

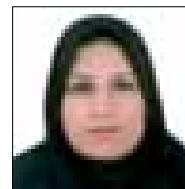
# مروری بر فعالیت بیماری مولتیپل اسکلروزیس قبل از بارداری، دوران بارداری و پس از زایمان

• مهسا گلاهدوز

کارشناسی علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

[mahsa.ko73@yahoo.com](mailto:mahsa.ko73@yahoo.com)



## چکیده

مولتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری اتوایمن و التهابی سیستم عصبی مرکزی می‌باشد. در این بیماری غلاف میلین اطراف آکسون‌ها در اثر حمله سیستم ایمنی تخریب می‌شود و براساس شدت و مکان آسیب‌ها بیمار دچار اختلالات و ناتوانی‌های مختلفی خواهد شد. بیشتر افرادی که به بیماری MS مبتلا می‌شوند زنان در سنین باروری هستند. این زنان بیمار ممکن است طی دوران بیماری خود سطوح مختلفی از اختلالات نظیر بد عملکردی جنسی، چرخه قاعدگی نامنظم، اختلالات هورمونی و حتی ناباروری را تجربه کنند. در واقع در بیماری MS در اثر شکست گزینش تیموسی یک نوع عدم تعادل در پاسخ‌های سیستم ایمنی رخ می‌دهد که با غلبه بیش از حد ایمنی سلولار و ایجاد التهابات در اثر فعالیت سلول‌های اتوری اکتیو همراه می‌باشد. از طرفی در بدن فردی که باردار می‌شود تغییراتی رخ می‌دهد که ایمنی سلولار سرکوب شده و ایمنی هومورال غالب می‌شود. پس منطقی به نظر می‌رسد که بیماران مبتلا به اتو ایمنی‌های ناشی از ایمنی سلولار نظیر MS در دوران بارداری با بهبود نسبی بیماری روبه‌رو باشند. مطالعه حاضر مروری بر تحقیقات و پژوهش‌های صورت گرفته در جهت بررسی عوارض بیماری MS بر سطوح هورمونی، چرخه قاعدگی و بارورشدن یا ناباروری و همچنین مروری بر فعالیت بیماری در دوران بارداری و پس از بارداری می‌باشد.

**روش کار:** این مطالعه مروری با استفاده از جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی نظیر SID، Pub med، google scholar و Magiran و نیز منابع کتابخانه‌ای با کلید واژه‌های اتوایمنی، اختلالات هورمونی، بارداری (pregnancy)، چرخه قاعدگی و

مولتیپل اسکلروزیس (MS) صورت گرفته است. حدود ۳۴ مقاله بدست آمد که ۳۰ مقاله دارای متن کامل بودند و سال‌های انتشار هم از ۱۹۹۴ تا ۲۰۱۷ بود.

**کلید واژه‌ها:** اتوایمنی، اختلالات هورمونی، بارداری (pregnancy)، چرخه قاعدگی و مولتیپل اسکلروزیس (MS)

## مقدمه

بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری اتوایمن، التهابی، مزمن و ناتوان کننده سیستم عصبی مرکزی (CNS) است که حدود ۲٫۵ میلیون نفر را در سراسر جهان درگیر کرده است. نسبت ابتلا به این بیماری در زنان در مقایسه با مردان ۳ به ۱ است و ۸۰٪ از بیماران در سنین ۲۰ تا ۴۵ سالگی هستند. بنابراین می‌توان گفت اکثریت افراد مبتلا به MS، زنان در سنین باروری هستند. در بیماری MS غلاف میلین اطراف نورون‌ها دچار تخریب و آسیب (lesion) می‌شود. به همین دلیل این بیماران سطوح مختلفی از ناتوانی‌ها را تجربه می‌کنند و علائم نورولوژیکی مختلفی را از خود بروز می‌دهند برای مثال کاهش حساسیت، بی حسی، مورمورشدن، خستگی، اختلال حرکتی، اختلال در بلع، اختلال در تکلم، اختلالات روده‌ای و مثانه‌ای، ضعف عضلانی، اسپاسم عضلانی، درد حاد و مزمن، مشکلات دیداری و عدم تعادل (۱ و ۲۳) ۵ و ۱۲ و ۱۱ و ۵ و ۱). تشخیص بیماری براساس یافته‌های بالینی، تست‌های تشخیصی نظیر MRI و آزمایش CSF صورت می‌گیرد. بر اساس روند بیماری، نورولوژیست‌ها بیماری MS را به ۴ دسته طبقه بندی می‌کنند:

۱. MS عود یابنده - فروکش کننده (relapsing-remitting MS): این فرم رایج‌ترین نوع MS است که حدود ۸۵٪ از بیماران

را درگیر کرده است. این بیماران دوره‌های ناگهانی سرکوب یا عود بیماری را تجربه می‌کنند.

۲. **MS پیشرونده اولیه (primary progressive MS):** ۱۰٪ از بیماران به این فرم از بیماری مبتلا می‌شوند که از آغاز بیماری به تدریج علائم به سمت تشدید شدن پیش می‌رود. در این‌ها دوره‌های عود یا سرکوب دیده نمی‌شود.

۳. **MS پیشرونده ثانویه (secondary progressive MS):** بیماران مبتلا به نوع عود یابنده - فروکش کننده ممکن است در ادامه به این شکل از MS مبتلا شوند.

۴. **MS برگشت پذیر (progressive relapsing MS):** کمتر از ۵٪ بیماران دارای این نوع از بیماری هستند (۱۰).

همانطور که گفته شد اکثریت افراد مبتلا به MS زنان در سنین باروری هستند. این زنان بیمار ممکن است طی دوران بیماری خود عوارض مختلفی نظیر بد عملکردی جنسی، دوره‌های قاعدگی نامنظم، مشکلات هورمونی، ناتوانی در باروری را تجربه کنند (۴). در ضمن نگرانی‌هایی هم در مورد دوران بارداری نظیر درمان و عوارض آن بر جنین، مشکلات رشدی جنین، زایمان زودرس وجود دارد. بنابراین هدف از مطالعه حاضر مروری بر مطالعات انجام شده در زمینه فعالیت بیماری MS در طول دوران بارداری و پس از بارداری و نیز اثرات این بیماری بر مادر و جنین می‌باشد.

## علت شناسی و پاتوژنز بیماری

مطالعات زیادی برای شناخت علت دقیق MS صورت گرفته است ولی گفته می‌شود علت اصلی بروز این بیماری هنوز ناشناخته است در حالی که برخی مطالعات ترکیبی از عوامل محیطی و ژنتیکی را عامل ایجاد این بیماری می‌دانند. در حقیقت می‌توان گفت که بیماری MS نوعی بیماری خودایمن دستگانه عصبی مرکزی (CNS) است که طی آن اجزای سیستم ایمنی به غلاف میلین آکسون‌ها حمله کرده و باعث ایجاد آسیب (lesion) می‌شوند. در ایجاد بیماری هر دو سیستم ایمنی ذاتی و آدپتیو مسئول هستند. اختلالاتی که در سیستم ایمنی رخ می‌دهد منجر به بروز این بیماری می‌شود و عوامل درگیر در پاتوژنز شامل موارد زیر هستند:

۱. سلول‌های  $CD_4^+$  T به عنوان عوامل اصلی درگیر در پاتوژنز بیماری شناخته شده‌اند. در گذشته  $TH_1$  را که تولید

کننده  $IFN-\gamma$  است به عنوان تنها  $CD_4^+$  T دخیل در بیماری به حساب می‌آوردند اما اخیراً متوجه حضور سایتوکاین‌هایی نظیر ایترولوکین ۱۷ و ایترولوکین ۲۲ در خون و مایع مغزی نخاعی (CSF) شده‌اند که باعث ایجاد عوارض التهابی می‌شود و بدین صورت مشخص شده که  $TH_{17}$  هم در پاتوژنز MS نقش دارد. این سلول‌های T پاتوژنیک که در اثر شکست گزینش تیموسی وارد خون شده‌اند به طور اختصاصی آنتی ژن‌های خودی میلین نظیر پروتئین بازی میلین را شناسایی می‌کنند. در افراد سالم نرمال سلول‌های  $T_{reg}$  (های تنظیمی) باعث ایجاد تولرانس و خودایمنی می‌شوند و قادرند سلول‌های T پاتوژنیک را سرکوب کنند تا آنتی ژن خودی را شناسایی نکنند ولی در بیماران مبتلا به MS در حقیقت سلول‌های تنظیمی معیوب هستند و قادر نیستند T پاتوژنیک را سرکوب کنند. البته می‌توان گفت که  $TH_{17}$  نسبت به  $TH_1$  مقاومت بیشتری نسبت به سرکوب شدن در مقابل سلول تنظیمی از خود نشان می‌دهد. ملاتونین قادر است کمی این عدم تعادل را اصلاح کند. همچنین  $TH_{17}$  مقاوم به کورتیکوئیدها می‌باشد (۳۱ و ۲۹ و ۲۷ و ۸).

۲. درون CSF و مناطق آسیب دیده میلین، سلول‌های B و پلاسموسل‌ها هم شناسایی شده‌اند و آنتی بادی علیه پروتئین‌های میلین خصوصاً MOG و MBP تولید می‌کنند. البته این آنتی بادی‌ها خاص بیماری MS نیستند و در بیماری‌های دیگری هم دیده می‌شوند. آنتی بادی‌های تولیدی به آنتی ژن مورد نظر روی سلول هدف (میلین) وصل می‌شود و آن را از طریق مکانیسم‌های مختلف نظیر ADCC، تحریک کمپلمان و تحریک فاگوسیتوز از بین می‌برد (۲۲).

۳. اگرچه سلول‌های  $CD_4^+$  T را به عنوان عاملین اصلی درگیر در پاتوژنز می‌شناسیم اما مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های T  $CD_8^+$  اتوری اکتیو هم در پاتوژنز بیماری دخیل هستند و قادرند سلول هدف را پس از شناسایی با واسطه مکانیسم‌های مختلف نظیر آزادسازی آنزیم، تولید پرفورین و میانکنش Fas-FasL تخریب کنند و با تولید سایتوکاین‌های التهابی نظیر ایترولوکین ۲، فاکتور نکروز دهنده تومور و ایتروفرون گاما باعث ایجاد التهاب شوند و در نهایت با تبدیل شدن به سلول‌های خطرناک باعث تداوم این عوارض می‌گردند. در خون بیماران MS سطوح افزایش یافته  $CD_8^+CCR_7^+/CD_{45}^-RA^-$  T / (خطر مرکزی) دیده می‌شود (۲۴).

## تغییرات هورمونی و اختلالات چرخه قاعدگی در بیماران MS

از جمله مشکلاتی که اغلب زنان دارای MS ممکن است با آن‌ها رو به رو شوند اختلالات هورمونی، مشکلات چرخه قاعدگی و نیز ناتوانی در بارور شدن است. مطالعات نشان داده‌اند که در بیماران مبتلا به MS، میزان باروری خود به خودی کاهش یافته است و همچنین در این بیماران اختلالات جنسی هم دیده می‌شود که هنوز علت دقیق آن مشخص نشده است ولی گفته می‌شود که به احتمال زیاد مربوط به اختلال در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز ناشی از حمله سیستم ایمنی است که ممکن است باعث اختلال در قاعدگی شود و همچنین ناباروری را القا کند. بیماران دارای MS به طور معنی داری دارای سطوح افزایش یافته‌ای از پرولاکتین، تستوسترون آزاد و توتال و سطح کاهش یافته استروئید سولفات (oestrone sulphate) در سرم خود هستند (۳۴). گاهی اوقات درمان‌های مختلف که برای بهبود بیماری صورت می‌گیرد هم ممکن است باعث ایجاد اختلالاتی در غدد درون ریز شود. به طور کلی دلایل احتمالی که برای بی‌نظمی قاعدگی معرفی شده‌اند شامل موارد زیر هستند:

- ۱- اختلال در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد.
- ۲- مقاومت هورمونی. ۳- اثرات داروهای خاص و استرس بر محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد.

مطالعات نشان داده‌اند که در بیمارانی که تحت درمان با داروهای اصلاح کننده بیماری قرار گرفته‌اند بی‌نظمی‌های قاعدگی بیشتر بوده است و الگوهای بیشتری از آمنوره یا الیگومنوره را نشان می‌دهند. در این بیماران سطوح افزایش یافته از LH و FSH یافت شده است. مطالعات دیگری هم در گروه بیماران نارسایی زودرس تخمدان (POF) به همراه مقادیر افزایش یافته FSH و LH را نشان دادند. همچنین در سرم برخی بیماران اتوآنتی بادی علیه پپتیدهای غده هیپوفیز یافت شده است (۲۵). همانطور که گفته شد مردان نسبت به زنان دارای شانسی کمتری برای ابتلا به MS هستند. این عدم تعادل جنسی در ابتلا به مولتیپل اسکلروزیس می‌تواند به دلیل سطوح بالاتر آندروژنی در مردان باشد که به طور طبیعی باعث حفاظت از مردان در برابر این بیماری می‌شود. هنوز مکانیسم این نقش حفاظتی به طور کامل شناخته نشده است، اما گفته می‌شود آندروژن‌ها با اتصال به رسپتورهای آندروژنی قادر هستند از ایجاد اتوایمنی جلوگیری کنند بدین

صورت که باعث افزایش بیان آنتی ژن‌های خودی در تیموس می‌شود بنابراین مکانیسم گزینش سلول‌های T با دقت بیشتری صورت می‌گیرد و مانع از خروج سلول‌های T اتوری اکتیو از تیموس می‌شود و در صورتی که سلول T، اتوری اکتیو باشد تحت حذف کلونی قرار می‌گیرد (۲۷ و ۳۴). برخی مطالعات بر تغییرات فصلی فعالیت بیماری MS تاکید دارند. بدین معنی که با تغییر فصول و عوامل محیطی میزان فعالیت و شدت بیماری دچار تغییر می‌شود. تغییرات فصول و حتی تغییر در ساعات شبانه روز با تغییر در سطوح ملاتونین همراه است. افزایش سطح ملاتونین باعث کاهش فعالیت بیماری می‌شود. حتی در مدل حیوانی MS هم درمان با ملاتونین صورت گرفته و بهبود بیماری مشاهده شده است. ملاتونین قادر است تمایز  $TH_{17}$  پاتوژنیک و  $TH_1$  و تولید سایتوکاین‌های التهابی آن‌ها را مهار کند و تولید سلول‌های تنظیمی  $Tr_1$  و اینترلوکین ۱۰ که یک سایتوکاین مهار کننده التهاب است را افزایش می‌دهد و در واقع باعث ایجاد تعادلی در سیستم ایمنی می‌شود. ملاتونین قادر به عبور از سد خونی مغزی است و اثرات آنتی اکسیداتیو، مدولاتوری و ضد التهابی از خود نشان می‌دهد (۳۴ و ۳۳ و ۳۱ و ۲۶ و ۳). پرولاکتین یک هورمون پلی پپتیدی است که عمدتاً از سلول‌های لاکتوتونیک قسمت قدامی هیپوفیز ترشح می‌شود. بررسی‌ها نشان داده‌اند که این هورمون در پیشرفت MS و EAE (مدل تجربی بیماری MS) مؤثر است. در ضمن این هورمون در تولید مثل و شیردهی زنان نقش اساسی دارد (۲۸). بیماران دارای MS معمولاً سطوح کمتری از ویتامین D را دارا هستند که باعث شیوع ناتوانی‌هایی نظیر استئوپنی و استئوپوروز و اختلالات استخوانی در این بیماران می‌شود. البته کاهش سطوح ویتامین D به عنوان عامل خطری برای ابتلا به MS مطرح است. زیرا ویتامین D در تعدیل پاسخ ایمنی، کاهش تکثیر سلول‌های التهابی و کاهش سایتوکاین‌های التهابی مؤثر است و به عبارتی نقش حفاظتی در بیماران MS ایفا می‌کند (۳۲ و ۳۰ و ۲۰). بررسی‌ها نشان داده، هورمون‌های استروئیدی باعث کاهش شدت بیماری و طول عودها و کاهش شمار آسیب‌ها می‌شود و بنابراین به عنوان خط درمانی استفاده می‌شوند (۱۴ و ۷ و ۶ و ۲).

### بارور شدن در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس

تا سال ۱۹۵۰ به زنانی که مبتلا به MS بودند، توصیه می‌شد که از باردار شدن اجتناب کنند زیرا فکر می‌کردند که بارداری

## بررسی دوران حاملگی در بیماران مبتلا

### به مولتیپل اسکروزیس

بارداری یک دوره مهم در زندگی زنان جوان است از طرفی ابتلا به مولتیپل اسکروزیس هم عمدتاً در این افراد رخ می‌دهد. بنابراین مدیریت بیماری در دوران حاملگی بسیار حائز اهمیت است. در ایجاد و حفظ یک بارداری موفق تولرانس و تعدیل سیستم ایمنی بسیار اهمیت دارد. در واقع حاملگی موفق به توانایی سیستم ایمنی مادر برای تحمل کردن موجودی که ۵۰٪ تفاوت ژنتیکی دارد وابسته است. در حقیقت یکی از سازگاری‌هایی که منجر به لانه‌گزینی و توانایی تحمل جنین در مادر می‌شود تغییر پاسخ سیستم ایمنی در مادر است. یعنی پاسخ سیستم ایمنی زن که در حالت عادی و نرمال و به طور غالب مربوط به ایمنی سلولار و  $TH_1$  است، طی دوران حاملگی تغییر کرده و به پاسخ غالب ایمنی هومورال و  $TH_2$  تبدیل می‌شود. بنابراین دور از انتظار نیست که زنانی که مبتلا به بیماری‌های اتو ایمن وابسته به  $TH_1$  هستند نظیر آرتریت روماتوئید و مولتیپل اسکروزیس، در دوران حاملگی دچار بهبودی نسبی شوند (۱۲ و ۶). عوامل خاصی در دوران حاملگی تنظیم کننده سیستم ایمنی هستند برای مثال: پروتئین‌های سرمی خاص، مولکول‌های سیگنالینگ پیش برنده تولرانس، آنتی ژن لکوسیت انسانی  $G (HLA - G)$ ، مولکول‌های کمک تحریکی،  $Fas - L$ ،  $CD_{200}$  و هورمون‌های مختلف (۶).

### ۱- تغییرات هورمونی در دوران بارداری

طی دوران بارداری سطوح هورمونی بدن دچار تغییرات زیادی می‌شوند و هورمون‌های مشتق از جفت یعنی استروژن و پروژسترون افزایش می‌یابند. تحقیقات نشان داده‌اند که این دو هورمون در تعدیل پاسخ ایمنی بسیار مؤثر هستند. استروژن‌ها بر اساس غلظت، تأثیر دوسویه دارند بدین صورت که در غلظت پایین منجر به تحریک ایمنی سلولار می‌شوند (به همین دلیل زنان برای ابتلا به  $MS$  حساس‌تر هستند) و در غلظت بالا باعث مهار ایمنی سلولار و مهار التهاب می‌شوند (به همین دلیل فعالیت بیماری  $MS$  در دوران حاملگی کاهش یافته و در اواخر بارداری بسیار کم می‌شود زیرا طی دوران حاملگی به تدریج غلظت استروژن‌ها افزایش می‌یابد). استروژن‌ها بر روی سلول‌های سیستم ایمنی نظیر  $TCD_4$ ،  $TCD_8$ ، سلول‌های کشنده طبیعی و ماکروفاژها گیرنده دارند و در غلظت بالا مهارشان می‌کنند. (۱۲) براساس مطالعات

ممکن است اثر نامطلوبی بر فعالیت بیماری داشته باشد. اما با مطالعات بیشتر معلوم شد که این مسئله نادر است و بر اساس عقیده عده‌ای از محققان باردار شدن اثرات مطلوبی بر فعالیت بیماری دارد. البته یکسری از محققان هم معتقدند بارداری اثر خاصی بر بیماران ایجاد نمی‌کند. به هر حال زنان و مردانی که مبتلا به  $MS$  هستند به دلیل وضعیت خاص خود برای بارور شدن نیاز دارند که تحت نظارت مشاوران قرار داشته باشند تا قادر باشند مشکلات احتمالی که ممکن است در این مسیر با آن رو به رو شوند را مدیریت کنند. برای بارور شدن یکسری مسائل مطرح می‌شود برای مثال بیماران باید تحت نظارت باشند و این اطمینان به دست بیاید که بیماری  $MS$  هیچ اثر مهمی بر تکامل و رشد جنین نمی‌گذارد و در ضمن، باید خطر ژنتیکی ابتلا به  $MS$  در زاده‌ها بررسی شود و مورد بحث قرار گیرد. با این که  $MS$  یک بیماری ارثی نیست اما خطر ابتلا به این بیماری در زاده‌هایی که والدینشان ژن‌های حساس را دارا هستند، بالاتر می‌باشد. البته این خطر زمانی بیشتر است که هر دو والد بیمار باشند. مسئله دیگری که مهم است میزان توانمندی‌های مادر برای نگهداری و حمل جنین است زیرا بیماری  $MS$  انواع مختلفی دارد که از لحاظ شدت بیماری با هم متفاوتند و برخی اشکال می‌توانند به سرعت باعث کاهش توانایی و ایجاد خستگی در بیمار شوند (۱۶ و ۱۵ و ۱۱). زمانی که بیماری مولتیپل اسکروزیس در فردی تشخیص داده می‌شود بیمار تحت درمان‌های متعددی قرار می‌گیرد نظیر استفاده از داروهای کورتیکواستروئیدی و همچنین استفاده از داروهای تعدیل کننده بیماری. مسئله درمان‌های دارویی هم در دوران بارداری و نیز دوران لقاح بسیار مهم می‌باشد به دلیل اثرات احتمالی تراژوژنیک که بر جنین ممکن است وارد کند. به همین دلیل توصیه می‌شود که بیماران که تحت درمان هستند باید حداقل یک دوره پیشگیری دو ساله را طی کنند و سپس با قطع داروها اقدام به باروری داشته باشند و از آن جایی که دوران بارداری به عنوان یک مدل‌اتور و تعدیل کننده بیماری است و معمولاً فعالیت بیماری در این دوران کاهش می‌یابد بنابراین بهتر است از مصرف دارو در دوران حاملگی جلوگیری شود البته چون فعالیت بیماری در همه بیماران به یک صورت نیست گاهی اوقات پزشک تصمیم می‌گیرد برای بیماری که دچار عود می‌شود دارو تجویز کند (۲۱ و ۱۵ و ۷ و ۶).

بهبودی بیماری MS می‌شوند (۱۸).

#### ۴- غربالگری بیماری در دوران حاملگی

حاملگی در بیماری MS یک عامل کاملاً مصون‌کننده نمی‌باشد و بیماران ممکن است در طول دوران بارداری هم عودهایی را تجربه کنند بنابراین نیاز است پزشک مرتباً بیمار را از لحاظ فعالیت بیماری بررسی کند. تست‌هایی که معمولاً پزشک برای این بیماران استفاده می‌کند شامل MRI و آزمایش‌های CSF است که در کنار یافته‌ها و معاینات بالینی استفاده می‌شود. البته به دلیل نگرانی‌هایی که در طول سه ماهه اول وجود دارد معمولاً بهتر است MRI در این سه ماه استفاده نشود زیرا در تست‌های حیوانی مشخص شده ماده حاجبی که در این فرآیند استفاده می‌شود یعنی gadolinium، تراتوژن است البته ما هنوز از اثر این ماده در انسان اطلاعات کافی نداریم ولی برای جلوگیری از ایجاد ناهنجاری‌های جنینی توصیه به عدم استفاده از این ماده در دوران بارداری شده است. البته پزشک با در نظر گرفتن وضعیت بیمار تصمیم به استفاده از تست‌ها می‌گیرد. نمونه‌گیری از نخاع هم به دلیل آزار رساندن به مادر در طول دوران بارداری توصیه نشده است (۱۲).

#### ۵- مدیریت بیماری و درمان در صورت نیاز

برای جلوگیری از ناهنجاری‌های جنینی، توصیه شده که از درمان‌های دارویی در طول دوران بارداری جلوگیری شود ولی گاهی اوقات شرایطی برای بیمار ایجاد می‌شود که پزشک با در نظر گرفتن مضرات و فواید مجبور به تجویزهای دارویی می‌شود. به طور کلی درمان‌ها شامل استفاده کوتاه مدت از کورتیکواستروئیدها با دوز بالا برای درمان عودهای بالینی و نیز استفاده از داروهای تعدیل‌کننده بیماری می‌باشد. گزارش‌ها نشان داده‌اند مصرف اینترفرون بتا زایمان زودرس، سقط خود به خودی و تولد نوزادان نابالغ که دارای وزن کم و قد کوتاهی هستند را افزایش می‌دهد. همچنین در مورد درمان با mitoxantrone یک مورد Pierre – Robin syndrom مشاهده شده است و در ضمن این دارو تراتوژن است و باعث آمنوره می‌شود. همچنین در مردان مبتلا به MS که teriflunomide مصرف می‌کردند این ماده را در مایع semen شناسایی کرده‌اند. در ضمن این دارو در حیوانات اثرات تراتوژن ایجاد کرده است. در مورد داروی فینگولومید هم توصیه شده که تا از بدن کاملاً دفع نشده بهتر است بارداری صورت نگیرد. گزارش‌ها همچنین نشان داده‌اند

اخیر، فعال شدن دامیناز القایی استروژن‌ها می‌تواند ایمنی هومورال که وابسته به آنتی‌بادی‌ها می‌باشد را تحریک کند و باعث غلبه بر MS شود و در ضمن اتوایمنی‌های ناشی از آنتی‌بادی‌ها را هم می‌تواند شدت ببخشد. واکنش آنتی‌بادی‌ها از نوع  $TH_2$  است. اثرات ضد التهابی آنتی‌بادی‌ها به وسیله مطالعات آزمایشگاهی تأیید شده است. مطالعات نشان داده‌اند که استروژن‌ها ایجاد آنسفالومیلیت اتوایمن تجربی (EAE) را به تأخیر می‌اندازد. در طول دوران حاملگی تولید استروژن‌ها و پروژسترون به تدریج افزایش یافته و در بیماران مبتلا به MS منجر به کاهش مقادیر و تعداد آسیب‌ها (lesion) در بافت میلینه می‌شود به همین دلیل به تدریج با ورود به نیمه دوم حاملگی میزان عودها کمتر می‌شوند و در سه ماهه آخر بارداری بهبودی خیلی خوبی مشاهده می‌شود. در دوران پس از زایمان به دلیل کاهش یافتن سطوح استروژن و پروژسترونی بدن مجدداً فعالیت بیماری به دوران قبل از بارداری بر می‌گردد (۱۲ و ۶).

#### ۲- تغییر در پاسخ‌ها و سلول‌های سیستم ایمنی

وقتی یک فردی باردار می‌شود پاسخ ایمنی هومورال در بدنش غالب می‌شود و التهابات کاهش می‌یابد در نتیجه فعالیت بیماری MS در این دوران سرکوب می‌شود. از جمله سلول‌های کشنده ذاتی که در حالت بیماری MS بیشتر از نوع  $CD_{16}^{high} NK$  و  $CD_{56}^{low}$  و سایتوتوکسیک هستند ولی در طول حاملگی نوع  $CD_{16}^{low} CD_{56}^{high} NK$  که کاهنده التهاب است زیاد می‌شود. در ضمن در دوران بارداری یک نوع سلول کشنده طبیعی دیگر به نام uNK در رحم تولید می‌شود که عاملی برای حفظ تولرانس جنین درون رحم است. در ضمن میزان سلول‌های  $T_{reg}$  هم افزایش می‌یابد و باعث تعدیل پاسخ‌های ایمنی در بدن می‌شود و از عملکردهای T اتوری اکتیو جلوگیری می‌کند. (۹ و ۶)

#### ۳- آگزوزوم‌های سرمی

آگزوزوم‌ها شامل یکسری وزیکول‌های متصل به لیپید هستند که در سرم افراد باردار افزایش می‌یابند. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که این آگزوزوم‌ها باعث مهار فعالیت سلول‌های T و نیز باعث بلوغ پیش‌سازهای الیگودندروسیتی و مهار التهاب می‌شوند. آگزوزوم‌های بارداری مهاجرت الیگو دندروسیت‌ها را به درون آسیب‌های میلین افزایش می‌دهد. آگزوزوم‌های حاصل از موش باردار همچنین میزان شدت و فعالیت EAE را کاهش می‌دهد. پس آگزوزوم‌ها در طول حاملگی باعث تعدیل سیستم ایمنی و

استفاده از داروی Natalizumab سقط جنین را در مطالعات حیوانی افزایش می‌دهد و مصرف آن در سه ماهه سوم بارداری خطر ایجاد بیماری‌های هماتولوژیکی نظیر ترومبوسیتوپنی و آنمی همولیتیک را در جنین افزایش می‌دهد. در ضمن عدم مصرف کورتیکواستروئیدها با دوز بالا در سه ماهه اول بارداری توصیه شده است (۲۱ و ۱۹ و ۱۵ و ۱۱).

#### ۶- توصیه برای مادران باردار

بر اساس مطالعاتی که صورت گرفته زنانی که از مادرانی متولد شده‌اند که در دوران بارداری شیر مصرف نمی‌کردند یا کمتر در معرض نور خورشید بوده‌اند بیشتر به بیماری MS مبتلا شده‌اند. این مسئله نشان می‌دهد که میزان ویتامین D مادر بر روی جنینی که درون رحمش قرار دارد تأثیر می‌گذارد و بالاتر بودن میزان ویتامین D در سرم مادر حامله به عنوان یک عامل تعیین کننده در سلامت مادر و فرزندش برای جلوگیری از ابتلا به MS مؤثر می‌باشد (۲۰ و ۱۳).

#### زایمان

زمانی که بیماری حامله می‌شود براساس معیارهای مورد سنجش مامایی پزشک تشخیص می‌دهد که زایمان واژینال بهتر است یا سزارین و در این تصمیم وضعیت مادر و میزان ناتوانی‌های او مؤثر می‌باشد. اختلالات مثنه‌ای و روده‌ای و نیز میزان خستگی با افزایش دوران حاملگی معمولاً افزایش می‌یابد. اگر قرار باشد زایمان با کمک جراحی صورت بگیرد انجام بیهوشی اپیدورال مشکل خاصی را نشان ندهد است. نگرانی‌های عمده مرتبط با بیهوشی نخاعی است که به دلیل سمی بودن ماده بیهوشی برای آکسون‌ها ممکن است بعد از زایمان باعث افزایش آسیب‌ها در میلین شود. در برخی از مطالعات بیان شده که دوران بستری شدن مادران برای زایمان در بیمارستان در زنان دارای MS طولانی‌تر از زنان سالم بوده است البته مطالعات دیگری هم این مسئله را رد کرده‌اند. طول دوران بستری شدن از لحاظ ابتلا به عفونت‌های بیمارستانی بسیار مهم است (۱۷ و ۱۵ و ۱۲).

#### دوران شیردهی

تحقیقات نشان داده‌اند میزان شیر دهی مادر به نوزاد در بیماران MS در اروپای شمالی بیشتر از اروپای جنوبی است. مطالعه دیگری هم در کالیفرنیا نشان داده که مادران دارای MS که به

فرزندان خود شیر می‌دهند نرخ عود کمتری را تجربه کرده‌اند. البته شیر دهی به فرزند برای بهبود رابطه مادر - نوزاد مفید است و در ضمن باعث کاهش ابتلا به عفونت و آلرژی در نوزاد می‌شود. ولی نمی‌توان با قطعیت گفت که شیر دهی به نوزاد باعث بهبود بیماری MS در مادر می‌شود. در ضمن همانطور که در بالا ذکر شد معمولاً پس از زایمان به تدریج فعالیت بیماری افزایش می‌یابد و بیمار باید درمان خود را مجدداً آغاز نماید. از آن جا که درمان‌های تعدیل کننده بیماری به شیر مادر وارد می‌شود معمولاً نباید از این داروها در حین شیردهی استفاده شود و از کورتیکواستروئیدها دوز بالا استفاده می‌شود که البته پس از تزریق کورتیکواستروئیدها هم باید به مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت از شیر دهی به نوزاد خودداری شود (۱۵ و ۱۲).

#### فعالیت بیماری پس از زایمان

پس از زایمان به دلیل کاهش هورمون‌های استروژنی و پروژسترون‌ها و تغییر پاسخ ایمنی بدن و تبدیل پاسخ هومورال به سلولار، به تدریج وضعیت فرد به شرایط قبل از بارداری بر می‌گردد و میزان التهابات و آسیب‌ها در میلین افزایش یافته و فعالیت بیماری بیشتر می‌شود. به طوری که تا ۹ ماه بعد از زایمان به شرایط قبل از بارداری بر می‌گردد. بنابراین باید درمان‌های مناسب انجام شود (۱۳ و ۱۲).

#### نتیجه گیری

بر اساس پژوهش‌های انجام شده حاملگی به عنوان یک مدولاتور در تعدیل سیستم ایمنی نقش دارد و با تغییر پاسخ سلولار به هومورال منجر به کاهش التهاب و کاهش فعالیت بیماری می‌شود. به تدریج با ورود به نیمه دوم حاملگی میزان عودها در بیماری کمتر شده طوری که در سه ماه آخر دوران بارداری ممکن است عود بیماری دیده نشود و زنانی که چندین مرحله بارداری را تجربه کرده‌اند برای ابتلا به MS با خطر کمتری مواجه هستند. در گذشته از بارداری زنان مبتلا به MS جلوگیری می‌شد ولی امروزه با علم به این که بارداری در بهبود بیماری مؤثر است دیگر از آن به عنوان یک نگرانی یاد نمی‌شود. در دوران پس از بارداری معمولاً بیماری مجدداً بازگشت پیدا می‌کند که لازم است بیماران تحت کنترل و درمان باشند.

## References

- 1- Ehler J, Blechinger S, Rommer PS, Koball S, et al. Treatment of I Acute Relapse Following Therapeutic Plasma Exchange in Formerly Glucocorticosteroid-Unresponsive Multiple Sclerosis Patients—A Multicenter Study to Evaluate Glucocorticosteroid Responsiveness. *Internat. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 1749; doi:10.3390/ijms18081749.
- 2- Dobrakowski P, Bogocz M, Cholewa K, Rajchel M, et al. Month of birth and level of insolation as risk factors for multiple sclerosis in Poland. doi.org/10.1371/journal.pone.0175156 April 6, 2017.
- 3- Sowa MA, Sowa P, Mucha S, Zostawa J, Mazur B, et al. Changes in Serum Ceruloplasmin Levels Based on Immunomodulatory Treatments and Melatonin Supplementation in Multiple Sclerosis Patients. *Med Sci Monit*, 2016; 22: 2484-2491 DOI: 10.12659/MSM.895702.
- 4- Bartnik P, Wielgoś A, Kacperczyk J, Piszczak K, et al. Sexual dysfunction in female patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain and Behavior*. doi.org/10.1002/brb3.699.
- 5- Jafari Jozan R, Mousavi SA, et al. Executive functions and self-efficacy in multiple sclerosis patients. *Developmental Psychology: Iranian Psychologists –Vol. 12/ Issue 48/ Summer 2016*.
- 6- Airas L, Saraste M, Rinta S, Elovaara I, et al. Immunoregulatory factors in multiple sclerosis patients during and after pregnancy: relevance of natural killer cells. *Clinical and Experimental Immunology*. Doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03555.x.
- 7- Hellwig K. Pregnancy in Multiple Sclerosis. *Ur Neurol* 2014;72(suppl 1):39–42 DOI: 10.1159/000367640.
- 8- Fletcher JM, Lonergan R, Costelloe L, et al. CD39 Foxp3 Regulatory T Cells Suppress Pathogenic Th17 Cells and Are Impaired in Multiple Sclerosis. *J Immunol* 2009; 183:7602-7610; Prepublished online 16 November 2009; doi: 10.4049/jimmunol.0901881.
- 9- Andrés CD, Fernández-Paredes L, Tejera-Alhambra M, Alonso B, et al. Activation of blood CD3 CD56 CD8 T cells during pregnancy and multiple sclerosis. Original research published: 23 February 2017 doi: 10.3389/fimmu.2017.00196.
- 10- Goldenberg M. Multiple Sclerosis Review. *Ol.* 37 No. 3. March 2012.
- 11- Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord* 2016, Vol. 9(3) 198–210 DOI: 10.1177/1756285616631897.
- 12- Airas L, Kaaja R. Pregnancy and multiple sclerosis. *Bstetric Medicine* 2012; 5: 94–97. DOI: 10.1258/om.2012.110014.
- 13- Neuteboom RF, Janssens JW, Siepmann T, et al. Pregnancy in multiple sclerosis: clinical and self-report scales. *J Neurol* (2012) 259:311–317 DOI 10.1007/s00415-011-6186-7.
- 14- Kupersmith, M.J., Kaufman, D., Paty, D.W. et al. Megadose corticosteroid therapy in multiple sclerosis. *Neurology*, 1994,44:1-4.
- 15- Miller D.M, Fazekas F, Montalban X, et al. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2014, Vol. 20(5) 527–536 © The Author(s) 2014 Reprints and permissions: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/1352458513519840.
- 16- Hoppenbrouwers A, Hintzen RQ. Genetics of multiple sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta* 1812 (2011) 194–201.
- 17- Zhao Y, Zhu F, Lu E, et al. Birth hospitalization in mothers with multiple sclerosis and their newborns. *2013 American Academy of Neurology*.447-452.
- 18- Williams J.L, Gatson N, Smith K, Almad A, et al. Serum exosomes in pregnancy-associated immune modulation and neuroprotection during CNS autoimmunity. *Clin Immunol.* 2013 November; 149(2): 236–243. Doi:10.1016/j.clim.2013.04.005.
- 19- Tanasescu R, Ionete C, Chou I.J, Constantinescu C.S. Advances in the Treatment of Relapsing – Remitting Multiple Sclerosis. *Biomed J* 2014;37:41-49. DOI: 10.4103/2319-4170.130440.
- 20- Mirzaei F, Michels K.B, Munger K, et al. Gestational Vitamin D and the Risk of Multiple Sclerosis in the Offspring. *Nn Neurol.* 2011 July; 70(1): 30–40. Doi:10.1002/ana.22456.
- 21- Coyle p.k. Multiple sclerosis and pregnancy prescriptions. *Expert Opinion on Drug Safety*.13:12, 1565-1568, DOI:10.1517/14740338.2014.973848.
- 22- Weber M, Hemmer B, Cepok B. The role of antibodies in multiple sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta* 1812 (2011) 239–245.

- 
- 23- Holman D.W, Klein R, Ransohoff R.M. The blood–brain barrier, chemokines and multiple sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta* 1812 (2011) 220–230.
- 24- Mars L, Saikali Ph, Liblau R.S, Arbour N. Contribution of CD8 T lymphocytes to the immuno-pathogenesis of multiple sclerosis and its animal models. *Biochimica et Biophysica Acta* 1812 (2011) 151–161.
- 25- Nabavi SM, Koupai Sh, Nejati M.R,etal. Menstrual Irregularities and Related Plasma Hormone Levels in Multiple Sclerosis Patients Treated with Beta Interferone. *Acta Medica Iranica* 2009; 48(1): 36-41.
- 26- Farez M.F, Mascanfroni I.D, Méndez-Huergo S.P,etal. Melatonin Contributes To The Seasonality Of Multiple Sclerosis Relapses. *Cell*. 2015 September 10; 162(6): 1338–1352. Doi:10.1016/j.cell.2015.08.025.
- 27- Zhu M.L, Bakhru P, Conley B, Nelson J,etal. Sex bias in CNS autoimmune disease mediated by androgen control of autoimmune regulator. *NATURE COMMUNICATIONS* / DOI: 10.1038/ncomms11350.
- 28- Costanza M, Pedotti R. Prolactin: Friend or Foe in Central Nervous System Autoimmune Inflammation?. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 2026; doi:10.3390/ijms17122026.
- 29- Cristina Wing A, Hygino J, Ferreira T.B,etal. Interleukin-17- and interleukin-22-secreting myelin-specific CD4+ T cells resistant to corticoids are related with active brain lesions in multiple sclerosis patients. *Immunology*, 147, 212–220.
- 30- Tavakol S, Shakibapour S, Bidgoli SA. The Level of Testosterone, Vitamin D, and Irregular Menstruation More Important than Omega-3 in Non-Symptomatic Women Will Define the Fate of Multiple Scleroses in Future. PMID: 27966076. DOI:10.1007/s12035-016-0325-1.
- 31- Farez MF, Calandri IL, Correale J, Quintana FJ. Anti-inflammatory effects of melatonin in multiple sclerosis. PMID:27561251. DOI:10.1002/bies.201600018.
- 32- Kępczyńska K, Zajda M, Lewandowski Z, Przedlacki J, Zakrzewska-Pniewska B. Bone metabolism and vitamin D status in patients with multiple sclerosis. PMID:27375138. DOI:10.1016/j.pjnns.2016.04.010.
- 33- Adamczyk-Sowa M, Sowa P, Adamczyk J, Niedziela N. Effect of melatonin supplementation on plasma lipid hydroperoxides, homocysteine concentration and chronic fatigue syndrome in multiple sclerosis patients treated with interferons-beta and mitoxantrone. PMID: 27226183.
- 34- Grinsted L, Heltberg A, Hagen C, Djursing H. Serum sex hormone and gonadotropin concentrations in premenopausal women with multiple sclerosis. *J Intern Med.* 1989 Oct;226(4):241-4.