



1918V



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی
شهید صدوقی یزد
دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای عمومی

عنوان

مقایسه فاکتورهای التهابی سرمی در افراد مبتلا به آسم
قبل و بعد از مصرف استروئید استنشاقی

استاد راهنما:

دکتر ابوالحسن حلوانی

استاد مشاور:

دکتر حسین هادی ندوشن

اداره اطلاعات و مدارک علمی یزد

تسبیح

۱۳۸۹/۵/۱۵

نگارش:

علیه عبدالهی

سال تحصیلی ۸۸-۸۹

۱۴۰۱۸۷



(صورت جلسه)

پایان نامه خانم علیه حسین عبداللہی

تحت عنوان : (مقایسه فاکتورهای التهابی سرمی در افراد مبتلا به آسم قبل و بعد از مصرف استروئیدهای استنشاقی)
با استاد راهنمایی : آقای دکتر ابوالحسن حلوانی

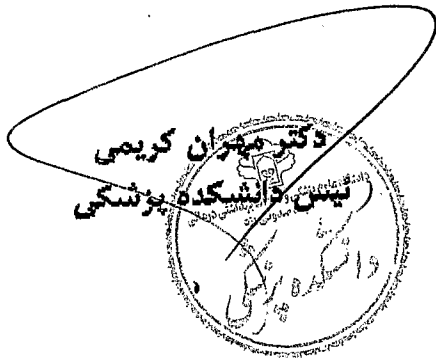
در جلسه مورخ ۸۹/۳/۲۵ مورد بررسی و ارزشیابی قرار گرفت و با نمره ۵۰ درجه بسیار خوب به تصویب هیئت داوری رسید.

دکتر میرزائی
معاون پژوهشی دانشکده پزشکی

اعضاء هیئت داوری :

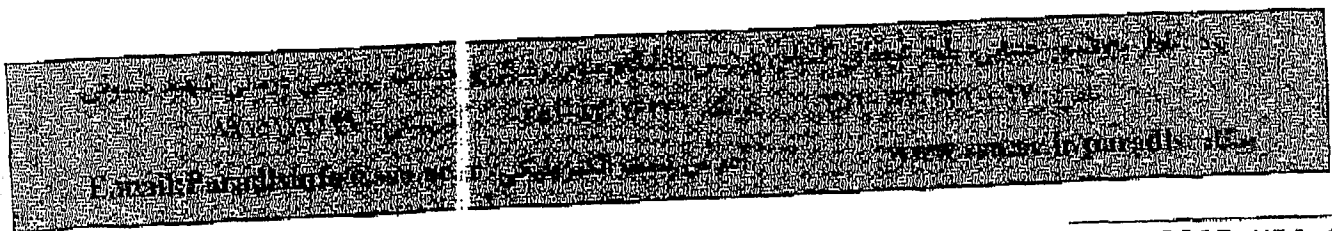
- ۱- دکتر سلیمی
- ۲- دکتر ...
- ۳- دکتر ...
- ۴- دکتر ...
- ۵- دکتر ...

۱۳۸۹/۵/۱۵



معاونت محترم امور آموزشی دانشگاه جهت استحضار
معاونت محترم پژوهشی دانشگاه جهت استحضار.

رونوشت :



به پاس تعبیر عظیم و انسانی شان از کلمه ایثار و از خودگذشتگی

به پاس عاطفه سرشار و گرمای امید بخش وجودشان که در این سردترین روزکاران بهترین پشتیبان است

به پاس قلب های بزرگشان که فریادرس است و سرگردانی و ترس در پناهشان به شجاعت می گراید

و به پاس محبت های بی دینشان که هرگز فروکش نمی کند

این مجموعه را به پدر و مادر عزیزم تقدیم می کنم .

تقدیم به جناب آقای دکتر اسلامی و همسر بزرگوارشان ، مادر عزیزم که همراه سایه به سایه محنات زندگی ام هستند

بلندای وجودشان همیشه استوار

تقدیم به همسر عزیزم ، ایمان که همواره مشوق و یاری رسانم بودند ،

و برادر و خواهر دلسوزم که مراد به عمر رساندن زحمتم یاری رسانند.

صمیمانه‌ترین تشکر را خدمت اساتید گرامیم تقدیم می‌کنم که در طول تحصیل با راهنمایی‌های خویش مرایای

فرمودند.

بر خود واجب می‌دانم از صمیم قلب از استاد فرهیخته و کرانه‌ایه ام جناب آقای دکتر ابوالحسن حلوانی

که عمده‌دار مسئولیت راهنمایی اینجانب در پژوهش حاضر بودند ابراز می‌دارم.

از استاد گرامیم جناب آقای دکتر حسین هادی ندوشن که در مقام استاد مشاور، ارشاداتشان در راستای

غنای پایان‌نامه بوده است، تشکر می‌نمایم.

صفحه	عنوان
۱	خلاصه
۳	فصل اول - کلیات
۴	اپیدمیولوژی
۵	اتیولوژی
۷	پاتوژنز
۹	عوامل آغازگر آسم
۹	ویژگی بالینی و تشخیص
۱۰	درمان آسم
۱۱	درمانهای تنظیم کننده
۱۲	CRP
۱۴	بیان مسئله و اهمیت موضوع
۱۵	مروری بر مطالعات مشابه
۱۹	اهداف، فرضیات و سوالات پژوهشی
۲۰	تعریف واژه ها
۲۱	فصل دوم - روش کار
۲۲	جامعه مورد بررسی
۲۲	نوع و روش تحقیق
۲۲	روش نمونه گیری
۲۲	حجم نمونه
۲۳	متغیرها
۲۴	ابزار گرد آوری داده ها
۲۴	روش انجام کار
۲۶	محدودیت ها و مشکلات اجرایی و اخلاقی تحقیق
۲۷	فصل سوم - نتایج
۲۸	توصیف نمونه
۲۸	جدول میانگین و انحراف معیار متغیرهای سن و وزن و قد و FEV_1
۲۹	جدول مقایسه میانگین و فاکتورهای انتهایی قبل و بعد از مصرف استروئید استنشاقی
۳۰	نمودار مقایسه میانگین CRP قبل و بعد از مصرف استروئید استنشاقی
۳۱	نمودار مقایسه میانگین ائوزینوفیل خون قبل و بعد از مصرف استروئید استنشاقی

۳۳
۳۴
۳۹
۳۹
۴۰
۴۱
۴۴

فصل چهارم- بحث و نتیجه گیری
بحث
نتیجه گیری
پیشنهادات
چکیده انگلیسی
منابع و مأخذ
جدول پیوست

خلاصه

آسم یکی از شایعترین بیماریهای مزمن در سرتاسر دنیاست، به گونه ای که در حال حاضر حدود سیصد میلیون نفر به این بیماری مبتلا هستند. در کشورهای در حال توسعه که زمانی شیوع آسم بسیار کمتر بود، اکنون به نظر می رسد با افزایش شهرنشینی در حال افزایش است.

آسم نوعی بیماری التهابی مزمن مجاری هوایی است که با افزایش پاسخ دهی مجاری تراکتوبرونشیال به تحریکات مختلف مشخص می شود. این عارضه با تنگی راههای هوایی که خودبخود یا پس از درمان بهبود می یابد و از نظر بالینی با تنگی نفس، سرفه و ویزینگ مشخص می شود

بیماری آسم منجر به التهاب مزمن خاصی در مخاط راههای هوایی تحتانی می شود. در جریان این بیماری، علاوه بر این التهاب موضعی راههای هوایی التهاب سیستمیک نیز وجود دارد، به گونه ای که CRP به عنوان مارکر التهابی سیستمیک، در سرم افراد مبتلا افزایش می یابد. همچنین از جمله مهمترین سلولهایی که در این فرایند التهابی نقش داشته، ائوزینوفیل ها بوده که از آن در جهت تشخیص بیماری و هم میزان پاسخ درمانی و همچنین سیر نهایی بیماری آسم استفاده می شود. در مطالعات گذشته نشان داده شده بود که در افراد مبتلا به آسم که تحت درمان با استروئید استنشاقی قرار نگرفته اند در مقایسه با افراد سالم، سطح CRP سرم افزایش قابل ملاحظه ای داشته است. از طرفی در این مطالعات ثابت شده که در بیماران مبتلا به COPD نیز که سطح CRP بالاتر از افراد سالم گروه کنترل است، با تجویز استروئید استنشاقی، سطح CRP سرم کاهش یافته است. اما در مطالعات انجام شده، آشکار نیست که آیا تجویز استروئید استنشاقی در بیماران مبتلا به آسم، می تواند میزان التهاب سیستمیک و در نتیجه CRP سرم و ائوزینوفیل خون را بکاهد.

شایان ذکر است که افزایش CRP یا افزایش ریسک بیماریهای قلبی و عروقی، دیابت و بیماریهای موسکلواسکلتال همراه است.

بنابراین با توجه به مسائل فوق بر آن شدیم که در گروهی افراد مبتلا به آسم میزان CRP سرم قبل و بعد از مصرف استروئید استنشاقی مقایسه کنیم، تا از این طریق ثابت کنیم با مصرف استروئید استنشاقی نه تنها التهاب موضعی راه هوایی،

بلکه التهاب سیستمیک و CRP سرم کاهش می یابد. همچنین استروئید استنشاقی می تواند میزان ائوزینوفیل خون را نیز کاهش دهد.

این مطالعه از نوع تحلیلی-توصیفی بوده است. جامعه مورد مطالعه ۳۰ نفر افراد مبتلا به آسم بودند که به صورت متوالی انتخاب شدند. ابزار گرد آوری داده ها پرسشنامه ای مشتمل بر دو قسمت می باشد: قسمت اول شامل مشخصات فردی برای بیماران شامل نام و نام خانوادگی، سن، جنس، نتایج اسپرومتری، سابقه مصرف دارو می باشد. قسمت دوم شامل CRP خون و ائوزینوفیل خون بیماران می باشد.

بعد از جمع آوری نمونه ها، آزمون ELIZA توسط کیت hs CRP از شرکت DRG انجام گرفت. پس از تکمیل داده ها، تحت نرم افزار SPSS 13.5 آنالیز یافته ها صورت گرفت.

نتایج این مطالعه نشان داد بین میزان CRP سرم قبل از مصرف استروئید استنشاقی و بعد از آن در بیماران آسمی اختلاف معناداری ($P=0/0001$) وجود داشت.

همچنین بین درصد ائوزینوفیل خون قبل از مصرف استروئید استنشاقی و بعد از آن در جامعه مورد مطالعه اختلاف معناداری ($P=0/0001$) وجود داشت.

با توجه به یافته های فوق می توان نتیجه گیری کرد که استروئید استنشاقی نه تنها التهاب موضعی راه هوایی، بلکه التهاب سیستمیک را نیز کاهش می دهد و احتمالاً از این طریق می تواند میزان مرگ و میر و ابتلا به سایر بیماریها در افراد مبتلا به آسم تأثیر گذار باشد.



فصل اول

کلیات

آسم

آسم نوعی بیماری التهابی مزمن مجاری هوایی است که با افزایش پاسخ دهی مجاری تراکتوبرونشیال به تحریکات مختلف مشخص می شود. این عارضه با تنگی راههای هوایی که خودیخود یا پس از درمان بهبود می یابد و از نظر بالینی با تنگی نفس، سرفه و ویزینگ مشخص می شود. [۱] تنگ شدن راههای هوایی معمولا قابل بازگشت است اما در برخی بیماران مبتلا به آسم مزمن انسداد راه هوایی ممکن است تا حدی غیر قابل برگشت باشد. افزایش جهانی شیوع آسم بار سنگینی را به بیماران تحمیل می کند و هزینه های فراوانی که برای مراقبت از بیماران صرف می شود منجر به انجام تحقیقات وسیع در مورد مکانیسم ها و درمان آسم شده است. [۲]

اپیدمیولوژی

آسم از شایعترین بیماری های مزمن است و تقریباً سیصد میلیون نفر در جهان مبتلا کرده است که شامل ۱۰ تا ۱۲ درصد از بالغین و ۱۵ درصد از کودکان است. در کشورهای در حال توسعه که شیوع آسم کمتر بوده است، میزان بروز در حال افزایش است که به نظر می رسد از افزایش شهرنشینی نشأت بگیرد. شیوع آتوپی و سایر بیماری های آلرژیک در همین زمان افزایش یافته است که نشان می دهد علل این افزایش احتمالاً سیستمیک بوده و به ریه ها محدود نیست. بیشتر موارد آسم در کشورهای ثروتمند از نوع آتوپیک و حساسیت آلرژیک به مایت های خانگی درماتوفالگوئیدس پترونیسیوس و سایر آلرژن های محیطی است. آسم به طور معمول و مکرر با آثار سیگار کشیدن بر ریه ها عارضه دار میشود. بنابر این رسیدن به یقین در مورد تاریخچه واقعی این بیماری در بالغین دشوار است. مرگ ناشی از آسم ناشایع است و در طول دهه گذشته به طور یکنواخت در کشورهای ثروتمند کاهش یافته است. افزایش مرگ و میر ناشی از آسم که در طی دهه ۱۹۶۰ در تعدادی از کشورها دیده شد با افزایش مصرف آگونیست β_2 آدرنرژیک کوتاه اثر به عنوان درمان نجات بخش در ارتباط بوده است اما در حال حاضر شواهد محکمی وجود دارد که کاربرد رایج کورتیکواستروئید استنشاقی در بیماران مبتلا به آسم طول کشیده مسئول کاهش مرگ و میر در سالهای اخیر است. [۲]

اتیولوژی

آسم یک بیماری ناهمگون همراه با تاثیر متقابل فاکتورهای ژنتیک و محیطی است. ریسک فاکتورهای متعددی درگیر هستند که شامل موارد زیر است:

آتوپی

عامل خطر ساز اصلی آسم است و خطر ابتلا به آسم در افراد غیر آتوپیک بسیار کم است. افراد مبتلا معمولا از سایر بیماری های آتوپیک به ویژه رینیت آلرژیک و درماتیت آتوپیک رنج می برند. آتوپی ممکن است در ۴۰ تا ۵۰ درصد جمعیت کشورهای ثروتمند دیده شود، در حالی که تنها بخشی از افراد مبتلا به آتوپی دچار آسم می شوند. این مشاهده نشان میدهد که سایر فاکتورهای محیطی یا ژنتیک افراد آتوپیک رامستعد ابتلا به آسم می کند. آتوپی از تولید ژنتیکی آنتی بادی خاص نشأت می گیرد و بسیاری از بیماران دارای تاریخچه خانوادگی از بیماری های آلرژیک هستند.

آسم درونزاد

در تعداد کمی از بیماران آسمی (۱۰٪) تست پوستی نسبت به آلرژن های استنشاقی شایع منفی بوده و میزان IgE سرم طبیعی است. در این بیماران زمان شروع بیماری دیرتر است و معمولا به طور همزمان دارای پولیپ بینی هستند و ممکن است به اسپیرین حساس باشند. در این افراد بیماری معمولا شدیدتر بوده و بیشتر طول می کشد. شواهد مبنی بر افزایش تولید موضعی IgE در راههای هوایی نشان میدهد که مکانیسم های مشترک با واسطه IgE ممکن است در این بیماری دخیل باشند. [۲]

عفونت ها

اگر چه عفونت های ویروسی آغازگر تشدید آسم هستند، ولی مشخص نیست که در اتیولوژی آن نقشی دارند یا خیر. میان عفونت ویروس سنسیشیال تنفسی در شیر خوارگی و ایجاد آسم ارتباط کمی وجود دارد اما توضیح پاتوژنز خاص آن دشوار است، زیرا این عفونت در کودکان بسیار شایع است. اخیرا باکتری های آنتیبیک مانند مایکوپلاسما و کلامیدیا در مکانیسم آسم شدید دخیل دانسته شده اند اما شواهد موجود درباره ارتباط واقعی خیلی قانع کننده نیست. [۳]

عوامل ژنتیک

رابطه خانوادگی آسم و تشابه زیاد آن در دوقلوهای همسان نشان دهنده وجود استعداد ژنتیکی در این بیماری است. در حال حاضر به نظر میرسد که ژن های مختلفی در ایجاد آسم مشارکت دارند و شواهد روز افزون نشان می دهد که شدت آسم نیز توسط ژنتیک تعیین میشود. با ثبات ترین یافته ای که وجود دارد ارتباط بیماری با پلی مورفیسم ژن های کروموزوم ۵ از جمله اینترلوکین ۴، اینترلوکین ۵ و ۹ و ۱۳ مربوط به سلول های T_{H2} است که با اتوبی در ارتباط هستند. [۴]

فاکتورهای محیطی

فاکتورهای محیطی احتمالاً در اوایل زندگی تعیین می کنند که کدام یک از افراد اتوبیک مبتلا به آسم می شوند. شیوع فزاینده آسم به ویژه در کشورهای در حال توسعه در چند دهه اخیر نیز بر اهمیت مکانیسم های محیطی که با نوعی استعداد ژنتیک تعامل می کنند دلالت دارد.

فرضیه بهداشت‌آین مشاهده که حساسیت آلرژیک و آسم در کودکانی که خواهر و برادر بزرگتر دارند شیوع کمتری دارد، نشان داد که سطوح پایین تر عفونت احتمالاً فاکتوری است که ریسک آسم را افزایش می دهد. فرضیه بهداشت پیشنهاد می کند که فقدان عفونت در اوایل کودکی آمادگی سلول T_{H2} در زمان تولد را حفظ می کند. در حالی که تماس با عفونت ها و آندوتوکسین منجر به تغییر به سمت پاسخ حفاظتی و غالب T_{H1} می شود.

رژیم غذایی: مطالعات نشان می دهد که کمبود آنتی اکسیدان ها مانند ویتامین A و C، منیزیم، سلنیوم و چربی های غیر اشباع امگا ۳ و یا بالا بردن سدیم و چربی های غیر اشباع امگا ۶ با افزایش خطر آسم در ارتباط هستند. چاقی مفرط در زنان یک عامل خطر ساز مستقل برای آسم است. [۲]

آلودگی هوا: آلوده کننده های هوا مانند دی اکسید گوگرد، اوزون، و ذرات گازوئیل ممکن است آغازگر علائم آسم باشند، اما نقش آلوده کننده های گوناگون هوا در اتیولوژی بیماری قطعیت کمتری دارد. آلودگی هوا در خانه احتمالاً اهمیت بیشتری دارد و شامل تماس با اکسید نیتروژن ناشی از اجاق های آشپزی و تماس با دود سیگار به صورت غیر فعال است. [۵]

آلرژن‌ها: آلرژن‌های استنشاقی آغازگرهای شایع علائم آسم هستند و در حساسیت آلرژیک نیز دخیل دانسته شده‌اند. تماس با مایت‌های خانگی در اوایل کودکی نوعی عامل خطر ساز حساسیت آلرژیک و آسم است، اما ثابت نشده که اجتناب شدید از آلرژن‌ها خطر ابتلا به آسم را کاهش دهد. [۶]

تماس شغلی: آسم شغلی نسبتاً شایع است و ممکن است ۱۰٪ جوانان را مبتلا کند. بیش از ۲۰۰ عامل حساس کننده شناخته شده است. مواد شیمیایی مانند دی‌ایزوسیانات تولوئن و تری‌ملیتیک آنیدرید ممکن است باعث ایجاد حساسیت مستقل از اتوپی شوند. تماس با آلرژن‌ها در محیط کار نیز امکان‌پذیر است مانند آلرژن‌های حیوانی کوچک در کارکنان آزمایشگاه‌ها و آمیلاز قارچی در آرد گندم در نانوبان.

سایر فاکتورها: فاکتورهای دیگری که در اتیولوژی آسم دخیل دانسته شده‌اند عبارتند از سن پایین مادر، طول دوره تغذیه با شیر مادر، زودرس بودن و وزن کم در زمان تولد و عدم فعالیت. اما بعید است که در افزایش اخیر شیوع آسم دخالت داشته باشند. همچنین بین مصرف استامینوفن و ابتلا به آسم نیزارتباطی وجود دارد که توجیه آن مشخص نشده است. [۲]

پاتوژنز

آسم منجر به التهاب مزمن خاصی در مخاط راههای هوایی تحتانی می‌شود. یکی از اهداف این درمان کاهش این التهاب است. میزان التهاب با شدت بیماری ارتباط ضعیفی دارد و ممکن است در بیماران اتوپیک بدون علائم آسم دیده شود و درمان با استروئید استنشاقی التهاب را کاهش می‌دهد. [۱] ضخیم شدن غشای پایه ناشی از رسوب کلاژن در زیر اپیتلیوم یکی از یافته‌های خاص است. این تصویر در بیماران مبتلا به برونشیت ائوزینوفیلی نیز دیده می‌شود. بنابراین احتمالاً علامتی از التهاب ائوزینوفیلی در راه هوایی است. زیرا ائوزینوفیل‌ها فاکتورهای فیبرینوژنی آزاد می‌کنند. اپیتلیوم اغلب کنده شده و تعداد سلول‌های اپیتلیال در داخل لومن افزایش یافته است. [۷] یافته شایع دیگر انسداد راه هوایی به وسیله توپ موکوسی است که از گلیکوپروتئین‌های موکوس که از سلول‌های گابلت ترشح شده و پروتئین‌های پلاسما که از عروق نشت کننده برونش تراوش شده تشکیل شده است. اتساع عروق و آنژیوزن نیز دیده می‌شود. این تغییرات پاتولوژیک در تمام راههای هوایی دیده می‌شوند ولی به پارانشیم ریه گسترش نمی‌یابند. [۲]

سلول های موثر در ایجاد آسم عبارتند از:

۱. ماست سل: مهمترین سلول است. آلرژن ها به طور مستقیم سبب فعال شدن ماست سل ها می شوند. ماست سل ها از طریق مکانیسم وابسته به IgE به وسیله آلرژن ها فعال می شوند و اتصال IgE خاص به ماست سل آنها را نسبت به فعالیت حساس تر می کند. ماست سل تعدادی از مدياتورهای تنگ کننده برونش از جمله هیستامین، لکوترین و تعدادی سایتوکاین، کموکاین، فاکتور رشد و نوتروفیل را آزاد میکند.

۲. ماکروفاژها: ماکروفاژها می توانند با آزاد کردن نوعی خاص از سایتوکاین ها نوعی پاسخ التهابی را آغاز کنند، اما این سلول ها مدياتورهای ضد التهابی مانند IL10 را نیز ترشح می کنند و نقش آنها در آسم مورد تردید است. [۱۰]

۳. ائوزینوفیل ها: ارتشاح ائوزینوفیل تصویر شاخص راههای هوایی آسمی است. استنشاق آلرژن منجر به افزایش قابل توجه ائوزینوفیل های فعال در زمان واکنش دیررس در راههای هوایی می شود. ائوزینوفیل ها از طریق آزاد کردن پروتئین های بازی و رادیکال های آزاد مشتق از اکسیژن با افزایش واکنش دهی راههای هوایی در ارتباط هستند. فراخوان ائوزینوفیل ها منجر به چسبندگی آنها به سلولهای اندوتلیوم عروق راههای هوایی می شود. شواهد روزافزون نشان می دهد که ائوزینوفیل ها از لحاظ آزاد کردن فاکتورهای رشد اهمیت بیشتری دارند و این فاکتورها منجر به تغییر شکل راه هوایی می شوند. [۹، ۸]

۴. نوتروفیل ها: در خلط و راه هوایی برخی از مبتلایان به آسم شدید و در طی دوره های تشدید بیماری تعداد نوتروفیل فعال افزایش می یابد ولی نقش این سلول ها در آسم نامشخص است.

۵. لنفوسیت T: این سلول ها به واسطه آزاد کردن انواع خاصی از سایتوکاین ها نقش بسیار مهمی را در هماهنگی پاسخ التهابی آسم بازی می کنند. این سایتوکاین ها منجر به فراخوان و بقای ائوزینوفیل ها و حفظ جمعیت ماست سل ها در راههای هوایی می شوند.

۶. سایر سلول ها مثل عضلات صاف، سلول های اندوتلیال، فیبروبلاست ها و اعصاب باعث تولید میانجی های دیگر میشوند که مسئول تولید التهاب مزمن در آسم اند. [۱۰]

عوامل آغازگر آسم

۱. آلرژن های تنفسی شامل موی سگ، گربه و موش، مایت های خانگی و گرده گیاهان با اثر روی ماست سل ها و افزایش IgE سبب ایجاد حمله آسم می شود. شایعترین آلرژن درماتوفاگوئیدس است.
۲. عفونت های ویرال: عفونت با رینوویروس ها، RSV، کورونایروس ها که قویترین trigger شروع حمله آسم اند.
۳. داروها: بتا بلوکر ها سبب افزایش تنگی با مکانیسم کولینرژیک و ACEI با افزایش کینین و آسپیرین سبب ایجاد حمله آسم میشوند.
۴. ورزش: به دلیل هایپروتنیلیاسیون باعث افزایش اسمولالیتیه مایع مجاری هوایی ادم و نهایتاً تنگی برونش می شود.
۵. غذاها: تاکنون مشخص نشده که غذای خاصی آغازگر حمله آسم باشد ولی تارترازین و متابی سولفیت به دلیل آزاد کردن SO₂ می تواند آغازگر آسم باشد.
۶. تماس های شغلی
۷. تغییرات هورمونی: افت پروژسترون می تواند علائم آسم را تقلید کند و درمانش پروژسترون یا GnRH تزریقی است.
۸. GERD: ریفلاکس سبب تنگی رفلکسی برونش و سرفه می شود ولی به ندرت علائم آسم را ایجاد می کند.
۹. استرس های روحی با تحریک کولینرژیک باعث تشدید حملات آسم میشود. [۷]

ویژگی بالینی و تشخیص

علائم خاص آسم عبارتند از ویزه، تنگی نفس و سرفه که چه به صورت خودبخودی و چه با درمان بهبود می یابد. [۱۱] علائم ممکن است شبها تشدید شوند و بیماران معمولاً در ساعات اولیه صبح از خواب بیدار می شوند. بیماران ممکن است از دشواری پرکردن ریه های خود از هوا شکایت داشته باشند. در برخی از بیماران تولید موکوس افزایش می یابد که معمولاً چسبناک بوده و دفع آن مشکل است. علائم فیزیکی به طور عمده دمی هستند و رونکای بازدمی می تواند به طور قابل توجهی در سرتاسر قفسه سینه شنیده شود.

تشخیص آسم معمولاً با علائم ناشی از انسداد متغیر و متناوب راه هوایی آشکار میشود و با اسپرومتری تأیید می شود. در اسپرومتری کاهش^۱ FEV₁، کاهش نسبت FEV₁ به FVC^۲ و PEF^۳ را نشان می دهد. اگر ۱۵ دقیقه بعد از استنشاق بتا دو آگونیست کوتاه اثر FEV₁ بیش از ۱۲٪ یا ۲۰۰ میلی لیتر افزایش یابد برگشت پذیری بیماری مشخص می شود [۲].

درمان آسم

داروهای اصلی آسم به دو دسته برونکودیلاتورها و تنظیم کننده ها تقسیم می شوند. دسته اول به طور عمده از طریق شل کردن ماهیچه صاف راه هوایی علائم را به سرعت تسکین می دهد و دومی فرایند التهابی زمینه ای را مهار می کند.

داروهای برونکودیلاتور: این داروها به صورت اولیه بر روی ماهیچه صاف راه هوایی اثر می کنند تا تنگی برونش را از بین ببرند. این کار باعث تسکین سریع علائم می شود اما تأثیر کمی بر فرایند التهاب زمینه ای دارد. بنابراین این داروها برای کنترل آسم کافی نیستند. در حال حاضر سه دسته برونکودیلاتور مورد استفاده قرار می گیرند: آگونیست β_2 آدرنژیک، آنتی کولینرژیک ها و تتوفیلین.

β_2 آگونیست ها بیشترین تأثیر را در بین برونکودیلاتورها دارند. این داروها باعث فعال کردن گیرنده β_2 آدرنژیک می شوند و منجر به افزایش cAMP داخل سلولی می شوند و این ماده سلول های ماهیچه صاف را شل کرده و سلول های التهابی خاصی را مهار می کنند. این داروها علاوه بر اثر برونکودیلاتوری آثار بالینی مفید دیگری نیز دارند که عبارتند از مهار ترشح میانجی ماست سل ها، کاهش تراوش پلاسما، و مهار فعالیت اعصاب حسی. β_2 آگونیست کوتاه اثر مانند آلبوتروپول و تربوتالین است که شروع اثر سریع و نیمه عمر کوتاه (۳-۶ ساعت) است. β_2 آگونیست های طولانی اثر شامل سالمترول که طول اثر ۱۲ ساعت دارند و ۲ بار در روز تجویز می شوند. شایعترین عارضه دارویی ترمور و تپش قلب است.

آنتی کولینرژیک ها: این داروها از تنگی برونش و ترشح موکوس القا شده توسط عصب کولینرژیک جلوگیری می کنند. شامل ایپراتروپیوم بروماید که اثر بخشی آن در آسم کمتر از بتا دو آگونیست هاست و بنابراین تنها به عنوان برونکودیلاتور

¹ FEV₁: forced expiratory volume in one second

² FVC: forced vital capacity

³ PEF: peak expiratory flow

اضافی در بیماران به کار می روند که بیماری آنها با سایر داروهای استنشاقی کنترل نشده است. شایعترین عارضه جانبی خشکی دهان و احتباس ادراری و گلوکوم است.

تئوفیلین: اثر برونکودیلاتوری این دارو از مهار فسفودی استراز در سلول های عضلانی صاف راه هوایی نشأت می گیرد، که cAMP را افزایش می دهد. تئوفیلین خوراکی معمولا به صورت نوعی فرآورده آهسته رهش یک یا دو بار روزانه تجویز می شود. آمینوفیلین داخل وریدی گاهی در بیماران دچار وخامت شدید بیماری که مقاوم به SABA یا دوز بالاست، مورد استفاده قرار می گیرد. تهوع، استفراغ و سردرد از عوارض جانبی است. [۲]

درمان های تنظیم کننده

کورتیکواستروئید استنشاقی: این داروها موثرترین داروی ضد التهابی هستند که در درمان آسم به کار می روند و تعداد سلولهای التهابی و فعالیت آنها را در راههای هوایی کاهش می دهند. این داروها ائوزینوفیل و سایر سلول های التهابی راه هوایی و خلط را کاهش می دهند. [۷] اثر عمده کورتیکواستروئید ها خاموش کردن نسخه برداری از ژنهای فعالی است که پروتئین های التهابی مانند سایتوکاین ها و کموکاین ها را رمزگذاری میکنند. این داروها معمولا دوبار در روز تجویز می شوند و علائم آسم را به سرعت و عملکرد ریه را در عرض چند روز بهبود می بخشد. آنها در پیشگیری از علائم آسم ناشی از ورزش و تشدید بیماری در شب موثر است و از دوره های وخامت شدید نیز پیشگیری می کنند. درمان زودرس با این داروها از تغییرات غیر قابل برگشت در عملکرد راههای هوایی جلوگیری می کند و قطع آنها کنترل آسم را به آهستگی مختل می کند. این امر نشان می دهد که این داروها التهاب و علائم را سرکوب می کنند اما وضعیت زمینه ای را معالجه نمی کنند. اثرات جانبی موضعی عبارتند از دیسفونی و کاندیدیازیس دهانی. در واقع کنترل موثر آسم توسط کورتیکواستروئید استنشاقی تعداد دوره های کورتون خوراکی را کاهش داده است. این داروها می توانند التهاب سلولی و علائم بالینی و عملکرد ریه را بهبود بخشد. [۹]

کورتیکواستروئید سیستمیک: این داروها برای درمان آسم حاد شدید به صورت داخل وریدی (متیل پردنیزولون و هیدروکورتیزون) به کار می رود. تقریبا ۱۰٪ بیماران مبتلا به آسم ممکن است به درمان نگهدارنده با کورتون خوراکی نیاز داشته باشند. اثرات جانبی آن شامل چاقی تنه، استئوپروز، دیابت، هایپرنتشن، افسردگی و کاتاراکت است. [۲]

CRP

CRP یک پروتئین فاز حاد و غیر اختصاصی است که در تشخیص عفونت های باکتریال و اختلالات التهابی استفاده می-شود و در طی فرایندهای التهابی به وسیله کبد تولید می شود. CRP در آزمایشگاه Oswald Averbys در طول مطالعاتی در مورد بیماران با عفونت استرپتوکوک پنومونیه کشف شد. از این بیماران در طول فاز حاد بیماری، پروتئینی تهیه شد که می توانست پلی ساکراید C مشتق شده از دیواره سلولی پنوموکوک را ته نشین کند. چهل سال بعد Kaplan و volnakis لیگاند خاص CRP در پلی ساکراید پنوموکوک را تحت عنوان فسفوکولین شناسایی کردند که بخشی از تکنوئیک اسید دیواره سلولی پنوموکوک بود. اگرچه فسفوکولین اولین لیگاند CRP بود که شناسایی شد، تعداد دیگری از لیگاند ها نیز شناسایی شد.

CRP علاوه بر اثر متقابل روی لیگاندهای مختلف، می تواند مسیر کلاسیک کمپلمان را فعال کند، فاگوسیت را تحریک کند و به رسپورهای ایمونوگلوبین وصل شود [۱۲] و باعث به گردش در آمدن لکوسیت ها، برداشتن کلسترول و لیپوپروتئین با دانسیته پائین توسط ماکروفاژها می شود. [۱۳]

سطوح پلاسمایی CRP به دنبال یک فرایند التهابی می تواند سریعاً بالا برود و ستنز آن به وسیله هیپاتوسیت های کبد افزایش می یابد. ژن CRP بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱ واقع شده است. القای CRP در هیپاتوسیت به وسیله ترجمه IL6 تنظیم می شود که این امر می تواند به وسیله IL-1 β یابد. [۱۲] ستنز اکستراهپاتیک CRP در نورونها، پلاک آترواسکلروتیک، مونوسیت ها و لنفوسیت ها گزارش شده است. [۱۴] مکانیسم ستنز اکستراهپاتیک CRP ناشناخته است و به نظر نمی رسد تحت تأثیر سطوح پلاسمایی CRP باشد. [۱۵]

مواردی که باعث مثبت شدن تست CRP می شود شامل بیماری کرون، نقرس، هوچکین لنفوما، منتزیت، انفارکتوس میوکارد، پریتونیت، فارتزیت استرپتوکوک، بیماری های قلب و عروق، بیماری های التهابی سیستمیک مانند بیماری های کلاژن و سکولار، سرطان، BMI بالای ۳۰، دیابت است. [۱۶] این تست گاهی اوقات در بیماران دچار بیماری التهابی روده و انواعی آرتریت و بیماریهای اتوایمون برای ارزیابی چگونگی فعالیت التهابی و همچنین مانیتورینگ درمان استفاده می شود. سطح در گردش CRP زیر ۱۰ $\mu\text{g/ml}$ در سالهای اخیر، از نظر کلینیکی ناچیز در نظر گرفته می شود.

تعداد زیادی از مطالعات ارتباط میان سطوح پایین CRP $1-3 \mu\text{g/ml}$ را با بیماری های قلبی و عروقی و سندرم متابولیک و کانسر ثابت کرده اند. [۱۷] در بسیاری از این شرایط سطوح پایینی از التهاب مزمن وجود دارد که می تواند این افزایش خفیف CRP را توجیه کند. از این رو از تست high sensitive CRP اغلب برای پیش بینی ریسک بیماری های قلبی و عروقی استفاده می شود. افرادی که نتایج hs CRP آنها بالای مقدار نرمال باشد $1/5$ تا 4 برابر ریسک حمله قلبی نسبت به آن هایی که سطح hs CRP آنها پایین مقدار نرمال است ، بیشتر است. مطالعه اپیدمیولوژیک نشان داده است که افزایش CRP با علائم تنفسی و شیوع آسم غیر آلرژیک و التهاب راههای هوایی ارتباط دارد. [۱۸]