

حاشیہ
الرحمن الرحیم

صفحہ ۴۳، سورہ نزل

۱۵۹۶۸۹ - ۲۰۲۹/۲



دانشگاه اصفهان

دانشکده علوم

گروه زیست شناسی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی زیست شناسی - میکروبیولوژی

بررسی رابطه بیماری مولتیپل اسکلروزیس با سطح سرمی لپتین و ابتلا به اپستاین

بار ویروس

استاد راهنما:

دکتر سید حمید زرکش

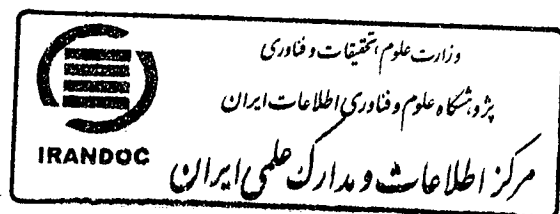
استاد مشاور:

دکتر مجید بوذری

پژوهشگر:

احسان بهرامی

مهر ماه ۱۳۸۹



۱۵۹۴۸۹

۱۳۹۰ / ۴ / ۲۲

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات

و نوآوری های ناشی از تحقیق موضوع این پایان نامه

متعلق به دانشگاه اصفهان است.

پژوه کارشناسی پایان نامه
رعایت شده است.



دانشگاه اصفهان

دانشکده علوم

گروه زیست شناسی

پایان نامه ی کارشناسی ارشد رشته زیست شناسی - میکروبیولوژی

آقای احسان بهرامی تحت عنوان

بررسی رابطه بیماری مولتیپل اسکروزیس با سطح سرمی لپتین و ابتلا به اِپستاین

بار ویروس

در تاریخ ۱۳۸۹/۷/۲۸ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه عالی به تصویب نهایی رسید.

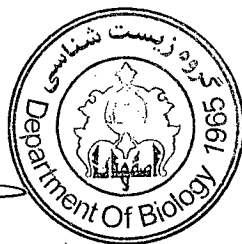
۱- استاد راهنمای پایان نامه دکتر سید حمید زرکش اصفهانی با مرتبه ی علمی دانشیار امضا

۲- استاد مشاور پایان نامه دکتر مجید بودری با مرتبه ی علمی دانشیار امضا

۳- استاد داور داخل گروه دکتر رسول روغنیان با مرتبه ی علمی استادیار امضا

۴- استاد داور خارج از گروه دکتر مرجان قره گوزلو با مرتبه ی علمی استادیار امضا

امضای مدیر گروه زیست شناسی
دکتر سید جمال مشتاقیان



امضای مدیر گروه زیست شناسی
دکتر سید جمال مشتاقیان

تخت آفرین خداوند مهر فروزنده ماه و گردان سپهر

همبند کاینم و ایزد یکی است پرستش جز اورا سزاوار نیست

جز از زندگی پیشه من مباد جز از راست اندیشه من مباد

بدان آفرین کو جهان آفرید بلند آسمان و زمین آفرید

ایزد یگانه را سزاگرم که مرا فرصت داد تا قطره ای کوچک از دریای بی انتهای علم او را بیا موزم. او را سپاس می گویم که مرا توان داد تا بر سختی های راه غلبه کنم. شکر او را به جای می آورم که مرا اسایدی که اقتدر و بزرگ بنخشد تا علم و معرفت از آنها آموخته و کفایت نیک، پندار نیک و کردار نیک شان سر مشق زندگی ام گردد. پروردگار جهان را می ستایم که نعمت خانواده خوب ارزانی ام بنخشد تا در این راه همواره یار و همراهم باشند.

از دست و زبان که بر آید گز عهده شکرش به در آید

تقدیم به همسر صبور و خانواده مهربانم که بیچ گاه از یاری من دین نکرند

تقدیم به اساتید بزرگوارم دکتر زرشک، دکتر روغنیان و دکتر سهرابی

و تقدیم به همه دوستان علم و دانش

چکیده:

مولتیپل اسکلروزیس نوعی بیماری التهابی تخریب کننده میلین می باشد که عمدتاً سیستم اعصاب مرکزی را درگیر می کند و از شایع ترین بیماری های اعصاب در انسان بوده که قریب به یک میلیون نفر را در سرتاسر جهان مبتلا کرده است. مطالعات همه گیر شناسی و علت شناسی در این بیماری مجموعه ای از عوامل ژنتیکی مانند دسته ای از ژنهای ناحیه کمپلکس سازگاری نسجی به همراه عوامل محیطی از قبیل عرض جغرافیایی محل زندگی، مهاجرت و عوامل عفونی را دخیل دانسته است.

در میان عوامل عفونی محیطی ویروس ها و به خصوص خانواده هرپس ویروس ها مانند ویروس ایشتاین بار در این بیماری از اهمیت ویژه ای برخوردارند. ویروس ایشتاین بار که شیوع بالایی در بین افراد جامعه دارد از راه دو مکانیسم عمده تقلید مولکولی و فعال سازی رهگذری قادر است در ایجاد و یا توسعه بیماری مولتیپل اسکلروزیس نقش داشته باشد. پژوهش ها مشخص کرده که نزدیک به ۱۰۰٪ بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس آنتی بادی ضد آنتی ژنهای ویروسی را در سرم خود دارند و از آنجا که این ویروس سلولهای لنفوسیت B خاطره ای را بصورت نهفته آلوده می کند نقش عمده ای در پاسخ های ایمنی اکتسابی خود ایمن ایفا می کند.

لپتین به عنوان یک هورمون با فعالیت چند گانه عمدتاً از منابع بافت چربی ترشح شده و نقش عمده ای در تنظیم انرژی و متابولیسم بدن ایفا می کند. علاوه بر تشابه ساختاری این هورمون با سایتوکاین های سیستم ایمنی، گیرنده این هورمون نیز جزء کلاس یک خانواده گیرندههای سایتوکاینی است که بر روی طیف وسیعی از سلولها از جمله سلولهای سیستم ایمنی وجود دارد. اثرات این هورمون به عنوان یک سایتوکاین پیش التهابی اخیراً مشخص شده و بیان شده این هورمون قادر است با بر هم زدن تعادل پاسخهای Th1/Th2 به سمت Th1 سبب کاهش نظارت سلولهای ناظر و افزایش واکنشهای التهابی گردد.

این تحقیق به منظور یافتن ارتباط ویروس ایشتاین بار به عنوان یک عامل عفونی محیطی و هورمون لپتین به عنوان شاخصی از وضعیت ایمنوفیزیولوژیک بدن با بیماری مولتیپل اسکلروزیس انجام گرفت. سطح سرمی لپتین در نمونه ها به روش الایزا اندازه گیری شد و داده ها حاکی از میزان بسیار بالاتر این هورمون در سرم گروه بیمار (۱۲۰ نفر) نسبت به گروه کنترل (۱۱۴ نفر) بوده و این تفاوت از نظر آماری کاملاً معنی دار ($p < 0.0001$) می باشد. پس از جفت نمودن نمونه ها از لحاظ فاکتورهای موثر در غلظت لپتین از جمله سن، جنس و شاخص توده بدنی مشاهده گردید سن تأثیر معنی دار در سطح سرمی لپتین نداشته ولی باز هم در دو گروه جفت شده از نظر جنس و شاخص توده بدنی اختلاف آماری معنی دار ($p < 0.001$) مشاهده می شود. همچنین تفاوت معنی داری بین میانگین سطح سرمی لپتین در فرم های مختلف بیماری در گروه بیماران مشاهده شد ($p < 0.01$).

همچنین جهت مطالعه وجود اسید هسته ای ویروس ایشتاین بار در نمونه ها، یکصد نمونه سرم (۵۰ نمونه از گروه کنترل و ۵۰ نمونه از بیماران مولتیپل اسکلروزیس) توسط روش Real-time PCR بررسی شدند که نتایج حاکی از آن بود که هیچکدام از نمونه ها مثبت نبوده و بار ویروسی این ویروس در سرم آنها در حد تشخیص تست قرار نداشت.

با توجه به نتایج بدست آمده در این تحقیق چنین به نظر می رسد که هورمون لپتین نقش ویژه ای در پیشبرد حالت التهابی مشاهده شده در بیماری مولتیپل اسکلروزیس به عهده داشته ولی ویروس اپستاین بار فعالیت لیتیک خاصی در بیماران نداشته لیکن جهت مشخص شدن نقش عفونت های نهفته این ویروس با بیماری مولتیپل اسکلروزیس نیاز به تحقیقات بیشتر می باشد.

واژگان کلیدی: مولتیپل اسکلروزیس، لپتین، عفونت های ویروسی، ویروس اپستاین بار، الایزا، Real-time PCR

فصل اول: مقدمه

۱-۱ بیماری مولتیپل اسکروزیز	۱
۱-۱-۱ تاریخچه و انتشار جغرافیایی	۲
۲-۱ آسیب شناسی بیماری مولتیپل اسکروزیز	۵
۱-۲-۱ علائم و نشانه ها	۵
۲-۲-۱ بیماری زایی و سیر کلینیکی	۶
۳-۱ ایمنی شناسی بیماری مولتیپل اسکروزیز	۹
۴-۱ علت شناسی بیماری مولتیپل اسکروزیز	۱۲
۱-۴-۱ فاکتورهای ایمنونوزنتیک و عوامل ژنتیکی	۱۲
۲-۴-۱ عوامل محیطی	۱۴
۱-۲-۴-۱ عوامل غیر عفونی موثر در بیماری مولتیپل اسکروزیز	۱۵
۵-۱ لپتین	۱۵
۱-۵-۱ لپتین و خود ایمنی	۲۰
۶-۱ عوامل عفونی در علت شناسی بیماری مولتیپل اسکروزیز	۲۲
۱-۶-۱ مکانیسم های مورد استفاده توسط عوامل عفونی در القای بیماری مولتیپل اسکروزیز	۲۴
۱-۱-۶-۱ تقلید مولکولی	۲۶
۲-۱-۶-۱ فعال شدن رهگذری و انتشار اپیتوپ	۲۹
۲-۶-۱ نقش عفونت های ویروسی در سبب شناسی بیماری مولتیپل اسکروزیز	۳۰
۱-۲-۶-۱ ویروس اپشتاین بار	۳۳
۱-۱-۲-۶-۱ اثرات ویروس اپشتاین بار بر سیستم ایمنی انسان	۳۷
۷-۱ ویروس اپشتاین بار و مولتیپل اسکروزیز	۳۸
۸-۱ اهداف تحقیق	۴۱

فصل دوم: مواد و روش ها

۴۳.....	۱-۲ دستگاه ها و وسایل مورد نیاز
۴۴.....	۲-۲ جمع آوری نمونه های آزمایشگاهی
۴۴.....	۳-۲ مواد مورد نیاز و آمادی سازی محلول ها جهت انجام الیزا
۴۵.....	۱-۳-۲ بافر فسفات نمکی
۴۵.....	۲-۳-۲ بافر شستشو
۴۵.....	۳-۳-۲ بافر رقیق کننده مواد و بافر بلاکینگ
۴۵.....	۴-۳-۲ محلول رقیق کننده سرم
۴۵.....	۵-۳-۲ سوبسترای مورد استفاده در آزمایش
۴۶.....	۶-۳-۲ محلول اسید سولفوریک یک مولار
۴۶.....	۴-۲ اساس اندازه گیری سطح سرمی هورمون لپتین با استفاده از کیت الیزا شرکت R&D
۴۷.....	۱-۴-۲ مراحل آمادی سازی کیت و انجام الیزا
۵۰.....	۲-۴-۲ بدست آوردن کمی مقادیر لپتین سرم در نمونه ها
۵۰.....	۵-۲ اساس استخراج نوکلئیک اسید ویروس از نمونه های سرمی با استفاده از کیت High Pure Viral Nucleic Acid Kit شرکت Roche
۵۱.....	۶-۲ اساس تست Real-time PCR برای ویروس اپشتاین بار
۵۳.....	۱-۶-۲ مراحل انجام Real-time PCR برای ویروس اپشتاین بار توسط کیت PrimerDesign
۵۴.....	
۵۷.....	۷-۲ آنالیز های آماری

فصل سوم: نتایج

۵۹.....	۱-۳ مطالعات کلینیکی و جمعیت شناختی بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس و افراد سالم
۶۳.....	۲-۳ بررسی توصیفی میزان سطح سرمی لپتین در نمونه ای بیماران مولتیپل اسکلروزیس و گروه کنترل

۱-۲-۳ بررسی توصیفی میزان سطح سرمی لپتین در فرم های مختلف بیماری مولتیپل اسکروزیس	۶۶
۳-۳ بررسی نتایج آزمون Real-time PCR برای ویروس اپشتاین بار	۶۷
۱-۳-۳ بررسی آنالیز داده های حاصل از Real-time PCR برای ویروس اپشتاین بار	۶۹

فصل چهارم: بحث، نتیجه گیری و پیشنهادات

۱-۴ لپتین و مولتیپل اسکروزیس	۷۱
۲-۴ ویروس اپشتاین بار و مولتیپل اسکروزیس	۷۳
۳-۴ پیشنهادات	۷۷
پیوست ها	۷۸
منابع و ماخذ	۸۵

فهرست شکل ها

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱: پراکندگی جغرافیایی مولتیپل اسکروزیس	۵
شکل ۲-۱: واکنش های ایمونوپاتولوژیک و دوره های بیماری مولتیپل اسکروزیس	۸
شکل ۳-۱: انواع مختلف سیر کلینیکی در بیماری مولتیپل اسکروزیس	۹
شکل ۴-۱: گیرنده لپتین و مسیر درون سلولی انتقال پیام	۱۷
شکل ۵-۱: اثر لپتین بر سلولهای سیستم ایمنی	۱۹
شکل ۶-۱: تاثیر لپتین بر سلولهای T و القاء سیستم ایمنی به سمت خود ایمنی	۲۲
شکل ۷-۱: نقش احتمالی عوامل عفونی در ایجاد خودایمنی	۲۸
شکل ۸-۱: نقش ادجوانی عفونت های کمون EBV در شکل گیری خودایمنی	۳۲
شکل ۹-۱: ارتباط عوامل محیطی و ژنتیکی در ایجاد بیماری مولتیپل اسکروزیس	۳۳
شکل ۱-۲: دستگاه خواننده الیزا	۴۶
شکل ۲-۲: مراحل تهیه رقت سریالی از نمونه استاندارد	۵۰
شکل ۳-۲: رسم نمودار منحنی استاندارد	۵۱
شکل ۴-۲: دستگاه Real-time PCR به کار رفته در این تحقیق. Rotor-Gene 6000	۵۷
شکل ۱-۳: نمودار توزیع پراکندگی سن در بین بیماران مبتلا به مولتیپل اسکروزیس و افراد سالم	۶۲
شکل ۲-۳: نمودار توزیع سن در دو گروه	۶۳
شکل ۳-۳: نمودار توزیع BMI در دو گروه	۶۴
شکل ۴-۳: نمودار توزیع لپتین در دو گروه	۶۴
شکل ۵-۳: اختلاف میانگین سطح لپتین در دو گروه	۶۶
شکل ۶-۳: داده های حاصل از نرم افزار دستگاه Real-time PCR	۷۰

فهرست جدول ها

عنوان	صفحه
جدول ۱-۱: آنتی ژنهای پروتئینی میلین و میزان پراکندگی آنها در بافت های عصبی.....	۱۰
جدول ۱-۲: نقش عوامل عفونی در بیماری های خودایمن.....	۲۴
جدول ۱-۳: مکانیسم های به کار گرفته شده توسط عوامل عفونی برای فعال سازی سلول های T و B.....	۲۵
جدول ۲-۱: ساخت رقت های متوالی از کنترل مثبت کیت جهت رسم منحنی استاندارد.....	۵۵
جدول ۲-۲: تفسیر نتایج حاصل از آزمون Real-time PCR.....	۵۶
جدول ۳-۱: بررسی آماری تعداد جنسها در هر گروه.....	۶۰
جدول ۳-۱: بررسی آماری تعداد جنسها در هر گروه.....	۶۰
جدول ۳-۳: داده های آماری مربوط به سن، شاخص توده بدنی و لپتین بدست آمده به تفکیک جنس.....	۶۱
جدول ۳-۴: مشخصات کلینیکی و جمعیت شناختی بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس.....	۶۲
جدول ۳-۵: بررسی آماری اختلاف میانگین لپتین بین دو گروه.....	۶۵
جدول ۳-۶: میزان تاثیر هر یک از فاکتورهای جنس، سن و BMI در اختلاف میانگین لپتین بین دو گروه.....	۶۵
جدول ۳-۷: داده های آماری سن، BMI و لپتین در شکل های مختلف بیماری مولتیپل اسکلروزیس.....	۶۷
جدول ۳-۸: تعداد نمونه انتخاب شده از هر گروه برای انجام Real-time PCR.....	۶۷
جدول ۳-۹: بررسی داده های Real-time PCR برای نمونه های استاندارد.....	۶۷
جدول ۳-۱۰: داده های مربوط به Real-time PCR بر روی نمونه های منونوکلئوز عفونی.....	۶۹
جدول ۴-۱: منفی شدن PCR برای نمونه های سرم گروه کنترل.....	۷۶

فصل اول

مقدمه

۱-۱ بیماری مولتیپل اسکلروزیس

مولتیپل اسکلروزیس^۱، بیماری التهابی تخریب کننده میلین و از شایع ترین بیماری های سیستم عصبی در انسان است که به طور معمول سیستم اعصاب مرکزی (مغز و نخاع) را تحت تأثیر قرار می دهد (McFarlin and McFarland, 1982). این بیماری مزمن که اغلب در سنین ۲۰-۴۰ سالگی عوارض آن ظاهر می شود گستره جهانی دارد به طوری که تنها در ایالات متحده ۳۵۰۰۰۰ نفر به مولتیپل اسکلروزیس مبتلا می باشند (Sospedra and Martin, 2005). تخریب میلین در این بیماری معمولاً در نواحی خاصی از سیستم عصبی منجر به بروز علائم بالینی می گردد که مشخصه بیماری مولتیپل اسکلروزیس است. این بیماری منجر به ناتوانی بیمار در عملکردهای اساسی می گردد و می تواند علائم متنوعی مانند تاری دید ناگهانی، ناتوانی در حرکت اندامها، عدم تعادل و دو بینی را به همراه داشته باشد. گرچه در یک صد سال گذشته مطالعات گسترده ای پیرامون جنبه های همه گیر شناسی، علت شناسی، روش های تشخیصی و درمانی بیماری صورت گرفته، لیکن این بیماری همچنان به عنوان یک بیماری مرموز محسوب می گردد و علت واقعی بیماری هنوز مشخص نیست.

¹ Multiple Sclerosis (MS)

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که عوامل محیطی و ژنتیکی هر دو در ابتلاء به مولتیپل اسکلروزیس نقش دارند (اعتمادی فر و اشتری، ۱۳۸۱).

۱-۱-۱ تاریخچه و انتشار جغرافیایی

بنا به اعتقاد وینر^۱، تاریخچه‌ی هر بیماری به ۳ دوران تقسیم می‌گردد (Weiner 2005) :

۱- طبقه بندی بیماری به عنوان یک اصل زیستی مستقل و بی‌مانند.

۲- شناسایی تغییرات زیستی وابسته به بیماری.

۳- توسعه‌ی درمان بیماری.

موری^۲ که به عنوان یک نورولوژیست با تجربه در عرصه بیماری مولتیپل اسکلروزیس محسوب می‌شود،

تاریخچه‌ی این بیماری و اولین موارد گزارش شده‌ی آن را در کتاب خود چنین بیان نموده است:

اولین مورد واضح گزارش شده بیماری مولتیپل اسکلروزیس مربوط به Augustus d'Este (۱۸۴۸-

۱۷۹۴) نوه‌ی جورج سوم و پسر عموی ملکه ویکتوریا در انگلستان می‌باشد که شرح بیماری خود را در

یادداشت‌های روزانه اش به تفصیل ثبت نموده است. لیکن، برخی از مورخین بر این اعتقاد هستند که لیدوینا^۳

متولد ۱۳۸۰ میلادی در کشور هلند نیز مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس بوده است. توصیف مولتیپل اسکلروزیس به

عنوان یک بیماری مشخص توسط نورولوژیست فرانسوی جین-مارتین شارکوت^۴ در سال ۱۸۶۸ میلادی

صورت گرفت. بعد از آن زمان، تئوری‌های مختلفی برای بیان علت بیماری مولتیپل اسکلروزیس مطرح گردید

که عفونت‌ها و سموم به عنوان دو دسته از عوامل مسبب بیماری عنوان گردیدند. در دهه‌ی ۱۹۹۰ اولین داروهای

مؤثر برای بیماری مولتیپل اسکلروزیس از طرف سازمان غذا و داروی آمریکا^۵ مورد تأیید قرار گرفته و به بازار

عرضه گردیدند که تأثیر عملکرد این داروها از طریق تنظیم سیستم ایمنی بود (Weiner 2005). توماس ریورز^۶

و همکارانش در سال ۱۹۳۰ با ایجاد مدل‌های تجربی بیماری اولین پایه‌های تئوری خودایمن بودن مولتیپل

¹ Weiner

² T. Jock Murray

³ Lidwina

⁴ Jean-Martin Charcot

⁵ Food and Drug Administration (FDA)

⁶ Thomas Rivers

اسکلروزیس را مطرح نمودند (اعتمادی فر و اشتری، ۱۳۸۱) لیکن پیشرفت عمده تکنولوژی در زمینه تشخیص، مربوط به ثبت ام. آر. آی^۱ می‌باشد که کمک شایانی به درک فرآیند بیماری نموده است.

در مورد تاریخچه بیماری مولتیپل اسکلروزیس در کشور ایران اطلاع موثقی در دست نیست. استاد گرانقدر جناب آقای دکتر عباسعلی موحدیان که از پایه گزاران علم اعصاب در ایران می‌باشد در مورد تاریخچه این بیماری چنین می‌گوید (اعتمادی فر و اشتری، ۱۳۸۱):

"... از سال ۱۳۳۱ بیماری مولتیپل اسکلروزیس تحت عنوان Sclerose en Plaque به صورت نظری و عملی جهت دانشجویان پزشکی در اصفهان تدریس می‌شده است. اساس تشخیص بیماری در ایران در آن زمان بیشتر متکی به علائم بالینی بود، مثل پراکندگی علائم به گونه‌ای که تنها آنها را به آسیب محل خاصی از دستگاه عصبی نسبت داد، بروز دوره‌های تشدید و تخفیف در سیر بیماری و بالاخره رد کردن کلیه بیماری‌هایی که می‌توانست علائم مذکور را ایجاد کند. امکانات تشخیص بیماری در آن زمان محدود و بیشتر منحصر به آزمایش مایع نخاع بود. در این زمینه نظر به این که در اکثر موارد از لحاظ تشخیص افتراقی، سفلیس دستگاه عصبی مرکزی مطرح بود، تشخیص بر اساس منفی بودن تست واسرمن مایع نخاع و مثبت شدن تست کلونیدال داده می‌شد (هر دو تست در سفلیس عصبی مثبت بود)..."

تاریخچه بیماری مولتیپل اسکلروزیس در نهایت به این سؤال وابسته است که توسط هر بیمار مبتلا پرسیده می‌شود "چه موقع این بیماری درمان می‌شود؟" و این یک سؤال جدید نمی‌باشد. در حقیقت سه راه درمانی برای بیماری وجود دارد: به حالت اولیه برگرداندن یک نقص ثابت عصبی، متوقف ساختن سیر پیشرفت بیماری، جلوگیری از وقوع بیماری. درمان‌های رایج و متداول امروزی بیشتر بر روی دومین مقوله درمانی یعنی متوقف ساختن سیر پیشرفت بیماری متمرکز می‌باشد و این در حالی است که به علت مشخص نبودن علت واقعی بیماری، درمان قطعی مولتیپل اسکلروزیس هنوز میسر نمی‌باشد (Weiner 2005).

شیوع بیماری مولتیپل اسکلروزیس در مناطق مختلف جهان بسیار متغیر می‌باشد (Rodriguez 1994) Weinschenker and کورتز که^۲ مناطق مختلف دنیا را بر اساس میزان شیوع این بیماری به صورت زیر تقسیم بندی کرده است (Kurtzke 1991).

۱- نواحی با ریسک پایین: مناطقی با شیوع کمتر از ۵ مورد در هر صد هزار نفر جمعیت

^۱ Magnetic Resonance Imaging (MRI)

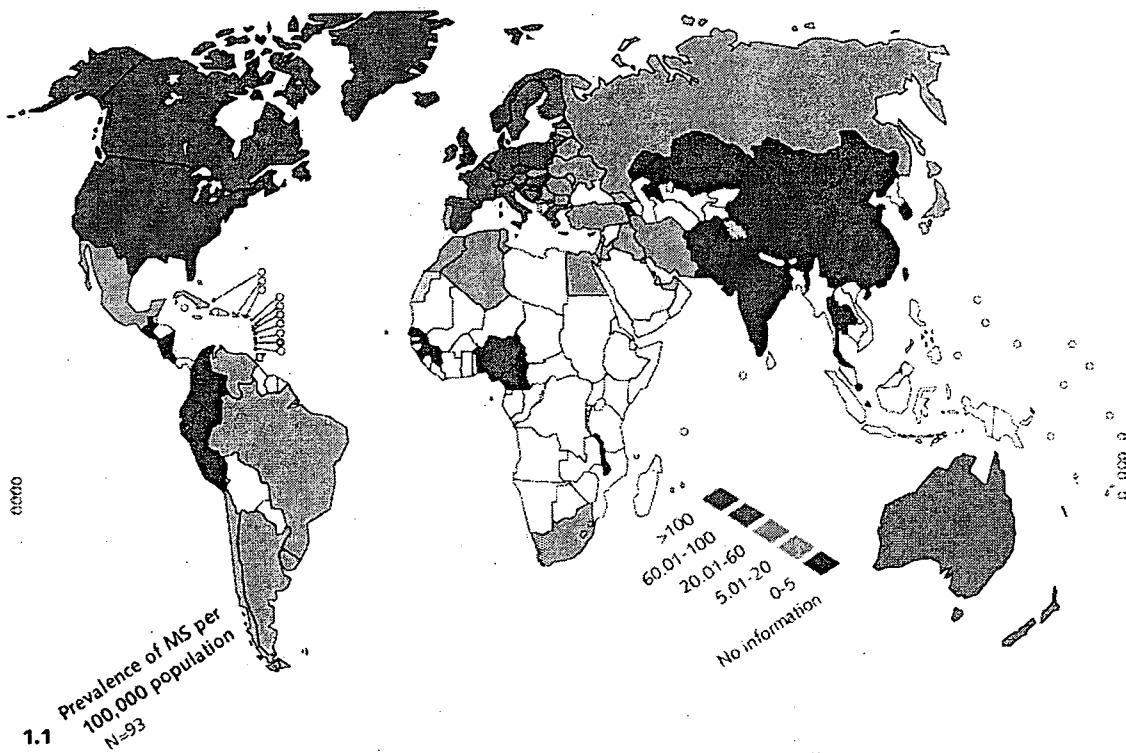
^۲ Kurtzke

۲- نواحی باریسک متوسط: مناطقی با شیوع بین ۵ تا ۳۰ مورد در هر صد هزار نفر جمعیت

۳- نواحی باریسک بالا: مناطقی با شیوع بیش از ۳۰ مورد در هر صد هزار نفر جمعیت

طبق آخرین گزارش سازمان بهداشت جهانی در خصوص میزان ابتلا به این بیماری در سال ۲۰۰۸ منتشر شد، بر آورد میزان ابتلا در کل جهان ۳۰ نفر در ۱۰۰۰۰۰ نفر می باشد. این بدان معنی است که در کل تعداد ۱۳۱۵۵۷۹ بیمار مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس در جهان وجود دارد. اما همانطور که اشاره شد توزیع آن در منطق مختلف یکسان نیست (شکل ۱-۱). بطوری که از این میزان، ۶۳۰۰۰۰ نفر در اروپا، ۵۲۰۰۰۰ نفر در آمریکا، ۶۶۰۰۰ نفر در منطقه مدیترانه شرقی، ۵۶۰۰۰ نفر در اقیانوسیه، ۳۱۵۰۰ نفر در منطقه جنوب شرق آسیا و تعداد ۱۱۰۰۰ نفر در آفریقا می باشند. (Atlas of Multiple Sclerosis resources in the world 2008, WHO). طبق همین گزارش ایران دارای شیوع ۲۰/۰۱ تا ۶۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر می باشد و بنابر این در جزو مناطق با ریسک متوسط تا زیاد قرار می گیرد.

با نگاه به آمارهای منتشره از سازمان بهداشت جهانی و پژوهش های معتبر صورت گرفته در زمینه همه گیر شناسی مولتیپل اسکلروزیس می توان نتیجه گرفت بیماری مولتیپل اسکلروزیس در قسمت های شمالی اروپا، جنوب استرالیا و قسمت های میانی آمریکای شمالی دارای بالاترین میزان شیوع می باشد و این گونه به نظر می رسد که این میزان در قسمت های جنوبی اروپا نیز رو به افزایش است (Rosati et al 1996; Bufill et al 1995). به طور کلی، میزان شیوع و مرگ و میر ناشی از این بیماری با عرض جغرافیایی منطقه تغییر می کند. در مناطق گرمسیری و استوایی شیوع بیماری بسیار کم است و با افزایش عرض جغرافیایی یا دور شدن از خط استوا در هر نیمکره، شیوع آن افزایش می یابد (HoganCamp et al 1997). با وجود این یافته های جغرافیایی، تغییرات شیوع در دو نقطه مجاور یکدیگر ممکن است بسیار زیاد باشد، کما این که در ایتالیا تفاوت های فاحشی در شیوع بیماری بین مناطق و جزایری که از نظر جغرافیایی به هم نزدیکند اما از لحاظ ژنتیکی و تاریخچه فرهنگی با هم متفاوتند، دیده می شود. علاوه بر این، شیوع متفاوت بیماری در دو منطقه با عرض جغرافیایی یکسان یعنی شیوع بالای بیماری در بریتانیا (۸۵ در صد هزار نفر جمعیت) و شیوع پایین آن در ژاپن (۲۰-۶ در صد هزار نفر جمعیت) نشان دهنده این امر است که فاکتورهای محیطی و ژنتیکی نیز علاوه بر فاکتورهای جغرافیایی در انتشار و شیوع بیماری دخالت دارند (اعتمادی فر و اشتری، ۱۳۸۱).



شکل ۱-۱: پراکندگی جغرافیایی مولتیپل اسکلروزیس (Atlas of Multiple Sclerosis resources in the world, 2008 WHO.)

۲-۱ آسیب شناسی بیماری مولتیپل اسکلروزیس

۱-۲-۱ علائم و نشانه‌ها

علائم عصبی در بیماری مولتیپل اسکلروزیس به خاطر درگیری قسمت‌های مختلف دستگاه عصبی مرکزی، متنوع می‌باشد. به همین دلیل مولتیپل اسکلروزیس را بیماری هزار چهره نیز نامیده‌اند (اعتمادی فرو اشتری، ۱۳۸۱). در ۴۵ درصد از موارد، بیماری با یک علامت^۱ شروع می‌شود که می‌توان این علامت را به آسیب

^۱ Monosymptomatic

محل خاصی از دستگاه عصبی مرکزی ربط داد. این در حالی است که در ۵۵ درصد از بیماران شروع بیماری با چندین علامت بالینی^۱ پراکنده می‌باشد (اعتمادی فر و اشتیری، ۱۳۸۱). افراد مبتلا به بیماری مولتیپل اسکلروزیس معمولاً از عوارض گوناگون عصبی رنج می‌برند. ضعف و بی‌قوتی اندام‌ها، اسپاسم ماهیچه، اشکال در راه رفتن، عدم توانایی در برقراری تعادل (Freeman 2001)، مشکلات بینایی مانند دوبینی (Kaur et al 2007)، خستگی، دردهای شدید یا مزمن (Pöllmann et al 2008) و مشکلات ادراری (Henze 2005) از جمله علائم شایع بیماری می‌باشد.

۱-۲-۲ بیماری زایی و سیر کلینیکی

سیر کلینیکی بیماری مولتیپل اسکلروزیس در بین بیماران مختلف و در یک بیمار در زمان‌های مختلف ناهمگون و متفاوت می‌باشد (Pugliatti 2006)، اما برای جلوگیری از پراکندگی و اختلاف در بین منابع مختلف می‌توان چندین فرم از بیماری را به صورت زیر دسته‌بندی کرد (شکل ۱-۳):

- ۱- فرم تشدید یابنده- بهبود پذیر^۲: اختلالات نورولوژیک در طی چند روز تا چند هفته بروز کرده و سپس بهبودی کامل یا نسبی بروز می‌کند و یا گاه بهبودی واضحی رخ نمی‌دهد. بهبودی معمولاً طی چند هفته تا چند ماه بعد از وقوع علائم بروز کرده ولی به ندرت ممکن است بهبودی تا ۲ سال هم طول بکشد. در بین حملات هیچ‌گونه پیشرفت و بدتر شدن علائم عصبی وجود ندارد (اعتمادی فر و اشتیری، ۱۳۸۱).
- ۲- فرم پیشرونده ثانویه^۳: این فرم از بیماری معمولاً به صورت فرم تشدید یابنده- بهبود پذیر ظاهر می‌شود ولی سپس به شکل پیشرونده تغییر فرم می‌دهد (Pugliatti 2006). در این بیماران بین حملات، علائم عصبی تدریجاً تشدید می‌شود (اعتمادی فر و اشتیری، ۱۳۸۱).
- ۳- فرم پیشرونده اولیه^۴: در این فرم بیماری از ابتدا به صورت پیشرونده ظاهر می‌شود و پیشرفت تدریجی ناتوانی از زمان وقوع بیماری وجود دارد.
- ۴- فرم پیشرونده عود کننده^۱: بیماری به صورت پیشرونده آغاز می‌شود. در این فرم حملات عود کننده وجود دارد، این حملات ممکن است با بهبودی همراه باشد یا این که بهبودی واضحی رخ ندهد. در فاصله زمانی بین حملات حالت پیشرونده بیماری دیده می‌شود.

¹ Polysymptomatic

² Relapsing remitting (RR-MS)

³ Secondary progressive (SP-MS)

⁴ Primary progressive (PP-MS)

فرم تشدید یابنده- بهبود پذیر در ۷۰٪ از بیماران، فرم پیشرونده عودکننده در ۱۵٪ و فرم پیشرونده اولیه در ۱۵٪ بیماران دیده می‌شود. نیمی از بیمارانی که مبتلا به فرم حملات تشدید یابنده- بهبود پذیر هستند در عرض ۱۰ سال به فرم پیشرونده ثانویه تبدیل می‌شوند (اعتمادی فرو اشتری، ۱۳۸۱). لازم به ذکر است که "حمله" به دورانی از اختلالات عصبی در بیماران اطلاق می‌گردد که حداقل ۲۴ ساعت طول بکشد (Pugliatti 2006). در بعضی از افراد تنها یک حمله از نوع متناسب با بیماری مولتیپل اسکلروزیس مثل التهاب عصب چشم حادث می‌شود که این حالت **Clinically Isolated Syndrome (CIS)** نامیده می‌شود. در بیشتر از ۸۰ درصد موارد این حالت به صورت بیماری مولتیپل اسکلروزیس توسعه پیدا می‌کند و در کمتر از ۲۰ درصد موارد به صورت فرآیند خود محدود شونده باقی می‌ماند (Frohman et al 2003).

همانطور که در شکل ۱-۲ نشان داده شده است واکنش‌های ایمنوپاتولوژیک متفاوتی در طی دوره‌های حمله و بهبودی بیماران دیده می‌شود که می‌تواند به علت تفاوت در جمعیت‌های سلول‌های ایمنی باشد. بر این اساس در زمانهای حمله و تخریب‌های میلین سلولهای لنفوسیت B و T و همچنین سلولهای فولیکولار دندرتیک بسیار بیشتری نسبت به زمانهای بهبودی در بافت‌های سیستم اعصاب مرکزی و مایع مغزی نخاعی مشاهده می‌گردد (Pender et al 2007).