

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از
رساله دکتری

خانم پریوش افتخاری رشته فیزیولوژی رساله دکتری خود را با عنوان « بررسی اثر آن استیل سیستئین بر آسم مقاوم به گلوکوکورتیکوئید در موش Balb/c » در تاریخ ۱۳۹۲/۱/۲۴ ارائه کردند.

بدینوسیله اعضای هیات داوران نسخه نهایی این رساله را از نظر فرم و محتوا تایید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه دکتری پیشنهاد می کنند.

اعضای هیات داوران	نام و نام خانوادگی	اعضاء
استاد راهنما	دکتر سهراب حاجی زاده	
استاد مشاور	دکتر محمد رضا مسجدی	
استاد ناظر	دکتر محمد جوان	
استاد ناظر	دکتر علیرضا مانی	
استاد ناظر	دکتر احمد رضا دهپور	
استاد ناظر	دکتر مهدیه فقیهی	
نماینده تحصیلات تکمیلی	دکتر سید جواد میر نجفی زاده	

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 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 دانشجو 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، 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 آئین نامه های 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 ۸۷/۴/۱۸ 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..... **پروفسور افتخاری**..... دانشجوی رشته..... **فیزیک**..... ورودی سال تحصیلی..... **۱۳۸۷**..... مقطع **دکتری**..... دانشکده **علوم پایه**..... متعهد می شوم کلیه نکات مندرج در آئین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته های علمی مستخرج از پایان نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آئین نامه فوق الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هر گونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله بر اساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هر گونه اعتراض را از خود سلب نمودم»

امضا:.....

تاریخ:.....

۹۲/۲/۲۸

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

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه 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 ۱: 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 ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه) عبارت ذیل را چاپ کند:

«کتاب حاضر، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد نگارنده در رشته نانو فناوری است که در سال ۱۳۹۱ در دانشکده فنی و مهندسی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی جناب آقای دکتر امیر عبد اله زاده، مشاوره جناب آقای دکتر فرزاد محبوبی 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 اهدا 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، تأدیه کند.

ماده ۵: 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 ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تأمین نماید.

ماده ۶: اینجانب محمد عابدی دانشجوی رشته نانو فناوری مقطع کارشناسی ارشد

تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.



نام و نام خانوادگی: **پریش امصاری**

تاریخ و امضا:

۲۸/۹/۹۲



دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی

رساله

دوره دکتری تخصصی (Ph.D.) در رشته فیزیولوژی

عنوان

بررسی اثر ان استیل سیستئین بر آسم مقاوم به گلوکوکورتیکوئید

در موش Balb/c

نگارش

پریوش افتخاری

استاد راهنما

دکتر سهراب حاجی زاده

استاد مشاور

دکتر محمد رضا مسجدی

زمستان ۱۳۹۱

چکیده

مقدمه: آسم یکی از شایعترین بیماریهای مزمن در جهان است که شیوع آن در کشور ما رو به افزایش است. امروزه گلوکوکورتیکوئیدها بعنوان خط اول درمان در این بیماری استفاده می شوند. اما تعدادی از بیمارانی که تحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدها هستند، نسبت به درمان با این داروها مقاومت می یابند. گلوکوکورتیکوئیدها از طریق اثرات آنزیم HDAC2 هیستون داستیلاز ۲ اثرات ضد التهابی خود را ایفا می کنند. از طرف دیگر استرس اکسیداتیو در بیماری های التهابی دستگاه تنفسی افزایش می یابد که مطالعات پیشین نشان داده اند این امر مسئول کاهش فعالیت HDAC2 می باشد. لذا استرس اکسیداتیو بعنوان عامل اصلی در مقاومت به گلوکوکورتیکوئیدها مطرح است. مکانیسم احتمالی مطرح شده برای کاهش HDAC2 یوبی کیتیناسیون این آنزیم و تجزیه آن بوسیله پروتئازوم است. مطالعات در محیط کشت نشان داده است که کاهش استرس اکسیداتیو با استفاده از آن استیل سیستئین در محیط کشت، از کاهش HDAC2 در سلولها جلوگیری می کند. شواهد فوق ما را بر آن داشت تا به بررسی اثر آن-استیل سیستئین (NAC)، بر پاسخ به دگزامتازون در مدل حیوانی حاد آسم مقاوم به گلوکوکورتیکوئیدها پرداخته و اثر آن را در کاهش مقاومت به گلوکوکورتیکوئیدها بررسی کنیم.

مواد و روشها: از موشهای نر نژاد Balb/c با سن ۶ هفته استفاده شد و حیوانات تحت پروتکل القای آسم قرار گرفتند. این پروتکل شامل تزریق داخل صفاقی اوالبومین همراه با هیدروکسید آلومینیوم در روز صفر و استنشاق اوالبومین ۱۰٪ در روز های ۱۳، ۱۴، ۱۵ و ۱۶ بود. در روز ۲۲ تزریق داخل تراشه ای لیپوبلی ساکارید انجام شد و روز ۲۳ روز ثبت نتایج بود. آن استیل سیستئین بصورت تزریقی نیم ساعت قبل از استنشاق و به فواصل ۱۲ ساعت به حیوانات داده می شد. میزان پاسخ دهی مجاری هوایی، شمارش سلولهای مایع لاواژ ریه، اندازه گیری میزان پروتئین HDAC2 و میزان یوبی کیتیناسیون و فعالیت این پروتئین و میزان بیان ژن HDAC2 اندازه گیری شد.

نتایج: حمله حاد آسم ایجاد شده مقاوم به گلوکوکورتیکوئید بود و حیوانات در این گروه پاسخ دهی بیشتری به متاکولین استنشاقی نشان دادند. استفاده از آن استیل سیستئین به تنهایی و یا همراه با دگزامتازون توانست بطور معنی داری به بهبود پاسخ دهی بیش از حد مجاری هوایی کمک کند. نوتروفیلی ایجاد شده در این مدل مقاوم به گلوکوکورتیکوئید بود و آن استیل سیستئین توانست آن را تا حد گروه کنترل کاهش دهد. شاهد افزایش ائوزینوفیلها و ماکروفاژها در مایع لاواژ در گروه آسم که دگزامتازون دریافت کرده بودند بودیم که این سلولها پس از استفاده از آن استیل سیستئین کاهش نشان دادند. ژن و پروتئین HDAC2 پس از القای آسم در سلولهای ریه کاهش نشان داد که مقاوم به گلوکوکورتیکوئید بود و استفاده از آن استیل سیستئین توانست آن را بطور معنی داری افزایش دهد ($P < 0.05$). اما شاهد هیچگونه تغییری در میزان یوبی کیتیناسیون این پروتئین و یا فعالیت آن نبودیم.

بحث: آن استیل سیستئین با اثر بر روی سلولهای ایمنی دخیل در التهاب ناشی از آسم، می تواند منجر به کاهش پاسخ دهی مجاری هوایی به متاکولین و سلولهای موجود در مایع لاواژ ریه شود. مقادیر بالای اینترلوکین ۵ در حضور دگزامتازون سبب افزایش بقای ائوزینوفیلها می شود. بعلاوه افزایش اینترفرون گاما سبب افزایش تعداد ماکروفاژها در مایع لاواژ می شود. آن استیل سیستئین با اثر بر روی اینترفرون گاما منجر به کاهش ماکروفاژها می گردد. افزایش بیان ژن و پروتئین HDAC2 در سلولهای ریه بوسیله آن استیل سیستئین احتمالاً می تواند ناشی از اثرات ضد اکسیداتیو این دارو باشد.

نتیجه گیری: استفاده از آن استیل سیستئین یا افزودن این دارو به رژیم درمانی آسم می تواند کمک شایانی به جلوگیری یا درمان مقاومت به گلوکوکورتیکوئید نماید.

واژگان کلیدی: آسم، مقاومت به گلوکوکورتیکوئید، حمله آسم، آن استیل سیستئین، هیستون داستیلاز ۲ و استرس اکسیداتیو

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول: مقدمه و مروری بر مطالعات انجام شده
۲	۱-۱ مقدمه
۴	۲-۱ تعریف آسم
۶	۳-۱ انواع آسم
۸	۴-۱ شیوع آسم
۸	۵-۱ عوامل موثر در ایجاد آسم
۹	۶-۱ پاتوفیزیولوژی آسم
۱۰	۷-۱ تشدید ناگهانی آسم (حمله آسم)
۱۱	۸-۱ درمان آسم
۱۱	۹-۱ گلوکوکورتیکوئیدها
۱۲	۱۰-۱ آسم مقاوم به گلوکوکورتیکوئید
۱۲	۱۱-۱ کاهش التهاب توسط گلوکوکورتیکوئیدها
۱۳	۱-۱۱-۱ سرکوب التهاب
۱۴	۱۲-۱ مکانیسم های ملکولی مقاومت به گلوکوکورتیکوئیدها
۱۴	۱-۱۲-۱ نقص اتصال لیگاند و ورود رسپتور گلوکوکورتیکوئید به هسته
۱۵	۲-۱۲-۱ فعال شدن فاکتور نسخه برداری
۱۵	۳-۱۲-۱ هیستون داستیلاز
۱۶	۱۳-۱ ان استیل سیستئین
۱۹	۱-۱۳-۱ آنفلوانزا
۱۹	۲-۱۳-۱ فیبروز ایدیوپاتیک ریه
	فصل دوم: مواد و روشها
۲۲	۱-۲ حیوانات
۲۲	۲-۲ گروه بندی حیوانات
۲۴	۳-۲ القای آسم
۲۵	۴-۲ اندازه گیری میزان پاسخ دهی مجاری تنفسی به محرک
۲۶	۵-۲ لاواژ ریه
۲۷	۶-۲ بررسی بیان ژن Q-PCR
۲۷	۱-۶-۲ استخراج RNA
۲۹	۲-۶-۲ Q-PCR. Reverse transcription (RT)

۳۱	۷-۲ اندازه گیری میزان پروتئین HDAC2 در بافت ریه با روش وسترن بلاتینگ
۳۱	۱-۷-۲ پروتکل وسترن بلات
۳۲	۲-۷-۲ آماده سازی نمونه ها برای لود شدن در ژل
۳۳	۳-۷-۲ آماده سازی ژل
۳۳	۴-۷-۲ لود کردن نمونه ها و ران کردن ژل
۳۴	۵-۷-۲ انتقال به کاغذ
۳۶	۶-۷-۲ آنتی بادی اولیه و ثانویه
۳۷	۷-۷-۲ ظهور بلات
۳۷	۸-۲ بررسی میزان یوبی کیتیناسیون HDAC2
۳۸	۹-۲ اندازه گیری فعالیت هیستون داستیلاز
۳۸	۱۰-۲ آنالیز آماری
	فصل سوم: نتایج
۴۰	۱-۳ پاسخ دهی مجاری هوایی و اثر ان استیل سیستئین بر آن
۴۰	۱-۱-۳ مقاومت مجاری هوایی بزرگ
۴۳	۲-۱-۳ مقاومت بافت ریه
۴۵	۳-۱-۳ الاستانس بافت ریه
۴۷	۲-۳ برفراخوانی سلولهای التهابی به مجاری هوایی و تاثیر ان استیل سیستئین بر آن
۴۷	۳-۳ تاثیر ان استیل سیستئین بر شمارش افتراقی سلولهای مجاری هوایی
۴۷	۱-۳-۳ نوتروفیل
۵۰	۲-۳-۳ لنفوسیت
۵۱	۳-۳-۳ ماکروفاژ
۵۲	۴-۳-۳ ائوزینوفیل
۵۳	۴-۳ تغییرات ژن های ایجاد کننده التهاب در آسم و تاثیر ان استیل سیستئین بر آن
۵۳	۱-۴-۳ اینترلوکین ۱۳
۵۵	۲-۴-۳ اینترلوکین ۵
۵۶	۳-۴-۳ اینترفرون گاما
۵۷	۴-۴-۳ ائوتکسین ۱
۵۸	۵-۴-۳ ائوتکسین ۲
۵۹	۵-۳ بیان ژن HDAC2 و تاثیر ان استیل سیستئین بر آن
۶۰	۶-۳ میزان پروتئین HDAC2 رد بافت ریه و تاثیر ان استیل سیستئین بر آن
۶۱	۷-۳ یوبی کیتیناسیون HDAC2 و تاثیر ان استیل سیستئین بر آن
۶۳	۸-۳ میزان فعالیت آنزیم HDAC2 و تاثیر ان استیل سیستئین بر آن
	فصل چهارم: بحث، نتیجه گیری و پیشنهادها
۶۵	۱-۴ بحث
۷۲	۲-۴ نتیجه گیری

۷۲
۷۴
۸۰

۳-۴ پیشنهادها
فهرست منابع
چکیده انگلیسی

فصل اول:

مقدمه و

مروری بر مطالعات انجام شده

۱-۱ مقدمه

آسم یکی از شایع ترین بیماری های مزمن در جهان است. ۱۰ الی ۱۵ درصد مردم جامعه مبتلا به آسم هستند و از هر ۲۵۰ مرگ در جهان یکی به علت آسم است. بیشتر بیماران مبتلا به آسم به درمان های رایج (گلوکوکورتیکوئیدها) به خوبی پاسخ می دهند ولی حدود ۱۰٪ بیماران به درمان پاسخ نمی دهند و این مقاومت به درمان با استروئید در حال گسترش است. یافتن مکانیسم های ایجاد مقاومت، می تواند نقش مهمی در کاهش شیوع و مرگ و میر ناشی از این بیماری داشته باشد.

افزایش پاسخ دهی مجاری هوایی (AHR¹)، ناهنجاری فیزیولوژیک اختصاصی آسم است و توصیف کننده تنگی بیش از حد برونش در برابر عوامل آغازگر استنشاقی است که اثری بر راه های هوایی طبیعی ندارند.

ویژگی این تنگی این است که با درمان یا بصورت خودبخودی تغییر می کند. مبتلایان به آسم از نوع خاصی از التهاب در راه های هوایی رنج می برند که ناشی از فعالیت لنفوسیت های T، CD4⁺ به دنبال

1. Airway Hyperresponsiveness

ترشح سایتوکاین هایی نظیر IL-4، IL-5 و IL-13 و TNF α است که این بیماران را بیش از سایر افراد به تعداد زیادی از محرک ها حساس می کند و سبب تنگی بیش از حد راه های هوایی و کاهش جریان هوا و خس خس سینه و دیس پنه می شود. تنگی راه های هوایی اغلب برگشت پذیر است، اما در برخی بیماران که آسم مزمن دارند، ممکن است تنگی راه های هوایی برگشت ناپذیر شود.

آسم با دوزهای پایین کورتیکواستروئید استنشاقی قابل درمان است و استروئیدها بعنوان خط اول درمان برای بیماران استفاده می شوند. درصدی از بیماران نسبت به استروئید مصرفی مقاومت پیدا کرده و حتی با افزایش دوز تغییری در علائم حاصل نمی شود. بعلاوه بیماران دچار عوارض جانبی استروئیدها می شوند. روش تعریف شده و مشخصی برای ارزیابی کمی پاسخ به گلوکوکورتیکوئید وجود ندارد. مطالعات نشان داده اند که عدم پاسخ مناسب به این داروها به دلایل متابولیکی یا اثرات اندوکراین نیست بلکه ناشی از اختلال در اثرات ضد التهابی گلوکوکورتیکوئیدها است. در مایع لاواژ ریه افرادی که مقاومت به استروئید داشتند، کاهش در اینترلوکین های التهابی که از Th2 ترشح می شوند دیده نشد.

از آنجایی که این بیماران بیشتر از ۵۰٪ هزینه های درمانی آسم را به خود اختصاص می دهند و علاوه بر هزینه، این بیماران دارای کیفیت زندگی بسیار پایینی هستند و نه تنها از علائم شدید بیماری بلکه از اثرات دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئیدها نیز رنج می برند. در نتیجه، فراهم کردن درمان های جایگزین برای این بیماران ضروری است.

امروزه اثرات آنتی اکسیدانی آن استیل سیستئین در تعدادی از بیماری ها گزارش شده است، ولی تاکنون مطالعه ای جهت بررسی اثر آنتی اکسیدانی این دارو در آسم خصوصا بر حمله حاد آسم همراه با مقاومت به گلوکوکورتیکوئیدها که می تواند ناشی از افزایش استرس های اکسیداتیو باشد، انجام نشده است. مطالعات نشان داده اند که بیان و فعالیت آنزیم HDAC2 در بیمارانی که مقاوم به گلوکوکورتیکوئید هستند، کاهش نشان می دهد. استرس اکسیداتیو که در بیماری های التهابی دستگاه تنفسی نیز افزایش

می یابد، فعالیت HDAC2 را کاهش می دهد. نشان داده شده است که NAC در محیط کشت می تواند سبب افزایش میزان HDAC2 شود. ان استیل سیستئین دارای خواص ضد التهابی می باشد که می تواند در کاهش التهاب مجاری هوایی و بازگشت حساسیت به گلوکوکورتیکوئیدها از طریق اثر بر نوتروفیل ها موثر باشد. دلایل فوق و نیز این دلیل که تاکنون اثر ان استیل سیستئین بر حمله حاد آسم مقاوم به گلوکوکورتیکوئیدها بررسی نشده است. ما را بر آن داشت تا به بررسی اثر این دارو، بر پاسخ به دگزامتازون در مدل حیوانی حمله حاد آسم مقاوم به گلوکوکورتیکوئیدها پرداخته و نحوه اثر آن بر آنزیم هیستون داستیلاز را در این بیماری بررسی کنیم.

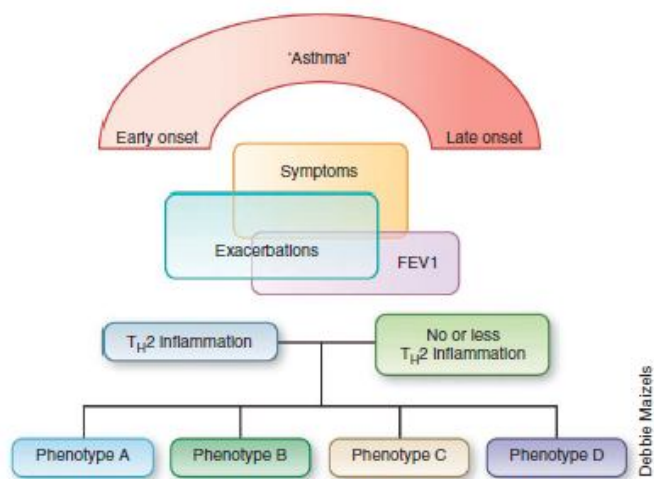
فرض ما بر این بود که استفاده از NAC می تواند با کاهش استرس اکسیداتیو و بدنبال آن کاهش التهاب مجاری هوایی از کاهش HDAC2 جلوگیری کرده و سبب بازگرداندن اثرات درمانی گلوکوکورتیکوئیدها و پاسخ دهی بیماران به این دسته دارویی شود.

۲-۱ تعریف آسم

آسم نوعی سندروم است که با تنگی راه های هوایی شناسایی می شود که به آن پاسخ دهی بیش از حد راه های هوایی گفته می شود [۱]. ویژگی این تنگی این است که با درمان یا به صورت خودبخودی تغییر می کند. مبتلایان به آسم از نوع خاصی از التهاب در راه های هوایی رنج می برند که ناشی از فعالیت لنفوسیت های T، CD4⁺ به دنبال ترشح سایتوکاین هایی نظیر IL-4، IL-5 و IL-13 و TNF α است که این بیماران را بیش از سایر افراد به تعداد زیادی از محرک ها حساس می کند و سبب تنگی بیش از حد راه های هوایی و کاهش جریان هوا و خس خس سینه و دیس پنه می شود [۲-۴]. تنگی راه های هوایی اغلب برگشت پذیر است، اما در برخی بیماران که آسم مزمن دارند، ممکن است تنگی راه های هوایی برگشت ناپذیر شود [۴].

در بسیاری از کشورهای پیشرفته درصد قابل ملاحظه ای از جمعیت گرفتار آسم می باشند که هزینه زیادی از نظر اقتصاد اجتماعی در بر دارد.

علیرغم گذشت زمان، آسم همچنان واژه ای مبهم است که شامل دسته ای از علائم بالینی همراه محدودیت جریان هوا و افزایش پاسخ دهی مجاری هوا به محرک ها می باشد. بنابراین واژه آسم زمانی بکار می رود که دسته ای از علائم بالینی و فیزیولوژیکی حضور داشته باشند (شکل ۱-۱) [۵].



شکل ۱-۱) نمای شماتیک چتری تعریف آسم، شدت آسم، مشخصات التهابی و تقسیم بندی به فنوتیپ های مختلف را در این شکل مشاهده می کنید. هرچند این فنوتیپ ها هنوز به طور کامل شناسایی نشده اند.

۳-۱ انواع آسم

انواع آسم به شرح جدول ۱-۱ تا کنون دسته بندی شده اند.

جدول ۱-۱) انواع آسم با توجه به علائم بالینی و پاسخ به درمان

انواع آسم	علائم بالینی و فیزیوپوژیک	پاسخ به درمان
آلرژیک زودرس	آلرژی	حساس به استروئید
ائوزینوفیلیک دیررس	سینوزیت و آلرژی	حساس به استروئید
ناشی از ورزش	شروع با ورزش	حساس به بتا آگونیست ها
ناشی از چاقی	تغییرات پاسخ دهی مجاری هوایی ناچیز	ساس به کاهش وزن
نوتروفیلیک	FEV1 پایین و تنگی نفس شدیدتر	مقاوم به استروئید ها

برخی مطالعات آسم را به خفیف، متوسط و شدید تقسیم بندی می کنند. به وضوح می توان گفت که آسم شدید یک فنوتیپ واحد نیست. این واقعیت منجر شد به تلاش هایی که آسم شدید را بر اساس پارامتر های بالینی و ابزارهای محاسباتی ریاضی به زیرگروه های متنوعی تقسیم نمایند. یکی از این ابزارها آنالیز کلاستر است که مشاهدات را بر اساس شباهت گروه بندی می کند. استفاده از این آنالیز منجر به گروه بندی آسم شدید به زیر گروه های متنوعی بر اساس عملکرد ریه، بازگشت پذیری انسداد مجاری هوایی، سن شروع، بیماری های ناتوان کننده همزمان و سابقه بستری شدن به علت آسم شده است [۱۰-۱۶].

بعلاوه پروفایل سایتوکاین ها می تواند به عنوان شاخصی به منظور طبقه بندی آسم متوسط و شدید استفاده شود [۱۱ و ۱۲].

تفکرات قدیمی، آسم را به عنوان یک اختلال التهابی راه های هوایی همراه با پاسخ دهی بیش از حد مجاری هوایی می دانند که ناشی از افزایش میزان ائوزینوفیل ها در مجاری هوایی می باشد [۹ و ۱۳]. در حقیقت تعداد ائوزینوفیل ها در ریه با شدت بیماری ارتباط دارد و به منظور تعیین نوع آسم از نظر بالینی و تعیین روش درمانی به کار می رود [۱۰ و ۱۳].

بیمارانی که آسم شدید دارند، علائمی از آسم را دارا هستند که کنترل آن ها سخت بوده و دوزهای بالای دارو نیاز دارند اما علیرغم تدابیر درمانی شدید، همچنان علائم آن ها پایدار بوده و حملات آسم یا تنگی مجاری هوایی ادامه دارد. عدم هماهنگی و تعادل میان تولید سایتوکاین های Th1 و Th2 در آسم شدید با آسم متوسط و خفیف متفاوت است [۱۴].

درمان با کورتیکواستروئید ها در کاهش تعداد سلول هایی که سایتوکاین های Th2 تولید می کنند و نیز افزایش سلول هایی که سایتوکاین های Th1 ترشح می کنند، در آسم حساس به استروئید موثر است. حال آنکه در آسم شدید این درمان با شکست مواجه می شود [۱۵].

به نظر نمی رسد که ائوزینوفیل ها تنها سلول های عملکردی مهم در آسم شدید باشند. در این نوع آسم نوتروفیل ها نیز شروع به ازدیاد می کنند که برخی علائم بالینی بیماری ناشی از افزایش تعداد این سلول ها است [۱۶ و ۱۷].

بعلاوه در برخی بیماران افزایش تعداد و فعالیت ماست سل ها با افزایش شدت بیماری همراه است [۱۸].

از نظر پاتولوژیک مشخصه اصلی شدت آسم میزان التهاب و تغییرات عضله صاف مجاری هوایی^۱ است [۱۹].

در حقیقت آسم بعنوان یک بیماری سیستم ایمنی در نظر گرفته می شود. سایتوکاین های Th2 که شامل اینترلوکین های ۴، ۵، ۹، ۱۳ و ۳۳ هستند، منجر به افزایش التهاب و آسیب بافتی و در نهایت افزایش پاسخ دهی مجاری تنفسی و رها شدن واسطه های شیمیایی بیشتری می شوند. این مسئله می تواند مربوط به اثر اینتر لوکین ۱۳ بر سلول های عضله صاف مجاری هوایی و بیشتر کردن قدرت انقباضی آن ها باشد [۵].

۱-۴ شیوع آسم

آسم یکی از شایعترین بیماری های مزمن در جهان است. در حال حاضر حدود ۳۰۰ میلیون نفر در جهان گرفتار این بیماری هستند. از هر ۲۵۰ مرگ در جهان، یکی به علت آسم است [۴ و ۱۸]. شیوع آسم در سی سال گذشته در کشورهایی که مردم آن درگیر این بیماری بودند، رو به افزایش بود. اما در حال حاضر به نظر می رسد که این روند به ثبات نسبی رسیده باشد بطوری که ۱۰ الی ۱۲ درصد بزرگسالان و ۱۵٪ کودکان مبتلا به آسم هستند [۴].

در کشورهای در حال توسعه که شیوع آسم کمتر است، شاهد افزایش میزان ابتلا به این بیماری هستیم که همراه با افزایش شهر نشینی است. در دوران کودکی، تعداد مبتلایان مذکر بیشتر از تعداد مبتلایان مونث است، در حالیکه در بزرگسالی این نسبت برابر است [۴ و ۱۹].

۱-۵ عوامل موثر در ایجاد آسم

- ژنتیک: نتایج تحقیقات متعددی نشان داده است که آسم همراه با پلی مرفیسم ژن های روی کروموزوم ۵ است. این ژنها شامل سلول های لنفوسیت TH2، IL-4، IL-5، IL-9 و IL-13 می باشند.

- عوامل محیطی: افزایش شیوع آسم بخصوص در کشورهای در حال توسعه طی دهه های گذشته حاکی از این است که عوامل محیطی یکی از فاکتورهای مهم دخیل در بروز آسم است.
- رژیم غذایی: مطالعات مشاهده ای نشان داده اند که رژیم های غذایی که میزان آنتی اکسیدان (ویتامین ث، ویتامین آ، منیزیم، سلنیوم و امگا ۳ آن ها کم است یا سرشار از نمک و امگا ۶ هستند، سبب افزایش خطر ابتلا به آسم می شوند.
- آلودگی هوا: هیچ شکی وجود ندارد که آلاینده های هوا مانند دی اکسید گوگرد، ازن و ذرات حاصل از سوخت موتورهای دیزلی، علائم آسم را تشدید می کنند اما در مورد نقش این آلاینده ها در بروز آسم هنوز اطلاعات کافی در دست نیست.
- مواد حساسیت زا: مواد حساسیت زای استنشاقی آغازگر علائم آسم هستند و در بروز آسم آلرژیک نیز نقش دارند. از رایجترین این مواد می توان به مایت های موجود در گرد و غبار خانه و حیوانات خانگی بخصوص گربه اشاره نمود.
- آلودگی های شغلی: آسم شغلی شایع بوده و تا حدود ۱۰٪ بالغین جوان را درگیر میکند. بیش از ۲۰۰ ماده حساس کننده تا کنون شناسایی شده اند.
- سایر عوامل: عوامل متعدد دیگری در اتیولوژی آسم موثر هستند. این عوامل شامل سن کم مادر هنگام تولد نوزاد، طول مدت شیردهی، تولد نوزاد نارس و وزن کم هنگام تولد هستند [۴].

۱-۶ پاتوفیزیولوژی آسم

در مخاط مجاری هوایی هجوم ائوزینوفیل ها و لنفوسیت های T فعال شده و فعال شدن ماست سل های مخاطی دیده می شود. غشای پایه بطور مشخصی ضخیم می شود که ناشی از رسوب کلاژن ساب اپیتلیال است. اپیتلیوم اغلب شکننده بوده و اتصال آن به دیواره مجاری سست می شود و تعداد سلول های اپیتلیال در مجاری افزایش می یابد. دیواره مجاری ممکن است ضخیم و متورم شود. همزمان با این

التهاب، دوره های حاد التهاب هم داریم که مسئول حملات حاد آسم هستند. تغییرات پاتولوژیک در تمامی راه های هوایی به وجود می آید ولی پارانشیم ریه را درگیر نمی کنند. التهاب مجاری هوایی کوچک بویژه در بیماران مبتلا به آسم شدید دیده می شود. افزایش پاسخ دهی مجاری هوایی که پاسخ بیش از اندازه انقباض برونش به محرک های ریه است یکی از ویژگی های پاتوفیزیولوژیک آسم است. این خاصیت در مجاری هوایی طبیعی وجود ندارد. یکی از اهداف مهم درمانی در آسم، کاهش AHR است [۴].

۱-۷ تشدید ناگهانی آسم^۱ (حمله آسم):

تشدید ناگهانی آسم یکی از شایعترین مشکلات بالینی است که مشکلات اقتصادی فراوانی را برای فرد و جامعه به دنبال دارد [۲۰]. این بیماران ناگهان دچار تنگی راه های هوایی می شوند که کنترل آن بسیار مشکل است و ممکن است تهدید کننده زندگی آن ها باشد [۲۰ و ۲۱]. هر ساله بیش از ۱۰٪ کودکان که مبتلا به آسم هستند حداقل یک حمله شدید آسم داشته اند که اغلب نیازمند بستری در بیمارستان بوده اند [۲۲]. در بزرگسالان، تشدید آسم در افرادی که آسم شدید مقاوم به درمان دارند شایع تر است [۲۳]. عفونت های ویروسی و تماس با مواد حساسیت زا از آغاز کننده های مهم تشدید آسم هستند [۲۰ و ۲۴]. عفونت های ویروسی مشخصاً تشدید آسم با شروع آهسته را به دنبال دارند در حالیکه تماس با مواد حساسیت زا تشدید ناگهانی آسم و با شدت بیشتر را سبب می شود [۲۵ و ۲۶]. تشدید ناگهانی آسم در مقایسه با آسم مزمن، همراه با التهاب بیش از حد و افزایش یافته راه های هوایی است که بسیج ائوزینوفیل ها و نوتروفیل ها را دنبال دارد [۲۷]. در این حالت راه های هوایی کوچکتر و انتهایی تر درگیر می شوند [۲۸ و ۲۹]. همزمان با این شرایط، مقاومت راه های هوایی افزایش یافته و راه های هوایی انتهایی تخریب می شوند [۳۰].

1- Acute exacerbation

نوتروفیل ها: افزایش تعداد نوتروفیل های فعال شده در خلط و راه های هوایی بیمارانی که آسم شدید دارند و نیز هنگام تشدید آسم دیده می شود [۴ و ۳۱]. فراخوانی نوتروفیل ها یکی از بارزترین مشخصات تشدید ناگهانی آسم در بیماران مبتلا به آسم مزمن است. نوتروفیلی به دلیل عفونت مجاری هوایی بخصوص توسط ویروس ها روی می دهد [۳۲ و ۳۳]. در بیمارانی که آسم غیر قابل کنترل دارند، نوتروفیل ها و نه ائوزینوفیل ها سلول های غالب در راه های هوایی هستند [۳۴].

۸-۱ درمان آسم

داروهایی که برای درمان آسم استفاده می شوند به دو دسته دارو های گشاد کننده برونش که بهبود سریع علائم را با شل کردن عضله صاف مجاری هوایی ایجاد می کنند و کنترل کننده ها که فرایند التهاب را مهار می کنند تقسیم می شوند.

گشاد کننده های عروقی شامل: آگونیست های گیرنده β_2 ، آنتی کلینرژیک ها و تئوفیلین و کنترل کننده ها شامل: کورتیکواستروئید استنشاقی، کورتیکواستروئید سیستمیک، ضد لکوترین ها، کرومون ها و ضد IgE هستند [۴ و ۳۱].

۹-۱ گلوکوکورتیکوئید ها

گلوکوکورتیکوئید ها که با نام کورتیکواستروئید یا استروئید هم گفته می شوند، موثرترین درمان ضد التهابی در دسترس برای بسیاری از بیماری های التهابی و بیماری های سیستم ایمنی از جمله آسم، آرتریت روماتوئید ، بیماری التهابی روده و بیماری های اتوایمیون هستند. از آنجایی که بیماری های التهابی مزمن گسترده هستند و شیوع آن ها در حال افزایش است، مقاومت به گلوکوکورتیکوئید ها یا عدم حساسیت به دارو، سد مهمی در مقابل درمان کارآمد این بیماری های التهابی می باشد که هزینه زیادی را به سیستم درمانی و بیمارانی تحمیل می کند [۱۸].