپ شده را به‌عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می‌کند در صورت خودداری از پرداخت‌های بهای خسارت، دانشگاه مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند. به علاوه به دانشگاه حق می‌دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶: اینجانب محمد بالود دانشجوی رشته بیوشیمی بالینی مقطع کارشناسی ارشد تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می‌شوم.

محمد بالود
رئیس هیئت مدیره



دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی

پایان نامه

دوره کارشناسی ارشد در رشته بیوشیمی بالینی

عنوان

شناسایی پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) در پروموتور ژن مهارکننده
NF- κ B (IkB- α) در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروز

نگارش

محمد بالود

استاد راهنما

دکترسید علیرضا مصباح نمین

استاد مشاور

دکتر محمد حسین صنعتی

زمستان ۱۳۹۱

این پایان نامه را به اعتبار بی بازگشت ترین محطات زندگیم که در کسوت مقدس
دانش آموزشی گذشته است

تقدیم می کنم به زیباترین بهانه هایم برای زیستن؛

تقدیم به پدر و مادر عزیز و بزرگوارم
که نمی توان ذره ای از زحمات و محبت های
بی دریغشان را جبران کرد

تشکر و قدردانی

من لم یسکر المخلوق لم یسکر الخالق عزوجل

برترین و بی‌شائبه‌ترین سپاس مخصوص یگانه‌ایست که شعله عشق به تحصیل را در فانوس سینه‌ی پر مهر صاحبان علم و طالبان علم روشن نمود و حمد و ثنا کردگاری را سزااست که رخصت کسب علم و دانش را به باعطا فرموده است تا ظلمت جهل و نادانی را به روشنائی فهم و کمال بیاراییم. بالاترین سپاس صمیمانه ام را نشاء بمفران همیشه بیدار و دل‌سوزم پدر و ماد عزیز و مهربانم می‌نمایم. آن‌ها که نخستین گام‌ها و سخن گفتن‌ها و آغازین دانسته‌هایم را در مکتب معرفتشان آموختم و باران محبتشان طراوت بخش زندگیم است و اکنون واژه‌ای برای سپاس و جبران این همه محبت و فداکاری نمی‌یابم.

فراوان‌ترین گل واژه‌های سپاس خود را نشاء دوستان عزیز و دوست داشتنی ام می‌کنم که همچون شمعی روشنی بخش زندگیم هستند. آنان که با نگاه پر مهر، همواره مشوق و همراهم بوده و چشمانشان امید را بر دلم می‌نشانند و لبخند موفقیتم در کرم تبسم حضور آنهاست. قدردان و جوهر پر مهر عزیزانم هستم که بهترین برایم خواستند و بهترین برایم هستند.

خالصانه‌ترین ارادت قلبی، با شایسته‌ترین مراتب سپاس و قدردانی خود را تقدیم به استاد راهنمای ارجمندم جناب آقای دکتر سید علیرضا مصباح نینمی‌کنم که با علم و بردباری فراوانش هدایتم نمود. استاد فریخته‌ای که به من آموخت به جای استفاده از اندیشه دیگران خود بیاندیشم. باشد که در پناه مهریزدان همواره شاد و سلامت باشد.

مراتب تشکر و سپاس خود را از جناب آقای محمد حسین صنعتی‌تادشاور اینجانب ابراز می‌دارم. همچنین از مساعدت جناب آقای دکتر صحراییان، دکتر تقی‌خانی و خانم عطائی سپاسگزارم.

چکیده

مالتیپل اسکلروز (MS) یکی از شایع ترین بیماری های خودایمنی است که سیستم عصبی مرکزی را درگیر می کند. تاکنون علت اصلی این بیماری شناخته نشده است اما مطالعات اپیدمیولوژیکی به روشنی نشان می دهد که هم عوامل محیطی و هم عوامل ژنتیکی در ابتلا به این بیماری دخالت دارند. هدف از این تحقیق بررسی ارتباط یک سری پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی موجود در پروموتور ژن مهار کننده NF- κ B که مهمترین آن I κ B- α می باشد با بیماری مالتیپل اسکلروز می باشد. یکی از مهمترین مشکلاتی که در بیماری مالتیپل اسکلروز وجود دارد کنترل کردن فرایند التهاب می باشد و از آنجایی که ژن I κ B- α نقش کلیدی در شروع فرآیند التهاب دارد، این طرح بر آن شد تا ارتباط یک سری پلی مورفیسم هایی که نقش مهمی در بیان این ژن دارد را با بیماری مالتیپل اسکلروز بررسی کند. در این مطالعه ۱۵۰ نمونه بیمار که شامل: ۱۳۵ مورد از نوع relapse-remitting (Y) و ۱۵ مورد از نوع secondary-progressive و ۸ مورد از نوع primary-progressive به همراه ۱۵۰ نمونه کنترل که هیچ گونه سابقه ابتلا به بیماری اتوایمن و سرطان نداشتند مورد مطالعه قرار گرفت. محدوده سنی بیماران و کنترل بین ۲۵-۴۵ سال بود و نمونه های مورد مطالعه از لحاظ سن، جنس با همدیگر مطابقت داشتند. در مطالعات گذشته پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی (SNP یا اسنپ) rs 2233406، rs 3138053، rs 2233408، به عنوان پلی مورفیسم دارای عملکرد در ناحیه 5' پروموتور ژن I κ B- α گزارش شده است که بر روی بیان این ژن تاثیر دارند. در این پژوهش به بررسی پلی مورفیسم های مذکور و شایع در پروموتور ژن I κ B و تعیین همبستگی بین آنها پرداخته شد تا درآسیب شناسی این بیماری سهم ژنتیک بیشتر معلوم گردد. در این مطالعه حدود ۵ میلی لیتر خون تام از بیماران و کنترل گرفته شد و بعد از استخراج DNA، نمونه ها به منظور تکثیر قطعه مورد نظر PCR شد. برای بررسی ژنوتیپ ها از روش PCR-RFLP استفاده شد. نتایج حاصل از این پایان نامه نشان داد که تفاوت معنی داری بین افراد سالم و بیمار برای اسنپ های rs 2233406، 3138053 وجود دارد ولی برای اسنپ rs 2233408 تفاوت معنی داری بین افراد سالم و بیمار مشاهده نشد.

واژگان کلیدی: MS، I κ B، NF- κ B، التهاب، مطالعه همبستگی

فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته.....	۱
۱-۱ مالتیپل اسکلروز.....	۲
۲-۱ اپیدمیولوژی MS.....	۳
۱-۲-۱ موقعیت جغرافیایی.....	۳
۲-۲-۱ سن.....	۳
۳-۲-۱ جنسیت.....	۴
۳-۱ دسته بندی انواع MS.....	۴
۱-۳-۱ شکل عود کننده- بهبود یابنده(RR-MS).....	۴
۲-۳-۱ پیشرونده اولیه (PP-MS).....	۵
۳-۳-۱ شکل پیشرونده ثانویه (SP-MS).....	۵
۴-۱ علائم بیماری MS.....	۵
۱-۴-۱ آماس عصب بینایی و دیگر مشکلات چشمی.....	۵
۲-۴-۱ خستگی.....	۶
۳-۴-۱ تغییر در حس بازوها و پاها.....	۶
۴-۴-۱ اختلالات مثانه.....	۶
۵-۴-۱ فلج اسپاسمی.....	۶
۶-۴-۱ علائم اضافی که با گذشت زمان رخ می دهند.....	۷
۵-۱ بیماری زایی در MS.....	۷
۱-۵-۱ نقش سیستم ایمنی در بیماری MS.....	۷
۲-۵-۱ روند خود ایمنی در بیماری MS.....	۸
۶-۱ شکست سد خونی-مغزی (BBB).....	۱۰
۷-۱ تخریب میلین و بازسازی.....	۱۰

۱۱	۸-۱ درمان بیماری MS
۱۱	۱-۸-۱ اقدامات درمانی برای حمله های حاد و شدید
۱۲	۹-۱ نقش عوامل عفونی در بیماری زایی MS
۱۴	۱۰-۱ نقش ویتامین D
۱۵	۱۱-۱ نقش سیگار
۱۶	۱۲-۱ ژنتیک MS
۱۷	۱-۱۲-۱ ژن IKB
۱۸	۲-۱۲-۱ ژن NF-κB
۱۳-۱	فرضیه ارتباط پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی (اسنیپ) واقع در پروموتور ژن IKB با بیماری MS
۱۹	۱۴-۱ هدف این تحقیق
۲۱	فصل دوم: مواد و روش ها
۲۱	۱-۲ بیمار یابی و تهیه نمونه خون
۲۲	۲-۲ بافرها و محلول ها
۲۳	۳-۲ استخراج DNA
۲۴	۴-۲ مراحل استخراج
۲۵	۵-۲ تعیین کیفیت DNA
۲۵	۱-۵-۲ ژل آگارز
۲۵	۶-۲ مواد و وسایل لازم
۲۵	۷-۲ روش کار
۲۶	۱-۷-۲ اسپکتروفتومتری
۲۶	۸-۲ پرایمرها
۲۶	۱-۸-۲ طراحی پرایمرها، توالی پرایمرها و آماده کردن پرایمرها

۲۷	۹-۲ واکنشهای PCR.....
۲۹	۱۰-۲ آنزیم محدود کننده
	۱۱-۲ تعیین ژنوتیپ برای اسنپ های (rs3138053) SNP ، (rs2233406) SNP و (rs2233408).....
۲۹	۱-۱۱-۲ روش PCR-RFLP برای تعیین ژنوتیپ (rs3138053) SNP.....
۲۹	۲-۱۱-۲ روش PCR-RFLP برای تعیین ژنوتیپ (rs2233406) SNP.....
۳۰	۳-۱۱-۲ روش PCR-RFLP برای تعیین ژنوتیپ (rs2233408) SNP.....
۳۰	۱۲-۲ هضم آنزیمی.....
۳۱	۱۳-۲ بردن قطعات هضم شده بر روی ژل آکریل آمید و آگارز.....
۳۱	۱-۱۳-۲ تهیه ژل آکریل آمید(۱۲درصد).....
۳۲	۱۴-۲ رنگ آمیزی DNA در ژل آکریل آمید با ماده GelRed.....
۳۲	۱۵-۲ طرز تهیه ژل آگارز ۲٪:.....
۳۳	۱۶-۲ رنگ آمیزی DNA با اتیدیوم بروماید.....
۳۳	۱۷-۲ آنالیز آماری.....
۳۵	فصل سوم: نتایج و یافته ا.....
۳۵	۱-۳ نتایج نمونه گیری و اطلاعات بیماران.....
۳۵	۲-۳ نتایج استخراج DNA.....
۳۵	۳-۳ نتایج PCR نمونه ها.....
۳۶	۴-۳ هضم آنزیمی با آنزیم های محدود کننده.....
۳۷	۵-۳ قطعات مورد انتظار در صورت وجود الل های مختلف برای هر اسنپ.....
۳۷	۶-۳ نتایج هضم آنزیمی روی ژل.....
۴۰	۷-۳ بررسی های آماری.....
۴۰	۱-۷-۳ بررسی تعادل هاردی-وینبرگ.....

۲-۷-۳	فراوانی الی در جمعیت بیمار و سالم.....	۴۱
۸-۳	مقایسه فراوانی الی و ژنوتیپی برای هر یک از اسنیپ ها در دو گروه بیمار و سالم و بررسی	
۴۲	ارتباط بین آنها با بیماری با روش Logistic Regression.....	
۴۶	فصل چهارم: بحث ، نتیجه گیری و پیشنهادها.....	
۴۶	۱-۴ بحث.....	
۴۸	۲-۴ بررسی آنالیزهای ژنوتیپی و الی اسنیپ های مطالعه شده.....	
۴۸	۱-۲-۴ دلایل احتمالی انحراف از تعادل هاردی-وینبرگ در مطالعه انجام گرفته:.....	
۴۹	۲-۲-۴ آنالیز ژنوتیپی و الی.....	
۵۰	۳-۴ بحث در مورد اسنیپ های مطالعه شده.....	
۵۱	۴-۴ آنالیزهای ژنوتیپی و الی اسنیپ های مطالعه شده در زیرگروه های MS.....	
۵۱	۵-۴ آنالیزهای ژنوتیپی و الی اسنیپ های مطالعه شده با توجه به جنسیت افراد بیمار.....	
۵۲	۶-۴ ارتباط هاپلو تایپ های مرتبط با اسنیپ ها بین دو گروه بیمار و نرمال.....	
۵۲	۷-۴ ارتباط بین اسنیپ های مطالعه شده با بیان ژن $I\kappa B\alpha$ و فرآیند التهاب.....	
۵۳	۸-۴ عوامل محیطی.....	
۵۳	۱-۸-۴ ویروس EBV.....	
۵۳	۲-۸-۴ کمبود ویتامین D.....	
۵۴	۹-۴ پیشنهادها.....	
۵۶	فهرست منابع.....	
۵۹	چکیده انگلیسی.....	

فهرست جداول

- جدول ۱-۲. جدول مربوط به بیماران و افراد سالم به همراه ویژگی های کلینیکی آنها..... ۲۱
- جدول ۲-۲: توالی پرایمرها..... ۲۷
- جدول ۳-۲. مواد لازم برای PCR..... ۲۸
- جدول ۴-۲. برنامه PCR..... ۲۸
- جدول ۵-۲. هضم آنزیمی محصول PCR (rs 3138053) SNP توسط آنزیم محدود کننده *TspR-1* در دمای ۶۵ درجه..... ۳۰
- جدول ۶-۲. هضم آنزیمی محصول PCR (rs2233406) SNP توسط آنزیم محدود کننده *Bfa-1* در دمای ۳۷ درجه..... ۳۰
- جدول ۷-۲. هضم آنزیمی محصول PCR (rs2233408) SNP توسط آنزیم محدود کننده *MnI* در دمای ۳۷ درجه..... ۳۱
- جدول ۱-۳. شرایط هضم آنزیمی..... ۳۸
- جدول ۲-۳. قطعات مورد انتظار در صورت وجود الل های مختلف..... ۳۸
- جدول ۳-۳. بررسی تعادل H-W برای اسنیپ rs 3138053..... ۴۱
- جدول ۴-۳. بررسی تعادل H-W برای اسنیپ rs2233406..... ۴۱
- جدول ۵-۳. بررسی تعادل H-W برای اسنیپ rs2233408..... ۴۱
- جدول ۶-۳. فراوانی اللی و ژنوتیپی اسنیپ rs 3138053 در دو جمعیت بیمار و سالم..... ۴۲
- جدول ۷-۳. فراوانی اللی و ژنوتیپی اسنیپ rs2233406 در دو جمعیت بیمار و سالم..... ۴۲
- جدول ۹-۳. مقایسه فراوانی الل A,G و ژنوتیپ (AG) مربوط به اسنیپ rs 3138053 در بیمار و کنترل..... ۴۴
- جدول ۱۰-۳. مقایسه فراوانی الل C,T و ژنوتیپ CT مربوط به اسنیپ rs2233406 در بیمار و کنترل..... ۴۴
- جدول ۱۱-۳. مقایسه الل C,T و ژنوتیپ CT مربوط به اسنیپ rs2233408 در بیمار و کنترل..... ۴۵
- جدول ۱-۴. بررسی ارتباط هاپلوتایپی پلی مورفیسم ها با بیماری مالتیپل اسکلروز..... ۵۳

فهرست شکل‌ها

- شکل ۱-۱. تصویری از فرایند التهاب و خود ایمنی در MS ۹
- شکل ۱-۲. نقش ویتامین D در سیستم ایمنی ۱۵
- شکل ۱-۳. مسیر سیگنالینگ NF-κB در القا کردن فرآیند التهاب فرآیند التهاب ۱۸
- شکل ۱-۳. نشان دهنده DNA استخراج شده ۳۶
- شکل ۲-۳. باندهای PCR (rs 3138053) و (rs2233406) SNP، Ladder 100 bp بر روی ژل آکریل امید ۱۲ درصد ۳۷
- شکل ۳-۳. باندهای PCR مربوط به اسنیپ (rs2233408) بر روی ژل آگارز ۲ درصد، قطعه ۳۷
- PCR شده ۱۸۸ نوکلئوتیدی باشد ۳۷
- شکل ۳-۴. نتایج هضم آنزیمی محصولات PCR با آنزیم *TspR-1* برای اسنیپ rs 3138053 بر روی ژل آکریل امید ۳۹
- شکل ۳-۵. نتایج هضم آنزیمی محصولات PCR با آنزیم *TspR-1* برای اسنیپ rs 3138053 بر روی ژل آگارز ۲ درصد ۳۹
- شکل ۳-۶. نتایج هضم آنزیمی محصولات PCR با آنزیم *Bfa-1* برای اسنیپ rs2233406 بر روی ژل آکریل امید ۴۰
- شکل ۳-۷. نتایج هضم آنزیمی محصولات PCR با آنزیم *MnI* برای اسنیپ rs2233408 بر روی ژل آگارز ۲ درصد ۴۰

فصل اول

مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته

۱-۱ مالتیپل اسکلروز

مالتیپل اسکلروز^۱ (MS) نوعی بیماری خودایمنی^۲ سیستم اعصاب مرکزی است که در اثر التهاب مزمن ناشی از واکنش سلول‌های سیستم ایمنی به ویژه سلول‌های T علیه میلین نوروهای عصبی ایجاد می‌گردد. پژوهشگری به نام Jean Charcot در سال ۱۸۶۰ برای اولین بار MS را که یک بیماری التهابی میلینی پیشرونده است کشف کرد. در این بیماری بافت میلین که پوشاننده رشته عصبی می‌باشد تخریب می‌شود که حاصل این فرآیند دمی‌لیناسیون^۳ گفته می‌شود و به صورت تکه‌ها و بافت‌های زخم شده‌ای که پلاک^۴ نامیده می‌شود در می‌آید [۱، ۲]. بیش از ۲٫۵ میلیون نفر در سراسر جهان به MS مبتلا هستند و هر سال حدود ۱۰۰۰۰ نفر به این بیماران افزوده می‌شود. این بیماری مزمن و ناتوان‌کننده عمدتاً بیماران را در سنین جوانی مبتلا می‌کند [۲، ۳]. علیرغم تحقیقات وسیعی که در مورد این بیماری انجام شده، هنوز آسیب‌شناسی آن نامعلوم است. از اینرو استراتژی درمانی مشخصی که بتواند سیر بیماری را مهار و بهبودی کامل ایجاد کند، وجود ندارد. پیشرفت‌های اخیر در حوزه علوم پایه توانسته است معرفت ما را در مورد مکانیسم ضایعات ناشی از التهاب‌های خودایمنی و فرایند ترمیم ساختار عصبی و عملکرد آن افزایش دهد. این موضوع سبب شده است تا دانشمندان جهت رسیدن به رویکردهای درمانی بهتر شناخت بیشتر پاتوفیزیولوژی بیماری را محور پژوهش‌های خود قرار دهند. بیماری‌های خودایمنی از جمله MS در نتیجه تولید سلول‌های خود واکنش‌گر علیه آنتی‌ژن‌های خودی رخ می‌دهد. مطابق مطالعات انجام شده در بیماری MS، فرایندهای التهابی ناشی از محرک‌های محیطی مثل برخی ویروس‌ها، باعث تولید TH_{۱۷}^۵ و

^۱ Multiple Sclerosis

^۲ Autoimmune Disease

^۳ Demyelination

^۴ Plaque

^۵ T-helper Lymphocyte

لنفوسیت های TH₁ خودواکنش گر می شود. سلول های ایجاد شده با تخریب بافت میلینی ماده سفید مغز و نخاع، منجر به ناتوانی پیشرونده بیماری می شوند [۴].

۲-۱ اپیدمیولوژی MS

در مطالعات اپیدمیولوژیکی^۲ فاکتور حائز اهمیت می باشد: میزان بروز و درجه شیوع. میزان بروز^۱ تعداد موارد جدیدی در واحد انسانی در واحد زمان می باشد (معمولاً تعداد موارد جدید در هر ۱۰۰۰ نفر در سال می باشد). در حالی که درجه شیوع^۲ نه تنها به میزان بروز بلکه به میزان بقا و مهاجرت افراد وابسته نیز است [۵].

۱-۲-۱ موقعیت جغرافیایی

شیوع بیماری MS در نواحی مختلف کره زمین متفاوت می باشد. این بیماری در نواحی های معتدل و سرد شیوع بیشتری نسبت به مناطق استوایی دارد. بر اساس اطلاعات اطلس جهانی MS، شیوع این بیماری ۳۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر است که به ترتیب اروپا، مدیترانه شرقی، آمریکا و جنوب شرقی آسیا بیشترین میزان شیوع را دارند [۵]. با توجه به مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده، به نظر می رسد که علاوه بر عوامل محیطی عوامل ژنتیکی نیز در بروز MS موثر باشد. MS در گروه های مختلفی نژادی از قبیل سفیدپوستان آمریکای شمالی و اروپای شمالی شایع می باشد، در حالی که میزان شیوع این بیماری در جمعیت ژاپنی ها و یا سیاه پوستان پایین می باشد [۵].

۲-۲-۱ سن

شروع بیماری در ۷۰٪ بیماران MS بین سنین ۲۰ تا ۴۰ سالگی است و سن متوسط ۳۰ سالگی می باشد، هر چند این بیماری می تواند در افراد زیر ۲۰ سال و یا در کودکان هم رخ بدهد. فاکتور های

¹ Incidence

² Prevalence

محیطی در دوران کودکی ممکن است نقش مهمی در پیشرفت بیماری در دوران بزرگسالی داشته باشد [۵].

۱-۲-۳ جنسیت

این بیماری در زنان شیوع بیشتری نسبت به مردان دارد و زنان حدود ۲ برابر بیشتر از مردان تحت تاثیر این بیماری قرار می گیرند (اگر چه در بین افراد مسن تر تفاوت در جنسیت کمتر دیده می شود [۵]).

۱-۳-۳ دسته بندی انواع MS

الگوی پیشرفت بیماری در افراد مختلف متفاوت است. به طور کلی بیماری در اثر یک سری حملات پیشرفت می کند و دوباره بهبود می یابد ولی در هر حمله معمولاً میزان بهبودی کمتر از مرحله قبل می باشد. در سال ۱۹۶۶ موسسه ملی MS در ایالت متحده این بیماری را به ۳ فرم تقسیم بندی کرد که این تقسیم بندی برای اتخاذ نوع درمان کاربرد دارد [۶].

۱-۳-۱ شکل عود کننده - بهبود یابنده^۱ (RR-MS)

تقریباً حدود ۷۰٪ بیماران در شروع بیماری در این دسته قرار می گیرند. این فرم از بیماری معمولاً در افراد جوان رخ می دهد و مراحل زیر را به دنبال دارد:

بیشتر بیماران در بار اول یک حمله منفرد از علائم را که سندرم بالینی مجزا^۲ (CIS) نامیده می شود تجربه می کنند که در این سندرم بیمار دچار یک حمله می شود که نشان دهنده دمیلینه شدن می باشد، اما تمام نشانه های بیماری MS را ندارد. با این وجود حدود ۳۰ تا ۷۰ درصد بیماری که CIS را تجربه کرده اند بعداً به احتمال زیاد مبتلا به MS می شوند [۷].

^۱ Relapse-Remitting

^۲ Clinical Isolated Syndrome

۱-۳-۲ پیشرونده اولیه^۱ (PP-MS)

در حدود ۱۵-۲۰٪ بیماران از زمان شروع بیماری پیشرفت ناتوانی در آنها رفته رفته بیشتر می شود. ولی حمله عود واضحی دیده نمی شود. در این افراد بعد از تشخیص MS دیگر بهبودی دیده نمی شود. سن شروع در بیماران پیشرونده اولیه بیشتر از نوع عود کننده-بهبود یابنده است. برای بهبود علائم در این حالت از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی استفاده می شود [۶].

۱-۳-۳ شکل پیشرونده ثانویه^۲ (SP-MS)

حالت پیشرونده ثانویه، همان حالت عود کننده و بهبود یابنده است که سیر پیشرونده پیدا می کند و معمولاً در نیمی از بیماران که ۲۵ ساله هستند بروز پیدا می کند. در این حالت مسیر پیشرونده ای در تخریب عصب و ماهیچه به وجود می آید [۶].

اصطلاح پیشرونده ثانویه برای توصیف مواردی از MS استفاده می شود که در آن علائم بطور پیوسته وجود داشته، بهبودی ندارد و به کندی بدتر می شوند. MS پیشرونده ثانویه معمولاً مسیر سرایشی را دنبال می کند اما شدت آن بطور گسترده ای تغییر می کند. حدود ۶۵٪ افراد که به صورت عود کننده-بهبود یابنده هستند پس از ده سال به شکل پیشرونده ثانویه تبدیل می شوند [۸].

۱-۴-۱ علائم بیماری MS

۱-۴-۱-۱ آماس عصب بینایی و دیگر مشکلات چشمی

آماس عصب بینایی^۳ که التهاب عصب در چشم است نیمی از بیماران MS را تحت تاثیر قرار می دهد و اولین علامت در حدود ۱۶٪ از بیماران است. علائم شامل: دید مبهم و یا دوبینی و همیشه در یک چشم

¹ Primery-Progressive

² Secondry- Progressive

³ Optic Neuritis

است. بعضی از مبتلایان یک حلقه سوزنده نورانی^۱ می بینند. همچنین بیماران ممکن است درد یا تکان های غیر ارادی و یا حرکت چشم را (که نیستاگموس^۲ نامیده می شود) تجربه می کنند.

۲-۴-۱. خستگی

خستگی معمولاً بعد از ظهرها بدتر می شود و ممکن است همراه با افزایش دمای بدن باشد. در ابتدا این حالت در حدود ۱۰٪ از بیماران رخ می دهد ولی با پیشرفت بیماری، تقریباً در همه بیماران، علامت مهمی محسوب می شود.

۳-۴-۱. تغییر در حس بازوها و پاها

بیماران احساس سنگینی، ضعف و یا بی دقتی در اعضای خود می کنند. مورمورشدن و یا بی حسی بیشتر در پاها رخ می دهد. اولین علایم در بیماران مبتلا به MS پیشرونده اولیه، اغلب، با یک روند کند به بالای پاها هم سرایت می کند.

۴-۴-۱. اختلالات مثانه

۵-۴-۱. فلج اسپاسمی

فلج اسپاسمی، ناتوانی در کنترل انقباض ماهیچه است و منجر به انقباضات و سختی ماهیچه ها می - گردد که در MS بسیار متداول است.

^۱ Shimmering Effect

^۲ Nystagmus