



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکتری تخصصی رشته ی داخلی

عنوان:

تعیین نسبت مونوسیت‌های کلاسیک و غیر کلاسیک با علائم بالینی بیماری اسکروز سیستمیک

نگارش:

دکتر عسگر فکری نوده

اساتید راهنما:

خانم دکتر افسانه انتشاری

خانم دکتر الهام صفرزاده

استاد مشاور:

آقای دکتر حامد زندیان

پاییز ۱۴۰۰

شماره پایان نامه: ۰۱۷۷

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بسمه تعالی

گواهی اصالت پایان نامه

اینجانب عسگر فکری نوده دانشجوی مقطع رزیدنت داخلی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تایید می‌نمایم که :

-این پایان نامه بر اساس نتایج بررسی‌ها/ تحقیقات انجام یافته توسط اینجانب تحت راهنمایی‌های خانم دکتر صفرزاده و خانم دکتر انتشاری 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 مشخصات مرجع به قسمت منابع و مآخذ 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 در سایر دانشگاه‌ها و موسسات آموزش عالی (هم سطح، پایین تر یا بالاتر) ارائه نشده است.

-کلیه حقوق مادی و معنوی این پایان و محصول مستخرج از آن اعم از مقالات، نامه و هر گونه 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 می‌پذیرم و دانشگاه مجاز است با اینجانب مطابق با مقررات رفتار نموده و در صورت برخورد قانونی، هیچ گونه ادعایی نخواهم داشت.

نام و نام خانوادگی دانشجو:

امضا تاریخ

-بدینوسیله اصالت و صحت نتایج این پایان نامه مورد تأیید اینجانب، استاد راهنما می‌باشد.

نام و نام خانوادگی استاد راهنما

امضا و تاریخ

تشکر و قدردانی

سپاس خدای را که سخنوران، درستودن او بمانند و شمارندگان، شمردن نعمت‌های او ندانند و کوشندگان، حق او را گزاردن نتوانند. اکنون که باید آغازی بر یک پایان بنگارم، بر خود لازم می‌دانم که از اساتید راهنمای محترم خانم دکتر الهام صفرزاده و خانم دکتر افسانه انتشاری به خاطر راهنمایی‌های ارزشمند نهایت تشکر و قدردانی را نمایم.

تقدیم

به نام آنکه جان را فکرت آموخت . خدای را بسی شاکرم که از روی کرم ، پدر و
مادری

فداکار نصیب ساخته تا در سایه ی درخت پر بار وجودشان بیاسایم و از ریشه ی آنها
شاخ

و برگ گیرم . والدینی که بودنشان تاج افتخاری است بر سرم و نامشان دلیلی است بر
بودنم چرا که این دو موجود مقدس پس از پروردگار ، مایه ی هستی ام بوده اند ،
دستم را گرفتند

و در این وادی پر از فراز و نشیب زندگی ، چگونه راه رفتن را به من آموختند .
آموزگارانی که برایم زندگی و انسان بودن را معنا کردند .

حال این برگ سبزی است تحفه ی درویش تقدیم به آستان آنان ...

فصل ۱: مقدمه	۳
۱-۱ اهمیت موضوع و انگیزه تحقیق:	۴
۲-۱ واژه های اختصاصی:	۷
۲-۱ اهداف:	۸
۱-۲-۱ هدف کلی:	۸
۲-۲-۱ اهداف اختصاصی:	۸
فصل ۲: بررسی متون	۹
۱-۲ مبانی نظری	۹
۱-۱-۲ اسکرودرمی	۱۰
۱-۱-۱-۲ علائم بالینی اسکروز سیستمیک	۱۰
۱-۱-۱-۱-۲ ضایعات پوستی	۱۰
۲-۱-۱-۱-۲ علائم گوارشی:	۱۰
۳-۱-۱-۱-۲ علائم عصبی:	۱۱
۴-۱-۱-۱-۲ علائم عضلانی:	۱۱
۲-۱-۱-۱-۵ علائم کلیوی:	۱۱
۶-۱-۱-۱-۲ علائم ریوی:	۱۲
۷-۱-۱-۱-۲ علائم قلبی:	۱۲
۲-۱-۱-۲ پاتوفیزیولوژی بیماری:	۱۲
۳-۱-۱-۲ تشخیص اسکروز سیستمیک:	۱۴
۲-۱-۱-۴ درمان اسکروز سیستمیک:	۱۵
۲-۱-۲ مونوسیت ها و تولید و تکامل آن ها:	۱۵
۱-۲-۱-۲ مونوسیت های موشی:	۱۶
۲-۲-۱-۲ مونوسیت های انسانی:	۱۶
۱-۲-۲-۱-۲ مونوسیت های کلاسیک:	۱۷
۲-۲-۲-۱-۲ مونوسیت های غیر کلاسیک:	۱۷
۳-۲-۲-۱-۲ مونوسیت های بینابینی:	۱۸
۲-۱-۳ نقش مونوسیت ها در پاتوژنز بیماری های خودایمنی و التهابی:	۱۸
۴-۱-۲ نقش مونوسیت ها در بیماری اسکروز سیستمیک:	۱۹
۲-۲ مطالعات مشابه:	۲۱

فصل ۳: مواد و روش کار..... ۲۶

- ۱-۳ نوع مطالعه: ۲۷
- ۲-۳ زمان انجام مطالعه: ۲۷
- ۳-۳ محیط پژوهش: ۲۷
- ۴-۳ جمعیت مورد مطالعه و حجم نمونه: ۲۷
- ۵-۳ روش گردآوری اطلاعات: ۲۷
- ۶-۳ وسایل و مواد مورد نیاز: ۲۸
- ۷-۳ مراحل کار: ۲۹
- ۳-۷-۱ جداسازی سلول‌ها: ۲۹
- ۳-۷-۲ شمارش و تعیین درصد سلول‌های زنده جدا شده به روش **DYE EXCLUSION**: ۳۰
- ۳-۷-۳ آماده‌سازی محیط کشت **RPM ۱۶۴۰**: ۳۰
- ۳-۷-۴ فنوتایپینگ و تعیین فراوانی منوسیت‌ها: ۳۱
- ۸-۳ روش تجزیه و تحلیل داده‌ها و بررسی آماری: ۳۴
- ۹-۳ معیار ورود: ۳۴
- ۱۰-۳ معیار خروج: ۳۴
- ۱۱-۳ ملاحظات اخلاقی: ۳۴
- ۱۲-۳ متغیرهای مطالعه: ۳۵

فصل چهارم: نتایج..... ۳۷

- ۱-۴ نتایج: ۳۸
- ۱-۱-۴ ویژگی‌های دموگرافیک بیماران: ۳۸
- ۱-۱-۱-۴ ترکیب سنی افراد مورد مطالعه: ۳۸
- ۲-۱-۱-۴ ترکیب جنسیتی افراد مورد مطالعه: ۳۹
- ۳-۱-۱-۴ ترکیب شغلی گروه مورد: ۴۱
- ۴-۱-۱-۴ وضعیت تاهل: ۴۲
- ۵-۱-۱-۴ تعداد فرزندان: ۴۲
- ۲-۱-۴ علائم بالینی بیماران اسکروز سیستمیک: ۴۳
- ۴-۱-۳ مقایسه تعداد انواع مونوسیت‌ها در گروه بیمار و کنترل: ۵۱
- ۴-۱-۴ نسبت مونوسیت‌های کلاسیک به مونوسیت‌های غیر کلاسیک: ۵۵
- ۵-۱-۴ ارتباط مونوسیت‌ها با علائم بالینی بیماران: ۵۵
- ۴-۱-۵-۱ علائم گوارشی: ۵۵
- ۴-۱-۵-۲ فیبروز ریوی: ۵۶

۴-۱-۵-۲ فیروز پوستی: ۵۸

۴-۱-۵-۳ علائم قلبی ریوی: ۵۹

۴-۱-۵-۳ اتوانتی بادی: ۶۱

۶-۱-۴ ارتباط مونوسیت ها با طول مدت بیماری: ۶۳

فصل ۵: بحث و نتیجه گیری ۶۵

۱-۵ بحث: ۶۶

۲-۵ محدودیت های مطالعه: ۶۹

۵-۳ نتیجه گیری: ۷۰

۵-۴ پیشنهادات ۷۰

منابع ۷۲

فهرست جداول

- جدول ۱-۲: تشخیص بیماری اسکروز سیستمیک ۱۴
- جدول ۱-۳: متغیرهای مطالعه ۳۵
- جدول ۱-۴: سن افراد مورد مطالعه ۳۸
- جدول ۲-۴: جنسیت افراد مورد مطالعه ۴۰
- جدول ۶-۴: توزیع علائم بالینی بیماران ۴۳
- جدول ۷-۴: توزیع اتوآنتی‌بادیها در بیماران اسکروز سیستمیک ۵۰
- جدول ۸-۴: میانگین مونوسیت‌ها در گروه بیمار و کنترل ۵۳
- جدول ۹-۴: نسبت مونوسیت‌های کلاسیک به مونوسیت‌های غیرکلاسیک ۵۵

فهرست نمودارها

- نمودار ۱-۴: ترکیب سنی بیماران ۳۹
- نمودار ۲-۴: ترکیب جنسیتی بیماران ۴۰
- نمودار ۳-۴: ترکیب شغلی بیماران ۴۱
- نمودار ۴-۴: وضعیت تاهل بیماران ۴۲
- نمودار ۵-۴: تعداد فرزندان بیماران ۴۳
- نمودار ۶-۴: میزان فشارخون شریان ریوی در بیماران ۴۶
- نمودار ۷-۴: میزان فیروز ریه در بیماران ۴۶
- نمودار ۸-۴: میزان کاهش وزن در بیماران ۴۷
- نمودار ۹-۴: میزان فیروز پوستی در بیماران ۴۷
- نمودار ۱۰-۴: میزان درگیری تاندون در بیماران ۴۸
- نمودار ۱۱-۴: میزان درگیری قلبی در بیماران ۴۸
- نمودار ۱۲-۴: میزان کراتینین در بیماران ۴۹
- نمودار ۱۳-۴: توزیع علائم گوارشی در بیماران ۴۹

فهرست اشکال

- شکل ۱-۲: پاتوفیزیولوژی SSC..... ۳۰
- شکل ۲-۲: پروفایل مونوسیت‌های طبیعی خون..... ۱۸
- شکل ۱-۴: بررسی فنوتیپی مونوسیت‌های کلاسیک، بینابینی و غیر کلاسیک در بیماران مبتلا به SSC و گروه کنترل..... ۵۱
- شکل ۲-۴: درصد مونوسیت‌های کلاسیک، بینابینی و غیر کلاسیک در بیماران مبتلا به SSC و گروه کنترل..... ۵۲
- شکل ۳-۴: توزیع فراوانی مونوسیت‌های کلاسیک، بینابینی و غیر کلاسیک در گروه بیمار و کنترل..... ۵۴

فهرست اختصارات:

ACR	American College of Rheumatology
ATRII	AngII (angiotensin II) receptors
ATR I	Anti- topoisomerase I
ACA	Anticentromere antibody
ANA	Anti-nuclear antibody
BT	Bleeding time
CD	Cluster of differentiation
CSF	Colony Stimulating Factor
Cr	Creatinine
ECG	Electrocardiography
ECM	Extra Cellular Matrix
FBS	Fetal Bovine Serum
FTP	Finger to palm distance
FACS	Fluorescence-Activated Cell Sorter
FVC	Forced vital capacity
GCA	Giant cell arteritis
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1

IL-13	Interleukin 13
ILD	Interstitial lung disease
LVEF	Left ventricle ejection fraction
MHC	major histocompatibility complex
MRSS	Modified Rodnan Skin Score
MCP-1	Monocyte chemotactic protein-1
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
SRC	Scleroderma renal crisis
SMR	Standardized mortality ratio
SS	Systemic sclerosis
sPAP	Systolic pulmonary arterial pressure
TGF	Tissue Growth Factor- β
TLR	Toll-like Receptor
TNF	Tumor Necrosing Factor
VWF	Von Wilbrand Factor
SMA	α -smooth muscle actin

تعیین نسبت مونوسیت‌های کلاسیک و غیرکلاسیک با علائم بالینی بیماری اسکروز سیستمیک

چکیده

زمینه: اسکروز سیستمیک یک اختلال سیستمیک با علل ناشناخته می‌باشد که با ضخیم‌شدگی پوست در اثر تجمع بافت همبند و درگیری ارگان‌های احشایی شامل مجاری گوارش، ریه‌ها، قلب و کلیه‌ها مشخص می‌شود. تریاد پاتوژنز بیماری شامل آسیب عروقی، سیستم خودایمنی ذاتی و تطابقی و نیز فیبروز کلی بدن می‌باشد.

هدف: در این مطالعه نسبت مونوسیت‌های کلاسیک و غیرکلاسیک که به عنوان سلول‌های التهابی شناخته می‌شوند تعیین گردید و ارتباط این سلول‌ها با علائم بالینی بیماری اسکروز سیستمیک بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی از ۲۶ بیمار اسکروزدرمی که به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان امام خمینی (ره) مراجعه کردند و تشخیص اسکروزدرمی برای آنان قطعی گردید و ۲۰ نفر گروه کنترل سالم، بعد از اخذ رضایت نامه و تکمیل پرسشنامه طراحی شده، نمونه خون اخذ شد. پس از جداسازی سلول‌ها، با دستگاه فلوسیتومتری مطالعه شدند. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های پراکندگی و کای دو و در قالب نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج: میانگین سنی شرکت کنندگان در مطالعه به تفکیک گروه مورد و شاهد ۴۹/۸۵ و ۴۹/۴۲ سال بود و اکثر شرکت کنندگان در هر دو گروه زن بوده و بیش از ۸۸/۵ درصد خانه دار بودند. ۲۶/۹٪ بیماران SPAP غیرنرمال، ۵۰٪ بیماران فیبروز ریوی، ۳۵/۸٪ بیماران دارای علائم گوارشی فوقانی و ۱۹/۲٪ دارای علائم گوارشی تحتانی بودند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد مونوسیت کلاسیک، غیرکلاسیک و بینابینی در گروه مورد $2677/58 \pm 3957/26$ ، $571/11 \pm 489/70$ و $442/88 \pm 41/95$ و در گروه شاهد این نسبت‌ها به ترتیب برابر $1941/20 \pm 983/93$ ، $17/97 \pm 26/01$ و $233/50 \pm 121/33$ بود. نتایج نشان اختلاف معناداری

از نظر نسبت کلاسیک، غیرکلاسیک و بینابینی بین گروه مورد و شاهد وجود داشت ($p < 0.001$). طبق نتایج نسبت مونسیت‌های کلاسیک به مونسیت‌های غیرکلاسیک در گروه بیماران اسکروز سیستمیک در مقایسه با گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری نشان داد ($P=0.01$). بین نسبت مونسیت‌های کلاسیک به مونسیت‌های غیرکلاسیک با علائم بالینی بیماران همبستگی معنی‌داری مشاهده نگردید ($p > 0.05$).

نتیجه‌گیری: طبق نتایج نسبت مونسیت کلاسیک و غیرکلاسیک در بین دو گروه مورد و شاهد متفاوت بود و نسبت مونسیت‌ها ارتباط معناداری با علائم بالینی بیماری اسکروز سیستمیک نداشت و تفاوت بین دو گروه بیانگر نقش این سلول‌ها در پاتوژنز بیماری است. بنابراین کنترل این سلول‌ها در مراحل اولیه، ممکن است در درمان بیماری کمک کننده باشد.

کلمات کلیدی: اسکروز سیستمیک، مونسیت کلاسیک، مونسیت غیرکلاسیک