



Investigating the Relationship of Inflammatory Cytokines and Brain-Derived Neurotrophic Factor with Cognitive Functions in Multiple Sclerosis Patients

Narges Arab-Moghaddam¹ , Karim Asgari Mobarakeh^{2*} , Gholamreza Daryabor³ ,
Maryam Poursadeghfard⁴ 

1. Department of Psychology, Faculty of Education and Psychology, University of Isfahan, Isfahan, Iran. Email: narabmoghaddam@yahoo.com
2. Corresponding Author, Department of Psychology, Faculty of Education and Psychology, University of Isfahan, Isfahan, Iran. Email: k.asgari@edu.ui.ac.ir
3. Department of Immunology, Autoimmune Disease Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. Email: daryabor_gh@sums.ac.ir
4. Department of Neurology, Clinical Neurology Research Centre, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. Email: poursadegh@sums.ac.ir

ARTICLE INFO

Article type:
Research Article

Article History:
Received: 10 Aug 2022
Revised: 11 Oct 2022
Accepted: 25 Oct 2022
Published: 30 Dec 2024

Keywords:
Autoimmunity, Brain-Derived Neurogenesis Factor, Cognitive Functions, Inflammatory Cytokines, Multiple Sclerosis.

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the relationship between immunological factors and cognitive functions in patients with multiple sclerosis (MS). The methodology was fundamental in nature, and the research design was correlational. Patients diagnosed with multiple sclerosis comprised the research population. 68 patients with multiple sclerosis (MS) were selected through convenience sampling. These patients were divided into three groups: 23 newly diagnosed patients (ND), 23 patients with relapsing-remitting MS (RRMS), and 22 patients with secondary progressive types (SPMS). The patients were 55 women and 13 men. Additionally, the control group consisted of 22 healthy individuals (17 women and 5 men) who were matched based on their age, gender, and educational background. The ELISA method was used to measure the serum levels of cytokines IFN- γ , IL-6, TNF- α , and IL-17, as well as brain-derived neurogenesis factor (BDNF) in the control group and the patients. California Verbal Learning Tests (CVLT-11), Brief Spatial Memory-Revised (BVMT-R), Symbol Digit Substitution (SDMT), Verbal Fluency (COWAT), and Executive Functions (D-KEFS) were implemented to assess cognitive functions. SPSS-26 software was employed to analyze the data that was obtained using the regression method. Compared to the control group, patients exhibited substantial variations in cognitive functions and serum levels of cytokines IFN- γ , IL-17, and BDNF. In RRMS and ND patients, BDNF was a positive predictor of visual-spatial memory and executive function. In ND patients, IFN- γ was a negative predictor of executive function, and TNF- α was a negative predictor of information processing speed in SPMS patients. Neurotrophic factor BDNF and cytokines IFN- γ and IL-17 are potential biomarkers for the assessment of certain cognitive functions in patients with multiple sclerosis.

Cite this article: Arab-Moghaddam, N., Asgari Mobarakeh, K., Daryabor, Gh., & Poursadeghfard, M., (2024). Investigating the Relationship of Inflammatory Cytokines and Brain-Derived Neurotrophic Factor with Cognitive Functions in Multiple Sclerosis Patients. *Journal of Applied Psychological Research*, 15(4), 69-89. doi: 10.22059/japr.2024.99090.



بررسی ارتباط سایتوکین های التهابی و عامل نورون زایی مشتق از مغز با کارکردهای شناختی در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس

نرگس عرب مقدم^۱، کریم عسگری مبارکه^{۲*}، غلامرضا دریابر^۳، مریم پورصادق فرد^۴

۱. دانشجوی دکتری روان شناسی، گروه روان شناسی، دانشکده علوم تربیتی و روان شناسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران. رایانامه: narabmoghaddam@yahoo.com
۲. نویسنده مسئول، دانشیار، گروه روان شناسی، دانشکده علوم تربیتی و روان شناسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران. رایانامه: k.asgari@edu.ui.ac.ir
۳. استادیار، گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات بیماری های خودایمنی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران. رایانامه: daryabor_gh@sums.ac.ir
۴. دانشیار، گروه نورولوژی، مرکز تحقیقات نورولوژی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران. رایانامه: poursadegh@sums.ac.ir

چکیده

اطلاعات مقاله

نوع مقاله:

پژوهشی

تاریخ های مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۵/۱۹

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۰۷/۱۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۸/۰۳

تاریخ انتشار: ۱۴۰۳/۱۰/۱۰

هدف این پژوهش، بررسی رابطه عوامل ایمونولوژیک با کارکردهای شناختی در بیماران مولتیپل اسکلروزیس بود. طرح تحقیق همبستگی و روش پژوهش به لحاظ هدف بنیادی بود. جامعه پژوهش شامل بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس در شهر شیراز و در سال ۱۴۰۱ بودند. ۶۸ بیمار در سه گروه شامل ۲۳ بیمار تازه تشخیص داده شده (ND)، ۲۳ بیمار مبتلا به نوع عودکننده-بهبودیابنده (RRMS) و ۲۲ بیمار مبتلا به نوع پیش رونده ثانویه (SPMS) شامل ۵۵ زن و ۱۳ مرد از طریق نمونه گیری در دسترس انتخاب شدند. همچنین ۲۲ نفر (۱۷ زن و ۵ مرد) از افراد سالم هم تاشده از نظر سن، جنس و تحصیلات در گروه کنترل قرار گرفتند. سطوح سرمی سایتوکین های اینترفرون گاما (γ -IFN)، اینترلوکین ۶ (IL-6)، عامل نکروزدهنده تومور آلفا (α -TNF) و اینترلوکین ۱۷ (IL-17) و نیز عامل نورون زایی مشتق از مغز (BDNF) بیماران و گروه کنترل به روش الایزا سنجش شد. برای ارزیابی کارکردهای شناختی از آزمون های یادگیری کلامی کالیفرنیا (CVLT-11)، حافظه فضایی مختصر-تجدید نظر شده (BVMT-R)، جایگزینی نماد-ارقام (SDMT)، سیالی کلامی (COWAT) و عملکردهای اجرایی (D-KEFS) استفاده شد. داده ها با نرم افزار SPSS-26 به روش رگرسیون تجزیه و تحلیل شدند. تفاوت معناداری در کارکردهای شناختی و سطوح سرمی اینترفرون گاما و اینترلوکین ۱۷ و عامل نورون زایی مشتق از مغز در بیماران در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. عامل نورون زایی مشتق از مغز پیش بینی کننده مثبت حافظه دیداری-فضایی و عملکرد اجرایی در بیماران نوع عودکننده-بهبودیابنده و بیماران تازه تشخیص داده شده، اینترفرون گاما پیش بینی کننده منفی عملکرد اجرایی در بیماران تازه تشخیص داده شده و عامل نکروزدهنده تومور آلفا پیش بینی کننده منفی سرعت پردازش اطلاعات در بیماران مبتلا به نوع پیش رونده ثانویه بود. عامل نورون زایی مشتق از مغز و سایتوکین های اینترفرون گاما و اینترلوکین ۱۷ نشانگرهای بالقوه ای برای ارزیابی برخی از کارکردهای شناختی در بیماران مولتیپل اسکلروزیس هستند.

کلیدواژه ها:

خودایمنی، سایتوکین های التهابی، عامل نورون زایی مشتق از مغز، کارکردهای شناختی، مولتیپل اسکلروزیس.

استناد: عرب مقدم، ن.، عسگری مبارکه، ک.، دریابر، غ.، و پورصادق فرد، م. (۱۴۰۳). بررسی ارتباط سایتوکین های التهابی و عامل نورون زایی مشتق از مغز با کارکردهای شناختی در

بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس. فصل نامه پژوهش های کاربردی روانشناختی، ۱۵ (۴)، ۶۹-۸۹. doi: 10.22059/japr.2024.99090

ناشر: انتشارات دانشگاه تهران

DOI: <https://doi.org/10.22059/japr.2024.99090>

© نویسنده گان.



۱. مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس^۱ بیماری خودایمنی مزمنی است که با تخریب غلاف میلین سلول‌های سیستم اعصاب مرکزی توسط سلول‌های سیستم ایمنی خودی، مشکلات فیزیکی و روان‌شناختی متعددی برای بیماران به وجود می‌آورد (لاروکا و کینگ^۲، ۲۰۱۶). بسته به دوره بیماری، محل و تعداد ضایعات دمیالینه و همچنین میزان آتروفی ماده خاکستری، این بیماری به چند دسته اصلی تقسیم شده است. نخستین گروه را نشانگان ایزوله بالینی^۳ نامیده‌اند که با ظهور اولین دوره از علائم عصب‌شناختی و دمیالیناسیون^۴ (آسیب‌دیدن پوشش چربی که عصب‌ها را احاطه کرده) تعریف می‌شود. اکثر بیماران این گروه به مرور دچار مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده^۵ می‌شوند؛ به گونه‌ای که ۸۰ تا ۸۵ درصد از آنان اپیزودهایی از عود بیماری را تجربه می‌کنند و به دنبال آن بهبودی نسبی همراه با یک دوره پایدار بین عودها رخ می‌دهد. در گروه سوم بیماری‌های ایمنی می‌گیرند که پس از ابتلا به نوع عودکننده-بهبودیابنده وارد یک مرحله پایدار رو به وخامت می‌شوند که در آن انباشت تدریجی ناتوانی جسمی بدون عود واضح رخ می‌دهد و این گروه را مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه^۶ نام نهاده‌اند. چهارمین گروه شامل ۱۰ تا ۱۵ درصد از بیماران می‌شود که نهایتاً به مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده اولیه^۷ مبتلا می‌شوند و در آن تباهی مداوم و پیش‌رونده عملکردهای عصب‌شناختی شاخص‌ترین علامت است (ساندگرن^۸، ۲۰۱۶؛ سگال^۹، ۲۰۱۹).

یکی از مشکلات رایج در بیماری مولتیپل اسکلروزیس نقص کارکردهای شناختی است. شناخت به کلیه کارکردهای سطوح عالی مغز انسان اطلاق می‌شود که اعمال ذهنی پیچیده‌ای شامل پردازش اطلاعات، توجه، حافظه، عملکردهای اجرایی (مانند توانایی استدلال، برنامه‌ریزی، خودنظارتی، انعطاف‌پذیری شناختی و...)، کارکردهای دیداری-ادراکی و کارکردهای زبانی (سیالی کلامی) را دربرمی‌گیرد. بسیاری از بیماران، کاهش در عملکرد شناختی را حتی در نخستین مراحل بیماری تجربه می‌کنند و حدود ۴۰ تا ۶۵ درصد آن‌ها (میگلیوره و همکاران^{۱۰}، ۲۰۱۷) به سبب مشکلات شناختی دچار افت نسبتاً شدیدی در کیفیت زندگی خود می‌شوند. بیماری مولتیپل اسکلروزیس مشخصاً بر جنبه‌های مختلف کارکردهای شناختی مانند یادگیری و حافظه، عملکردهای اجرایی، سرعت پردازش اطلاعات و توانایی فضایی-دیداری تأثیرگذار است. نقایص شناختی پدیدآمده با گذشت زمان تداوم می‌یابد و در طول سال‌ها وخیم‌تر می‌شود و باید در مراحل اولیه بیماری، حتی قبل از بروز سایر علائم عملکردی شناسایی شوند (ساندگرن^۸، ۲۰۱۶؛ پروکوپووا و همکاران^{۱۱}، ۲۰۱۶).

عوامل ایمنولوژیک از عوامل مهم تأثیرگذار بر این بیماری‌اند و در آسیب‌شناسی مولتیپل اسکلروزیس، نقایص سیستم‌های خودایمنی و هومورال^{۱۲} بدن (ایمنی مایعات بدن) به عنوان علل بیماری ذکر شده‌اند. مشخص شده است که ایمنی سلولی (سلولار^{۱۳}) با واسطه سلول‌های T (نوعی از سلول‌های ایمنی که در سیستم ایمنی بدن نقش مهمی دارند) و ایمنی هومورال (این نوع ایمنی به فعالیت‌های آنتی‌بادی‌ها و پروتئین‌های موجود در مایعات بدن، مانند سرم و مایع مغزی نخاعی، مربوط می‌شود) با واسطه سلول‌های B نقش اصلی را در بیماری‌زایی این بیماری ایفا می‌کنند. زیرگروه‌های سلول‌های T از مؤلفه‌های اصلی در بی‌نظمی فرایندهای ایمنی در مولتیپل اسکلروزیس هستند (مارتینز و همکاران^{۱۴}، ۲۰۱۱). سلول‌های T کمکی (سلول‌های Th)، با آزادسازی سایتوکین‌ها به فعال‌شدن دیگر سلول‌های ایمنی کمک می‌کنند و نقش مهمی در هموستاز (تعادل زیستی) پاسخ‌های

1. Multiple Sclerosis (MS)
2. Larocca & King
3. Clinically Isolated Syndromes (CIS)
4. Demyelination
5. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)
6. Secondary Prigrressive Multiple Sclerosis (SPMS)
7. Primary Progressive Multiple Sclerosis (PPMS)
8. Sundgren
9. Segal
10. Migliore et al.
11. Prokopova et al.
12. humoral
13. cell mediated
14. Martins et al.

ایمنی دارند. سایتوکین‌ها نشانگر مهمی در روند پیشرفت بیماری هستند و می‌توانند حاکی از عود یا گسترش بیماری باشند و کاندیدای مناسبی در روشن‌سازی سازوکارهای مولکولی اثرگذار بر مولتیپل اسکلروزیس محسوب می‌شوند. پژوهش‌هایی در مورد نقش عوامل ایمونولوژیک مانند سایتوکین‌ها و نیز نوروتروفین‌ها^۱ (عوامل رشد عصبی) بر جنبه‌های آسیب‌شناسی فیزیولوژیک مولتیپل اسکلروزیس انجام شده است. از جمله نقش اینترلوکین ۱۷^۲، اینترلوکین ۱۲^۳، اینترلوکین ۲۳^۴ و عامل نکروزکننده تومور آلفا^۵ در بیماری مولتیپل اسکلروزیس (فرخی و همکاران^۶، ۲۰۱۵؛ فیتزرنر و همکاران^۷، ۲۰۱۵) بررسی شده و نتایج بیانگر میزان بالاتر سطوح سرمی این سایتوکین‌ها در گروه بیماران در مقایسه با گروه کنترل سالم است. همچنین سطوح سرمی یکی از نوروتروفین‌ها مانند عامل نورون‌زایی مشتق شده از مغز^۸ در بیماران مولتیپل اسکلروزیس در مطالعات مختلف بررسی شده، اما نتایج متفاوتی در میزان سطوح سرمی مانند عامل نورون‌زایی مشتق شده از مغز بیماران و کنترل سالم به دست آمده است (نایگلین و همکاران^۹، ۲۰۲۰؛ عوربی و همکاران^{۱۰}، ۲۰۲۱).

در حالی که توافقی کلی در مورد مشخصات و اهمیت اختلالات شناختی در مولتیپل اسکلروزیس وجود دارد، متخصصان در مورد تأثیر عوامل ایمونولوژیک بر کارکردهای شناختی این‌گونه بیماران کمتر هم‌داستان‌اند. برخی از مطالعات حکایت از آن دارد که کارکردهای مطلوب عصب-روان شناختی در بزرگسالان مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس با تعداد کمتر سلول‌های T «خاطره»^{۱۱} +CD4 و تعداد بیشتر سلول‌های T مبتدی +CD8^{۱۲} و سلول‌های B همراه است. سلول‌های T خاطره^{۱۳} +CD4 به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده عملکرد اجرایی و حافظه شناخته شده است (سیرمیراندا و همکاران^{۱۴}، ۲۰۱۵). با این حال نویسندگان مقاله شواهدی از مطالعات بومی در زمینه نقش سایتوکین‌ها و نوروتروفین‌ها بر کارکردهای شناختی در بیماران مولتیپل اسکلروزیس مشاهده نکردند. پژوهش‌های انجام شده در ایران و سایر کشورها حاکی از آن است که سایتوکین‌ها و نوروتروفین‌ها بر کارکردهای شناختی بیماران مبتلا به آلزایمر (توماس و همکاران^{۱۵}، ۲۰۲۰؛ راسی مرزآبادی و همکاران^{۱۶}، ۲۰۲۱) اثر می‌گذارد. در پژوهش‌های خارج از کشور، نقش عوامل ایمونولوژیک بر کارکردهای شناختی در بیماران مولتیپل اسکلروزیس مورد توجه قرار گرفته است (تویل و همکاران^{۱۷}، ۲۰۲۰؛ سن و همکاران^{۱۸}، ۲۰۲۱).

به نظر می‌رسد ارتباط بین کاهش توانایی‌های شناختی با میزان فعالیت سلول‌ها و عوامل ایمنی مختلف در خون بیماران مولتیپل اسکلروزیس کمتر بررسی شده است؛ بنابراین شناسایی این عوامل به‌عنوان نشانگرهای زیستی نقایص شناختی بیماران مولتیپل اسکلروزیس بیش از پیش احساس می‌شود. از طرفی با توجه به تأثیر متفاوت عوامل ایمنی شناختی بر حسب جغرافیا و ژنتیک، بررسی دقیق‌تر این عوامل در پژوهش‌های داخلی ضرورت دارد. در مطالعه حاضر، رابطه کارکردهای شناختی و تعادل سلول‌های اینترفرون گاما^{۱۸}، عامل نورون‌زایی مشتق شده از مغز، اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۱۷ و عامل نکروزکننده تومور در خون دو گروه مهم از بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس یعنی انواع مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبود یابنده و مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه و یک گروه بیماران تازه تشخیص داده شده، اندازه‌گیری و با افراد سالم مقایسه شده است. براساس

1. neurotrophins
2. Interleukin 17 (IL-17)
3. Interleukin 12 (IL-12)
4. Interleukin 23 (IL-23)
5. Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α)
6. Farrokhi et al.
7. Fitzner et al.
8. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)
9. Naegelin et al.
10. Oraby et al.
11. CD4+ (Cluster of Differentiation 4 positive) memory T cells
12. naive CD8+ (Cluster of Differentiation 8 positive) T cells
13. Serre-Miranda et al.
14. Thomas et al.
15. Rasi Marzabadi et al.
16. Tauil et al.
17. Şen et al.
18. Interferon-gamma (IFN- γ)

شواهد (برای مثال کاروتنوتو و همکاران^۱، ۲۰۱۹؛ دی جوزپه و همکاران^۲، ۲۰۱۸؛ جانن و همکاران^۳، ۲۰۱۷) درجه پیشرفت بیماری و نوع مولتیپل اسکلروزیس بر وضعیت کارکردهای شناختی تأثیرگذار است و نقایص شناختی از مراحل اولیه بیماری شروع و در مراحل پیشرفته‌تر بیماری وخیم‌تر می‌شود. از این‌رو، در پژوهش حاضر سیر تأثیر این بیماری در سه گروه بیمار از طریق مطالعه مقطعی بررسی و با گروه کنترل مقایسه شد.

۲. روش

۲-۱. جامعه، نمونه و روش اجرا

جامعه آماری این پژوهش بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس در شهر شیراز و در سال ۱۴۰۱ در محدوده سنی ۱۹ تا ۴۹ بودند که ابتلای آن‌ها با نظر پزشک متخصص نورولوژی و براساس یافته‌های پاراکلینیکی محرز شده بود. ۶۸ بیمار در سه گروه شامل ۲۳ بیمار تازه تشخیص داده شده، ۲۳ بیمار از نوع عودکننده-بهبودیابنده، و ۲۲ بیمار از نوع پیش‌رونده ثانویه با نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شدند. میزان ناتوانی فیزیکی بیماران براساس مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده^۴ (کورتزک^۵، ۱۹۸۳) طبق اطلاعات موجود در پرونده اخذ شد که از قبل متخصص نورولوژی اندازه‌گیری کرده بود. مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده مقیاس استاندارد رتبه‌ای در سنجش اختلالات نورولوژیکی است و نمرات آن از صفر (معاینات نرمال نورولوژیک) تا ده مرگ در اثر بیماری مولتیپل اسکلروزیس متغیر است. ملاک‌های ورود عبارت بودند از: تشخیص بیماری طبق نظر متخصص، برخورداری از سواد خواندن و نوشتن، رضایت آگاهانه برای شرکت در پژوهش، نداشتن بیماری شدید روان‌پزشکی، عدم استفاده از داروهای روان‌گردان و استروئیدی، و نداشتن بیماری هم‌زمان مغز و اعصاب از جمله سکتۀ مغزی که مانع از سنجش درست کارکردهای شناختی می‌شود. بیماران مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده و مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه تحت درمان معمول بودند، ولی بیماران تازه تشخیص داده شده علائم فیزیکی مولتیپل اسکلروزیس در آن‌ها اخیراً مشاهده شده بود یا مدتی درگیر مشکلات بیماری بودند، ولی به پزشک مراجعه نکرده بودند. نمونه خونی این افراد و نیز آزمون کارکردهای شناختی قبل از شروع مصرف دارو انجام شد. به‌علاوه ۲۲ نفر از افراد سالم که از نظر سن، جنس و تحصیلات با بیماران هم‌تا شده بودند، به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. این افراد هیچ ویژگی بالینی و آزمایشگاهی از نوع بیماری‌های خودایمنی، عفونی یا التهابی نداشتند و از میان همراهان بیماران، همکاران و دانشجویان دوره‌های کوتاه‌مدت آموزشی که از طریق فراخوان دعوت شده بودند، انتخاب شدند. به‌منظور اندازه‌گیری سطح سرمی سایتوکین‌های مورد نظر از همه بیماران و نیز گروه کنترل، نمونه‌های خون توسط پرستار در درمانگاه تهیه شد؛ سپس به آزمایشگاه تشخیص طبی جهاد دانشگاهی فارس انتقال یافت و پس از تبدیل به سرم به آزمایشگاه ایمنولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز ارسال شد. نمونه خونی افرادی که قادر به تکمیل آزمون‌ها نبودند، از ادامه مطالعه خارج شد.

اطلاعات جمعیت‌شناختی مانند سن، جنس، وضعیت تأهل و تحصیلات و نیز اطلاعات زمینه‌ای مربوط به بیماری مانند ملاک‌های ورود، نمره مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده و مدت بیماری از طریق پرسشنامه و دسترسی به پرونده بیمار جمع‌آوری شد.

۲-۲. ابزار پژوهش

۲-۲-۱. سنجش سطوح سرمی عوامل ایمنولوژیک

سطوح سرمی پنج عامل ایمنولوژیک اینترفرون گاما، مانند عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز، اینترلوکین ۶، عامل نکروزکننده تومور آلفا و اینترلوکین ۱۷ با استفاده از کیت‌های تهیه‌شده از شرکت کارمانیا پارس ژن و به روش الایزا مطابق دستورالعمل‌های

1. Carotenuto et al.
2. DiGiuseppe et al.
3. Johnen et al.
4. Expanded Disability Status Scale (EDSS)
5. Kurtzke

ذکرشده از سوی کارخانه سازنده در آزمایشگاه ایمنولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز اندازه‌گیری و تجزیه و تحلیل شدند.

۲-۲-۲. مجموعه آزمون‌های ارزیابی کارکرد شناختی بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس^۱ (MACFIMS)

قبل یا پس از خون‌گیری از بیماران، برای ارزیابی کارکردهای شناختی، از پنج خرده‌آزمون که برای ارزیابی مختصر عملکرد شناختی در بیماران مولتیپل اسکلروزیس طراحی شده است (بندیکت و همکاران^۲، ۲۰۰۲) استفاده شد، شامل: آزمون یادگیری کلامی کالیفرنیا^۳ (CVLT-II) به منظور سنجش یادگیری و حافظه کلامی، آزمون حافظه فضایی مختصر-تجدیدنظرشده^۴ (BVMT-R) به منظور سنجش حافظه فضایی-دیداری و توانایی جهت‌یابی، آزمون جایگزینی نماد-ارقام^۵ (SDMT) به منظور سنجش سرعت پردازش اطلاعات و حافظه کاری، آزمون کلمه‌سازی^۶ (COWAT) به منظور سنجش سیالی کلامی و آزمون عملکرد اجرایی^۷ (D-KEFS) به منظور سنجش تفکر و استدلال منطقی. این آزمون‌ها دارای قابلیت اطمینان خوبی هستند و پایایی آن‌ها ۷۰ تا ۹۵ است (بندیکت، ۲۰۰۵). همچنین این مجموعه آزمون توسط اسحاقی و همکاران^۸ (۲۰۱۲) در ایران هنجاریابی شد و پایایی خرده‌آزمون‌های آن از طریق روش آزمون-پس‌آزمون ۰/۶۶ تا ۰/۸۲ به دست آمد. در مطالعه حاضر نیز پایایی داده‌های این خرده‌آزمون‌ها ۰/۷۸ تا ۰/۹۲ محاسبه شد.

۲-۳. روش تجزیه و تحلیل اطلاعات

تجزیه و تحلیل آماری با نرم‌افزار SPSS-26 و GraphPad Prism 8.0.2(263) انجام گرفت و از میانگین و انحراف معیار، ضریب همبستگی، تحلیل واریانس و رگرسیون به منظور توصیف متغیرها و همچنین سنجش تفاوت‌ها و روابط استفاده شد.

۳. یافته‌ها

۳-۱. توصیف جمعیت شناختی

براساس نتایج، شرکت‌کنندگان در محدوده سنی ۱۹ تا ۴۹ سال با میانگین سنی $34/03 \pm 7/25$ قرار داشتند. بیشتر شرکت‌کنندگان زن بودند (۸۰ درصد). ۶۵/۶ درصد شرکت‌کنندگان متأهل، ۷/۴ درصد با تحصیلات ابتدایی، ۴۸/۱ درصد دارای تحصیلات دبیرستان، ۳۰/۹ درصد تحصیلات دانشگاهی و ۱۳/۶ درصد دارای تحصیلات تکمیلی بودند. تفاوت معنی‌داری در سن و تحصیلات و جنس بین گروه بیماران در کل و گروه کنترل وجود نداشت.

۳-۲. شاخص‌های توصیفی

در بیماران، میانگین مدت بیماری برحسب ماه برای سه گروه بیماران تازه تشخیص داده‌شده، مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده و مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه به ترتیب $30/44 \pm 35/27$ ، $46/43 \pm 50/36$ و $117/27 \pm 57/72$ بود. میانگین ناتوانی فیزیکی براساس مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده برای این سه گروه بیمار به ترتیب $0/87 \pm 0/83$ ، $1 \pm 0/64$ و $4/98 \pm 0/89$ بود. در جدول ۱ میانگین و انحراف استاندارد مقادیر فاکتورهای ایمنولوژیک به تفکیک در سه گروه بیماران و گروه کنترل ملاحظه می‌شود.

1. Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis
2. Benedict et al.
3. California Verbal Learning Test, Second Edition (CVLT-II)
4. Brief Visuospatial Memory Test (BVMT-R)
5. Symbol Digit Modalities Test (SDMT)
6. Controlled Oral Word Association Test (COWAT)
7. Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS)
8. Eshaghi et al.

جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد، مقادیر فاکتورهای ایمونولوژیک به تفکیک گروه

فاکتورهای ایمونولوژیک	Control		ND		SPMS		RRMS	
	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}
IFN- γ	۱۵/۴۵	۸۷/۲۶	۵۴/۲۵	۱۱۳/۱۴	۹۲/۵۰	۱۶۵/۶۶	۴۴/۴۱	۱۱۹/۷۰
BDNF	۲/۱۶	۲/۲۳	۱	۱/۲۳	۱/۶۰	۱/۵۰	۲/۰۹	۲/۵۲
IL-6	۱/۱۶	۲۰/۰۸	۱/۴۶	۲۰/۱۰	۲/۴۲	۲۱/۳۰	۱/۴۲	۲۰/۲۹
TNF- α	۱/۵۱	۱۴/۷۳	۱/۹۹	۱۵/۷۶	۵/۲۸	۱۶/۳۰	۲/۸۵	۱۶/۰۸
IL-17	۰/۷۱	۵/۲۰	۱/۴۸	۶/۰۰	۱/۹۳	۶/۵۵	۱/۶۲	۶/۶۵

\bar{x} = میانگین، SD = انحراف استاندارد؛ اینترفرون گاما (IFN- γ)، مانند عامل نورون‌زایی مشتق شده از مغز (BDNF)، اینترلوکین ۶ (IL-6)، عامل نکروزکننده تومور آلفا (TNF- α) و اینترلوکین ۱۷ (IL-17)؛ RRMS (بیماران مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده)؛ SPMS (بیماران مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه)؛ ND (بیماران تازه تشخیص داده شده)، Control (گروه کنترل).

مطابق جدول ۱، گروه مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده و مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه در سایتوکین‌ها میانگین بیشتری از سایر گروه‌ها داشته‌اند.

۳-۳. بررسی مفروضه‌های آزمون‌های پارامتریک

در تحلیل آماری تحلیل واریانس^۱، قبل از انجام تحلیل‌های اصلی، برای بررسی مفروضه طبیعی بودن توزیع، از آزمون کولموگوروف-اسمیرنوف^۲ و به منظور بررسی فرضیه یکسانی واریانس، از آزمون لوین^۳ استفاده شد. با اینکه مفروضه‌های یکسانی واریانس و در مواردی طبیعی بودن توزیع نقض شده بود، با در نظر گرفتن مجموع شرایط مقرر شد که به جای معادل‌های ناپارامتریک، از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه برای مقایسه گروه‌ها از نظر مؤلفه‌های شناختی و عوامل ایمونولوژیک استفاده شود. آزمون تحلیل واریانس به نقض مفروضه‌ها مقاوم است و به طور خاص چندان تحت تأثیر نقض مفروضه طبیعی بودن توزیع قرار نمی‌گیرد (هویت و کرامر^۴، ۲۰۱۱). از سوی دیگر، آزمون تحلیل واریانس در مقایسه با معادل‌های ناپارامتریک خود، از توان آماری بیشتری برخوردار است و امکان مقایسه‌های چندگانه را فراهم می‌کند. برای مقایسه‌های چندگانه نیز از آزمون‌های تعقیبی که به نقض مفروضه یکسانی واریانس حساسیت ندارند، استفاده شد. با توجه به اینکه پنج فاکتور ایمونولوژیک سنجش شده بود، در مجموع پنج تحلیل انجام گرفت که نتایج آن‌ها در جدول ۲ قابل مشاهده است.

۳-۴. آزمون فرضیه‌ها در ارتباط با مقایسه گروه‌های بیمار

به منظور مقایسه بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس (شامل بیماران مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده، مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه و تازه تشخیص داده شده) و گروه کنترل از نظر فاکتورهای ایمونولوژیک و بررسی معنی‌داری تفاوت بین آن‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه استفاده شد.

جدول ۲. نتایج تحلیل واریانس یک‌راهه برای مقایسه بین گروه‌ها از نظر فاکتورهای ایمونولوژیک

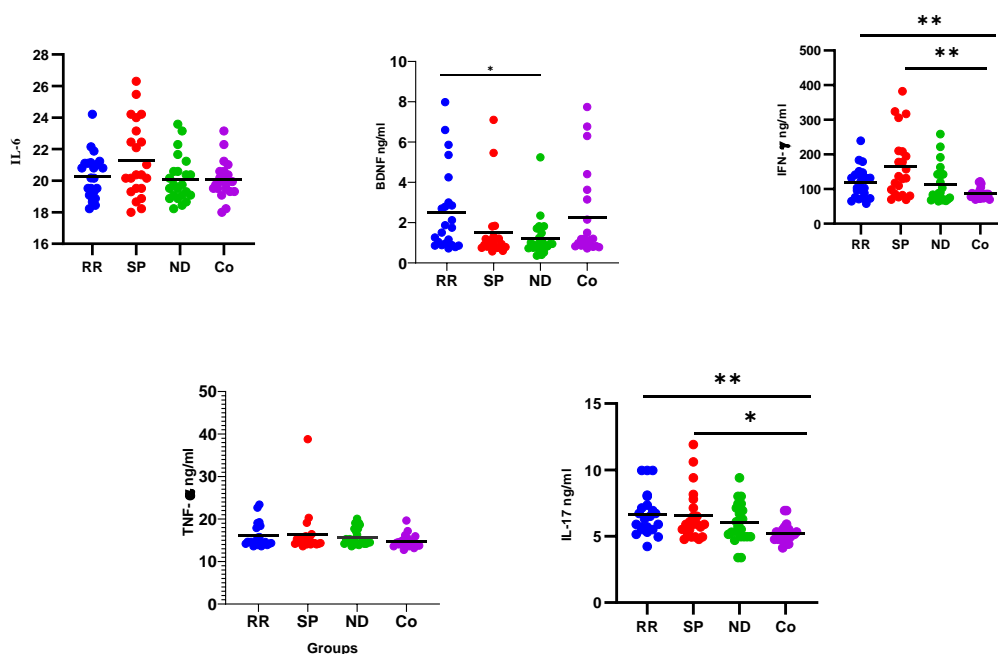
متغیر وابسته	منبع واریانس	SS	Df	MS	F	P
IFN- γ	بین گروهی	۷۰۳۶۵/۵۰۰	۳	۲۳۴۵۵/۱۶۷	۶/۸۸۸	۰/۰۰۰۱
	خطا	۲۹۲۸۲۹/۴۰۰	۸۶	۳۴۰۴/۹۹۳		
	کل	۳۶۳۱۹۴/۹۰۰	۸۹			
BDNF	بین گروهی	۲۵/۳۴۵	۳	۸/۴۴۸	۲/۶۸۰	۰/۰۵
	خطا	۲۷۱/۰۹۶	۸۶	۳/۱۵۲		
	کل	۲۹۶/۴۴۲	۸۹			

1. Analysis of Variance (ANOVA)
2. Kolmogorov-Smirnov test (K-S test)
3. Levene's Test
4. Howitt & Cramer

متغیر وابسته	منبع واریانس	SS	Df	MS	F	P
IL-6	بین گروهی	۲۲/۵۶۴	۳	۷/۵۲۱	۲/۶۷	۰/۰۶
	خطا	۲۴۱/۹۲۶	۸۶	۲/۸۱۳		
	کل	۲۶۴/۴۹۰	۸۹			
TNF- α	بین گروهی	۳۱/۹۷۶	۳	۱۰/۶۵۹	۱/۰۱۸	۰/۳۹
	خطا	۹۰۰/۳۶۳	۸۶	۱۰/۴۶۹		
	کل	۹۳۲/۳۳۹	۸۹			
IL-17	بین گروهی	۲۹/۲۸۷	۳	۹/۷۶۲	۴/۳۱	۰/۰۰۷
	خطا	۱۹۴/۷۳۲	۸۶	۲/۲۶۴		
	کل	۲۲۴/۰۱۸	۸۹			

SS = مجموع مجزورات، DF = درجه آزادی، MS = میانگین مربعات، F = مقدار اف و P = سطح معناداری

مطابق جدول ۲، بین گروه‌ها از نظر میانگین مقادیر عوامل ایمنولوژیک اینترفرون گاما، عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز و اینترلوکین ۱۷ تفاوت معنی‌داری وجود دارد. برای بررسی این مطلب که تفاوت‌های مشاهده‌شده بین کدام گروه‌ها معنی‌دار است، هر چهار گروه با استفاده از آزمون تعقیبی گیمز-هاول^۱ (که به نقض مفروضه یکسانی واریانس مقاوم بود) با یکدیگر مقایسه شدند. شکل ۱ نتایج آزمون تعقیبی را به صورت نمودار نقطه‌ای نشان می‌دهد.



شکل ۱. نتایج آزمون تعقیبی گیمز-هاول به منظور مقایسه چندگانه بین گروه‌ها از نظر فاکتورهای ایمنولوژیک (خط تیره ترسیم‌شده روی پراکندگی نقاط نشانگر میانگین گروه مربوطه است). RR (بیماران مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده)؛ SP (بیماران مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه)؛ ND (بیماران تازه تشخیص داده‌شده)؛ CO (گروه کنترل).

* معنی‌داری در سطح ۰/۰۵

** معنی‌داری در سطح ۰/۰۱

نتایج آزمون تعقیبی برای مقایسه چندگانه بین گروه‌ها از نظر میانگین مقادیر عامل اینترفرون گاما تفاوت میان گروه مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده و گروه کنترل (M.D=۴۴/۳۲؛ S.E=۹/۸۳؛ P=۰/۰۱)، گروه مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه و گروه کنترل (M.D=۷۸/۴۰؛ S.E=۱۹/۹۹؛ P=۰/۰۴) را نشان داد. در حقیقت، مقدار عامل اینترفرون گاما در گروه کنترل

به‌طور معنی‌داری کمتر از دو گروه بیماران (مولتیپل اسکلروزیس پیش‌روندهٔ ثانویه و مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده) است. بین گروه‌های بیماران، از نظر مقدار عامل اینترفرون گاما تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. مقایسهٔ بین گروهی از نظر عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز نیز مؤید تفاوت معنی‌داری میان گروه مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده و گروه بیمار تازه تشخیص داده‌شده بود ($M.D=1/30$; $S.E.=0/48$; $P=0/05$) و میانگین گروه بیماران تازه تشخیص داده‌شده کمتر بود. باین‌حال بین سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری از نظر مقدار عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز وجود نداشت. درخصوص مقادیر عامل اینترلوکین ۱۷ تفاوت معنی‌داری بین گروه مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده و گروه کنترل ($S.E.=0/37$; $P=0/002$)؛ $M.D=1/45$ و گروه مولتیپل اسکلروزیس پیش‌روندهٔ ثانویه با گروه کنترل ($S.E.=0/44$; $P=0/03$) مشاهده شد و دو گروه بیماران (مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده و مولتیپل اسکلروزیس پیش‌روندهٔ ثانویه) در مقایسه با گروه کنترل میانگین بالاتری داشتند. باین‌حال بین گروه‌های بیماران از نظر اینترلوکین ۱۷ تفاوت معنی‌داری وجود ندارد.

به‌منظور بررسی کارکردهای شناختی و مقایسهٔ تفاوت بین گروه بیماران و گروه کنترل از میانگین و انحراف استاندارد و نیز از تحلیل واریانس یک‌راهه استفاده شد. جدول ۳ میانگین و انحراف استاندارد کارکردهای شناختی را به تفکیک گروه نشان می‌دهد.

جدول ۳. میانگین و انحراف استاندارد، کارکردهای شناختی به تفکیک گروه

Control	ND		SPMS		RRMS		کارکردهای شناختی	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD		
۴/۳۹	۵۹/۸۲	۴/۹۶	۵۴/۵۲	۱۰/۲۵	۵۰/۶۴	۱۰/۹۷	۵۱/۸۳	حافظه و یادگیری کلامی
۲/۷۱	۳۰/۲۷	۵/۵۳	۲۵/۶۵	۸/۲۳	۱۸/۹۵	۵/۵۴	۲۴	حافظهٔ فضایی-دیداری و توانایی جهت‌یابی
۸/۵۵	۳۷/۷۷	۱۰/۸۲	۳۴	۱۱/۳۰	۲۶/۲۷	۱۰/۰۷	۲۹/۳۹	سیالی کلامی
۷/۵۹	۴۹/۷۷	۱۰/۵۶	۴۵/۱۷	۱۰/۲۹	۳۰/۹۱	۱۲/۳۷	۴۰	سرعت پردازش اطلاعات
۱۰/۳۳	۵۱/۱۴	۱۱/۴۹	۳۷/۸۳	۱۲/۸۶	۲۹/۰۹	۱۷/۴۰	۳۶	عملکردهای اجرایی

\bar{x} = میانگین، SD = انحراف استاندارد

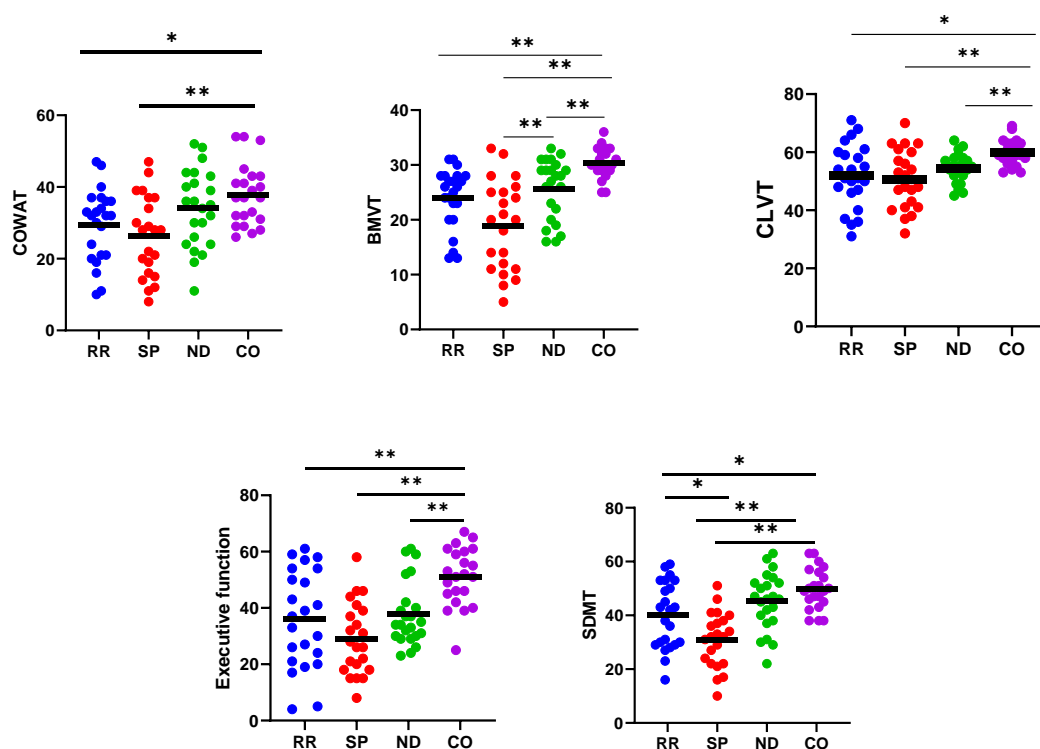
همان‌گونه که در جدول ۳ ملاحظه می‌شود، گروه‌های مختلف بیماران در مقایسه با گروه کنترل از نظر کارکردهای شناختی میانگین پایین‌تری دارند. جدول ۴ نتایج تحلیل واریانس یک‌راهه برای مقایسهٔ بین گروه‌ها را از نظر کارکردهای شناختی نشان می‌دهد.

جدول ۴. تحلیل واریانس یک‌راهه برای مقایسهٔ بین گروه‌ها از نظر کارکردهای شناختی

متغیر وابسته	منبع واریانس	SS	Df	MS	F	P
حافظه و یادگیری کلامی	بین گروهی	۱۱۰۵/۷۵	۳	۳۶۸/۵۸	۵/۴۷	۰/۰۰۲
	خطا	۵۷۹۹/۴۱	۸۶	۶۷/۴۳		
	کل	۶۹۰۵/۱۶	۸۹			
حافظهٔ فضایی-دیداری و توانایی جهت‌یابی	بین گروهی	۱۴۴۱/۵۲	۳	۴۸۰/۵۱	۱۴/۱۴	۰/۰۰۰۱
	خطا	۲۹۲۲/۵۴	۸۶	۳۳/۹۸		
	کل	۴۳۶۴/۰۶	۸۹			
سیالی کلامی	بین گروهی	۱۷۰۱/۴۲	۳	۵۶۷/۱۴	۵/۴۱	۰/۰۰۲
	خطا	۹۰۱۹/۷۱	۸۶	۱۰۴/۸۸		
	کل	۱۰۷۲۱/۱۲	۸۹			
سرعت پردازش اطلاعات	بین گروهی	۴۳۳۵/۵۰	۳	۱۴۴۵/۱۷	۱۳/۴۳	۰/۰۰۰۱
	خطا	۹۲۵۴/۹۹	۸۶	۱۰۷/۶۲		
	کل	۱۳۵۹۰/۴۹	۸۹			
عملکردهای اجرایی	بین گروهی	۵۶۱۴/۷۴	۳	۱۸۷۱/۵۸	۱۰/۵۳	۰/۰۰۰۱
	خطا	۱۵۲۸۱/۷۱	۸۶	۱۷۷/۶۹		
	کل	۲۰۸۹۶/۴۶	۸۹			

SS = مجموع مجزورات، DF = درجهٔ آزادی، MS = میانگین مربعات، F = مقدار اف و P = سطح معناداری

یافته‌های پژوهش، در ارتباط با تفاوت‌های بین‌گروهی از نظر کارکردهای شناختی مؤید آن بود که بین گروه‌های بیمار و کنترل از نظر کارکردهای شناختی تفاوت معنی‌داری وجود دارد. در ادامه هر چهار گروه با استفاده از آزمون تعقیبی گیمز-هاول با یکدیگر مقایسه شدند. شکل ۲ نتایج آزمون تعقیبی را به صورت نمودار نقطه‌ای نشان می‌دهد.



شکل ۲. نتایج آزمون تعقیبی گیمز-هاول به منظور مقایسه چندگانه بین گروه‌ها از نظر کارکردهای شناختی (شایان ذکر است خط تیره ترسیم‌شده روی پراکندگی نقاط نشانگر میانگین گروه است). COWAT (سیالی کلامی)؛ BVMT-R (حافظه فضایی مختصر-تجدیدنظرشده)؛ CVLT-11 (آزمون یادگیری کلامی کالیفرنیا)؛ Executive Function (عملکردهای اجرایی)؛ SDMT (جایگزینی نماد-ارقام)

* معنی‌داری در سطح ۰/۰۵

** معنی‌داری در سطح ۰/۰۱

گروه کنترل در کلیه شاخص‌های کارکردهای شناختی میانگین بالاتری نسبت به گروه‌های بیماران کسب کرد و تفاوت آن با گروه بیماران معنادار بود. یافته‌های آزمون تعقیبی برای مقایسه بین گروه‌های بیمار نیز مؤید آن بود که در مؤلفه حافظه دیداری-فضایی و توانایی جهت‌یابی، گروه بیماران تازه تشخیص داده‌شده میانگین بیشتری از گروه مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه داشته است ($M.D=6/70$; $S.E=2/10$; $P=0/02$). از نظر سیالی کلامی تفاوتی بین گروه‌های بیمار مشاهده نشد، ولی سرعت پردازش اطلاعات گروه مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه میانگین کمتری از گروه‌های مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده ($M.D=9/09$; $S.E=3/38$; $P=0/05$) و بیمار تازه تشخیص داده‌شده ($M.D=14/26$; $S.E=3/11$; $P=0/01$) داشت و سرانجام بررسی عملکردهای اجرایی بین گروه‌های بیمار تفاوت معنی‌داری نشان نداد.

۳-۵. بررسی رابطه بین عوامل ایمونولوژیک و پیش‌بینی کارکردهای شناختی

به منظور بررسی ارتباط عوامل ایمونولوژیک و کارکردهای شناختی، در مرحله اول از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. نتایج نشان داد بین چهار عامل اینترفرون گاما، اینترلوکین ۶، عامل نکروزکننده تومور آلفا و اینترلوکین ۱۷ و پنج کارکرد شناختی در سه گروه بیمار و کنترل همبستگی معنی‌داری وجود ندارد. اما عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز تنها در گروه مولتیپل

اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده با دو کارکرد شناختی حافظه دیداری-فضایی و توانایی جهت‌یابی ($r=0/45$; $P=0/03$) و عملکرد اجرایی ($r=0/68$; $P=0/001$) و در گروه مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه با یک کارکرد شناختی حافظه دیداری-فضایی و توانایی جهت‌یابی ($r=0/43$; $P=0/046$) رابطه معنادار مثبت داشت. به منظور بررسی دقیق‌تر روابط، از روش رگرسیون با ورود هم‌زمان استفاده شد. در استفاده از روش رگرسیون چندگانه با ورود هم‌زمان، قبل از انجام تحلیل‌ها از رعایت مفروضه‌های زیربنایی رگرسیون چندگانه اطمینان حاصل شد. خطی بودن رابطه با نمودار هم‌پراکنش بین متغیرهای پیش‌بین و ملاک بررسی شد. نتایج این بررسی‌ها نشانگر آن بود که شواهدی مبنی بر وجود روابط غیرخطی بین متغیرهای پیش‌بین و ملاک وجود ندارد. از آنجا که حجم نمونه به‌ویژه در زیرگروه‌ها نسبتاً کم بود، در گزارش نتایج رگرسیونی به‌جای ضریب تعیین (R^2)^۱ که نشانگر درصد واریانس تبیین شده است، از ضریب تعیین تعدیل‌شده^۲ (R^{2A}) استفاده شد که در محاسبه درصد واریانس تبیین‌شده حجم نمونه و تعداد متغیرها را لحاظ می‌کند و مقدار واریانس تبیین‌شده را با در نظر گرفتن دو عامل ذکر شده تعدیل می‌سازد.

براساس نتایج، عوامل ایمونولوژیک در گروه کنترل پیش‌بین‌های معنی‌داری برای هیچ‌کدام از مؤلفه‌های کارکردهای شناختی نبودند، ولی در گروه بیماران، برخی از عوامل به‌ویژه عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز پیش‌بین معنی‌داری در برخی از کارکردهای شناختی به‌ویژه عملکرد اجرایی بودند. جدول ۵ نتایج تحلیل رگرسیون برای پیش‌بینی کارکردهای شناختی را براساس فاکتورهای ایمونولوژیک در گروه بیماران مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده، مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه و بیماران تازه تشخیص داده‌شده نشان می‌دهد.

جدول ۵. رگرسیون با ورود هم‌زمان برای پیش‌بینی کارکردهای شناختی براساس عوامل ایمونولوژیک

کارکردهای شناختی	گروه	متغیرهای پیش‌بین	B	β	R	R ^{2A}	T	P
حافظه دیداری-فضایی	RRMS	IFN-γ	-0/01	-0/06			-0/27	0/79
		BDNF	1/23	-0/46			2/19	0/04
		IL-6	-0/85	-0/22	0/54	0/08	-0/89	0/39
		TNF-α	0/15	-0/08			0/32	0/76
		IL-17	0/85	0/25			1/13	0/28
عملکرد اجرایی	RRMS	IFN-γ	0/03	0/08			0/44	0/66
		BDNF	5/37	0/65			3/80	0/001
		IL-6	-3/89	-0/32	0/74	0/41	-1/62	0/12
		TNF-α	0/58	-0/10			0/49	0/63
		IL-17	1/66	0/15			0/88	0/39
سرعت پردازش اطلاعات	SPMS	IFN-γ	0/03	0/30			1/06	0/31
		BDNF	-0/38	-0/06			-0/20	0/84
		IL-6	0/32	0/07	0/56	0/10	0/34	0/74
		TNF-α	-1/31	-0/67			-2/16	0/05
		IL-17	1/82	0/34			1/16	0/26
عملکرد اجرایی	ND	IFN-γ	-0/14	-0/64			-2/41	0/03
		BDNF	7/18	0/63			2/43	0/03
		IL-6	-2/32	-0/29	0/57	0/13	-1/33	0/20
		TNF-α	1/59	0/27			1/15	0/26
		IL-17	-1/11	-0/14			-0/60	0/56

B=ضریب غیراستاندارد، β=ضریب استاندارد، R=مقدار آر مدل، R^{2A}=درصد واریانس تعدیل‌شده، T=مقدار تی و P=سطح معناداری

یافته‌ها نشان داد در گروه مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده، عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز پیش‌بین مثبت و معنی‌داری برای حافظه دیداری-فضایی و توانایی جهت‌یابی هستند و ۸ درصد از واریانس متغیر ملاک به‌وسیله آن تبیین می‌شود.

1. Coefficient of Determination
2. Adjusted Coefficient of Determination-R2 Adjusted

به عبارت دیگر با افزایش این عامل ایمونولوژیک، عملکرد حافظه دیداری-فضایی و توانایی جهت‌یابی افزایش می‌یابد. بررسی یافته‌ها همچنین مشخص کرد در گروه مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده، عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز پیش‌بین مثبت و معنی‌داری برای عملکرد اجرایی است و ۴۱ درصد از واریانس متغیر ملاک را تبیین می‌کند. در گروه مولتیپل اسکلروزیس پیش‌روندهٔ ثانویه، عامل نکروزکنندهٔ تومور آلفا پیش‌بین منفی و معنی‌داری برای سرعت پردازش اطلاعات است و ۱۰ درصد از واریانس متغیر ملاک را تبیین می‌کند. به عبارت دیگر با افزایش این عامل، سرعت پردازش اطلاعات در این گروه بیمار کاهش می‌یابد. همچنین بررسی یافته‌ها نشان داد در گروه بیماران تازه تشخیص داده‌شده عامل اینترفرون گاما پیش‌بین منفی و معنی‌داری برای عملکرد اجرایی است و عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز پیش‌بین مثبت و معنی‌داری برای عملکرد اجرایی است و در مجموع ۱۳ درصد از واریانس متغیر ملاک را تبیین می‌کند. به عبارت دیگر با افزایش عامل ایمونولوژیک اینترفرون گاما، عملکرد در کارکردهای اجرایی کاهش می‌یابد و با افزایش عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز، نمرهٔ عملکرد اجرایی افزایش پیدا می‌کند.

۴. بحث و نتیجه‌گیری

این پژوهش به دنبال شناسایی نقش تعدادی از عوامل ایمونولوژیک مؤثر بر عملکردهای شناختی بیماران بود. در همین راستا، میزان تعادل برخی عوامل ایمونولوژیک شامل اینترفرون گاما، عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز، اینترلوکین ۶، عامل نکروزکنندهٔ تومور آلفا و اینترلوکین ۱۷ در خون بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس در دو گروه شایع این بیماری (مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده و مولتیپل اسکلروزیس پیش‌روندهٔ ثانویه) و یک گروه از بیمارانی که هنوز درمان را شروع نکرده بودند و نیز گروهی از افراد سالم اندازه‌گیری شد. در این پژوهش نقش این عوامل بر پنج کارکرد شناختی از طریق پنج خرده‌آزمون از مجموعه آزمون‌های ارزیابی کارکرد شناختی بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس بررسی و در چهار گروه سنجش شد. یافته‌های پژوهش در ارتباط با تفاوت‌های بین گروهی از نظر سطح سرمی عوامل ایمونولوژیک مؤید وجود تفاوت بین گروه‌های بیمار و گروه کنترل در برخی از عوامل ایمونولوژیک است. از نظر عامل اینترفرون گاما میانگین بیماران مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده و مولتیپل اسکلروزیس پیش‌روندهٔ ثانویه به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل است، ولی این تفاوت میان بیماران تازه تشخیص داده‌شده و گروه کنترل مشاهده نمی‌شود. همسو با نتایج فوق، پیرویان (۱۳۹۴) نیز در بررسی خود دریافت سطح سرمی سایتوکین‌هایی مانند اینترفرون گاما در بیماران مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده بالاتر است. در مطالعهٔ کالور و همکاران^۱ (۲۰۱۳) روی بیماران مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده نیز این تفاوت در میزان اینترفرون گاما با گروه کنترل مشاهده شد. به‌طور کلی، اینترفرون گاما در بیماری‌زایی مولتیپل اسکلروزیس و مدل حیوانی آن، آنسفالومیلیت خودایمنی تجربی^۲ نقش دارد. نقش سایتوکین اینترفرون گامای مشتق‌شده از $Th1$ ^۳ در بیماری‌زایی این بیماری و شواهد بالینی از جمله کارآزمایی‌های بالینی نشان می‌دهد بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس که تحت درمان با اینترفرون گامای نوترکیب^۴ قرار گرفته‌اند، دچار تشدید التهاب شده‌اند (سوسا و همکاران^۵، ۲۰۱۵).

میانگین عامل اینترلوکین ۱۷ در بیماران مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده و مولتیپل اسکلروزیس پیش‌روندهٔ ثانویه به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل است، ولی این تفاوت میان بیماران تازه تشخیص داده‌شده و کنترل مشاهده نمی‌شود. در حقیقت، تفاوت اصلی بین گروه مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده و کنترل و نیز گروه مولتیپل اسکلروزیس پیش‌روندهٔ ثانویه با گروه کنترل مشاهده می‌شود و دو گروه بیماران (مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده و مولتیپل اسکلروزیس پیش‌روندهٔ ثانویه) در مقایسه با گروه کنترل میانگین بالاتری دارند. درخصوص سطح سرمی اینترلوکین ۱۷، بابالو و همکاران

1. Kallaur et al.

2. Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE)

۳. Th1 cells؛ نوعی از نفوسیت‌های T هستند که در پاسخ‌های ایمنی ضدویروسی و باکتریایی نقش دارند و به تولید سایتوکین‌هایی مانند اینترفرون گاما کمک می‌کنند.

4. Recombinant Interferon Gamma

5. Sosa et al.

(۲۰۱۳) و اشتاری و همکاران^۱ (۲۰۱۹) نیز سطح سرمی اینترلوکین ۱۷ در میان بیماران مولتیپل اسکلروزیس را بالاتر از گروه کنترل گزارش داده‌اند. نتایج این بخش از تحقیق همچنین با مطالعه هاشمی‌نیا و همکاران^۲ (۲۰۱۵) در خصوص عدم تفاوت میان بیماران تازه تشخیص داده‌شده و گروه کنترل از نظر متغیرهای مذکور همخوانی دارد. در بررسی آن‌ها تفاوتی میان بیماران تازه تشخیص داده‌شده و گروه کنترل در مقادیر عامل اینترلوکین ۱۷ مشاهده نمی‌شود. به نظر می‌رسد پیشرفت بیماری موجب تفاوت بین بیماران و گروه کنترل در سطوح سرمی اینترلوکین ۱۷ می‌شود و به همین خاطر ارتباطی قوی بین اینترلوکین ۱۷ و بیماری مولتیپل اسکلروزیس مشاهده شده است (کریستنسن و همکاران^۳، ۲۰۱۳)، از جمله اینکه افزایش سلول‌های Th17^۴ در خون و مایع مغزی-نخاعی^۵ برخی از بیماران مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده، به‌ویژه در طول دوره حاد گزارش شده است (بابالو و همکاران^۶، ۲۰۱۰). به‌طور کلی می‌توان گفت اینترلوکین ۱۷ نقش مهمی در التهاب عصبی ناشی از مولتیپل اسکلروزیس دارد (رستمی و سیریک^۷، ۲۰۱۳). این سلول‌ها توانایی ایجاد اختلال در سد خونی مغز و دسترسی به دستگاه اعصاب مرکزی را دارند. علاوه‌براین، اینترلوکین ۱۷، فعالیت سلول‌های T را افزایش می‌دهد که می‌تواند التهاب اندوتلیال^۸ را با تقویت اندوتلیوم^۹ برای آزادسازی واسطه‌های پیش التهابی^{۱۰} از جمله اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶، عامل نکروزکننده تومور آلفا و کموکین‌ها^{۱۱} ایجاد کند (ناکی و همکاران^{۱۲}، ۲۰۰۳). همچنین اینترلوکین ۱۷ موجب التهاب بافت موضعی با آزادسازی القایی سایتوکین‌های پیش‌التهابی و نوتروفیل‌ها^{۱۳} می‌شود که تولید سایتوکین را تحریک می‌کنند (کولز و لیندن^{۱۴}، ۲۰۰۴). علاوه‌براین، شواهدی وجود دارد که حاکی از کاهش قابل توجه تعداد سلول‌های Th17 و اینترلوکین ۱۷ پس از درمان با متیل پردنیزولون به روش پالس^{۱۵} در بیماران است (لیو و همکاران^{۱۶}، ۲۰۰۹).

درخصوص عامل نورون‌زایی مشتق شده از مغز تفاوتی بین گروه کنترل و مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده و مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه مشاهده نشد. نتایج درمورد تفاوت یا عدم تفاوت میزان عامل نورون‌زایی مشتق شده از مغز در میان بیماران و گروه کنترل متناقض است. در برخی از مطالعات، میزان عامل نورون‌زایی مشتق شده از مغز در گروه کنترل بالاتر از بیماران است و در برخی از تحقیقات تفاوتی مشاهده نشده است. نایگلین و همکاران (۲۰۲۰) تفاوت معنی‌داری در میزان عامل نورون‌زایی مشتق شده از مغز در بین بیماران و گروه کنترل مشاهده کردند. البته در بررسی آن‌ها با وجود استفاده از گروه‌های نسبتاً بزرگ، تفاوت به‌دست آمده اندک بود. نتایج آن‌ها نشان داد در مقایسه با گروه کنترل، میانگین سطوح عامل نورون‌زایی مشتق شده از مغز در بیماران مولتیپل اسکلروزیس به میزان ۸ درصد کمتر است و نیز سطح عامل نورون‌زایی مشتق شده از مغز در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه کمتر از مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده است. فروتا و همکاران^{۱۷} (۲۰۰۹) نیز تفاوت مشابهی را گزارش داده‌اند، ولی مطابق یافته‌های آن‌ها، عامل نورون‌زایی مشتق شده از مغز بعد از مرحله عود بسیار افزایش می‌یابد و این امر بیانگر دخالت عامل نورون‌زایی مشتق شده از مغز در بیماری زایی مولتیپل اسکلروزیس است و نقش نوروتروفین را در طول بهبود ضایعات التهابی دمی‌لینه کننده حاد نشان می‌دهد. متناقض با این یافته‌ها،

1. Ashtari et al.

2. Hasheminia et al

3. Christensen et al.

۴. Th17 cells؛ نوعی از نفوسیت‌های T که در پاسخ‌های ایمنی و التهاب نقش دارند و به‌ویژه در بیماری‌های خودایمنی و التهابی مؤثر هستند.

5. Cerebrospinal Fluid (CSF)

6. Babaloo et al.

7. Rostami & Ciric

8. endothelial inflammation

9. endothelium

10. Pro-inflammatory mediators

11. Chemokines

12. Nakae et al.

13. Neutrophils

14. Kolls & Lindén

15. Intravenous pulse methylprednisolone (IVMP)

16. Liu et al.

17. Frota et al.

یوشیمورا و همکاران^۱ (۲۰۱۰) دریافتند در بیماران مولتیپل اسکلروزیس، سطوح سرمی عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز بسیار بالاتر از افراد سالم است. البته بیماران با سطح عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز بالا نسبت به آن‌هایی که سطح عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز پایینی داشتند، جوان‌تر بودند و دفعات عود کمتری داشتند. این محققان نتیجه گرفتند که سطح عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز بالا با بیماری خفیف اولیه در بیماران جوان مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس مرتبط است. همچنین یوشیمورا و همکاران (۲۰۱۰) گزارش داده‌اند که داروهای اینترفرون بتا^۲ تولید عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز را در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی^۳ تقویت می‌کند. به نظر می‌رسد تناقض در نتایج می‌تواند ناشی از نسبت بیماران جوان‌تر، پیشینه قومی، جمعیت‌های متفاوت و نوع دارو باشد.

نکته قابل توجه در بررسی حاضر این بود که گروه بیماران تازه تشخیص داده‌شده میانگین عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز پایین‌تری در مقایسه با گروه مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده دارند و این تفاوت معنی‌دار است. در بررسی جانبی داده‌های پژوهش حاضر، میزان عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز بیماران مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه پایین‌تر از مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده و گروه کنترل بود. گرچه تفاوت معنادار نیست، ولی بیانگر این است که احتمالاً در نمونه‌های بزرگ‌تر این تفاوت بیشتر خود را نشان دهد. به نظر می‌رسد در پلاک‌های مولتیپل اسکلروزیس مزمن، نوروتروفین‌های درون‌زا کم هستند و این ممکن است یکی از عوامل تخریب آکسونی مداوم^۴ در مرحله پیش‌رونده مزمن باشد (بیارتمار و تراپ^۵، ۲۰۰۱). مطابق یافته‌های آسیب‌شناسی عصبی، تولید عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز توسط سلول‌های ایمنی در بیماران مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده در مقایسه با مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده بالاتر است که نشان می‌دهد پیشرفت مولتیپل اسکلروزیس ممکن است به دلیل نقص عملکردهای محافظت عصبی و ترمیم عصبی تحت آسیب مزمن باشد (آزولای، اورشانسکی و کارنی^۶، ۲۰۰۸). نکته جالب دیگر در بررسی جانبی در پژوهش حاضر این است که میزان عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز بیماران مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه بالاتر از بیماران تازه تشخیص داده شده است. هرچند این تفاوت معنی‌دار نیست، می‌تواند بیانگر نقش مصرف دارو در افزایش میزان عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز باشد. بررسی‌ها نشان می‌دهد مصرف داروها در سطوح سرمی عوامل ایمونولوژیک به‌خصوص عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز تأثیر دارد. اثرات مفید داروهای مانند لاکینیمود^۷ با افزایش تولید عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز مرتبط است (تون و همکاران^۸، ۲۰۱۲). همچنین سطوح عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز در بیماران مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده تحت درمان با گلاتیرامر استات^۹ مشابه گروه کنترل افزایش یافته و در مقایسه با بیماران تحت درمان اینترفرون بتا نیز این افزایش را نشان داده است. این داده‌ها حاکی از اثر محافظت‌کننده عصبی عامل نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز بر سیستم ایمنی بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس است (آزولای و همکاران^{۱۰}، ۲۰۰۵). در رابطه با عامل ایمونولوژیک اینترلوکین ۶ و عامل نکروزکننده تومور آلفا بین گروه‌های بیمار و گروه کنترل تفاوت معنی‌دار وجود ندارد. اشتزی و همکاران (۲۰۱۹) نیز تفاوت معناداری در میزان عامل اینترلوکین ۶ بین بیماران و گروه کنترل مشاهده نکردند. این با نتایج برخی از پژوهش‌ها از جمله مارتینز و همکاران (۲۰۱۱) و پیروی (۱۳۹۴) متفاوت است که در آن سطح سرمی اینترلوکین ۶ و عامل نکروزکننده تومور آلفا در بیماران بالاتر بود.

در ارتباط با تفاوت‌های بین‌گروهی از نظر کارکردهای شناختی نتایج حاکی از آن است که بین گروه‌های بیمار و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد. گروه کنترل در کلیه شاخص‌های کارکردهای شناختی میانگین بالاتری نسبت به گروه‌های بیماران دارند. مطالعات مختلفی حیطه‌های خاصی از کارکردهای شناختی را بررسی کرده‌اند؛ برای مثال، دی جوزپه و همکاران (۲۰۱۸)

1. Yoshimura et al.
2. Interferon β
3. Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs)
4. Chronic Axonal Degeneration
5. Bjartmar & Trapp
6. Azoulay, Urshansky, & Karni
7. Laquinimod
8. Thöne et al.
9. Glatiramer Acetate
10. Azoulay et al.

تفاوت سرعت پردازش اطلاعات را بین گروه‌های بیماران و گروه کنترل مشاهده کرده‌اند. آماتو و همکاران^۱ (۲۰۰۱) تفاوت در کارکردهای شناختی در حوزه حافظه کلامی، استدلال انتزاعی و فرایندهای زبانی میان بیماران مولتیپل اسکلروزیس و گروه کنترل را نشان دادند. دیکر و همکاران^۲ (۲۰۱۶)، در بررسی خود دریافتند حتی کسانی که در مراحل اولیه بیماری هستند، نسبت به گروه کنترل در حافظه کلامی، حافظه و یادگیری دیداری-فضایی و سیالی کلامی عملکرد ضعیف‌تری داشته‌اند. در بررسی هیسین و همکاران^۳ (۲۰۱۰) روی بیماران مولتیپل اسکلروزیس دارای اختلال شناختی، حوزه‌های آسیب‌دیده غالب عبارت بودند از: توجه (۵۰ درصد غیرطبیعی) و سرعت پردازش اطلاعات (۳۵ درصد) و پس از آن حافظه کلامی (۳۰ درصد) و عملکرد اجرایی (۲۵ درصد). پیرخانی^۴ (۲۰۱۸) نیز این تفاوت را در حافظه کاری، توجه و تمرکز و درک دیداری-فضایی مشاهده کرد. علاوه بر این در پژوهش حاضر، مقایسه بین گروه‌های بیمار نیز نشان داد در مؤلفه حافظه دیداری-فضایی و توانایی جهت‌یابی، گروه مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه در مقایسه با گروه مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده و بیماران تازه تشخیص داده شده میانگین پایین‌تری دارد. همچنین سرعت پردازش اطلاعات در گروه مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه میانگین پایین‌تری نسبت به گروه‌های مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده و بیماران تازه تشخیص داده شده دارد. به‌طور کلی نتایج بسیاری از پژوهش‌ها حاکی از آن است که مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه سبب اختلال شناختی شدیدتری نسبت به مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده می‌شود که احتمالاً به دلیل آتروفی شدید ماده خاکستری قشر مغز است (والمر و همکاران^۵، ۲۰۱۶). به‌طور کلی این یافته‌ها تأیید می‌کند که حتی بیماران تازه تشخیص داده شده در مقایسه با گروه کنترل سالم درجاتی از اختلال شناختی را تجربه می‌کنند که نشان می‌دهد اختلال شناختی می‌تواند در اوایل بیماری نیز رخ دهد. همچنین براساس نتایج، بیماران مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه حداقل در دو تست شناختی نسبت به دیگر بیماران مولتیپل اسکلروزیس عملکرد ضعیفی دارند. بسیاری از مطالعات عملکرد عصب-روان شناختی ضعیف‌تری را در بیماران مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه نسبت به بیماران مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده گزارش کرده‌اند. این یافته‌ها حاکی از آن است که هرچه ناتوانی در مراحل پیشرفته‌تر مولتیپل اسکلروزیس بیشتر باشد، اختلال شناختی نیز بیشتر خواهد بود که تأییدی است بر این فرضیه که لوب‌های پیشانی، حتی در مراحل اولیه بیماری، به دلیل ارتباطات فراوان با نواحی دیگر قشری و زیر قشری مغز، بسیار حساس هستند؛ به‌طوری که آسیب وارد شده به آن‌ها سبب اختلالات نسبتاً وسیعی در بخش‌های مختلف مغز می‌شود (میگلیوره و همکاران، ۲۰۱۷).

در پژوهش حاضر، ارتباط بین عوامل ایمونولوژیک و کارکردهای شناختی در پنج حیطة شناختی بررسی شد. از میان این عوامل، نورون‌زایی مشتق شده از مغز نقش مهمی در برخی کارکردهای شناختی به‌خصوص عملکرد اجرایی نشان داد و پیش‌بین مهمی در حافظه دیداری-فضایی و توانایی جهت‌یابی و عملکرد اجرایی در بین بیماران از نوع عودکننده-بهبودیابنده و همچنین در عملکرد اجرایی در بیماران تازه تشخیص داده شده بود. مشابه این یافته در پژوهش‌ها روی حیوانات و هم انسان مشاهده شده و شواهدی مبتنی بر رابطه عامل نورون‌زایی مشتق شده از مغز و کارکردهای شناختی (برای مثال کوون و کالینز^۶، ۲۰۱۴) به‌ویژه در توانایی عملکردهای اجرایی (گاجوسکی و همکاران^۷، ۲۰۱۱) را نشان داده شده است. به نظر می‌رسد عامل نورون‌زایی مشتق شده از مغز نقش مهمی در فرایندهای شناختی ایفا می‌کند و بر پیشرفت و حرکت ساختارهای مغز تأثیر می‌گذارد. عمدتاً در هیپوکامپ و قشر جلوی مغز، با تعدیل انتقال عصبی سیناپسی، انعطاف‌پذیری و تکثیر نورون‌ها را از طریق تنظیم فرایندهای مهاجرت عصبی مانند تمایز، تداوم، اصلاح عصبی و جایگزینی ساختارهای سیناپسی تغییر می‌دهد. ترشح عامل نورون‌زایی مشتق شده از مغز بر افزایش درون‌داده‌ای دوپامینرژیک^۸،

1. Amato et al.
2. Diker et al.
3. Heesen et al.
4. Pirkhaefi
5. Vollmer et al.
6. Koven & Collins
7. Gajewski et al.
8. Dopaminergic

سروتونرژیک^۱، کولینرژیک^۲ و گابا ارژیک^۳ تأثیر می‌گذارد. به علاوه، عامل نورون‌زایی مشتق شده از مغز سبب واکنش‌های سریع پس‌سیناپسی در کانال‌های یونی و گیرنده‌های گلوتاماتی از نوع گیرنده‌های ان-متیل-دی-آسپارات^۴ می‌شود. همچنین عامل نورون‌زایی مشتق شده از مغز به عنوان یک جزء حیاتی در عملکرد طبیعی مغز یکی از نوروتروفین‌هایی است که به توسعه، حفظ عملکرد و سلول‌های عصبی سالم کمک می‌کند (سیلاکارما و سودوی^۵، ۲۰۱۹).

عامل نکروزکننده تومور آلفا و اینترفرون گاما نیز از عوامل ایمونولوژیکی بودند که در کارکردهای شناختی بیماران مولتیپل اسکلروزیس نقش داشتند. عامل نکروزکننده تومور آلفا پیش‌بینی‌کننده منفی سرعت پردازش اطلاعات در گروه بیماران مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه و اینترفرون گاما پیش‌بینی‌کننده منفی عملکرد اجرایی در بیماران تازه تشخیص داده شده بود. بدین معنا که هرچه میزان عامل نکروزکننده تومور آلفا بیشتر باشد، سرعت پردازش اطلاعات در بیماران مولتیپل اسکلروزیس پیش‌رونده ثانویه کمتر است و نیز هرچه اینترفرون گاما بیشتر باشد، بر عملکرد بیماران تازه تشخیص داده شده اثر منفی بیشتری دارد. مطالعات پیشین نشان می‌دهد بیماران مولتیپل اسکلروزیس از سرعت پردازش اطلاعات رنج می‌برند؛ به خصوص اگر در مراحل پیشرفته‌تر بیماری باشند. براساس نتایج، به نظر می‌رسد عامل نکروزکننده تومور آلفا این نقص را به خوبی آشکار می‌کند. نتایج تحقیقات پیشین (راسی مرزآبادی و همکاران، ۲۰۲۰) در بیماری آلزایمر نقش عامل نکروزکننده تومور آلفا را در کارکردهای شناختی نشان داده است. بدین معنا که سطح سرمی این عامل رابطه‌ای منفی با کارکرد شناختی در این نوع بیماران دارد. به طور کلی نتایج نشان داد اختلال در تنظیم برخی عوامل ایمونولوژیکی می‌تواند نقش احتمالی آن‌ها را در تخریب عصبی و مکانیسم استفاده از سایتوکین‌ها و نوروتروفین‌ها در مدیریت و درمان بیماری مولتیپل اسکلروزیس روشن کند. نقص در کارکردهای شناختی بیماران در مقایسه با گروه کنترل سالم حتی در مراحل اولیه و نیز ضعف بیشتر در مراحل پیش‌رونده و مزمن بیماری بیانگر نقش تخریبی این بیماری در عملکرد ذهنی این بیماران دارد. سطح سرمی عامل نورون‌زایی مشتق شده از مغز با عملکرد آزمون‌های عصب-روان‌شناختی و همچنین سطوح سرمی عوامل ایمونولوژیکی اینترفرون گاما و عامل نکروزکننده تومور آلفا می‌تواند شاخص زیستی مناسبی برای پیش‌بینی کارکردهای شناختی در بیماران مولتیپل اسکلروزیس باشد. در تحقیق حاضر دسترسی به نمونه‌های بزرگ‌تر برای محقق میسر نبود؛ بنابراین توصیه می‌شود تحقیقات آینده در مقیاس‌های وسیع‌تری انجام شوند. انتخاب نمونه از یک مرکز درمانی از محدودیت‌های دیگر این پژوهش بود. اجرای پژوهش در دوره شیوع کووید-۱۹ امکان استفاده از مراکز مختلف را محدود کرد و موجب طولانی‌شدن زمان نمونه‌گیری به مدت یک سال شد. در مطالعه حاضر مقایسه گروه‌های بیمار به روش مقطعی انجام شد که به نظر می‌رسد با توجه به ماهیت بیماری مولتیپل اسکلروزیس نیازمند مطالعات طولی این بیماران در ایران است.

۵. ملاحظات اخلاقی

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه اصفهان با شماره IR.UI.REC.1399.097 تأیید و تصویب شده است. بدین وسیله اعلام می‌کنیم که این مقاله کار مستقل و شخصی است. تمامی منابع و کمک‌هایی که استفاده شده، به درستی ذکر شده‌اند. تمامی متون چه به صورت نقل قول مستقیم و چه به صورت بازنویسی شده، درون‌متنی ارجاع داده شده‌اند. جزئیات کامل منابع در فهرست منابع آمده است. این کار به هیچ مرجع دیگری برای بررسی ارائه نشده است.

۶. سپاسگزاری و حمایت مالی

نویسندگان از تمامی افرادی که در انجام این پژوهش کمک کرده‌اند، از جمله بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس برای مشارکتشان در این تحقیق، تشکر می‌کنند. این پژوهش هیچ‌گونه حمایت مالی‌ای دریافت نکرده است.

1. Serotonergic
2. Cholinergic
3. GABAergic
4. N-Methyl-D-Aspartate receptors (NMDA)
5. Silakarma & Sudewi

۷. تعارض منافع

در این مقاله هیچ‌گونه تعارض منافی وجود ندارد.

منابع

پیرویان، ف. (۱۳۹۴). بررسی مقایسه‌ای پروفایل سایتوکاین‌ها در افراد طبیعی و بیماران اسکروز منتشر در استان فارس. رساله دکتری فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز.

References

- Amato, M. P., Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: A reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology*, 58(10), 1602-1606. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.10.1602>
- Ashtari, F., Madanian, R., Shaygannejad, V., Zarkesh, S. H., & Ghadimi, K. (2019). Serum levels of IL-6 and IL-17 in multiple sclerosis, neuromyelitis optica patients and healthy subjects. *International Journal of Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology*, 11(6), 267-273. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc6971496/>
- Azoulay, D., Urshansky, N., & Karni, A. (2008). Low and dysregulated BDNF secretion from immune cells of MS patients is related to reduced neuroprotection. *Journal of Neuroimmunology*, 195(1-2), 186-193. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.01.010>
- Azoulay, D., Vachapova, V., Shihman, B., Miler, A., & Karni, A. (2005). Lower brain-derived neurotrophic factor in serum of relapsing remitting MS: reversal by glatiramer acetate. *Journal of Neuroimmunology*, 167(1-2), 215-218. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.07.001>
- Babaloo, Z., Babaie, F., Farhoodi, M., Aliparasti, M., Baradaran, B., Almasi, S., & Hoseini, A. (2010). Interleukin-17A and interleukin-17F mRNA expressions in peripheral blood mononuclear cells of patients with multiple sclerosis. *Iranian Journal of Immunology*, 7(4), 202-209. https://iji.sums.ac.ir/article_17059.html
- Babaloo, Z., Khajir Yeganeh, R., Farhoodi, M., Baradaran, B., Bonyadi, M., & Aghebati, L. (2013). Increased IL-17A but decreased IL-27 serum levels in patients with multiple sclerosis. *Iranian Journal of Immunology*, 10(1), 47-54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23502338/>
- Benedict, R. H. (2005). Effects of using same-versus alternate-form memory tests during short-interval repeated assessments in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(6), 727-736. <https://doi.org/10.1017/S1355617705050782>
- Benedict, R. H., Fischer, J. S., Archibald, C. J., Arnett, P. A., Beatty, W. W., Bobholz, J., ... & Munschauer, F. (2002). Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(3), 381-397. <https://doi.org/10.1076/clin.16.3.381.13859>
- Bjartmar, C., & Trapp, B. D. (2001). Axonal and neuronal degeneration in multiple sclerosis: mechanisms and functional consequences. *Current Opinion in Neurology*, 14(3), 271-278. <https://doi.org/10.1097/00019052-200106000-00003>
- Carotenuto, A., Costabile, T., Moccia, M., Falco, F., Scala, M. R., Russo, C. V., ... & Morra, V. B. (2019). Olfactory function and cognition in relapsing–remitting and secondary-progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 27, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.09.024>

- Christensen, J. R., Börnsen, L., Ratzler, R., Piehl, F., Khademi, M., Olsson, T., ... & Sellebjerg, F. (2013). Systemic inflammation in progressive multiple sclerosis involves follicular T-helper, Th17- and activated B-cells and correlates with progression. *PLoS One*, 8(3), e57820. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057820>
- DiGiuseppe, G., Blair, M., & Morrow, S. A. (2018). Prevalence of cognitive impairment in newly diagnosed relapsing-remitting multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 20(4), 153-157. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2017-029>
- Diker, S., Has, A. C., Kurne, A., Göçmen, R., Oğuz, K. K., & Karabudak, R. (2016). The association of cognitive impairment with gray matter atrophy and cortical lesion load in clinically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 10, 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.08.008>
- Eshaghi, A., Riyahi-Alam, S., Roostaei, T., Haeri, G., Aghsaei, A., Aidi, M. R., ... & Sahraian, M. A. (2012). Validity and reliability of a Persian translation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS). *Clinical Neuropsychology*, 26, 975-984. <https://doi.org/10.1080/13854046.2012.694912>
- Farrokhi, M., Etemadifar, M., Jafary Alavi, M. S., Zarkesh-Esfahani, S. H., Behjati, M., Rezaei, A., & Amani-Beni, A. (2015). TNF-alpha production by peripheral blood monocytes in multiple sclerosis patients and healthy controls. *Immunological Investigations*, 44(6), 590-601. <https://doi.org/10.3109/08820139.2015.1059851>
- Fitzner, B., Hecker, M., & Zettl, U. K. (2015). Molecular biomarkers in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Autoimmunity Reviews*, 14(10), 903-913. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.06.001>
- Frota, E. R. C., Rodrigues, D. H., Donadi, E. A., Brum, D. G., Maciel, D. R. K., & Teixeira, A. L. (2009). Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) after multiple sclerosis relapse. *Neuroscience Letters*, 460(2), 130-132. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.05.057>
- Gajewski, P. D., Hengstler, J. G., Golka, K., Falkenstein, M., & Beste, C. (2011). The Met-allele of the BDNF Val66Met polymorphism enhances task switching in elderly. *Neurobiology of Aging*, 32(12), 2327e7-2327e19. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.010>
- Hasheminia, S. J., Tolouei, S., Zarkesh, E. S. H., Shaygannejad, V., Shirzad, H., Torabi, R., & Hashem, Z. C. M. (2015). Cytokine gene expression in newly diagnosed multiple sclerosis patients. *Iran Journal Allergy Asthma Immunology*, 14(2), 208-216. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25780887/>
- Heesen, C., Schulz, K. H., Fiehler, J., Von der Mark, U., Otte, C., Jung, R., ... & Gold, S. M. (2010). Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(7), 1148-1155. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.05.006>
- Howitt, D., & Cramer, D. (2011). *Introduction to SPSS Statistics in Psychology: For version 19 and earlier* (5th Ed.). Prentice Hall.
- Johnen, A., Landmeyer, N. C., Bürkner, P. C., Wiendl, H., Meuth, S. G., & Holling, H. (2017). Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis –A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 83, 568-578. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.005>
- Kallaur, A. P., Oliveira, S. R., Simão, A. N. C., de Almeida, E. R. D., Morimoto, H. K., Lopes, J., ... & Reiche, E. M. V. (2013). Cytokine profile in relapsing-remitting multiple sclerosis patients and the association between progression and activity of the disease. *Molecular Medicine Reports*, 7(3), 1010-1020. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1256>

- Kolls, J. K., & Lindén, A. (2004). Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, 21(4), 467-476. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.08.018>
- Koven, N. S., & Collins, L. R. (2014). Urinary brain-derived neurotrophic factor as a biomarker of executive functioning. *Neuropsychobiology*, 69(4), 227-234. <https://doi.org/10.1159/000362242>
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1452. <https://doi.org/10.1212/WNL.33.11.1444>
- Larocca, N. G., & King, M. (2016). *Managing Cognitive Problems in MS*, National MS Society. <https://ncrgea.com/wp-content/uploads/2024/04/Brochure-Managing-Cognitive-Problems.pdf>
- Liu, M., Hu, X., Wang, Y., Peng, F., Yang, Y., Chen, X., Lu, Z., & Zheng, X. (2009). Effect of high-dose methylprednisolone treatment on Th17 cells in patients with multiple sclerosis in relapse. *Acta Neurologica Scandinavica*, 120(4), 235-241. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01158.x>
- Martins, T. B., Rose, J. W., Jaskowski, T. D., Wilson, A. R., Husebye, D., Seraj, H. S., & Hill, H. R. (2011). Analysis of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine serum concentrations in patients with multiple sclerosis by using a multiplexed immunoassay. *American Journal of Clinical Pathology*, 136(5), 696-704. <https://doi.org/10.1309/AJCP7UBK8IBVMVNR>
- Migliore, S., Ghazaryan, A., Simonelli, I., Pasqualetti, P., Squitieri, F., Curcio, G., ... & Vernieri, F. (2017). Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients with very mild clinical disability. *Behavioral Neurology*, 2017, 7404289. <https://doi.org/10.1155/2017/7404289>
- Naegelin, Y., Saeuberli, K., Schaedelin, S., Dingsdale, H., Magon, S., Baranzini, S., ... & Barde, Y. A. (2020). Levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 7(11), 2251-2261. <https://doi.org/10.1002/acn3.51215>
- Nakae, S., Saijo, S., Horai, R., Sudo, K., Mori, S., & Iwakura, Y. (2003). IL-17 production from activated T cells is required for the spontaneous development of destructive arthritis in mice deficient in IL-1 receptor antagonist. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(10), 5986-5990. <https://doi.org/10.1073/pnas.1035999100>
- Oraby, M. I., El Masry, H. A., Abd El Shafy, S. S., & Galil, E. M. A. (2021). Serum level of brain-derived neurotrophic factor in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a potential biomarker for disease activity. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 57(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s41983-021-00296-2>
- Pirkhaefi, A. (2018). Evaluation of Cognitive Abilities of Different Groups of Sclerosis Patients and Its Comparison with Healthy People. *Journal of Practice in Clinical Psychology*, 6(2), 111-118. <http://dx.doi.org/10.29252/nirp.jpcp.6.2.111>
- Prokopova, B., Hlavacova, N., Vlcek, M., Penesova, A., Grunnerova, L., Garafova, A., ... & Jezova, D. (2016). Early cognitive impairment along with decreased stress-induced BDNF in male and female patients with newly diagnosed multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 302, 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.11.007>
- Rasi Marzabadi, L., Sadigh-Eteghad, S., & Talebi, M. (2021). Circulating inflammatory cytokine levels correlates with cognitive impairment. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, 12(1), 66-71. <https://doi.org/10.1111/cen3.12613>
- Rostami, A., & Ciric, B. (2013). Role of Th17 cells in the pathogenesis of CNS inflammatory demyelination. *Journal of the Neurological Sciences*, 333(1-2), 76-87. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.03.002>
- Segal, B. M. (2019). Multiple sclerosis, In Robert R. Rich, Thomas A. Fleisher, William T. Shearer, Harry W. Schroeder, Jr., Anthony J. Frew, & Cornelia M. Weyand (Eds), *Clinical Immunology (Fifth Edition): Principles and Practice* (pp. 891-902), Fifth Edition, Elsevier Inc.

- Şen, M., Akbayır, E., Mercan, Ö., Arsoy, E., Gencer, M., Yılmaz, V., ... & Türkoğlu, R. (2021). Cytokine-chemokine and cognitive profile of multiple sclerosis patients with predominant optic nerve and spinal cord involvement. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 44(3), 411-417. <https://doi.org/10.1080/10790268.2019.1666238>
- Serre-Miranda, C., Roque, S., Santos, N. C., Portugal-Nunes, C., Costa, P., Palha, J. A., ... & Correia-Neves, M. (2015). Effector memory CD4+ T cells are associated with cognitive performance in a senior population. *Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2(1), e54. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000054>
- Silakarma, D., & Sudewi, A. A. R. (2019). The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in cognitive functions. *Bali Medical Journal*, 8(2), 427- 434. Link
- Sosa, R. A., Murphey, C., Robinson, R. R., & Forsthuber, T. G. (2015). IFN- γ ameliorates autoimmune encephalomyelitis by limiting myelin lipid peroxidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(36), E5038-E5047. <https://doi.org/10.1073/pnas.1505955112>
- Sundgren, M. (2016). Cognitive function and neurophysiological correlates in relapsing-remitting multiple sclerosis. *PhD Dissertation, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden*. <https://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/45030>
- Tauil, C. B., da Rocha Lima, A. D., Ferrari, B. B., da Silva, V. A., Moraes, A. S., da Silva, F. M., ... & dos Santos-Neto, L. L. (2020). Depression and anxiety in patients with multiple sclerosis treated with interferon-beta or fingolimod: Role of indoleamine 2, 3-dioxygenase and pro-inflammatory cytokines. *Brain, Behavior, & Immunity Health*, 9, 100162. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100162>
- Thomas, A. J., Hamilton, C. A., Donaghy, P. C., Martin-Ruiz, C., Morris, C. M., Barnett, N., ... & O'Brien, J. T. (2020). Prospective longitudinal evaluation of cytokines in mild cognitive impairment due to AD and Lewy body disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 35(10), 1250-1259. <https://doi.org/10.1002/gps.5365>
- Thöne, J., Ellrichmann, G., Seubert, S., Peruga, I., Lee, D. H., Conrad, R., ... & Gold, R. (2012). Modulation of autoimmune demyelination by laquinimod via induction of brain-derived neurotrophic factor. *The American Journal of Pathology*, 180(1), 267-274. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.09.037>
- Vollmer, T., Huynh, L., Kelley, C., Galebach, P., Signorovitch, J., DiBernardo, A., & Sasane, R., (2016). Relationship between brain volume loss and cognitive outcomes among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review. *Neurological Sciences*, 37(2), 165-179. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2400-1>
- Yoshimura, S., Ochi, H., Isobe, N., Matsushita, T., Motomura, K., Matsuoka, T., Minohara, M., & Kira, J. I. (2010). Altered production of brain-derived neurotrophic factor by peripheral blood immune cells in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 16(10), 1178-1188. <https://doi.org/10.1177/1352458510375706>