



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای تخصصی داخلی

عنوان:

بررسی مقایسه‌ای نسبت MMP-2 و TIMP-1 در بیماران مبتلا به زخم پپتیک حساس و
مقاوم به درمان هلیکوباکترپیلوری

نگارش:

دکتر محمد نگارش

اساتید راهنما:

دکتر سمیه متین

دکتر الهام صفر زاده

اساتید مشاور:

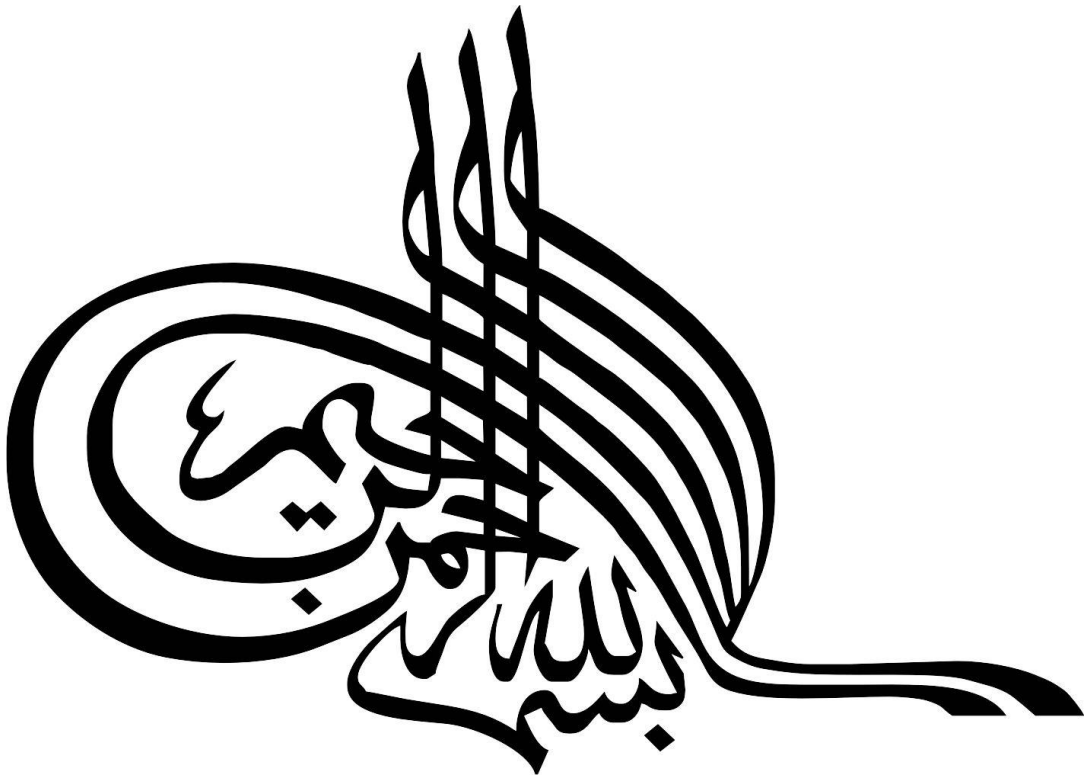
دکتر عباس یزدانید

دکتر نسرين فولادی

آذر ماه ۱۴۰۰

شماره پایان نامه:

۰۱۷۹





گواهی اصالت پایان نامه

اینجانب محمد نگارش دانشجوی مقطع دکتری رشته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تایید

می نمایم که :

- این پایان نامه بر اساس نتایج بررسیها/ تحقیقات انجام یافته توسط اینجانب تحت راهنمای سرکار خانم دکتر سمیه متین و سرکار خانم دکتر الهام صفرزاده بوده و بوسیله خودم انشا گردیده است و در صورت استفاده از نتایج پژوهشها و یا آثار دیگران بلافاصله 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 پایان نامه به طور کامل با اینجانب است.

- این پایان نامه قبلاً برای دریافت هیچ مدرک تحصیلی (هم سطح، پایین تر یا بالاتر) در سایر دانشگاهها و موسسات آموزش عالی ارائه نشده است.

- کلیه حقوق مادی و معنوی این پایان نامه و هر گونه محصول مستخرج از آن اعم از مقالات، چاپ کتاب و ثبت اختراع به دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تعلق دارد و هرگونه استفاده از اطلاعات و یا نتایج، واگذاری اطلاعات به افراد دیگر، چاپ، تکثیر، نسخه برداری، ترجمه و اقتباس از این پایان نامه بدون اخذ اجازه کتبی از دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ممنوع است.

- کلیه مقالات مستخرج از این پایان نامه تحت نام دانشگاه علوم پزشکی اردبیل (Ardabil University of Medical sciences) به عنوان وابستگی نویسنده اول یا مسئول و با اطلاع و اجازه تمامی اساتید راهنما و مشاور به چاپ رسیده یا خواهد رسید.

- چنانچه در هر مقطع زمانی، خلاف موارد فوق ثابت شود، عواقب ناشی از آن را می پذیرم 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 دانشجوی

امضا و تاریخ

- بدینوسیله اصالت و صحت نتایج این پایان نامه مورد تأیید اینجانب، سرکار خانم دکتر سمیه متین استاد راهنما می باشد.

نام و نام خانوادگی استاد راهنما

امضا و تاریخ

هم اکنون که رساله خویش را به
پایان می‌رسانم شکرگزارم پروردگار
منان را که هر آنچه دارم و داریم از
آن اوست. اینجانب رساله خویش را
تقدیم می‌نمایم به پدر و مادرم که
تحقق و پدید آمدن آن جز در سایه
محبت و لطف بی‌شائبه آنان که در
جای جای زندگی، در لحظه‌های
دشوار و سخت، به سان کوه،
استوار و به سان نسیمی ملایم و
آرامبخش در کنارم بودند و اساتید

پر مہری کہ در تمامی این مدت از
دریای علم خویش مرا سیراب
نمودند و افتخار کسب علم و
یادگیری از آنان را داشتم و به آنان
کہ نفس خیر و دعای روح پرورشان
بدرقہ راہم بود.

الها به من کمک کن تا بتوانم ادای
دین کنم و به خواسته ی آنان جامه
ی عمل پیوشانم. نهال را "باران"
باید، تا سیرابش کند از آب حیات و
"آفتاب" باید تا بتاباند نیرو را و
محکم کند شاخه های تازه رویده
را، بسی شایسته است از اساتید
فرهیخته و فرزانه ام "سرکار خانم
دکتر سمیه متین و خانم دکتر الهام
صفرزاده" و اساتید بزرگوارم "آقای
دکتر عباس یزدانبد و سرکار خانم

دکتر نسرين فولادی " آموزگارانی که
برایم زندگی؛ بودن و انسان بودن را
معنا کردند تقدیر و تشکر نمایم.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
ج	گواهی اصالت پایان نامه
۱	چکیده
۳	فصل اول: مقدمه
۴	(۱-۱) اهمیت موضوع و انگیزه تحقیق
۷	(۲-۱) تعریف واژه‌های اختصاصی
۸	(۳-۱) اهداف و فرضیات طرح
۸	(۱-۳-۱) هدف کلی طرح
۹	(۲-۳-۱) اهداف اختصاصی طرح
۹	(۳-۳-۱) فرضیات
۱۱	فصل دوم: بررسی متون
۱۱	(۱-۲) بیماری زخم پتیک
۱۱	(۱-۱-۲) همه گیرشناسی
۱۲	(۲-۱-۲) مکانیسم‌های بیماری زا و عوامل خطر
۱۳	(۳-۱-۲) پاتوفیزیولوژی
۱۴	(۴-۱-۲) تظاهرات بالینی و تشخیص
۱۵	(۵-۱-۲) کنترل و مدیریت بیماری
۱۶	(۲-۲) هلیکوباکتر پیلوری
۱۶	(۱-۲-۲) باکتریولوژی
۱۶	(۲-۲-۲) سازگاری هلیکوباکتر پیلوری با معده

۱۷ اپیدمیولوژی (۳-۲-۲)
۱۸ انتقال هلیکوباکتر پیلوری (۴-۲-۲)
۱۹ عفونت مجدد (۵-۲-۲)
۲۱ رویکرد به آزمایش تشخیصی (۶-۲-۲)
۲۴ تست‌های تشخیصی (۷-۲-۲)
۲۷ تأیید ریشه کنی عفونت (۸-۲-۲)
۲۸ درمان (۳-۲)
۲۹ درمان آنتی‌بیوتیکی اولیه (۱-۳-۲)
۳۰ رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی (۲-۳-۲)
۳۴ آنزیم‌های ماتریکس متالوپروتئیناز و مهارکننده بافتی متالوپروتئیناز (۴-۲)
۳۴ ماتریکس متالوپروتئینازها (MMP) (۱-۴-۲)
۳۵ مهارکننده بافتی متالوپروتئیناز (TIMP) (۲-۴-۲)
۳۶ TIMP-1 (۳-۴-۲)
۳۷ ماتریکس متالوپروتئیناز نوع ۲ (MMP-2) (۴-۴-۲)
۹ فصل سوم: مواد و روش کار
۴۲ گروه‌های مورد مطالعه (۱-۳)
۴۳ نحوه اخذ نمونه خون و بافت و آماده کردن نمونه‌ها: (۱-۱-۳)
۴۳ متغیرهای مطالعه: (۲-۱-۳)
۴۵ جمعیت مورد مطالعه و حجم نمونه (۳-۱-۳)
۴۵ محاسبات آماری (۴-۱-۳)
۴۵ ملاحظات اخلاقی (۵-۱-۳)
۳۷ فصل چهارم: نتایج
۴۸ سن و جنس بیماران (۱-۴)
۴۹ توزیع متغیرها در بیماران (۲-۴)

۵۱	(۳-۴) توزیع فراوانی ویژگی های دموگرافیک و شواهد آندوسکوپییک گروههای مورد مطالعه
۵۳	(۴-۴) مقایسه میانگین MMP-2، TIMP-1 و نسبت آنها در گروه بیمار و کنترل
		(۵-۴) مقایسه میانگین MMP-2، TIMP-1 و نسبت آنها در گروه حساس و مقاوم به درمان
۵۴	هلیکوباکتر پیلوری
۵۵	(۶-۴) بررسی مقادیر MMP-2 در گروههای مورد مطالعه
۵۷	(۶-۴) بررسی مقادیر TIMP-1 در گروههای مورد مطالعه
۵۹	(۸-۴) بررسی نسبت MMP-2 به TIMP-1 در گروههای مورد مطالعه
۶۰	(۹-۴) بررسی ارتباط متغیرها با میانگین MMP-2
۶۳	(۱۰-۴) بررسی ارتباط متغیرها با میانگین TIMP-1
۶۶	(۱۱-۴) بررسی ارتباط متغیرها با نسبت MMP-2 به TIMP-1
۵۲	فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری
۶۹	(۱-۵) بحث و نتیجه گیری
۷۳	(۲-۵) محدودیت های مطالعه:
۷۴	(۳-۵) نتیجه گیری
۷۵	(۴-۵) پیشنهادات
۷۶	منابع
۸۳	ضمایم

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۵۱.....	جدول ۱- ۴ بررسی متغیر سن و جنس.....
۵۲.....	جدول ۲- ۴ خصوصیات دموگرافیک بیماران مورد مطالعه.....
۵۴.....	جدول ۳- ۴ توزیع فراوانی بیماران بر اساس پاسخ به درمان.....
۵۵.....	جدول ۴- ۴ مقایسه میانگین MMP-2، TIMP-1 و نسبت آن‌ها در گروه بیمار و کنترل.....
.....	جدول ۵- ۴ مقایسه میانگین MMP-2، TIMP-1 و نسبت آن‌ها در گروه حساس و مقاوم به درمان
۵۷.....	هلیکوباکتر پیلوری.....
۵۸.....	جدول ۶- ۴ بررسی مقادیر MMP-2 در گروه‌های مورد مطالعه.....
۵۹.....	جدول ۷- ۴ بررسی مقادیر MMP-2 در گروه‌های مورد مطالعه با در نظر گیری مقادیر معیار.....
۶۰.....	جدول ۸- ۴ بررسی مقادیر TIMP-1 در گروه‌های مورد مطالعه.....
۶۱.....	جدول ۹- ۴ بررسی مقادیر TIMP-1 در گروه‌های مورد مطالعه با در نظر گیری مقادیر معیار.....
۶۲.....	جدول ۱۰- ۴ بررسی نسبت MMP-2 به TIMP-1 در گروه‌های مورد مطالعه.....
۶۳.....	جدول ۱۱- ۴ بررسی ارتباط متغیرها با میانگین MMP-2.....
۶۵.....	جدول ۱۲- ۴ بررسی میزان MMP-2 بر حسب شواهد آندوسکوپی با در نظر گیری مقادیر معیار.....
۶۶.....	جدول ۱۳- ۴ بررسی ارتباط متغیرها با میانگین TIMP-1.....
۶۸.....	جدول ۱۴- ۴ بررسی میزان TIMP-1 بر حسب شواهد آندوسکوپی با در نظر گیری مقادیر معیار.....
۶۹.....	جدول ۱۵- ۴ بررسی ارتباط متغیرها با نسبت MMP-2 به TIMP-1.....

فهرست علايم اختصاری

BM	Basal Membrane
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
COX-1	Cyclooxygenase-1
ECM	Extra-Cellular Matrix
EMT	Epithelial-mesenchymal transition
IgG	Immunoglobulin G
MMP	Matrix Metalloproteinase
MT	Membrane Type
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
PPI	Proton Pump Inhibitor
TIMP	Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase
UBT	Urea Breath Test

بررسی مقایسه ای نسبت TIMP-1 و MMP-2 در بیماران مبتلا به زخم

پپتیک معده حساس و مقاوم به درمان هلیکوباکترپیلوری

چکیده

زمینه: هلیکوباکترپیلوری (*H. Pylori*) از جمله عوامل اصلی ایجاد کننده زخم پپتیک می باشد. درمان موفقیت آمیز عفونت *H. Pylori* به دلیل شیوع فزاینده مقاومت آنتی بیوتیکی یک چالش جهانی است. مطالعات نشان داده است که ماتریکس متالوپروتئینازها و مهارکننده های آنها، در پروسه ایجاد و ترمیم پپتیک اولسر موثر می باشند که خود می تواند حاکی از امکان استفاده از آنها به عنوان فاکتوری جهت سنجش سیر بهبود زخم باشد.

هدف: این مطالعه با هدف مقایسه نسبت TIMP-1 و MMP-2 در بیماران مبتلا به زخم پپتیک حساس و مقاوم به درمان هلیکوباکترپیلوری انجام گرفته است.

مواد و روش ها: در این مطالعه مقطعی-تحلیلی با گروه کنترل تعداد ۹۵ بیمار که تحت آندوسکوپی قرار گرفته بودند و برای آنها توسط فوق تخصص گوارش، زخم پپتیک در زمینه عفونت هلیکوباکتر پیلوری مطرح شده بود و تحت درمان ریشه کنی استاندارد ۴ دارویی قرار گرفته بودند و پس از درمان جهت تایید ریشه کنی عفونت برای آنها آنتی ژن هلیکوباکتر پیلوری در مدفوع بررسی گردیده بود، وارد مطالعه شدند. از بین این بیماران ۵۴ نفر به عنوان گروه مقاوم به درمان با آنتی ژن مدفوع مثبت، و ۴۱ نفر نیز به عنوان گروه حساس به درمان با آنتی ژن منفی و ۲۰ نفر نیز که آندوسکوپی طبیعی داشتند به عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند. پس از اخذ رضایت نامه از بیماران ۵ سی سی نمونه خون جهت تعیین سطح خونی MMP-2 و TIMP-1 گرفته شد و سپس نسبت MMP-2 و TIMP-1 مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: میانگین سنی کل بیماران 9.913 ± 52.23 سال بود. برای افرادی که مبتلا به زخم پپتیک در زمینه *H. Pylori* بودند افزایش معنادار در نسبت MMP-2 به TIMP-1 مشاهده شد ($P < 0.05$). بین نسبت MMP-2 و TIMP-1 با پاسخ به درمان و شواهد آندوسکوپی بیماران ارتباط معنادار وجود داشت و این نسبت در افرادی که زخم پپتیک در ناحیه معده و دئودنوم را به طور همزمان داشتند نسبت

به دیگر انواع زخم‌ها بیشترین میزان افزایش مشاهده شد ($P < 0.05$). همچنین بیشترین میزان مقاومت به ترتیب در گروه زخم پپتیک همزمان معده و دئودنوم، زخم پپتیک معده به تنهایی، زخم پپتیک دئودنوم به تنهایی و کمترین میزان در جامعه کنترل مشاهده شد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که زخم پپتیک به دنبال عفونت *H. Pylori* موجب افزایش نسبت MMP-2 و TIMP-1 می‌شود. احتمال دارد که بتوان از آن به عنوان فاکتور پیش‌بینی کننده مقاومت به درمان در بیماران هلیکوباکتر پیلوری بهره جست.

کلمات کلیدی : MMP-2، TIMP-1، زخم پپتیک، عفونت هلیکوباکتر پیلوری