

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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

آقای محمد کریم آزاد بخت رشته فیزیولوژی پایان نامه کارشناسی ارشد خود را با عنوان « بررسی اثر اندوتوکسمی بر میزان حساسیت به فیبریلاسیون دهلیزی و تغییرات دینامیکی ضربان قلب ایزوله در موش صحرايي » در تاریخ ۱۳۹۱/۱۱/۷ 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 هیأت داوران:

(استاد راهنما)

دکتر علی رضا مانی

(استاد مشاور)

دکتر شهرام شهبابی

(استاد ناظر)

دکتر سعید سمنانیان

(استاد ناظر)

دکتر شهرام اجتماعی مهر

دکتر سید جواد میر نجفی زاده (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 عنوان پایان‌نامه، رساله و طرح‌های تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:
ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- 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. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد.

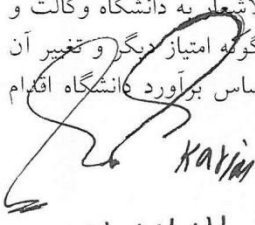
تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- 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 دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آئین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته ها 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 ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب محمدکریم آزادبخت دانشجوی رشته فیزیولوژی ورودی سال تحصیلی ۸۹-۹۰ مقطع کارشناسی ارشد دانشکده علوم پزشکی متعهد می شوم 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 فوق‌الذکر 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
۹۱/۱۱/۱۱

آئین نامه 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 فعالیت های 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 ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به دفتر "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:

" کتاب حاضر، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد نگارنده در رشته فیزیولوژی است که در سال ۱۳۹۱ در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی دکتر علیرضا مانی، مشاوره دکتر شهرام شهابی از آن دفاع شده است.

ماده ۳: 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 اهداء کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت های بهای خسارت، دانشگاه 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 ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶: اینجانب محمدکریم آزادبخت دانشجوی رشته فیزیولوژی مقطع کارشناسی ارشد تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی: محمدکریم آزادبخت

تاریخ و امضا:

Karim

۹۱ / ۱۱ / ۱۱



دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی

پایان نامه

دوره کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی

عنوان

بررسی اثراندوتوکسمی بر میزان حساسیت به فیریلایسیون دهلیزی و تغییرات

دینامیکی ضربان قلب ایزوله درموش صحرائی

نگارش

محمدکریم آزادبخت

استاد راهنما

دکتر علیرضا مانی

استاد مشاور

دکتر شهرام شهابی

زمستان ۱۳۹۱

تشکر و قدردانی

از استاد ارجمندم جناب آقای دکتر علیرضا مانی که از علم ایشان بهره فراوان بردم و با صبر و شکیبائی مرا راهنمائی نمودند، سپاسگزارم.

از جناب آقای دکتر شهرام شهابی، به خاطر رهنمودهای ارزنده سپاسگزارم.

از اساتید بزرگوایم جناب آقای دکتر سمنانیان، جناب آقای دکتر میرنجفی زاده، جناب آقای دکتر فتح الهی و جناب آقای دکتر جوان که طول دوران تحصیل نکات فراوانی به من آموختند سپاسگزارم.

از جناب آقای رهام مظلوم به خاطر آموزش تکنیک لانگندورف سپاسگزارم.

از همه دوستان مهربانم در گروه فیزیولوژی دانشگاه تربیت مدرس تشکر می کنم.

چکیده

تغییرات لحظه به لحظه ضربانات قلب الگوی پیچیده‌ای از خود نشان می‌دهد و این پیچیدگی در بیماری‌هایی که باعث التهاب سیستمیک می‌شوند از جمله سپسیس تغییر می‌کند. تغییرات دینامیکی ضربان قلب پیش‌بینی کننده میزان بقا در بیماران مبتلا به سپسیس است. گزارش‌های قبلی نقش تنظیم عصبی اتونوم را در تغییر دینامیکی ضربان قلب در سپسیس مورد مطالعه قرار داده‌اند و نقش تغییرات دینامیکی ضربان‌ساز (گره سینوسی دهلیزی) قلب در سپسیس کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه ساختار دینامیکی ضربانات قلب ایزوله و میزان بیان ژن کانال‌های ضربان ساز (HCN) در حیوانات اندوتوکسمیک با حیوانات سالم مقایسه گردید. در گروه اندوتوکسمیک، لیپوپلی‌ساکارید با دوز 1mg/kg و در گروه کنترل، نرمال سالین استریل به صورت داخل صفاقی تزریق شد. ۳ ساعت پس از تزریق، قلب ایزوله شد و در بساط لانگندورف قرار گرفت. برای آنالیز تغییرات دینامیکی ضربانات قلب از روش‌های آنالیز آماری معکوس، تحلیل نوسانات بی‌روند شده (DFA) و محاسبه انحراف معیار فواصل ضربانات استفاده شد. از روش RT-PCR کمی برای اندازه‌گیری بیان ژن کانال‌های ضربان‌ساز در دهلیز مورد استفاده قرار گرفت. در این تحقیق ساختار دینامیکی ضربانات قلب ایزوله و میزان بیان ژن کانال‌های ضربان‌ساز در حیوانات اندوتوکسمیک با حیوانات سالم مقایسه شد، نتایج نشان داد که ساختار تغییرات ضربانات قلب ایزوله ساختاری فرکتالی است که این ساختار پایدار است و در اندوتوکسمی و هیپوکسمی تغییر نمی‌کند. میزان پراکندگی ضربانات و بیان ژن کانال‌های ضربان‌ساز در اندوتوکسمی تغییر می‌کند و این امر ممکن است در پاتوفیزیولوژی مشکلات ریتم قلب در سپسیس نقش ایفا کند. این مطالعه نشان داد که اگر رویداد نادری در قلب رخ بدهد به احتمال بیشتری این رویدادهای نادر در کنار یکدیگر قرار دارند و کنترل پذیری قلب در این شرایط کمتر است. این یافته‌ها بیانگر آن است که علاوه بر تنظیم اتونوم ممکن است در تغییرات دینامیکی ضربانات قلب، خود قلب هم نقش داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: اندوتوکسین، آمار معکوس، ساختار فرکتالی، تغییرات ضربان قلب، هیپوکسمی.

فهرست مطالب

۱	فصل اول: مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته.....
۲	۱-۱ مقدمه.....
۳	۲-۱ مروری بر مطالعات گذشته.....
۳	۱-۲-۱ سپسیس و سندرم پاسخ التهابی سیستمیک.....
۴	۱-۲-۱-۱ شوک سپتیک.....
۵	۲-۲-۱-۱ انعقاد داخل عروقی منتشره (DIC).....
۵	۳-۱-۲-۱ نارسایی چندگانه اعضا (MODS).....
۶	۲-۲-۱ مکانیسم ایجاد التهاب سیستمیک.....
۸	۳-۲-۱ عوارض قلبی عروقی در سپسیس.....
۱۱	۴-۲-۱ تغییرات ضربان قلب (HRV).....
۱۲	۵-۲-۱ مکانیسم کاهش تغییرات ضربانات قلب در التهاب سیستمیک.....
۱۴	۶-۲-۱ روش های محاسبه HRV.....
۱۵	۱-۶-۲-۱ روش SDNN (میزان پراکندگی در ضربانات قلب).....
۱۶	۲-۶-۲-۱ روش تحلیل نوسانات بی روند شده (DFA).....
۱۷	۳-۶-۲-۱ روش آنالیز آماری معکوس.....
۱۸	۷-۲-۱ کانال های ضربان ساز قلبی.....
۱۹	۳-۱ اهداف تحقیق.....
۱۹	۴-۱ سوالات تحقیق.....
۲۰	۵-۱ فرضیه ها/پیش فرضها.....
۲۱	فصل دوم: مواد و روش ها.....

۲۲	۱-۲ حیوانات مورد آزمایش
۲۲	۲-۲ گروه های آزمایشی و نحوه انجام آزمایش ها
۲۳	۳-۲ جداسازی قلب و پرفیوژن در بساط قلب ایزوله (لانگدورف)
۲۷	۴-۲ نحوه ی ایجاد هیپوکسی
۲۹	۵-۲ محاسبه شاخص های تغییرات ضربان قلب (HRV)
۲۹	۱-۵-۲ محاسبه میزان پراکندگی ضربانات قلب (SDNN)
۳۰	۲-۵-۲ روش تحلیل نوسانات بیروند شده (DFA)
۳۱	۳-۵-۲ روش آنالیز آماری معکوس
۳۲	۶-۲ بررسی آریتمی ها
۳۵	۷-۲ مطالعه مولکولی
۳۷	۸-۲ آنالیز آماری
۳۹	فصل سوم: نتایج و یافته ها
۴۰	۱-۳ بررسی اثر اندوتوکسمی بر ضربان قلب و شاخص های تغییرات ضربانات قلب ایزوله
۴۰	۱-۱-۳ درصد اشباع هیپوکسی در دو گروه کنترل و اندوتوکسمیک در ۶۰ دقیقه هیپوکسی
۴۱	۲-۱-۳ اثر اندوتوکسمی بر ضربانات قلب ایزوله
۴۲	۳-۱-۳ اثر اندوتوکسمی بر میزان پراکندگی ضربانات قلب ایزوله
۴۴	۴-۱-۳ اثر اندوتوکسمی بر ساختار فرکتالی ضربانات قلب ایزوله (تحلیل نوسانات بی روند شده)
۴۶	۵-۱-۳ اثر اندوتوکسمی بر طول مارکوف در گروه های اندوتوکسمیک و کنترل در حالت نرموکسی
۴۸	۶-۱-۳ اثر هیپوکسی بر طول مارکوف در قلب ایزوله گروه کنترل
	۷-۱-۳ اثر اندوتوکسمی بر طول مارکوف در قلب ایزوله گروه های کنترل و اندوتوکسمیک قبل و بعد از هیپوکسی
۴۹	
۵۱	۲-۳ بررسی شدت آریتمی ها در زمان هیپوکسی بر اساس مدل لمبیس

۵۲	۳-۳ بررسی زمان وقوع اولین آریتمی در زمان هیپوکسی
۵۴	۴-۳ نتایج مطالعه مولکولی
۵۶	فصل چهارم: بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادها
۵۷	۴-۱ بحث
۶۲	۴-۲ نتیجه‌گیری
۶۳	۴-۳ پیشنهادها برای مطالعات آینده
۶۴	فهرست منابع
۷۱	ضمائم
۷۵	چکیده انگلیسی

فهرست شکل ها

- شکل ۱-۱. مقایسه مرگ و میر در سپسیس با بیماری های مختلف..... ۳
- شکل ۱-۲. عوامل ایجاد کننده سپسیس و رابطه آن با سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS)..... ۴
- شکل ۱-۳. سیگنالینگ TLR..... ۷
- شکل ۱-۴. اثرات سپسیس بر بافت ریه..... ۱۰
- شکل ۱-۵. نمایش تغییرات دینامیکی ضربانات قلب در فرد سالم (بالا) و بیمار مبتلا به سپسیس (پایین)..... ۱۴
- شکل ۱-۶. نمایش شماتیک تغییرات پتانسیل غشا در سلول های ضربان ساز قلب..... ۱۸
- شکل ۱-۲. مراحل انجام آزمایش ها..... ۲۳
- شکل ۲-۲. بساط قلب ایزوله لانگندورف..... ۲۵
- شکل ۲-۳. محل قرار گرفتن قلب در بساط لانگندورف..... ۲۶
- شکل ۲-۴. نمایی از بساط آزمایش و نحوه ثبت فعالیت های الکتریکی و پرفیوژن قلب ایزوله..... ۲۶
- شکل ۲-۵. حسگراکسیژن..... ۲۸
- شکل ۲-۶. نمایی از پنجره کالیبراسیون درصد اشباع اکسیژن در نرم افزار CHART..... ۲۸
- شکل ۲-۷. دو سری زمانی با شاخص های آماری پراکندگی یکسان و ساختار متفاوت..... ۲۹
- شکل ۲-۸. نمایش گرافیکی تحلیل نوسانات بیروند شده (DFA)..... ۳۱
- شکل ۲-۹. تقسیم بندی انواع آریتمی های ایجاد شده در زمان هیپوکسی..... ۳۴
- شکل ۲-۱۰. بلوک قلبی درجه دوم (بالا)، بلوک قلبی درجه سوم (پایین)..... ۳۵
- شکل ۳-۱. درصد اشباع اکسیژن در دو گروه اندوتوکسمیک و کنترل..... ۴۱
- شکل ۳-۲. اثر اندوتوکسمی حاصل از تزریق داخل صفاقی LPS با دوز 1MG/KG بر ضربانات قلب ایزوله در حالت نرموکسی و هیپوکسی..... ۴۲
- شکل ۳-۳. اثر اندوتوکسمی حاصل از تزریق داخل صفاقی LPS با دوز 1MG/KG بر شاخص SDNN قلب..... ۴۳

- شکل ۳-۴. اثر اندوتوکسمی حاصل از تزریق داخل صفاقی LPS با دوز 1MG/KG بر شیب خط (A) در قلب ایزوله در حالت نرموکسی..... ۴۵
- شکل ۳-۵. اثر اندوتوکسمی حاصل از تزریق داخل صفاقی LPS با دوز 1MG/KG بر شیب خط (A)..... ۴۶
- شکل ۳-۶. اثر اندوتوکسمی حاصل از تزریق داخل صفاقی LPS با دوز 1MG/KG بر طول مارکوف در قلب ایزوله..... ۴۷
- شکل ۳-۷. اثر هیپوکسی بر طول مارکوف در قلب ایزوله گروه کنترل..... ۴۹
- شکل ۳-۸. طول مارکوف در قلب ایزوله گروه کنترل و اندوتوکسمیک..... ۵۰
- شکل ۳-۹. اثر اندوتوکسمی حاصل از تزریق داخل صفاقی LPS با دوز 1MG/KG بر شدت آریتمی‌های بطنی حاصل از هیپوکسی..... ۵۱
- شکل ۳-۱۰. اثر اندوتوکسمی حاصل از تزریق داخل صفاقی LPS با دوز 1MG/KG بر زمان وقوع اولین آریتمی‌های بطنی..... ۵۳
- شکل ۳-۱۱. دمای مطلوب پرایمرها..... ۵۴
- شکل ۳-۱۲. داده‌های خام پس از انجام QRT-PCR..... ۵۵
- شکل ۳-۱۳. اثر اندوتوکسمی حاصل از تزریق داخل صفاقی LPS با دوز 1MG/KG بر میزان بیان ژن HCN1 و HCN2..... ۵۵

فصل اول

مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته

۱-۱ مقدمه

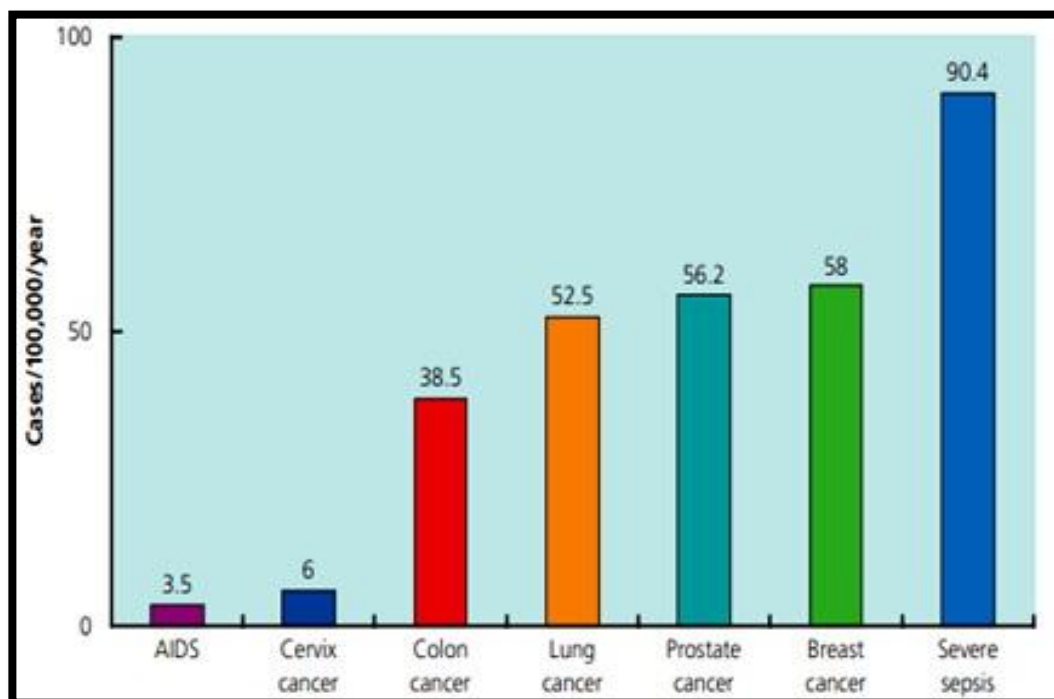
تنظیم در سیستم های فیزیولوژیک رفتاری پیچیده ای دارد و از سازکارهای با بازخورد مثبت و منفی تشکیل شده است که در مقیاس های زمانی مختلف با هم تداخل می کنند. به عنوان مثال تنظیم در سیستم قلبی عروقی به هدف برقراری خون رسانی به بافت ها منجر به تغییرات لحظه به لحظه ضربان قلب و فشار خون می شود. به مطالعه تغییرات لحظه به لحظه ضربان قلب^۱ (Heart Rate Variability:HRV) گفته می شود، که بیانگر سیستم پیچیده کنترل کننده قلب می باشد [۵۳،۲،۱]. در بعضی از بیماری های التهابی مانند سپسیس میزان این تغییرات کاهش می یابد [۴،۳]. سپسیس (sepsis) به پاسخ التهابی سیستمیک اطلاق می شود که در اثر حضور باکتری در خون ایجاد می شود [۵]. با وجود پیشرفت های اخیر در مورد پاتوفیزیولوژی سپسیس هنوز درمان موثری برای آن وجود ندارد [۶]. شاخص های فیزیولوژیک وجود دارند که می توانند میزان بقا در بیماران مبتلا به سپسیس را پیش بینی کنند. از میان این شاخص ها مطالعات زیادی نشان داده است که بررسی تغییرات دینامیکی ضربان قلب اطلاعات ارزشمندی در مورد پیش آگهی بیماری می دهد [۸،۷]. گزارش های قبلی نقش تنظیم عصبی اتونوم را در تغییر دینامیکی ضربان قلب در سپسیس مورد مطالعه قرار داده اند و نقش تغییرات دینامیکی ضربان ساز قلب در سپسیس کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. در این پایان نامه ساختار دینامیکی ضربانات قلب ایزوله و میزان بیان کانال های ضربان ساز در حیوان اندوتوکسمیک مطالعه قرار گرفته است.

¹ Heart Rate Variability (HRV)

۲-۱ مروری بر مطالعات گذشته

۱-۲-۱ سپسیس و سندرم پاسخ التهابی سیستمیک

بیماری سپسیس^۱ در مراقبت های بهداشتی بسیار مهم است. سالانه ۱۳ میلیون نفر دچار سپسیس می شوند که ۴ میلیون مرگ را در پی دارد [۹]، که این تعداد، از مرگ و میر در اثر هر کدام از بیماری های ایدز، سرطان سینه و بیماری های ریوی بیشتر است (شکل ۱-۱)، [۹، ۱۰]. سندرم پاسخ التهابی سیستمیک^۲ (SIRS) پاسخی سیستمیک است که در اثر فعال شدن سیستم ایمنی ذاتی بوجود می آید و با علائمی مانند: تب، تاکیکاردی، تاکی پنه و لکوسیتوز همراه می باشد [۹، ۱۱].



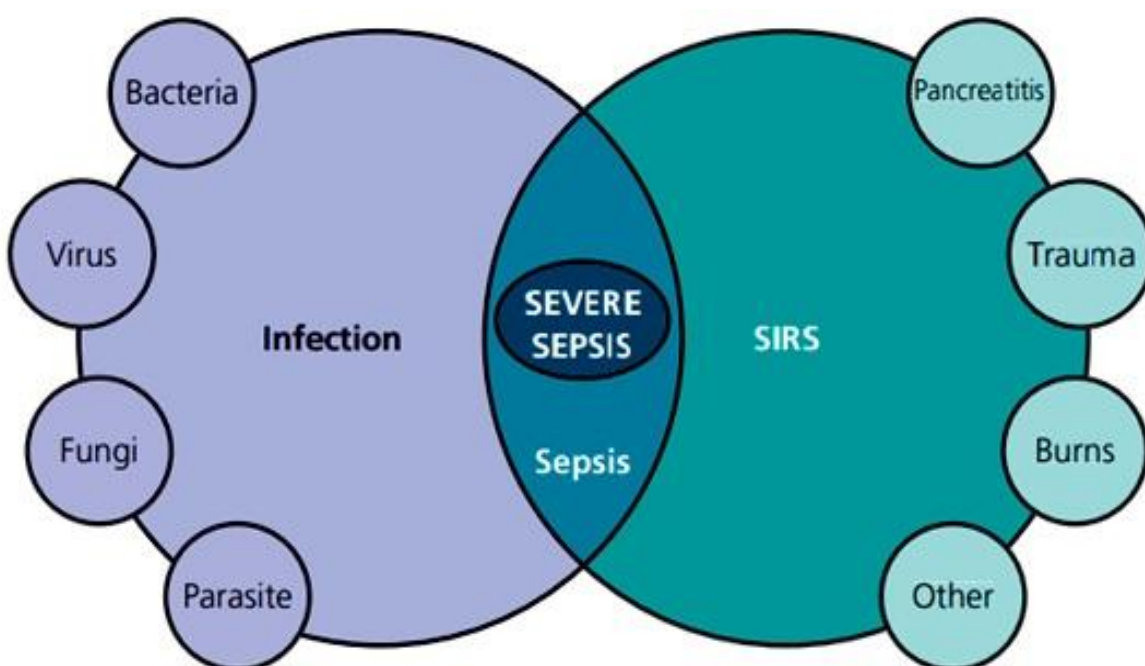
شکل ۱-۱. مقایسه مرگ و میر در سپسیس با بیماری های مختلف [۹].

1 Sepsis

2 Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)

سندرم پاسخ التهابی سیستمیک به وسیله محرک های مختلفی آغاز می شود : (۱) عفونت ها (باکتریایی، ویروسی، قارچی و انگلی). (۲) آسیب شامل عوامل فیزیکی (مثل سوختگی) و عوامل شیمیایی. (۳) جسم خارجی [۱۲]. در صورتی که التهاب سیستمیک به وسیله عوامل عفونی ایجاد شود به آن سپسیس می گویند که زیر مجموعه ای از سندرم پاسخ التهابی سیستمیک است (شکل ۲-۲)، [۹،۵].

سپسیس در موارد شدیدتر با عوارض زیر همراه است :



شکل ۲-۱. عوامل ایجاد کننده سپسیس و رابطه آن با سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS)، [۹].

۱-۱-۲-۱ شوک سپتیک^۱

شوک سپتیک با وجود شواهد کلینیکی دال بر کاهش پرفیوژن بافتی و هیپوتانسیون، به دنبال عفونت رخ می دهد. علت کاهش پرفیوژن بافتی گشادی، عروق سیستمیک است که به علت افزایش

^۱ Septic shock

ترشح واسطه های گشاد کننده عروق مانند پروستاگلاندین ها، لکوترین ها و NO ایجاد می شود. در انسان در صورتی که سپسیس با افت بیش از ۴۰ میلیمتر جیوه فشار سیستولیک نسبت به حالت پایه همراه باشد شوک سپتیک اطلاق می شود [۱۴، ۹].

۲-۱-۲-۱ انعقاد داخل عروقی منتشره^۱ (DIC)

بسیاری از واکنش های التهابی در سطح اندوتلیوم عروق رخ می دهند، اگر شدت پاسخ التهابی زیاد باشد منجر به آسیب اندوتلیوم و به دنبال آن فعال شدن آبشار انعقادی می شود و پلاکت ها و فاکتورهای انعقادی مصرف می شوند، در این حالت بین ترومبولیز و ترومبوژنز تعادل وجود ندارد. انعقاد منتشر عروقی حالتی است که لخته های غالباً کوچک ولی متعدد قسمت بزرگی از عروق خونی کوچک محیطی را مسدود می کنند و در نتیجه ترومبوز و خونریزی به طور همزمان در مکان های مختلف بدن روی می دهد، این حالت به خصوص در شوک سپتیک اتفاق می افتد که تخریب و کنده شدن اندوتلیوم مکانیسم های انعقادی را فعال می کند. انسداد عروق کوچک محیطی به دنبال ایجاد لخته های کوچک تا حدود زیادی عرضه اکسیژن و مواد غذایی دیگر را به بافت ها کاهش می دهد و این امر باعث وخامت بیشتر شوک می شود [۹].

۳-۱-۲-۱ نارسایی چندگانه اعضا^۲ (MODS)

به دلایلی که تاکنون به درستی شناخته نشده اند، در مراحل پیشرفته سپسیس ارگان های بدن دچار نارسایی می شوند که آن را MODS می نامند. نکته جالب این است که این نارسایی اغلب با هیچ یافته ای که نشان دهنده اشکال در ساختار ماکروسکوپی یا میکروسکوپی بافت باشد همراه نیست، اما آن چه که مشخص است کاهش عملکرد بافت ها در این حالت است. سپسیس در مراحل پیشرفته می تواند باعث شوک سپتیک، گشاد شدن عروق و کاهش اکسیژن رسانی به بافت ها شود که در این

¹ Disseminated intravascular coagulation (DIC)

² Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)

حالت می تواند باعث ایسکمی کبدی روده ای شود که در نهایت به دلیل اختلال در مسیر کبدی روده ای میزان اندوتوکسین در بدن طی یک سیکل معیوب بالا می رود که می تواند یکی از دلایل ایجاد MODS باشد. نارسایی کلیه در افراد مبتلا به SIRS می تواند منجر به اشکال در تعادل آب و الکترولیت ها شود، نارسایی عملکرد سیستم عصبی ایجاد انسفالوپاتی می کند و نارسایی کبد منجر به عوارض متابولیک می شود. آنچه در MODS اهمیت دارد نارسایی قلب به دنبال SIRS است که منجر به مرگ بسیاری از بیماران مبتلا به سپسیس می شود [۱۵، ۱۶].

۱-۲-۲ مکانیسم ایجاد التهاب سیستمیک

سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) به هر دلیلی که باشد (عفونت، آسیب و...) باعث فعال شدن سیستم ایمنی ذاتی و به دنبال آن باعث ایجاد یکسری از واسطه های التهابی می شود. از جمله موادی که باعث ایجاد التهاب سیستمیک می شوند، اندوتوکسین که همان لیپوپلی ساکارید^۱ دیواره باکتری های گرم منفی، لیپوتیکوئیک اسید^۲ و پپتیدوگلیکان^۳ موجود در دیواره باکتری های گرم مثبت را می توان نام برد [۶]. این مواد به وسیله نوعی از گیرنده ها که بر روی ماکروفاژها و سلول های کشنده طبیعی^۴ (NK) قرار دارند شناسایی می شوند که این ها را گیرنده Toll می نامند. Toll (Like Receptor, TLRs) به علت شباهت با پروتئین Drosophila Toll، این گونه نام گذاری شده اند). این گیرنده ها اساس پاسخ ایمنی ذاتی هستند که قادر به ایجاد یک پاسخ محافظتی سریع بر ضد مهاجم پاتوژن می باشند [۱۱]. خانواده این گیرنده شامل ۱۱ عضو است که TLR4 در تشخیص اندوتوکسین و TLR2 در تشخیص لیپوتیکوئیک اسید و پپتیدوگلیکان نقش دارند به طوریکه که با اتصال این مواد، رسپتورها فعال می شوند. این رسپتورها عملکرد خود را به وسیله یکسری آداپتورها

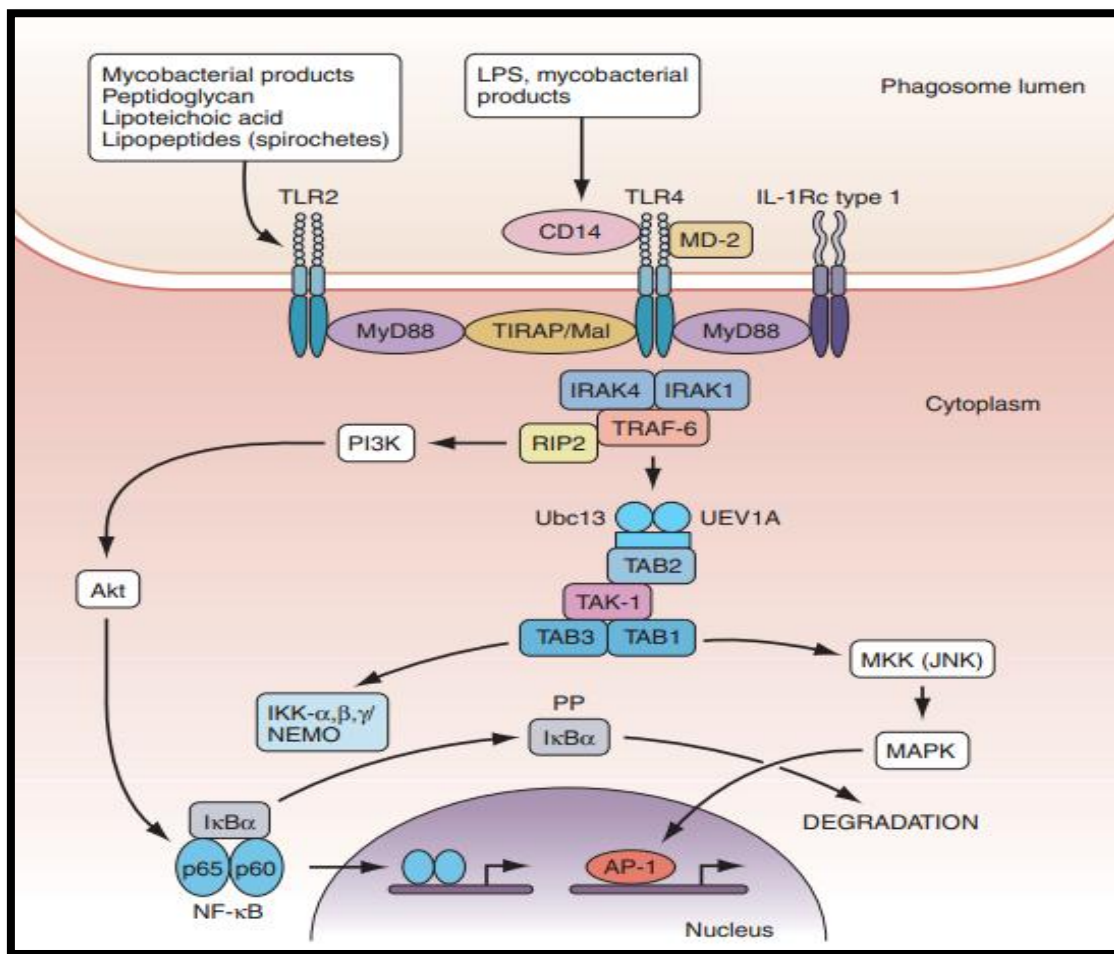
1 Lipopolysaccharid (LPS)

2 lipoteichoic acid

3 peptidoglycan

4 natural killer (NK)

ی داخل سلولی به نام MYD88^۱ و Trif^۲ انجام می دهند، که باعث فعال شدن NFκB^۳ می شوند که یک فاکتور نسخه برداری است. زمانی که NFκB فعال می شود به هسته مهاجرت کرده و موجب رونویسی از ژنهایی می شود که اطلاعات مربوط به ساخت واسطه های التهابی مانند IL-1، IL-6، فاکتور نکروز تومور (TNF-α)، را کد می کنند (شکل ۱-۳)، [۱۱].



شکل ۱-۳. سیگنالینگ TLR، LPS با اتصال به گیرنده TLR منجر به افزایش رونویسی از ژنهایی می شود که در ایمنی ذاتی موثرند [۱۱].

1 myeloid differentiation factor 88
 2 TIR domain-containing adapter inducing IFNβ
 3 Nuclear factor kappa B