

## بررسی اثرات متقابل باروری و بیماری خود ایمن مولتیپل اسکروزیس (ام.اس.) در انسان

فاطمه بنی شریف دهکردی\*<sup>۱</sup>، محسن مبینی دهکردی<sup>۲</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ژنتیک، دانشکده علوم، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

۲- استادیار، گروه ژنتیک، دانشکده علوم، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

### چکیده:

مولتیپل اسکروزیس یک بیماری التهابی مزمن سیستم عصبی مرکزی میباشد. علت این بیماری هنوز ناشناخته است، اما عوامل مختلفی مانند فاکتورهای هورمونی در استعدادپذیری این بیماری میتوانند دخیل باشند. در عملکرد جنسی و باروری طبیعی زنان عوامل هورمونی، عصبی، ایمونولوژیک و عروقی در تعامل با یکدیگر هستند؛ بنابراین تحت تاثیر قرار گرفتن عوامل فوق منجر به اختلال عملکرد جنسی می شود. براساس تعاملات سیستم های عصبی، ایمنی، غدد درون ریز و نقش نورومدولاتوری و ایمونومدولاتوری هورمون های جنسی، هرگونه تغییر در سطح این هورمونها می تواند علت یا معلول ام اس باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات بیماری ام اس بر باروری و بررسی اثر حاملگی و قاعدگی بر این بیماری می باشد. طبق مطالعات صورت گرفته سطوح بالای استروژن و پروژسترون سبب القا پاسخ های Th2 و کاهش تستسترون و پرولاکتین سبب تفویت پاسخ های Th1 می گردد. همچنین سه ماه سوم بارداری، به صورت موقت اثر مناسبی در بهبود بیماری دارد؛ زیرا استروژن بالا سبب القا تکثیر سلولهای تنظیمی T و جلوگیری از خودایمنی می شود. هرچند اختلالات باروری در مبتلایان ام اس هنوز اثبات نشده است اما بر اساس ارتباط موجود بین سیستم های ذکر شده، همراه با اختلالات مقاربتی ناشی از دمیلینه شدن رشته های عصبی، امکان تاثیر بر باروری وجود دارد؛ همچنین بهبودی علائم در طول قاعدگی و حاملگی بر این اساس قابل توجه می باشد. بنابراین بررسی این موضوعات می تواند راهکار مناسبی در جهت درمان نازایی و مولتیپل اسکروزیس ارائه دهد.

**کلمات کلیدی:** مولتیپل اسکروزیس، ام اس، باروری، انسان، خود ایمنی

## مقدمه

بیماری مولتیپل اسکلروزیس<sup>۱</sup> که به اختصار به آن ام اس گفته می شود، یک بیماری التهابی مزمن سیستم عصبی مرکزی می باشد. این بیماری در میان زنان بیش از مردان شایع بوده و زنان دو تا سه برابر مردان به این بیماری مبتلا می شوند [۱۲،۸،۱]. علت این بیماری هنوز ناشناخته است، به همین دلیل این بیماری را مانند سایر بیماری های خودایمن جزء بیماری های چند عاملی و پیچیده طبقه بندی می کنند [۸]. با این حال عوامل مختلفی چون عوامل ژنتیکی و محیطی نقش بسزایی در استعداد پذیری این بیماری می توانند داشته باشند. در مطالعات اخیر به نقش فاکتورهای هورمونی نیز اشاره شده است [۷،۵]. به گونه ای که گزارشات متعددی در راستای بررسی نقش جنسیت در شیوع بیماری، روند بیماری زایی و تعدیل بیماری، شده است [۱۳].

در راستای بررسی موضوع باروری و بیماری ام اس، مطالعات متعدد نشان دهنده این مطلب هستند که در عملکرد جنسی و باروری طبیعی زنان عوامل هورمونی، عصبی، ایمنولوژیک و عروقی در تعامل با یکدیگر هستند؛ بنابراین تحت تاثیر قرار گرفتن عوامل فوق منجر به اختلال عملکرد جنسی می شود. براساس تعاملات سیستم های عصبی، ایمنی، غدد درون ریز و نقش نورومدولاتوری و ایمنومدولاتوری هورمون های جنسی، هرگونه تغییر در سطح این هورمونها می تواند علت یا معلول ام اس باشد [۶]. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی اثرات بیماری ام اس بر باروری و متعاقبا اثر حاملگی و چرخه قاعدگی بر این بیماری می باشد.

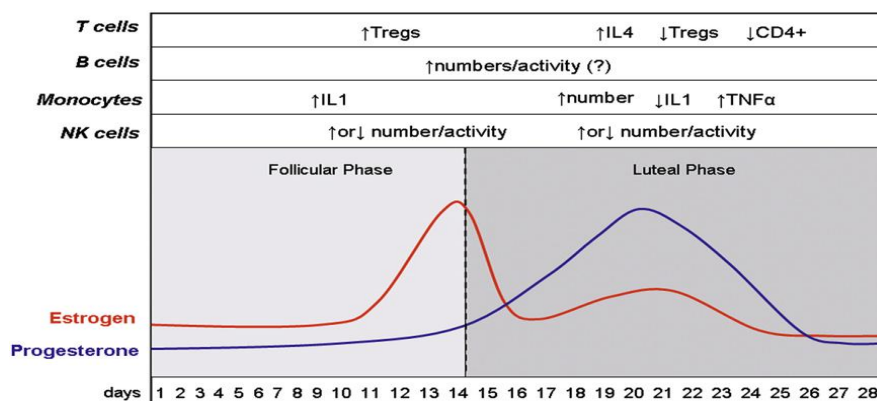
## اثر بیماری ام اس بر عملکرد جنسی و بارداری

با توجه به وجود تعاملات سیستم های عصبی، ایمنی و هورمونی نمی توان این گونه پنداشت که بیماری ام اس اثرات یک جانبه بر عملکرد جنسی داشته چرا که در مطالعات حاضر به ارتباط بین این بیماری و باروری و اثرات متقابلشان پرداخته شده است، به همین منظور گزارشاتی در این راستا شده است به گونه ای که آنچه که در بیماری ام اس و اختلالات عملکرد جنسی مطرح است ارتباط دمیله شدن رشته های عصبی و اختلال حرکتی و جنسی چون مقاربت ناموثر و عدم ارضا جنسی می باشد [۶]. علاوه بر آن با توجه به اثرات هورمون های جنسی بر سیستم عصبی، تغییرات سطحی آن ها می تواند در پی بیماری ام اس ایجاد شود و یا اینکه این تغییرات می تواند سبب بیماری ام اس شوند؛ به عنوان مثال گزارشاتی از کاهش سطح هورمون تستسترون در مردان مبتلا شده است که کاهش این هورمون تولید اسپرم را تحت تاثیر قرار می دهد، همچنین در زنان مبتلا، کاهش استروژن و افزایش سطح هورمون های FSH و LH گزارش شده است که در نتیجه آن، کاهش ذخیره تخمدانی و ناباروری صورت می گیرد. به دنبال این موضوع هورمون های جنسی نه تنها با سیستم عصبی در تعامل هستند بلکه نقش تعدیل کنندگی ویژه ای بر سیستم ایمنی نیز دارند و فاکتورهای التهابی دخیل در بیماری ام اس از طریق اثر بر غدد درون ریز عملکرد هورمون های جنسی و به دنبال آن باروری را تحت تاثیر قرار می دهند [۳].

<sup>1</sup> - Multiple Sclerosis (MS)

### اثر حاملگی و چرخه قاعدگی بر بیماری ام اس

چرخه قاعدگی و حاملگی بیان کننده فرصتی مناسب در جهت مطالعه اثر فیزیولوژیکی تغییرات هورمونی بر عملکرد سیستم ایمنی و نوسانات بیماری های مزمن چون ام اس می باشد. چنانچه چرخه قاعدگی ممکن است بر روی تعداد سلول های ایمنی اثر بگذارد و سبب تنظیم فعالیت این سلول ها در طول ۴ هفته چرخه قاعدگی شود. بر همین اساس گزارشاتی مبنی بر بهبود علائم بیماری ام اس در طول چرخه و تشدید علائم قبل از چرخه قاعدگی شده است؛ به گونه ای که سطوح بالای استروژن و پروژسترون سبب القا پاسخ های سلول های Th2 می گردد، همچنین پروژسترون سبب مهار پاسخ های ایمنی ایجاد شده توسط Th1 و تقویت سایتوکاین های تولید شده توسط سلول های Th2 می گردد، به علاوه یافته هایی مبنی بر کاهش سطح تستسترون و پرولاکتین و اثر آن ها بر تقویت پاسخ های ایجاد شده توسط Th1 گزارش شده است [۱۵] در واقع تشدید علائم بیماری در ابتدای چرخه قاعدگی (ابتدای فاز فولیکولی) به دلیل کاهش سطوح هورمون های استروژن، پروژسترون، افزایش سلول های Th1 و سایتوکاین های مربوطه می باشد؛ به دنبال آن بهبودی علائم به دلیل افزایش این هورمون ها و سلول های Th2 در طول چرخه قابل توجه است (شکل ۱) [۱۰]. علاوه بر آن طبق مطالعات صورت گرفته و یافته های موجود گرایش جنسیت در توزیع بیماری های خود ایمن می تواند بوسیله فرایندهای ایمنی Th1 و Th2 توضیح داده شود. بر همین اساس طبق تفاوت های هورمونی زنان و مردان احتمالاً پاسخ های ایمنی ایجاد شده در زنان ناشی از Th1 بوده است که نتیجه آن افزایش استعدادپذیری زنان نسبت به بیماری های خود ایمن همچون ام اس می شود [۱۶]. همچنین حاملگی می تواند به صورت موقت اثر مناسب و مطلوبی در جهت بهتر شدن بیماری ام اس به خصوص در طی سه ماهه سوم بارداری که سطح استروژن بالاست، ایفا کند. در واقع در طی بارداری تعداد سلول های تنظیمی T در جهت تحمل زایی سیستم ایمنی افزایش می یابد، در این راستا استروژن بالا سبب القا تکثیر سلولهای تنظیمی T و جلوگیری از خودایمنی می شود. علاوه بر اثرات ذکر شده، هورمون های جنسی می توانند اثرات مستقیمی بر فیزیولوژی دمیلینه شدن آکسون ها داشته باشند چرا که برخی از استروئید ها غالباً بوسیله سلول های گلیال در اعصاب محیطی و مرکزی سنتز می شوند، همانند پروژسترون که در غلاف میلین بوسیله سلول های شوان سنتز می شود [۱۱،۹،۴].



شکل ۱- اثر تغییرات هورمون های جنسی بر تعداد و فعالیت سلول های ایمنی در طول چرخه قاعدگی

## بحث و نتیجه گیری

هرچند اختلالات باروری در مبتلایان ام اس هنوز اثبات نشده است اما براساس ارتباط موجود بین سیستم های ذکر شده، همراه با اختلالات مقاربتی ناشی از دمیلینه شدن رشته های عصبی، امکان تاثیر بر باروری وجود دارد؛ همچنین بهبودی علائم در طول قاعدگی و حاملگی بر این اساس قابل توجه می باشد. بنابراین بررسی این موضوعات می تواند راهکار مناسبی در جهت درمان نازایی و مولتیپل اسکلروزیس ارائه دهد.

## مراجع

1. Andalib S, Talebi M, Sakhinia E, et al. Multiple sclerosis and mitochondrial gene variations: A review. *Journal of the Neurological Sciences*, 330,2013; 10-15
2. Baulieu EE, Schumacher M. Neurosteroids, with special reference to the effect of progesterone on myelination in peripheral nerves. *Mult Scler*. 1997;3:105-112.
3. Cavalla P et al, Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives, *Neurol Sci* (2006) 27:231–239
4. Campbell DJ, Koch MA. Phenotypical and functional specialization of FOXP3+regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 2011;11:119–30.
5. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;339:285-291
6. DasGupta R , Fowler C J. Bladder, Bowel and Sexual Dysfunction in Multiple Sclerosis Management Strategies. *Drugs* 2003; 63 (2): 153-166
7. Duquette P, Girard M. Hormonal factors in susceptibility to multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg*. 1993;6:195-201.
8. Gourraud PA, Hauser SL, Baranzini SE, The genetics of multiple: anup to data reviews. *Immunological reviews* 2012;248(1):87-103
9. Heikkinen J, Mottonen M, Alanen A, Lassila O. Phenotypic characterization of regulatory T cells in the human decidua. *Clin Exp Immunol* 2004;136:373–8.
10. Miyaura H, Iwata M. Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids. *J Immunol* 2002;168:1087–94.
11. Prieto GA, Rosenstein Y. Oestradiol potentiates the suppressive function of human CD4 CD25 regulatory T cells by promoting their proliferation. *Immunology* 2006;118:58–65
12. Rolak LA, Multiple sclerosis: it's not the disease you thought it was. *Clin Med Res* 1 (2003) 61-62
13. Sabine Oertelt-Prigione Immunology and the menstrual cycle ,*Autoimmunity Reviews* (2012) , 11 A486 A492
14. Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD, Sansom DM, Drayson MT. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology* 2004;112:38–
15. Whitacre CC, Reingold SC, O'Looney PA. A gender gap in autoimmunity. *Science* 1999;283:1277–8
16. Zaffaroni M, Ghezzi A. The prognostic value of age, gender, pregnancy and endocrine factors in multiple sclerosis, *Neurol Sci* (2000) 21:S857-S860