

الحمد لله الذي جعل
الدين التوحيد
الحمد لله الذي جعل
الحمد لله الذي جعل



دانشکده علوم پزشکی

پایان نامه

دوره کارشناسی ارشد در رشته ایمنی شناسی پزشکی

عنوان

بررسی چند شکلی ژنهای **Toll** و **Toll like Receptor2 Arg753Gln**
like Receptor4 Asp299Gly در بیماران مبتلا به آسم ایرانی در مقایسه با
گروه کنترل

نگارش

حمید بهرامی

استاد راهنما

دکتر علی اکبر پورفتح اله

استاد مشاور

دکتر حسن حیدرنژاد

زمستان ۱۳۹۰



تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد

آقای حمید بهرامی رشته ایمنی شناسی پزشکی پایان نامه کارشناسی ارشد خود را با عنوان « بررسی چندشکلی ژنهای Toll Like Receptor2-Arg753Gln و Toll Like Receptor4-Asp299Gly در بیماران مبتلا به آسم ایرانی در مقایسه با گروه کنترل» در تاریخ ۱۳۹۰/۱۱/۱۱ ارائه کردند. بدینوسیله اعضای هیات داوران نسخه نهایی این پایان نامه را از نظر فرم و محتوا تایید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه کارشناسی ارشد پیشنهاد می کنند.

نام و نام خانوادگی و امضاء اعضای هیات داوران:

دکتر علی اکبر پور فتح اله (استاد راهنما)

دکتر حسن حیدر نژاد (استاد مشاور)

دکتر سید محمد موذنی (استاد ناظر)

دکتر مجید صادقی زاده (استاد ناظر)

دکتر زهیر صراف (نماینده تحصیلات تکمیلی)

آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های

علمی دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهش‌های علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرح‌های تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده 1- حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می‌باشد و حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده 2- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. و مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می‌باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده 3- انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده‌ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده‌ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آیین‌نامه-های مصوب انجام شود.

ماده 4- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته‌ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده 5- این آیین‌نامه در 5 ماده و یک تبصره در تاریخ 87/4/1 در شورای پژوهشی و در تاریخ 87/4/23 در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ 87/7/15 شورای دانشگاه به تصویب رسید و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب دانشجوی رشته آموزش ابتدایی و مانیلا که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.»

متعهد می‌شوم کلیه نکات مندرج در آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته‌های علمی مستخرج از پایان‌نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آیین‌نامه فوق‌الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می‌دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هرگونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله براساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم.»

امضا

تاریخ

۹۰/۱۱/۲

آیین نامه چاپ پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیتهای علمی - پژوهشی دانشگاه است بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده 1: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اطلاع دهد.

ماده 2: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه) عبارت ذیل را چاپ کند:

«کتاب حاضر، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد/ رساله دکتری نگارنده در رشته ایمنی شناسی زلزله است که در سال ۱۳۹۰ در دانشکده زیرساخت دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی سرکار مجتهد/جناب آقای دکتر علی اکبر پورفتح الله، مشاوره سرکار خاتم/جناب آقای دکتر حسن هیدر زراد و مشاوره سرکار خاتم/جناب آقای دکتر _____ از آن دفاع شده است.»

ماده 3: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اهدا کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده 4: در صورت عدم رعایت ماده 3، 50% بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تأدیه کند.

ماده 5: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت بهای خسارت، دانشگاه می تواند خسارت مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند؛ به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده 4 را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده 6: اینجانب حمید بهرامی دانشجوی رشته ایمنی شناسی زلزله مقطع کارشناسی ارشد تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی: حمید بهرامی

تاریخ و امضا: ۹.۱۱.۱۳

تقدیم به:

پدر و مادرم

که مفهوم زندگی را به من آموختند

و

تمام آنان که دوستشان دارم...

تشکر و قدردانی

در آغاز سخن بر خود لازم می دانم که از زحمات و راهنمائیهای
بی دریغ اساتید ارجمند:

- ❖ آقای دکتر علی اکبر پورفتح اله در مقام استاد راهنما
- ❖ آقای دکتر حسن حیدر نژاد در مقام استاد مشاور

تشکر و قدردانی نمایم و همچنین از تمامی اساتید و دوستان
گرامی در گروه ایمنولوژی پزشکی دانشگاه تربیت
مدرس، مخصوصاً آقای سعید دانشمندی که در تمام مراحل انجام
کار کنارم بودند و همچنین از آقای محمد طاهر طهوری که با
تجربه و دانش خود مرا یاری دادند.

چکیده

مقدمه: آسم بیماری التهابی مجاری تنفسی است که عوامل ژنتیکی و محیطی مختلفی در آن نقش دارند. بیماری آسم را از جنبه های ایمنولوژیک می توان مورد بررسی قرار داد. ژن های مختلفی از سیستم ایمنی در ایجاد و تشدید آسم دخیل هستند. از جمله این ژن ها در سیستم ایمنی خانواده TLRs می باشد. از آنجا که ایجاد چندشکلی ژنی در ژنها باعث تغییر در نحوه پاسخ سیستم ایمنی می گردد در این مطالعه به بررسی چند شکلی ژنی در خانواده TLRs پرداختیم

مواد و روش ها: ۱۲۰ بیمار غیر خویشاوند غیر سیگاری مبتلا به آسم که دارای علائم بالینی و یافته های آزمایشگاهی آسم بودند، مطابق با معیارهای ATS به عنوان گروه بیمار قرار گرفتند. ۱۰۰ فرد سالم که از نظر سن و قومیت با گروه بیمار تطابق داده شدند، به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. پرسشنامه استاندارد تهیه و برای هر بیمار تکمیل گردید.

پس از خونگیری از افراد بیمار و کنترل، استخراج DNA انجام شد. به منظور تعیین چندشکلی ژنی در ژن Toll like Receptor2 Arg753Gln در موقعیت +۲۴۰۸ و Toll like receptor4 Asp299Gly در موقعیت +۸۹۶ با استفاده از تکنیک PCR-RFLP انجام شد.

نتایج: تفاوت آماری در توزیع چندشکلی ژنهای TLR2(G+ ۲۴۰۸ A) و TLR4(A+۸۹۶ G) بین دو گروه آسمی و گروه کنترل ملاحظه نشد ($P \geq 0.05$). در بین سطوح کنترل آسم و پارامترهای دیگر نظیر سن، جنس و آزمون های تنفسی افراد آسمی نیز تفاوت معنی داری مشاهده نشد ($P \geq 0.05$).

بین سابقه آلرژی و چندشکلی ژنی مورد نظر در هر دو ژن رابطه معنی داری وجود داشت.

نتیجه گیری: با وجود شواهد گوناگون از ارتباط عوامل ژنتیکی با بیماری آسم، مطالعات مختلف یافته های متناقضی را نشان می دهند. این مطالعه نیز از عدم ارتباط چندشکلی ژنهای یاد شده با بیماری آسم حکایت دارند با توجه به عوامل مختلفی که در بروز آسم دخالت دارند، چنین بر می آید که عواملی غیر از چندشکلی ژنهای TLR2 و TLR4 در پاتوژنز و شدت بیماری آسم دخیلند که اثر این واریانت های ژنتیکی را پوشش می دهند

کلمات کلیدی: آسم، Toll like Receptor2، Toll like Receptor4، چندشکلی ژنی

فهرست مطالب

۱	فصل ۱ مقدمه و مروری بر مطالعات انجام شده.....
۲	۱-۱. مقدمه.....
۳	۲-۱. اپیدمیولوژی آسم.....
۴	۳-۱. عوامل مولد بیماری آسم.....
۸	۴-۱. راههای تشخیص آسم.....
۸	۱-۴-۱. علائم بیماری آسم.....
۹	۲-۴-۱. سنجش تنفسی.....
۹	۳-۴-۱. دیگر آزمایشها.....
۱۰	۵-۱. طبقه بندی آسم براساس سطح کنترل.....
۱۱	۶-۱. اتیولوژی آسم.....
۱۲	۷-۱. پاتوفیزیولوژی آسم.....
۱۳	۸-۱. اثرات وراثتی.....
۱۴	۹-۱. ایمونوتراپی.....
۱۵	۱۰-۱. جهت گیری پاسخ های ایمنی و زیرگروههای Th1 و Th2.....
۱۷	۱۱-۱. سیستم ایمنی ذاتی.....
۱۷	۱-۱۱-۱. پاسخهای ایمنی.....
۱۷	۲-۱۱-۱. خصوصیات شناسایی ایمنی ذاتی.....
۱۸	۳-۱۱-۱. عناصر اصلی سازنده ایمنی ذاتی.....
۲۱	۴-۱۱-۱. ارتباط بین سیستم ایمنی ذاتی و سیستم ایمنی اکتسابی.....
۲۳	۵-۱۱-۱. خانواده Toll like Receptor.....
۲۳	۶-۱۱-۱. ساختار TLR.....

۲۴TLR 2 ساختار و عملکرد
۲۵TLR 4 ساختار و عملکرد
۲۶مسیر انتقال پیام TLR ها
۲۷کنترل منفی در انتقال پیام TLR ها
۲۸چندشکلی ژنی TLR ها
۲۸نوع تاثیر چندشکلی ژنی
۲۹از جمله کاربردهای بررسی چندشکلی ژنی TLR ها
۳۰روش های مطالعه چندشکلی ژنی TLR ها
۳۰مطالعه ارتباط بیماری ها (In vivo)
۳۰مطالعه بیان ژن (In vitro)
۳۰ژنوتایپ کلی فرد و عوامل محیطی عامل اصلی زمینه ابتلا به آسم
۳۹واکنش زنجیره ای پلیمرز (Polymerase Chain Reaction)
۴۱کاربرد PCR
۴۲اصول PCR
۴۳پارامترهای مؤثر در PCR
۴۵فصل ۲: مواد و روشها
۴۶۱-۲. بیماران
۴۶۲-۲. حجم نمونه
۴۷۳-۲. نمونه های مورد استفاده
۴۷۳-۲-۱. نمونه گیری
۴۸۳-۳-۲. استخراج DNA از خون محیطی
۴۹۳-۳-۲. استخراج DNA با کیت استخراج سیناژن
۵۰۳-۳-۱. بررسی کمی و کیفی DNA استخراج شده

۵۱ واکنش زنجیره ای پلیمرز (Polymerase Chain Reaction)
۵۱ ۱-۴-۲. پی سی آر RFLP (PCR-RFLP)
۵۲ ۵-۲. آنزیمهای محدودگر
۵۳ ۶-۲. محاسبه دمای ذوب آغازگر
۵۴ ۷-۲. موادی که برای PCR لازم است
۵۵ ۸-۲. اختصاصی بودن واکنش
۵۵ ۹-۲. تجهیزات لازم جهت انجام PCR
۵۶ ۱۰-۲. تعیین چندشکلی ژنی Toll like Receptor2 Arg753Gln در موقعیت +۲۴۰۸
۵۶ ۱۱-۲. تعیین چندشکلی ژنی Toll like Receptor4 Asp299Gly در موقعیت +۸۹۶
۵۷ ۱۲-۲. الکتروفورز محصولات PCR
۵۸ ۱-۱۲-۲. روش تهیه بافر 10X TBE
۵۸ ۲-۱۲-۲. روش الکتروفورز محصولات PCR و هضم
۶۱ فصل ۳: نتایج و یافته ها
۶۲ ۱-۳. مشخصات و وضعیت بیماران و گروه کنترل
۶۳ ۲-۳. فاکتورهای تنفسی در دو جنس مرد و زن
۶۴ ۳-۳. نتایج مربوط به فراوانی Toll like Receptor2 و Toll like receptor4
۶۴ ۴-۳. نتایج مربوط به فراوانی چندشکلی ژنی در رابطه با سطح کنترل آسم
۶۵ ۱-۴-۳. نتایج مربوط به فراوانی چندشکلی ژنی در رابطه با وضعیت بالینی و سابقه (History)
۶۶ ۲-۴-۳. نتایج مربوط به فراوانی چندشکلی ژنی در رابطه با فاکتور های تنفسی
۶۸ ۵-۳. انواع باندهای به دست آمده
۶۸ ۱-۵-۳. تصویر یک واکنش PCR در TLR4
۶۹ ۲-۵-۳. تصویر یک واکنش PCR در TLR2
۷۰ فصل ۴: بحث، نتیجه گیری و پیشنهادها

۷۱۱-۴. بیان مسئله
۷۵۲-۴. نقش TLR ها در ایجاد پاسخ سیستم ایمنی
۷۷۳-۴. بررسی نقش واریانت های ژنتیکی TLR ها در بیماری آسم
۸۳فهرست منابع
۹۸ضمائم
۹۹ضمیمه أ - پرسشنامه تهیه شده برای بیماران
۱۰۲چکیده انگلیسی

فهرست جدولها

- جدول ۱-۱. مربوط به طبقه بندی سطح کنترل آسم توسط GINA..... ۱۱
- جدول ۱-۲. مهمترین snp در TLR ها ۳۳
- جدول ۱-۳. اختلاف چند شکلی ژنی در بیماران آسمی در مقایسه با گروه نرمال در TLR ها.. ۳۵
- جدول ۱-۲. چندین مورد از مطالعاتی که بر روی چندشکلی ژنی های Toll like Receptor2 و Arg753Gln و Asp299Gly Toll like receptor4 انجام گرفته و تعداد نمونه های مورد استفاده در این مطالعات..... ۴۷
- جدول ۲-۲. پرایمرهای مورد استفاده..... ۵۷
- جدول ۲-۳. قدرت جداسازی مولکولهای DNA توسط غلظت‌های مختلف آگارز..... ۶۰
- جدول ۳-۱. مشخصات گروه بیمار و آسمی..... ۶۲
- جدول ۲-۳. مقادیر میانگین به دست آمده از آزمون تنفسی در دو گروه مرد و زن..... ۶۳
- جدول ۳-۳. چندشکلی ژنی Toll like Receptor2 و Toll like receptor4 در دو گروه آسم و کنترل..... ۶۵
- جدول ۳-۴. مقادیر مربوط به سن، جنس و سابقه (History)..... ۶۶
- جدول ۳-۶. نتایج آزمون های تنفسی بیماران آسمی در چندشکلی ژنی های مختلف ژنتیکی..... ۶۷
- Toll like Receptor2 و Toll like Receptor4..... ۶۷

فصل اول

مقدمه

و

مروری

بر مطالعات انجام شده

۱-۱. مقدمه

کلمه آسم "ASTHMA" از زبان یونانی گرفته شده و معنی آن تنگی نفس می باشد [۱]. آسم یک بیماری مزمن است که در آن تنگی نفس به علت ورم لوله های تنفسی به وجود می آید و اگر این ورم درمان شود، تنگی نفس هم از بین می رود. این بیماری یکی از بیماریهای رایج است که به خاطر التهاب حاد و مزمن برونشی ایجاد می شود که نتیجه آن انسداد راههای هوایی است. از مهمترین مشخصه های بالینی آسم افزایش حساسیت برونشی (BHI) و افزایش سطح IgE است، که فاکتور های مختلفی در ایجاد آنها موثر بوده و این عوامل را با ژنتیک فرد در ارتباط دانسته اند [۲].

بطور کلی ۴ نوع واکنش افزایش حساسیت تشخیص داده شده است که نوع اول آن در ارتباط با بروز آسم و آلرژی ها از اهمیت بیشتری برخوردار است. در افزایش حساسیت نوع اول (افزایش حساسیت فوری)، پس از تماس بدن با مواد آلرژن، لنفوسیت های B آنتی بادی اختصاصی بر علیه ماده آلرژن می سازند که از نوع ایمونوگلوبین E یا IgE می باشد. این آنتی بادی به سلول های ائوزینوفیل، بازوفیل و ماست سل متصل شده و در صورتی که بدن برای بار دوم با همان آلرژن برخورد نماید، آلرژن به IgE متصل شده و منجر به آزاد شدن واسطه های شیمیایی مانند هیستامین از سلول های فوق می گردد و به دنبال آن عوارض مختلفی نظیر انقباض عضلات، انقباض برونشها، اتساع عروق خونی و ادم مویرگها و هجوم سلول های دفاعی بدن رخ می دهند [۳].

۱-۲. اپیدمیولوژی آسم

تخمین زده می شود در حدود ۷/۵ درصد مردم دنیا از بیماری آسم رنج می برند و این بیماری عامل میزان قابل توجهی از مرگ و میر است. در بررسی نژادی -قومیتی، مردم پورتوریکو ۱۲۵٪ بیش از افراد غیر Hispanic سفید پوست، و ۸۰٪ بیش از افراد غیر Hispanic سیاه پوست به آسم مبتلا می شوند. در مطالعات نژادی، شیوع آسم در سرخپوستان امریکا، بومیان آلاسکا و سیاهپوستان ۲۵٪ بیش از سفیدپوستان بوده است [۵۴]. حدود ۲۰ میلیون آمریکایی دچار آسم بوده (۱ نفر از هر ۱۵ آمریکایی) و ۵۰٪ از موارد آسم را "آسم آلرژیک" تشکیل می دهد. در کشور آمریکا از اوایل دهه هشتاد میلادی میزان شیوع ابتلا به آسم افزایش یافته است [۶]. آسم شایعترین عامل ناهنجاری های مزمن در کودکان بوده [۷] و در زنان بالغ بیش از مردان بالغ [۸] و در پسران بیش از دختران کم سن و سال بروز می کند. آسم در بین کودکان شایع تر (۱۰-۷٪) از بالغین (۵-۳٪) بوده و ۵ میلیون از افرادی که از آسم رنج می برند، کمتر از ۱۸ سال دارند که معادل یک کودک از ۲۰ کودک است [۹]. تفاوت نژادی مشخصی در بین قومیت های مختلف در بروز آسم مشاهده می شود [۱۰].

در آمریکا ۱/۴ از موارد اورژانس را آسم به وجود آورده [۱۱]. و موجب بیش از ۵۰۰۰۰۰ مورد بستری شدن در بیمارستان می گردد [۱۲]. روزانه ۱۱ آمریکایی در اثر آسم می میرند، که معادل ۴۰۰۰ مرگ در سال است [۱۳]. تا ۱۹۸۰ مرگ ناشی از آسم در همه جنس، سن و گروههای نژادی حدود ۵۰٪ بوده است و مرگ کودکان کمتر از ۱۹ سال به ۸۰٪ رسیده است [۱۴]. زنان بیشتر از مردان در اثر آسم می میرند و مرگ در زنان ۶۵٪ مرگ و میر را شامل می شود [۱۵]. آسم هزینه های زیادی را به همراه دارد و هزینه سالانه ۱۸ میلیاردی تخمین زده می شود، که ۱۰ میلیارد آن به طور مستقیم و ۸ میلیارد آن به صورت غیر مستقیم برآورد شده است [۱۶].

در کشور ما نیز در زمینه شیوع آسم مطالعاتی در دست انجام است. آمار و اطلاعات اولیه حاکی از میزان شیوع ۷ تا ۱۰٪ در جمعیت کودکان و نوجوانان کشور ماست [۱۷]. شیوع آسم در افراد کمتر از ۱۸ سال ۵.۸٪ در دختران و ۸/۸٪ در پسران را شامل شده است و در بالغین مذکر شایعتر است [۱۸]. در مطالعه ای مشاهده شد که ۳۹٪ افراد با تشخیص آسم سابقه خانوادگی آسم و ۵۵٪

سابقه آلرژی در آنها وجود داشته است؛ و تنها ۳۵٪ از بیماران قبلاً تشخیص آسم داده شده اند و تحت درمان قرار گرفته اند. البته جهت روشن شدن کامل ابعاد معضلات ناشی از آسم بایستی تحقیقات کامل تر و بیشتری در این زمینه صورت پذیرد [۱۹]. اگر چه بیماری آسم به میزان زیادی قابل پیشگیری است ولیکن بیماری آسم می تواند منجر به بروز اپیدمی گردیده و جمعیت جوان را درگیر نماید.

خسارات مالی و جانی ناشی از آسم عظیم است. تخمین زده می شود بار مالی جهانی ناشی از آسم که بر اقتصاد کشورها وارد می شود از میزانی که مربوط به مجموع بیماریهای سل و ایدز است فراتر باشد و به عنوان مثال در کشور آمریکا هزینه سالانه که صرف مراقبت های مستقیم و غیر مستقیم آسم می شود متجاوز از ۶ میلیارد دلار صرف مراقبتهای بهداشتی آسم و روزهای اتلاف شده به علت بیماری می گردد [۱۹]. با توجه به شیوع گسترده و مشکلات متعددی که برای افراد مبتلا به وجود می آید و توجه به هزینه های آن، انجام مطالعات مختلف می تواند در کم کردن مشکلات راه گشا باشد

۳-۱. عوامل مولد بیماری آسم

بیماری آسم در حال حاضر شایع ترین علت کسالت های مزمن به شمار می رود و شایع ترین بیماری مزمن کودکان محسوب می شود. افزایش قابل توجه شیوع بیماری های آتوپیک از جمله آسم در کشورهای اروپای غربی، آمریکا و استرالیا در سال های اخیر اهمیت دخالت عوامل محیطی را مطرح ساخته است. در واقع پیدایش بیماری های آتوپیک به عکس العمل های متقابل میان عوامل محیطی و زمینه ژنتیکی فرد ارتباط دارد.

آسم با انقباض اسپاسمی عضله صاف برونشیولها مشخص می شود که سبب دشواری فوق العاده زیاد تنفس می گردد و ۳ تا ۵ درصد تمام افراد در زمانی از عمر خود به آسم دچار هستند. معمولاً علت آسم ازدیاد حساسیت برونشیولها به مواد خارجی موجود در هواست. علت آسم در ۷۰ درصد از افراد زیر ۳۰ سال ازدیاد حساسیت آلرژیک به بویژه نسبت به گروه گیاهان است. در سنین بالاتر آسم

که تقریباً همیشه ناشی از ازدیاد حساسیت به انواع غیر آلرژیک محرکهای موجود در هوا از جمله محرک های موجود در دود است [۲۰].

فرضیه بهداشت^۱ اولین بار توسط David P. Strachan ارائه شد. نظریه های جدید رابطه میان بهتر شدن شرایط بهداشتی جوامع به ویژه در اوایل دوران کودکی را در این زمینه دخیل می دانند. بر این اساس پاکیزگی محیط زندگی و کم شدن عفونت های زمان نوزادی توأم با مصرف زود هنگام آنتی بیوتیک ها برای درمان بیماری های خفیف و ضعیف موجب کاهش برخورد بدن با آنتی ژن های میکروبی می گردد. در واقع برخورد با آنتی ژن های میکروبی سبب تحریک سلول های Th1 شده و نهایتاً موجب عدم پایداری وضعیت Th2 می شود. مطالعات اپیدمیولوژیک در اروپا و آفریقا نشان داده است که زندگی در مناطق روستایی و کشاورزی به علت افزایش خطر آلودگی باکتریال منجر به محافظت در برابر بیماری آتوپیک می گردد. به نظر می رسد وقوع عفونت های باکتریال و ویروسی در نوزادی و اوایل کودکی مانع از پیدایش بیماری های آلرژیک از جمله بیماری آسم در زمان های بعد می شود [۲۱ و ۲۲].

اگر چه نظریه های مختلف در این زمینه مطرح می باشد، ولی عموماً نقش این عفونت ها بر سیستم ایمنی در حال تکامل نوزاد نقش اصلی را ایفاء می کند. در زندگی داخل رحمی، تماس جنین با آلرژن های شایع محیط که از طریق جفت عبور می کنند، منجر به برتری پاسخ ایمنی به سمت Th2 می گردد و نشان داده شده است که در اوایل زندگی سیستم نوزادان غیر آتوپیک به سمت پاسخ ایمنی Th1 سیر می نماید^۲، در حالی که اطفال آتوپیک دچار افزایش در واکنش Th2 می شوند. در این زمینه عوامل میکروبی علت اصلی سیر به سمت Th1 می باشند. در حقیقت ماکروفاژها پس از بلعیدن میکروب ها از خود انترکولین - ۱۲ آزاد می سازند که موجب آزاد سازی انترفرون- γ از سلول های Th1 و Natural Killer می شود که سبب تغییر جهت وضعیت ایمنی کودک از حالت Th1 به Th2 می شود [۲۳ و ۲۴].

1- hygiene hypothesis
2- Immune Deviation

فرضیه های اخیر مبتنی بر تحقیقات وسیع می باشد که اهمیت تعادل میان Th1 و Th2 را در افزایش شیوع اخیر بیماری اتوپیک و آسم دخیل می دانند. اهمیت این مطلب از این جهت است که در افراد بالغ مبتلا به اتوپیی و آسم، وضعیت غالب ایمنولوژیکی نوع Th2 می باشد. در حالی که در افراد بدون اتوپیی برتری پاسخ ایمنی نوع Th1 است. شاخص اتوپیی با برتری فراوانی سیتوکین های نظیر انترلوکین ۵، ۴ و ۱۳ می باشد که در بیماران مبتلا به آسم به فراوانی یافت می شود. در حالیکه در پاسخ ایمنی با برتری Th1 اینترفرون- γ و انترلوکین-۲ حضور فراوان تر دارند. از این جهت، پیدایش عفونت ها در دوران کودکی سبب می شود تا وضعیت غالب موجود در کودکان از پاسخ Th2 به سمت نوع Th1 هدایت شود و عدم وقوع این نوع عفونت ها در زمان نوزادی سبب گسترش و تکامل سلول های Th2 و در واقع پایداری حالت فنوتیپی اتوپیی نزد کودک می شود. مطالعات اخیر در کشورهای اروپای شرقی و همچنین آلمان این فرضیه را تایید نموده و نشان داده است که آسم در کودکان اول خانواده و همچنین در خانواده های مرفه با شرایط بهداشتی مناسب تر بیشتر بروز می کند. در واقع بهداشت بهتر، عفونت های کمتر، آسم بیشتر؟ [۲۵].

بروز آسم حساسیتی، به ترشح IgE بستگی دارد و ترشح IgE نیز به نوبه خود بوسیله لنفوسیت های B و T کنترل می شود و به وسیله تعامل آنتی ژن ها (آلرژن ها) با مولکولهای IgE متصل به ماست سل، فعال می شود. اپیتلیوم و بخش زیر مخاطی مجاری هوایی، حاوی سلولهای دندریتیکی است که آنتی ژنها را به دام می اندازند و تجزیه می کنند. این سلولها پس از جذب ماده ایمنی زا، به غدد لنفاوی موضعی مهاجرت می کنند و در آنجا این ماده را در معرض تماس گیرنده سلولهای T قرار می دهند. در وضعیت ژنتیکی مقتضی، تعامل آنتی ژن با سلول T خنثی TH O در حضور IL-۴ به تمایز سلول به رده Th2 منجر می شود.

این فرایند علاوه بر تسهیل روند التهاب آسم، آنتی بادی مترشحه از لنفوسیت های B را از IgG و IgM به IgE تبدیل می کند. اغلب مواد حساسیت زائی که آسم را تحریک می کنند در هوا معلقند و برای القای حساسیت باید به میزان زیاد و برای دوره ای چشمگیر وجود داشته باشند، اما هنگامی که حساسیت رخ می دهد ممکن است میزان واکنش بیمار به حدی شدید شود که مقادیری

مختصر از ماده حساسیت زا، بیماری را به میزان چشمگیری تشدید کند. آسم حساسیتی در بیشتر موارد فصلی است و غالباً در کودکان و جوانان بروز می کند؛ شکل غیر فصلی ممکن است از حساسیت به پر، باقیمانده های حیوانی، مایت ها، قارچها و آنتی ژنهای دیگری که بطور مستمر در محیط اطراف وجود دارند ناشی شود. تماس با آلرژن معمولاً پاسخی فوری را به همراه دارد که طی چند دقیقه انسداد مجاری هوایی و پس از آن بهبودی را در پی خواهد داشت. در ۳۰ تا ۵۰ درصد بیماران دومین حمله تنگی برونشها موسوم به واکنش تاخیری طی ۶ تا ۱۰ ساعت بعد رخ می دهد؛ در شمار کمتری نیز تنها واکنش تاخیری رخ می دهد. بیش از این گمان می رفت که واکنش تاخیری در افزایش پاسخ دهی مجاری در پی تماس با آنتی ژن نقشی ضروری ایفا می کند، اما یافته های اخیر این نظریه را رد کرده است [۲۶].

در فرضیه شرایط بهداشت و آلرژی ها، پیدایش بیماری های خاص آلرژیک بستگی به شرایط ارگان هدف نیز دارد. به عبارتی برای بروز این بیماری ها وجود کوفاکتور نیز اهمیت دارد. به عنوان مثال در مورد پیدایش بیماری آسم دخالت عفونت های ویروس سنسیشیال تنفسی^۱، قرار گرفتن در معرض آلرژن ها، دود سیگار و آلودگی هوا احتمالاً مکانیسم تنظیم ایمنی^۲ موجود در سطح مخاط ها را تغییر می دهد و زمینه را برای واکنش ایمنی Th2 فراهم می سازد. برای کاهش خطر آسم و آلرژی در کودکان عده ای معتقدند باید کودکان با خطر بالا (مثلاً با زمینه خانوادگی مثبت) را در معرض محرک هایی قرار داد تا پاسخ Th1 را تشدید نماید. مثلاً وقوع عفونت و آلودگی با ویروس سرخک، آلودگی با ویروس هپاتیت آ و دیگر شرایطی که احتمال آلودگی با عفونت های دیگر را بیشتر می سازد می تواند موثر باشد [۲۷ و ۲۸].

به طور کلی از جمله عوامل افزایش دهنده خطر ابتلا به آسم می توان به وجود سایر بیماری های آلرژیک مثل اگزما یا تب یونجه، سابقه خانوادگی آسم یا آلرژی های دیگر، سیگار کشیدن، مصرف بعضی از داروها مثل آسپیرین، استرس های مختلف (عفونت های ویروسی، ورزش، ناراحتی عاطفی، بوهای زیانبار، و دود تنباکو) اشاره کرد [۲۹ و ۳۰].

1- RSV

2- Immune Regulation