

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجه تخصص زنان و زایمان

عنوان

**بررسی ارتباط میان پلی مرفیسم موجود در ناحیه ی اتصال
microRNA ها در ژن MTHFR با زایمان زودرس در استان اردبیل**

اساتید راهنما

دکتر فریبا کهنمویی اقدم

دکتر سید سعید حسینی اصل

استاد مشاور

دکتر علی نعمتی

نگارش

هما شکری خسرقی

اردیبهشت ۱۳۹۸

شماره پایان نامه: ۰۱۰۹

تقدیم به

پدر و مادر
دلسوز و فداکارم

تقدیم به همسر

که پناه خستگی ام بود و طی این مسر
سخت در سایه لطف او برایم هموار شد

و محمد امین عزیزم

که صبورانه مرا همراهی کرد و بزرگترین
انگیزه برای ادامه راهم بود.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
فصل اول: طرح تحقیق	
۲	۱-۱- مقدمه
۴	۱-۲- بیان مسئله
۵	۱-۳- تعریف واژه های کلیدی
۶	۱-۴- اهداف تحقیق
۷	۱-۵- فرضیات تحقیق
فصل دوم: پیشینه تحقیق	
۹	۲-۱- مبانی نظری
۹	۲-۱-۱- زایمان زودرس
۱۱	۲-۱-۲- اختلالات فشار خون در دوران بارداری
۱۱	۲-۱-۳- هایپرتانسیون
۱۳	۲-۱-۴- پره اکلامپسی
۱۶	۲-۱-۵- اکلامپسی
۱۸	۲-۱-۶- پرفشاری خون مزمن
۲۰	۲-۱-۷- PROM
۲۱	۲-۱-۸- اولیگوهایدرآمنیوس
۲۴	۲-۱-۹- دکولمان جفت
۲۴	۲-۲- MicroRNA
۲۵	۲-۲-۱- بیورنیز microRNA و نحوه مهار ترجمه
۲۸	۲-۲-۲- عملکرد بیولوژیکی miRNA ها
۲۹	۲-۲-۳- تنظیم microRNA ها در فرایندهای فیزیولوژیکی مختلف
۲۹	۳-۱- ۲-۲- MicroRNA و تکامل سلولی
۳۰	۳-۲- ۲-۲- microRNA و تمایز سلول های بنیادی
۳۱	۳-۳- ۲-۲- MicroRNA و سیستم ایمنی

۳۲ ۲-۲-۳-۴ MicroRNA و نقش آنها در دیگر فرآیندهای پاتولوژیکی
۳۲ ۲-۲-۴ شناسایی مولکول های هدف microRNA
۳۳ ۲-۲-۵ miRNA و زایمان زودرس
۳۴ ۲-۲-۶ MicroRNA های طبیعی جفت
۳۵ ۲-۲-۷ نقش microRNA ها در زایمان
۳۷ ۲-۲-۸ تاثیر microRNA بر ژن ZEB1 و ZEB2
۳۸ ۲-۳ یلی مورفیس های متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR)
۴۲ ۲-۴ پیشینه تحقیق

فصل سوم: شیوه اجرای تحقیق

۵۹ ۳-۱-۳ نوع مطالعه
۵۹ ۳-۲ - زمان انجام مطالعه
۵۹ ۳-۳ - محیط پژوهش
۵۹ ۳-۴ - جمعیت مورد مطالعه و حجم نمونه
۶۰ ۳-۵-روش گردآوری اطلاعات
۶۳ ۳-۶- معیارهای ورود
۶۳ ۳-۷- معیارهای خروج
۶۳ ۳-۸- ملاحظات اخلاقی
۶۴ ۳-۹- روش تجزیه و تحلیل داده ها و بررسی آماری
۶۴ ۳-۱۰- محدودیت های مطالعه
۶۵ ۳-۱۱- متغیر های مطالعه

فصل چهارم: نتایج

۶۸ ۴-۱- ترکیب سنی بیماران
۶۹ ۴-۲- سن بارداری افرادمورد مطالعه
۷۰ ۴-۳- وزن نوزادان
۷۱ ۴-۴- عوامل موثر احتمالی مورد بررسی
۷۲ ۴-۵- میانگین اسید فولیک دریافتی از رژیم غذایی
۷۳ ۴-۶- مقایسه ژنوتیپ و پلی مورفیسم ژن C677T ژن MTHFR در افراد مورد مطالعه

۷-۴- مقایسه ژنوتیپ و پلی مورفیسم ژن A1298C ژن MTHFR در افراد مورد مطالعه..... ۷۴

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۱-۵- بحث ۷۶

۲-۵- نتیجه گیری..... ۸۳

۳-۵- محدودیت های پژوهش..... ۸۴

۴-۵- پیشنهادات پژوهش ۸۵

منابع..... ۸۶

فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
۶۸	نمودار ۴-۱: فراوانی سنی افراد مورد مطالعه.....
۷۰	نمودار ۴-۲: ترکیب وزنی نوزادان افراد وارد شده به مطالعه.....

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۳-۱- توالی پرایمرهای استفاده شده.....	۶۱
جدول ۴-۱- ترکیب سن بارداری افراد مورد مطالعه.....	۶۹
جدول ۴-۲- عوامل موثراحتمالی مورد بررسی.....	۷۱
جدول ۴-۳- میانگین اسید فولیک دریافتی از رژیم غذایی در گروه های مورد مطالعه.....	۷۲
جدول ۴-۴- مقایسه ژنوتیپ و پلی مورفیسم ژن C677T ژن MTHFR در افراد مورد مطالعه.....	۷۳
جدول ۴-۵- مقایسه ژنوتیپ و پلی مورفیسم ژن A1298C ژن MTHFR در افراد مورد مطالعه.....	۷۴

فهرست علائم اختصاری

MTHFR: Methylene tetrahydrofolate reductase

PROM: Premature rupture of membranes

بررسی ارتباط میان پلی مورفیسم موجود در ناحیه ی اتصال microRNA ها در ژن MTHFR با زایمان زودرس در استان اردبیل

چکیده

سابقه و هدف: زایمان زودرس شایع ترین علت مرگ و میر نوزادان محسوب می شود و این در حالی است که میزان مرگ و میر نوزادان معیاری برای ارزیابی کیفیت و مقایسه سیستم های بهداشتی درمانی جوامع محسوب می شود. شواهد نشان میدهند که در حال حاضر پلی مورفیسم ژن MTHFR در زایمان زودرس نقش دارد. در سال های اخیر مطالعات مختلفی بر روی بررسی ارتباط پلی مورفیسم (SNP) ها با فرایند متابولیسم MTHFR متمرکز شده و گزارش هایی در SNP در قسمت های مختلف ژن MTHFR گزارش شده است. با توجه به اهمیت موضوع این مطالعه با هدف بررسی ارتباط میان پلی مورفیسم موجود در ناحیه ی اتصال microRNA ها در ژن MTHFR با زایمان زودرس در استان اردبیل انجام گرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه مورد شاهی ۵۰ نفر خانم باردار با زایمان زودرس (کمتر از ۳۷ هفته) به عنوان گروه مورد و ۵۰ نفر خانم باردار با زایمان بالای ۳۷ هفته به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. پرسش نامه ای حاوی اطلاعات دموگرافیک و میزان مصرف مواد غذایی حاوی اسید فولیک جهت ارزیابی اسید فولیک دریافتی روزانه، تکمیل شد. این اطلاعات با استفاده از نرم افزار (FP) Processor Food مورد آنالیز قرار گرفت. از هر فرد ۲/۵ سی سی خون در لوله های حاوی EDTA گرفته شده و جهت آنالیز به آزمایشگاه ژنتیک ارسال و بر اساس نتایج حاصله ارتباط پلی مورفیسم موجود در ناحیه اتصال MicroRNA در ژن MTHFR با زایمان زودرس در دو گروه شاهد و کنترل بررسی گردید. معیار ورود شامل خانم باردار نولی پار فاقد هر گونه بیماری خاص که دچار علائم زایمان زودرس شده اند و در آنها هیچ گونه فاکتور آسیب رسان جفت مانند پره اکلامپسی و یا بیماری های دیابت بارداری، عفونت های تناسلی و خونریزی سه ماهه اول وجود نداشت و مادران با بیماری های خاص و چند قلو، عدم رضایت به نمونه گیری، ابتلاء به هر نوع بیماری طبی از جمله بیماری قلبی- عروقی، هایپرتانسیون، بیماری کبدی، بیماری کلیه، اختلال تیروئید، بیماری عفونی، دیابت و مصرف هر نوع دارو به جز اسید فولیک، مولتی ویتامین از مطالعه خارج شدند.

یافته ها: در این مطالعه میانگین سنی بیماران در گروه مورد $26/96 \pm 6/43$ در گروه شاهد $23/60 \pm 5/35$ سال بود. فراوانی پلی مورفیسم C677T در میان زنان دارای زایمان زودرس و شاهد ۵۰ و ۶۰ درصد بود. ۴۴ درصد زنان با زایمان زودرس و ۶۰ درصد گروه شاهد برای پلی C677T هتروزیگوت و ۵۰ درصد زنان با زایمان زودرس برای این پلی مورفیسم هموزیگوت بودند در حالیکه در زنان گروه شاهد ۴۰ درصد همزیگوت مشاهده شد. فراوانی پلی مورفیسم A1298C در میان زنان دارای زایمان زودرس و شاهد ۸۰ و ۷۰ درصد بود. ۶۶ درصد زنان با زایمان زودرس و ۷۰ درصد گروه شاهد برای پلی مورفیسم ژن A1298C هتروزیگوت و ۱۴ درصد زنان با زایمان زودرس برای این پلی مورفیسم

هموزیگوت بودند در حالیکه در زنان گروه شاهد مورد همزیگوت مشاهده نشد. بین پلی مورفیسم C677T و A1298C ژن MTHFR با میزان زایمان زودرس ارتباط معنی‌داری مشاهده شد.

نتیجه گیری: در این مطالعه بین پلی مورفیسم C677T و A1298C ژن MTHFR با میزان زایمان زودرس ارتباط معنی‌داری مشاهده شد و می‌توان آن را یک ریسک فاکتور اصلی در زایمان زودرس به شمار آورد.

کلمات کلیدی: زایمان زودرس، پلی مورفیسم، ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز