



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجهٔ دکترای حرفه‌ای رشتهٔ پزشکی
عنوان

بررسی نقش جهش‌های ژن MEFV در کودکان مبتلا به

صرع مقاوم به درمان

: نگارش:

مریم مشکبار

: استاد راهنمای:

دکتر فرهاد صالح زاده

دکتر مهرداد میرزارحیمی

: استاد مشاور:

دکتر فرزاد احمدآبادی

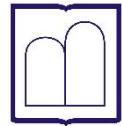
دکتر بهزاد داورنیا

1۳۹۹

شماره پایان نامه: ۸۵۳

سَلَامٌ عَلَى الْمُرْسَلِينَ

بسمه تعالیٰ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی در رفاهی اسلام آباد اردبیل

گواهی اصالت پایان نامه

اینجانب مریم مشکبار دانشجوی مقطع دکتری رشته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تایید می‌نمایم که :

- این پایان نامه بر اساس نتایج بررسیها / تحقیقات انجام یافته توسط اینجانب تحت راهنمای دکتر مهرداد میرزا رحیمی بوده و بوسیله خودم انشا گردیده است و در صورت استفاده از نتایج پژوهش‌ها و یا آثار دیگران بلاfacile به مرجع مورد استفاده استناد شده است و در قسمت منابع و مأخذ مشخصات مرجع به طور کامل ذکر گردیده است.
- مسئولیت صحت مطالب مندرج در این پایان‌نامه به طور کامل با اینجانب است.
- این پایان نامه قبل از دریافت هیچ مدرک تحصیلی (هم سطح ، پایین تر یا بالاتر) درسایر دانشگاه‌ها و موسسات آموزش عالی ارائه نشده است.
- کلیه حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه و هر گونه محصول مستخرج از آن اعم از مقالات، چاپ کتاب و ثبت اختراع به دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تعلق دارد و هر گونه استفاده از اطلاعات و یا نتایج، واگذاری اطلاعات به افراد دیگر، چاپ، تکثیر، نسخه‌برداری، ترجمه و اقتباس از این پایان‌نامه بدون اخذ اجازه کتبی از دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ممنوع است.
- کلیه مقالات مستخرج از این پایان‌نامه تحت نام دانشگاه علوم پزشکی اردبیل (Ardabil University of Medical sciences) به عنوان وابستگی نویسنده اول یا مسئول و با اطلاع و اجازه تمامی استاد راهنما و مشاور به چاپ رسیده یا خواهد رسید.
- چنانچه در هر مقطع زمانی، خلاف موارد فوق ثابت شود، عواقب ناشی از آن را می‌پذیرم و دانشگاه مجاز است با اینجانب مطابق با ضوابط و مقررات رفتار نموده و در صورت برخورد قانونی، هیچ گونه ادعایی نخواهم داشت.

نام و نام خانوادگی دانشجو

امضا و تاریخ

- بدینویسه اصال و صحت نتایج این پایان نامه مورد تأیید اینجانب، دکتر مهرداد میرزا رحیمی استاد راهنما می‌باشد.

نام و نام خانوادگی استاد راهنما

امضا و تاریخ

تقدیم

ماحصل آموخته هایم را تقدیم می کنم
به آنان که مهر آسمانی شان، آرام بخش
آلام زمینی ام است
به مهربان ترین معلم زندگیم، مادر
عزیزم

به استوارترین تکیه گاهem، پدر عزیزم
که هرچه آموختم در مكتب عشق آن ها
آموختم و هرچه بکوشم نمی توانم
قطره ای از دریای بی کران محبتان را
سپاس گویم.

امروز هستی ام به امید آن ها است و
بزرگ ترین آرزویم دیدن لبخند رضایتشان.
حال این برگ سبزیست تحفه درویش
تقدیم به آستان آنان...

و تقدیم:

به همیشگی ترین ها: خواهرهای
پرمهرم

که وجودشان شادی من و همراهی
شان آرامش من است.

تشکر و قدردانی

شکر شایان تشار ایزد منان که توفیق را رفیق
راهم ساخت تا این پایان نامه را به پایان برسانم

از آنان که در راه کسب دانش راهنمایم بودند،
اساتید فاضل و اندیشمند جناب آقای دکتر فرهاد
صالحزاده و جناب آقای دکتر مهرداد میرزارحیمی
به عنوان استاد راهنما که همواره اینجانب را
مورد لطف و محبت خود قرار داد ، کمال
تشکر را دارم. پروردگارا حسن عاقبت ، سلامت
و سعادت را برای آنان مقدر نما.

همچنین از بزرگواری، حسن سلوک و حمایت
بی دریغ اساتید مشاور محترم، جناب آقای دکتر
فرزاد احمدآبادی و جناب آقای دکتر بهزاد داورنیا

تشکر نموده و طول عمری توام با سربلندی را
برای آنان آرزومندم.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده
<u>فصل اول مقدمه</u>	
۳	۱-۱-مقدمه و بیان مسئله
۷	۱-۲-آهداف
۷	۱-۲-۱-هدف کلی مطالعه
۷	۱-۲-۲-هدف کاربردی
۷	۱-۳-۲-۱-آهداف اختصاصی
۸	۱-۴-۲-۱-سوالات
۸	۱-۳-تعریف واژه ها
<u>فصل دوم بررسی متون</u>	
۱۱	۲-۱-مبانی نظری
۱۱	۲-۱-۱-تشنج
۱۲	۲-۱-۲-اپیدمیولوژی
۱۳	۲-۳-۱-۲-درمان
۱۴	۲-۴-۱-۲-صرع مقاوم به درمان
۱۷	۲-۵-۱-۲-صرع و التهاب
۲۰	۲-۶-۱-۶-MEFV Gene
۲۱	۲-۷-۱-۲-پیرین و نقش آن در ایمنی ذاتی
۲۳	۲-۸-۱-۲-ایمنی ذاتی
۲۵	۲-۹-۱-۲-بررسی متون
<u>فصل سوم مواد و روش کار</u>	
۲۹	۳-۱-نوع مطالعه

۲۹	۲-۳-جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری
۲۹	۳-۳-روش گردآوری اطلاعات
۳۰	۴-معیارهای ورود به مطالعه
۳۰	۵-۲-معیارهای خروج از مطالعه
۳۱	۶-۳-نحوه آنالیز ژنتیکی
۳۱	۶-۳-۱-استخراج DNA
۳۲	۶-۳-۲-تکثیر ژن MEFV با روش PCR
۳۴	۶-۳-۷-ملاحظات اخلاقی
۳۵	۸-۳-محاسبات آماری
۳۵	۹-۳-جدول متغیرها

فصل چهارم نتایج

۳۷	۴-۱-توزيع جنسی بیماران
۳۸	۴-۲-توزيع سنی بیماران
۳۹	۴-۳-توزيع زمان تشنج بیماران
۴۰	۴-۴-توزيع نوع تشنج بیماران
۴۱	۴-۵-توزیع شیوع چهش های ژن MEFV در بیماران مطالعه
۴۲	۴-۵-آمار استنباطی

فصل پنجم بحث و نتیجه گیری

۴۴	۱-۵-بحث
۵۰	۲-۵-محدودیت ها
۵۱	۳-۵-جمع بندی و نتیجه گیری
۵۲	۴-۵-پیشنهادات
۵۴	منابع

فهرست جداول

جدول ۲-۱: طبقه بندی تشنج ۱۲
جدول ۲-۲: داروهای مورد استفاده در درمان صرع ۱۳
جدول ۳-۱: زمان و دمای واسرشت، اتصال و بسط در PCR ۳۳
جدول ۳-۲: متغیرهای مورد بررسی ۳۵
جدول ۴-۱: توزیع جنسی بیماران ۳۷
جدول ۴-۲: توزیع سنی بیماران ۳۸
جدول ۴-۳: توزیع زمان تشنج بیماران ۳۹
جدول ۴-۴: توزیع فراوانی نوع تشنج بیماران ۴۰
جدول ۴-۵: توزیع شیوع جهش های ژن MEFV ۴۱

فهرست علایم اختصاری

AED: Antiepileptic Drug

ILEA: International League Against Epilepsy

IL: Interleukin

MEFV: Mediterranean fever

MS: Multiple Sclerosis

EEG: Electroencephalogram

GTC: Generalized Tonic Clonic

ABC: ATP-binding cassette

P-gp: P-glycoprotein

MRP: Multidrug-associated Resistance Protein

BCRP: Breast Cancer Resistance Protein

ATP: Adenosine triphosphate

TNF: Tumor Necrosis Factor

TGF- β 1: Transforming Growth Factor- beta 1

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

NMDA: N-Methyl-D-aspartate

LTP: long-term potentiation

AMPA: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

TNFR: Tumor Necrosis Factor Receptor

TLE: Temporal Lobe Epilepsy

TRAIL: TNF-related apoptosis-inducing ligand

NLRP3: NLR family pyrin domain containing 3

ASC: Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase-recruitment domain

TLR: Toll-like Receptors

APC: Antigen Presenting Cell

TIR: toll-IL-1 receptor

AIE: Autoimmune Encephalitis

FIREs: Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome

بررسی نقش جهش‌های ژن MEFV در کودکان مبتلا به صرع مقاوم به درمان

چکیده

زمینه: در بسیاری از مطالعات، سیستم ایمنی ذاتی و فرایندهای التهابی به عنوان یکی از علل احتمالی صرع مقاوم به درمان معرفی شده‌اند. ژن MEFV نقش اساسی در اختلالات خودالتهابی و واکنش‌های سیستم ایمنی ذاتی دارد.

هدف: هدف مطالعه فعلی بررسی نقش جهش‌های ژن MEFV در کودکان مبتلا به صرع مقاوم به درمان بود.

مواد و روش کار : بر اساس معیارهای ورود ۱۵ کودک مبتلا به صرع مقاوم به درمان مراجعه کننده درمانگاه نورولوژی بیمارستان بوعلی اردبیل انتخاب شده و پس از اخذ نمونه خون، نمونه‌ها از لحاظ دوازده واریانت پاتولوژیک شایع ژن MEFV مورد غربالگری قرار گرفتند.

نتایج: میانگین سنی بیماران (شامل ۷ دختر و ۸ پسر) ۹/۳۳ سال بود. میانگین سن شروع تشنج بیماران ۱/۶۶ سال بود. جهش‌های ژن MEFV در هیچ کدام از بیماران وجود نداشت (۰٪). بررسی ارتباط بین ژن MEFV و جنسیت بیماران، نوع تشنج و سن شروع تشنج با توجه به نتایج به دست آمده ممکن نبود.

نتیجه گیری: هرچند سیستم ایمنی ذاتی در ایمونوپاتوژنری صرع مقاوم به درمان به عنوان یک علت قابل توجه ذکر شده است، با توجه به مطالعه ما به نظر میرسد که مسیری غیر وابسته به ژن MEFV در آن نقش داشته باشد.

کلمات کلیدی: صرع مقاوم به درمان، ژن MEFV، تشنج