

دانشگاه پیام نور

دانشکده علوم

ارزیابی فاکتورهای التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و وابستگان
درجه اول آنها

نگارش : محمد قلی زاده

استاد راهنما : یوسف رسمی

پاییز ۱۳۹۰

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

تقدیم با بوسه بر:

دستان پدر و مادر عزیزم که به من درس تلاش در
شکست، صبر در نومییدی، رفتن بی همراه، کار بی پاداش،
فداکاری در سکوت، مذهب بی عوام، ایمان بی ریا، گستاخی
بی خامی، مناعت بی غرور و تنهایی در انبوه جمعیت را
آموختند.

تقدیم به:

خواهر عزیزم که وجودش شادی بخش و صفایش مایه
آرامش من است.

نمی توانم معنایی بالاتر از تقدیر و تشکر در میان انبوه
واژگان بر زبانم جاری ساخته و سپاس خود را در وصف
اساتید خویش:

جناب آقای دکتر یوسف رسمی

سرکار خانم دکتر ندا ولینزاده

جناب آقای دکتر مسعود صالح مقدم

آشکار نمایم، که هر چه گویم و سرایم، کم گفته ام.

با کمال سپاس از دوستان عزیزم:

مهندس جواد سرگل زایی

مهندس قاسم ارجمند

مهندس هادی روحی رضی

که همواره در طول تحصیل متحمل زحمات من بوده و

حضورشان مایه دلگرمی می باشد.

چکیده:

اهداف: التهاب مزمن در روند پاتوژنز دیابت نوع دو دخیل می باشد. دخالت عوامل ژنتیکی منجر به افزایش خطر ابتلاء به این اختلال متابولیکی در وابستگان درجه اول افراد دیابتی می شود. هدف از این مطالعه بررسی اهمیت التهاب در پیشرفت بیماری دیابت نوع دو در بیماران دیابتی و برادران و خواهران آنها می باشد.

روش تحقیق: سن، جنس و شاخص توده بدنی (BMI) ۲۷ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو (۹ مرد/۱۸ زن با میانگین سنی $67/76 \pm 48/48$ و BMI $31/85 \pm 28/65$) برادر و خواهر بیمار دیابتی (۱۴ مرد/۱۴ زن با میانگین سنی $71/11 \pm 44/54$ و BMI $30/65 \pm 5/87$) و ۲۷ فرد سالم بدون سابقه خانوادگی دیابت (۱۵ مرد/۱۲ زن با میانگین سنی $79/95 \pm 44/87$ و BMI $28/80 \pm 4/38$) مورد بررسی قرار گرفت.

نتیجه: سطوح پلاسمایی hs-CRP و فیبرینوژن در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو بطور معنی داری بیشتر از برادران و خواهران افراد دیابتی ($2346/45 \pm 4940/78$ و $1998/32 \pm 3597/50$ نانوگرم بر میلی لیتر، $p=0/023$ ؛ $140/29 \pm 492/68$ و $87/94 \pm 330/3$ میلی گرم بر دسی لیتر، $p=0/0001$ ؛ $1774/92 \pm 2336/20$ نانوگرم بر میلی لیتر، $p=0/0001$ ؛ $216/40$ میلی گرم بر دسی لیتر، $p=0/0001$) بود. همچنین سطوح hs-CRP و فیبرینوژن بطور معنی داری در گروه وابسته بیشتر از گروه کنترل بود. غلظت TNF- α و IL-6 در افراد بیمار بطور معنی داری بیشتر از وابستگان آنها ($43/39 \pm 238/95$ و $30/78 \pm 152/25$ پیکوگرم بر میلی لیتر، $p=0/0001$ ؛ $22/20 \pm 22/73$ و $11/20 \pm 7/77$ پیکوگرم بر میلی لیتر، $p=0/0001$) و افراد سالم ($43/39 \pm 238/95$ و $26/53 \pm 46/75$ پیکوگرم بر میلی لیتر، $p=0/0001$ ؛ $22/20 \pm 22/73$ و $2/33 \pm 3/86$ پیکوگرم بر دسی لیتر، $p=0/0001$) بترتیب بود. همچنین مقادیر این دو فاکتور در افراد وابسته بطور معنی داری بیشتر از افراد سالم بود ($p=0/0001$ و $p=0/049$ ، بترتیب).

بحث: وابستگان درجه اول افراد دیابتی نسبت به افراد معمولی خطر بالایی از ابتلا به دیابت را دارند. مقادیر غیر نرمال سیتوکین ها در این افراد نشان دهنده نقش عمده التهاب در پیشرفت بیماری دیابت از طریق اختلال اندوتلیال می باشد.

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: مقدمه

- ۱-۱- تعریف دیابت..... ۱
- ۲-۱- فاکتورهای خطر دیابت (ریسک فاکتورهای دیابت)..... ۲
- ۳-۱- کنترل بیماری..... ۳
- ۴-۱- اپیدمیولوژی دیابت..... ۳
- ۱-۴-۱- اپیدمیولوژی دیابت در جهان..... ۳
- ۲-۴-۱- اپیدمیولوژی دیابت در ایران..... ۵
- ۵-۱- بیوشیمی دیابت..... ۵
- ۶-۱- التهاب..... ۶
- ۱-۶-۱- واسطه های شیمیایی التهاب..... ۷
- ۲-۶-۱- منشا واسطه های شیمیایی التهاب..... ۷
- ۳-۶-۱- وظایف واسطه های شیمیایی التهاب..... ۸
- ۴-۶-۱- علائم التهاب..... ۸
- ۵-۶-۱- انواع التهاب..... ۸

- ۹-۱-۵-۶-۱- مکانیسم التهاب حاد.....
- ۱۰-۶-۶-۱- فاکتورهای خطر التهاب (ریسک فاکتورها).....
- ۱۰-۷-۶-۱- مسیرهای التهابی.....
- ۱۱-۱-۷-۶-۱- مسیر سلولی.....
- ۱۱-۲-۷-۶-۱- مسیر تراشی.....
- ۱۲-۷-۱- فاکتورهای التهابی.....
- ۱۲-۱-۷-۱- تومور نکروز فاکتور آلفا.....
- ۱۳-۱-۱-۷-۱- نقش بیولوژیک تومور نکروز فاکتور آلفا.....
- ۱۴-۲-۷-۱- اینترلوکین ۶.....
- ۱۵-۱-۲-۷-۱- نقش بیولوژیک اینترلوکین ۶.....
- ۱۶-۳-۷-۱- پروتئین واکنشی C.....
- ۱۶-۱-۳-۷-۱- نقش بیولوژیک پروتئین واکنشی C.....
- ۱۶-۲-۳-۷-۱- hs-CRP.....
- ۱۷-۸-۱- ارتباط التهاب و دیابت.....
- ۱۷-۹-۱- سابقه خانوادگی و خطر احتمالی بروز دیابت.....
- فصل دوم: روش تحقیق**
- ۲۰-۱-۲- جامعه مورد مطالعه.....

- ۲۰.....۱-۱-۲- گروه بیماران مبتلا به دیابت نوع دو (DMT2)
- ۲۰.....۱-۱-۱-۲- شرایط خروج از مطالعه.
- ۲۱.....۲-۱-۲- گروه وابسته درجه اول (FDR).
- ۲۱.....۳-۱-۲- گروه کنترل (Control).
- ۲۱.....۲-۲- ملاحظات اخلاقی.
- ۲۲.....۳-۲- جمع آوری نمونه ها و اطلاعات.
- ۲۳.....۴-۲- سنجش های آزمایشگاهی.
- ۲۳.....۱-۴-۲- IL-6 و TNF- α .
- ۲۳.....۱-۴-۴-۲- اساس و مراحل آزمایش.
- ۲۵.....۲-۴-۲- hs-CRP.
- ۲۵.....۱-۲-۴-۲- اساس و مراحل آزمایش.
- ۲۶.....۳-۴-۲- Fasting blood sugar.
- ۲۷.....۱-۳-۴-۲- اساس و مراحل آزمایش.
- ۲۷.....۵-۲- تجزیه و تحلیل داده ها.

فصل سوم: نتایج

- ۲۸.....۱-۳- مشخصات دموگرافیک و بالینی.
- ۲۸.....۱-۱-۳- گروههای دیابتی، وابسته درجه اول و کنترل.

۲۸.....	جدول مشخصات دموگرافیک و بالینی.....
۲۹.....	۳-۱-۱-سن و جنس.....
۳۰.....	۳-۱-۲-شاخص توده بدنی.....
۳۱.....	۳-۱-۳-فشار خون.....
۳۲.....	۳-۲-مقادیر فاکتورهای التهابی و بیوشیمیایی.....
۳۳.....	۳-۲-۱-گروههای دیابتی، وابسته درجه اول و کنترل.....
۳۳.....	جدول مقایر فاکتورهای التهابی و بیوشیمیایی.....
۳۳.....	۳-۲-۱-۱-TNF- α
۳۴.....	۳-۲-۱-۲-IL-6.....
۳۵.....	۳-۲-۱-۳-hs-CRP.....
۳۶.....	۳-۲-۱-۴-Fasting blood sugar.....
۳۷.....	۳-۳-همبستگی متغیرها.....
۳۷.....	۳-۳-۱-گروه دیابتی.....
۳۹.....	جدول همبستگی متغیرها در گروه دیابتی.....
۴۰.....	نمودارهای همبستگی متغیرها در گروه دیابتی.....
۴۱.....	۳-۳-۲-گروه وابسته.....
۴۲.....	جدول همبستگی متغیرها در گروه وابسته.....

نمودار های همبستگی متغیرها در گروه وابسته..... ۴۳

گروه کنترل..... ۳-۳-۳- ۴۵

جدول همبستگی متغیرها در گروه کنترل..... ۴۶

نمودار های همبستگی متغیرها در گروه وابسته..... ۴۷

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

بحث..... ۴۸

منابع..... ۵۴

چکیده..... ۶۹

فصل اول: کلیات

۱-۱- تعریف دیابت

دیابت نوعی بیماری مزمن است، زیرا تا زمانی که پیشرفت نکند و به بافتها آسیب نزند، هیچ علامت ظاهری مشخصی ندارد، لذا ممکن است مدت زمان زیادی از ابتلای فرد به بیماری بگذرد و در هنگام تشخیص، فرد به عوارض بلند مدت و در برخی موارد جبران ناپذیر بیماری مبتلا گردد. مشخصه بارز دیابت هیپرگلیسمی مزمن ناشی از نقص در متابولیسم کربوهیدرات ها، لیپیدها، و پروتئین ها می باشد (۱). بیشترین میزان شیوع دیابت در جوامع توسعه یافته و نیز در حال توسعه مربوط به دیابت نوع یک و دو میباشد. سایر اشکال ویژه دیابت کمتر از ۶/۵٪ از کل افراد دیابتی را بخود اختصاص داده اند (۲). در سال ۱۹۸۰ سازمان بهداشت جهانی (WHO)^۱ بر اساس توصیه گروه داده های ملی دیابت ایالات متحده (NDDG)^۲ نمونه ای از طبقه بندی برای دیابت ملیتوس ارائه نمود که نشان دهنده پیشرفتهای مربوط به شناخت اتیولوژی و پاتوژنز دیابت بود. بر اساس این نوع طبقه بندی دیابت نوع یک با عنوان (دیابت جوانان)^۳ و دیابت نوع دو با عنوان (دیابت بزرگسالان)^۴ معرفی گردیدند (۳، ۴). امروزه این اصطلاحات توصیفی منسوخ و دیابت وابسته به انسولین و غیر وابسته به انسولین، بترتیب جایگزین آنها شده اند.

اتیولوژی نقص در ترشح انسولین، در دیابت نوع دو بطور کامل شناخته نشده است، ولی مطالعات متعدد نشان میدهد عوامل محیطی و ژنتیکی در بروز این اختلال مؤثرند (۵). نقص در سلول های بتا پانکراس در مرحله اول، با نقص در ترشح انسولین بدنبال مصرف غذاهای کربوهیدرات دار، نقص

¹ World Health Organization (WHO)

² US National Diabetes Data Group (NDDG)

³ Young diabetes

⁴ Adult diabetes

تحمل گلوکز^۱ (وضعیت پره دیابتی) و حالت هیپرگلیسمی مشخص می‌گردد (۶). در مرحله دوم با پیشرفت بیماری، ترشح انسولین به میزان زیادی کاهش یافته و اختلال گلوکز ناشتا^۲ بروز می‌نماید (۷). نقص در سلول های بتا پانکراس و مقاومت به انسولین دو فاکتور اصلی در پاتوفیزیولوژی دیابت نوع دو می باشند (۸). افراد مبتلا به دیابت نوع دو نقص مقاومت به انسولین در شرایط هیپرگلیسمی را نمی‌توانند با افزایش ترشح انسولین جبران نمایند (۹)، همچنین این افراد بدون معالجه قادر به ادامه زندگی نیستند زیرا روند اختلال در سلول های بتا پانکراس پیشرونده و غیر قابل برگشت می باشد، هر چند با استفاده از داروهای دیابتی می‌توان وضعیت مطلوب گلیسمیک ($HbA_{1C} > 7\%$) را برای بسیاری از افراد دیابتی فراهم نمود (۱۰). مشاوره تغذیه و کنترل دقیق قند خون در پیشگیری از عوارض این بیماری بسیار مؤثر است (۱۱). این بیماری در اغلب کشورهای در حال توسعه چهارمین عامل مرگ و میر بوده و حداقل از هر ۱۰ مورد مرگ گزارش شده در میان افراد بالغ بین ۳۵ تا ۶۴ سال، ۱ نفر مربوط به دیابت می باشد (۱۲).

۱-۲- فاکتورهای خطر دیابت (ریسک فاکتورها)^۳

بیان این مسئله که دقیقاً چه کسی مبتلا به دیابت نوع دو خواهد شد غیر ممکن است. قبل از امکان پذیر شدن این امر سؤالهای فراوانی در فهم اتیولوژی این اختلال ناهمگن وجود دارد که باید به آنها پاسخ داده شود، با این وجود می‌توان گروههای با ریسک بالاتر از متوسط را که در معرض ابتلای به بیماری هستند، مشخص نمود. برخی از عواملی که منجر به افزایش احتمال ابتلا به دیابت نوع دو در این افراد میشوند عبارتند از: وجود سابقه خانوادگی، شرایط زیست محیطی، تحرک ناکافی، چاقی

^۱ Impaired glucose tolerance (IGT)

^۲ Impaired fasting glucose (IFG)

^۳ Risk factors

مفرط، التهاب مزمن، عفونت باکتریایی، فشار خون مزمن، رژیم غذایی ناسالم و کم فیبر، اختلال در سیستم گوارشی و الگوی استراحت نادرست. (۱۳).

۳-۱- کنترل بیماری

استفاده از داروهای آنتی دیابتیک خوراکی (OAD)^۱ اولین خط کنترل در بیماری دیابت نوع دو می باشد، هر چند که این بیماری ماهیت پیشرونده داشته و اغلب افراد مبتلا به این بیماری در بلند مدت نیازمند استفاده از انسولین می باشند (۱۴).

طبق گزارشهای WHO در سال ۲۰۱۰، ۵۶/۸٪ از مردان و ۶۴/۷٪ از زنان مبتلا به دیابت نوع دو برای کنترل بیماری از انسولین استفاده نموده اند (۱۵). با استفاده از روشهایی مانند فعالیت بدنی کنترل شده و رژیم غذایی مناسب می توان خطر پیشرفت بیماری و تبدیل نقص تحمل گلوکز به دیابت نوع دو را از بین برد و یا آن را به تعویق انداخت (۱۶). ورزش منظم و کاهش چربی احشایی در مردان و زنان مبتلا به نقص گلوکز ناشتا یا نقص تحمل گلوکز میزان شیوع دیابت نوع دو تا ۵۸٪ کاهش میدهد، در حالیکه استفاده از داروی متفورمین میزان شیوع دیابت نوع دو را تا ۳۱٪ کاهش میدهد (۱۷).

۴-۱- اپیدمیولوژی دیابت

۴-۱-۱- اپیدمیولوژی دیابت در جهان

علل ژنتیکی نقش مهمی در شیوع بیماری دیابت دارد، چنانکه میزان شیوع این بیماری در میان برخی نژادهای مختلف اروپایی تا حدودی متغیر است. با این وجود عامل ژنتیک به تنهایی قادر به توجیه

^۱ Oral Antidiabetic Drugs (OAD)

روند رو به رشد شیوع این بیماری در دنیا نیست، زیرا میزان شیوع این بیماری در میان افراد مهاجر و نژادهای مختلف شهرنشین آسیایی، هندی، عربی، چینی، آفریقایی، و اسپانیایی تقریباً به یک اندازه است (۱۸). در اکثر نقاط جهان در گذشته و امروزه میزان شیوع بیماری دیابت در مناطق روستانشین، بطور معمول زیر ۱ تا ۳٪ بوده است (۱۹).

میزان شیوع این بیماری در چند دهه اخیر در میان مهاجرین و شهرنشینان هند، عربستان، آفریقا، چین و اسپانیا در حدود ۱۴ تا ۲۰٪ بوده است، لذا میتوان گفت عامل زیست محیطی نسبت به عامل ژنتیکی سهم بیشتری را در خصوص شیوع ناهمگن بیماری دیابت در سرتاسر دنیا به خود اختصاص داده است (۲۰). با این وجود نمی توان روند رو به رشد شیوع بیماری در آسیا، اسپانیا، ساکنان غیر بومی آفریقا که از آمریکا مهاجرت کرده اند، ساکنان بومی ایالات متحده آمریکا، کانادا، استرالیا، و نواحی اقیانوس آرام که از نژادهای مختلف تشکیل شده اند را نادیده گرفت (۲۱). این بیماری در حال حاضر ۴/۵٪ از افراد بالغ بین ۱۸ تا ۲۰ سال را تحت تاثیر قرار داده است. میزان شیوع بیماری ارتباط زیادی با افزایش سن دارد، چنانکه نسبت کل افراد دیابتی در سال ۲۰۰۷ در گروههای سنی ۲۰-۳۹ سال، ۴۰-۴۹ سال و ۶۰-۷۹ سال بترتیب ۱۰٪-۷، ۴۵٪-۳۶ و ۵۷٪-۴۶ در اروپا و نواحی آمریکای شمالی و ۳۳٪-۲۳، ۵۲٪-۴۲ و ۳۰٪-۲۵ در آفریقا، شرق آسیا و ناحیه خاورمیانه گزارش گردیده است (۲۲).

طبق گزارشهای WHO در سال ۲۰۰۸ میزان شیوع دیابت نوع دو در هند، در تمامی گروههای سنی در جمعیت زنان بیشتر از مردان بوده است (۲۳). فراوانی دیابت نوع دو بسرعت در سرتاسر جهان در حال گسترش است. برآورد میگردد که تا سال ۲۰۲۵ تعداد افراد مبتلا به دیابت به دو برابر آن در سال ۲۰۰۰ خواهد رسید (۲۴).

۱-۴-۲- اپیدمیولوژی دیابت در ایران

در سال ۲۰۰۵ بیشترین میزان شیوع دیابت نوع دو در ایران مربوط به استان های یزد، تهران و قم با فراوانی نسبی ۴/۷٪، ۴/۱٪ و ۳/۷٪ و کمترین میزان شیوع مربوط به استان های همدان، آذربایجانغربی و زنجان با فراوانی نسبی ۱٪، ۱/۱٪ و ۱/۳٪ بوده است (۲۵). همچنین گزارشها نشان میدهد در ایران شیوع این بیماری در شهرها ۳٪ بیشتر از روستاها می باشد. بیشترین میزان شیوع این بیماری در جمعیت مردان و زنان مربوط به گروه های سنی ۴۵-۵۴ (۱۰/۸٪، مردان) و ۶۴-۵۵ (۱۹/۴٪، زنان) و کمترین میزان شیوع مربوط به گروه سنی ۳۴-۲۵ (۳٪) در هر دو گروه می باشد. این بیماری در حال حاضر در جمعیت زنان بطور پیشرونده نسبت به مردان در حال افزایش است چنانکه از هر ۱۰ بیمار دیابتی ۷ نفر از آنها زن می باشد (۲۶).

۱-۵- بیوشیمی دیابت

هیپرگلیسمی مشخصه اصلی دیابت بوده و ارتباط زیادی با بروز عوارض میکروواسکولار^۱ (عروق کوچک) و ماکروواسکولار^۲ (عروق بزرگ) دارد (۲۷، ۲۸). مطالعات نشان میدهد اختلالات متابولیک مانند هیپرگلیسمی، هیپرلیپیدمی، مقاومت به انسولین، شرایط استرس اکسیداتیو، التهاب و نقص در عملکرد اندوتلیال عروق ارتباط زیادی با افزایش فعالیت پلاکت ها دارند (۲۹). پلاکتها نقش اصلی در ایجاد آتروم^۳ و عوارض انعقادی آن در افراد مبتلا به دیابت نوع دو دارند (۳۰) با این وجود عواملی که ممکن است منجر به افزایش واکنش پلاکت ها شوند بطور کامل شناخته شده نیست (۳۱، ۳۲). جلوگیری از عوارض میکروواسکولار بستگی زیادی به کنترل دقیق میزان قند خون دارد

¹ Micro vascular

² Macro vascular

³ Atherogenes

زیرا گلوکز در برخی از بافت‌ها آزادانه نفوذ می‌کند و در صورت عدم کنترل دقیق، این بیماری بطور معمول با سیری آرام و مزمن منجر به آسیب بخش‌های ذیل می‌گردد: شبکیه چشم (رتینوپاتی)^۱، گلوومرول کلیوی (نفروپاتی)^۲، سیستم عصبی محیطی (نوروپاتی)^۳! همچنین بروز عوارض پوستی و زخم اولسر دیابتی نیز از دیگر عوارض میکروواسکولار می‌باشند (۳۳، ۳۴). بیماری دیابت ارتباط زیادی با افزایش میزان مرگ و میر ناشی از عوارض ماکروواسکولار بخصوص بیماری‌های عروق کرونری قلب (CHD)^۴ دارد (۳۵). چنانکه بیماری‌های عروق کرونری علت اصلی مرگ بیماران دیابتی (۲ تا ۴ برابر بیشتر از افراد غیر دیابتی همسن) می‌باشد (۳۶). آستانه قند خون برای آتروم از آستانه قند خون برای عوارضی مانند رتینوپاتی پائین‌تر است، بنابراین بیماران مبتلا به نقص تحمل گلوکز تا حدودی در معرض خطر بالای عوارض ماکروواسکولار قرار دارند (۳۷). افزایش فاکتورهای التهابی^۵ شاخصی مهم در تشخیص بیماری‌های قلبی عروقی در افراد مبتلا به دیابت می‌باشد (۳۸). علاوه بر بروز بیماری‌های قلبی-عروقی سایر عوارض ماکروواسکولار این بیماری عبارتند از: آسیب به سلول‌های سوماتیک و اتونومیک سیستم عصبی، آسیب به اعصاب ماهیچه‌ها و بروز ضعف ماهیچه‌ای، کاهش مقاومت در برابر عفونت‌ها (۱).

۱-۶- التهاب^۶

پروسه التهاب نوعی پاسخ محافظت‌کننده است که عامل پاتوژن را از میان برداشته و باعث بازسازی هموستاز داخلی بدن می‌گردد (۳۹). هر گونه نقص در روند کنترل التهاب ناشی از اختلالات نسبی

¹ Retinopathy

² Nephropathy

³ Neuropathy

⁴ Coronary heart disease

⁵ Inflammatory factors

⁶ Inflammation

مینور التهابی (آسیب های بافتی یا آلرژی ها) باعث تحریک سیستم ایمنی شده و منشاء بیماری های التهابی مزمن^۱ می باشد. پاسخ های التهابی توسط بدن باید بصورت دقیق تنظیم شوند (۴۰).

بر اساس تئوری Ross و Glomest (۴۱، ۴۲) گروهی از سیتوکین های پیش التهابی^۲ و ضد التهابی^۳ منجر به التهاب شده و مسئول پیشرفت بیماری های ناشی از آترواسکلروزیس میباشند. افزایش سطح فاکتورهای التهابی^۴ IL-6، TNF- α و hs-CRP^۵ یک عامل مهم در تعیین میزان مرگ و میر ناشی ناشی از آترواسکلروزیس و شیوع این بیماری در جمعیت معمولی می باشد (۴۳).

۱-۶-۱- واسطه های شیمیایی التهاب

واسطه های شیمیایی التهاب عموماً مواد شیمیایی با منشا داخلی هستند که در نتیجه فعال شدن سلول های التهابی در طول پاسخ های ایمنی تولید میشوند. داروها با منشا خارجی نیز منجر به رها سازی یا تولید واسطه های التهابی میشوند، لذا از آنها نیز بعنوان واسطه های شیمیایی التهاب میتوان نام برد (۴۴).

۱-۶-۲- منشا واسطه های شیمیایی التهاب

واسطه های شیمیایی التهاب از سلول های موجود در بخش ایمنی ذاتی منشا میگیرند که این سلول ها عبارتند از: نوتروفیل ها^۶، بازوفیل ها^۷، ماستوسیت^۸، سلول های دندریتیک^۹، هیستوسیت ها^{۱۰}، سلول های کوپفر^{۱۱} (۴۵-۴۸).

¹ Chronic inflammation

² Pro-inflammatory

³ Anti-inflammatory

⁴ Interleukin-6

⁵ Tumor necrosis factor

⁶ High-sensitive C-reactive protein

⁷ Neutrophils

⁸ Basophils

⁹ Mastocytes

¹⁰ Dendritic cells

¹¹ Histiocytes

¹² Kupffer cells

۱-۶-۳- وظایف واسطه های شیمیایی التهاب

واسطه های شیمیایی التهاب از نظر عملکرد به ۵ گروه تقسیم می شوند:

۱. مواد شیمیایی که بر روی عروق خونی تاثیر می گذارند و سبب انقباض ماهیچه های صاف

میشوند، مانند: هیستامین^۱، برادی کینین^۲، سرتونین^۳ و متابولیت های آراشیدونیک اسید.

۲. مواد شیمیایی که سبب جذب سلول های ایمنی به محل آسیب دیده میشوند (عوامل

کمو تاکتیک).

۳. آنزیم ها

۴. پروتئوگلیکان ها

۵. مولکول هایی که در نتیجه متابولیسم اکسیژن تولید میشوند (۳۵،۴۹).

۱-۶-۴- علائم التهاب

علائم کلاسیک التهاب شامل: قرمزی، گرمی، تورم، درد، خارش، در برخی شرایط سفتی و در نهایت

تغییر فعالیت بافت آسیب دیده می باشد (۵۰).

۱-۶-۵- انواع التهاب

اساساً التهاب به دو دسته طبقه بندی میگردد که هر کدام بر اساس خصوصیات خاص

هیستوپاتولوژیک قابل شناسایی می باشند:

۱. التهاب حاد^۴

۲. التهاب مزمن^۵ (۵۱،۵۲)

^۱ Histamine

^۲ Bradikinin

^۳ Serotonin

^۴ Acute inflammation

^۵ Chronic inflammation

التهاب حاد بصورت یک پروسه کوتاه مدت می باشد، یعنی در عرض چند دقیقه یا ساعت شروع شده و یکباره زمانیکه عامل التهاب را حذف شد، پایان می یابد. ویژگی بارز التهاب حاد عبارتند از:

۱. قرمزی: ناشی از اتساع عروقی

۲. تورم یا خیز: ناشی از ورود مایع به میان بافت

۳. سفت شدگی: ناشی از جمع شدن مایع، پروتئین ها، رشته های فیبرین، سلول های وارد شده

به بافت ملتهب و در نتیجه تاثیر آنها بر انتهای اعصاب حسی (۵۳).

۱-۵-۶-۱- مکانیسم التهاب حاد

در طی التهاب حاد هیستامین و سایر مواد وازواکتیو از سلول های التهابی آزاد میشوند و رگها را بسیار نفوذ پذیر می سازند. در التهاب حاد پروتئین هایی با وزن مولکولی بالا میتوانند از رگ ها خارج شده و وارد ناحیه آسیب دیده شوند. در طی ۳۰ تا ۶۰ دقیقه بعد از آسیب، نوتروفیل ها در محل آسیب دیده ظاهر می شوند. نوتروفیل ها ابتدا بصورت توده هایی به سلول های اندوتلیال در ناحیه آسیب دیده می چسبند (تجمع داخل عروقی) سپس با استفاده از تشکیل پای کاذب^۱ از لابه لای آنها عبور کرده و وارد فضای خارج عروقی میشوند و در محل التهاب تجمع حاصل میکنند. در فضای خارج سلولی نوتروفیل ها اولین سلول هایی هستند که در دفاع علیه میکروارگانیسم ها و تخریب آنها شرکت میکنند. بسته به وسعت ناحیه آسیب دیده در طی ۸ تا ۱۲ ساعت، اگر التهاب پیشرفت کند سلول های فاگوسیت تک هسته ای (لنفوسیت ها^۲ و ماکروفاژها^۳) بطریقی مشابه در محل التهاب ظاهر میشوند. ورود این سلول ها به محل التهاب یک سد محافظت کننده اطراف عوامل مهاجم به وجود می آورند تا از گسترش آنها به عروق لنفاتیک و بافت های مجاور جلوگیری نمایند.

¹ Phagocytose

² Lymphocytes

³ Macrophages