

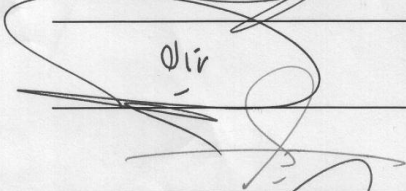
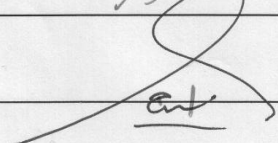


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

«فرم تأییدیه اعضای هیأت داوران مندرج در پایان نامه کارشناسی ارشد»

بدینوسیله پایان نامه کارشناسی ارشد خانم معصومه غلامی رشته: فیزیولوژی گرایش: ----- تقدیم می شود. اینجانبان نسخه نهائی این پایان نامه را از نظر فرم و محتوی بررسی و تأیید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه کارشناسی ارشد پیشنهاد می کنیم.

نام و نام خانوادگی و امضاء اعضای هیأت داوران:

| | | |
|--|------------------------|--------------------------|
|  | دکتر علیرضا مانی | (استاد راهنما) |
|  | دکتر سعید سمنائیان | (استاد ناظر) |
|  | دکتر شهرام اجتماعی مهر | (استاد ناظر) |
|  | دکتر محمد جوان | (نماینده تحصیلات تکمیلی) |

آیین نامه 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 می‌باشد 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 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 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 دانشکده‌ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده‌ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آئین‌نامه-های مصوب انجام شود.

ماده ۴- 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 ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ 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 **معصومه غلامی** دانشجوی رشته **فیزیولوژی** ورودی سال تحصیلی **۱۳۸۷** مقطع **کارشناسی ارشد**

دانشکده **علوم پزشکی** 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

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 ۱۳۸۹ در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی **دکتر علیرضامانی** 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 **معصومه غلامی** دانشجوی رشته **فیزیولوژی** مقطع **کارشناسی ارشد** تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی

تاریخ و امضا



دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی

پایان نامه

دوره کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی

عنوان

بررسی اثر اندوتوکسین بر عملکرد کرونوتروپیک دهلیز ایزوله و تغییرات
خود به خودی ضربان قلب موش صحرایی هوشیار

نگارش

معصومه غلامی

استاد راهنما

دکتر علیرضا مانی

استاد مشاور

دکتر سهراب حاجی زاده

دی ۱۳۸۹

اگر شایسته تقدیم باشد

تقدیم به پدرم
آن یار سفر کرده‌ای که میان لبخند مهربانش محبت راقاب گرفتم.

تقدیم به نگاه پر مهر مادرم
که آموزگار صبر و تلاشم بود و همیشه در سایه محبت او آرامش یافتیم.

تقدیم به برادر مهربانم
که یاری دستانش را هیچ‌گاه از من دریغ نکرد.

و

به همه آنهایی که دوستان دارم.

تقدیر و تشکر

اکنون که با عنایت و لطف الهی مرحله دیگری از تحصیل دانش را پشت سر نهادم بر خود لازم می دانم از کسانی که مرا در این راه کمک و همراهی نمودند قدردانی نمایم.

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

از جناب آقای دکتر سهراب حاجی زاده، که با رهنمودهای ارزنده خویش به غنای تحقیق افزودند، نهایت سپاسگزاری را می نمایم.

از اساتید بزرگوارم جناب آقای دکتر سمنانیان، جناب آقای دکتر میرنجفی زاده، جناب آقای دکتر فتح الهی و جناب آقای دکتر جوان که در تمام دوران تحصیل، اینجانب را از گنجینه های علمی خود بهره مند ساختند؛ کمال تقدیر و تشکر را دارم.

از دوست بزرگوار سرکار خانم فاطمه صفری به خاطر همکاری در انجام آزمایش های بخش مولکولی سپاسگزارم

از دوستان خوبم خانم دکتر پریسا مظاهری و آقای دکتر امین محمدی به خاطر کمک در انجام آزمایش های ثبت تله متری سپاسگزارم

از دوست خوبم جناب آقای مهدی صادق که مرا در تدوین این پایان نامه یاری فرمودند کمال تشکر و قدردانی را دارم.

در پایان از تمام دوستان مهربانم در گروه فیزیولوژی دانشگاه تربیت مدرس تشکر و قدردانی می نمایم.

چکیده

تغییرات ضربان قلب (Heart rate variability) HRV شاخصی از تعامل فعالیت کرونوتروپیک قلب با تنظیم اتونوم است که معمولاً الگویی پیچیده از خود نشان می‌دهد بطوریکه در شرایط التهاب سیستمیک (همانند سپسیس) میزان تغییرات ضربان قلب کاهش می‌یابد. مکانیسم کاهش HRV در التهاب سیستمیک همچنان ناشناخته مانده است. دو عامل کاهش عملکرد سیستم اتونوم و اشکال در فعالیت پيس میكری دهلیز ممکن است در ایجاد کاهش HRV دخالت داشته باشند. در مطالعه حاضر عملکرد کرونوتروپیک دهلیز ایزوله شده موش صحرائی به منظور بررسی شاخص‌های دینامیکی تغییرات ضربان قلب مورد مطالعه قرار گرفت. برای ثبت الکتروکاردیوگرام موش‌های هوشیار پروب تله متری به روش جراحی در بدن حیوان کاشته شد. مطالعه این بخش نشان داد که تزریق اندوتوکسین قادر است ضربان‌های پایه قلب را به طور دو مرحله‌ای تغییر دهد. اندازه‌گیری شاخص‌های خطی و غیر خطی HRV نشان داد که در حیوان هوشیار تغییرات کوتاه مدت ضربان قلب و تغییرات بلند مدت ضربان به دنبال تزریق حاد اندوتوکسین به طور معناداری افت می‌کند ولی به میزان پایه بر می‌گردد. میزان درجه بی‌نظمی (Sample entropy) پس از ۵ ساعت تزریق نیز به طور معناداری کاهش می‌یابد. ولی اندوتوکسمی اثر معناداری بر ساختار فرکتالی ضربان قلب در مدت ۲۴ ساعت ندارد. در قسمت *in vitro* مطالعه میزان شاخص‌های دینامیکی ضربان خود به خودی دهلیز مجزا برگرفته شده از حیوان سالم و اندوتوکسمیک مورد مطالعه قرار گرفت. میزان ضربان پایه دهلیز موش‌های سالم و اندوتوکسمیک با هم تفاوت معناداری نشان نداد. در حالیکه میزان انحراف معیار تغییرات ضربان‌های دهلیز بطور معناداری کاهش نشان داد. ساختار فرکتالی تغییرات ضربان‌های دهلیز ۳ ساعت پس از تجویز اندوتوکسین نسبت به گروه کنترل اختلاف معناداری نشان داد ولی این تغییرات در ساعت ۵ به حالت عادی نزدیک شد. میزان پاسخ دهی کرونوتروپیک دهلیز ایزوله به پاسخ آدرنرژیک و کولینرژیک نیز بررسی شد و نتایج نشان داد که میزان پاسخ دهی کرونوتروپیک به تحریک بتا آدرنرژیک در حیوان سالم و اندوتوکسمیک تغییرات چندانی نشان نمی‌دهد. در حالیکه پاسخ کولینرژیک به طور معناداری کم می‌شود. به عبارت دیگر میزان IC_{50} کارباکولین (آگونیست رسپتور موسکارینی) در ایجاد برادی کاردی به طور معناداری افزایش می‌یابد. کاهش پاسخ دهی کرونوتروپیک دهلیز موش‌های اندوتوکسمیک به تحریک کولینرژیک بیان‌گر آن است که قلب نسبت به اثر تنظیمی واگ به طور نسبی در انزوا قرار گرفته و این مساله به طور نظری می‌تواند کاهش HRV به دنبال اندوتوکسمی را توجیه نماید. به طور خلاصه نتایج این مطالعه نشان داد که برخلاف ایده رایج که نوروپاتی اتونوم را علت اصلی کاهش HRV در التهاب سیستمیک فرض می‌کنند ممکن است اشکال در عملکرد کرونوتروپیک دهلیز یک عامل مهم در کاهش HRV در شرایط التهاب سیستمیک باشد.

واژه‌های کلیدی: اندوتوکسین، التهاب سیستمیک، تغییرات ضربان قلب، دهلیز ایزوله.

فهرست مطالب

| | |
|--|----|
| فصل اول: مقدمه و مروری بر متون گذشته..... | ۱ |
| ۱-۱ مقدمه و مروری بر متون گذشته..... | ۲ |
| ۱-۱-۱ سپسیس | ۳ |
| ۲-۱-۱ مکانیسم ایجاد التهاب سیستمیک | ۴ |
| ۱-۲-۱-۱ شوک سپتیک | ۵ |
| ۲-۲-۱-۱ انعقاد داخل عروقی منتشره (DIC) | ۶ |
| ۳-۲-۱-۱ نارسائی چندگانه اعضاء (MODS) | ۶ |
| ۲-۱ تغییرات ضربان قلب (Heart Rate Variability; HRV) | ۸ |
| ۳-۱ مکانیسم کاهش تغییرات ضربانات قلب در التهاب سیستمیک | ۱۱ |
| ۴-۱ روش های محاسبه HRV | ۱۳ |
| ۱-۴-۱ روش پوانکاره | ۱۴ |
| ۲-۴-۱ Sample entropy (SampEn) | ۱۶ |
| ۳-۴-۱ روش تحلیل نوسانات بی روند شده (DFA) | ۱۶ |
| ۵-۱ استیل کولین و عملکرد کرونوتروپیک قلب | ۱۷ |
| ۶-۱ هدف از این مطالعه | ۲۰ |
| ۷-۱ سوالات تحقیق | ۲۰ |
| ۸-۱ فرضیه ها/ پیش فرض ها | ۲۰ |
| فصل دوم: مواد و روش ها..... | ۲۲ |
| ۱-۲ حیوانات مورد آزمایش | ۲۳ |
| ۲-۲ مطالعه <i>in vivo</i> | ۲۳ |
| ۳-۲ مطالعه <i>in vitro</i> | ۲۶ |

| | |
|----|--|
| ۲۸ | ۱-۳-۲ محاسبه شاخص های تغییرات ضربان قلب..... |
| ۲۹ | ۴-۲ مطالعه مولکولی..... |
| ۳۱ | ۵-۲ بررسی اثر مهار آنزیم NOS بر عملکرد کرونوتروپیک دهلیز مجزا..... |
| ۳۲ | ۶-۲ آنالیز آماری..... |
| ۳۳ | فصل سوم: نتایج و یافته‌ها..... |
| ۳۴ | ۱-۳ نتایج مطالعات <i>in vivo</i> |
| ۳۴ | ۱-۱-۳ اثر اندوتوکسین بر ضربان قلب (HR)..... |
| ۳۵ | ۲-۱-۳ اثر اندوتوکسین بر SDNN..... |
| ۳۶ | ۳-۱-۳ اثر اندوتوکسین بر تغییرات کوتاه مدت ضربان قلب (SD1)..... |
| ۳۷ | ۴-۱-۳ اثر اندوتوکسین بر تغییرات کوتاه مدت ضربان قلب (SD2)..... |
| ۳۸ | ۵-۱-۳ اثر اندوتوکسین بر میزان بینظمی ضربان قلب (Sample entropy)..... |
| ۳۹ | ۶-۱-۳ اثر اندوتوکسین بر ساختار فرکتالی ضربان قلب (DFA)..... |
| ۴۱ | ۷-۱-۳ اثر اندوتوکسین بر دما..... |
| ۴۱ | ۲-۳ نتایج مطالعات <i>in vitro</i> |
| ۴۲ | ۱-۲-۳ اثر اندوتوکسین بر میزان ضربان دهلیز مجزا (Beathing rate)..... |
| ۴۲ | ۲-۲-۳ اثر اندوتوکسین بر SDNN در دهلیز مجزا..... |
| ۴۴ | ۳-۲-۳ اثر اندوتوکسین بر میزان بینظمی ضربانهای قلب (Sample entropy)..... |
| ۴۴ | ۴-۲-۳ اثر اندوتوکسین بر ساختار فرکتالی ضربانهای قلب..... |
| ۴۷ | خلاصه نتایج <i>in vitro</i> |
| ۴۷ | ۵-۲-۳ اثرات غلظت های مختلف کاربامیل کولین بر روی پاسخ دهی دهلیز مجزا..... |
| ۴۹ | ۶-۲-۳ بررسی اثرات غلظت های مختلف ایزوپروترنول بر روی پاسخ دهی دهلیز ایزوله... .. |
| ۵۰ | ۷-۲-۳ بررسی مهار آنزیم NOS بر روی پاسخ دهی دهلیز ایزوله به تحرک کولینرژیک .. |
| ۵۰ | ۱-۷-۲-۳ اثر مهارکننده NOS بر ضربان های دهلیز..... |

| | |
|----|--|
| ۵۱ |SDNN بر NOS اثر مهارکننده |
| ۵۱ | Sample Entropy بر NOS اثر مهارکننده |
| ۵۲ | بر ساختار فرکتالی NOS اثر مهارکننده |
| ۵۳ | اثر مهارکننده NOS بر میزان پاسخ دهی دهلیز به تحریکات کولینرژیک.. |
| ۵۴ | ۸-۲-۳ نتایج مطالعات مولکولی |
| ۵۷ | فصل چهارم: بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادها |
| ۵۸ | ۱-۴ بحث |
| ۶۵ | ۲-۴ نتیجه‌گیری |
| ۶۶ | ۳-۴ پیشنهادات برای مطالعات آینده |
| ۶۸ | فهرست منابع |
| ۷۲ | ضمیمه‌ها |
| ۷۳ | چکیده انگلیسی |

فهرست شکل ها

- شکل ۱-۱. سیگنالینگ TLRs ۵
- شکل ۱-۲. اثر تنفس بر ضربان قلب، فشار شریانی، حجم جاری تنفسی ۱۰
- شکل ۱-۳. نمایش الکتروکاردیوگرام در فرد سالم و بیمار مبتلا به سپسیس ۱۲
- شکل ۱-۴. نمایش گرافیکی پوآنکاره ۱۵
- شکل ۱-۵. نمایش گرافیکی برای تحلیل تغییرات بیروند شده (DFA) ۱۸
- شکل ۱-۲. روش کار گذاشتن پروب تله متری ۲۵
- شکل ۲-۲. نمایش پروب تله متری ۲۵
- شکل ۳-۲. نمایش بساط تله متری ۲۵
- شکل ۴-۲. نمایش بساط حمام بافت ۲۸
- شکل ۱-۳. اثر تزریق داخل صفاقی LPS با دوز 1mg/kg بر ضربان قلب ۳۵
- شکل ۲-۳. اثر تزریق داخل صفاقی LPS با دوز 1mg/kg بر SDNN ۳۶
- شکل ۳-۳. اثر تزریق داخل صفاقی LPS با دوز 1mg/kg بر SD1 ۳۷
- شکل ۴-۳. اثر تزریق داخل صفاقی LPS با دوز 1mg/kg بر SD2 ۳۸
- شکل ۵-۳. اثر تزریق داخل صفاقی LPS با دوز 1mg/kg بر Sample entropy ۳۹
- شکل ۶-۳. رابطه $\text{Log}(n)$ و $\text{Log}F(n)$ در گروه شاهد ۴۰
- شکل ۷-۳. اثر تزریق داخل صفاقی LPS با دوز 1mg/kg بر شیب خط (α) ۴۰
- شکل ۸-۳. اثر تزریق داخل صفاقی LPS با دوز 1mg/kg بر دما ۴۱
- شکل ۹-۳. اثر تزریق داخل صفاقی LPS با دوز 1mg/kg بر ضربان دهلیز ۴۳
- شکل ۱۰-۳. اثر تزریق داخل صفاقی LPS با دوز 1mg/kg بر SDNN ۴۳
- شکل ۱۱-۳. اثر تزریق داخل صفاقی LPS با دوز 1mg/kg بر Sample entropy ۴۴
- شکل ۱۲-۳. الف) ساختار فرکتالی در گروه کنترل. ب) اثر تزریق داخل صفاقی LPS بر ساختار فرکتالی ۴۵

- شکل ۳-۱۳. اثر تزریق داخل صفاقی LPS با دوز 1mg/kg بر ساختار فرکتالی α_1 ۴۶
- شکل ۳-۱۴. اثر تزریق داخل صفاقی LPS با دوز 1mg/kg بر ساختار فرکتالی α_2 ۴۷
- شکل ۳-۱۵. الف) پاسخ کرونوتروپیک دهلیز ایزوله به غلظت های تجمعی کارباکول ۴۸
- شکل ۳-۱۶. الف) پاسخ کرونوتروپیک دهلیز ایزوله به غلظت های تجمعی ایزوپروترنول ۴۹
- شکل ۳-۱۷. اثر انکوبه کردن دهلیز با مهار کننده NOS بر ضربانهای خود به خودی ۵۰
- شکل ۳-۱۸. اثر انکوبه کردن دهلیز با مهار کننده NOS بر SDNN ۵۱
- شکل ۳-۱۹. اثر انکوبه کردن دهلیز با مهار کننده NOS بر میزان بی نظمی ضربانات دهلیز ۵۲
- شکل ۳-۲۰. اثر انکوبه کردن دهلیز با مهار کننده NOS بر α_1 ۵۲
- شکل ۳-۲۱. اثر انکوبه کردن دهلیز با مهار کننده NOS بر α_2 ۵۳
- شکل ۳-۲۲. اثر انکوبه کردن دهلیز با مهار کننده NOS بر پاسخ دهی کرونوتروپیک به کارباکولین ۵۴
- شکل ۳-۲۳. داده های خام پس از انجام qRT-PCR ۵۴
- شکل ۳-۲۴. نمودار استاندارد ۵۴
- شکل ۳-۲۵. نمودار لگاریتمی سیکل برای تعیین آستانه ۵۴
- شکل ۳-۲۶. اثر تزریق LPS بر میزان بیان ژن iNOS ۵۴

فصل اول

مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته

۱-۱ مقدمه و مروری بر متون گذشته

بقای همه ارگانیسم‌ها به حذف مهاجمان خارجی مثل عوامل عفونی و بافت آسیب دیده وابسته است. این اعمال از طریق پاسخ‌های پیچیده میزبان که التهاب نامیده می‌شود انجام می‌شود. التهاب پاسخ میزبان در برابر عوامل مهاجم خارجی و بافت آسیب دیده است. واکنش التهابی می‌تواند به دو صورت التهاب حاد یا التهاب مزمن باشد. التهاب حاد پاسخ فوری و زودرس به مواجهه با میکروب‌ها یا سایر عوامل خارجی است که برای آزاد کردن لکوسیت‌ها و واسطه‌های التهابی به محل آسیب طراحی شده است. لکوسیت‌ها به محض حضور در محل آسیب همه میکروب‌های مهاجم را پاکسازی نموده و فرآیند شکستن بافت‌های آسیب دیده را آغاز می‌کنند. واکنش التهابی حاد ممکن است به وسیله محرک‌های مختلفی آغاز شود: ۱- عفونت‌ها (باکتریایی، ویروسی، قارچی و انگلی) که جزء شایع‌ترین و مهم‌ترین علل التهاب هستند ۲- تروما، عوامل فیزیکی (مثل سوختگی) و عوامل شیمیایی ۳- آسیب بافتی در اثر ایسکمی - جریان مجدد^۱ ۴- جسم خارجی و غیره [۱].

مکانیسم فرآیندهای التهابی در سال‌های گذشته به طور دقیق مطالعه شده است. به نظر می‌رسد بر روی سلول‌های بدن گیرنده‌هایی وجود دارد که به عوامل خارجی متصل شده و در پاسخ به آنها منجر به ترشح واسطه‌های متعددی از جمله سایتوکاین‌های التهابی می‌شوند. این گیرنده‌ها را Pattern Recognition Receptor می‌گویند. این گیرنده‌ها می‌توانند اندوتوکسین جدار باکتری، DNA و یا RNA ویروسی را شناسایی کرده و منجر به فعال شدن سیستم ایمنی ذاتی شوند. در این

^۱ischemia reperfusion

خانواده فقط Toll like receptor ها هستند که می توانند به اندوتوکسین جدار باکتری ها متصل شده و باعث ایجاد پاسخ ایمنی ذاتی شوند [۲]. در التهاب سیستمیک در صورت خفیف بودن، تب و لکوسیتوز مشاهده می شود که در اثر تعامل واسطه های التهابی و سیستم تنظیم دما در هیپوتالاموس و سیستم میلویید در مغز استخوان رخ می دهد. هنگامی که شدت پاسخ التهابی بیشتر باشد موجود زنده مجموعه ای از علائمی را نشان می دهد که به آن سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS)^۱ می گویند [۳].

SIRS حالت التهابی است که بر کل بدن اثر گذاشته و با علائمی از قبیل تب، تاکی کاردیا، تاکی پنه آ، لکوسیتوز و غیره همراه است.

۱-۱-۱ سپسیس^۲

سپسیس یک پاسخ التهابی سیستمیک است که در اثر حضور باکتری در خون ایجاد می شود. شناخت سپسیس به زمان های دور باز می گردد. بقراط (۴۶۰-۳۷۷ BC) اصطلاح زخم عفونی^۳ را مطرح کرد. ابن سینا نیز در آثار خود تب را در افراد دچار سپسیس توصیف کرده است. لویی پاستور^۴ فاسد شدن مواد آلی را به حضور باکتری و میکروب نسبت داد و ایگناز سملوایز^۵ مشاهده کرد که با جلوگیری از انتشار عوامل تب زا در بخش های زایمان می توان میزان مرگ و میر زنان را در طی زایمان کاهش داد. در سال ۱۹۱۴ برای اولین بار به تعریف سپسیس در ادبیات پزشکی برخورد می کنیم. و در دهه ی بعد لوئیس توماس^۶ با رایج کردن این تئوری که آن چیزی که بیماری را ایجاد می کند پاسخ میزبان است مفهوم مدرن بیماری های التهابی را شرح داد. و سرانجام مفهوم امروزی آن توسط راجر بون^۷ و

¹ SIRS(systemic inflammation response syndrome)

² Sepsis

³ Wound Putrefaction

⁴ Louis Pasteur

⁵ Ignaz Semmelwise

⁶ Lewis Thomas

⁷ Roger Bone

همکارانش ارائه شد که سپسیس را به عنوان یک زیر مجموعه از سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) معرفی می‌کند [۴].

۱-۱-۲ مکانیسم ایجاد التهاب سیستمیک

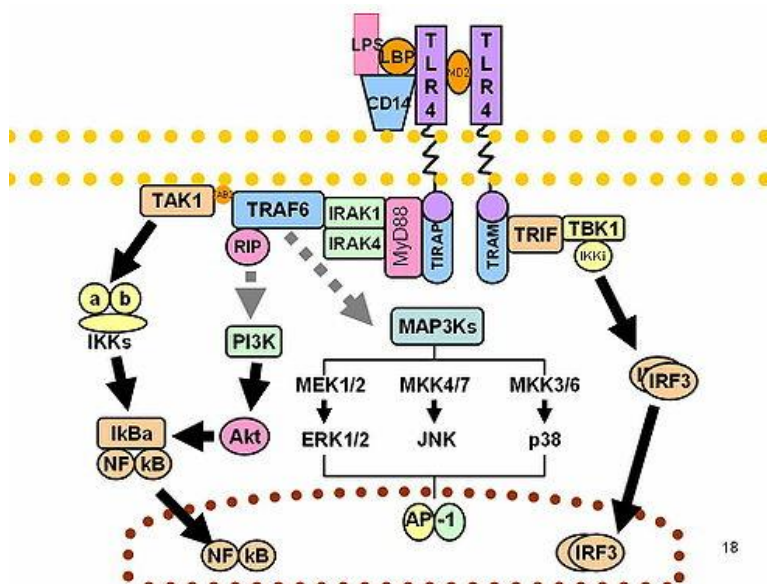
سندرم پاسخ التهابی (SIRS) به هر دلیلی که باشد (عفونت، سوختگی، ضربه و...) باعث فعال شدن سیستم التهابی و به دنبال آن باعث ایجاد یکسری از واسطه‌های التهابی می‌شود. یکی از موادی که باعث ایجاد التهاب سیستمیک می‌شود اندوتوکسین است که همان لیپوپلی ساکارید^۱ دیواره باکتری گرم منفی می‌باشد [۵]. این مواد به وسیله یکسری از گیرنده‌ها که بر روی ماکروفاژها قرار دارند شناسایی می‌شوند که این‌ها را گیرنده Toll می‌نامند. (Toll like receptor, TLRs) به علت شباهت با پروتئین Drosophila Toll این گونه نام گذاری شده اند) این گیرنده‌ها اساس پاسخ ایمنی ذاتی هستند که قادر به ایجاد یک پاسخ محافظتی سریع بر ضد تهاجم پاتوژن می‌باشند [۱]. خانواده این گیرنده شامل ۱۰ عضو است که تنها TLR4 و TLR2 به عنوان عضوهای این خانواده در تشخیص اندوتوکسین عمل می‌کنند به طوریکه که با اتصال اندوتوکسین این رسپتورها فعال می‌شود این رسپتورها عملکرد خود را به وسیله یکسری اداپتورها به نام MYD88^۲ و Trif^۳ انجام می‌دهند. که باعث فعال شدن NFκB^۴ می‌شوند که یک فاکتور نسخه برداری است. زمانی که NFκB فعال می‌شود به هسته مهاجرت کرده موجب رونویسی از یکسری ژن‌ها می‌شود که اطلاعات مربوط به ساخت واسطه‌های التهابی مانند IL-1، IL-6، فاکتور نکروز تومور (TNF-α)، NO را کد می‌کند [۲].

¹ Lipopolysaccharid (LPS)

² myeloid differentiation factor 88

³ TIR domain-containing adapter inducing IFNβ

⁴ Nuclear factor kappa B



شکل ۱-۱. سیگنالینگ TLRs، LPS با اتصال به گیرنده TLR منجر به افزایش رونویسی از ژن‌هایی می‌شود که در ایمنی ذاتی موثرند و این عمل را از طریق مکانیسم‌های وابسته به NF-κB و AP-1 و IRF3 انجام می‌دهد [۶].

در اغلب موارد SIRS منجر به افزایش توان دفاعی بدن در برابر مهاجم می‌شود ولی در حالی که پاسخ بدن شدت زیادی داشته باشد می‌توان منجر به آسیب موجود زنده و به دنبال آن عوارض کشنده شود. عوارض سندرم پاسخ التهابی SIRS عبارتند از:

۱-۲-۱-۱ شوک سپتیک^۱

شوک سپتیک مشکل طبی جدی است که با کاهش پرفیوژن بافت‌های بدن به دنبال عفونت رخ می‌دهد. در این حالت علت کاهش پرفیوژن بافتی گشادی عروق سیستمیک است که به علت افزایش ترشح واسطه‌های گشاد کننده رگ مانند NO ایجاد می‌شود. در انسان در صورتی که سپسیس با افت بیش از ۴۰ میلیمتر جیوه فشار سیستولیک نسبت به حالت پایه همراه باشد شوک سپتیک اطلاق می‌شود [۱].

^۱ Septic shock

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

بسیاری از واکنش‌های التهابی در سطح اندوتلیوم عروق رخ می‌دهد. اگر شدت پاسخ التهابی زیاد باشد منجر به آسیب اندوتلیوم و به دنبال آن فعال شدن آبشار انعقادی می‌شود. انعقاد منتشر عروقی حالتی است که لخته‌های غالباً کوچک ولی متعدد قسمت بزرگی از عروق خونی کوچک محیطی را مسدود می‌کنند. این حالت به خصوص در شوک سپتیک اتفاق می‌افتد که تخریب و کنده شدن اندوتلیوم مکانیسم‌های انعقادی را فعال می‌کنند. انسداد عروق کوچک محیطی به دنبال ایجاد لخته‌های میکروسکوپی تا حدود زیادی عرضه اکسیژن و مواد غذایی دیگر را به بافت‌ها کاهش می‌دهد و این امر باعث وخامت بیشتر شوک می‌شود [۱].

۱-۲-۳-۱-۱ نارسایی چندگانه اعضاء^۲ (MODS)

به دلایلی که به درستی شناخته نشده است در سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) ارگان‌های بدن دچار نارسایی بازگشت‌پذیر می‌شود که آن را MODS می‌نامند. نکته جالب این است که این نارسایی اغلب با هیچ یافته‌ای که نشان‌دهنده اشکال در ساختار ماکروسکوپی یا میکروسکوپی بافت باشد همراه نیست. و به نظر می‌رسد صرفاً با کاهش عملکرد بافت ارتباط داشته باشد. نارسایی کلیه در افراد مبتلا به SIRS می‌توان منجر به اشکال در تعادل آب و الکترولیت‌ها شود، نارسایی عملکرد سیستم عصبی ایجاد انسفالوپاتی می‌کند و نارسایی کبد منجر به عوارض متابولیک می‌شود. آنچه در MODS اهمیت دارد نارسایی قلب به دنبال SIRS است که منجر به مرگ بسیاری از بیماران مبتلا به سپسیس می‌شود [۷].

سالانه تعداد زیادی از افراد در طی التهاب سیستمیک می‌میرند که یکی از علت‌های آن نارسایی عملکردی قلب است که اولین بار توسط پاریلو^۳ در دهه ی ۱۹۸۰ مطرح شد [۸]. همچنین در مطالعات اکوکاردیوگرافی در افراد سپتیک اختلالاتی در سیستول و دیاستول در این بیماران نشان

¹ Disseminated intravascular coagulation

² Multiple Organ failure

³ Parrillo

داده شد [۷]. علت نارسایی قلبی و در کل علت MODS به درستی شناخته نشده است. مطالعات دهه‌ی گذشته بر اساس این فرض بیان شده بود که واسطه‌های التهابی با تاثیر بر سلول‌های قلبی (میوسیت‌ها) موجب آسیب و کاهش عملکرد بافت می‌شود [۷]. به همین منظور تحقیقات زیادی برای یافتن ماده‌های فرضی به نام MDF^1 صرف شد که از بافت ملتهب ترشح شده و در قلب باعث ایجاد اثر اینوتروپیک منفی می‌کند [۸]. با کشف NO این فرض به وجود آمد که این فاکتور همان نیتریک اکساید است که در التهاب سیستمیک به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد و منجر به اثر اینوتروپ منفی می‌شود [۹]. با این وجود مهار سیستمیک آنزیم‌های تولید کننده NO و یا مهار ژنتیکی این آنزیم‌ها هیچ‌گاه نتوانست منجر به کاهش مرگ و میر در بیماران مبتلا به سپسیس یا مدل‌های تجربی اندوتوکسمی شود [۱۰]. با اینکه هنوز تلاش برای شناختن چنین فاکتوری (MDF) ادامه دارد. با این حال تئوری‌های جدید سپسیس بر این پایه استوار است که کاهش عملکرد بافت‌های مختلف در التهاب سیستمیک ممکن است منعکس کننده یک مکانیسم دفاعی باشد که با کاهش متابولیسم پایه بافت، انرژی لازم برای حذف عامل مهاجم را فراهم می‌کند [۱۱]. علاوه بر آن به نظر می‌رسد که پاسخ ایمنی ذاتی یک پاسخ کاملا پیچیده است و از تداخل غیر خطی واسطه‌های متعددی تشکیل یافته به نحوی که مهار یک تک عامل معمولا قادر به اصلاح رخدادهای موجود در التهاب سیستمیک نمی‌باشد. استراتژی درمانی مختلفی برای درمان MODS به کار گرفته شده است. این استراتژی‌ها شامل تجویز آنتی‌بادی علیه سایتوکاین‌های التهابی، مهار آنزیم‌های تولید کننده واسطه‌های گشادکننده عروق و غیره بوده است. ولی تا کنون هیچ کدام از این اقدامات منجر به افزایش بقا در بیماران مبتلا به سپسیس نشده است. در میان عواملی که با میزان بقا بیماران مبتلا به سپسیس در ارتباط هستند به شاخصی برخورد می‌کنیم که از طرفی شاخصی از نحوه تنظیم در سیستم قلبی و عروقی است و از طرفی دیگر بر پیچیدگی میکانیسم‌های تنظیمی در بدن دلالت دارد. این شاخص میزان تغییرات ضربان قلب است که به آن HRV^2 گفته می‌شود. مطالعات بالینی و تجربی نشان داده

¹ Myocardial depressant factor

² Heart rate variability