

آسم و گونه های آن

عنوان: آسم مقاوم پایدار- شناخت گونه ها و انتخاب بهترین درمان بر اساس طب
شخصی شده

مؤلف: دکتر مجید میرصدرایی

متخصص داخلی و فوق تخصص ریه

استاد دانشگاه آزاد اسلامی - واحد علوم پزشکی خراسان رضوی

1402

Severe persistent asthma-

Determining of asthma variants and choosing best treatment
according to personalized medicine.

Majid Mirsadraee M.D.

Internist and sub-especialist in Pulmonary medicine

Clinical professor, Islamic Azad University- Khorasan Razavi
medical sciences branch

Table of Contents

8	مقدمه:	1.
9	1.1. خلاصه و یک نگرش سریع به مطالب این کتاب.	
13	اپیدمیولوژی آسم مقاوم.	2.
19	تاریخچه تعریف گونه های آسم	3.
20	3.1. گونه های های چهار گانه آسم	
21	3.2. روشهای ایجاد خلط	
25	3.3. تقسیم بندی T2 low و T2 high	
25	3.4. گروه T2 high	
26	3-5 T2 low asthma	
29	4. آشنایی با سلولهای لمفوسیت موثر در آسم	
30	4.1. Cluster of differentiation 4-CD4	
30	4.1.4 T helper2(Th2)	
33	4.1.2 TH17	
36	4.1.3 T helper 9 (TH9)	
36	4.1.4. CD8	
37	4.1.5 dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) و CD26	
38	4.1.6. T _{Reg} (Regulatory)	
39	4.1.7 Natural Killer T cell (NKT)	
39	4.1.8 $\Gamma\delta$ T cells	

- 4.1.9 سلولهای لمفوسیت با ایمنی ذاتی 2 (Group 2 Innate Lymphoid Cells-)
 39 (ILC2)
- 4.1.10 تغییر شخصیت بین لمفوسیتها
 41
5. سلولهای اپی تلیال و نقش آنها در آسم
 45
- 5.1. پس از صدمه سلول پوششی چه اتفاقی می افتد؟
 46
- 5.2. چرخه معیوب تثبیت اسم
 46
- 5.2 میکرو RNA (miRNA) در آسم
 48
6. عصب گیری ریه
 55
- 6.1 شناخت آناتومی و فیزیولوژی عصب گیری ریه
 56
- 6.1 سیستم عصبی برنش و آسم
 59
- 6.2 پلاستیسیته عصب در آسم
 59
- 6.3 نوروتروفین ها (Neurotrophins)
 61
- 6.5 استفاده های درمانی از نوروتروفین ها
 62
7. آسم با افزایش انوزینوفیل شامل آلرژیک و انوزینوفیلیک
 65
- 7.1 آسم آلرژیک
 66
- 7.2 آسم انوزینوفیلیک
 67
- 7.2.1 نشانگر های T2 high
 69
- 7.3 آسم ناشی از آسپرین و خانواده NSAID ها
 75
- 7.4. تشخیص افتراقی
 79
- 7.4.1 برنشیت انوزینوفیلیک
 79
- 7.4.2 پنومونیت حاد و مزمن انوزینوفیلیک
 80
- 7.4.3 واسکولیت انوزینوفیلیک - EGPA (eosinophilic granulomatosis with
 86 polyangiitis (Churg-Strauss syndrome))

آسم و گونه های آن

- 12.1. شناخت مایت 130
- 12.2. پاتوفیزیولوژی آسم در مایت 130
- 12.3. جلوگیری از برخورد با مایت: 132
- ملحفه و روبالشتی: 134
- پایین آوردن رطوبت: 134
- تصفیه هوا: 134
- پراکنده شدن مایت در هوا: 134
- جارو برقی: 135
13. آلودگی هوا و آسم 137
- 13.1. آلودگی هوای باز 140
- 13.1.1. ازن 140
- 13.1.2. دی اکسید نیتروژن NO₂ 140
- 13.1.3. منو اکسید کربن 141
- 13.1.4. دی اکسید گوگرد SO₂ 142
- 13.1.5. ذرات معلق (PM) Particulate materials 142
- 13.1.6. مواد آلی فرار (VOCs) Volatile organic compounds 142
- 13.1.7. آلودگی فضاهاى بسته 143
- 13.1.8. حیوانات خانگی 143
- 13.1.9. سگ و گربه 143
- 13.1.9. کپک و قارچ 144
- 13.1.10. موش و سوسک خانگی 145
- 13.1.11. زیست توده (biomass) و ذغال سنگ 145
- 13.1.12. اندوتوکسین باکتری ها 146
- 13.2. درمان و پیشگیری 147
14. تدخین سیگارت (Cigarette) در آسم 151

- 154 14.1 تاثیر سیگارت بر گیرنده های سطحی
- 157 14-2 درمان و پیشگیری
- 158 14-3 تاثیر تریاک بر آسم
- 158 14.4 تاثیر تدخین غلیان بر آسم
- 161 15 تشخیص افتراقی
- 165 15.1 اختلال عملکرد تارهای صوتی یا Vocal cord dysfunction
- 167 16. تشخیص آسم و مراحل استفاده از روشهای تشخیصی
- 172 استفاده از نشانگر زیستی (بیومارکرها) برای تشخیص گونه های آسم
- 175 17. درمان
- 177 17.1 درمان آسم انوزینوفیلیک (T2high)
- 180 17.1.1 آنتی بادی ضد IgE (اومالیزوماب Omalizumab)
- 183 شکل 17-5- یک نمونه از محاسبه دوز امالیزوماب با ماسی حساب برخط
- 183 17.1.2 آنتی بادی ضد IL-5 یا گیرنده IL-5
- 184 17.1.3 آنتی بادی ضد گیرنده IL-4/13
- 186 17.2 آنتی بادی ضد فرایند های التهابی سلولهای پوششی
- 186 17.2.1 Tezepelumab
- 187 17.2.2 Itepekimab
- 187 17.2.3 Astegolimab
- 187 17.3 پیگیری درمان با داروهای بیولوژیک
- 188 17.4 درمان آسم نوتروفیلی
- 188 17.4.1 کرومولین سدیم
- 190 17.4.2 داروهای مهار کننده IL-17 شامل brodalumab
- 191 17.4.3 آنتی بیوتیکها
- 192 17.4.4 ایمنوترابی

193Fezakinumab- Anti IL-22	17.4.5
193 (lebrikizumab) IL-13	مهار کننده 17.4.6
193 RORγt	مهار کننده ژن 17.4.7
194	انتخاب بهترین داروی بیولوژیک در آسم 17.5
196	استفاده از برنکوسکپی در درمان آسم مقاوم 17.6
199 (platanus and rosemary)	عصاره برگ چنار و رزماری 17.8.1
200 (Propolis)	پروپولیس 17.8.2
202 (Borago officinalis)	گل گاو زبان 17.8.3
	Almond) و عصاره سمغ بادام (Plantago major seed)	دانه های بارهنگ 17.8.4
204 (gum	
207 Echinops persicus	شکر تیغال 17.8.5
208	درمان های غیر دارویی 17.9
210	ملاحظات درمانی خاص
212	نمایه 18
219	مراجع

1. مقدمه:

این کتاب جهت گرد آوری نکات بالینی و طرز برخورد با آسم مقاوم برای کلینیسین ها تهیه شده است. مطالب علمی کشف شده در مورد آسم بی نهایت زیاد بوده و عمر یک انسان به خواندن آنها کافی نیست. در نتیجه برای تهیه کتاب از یکسری مقالات مروری استفاده شده است و نگاه من به مطالبی بوده است که بنظر خودم در مورد آسم جالب توجه بوده است، چه مطالب علمی پایه مثل نقش سلولها و میانجی های جدیدی که گاهی فقط اسمی از آنها می‌شنویم، چه مطالب بالینی مهم در ایجاد تشخیص افتراقی و تشخیص نظام مند و همچنین درمان های جدید تا آخرین و جدیدترین درمانهای تصویب شده در جهان.

در این کتاب از مطالب پایه فقط بطور اشاره برای فهم بعضی نکات استفاده شده است، ولی مقالات مفید برای مطالعه بیشتر در کادر هایی جداسازی شده و در فایل جداگانه در CD همراه کتاب ارائه شده تا در صورت نیاز خوانندگان از مطالب مفید آنها استفاده بیشتری ببرند و به فهم بالاتری از مطالب کشف شده کنونی دست پیدا کنند. بخصوص راهکارهای GINA (Global initiative for asthma) که نتیجه کلی این مباحث برای درمان است با ارم خود GINA مشخص شده است.

دکتر مجید میرصدرایی 1402

1.1. خلاصه و یک نگرش سریع به مطالب این کتاب

آسم یکی بیماری شایع با حدود 300 میلیون مبتلا در جهان است. این بیماری هزینه های زیادی به کل جوامع انسانی چه از لحاظ روانی و چه از لحاظ مادی تحمیل میکند. اکثر بیماران مبتلا به آسم با درمانهای توصیه شده در راهنماهای بالینی مثلⁱGINA بوسیله ترکیب کورتیکواستروئید استنشاقی و محرکهای طولیل الاثر گیرنده بتا(ICS/LABA)ⁱⁱ درمان می شوند. در حدود ۱۵ درصد بیماران با این درمانها مقاومت نشان داده و بعد از یک دوره یک یا دو ماه درمان باز از تنگی نفس - سرفه و خس خس سینه شاکی هستند. در این حالت که آسم با درمان سختⁱⁱⁱ نامیده می شود توصیه شده است ابتدا نحوه مصرف داروی استنشاقی بررسی شود و در صورت برخورد با مواد محرک آسم و الاینده ها از برخورد با آنها جلوگیری شود. در صورت ادامه بیماری با انجام این کارها بیمار وارد مرحله آسم مقاوم (یا آسم مقاوم پایدار)^{iv} میشود. TH2، ILC2، CD8، و TH9 باعث جذب انوزینوفیل میشوند. در مقابل، سلولهای TH1 و سلولهای TH17 با آسم شدید مقاوم به استروئید، که اغلب با ارتشاحهای نوتروفیل مشخص می شود، مرتبط هستند. سلولهای تنظیم کننده T (Treg) و زیرگروه سلولهای $\gamma\delta$ می توانند پاسخهای ایمنی ریوی را کاهش دهند و تصور می شود که برای حفظ هموستاز ایمنی در ریه ها مهم هستند. سلولهای پوششی سلولهای رهبر در فرایند ایجاد آسم هستند و سلولهای عصبی نیز در ایجاد علائم بیماری بعد از ایجاد آسم مهم هستند. بغیر اینترلوکینها، میانجی های مهم MirNA ها هستند که مشروح اطلاعات این سلولها و مولکولها در فصلهای بعد خواهد آمد.

راهنمای بالینی¹GINA در این مرحله توصیه به استفاده از مهار کننده گیرنده های کولینرژیک موسکارینی طولیل الاثر^v بصورت استنشاقی همراه ICS/LABA در همه بیماران

ⁱGINA= Global initiative for asthma- A global strategy for management of asthma, conducted by world health organization

ⁱⁱInhaled corticosteroid (ICS) and long acting beta 2 agonist (LABA)

ⁱⁱⁱDifficult to treat asthma

^{iv}Severe persistent asthma (SPA)

^vLong acting anti-muscarinic agent (LAMA)

میکنند (بالای سن ۶ سال). برای درمان آسم درمانهای جدیدی با هزینه های گزاف اختراع شده است که برای است که بخواهیم یک درمان عمومی، بدون اینکه زحمت شناخت شرایط خاص بیمار را به خود بدهیم، برای بیمار شروع کنیم. در صورتی که هر بیماری شرایط خودش را داشته و علل ایجاد کننده مخصوص به خود را دارد، لذا براساس طب شخصی شده (personalized medicine) با بررسی گونه های آسم و علل ایجاد کننده آسم برای بیماران آسمی میتوان در مان را بهینه کرد و از درمانهای گران تر خود داری کرد.

گونه های اسم براساس بررسی خلط به چهار گروه ایوزینوفیلیک (ائوزینوفیل بالای ۰.۳٪)-، نوتروفیلیک (نوتروفیل بالای ۰.۶۱٪ و ائوزینوفیل کمتر از ۰.۳٪)- مخلوط شامل هردو نوع قبلی و پوسی گرانولوسیتیک که بدون ائوزینوفیلو نوتروفیل بالا در خلط هستند تقسیم میشوند. از نظر تعریف اگر برای تعیین نوع آسم به علائم بالینی مراجعه کنیم یعنی از مسانلی مثل سن یا وجود آنوبی و رینیت الرژیک برای تعیین نوع آسم استفاده کنیم تعیین فنوتیپیک (Phenotype) خواهد بود و اگر از بررسی سلولهای خلط یا آزمایشاتی مثل ائوزینوفیل خون و FENO استفاده کنیم تعیین اندوتیپ (Endotype) خواهد بود.

GINA از روش ساده تری برای تقسیم بندی بدون نیاز به گرفتن و آزمایش خلط استفاده کرده که با استفاده از ائوزینوفیل خون و FeNO است. شامل:

1- اسم آلرژیک که با سابقه اتوبی (شامل سابقه به حساسیتهای بینی و پوستی و سابقه خانوادگی است) و افزایش Ige سرم و ائوزینوفیل خون و نیتریک اکساید بازدمی (FeNO) بین ۱۵-۵۰ ppm مشخص می شود. در یک مطالعه منتشر نشده اینجانب در 454 بیمار آسم سخت درمان، در 53% Ige یالای 75 یعنی مناسب برای درمان با داروی ضد Ige داشتند.

2- اسم ایوزینوفیلیک افزایش شدیدتر ائوزینوفیل و FeNO بالاتر از ۵۰ ppm.

3- اسم فاقد سلول 2 T helper (T2 low asthma) بدون ائوزینوفیلی و FeNO کمتر از ۱۵ ppm مطرح می شود. نوع T2 low خود شامل دو زیر گونه نوتروفیلیک و پوسی

گرانولوسیتیک آنتیسم می شود که براساس درصد نوتروفیل و ائوزینوفیل خلط است. دریک مطالعه منتشر نشده اینجانب در 300 بیمار آسم مقاوم در 35% ائوزینوفیل کمتر از 3% یعنی نوع T2 low داشتند.

درمان گونه اسم آلرژیک پادتن ضد IgE (Omalizumab) و درمان اسم ایوزینوفیلیک پادتن ضد اینترلوکین ۵ یا ۴ و در صورت عدم دسترسی به آنها درمان جایگزین کوروتیکواستروئید خوراکی مثل پرد نيزولون است.

الگوریتم انتخاب بهترین داروی بیولوژیک در این کتاب ارائه شده و یک ماشین حساب ساخته شده که از وبسایت www.matab.me در دسترس است. با این ماشین حساب، عین الگوریتم بالا بعد از یکسری اطلاعات اولیه مثل مقدار IgE و ائوزینوفیل، میتوان بهترین داروی بیولوژیک را انتخاب کرد.

اسم T2 low از نوع زیر گونه نوتروفیلیک و پوسی گرانولوسیتیک بسیار متنوع است که میتوان به انتی بیوتیک ضد یاکتری و قارچ، جراحی ضد چاقی و درمانهای پوششی سلول اپی تلپال مثل بارهنگ اشاره کرد. رژیم مناسب برای اسم عبارت است از رژیم مدیترانه ای با امگا۳، انتی اکسیدان طبیعی و ویتامین D بالاتر است

برنکوسکپی نیز با برنکیال ترموپلاستی جایگاهی در درمان ریمدلینگ اسم پوسی گرانولوسیتیک دارد. مشروح این مطالب در قسمتهای بعدی بحث میشود.

پیشگیری در آسم سه مرحله دارد پیشگیری اولیه شامل جلوگیری از توسعه آسم است و باید قبل از ایجاد حساسیت به آلرژن در کودکان انجام شود. پیشگیری ثانویه شامل جلوگیری از شروع آسم پس از ایجاد حساسیت عمدتاً با عدم قرار گرفتن در معرض آلرژن است. پیشگیری سوم شامل جلوگیری از تشدید آسم پس از شروع آسم است که با درمان مناسب و جلوگیری از برخورد با آلاینده ها شروع و از کاهش عملکرد تنفسی و مرگ ناشی از آسم جلوگیری می کند.

2. اپیدمیولوژی آسم مقاوم

موضوع این فصل: نگاهی به گسترش آسم شدید در دنیا نشاندهنده شیوع فزاینده آن در دنیا است. جدول 1-2 نشاندهنده امار مبتلایان در امریکا در اواخر سال ۲۰۲۲ است.²

جدول 1-2- امار مبتلایان به آسم مقاوم در سال 2022 در امریکا

Standard error	درصد	خصوصیت
۰٫۱۹	۷٫۹	کل
۰٫۳۸	۵٫۸	سن زیر ۱۸ سال
۰٫۲۱	۸٫۴	سن بالای ۱۸ سال
		جنس
۰٫۲۳	۶٫۱	مردان
۰٫۴۹	۵٫۷	پسران زیر ۱۸ سال
۰٫۲۶	۶٫۲	مردان بالای ۱۸ سال
۰٫۲۸	۹٫۵	زنان
۰٫۵۹	۶	دختران زیر ۱۸ سال
۰٫۳۱	۱۰٫۴	زنان بالای ۱۸ سال

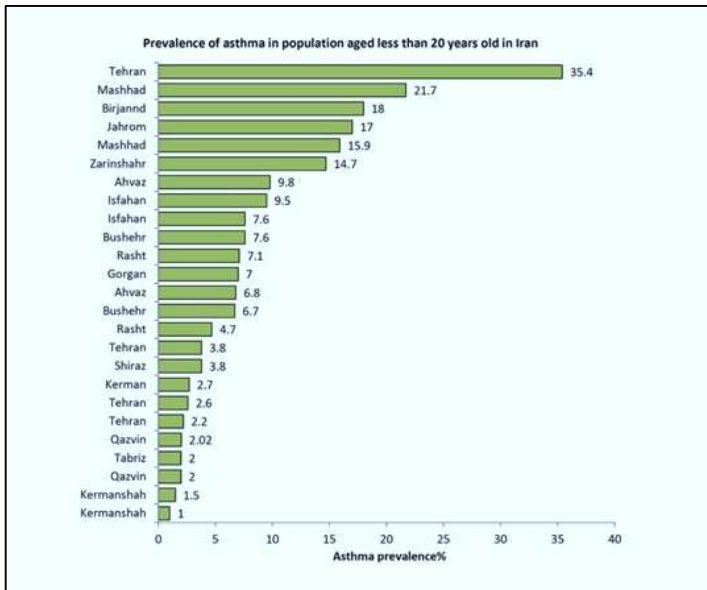
این امار هنوز رشد فزاینده نشان می دهد و نسبت به ۸ سال قبل در امریکا که از ۷.۷ در صد به ۷.۹ در صد رسیده است.² در یک مطالعه بزرگ در چین شیوع آسم در افراد بزرگتر از 20 سال 4.2% گزارش شد.³

در ایران در یک مطالعه توسط استاد دکتر مسجدی و همکاران⁴ با استفاده از پرسشنامه در ۶۱۲۷ کودک مدرسه ای نشان دادند 15 درصد از کودکان 6 تا 7 ساله و 17 درصد از افراد 13 تا 14 ساله دارای سابقه مثبت خس خس سینه بودند، که در این میان به ترتیب 8.6 و 10.6 درصد، حملات اخیر داشتند. در یک مطالعه دیگر توسط استاد دکتر بسک آبادی و

آسم و گونه های آن

همکاران بر روی ۵۵۳۴ کودک، شیوع ۴/۱۹٪ (پسران ۳/۷۸٪ و دختران ۴/۶۹٪) را نشان دادند.^۵ در مطالعه دیگر بر روی ۵۵۷۹ فرد بزرگسال در شهر مشهد، دکتر بسک ابادی و کلاه دوز شیوع آسم در بزرگسالان را بطور کلی ۲/۸٪ (مردان ۲/۴٪ و زنان ۳/۲٪) تعیین کردند.^۶ در یک مطالعه مرور نظام مند در مورد شیوع آسم در کشورهای خاور میانه توسط علوی نژاد و بسک ابادی^۷، شیوع آسم در کشورهای مختلف خاورمیانه طی سالهای 1985 تا 2014، بیشترین شیوع آسم را در کودکان و بزرگسالان به میزان 35.4 درصد در تهران، ایران (بررسی توسط پرسش نامه ISAAC) (شکل 2-1) و 15 درصد در کویت (با استفاده از پرسشنامه خود طراحی) (شکل 2-2) و کمترین میزان شیوع را 1 درصد در کرمانشاه، ایران (توسط ISAAC) و 2 درصد در تهران، ایران (توسط پرسشنامه ECRHS) نشان داد (شکل 2-1). میزان متوسط آسم در کل این کشور ها ۸/۹٪ بود.

شکل 2-1- شیوع آسم در ایران- گزارش از دکتر کلاه دوز و بسک ابادی (مرجع 6)

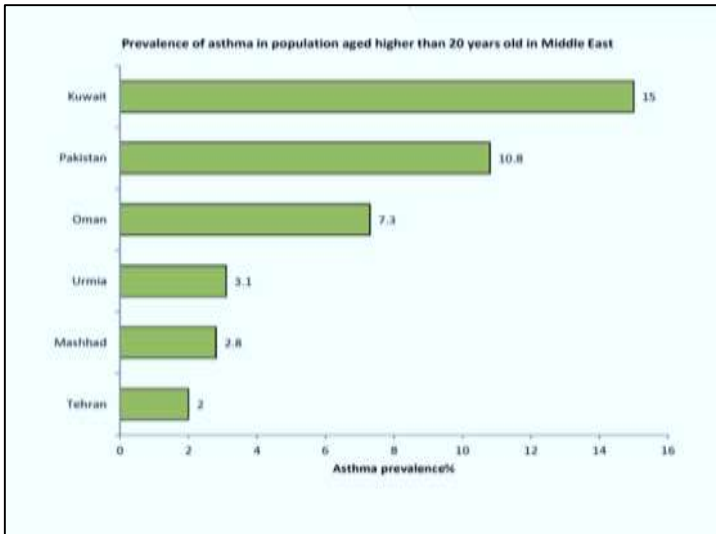


اکثر مطالعات نشان داده اند که با افزایش سن شیوع آسم کاهش مییابد. علاوه بر این، شیوع آسم در خاورمیانه در مردان بیشتر از زنان بود. عوامل خطر شایع برای این بیماری

آسم و گونه های آن

استعداد ژنتیکی، آلودگی محیطی، عفونت ویروسی و سیگار کشیدن بود. اطلاعات مربوط به شیوع آسم و عوامل خطر برای بروز این بیماری ارائه شده در این بررسی، ممکن است به راهنمایی در برنامه ریزی آینده، مدیریت و پیشگیری از بیماری در مراحل اولیه کمک کند.

شکل 2-2- مقایسه شیوع آسم در کشورهای خاورمیانه (برگرفته از مرجع 7).



تعریف جدیدی توسط سازمان بهداشت جهانی برای آسم شدید شده است تا برای تعریف و استفاده از آن چالشها برطرف شود.⁸ آسم شدید شامل 3 گروه است که هر کدام پیام ها و چالش های بهداشت عمومی متفاوتی را به همراه دارند:

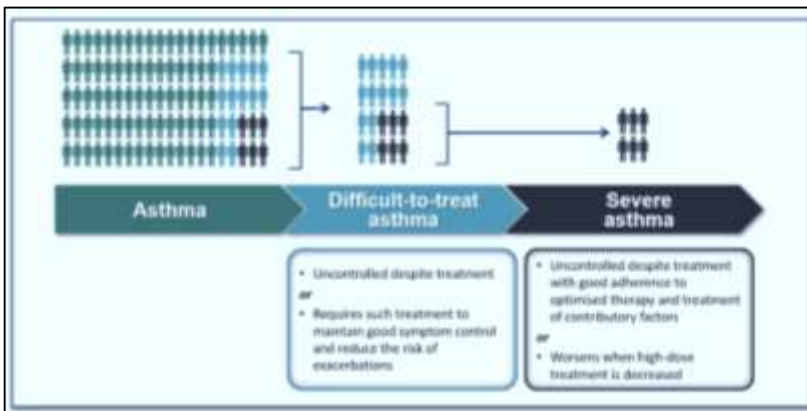
(1) آسم شدید کنترل نشده، که طبق تعریف عبارت است از یک یا دو مورد از موارد زیر: علائم بیماری آسم کنترل نشده (علائم آسم متعدد یا مصرف مکرر سالیوتامول، محدودیت در فعالیت، علائم شبانه منجر به بیدار شدن) و دیگر علائم حمله (exacerbation) بصورت دو بار در سال حمله منجر به مصرف کورتیکواستروئید خوراکی یا یک بار در سال منجر به بستری.

(2) آسم با درمان سخت عبارت است از بیمارانی که احتیاج به حداکثر درمان با کورتیکواستروئید استنشاقی همراه یک کنترلر دیگر دارند یا احتیاج به مصرف کورتیکواستروئید خوراکی دارند.

(3) آسم شدید به آسم سخت درمانی گفته میشود که علیرغم حداکثر داروها و کنترل موارد تشدید کننده و تصحیح روش مصرف دارو بازهم مقاوم به درمان باشد.⁹

از لحاظ آماری آسم شدید حدودا ۰.۵٪ کل افراد مبتلا به آسم می باشد (شکل 2-3) و علیرغم پیشرفت در روش های درمانی، آسم شدید به دلیل هزینه های دارو، ویزیت پزشک، بستری شدن در بیمارستان و همچنین از دست دادن درآمد و انتخاب شغل، همچنان به عنوان یک بار سلامتی قابل توجه در نظر گرفته می شود.⁹

شکل 2-3- گستردگی کلی آسم مقاوم و شدید - شیوع آسم در کل جامعه ۴-۸٪ تخمین شده می شود. ۱۰٪ اینها آسم سخت درمان و ۰.۵٪ آنها آسم شدید هستند



ⁱ(1) untreated severe asthma, (2) difficult-to-treat severe asthma, and (3) treatment-resistant severe asthma.

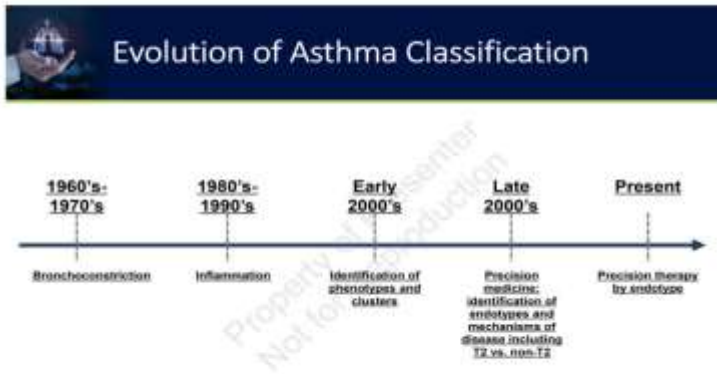
آسم و گونه های آن

قبل از اینکه تشخیص آسم شدید مطرح شود تشخیص آسم سخت مطرح است. فرق آسم سخت با مقاوم این است که آسم سخت با کنترل موارد تشدید کننده و اصلاح روشهای مصرف دارو کنترل میشود (جدول 2-2). از طرف دیگر وقتی باز هم این موارد موفق به کنترل آسم نشد باید به تشخیصهای افتراقی آسم باشیم و لذا باید بطور کلینیکی یا پاراکلینیکی موارد در جدول 2-2 بررسی ورد شوند.

جدول 2-2- برای تشخیص آسم شدید باید چه مواردی در درمان تصحیح شوند.

موارد منجر به درمان ناکافی آسم	
Inadequate medical facilities	Allergic rhinitis and rhinosinusitis
Poor access to medical facilities	Exposure to allergens
Inadequate assessment of disease control by the clinician	Smoking (active or passive)
Inadequate treatment	Exposure to irritants and chemicals
Low patient expectations	Indoor/outdoor pollution
Psychosocial and emotional factors	Viral respiratory tract

3. تاریخچه تعریف گونه های آسم

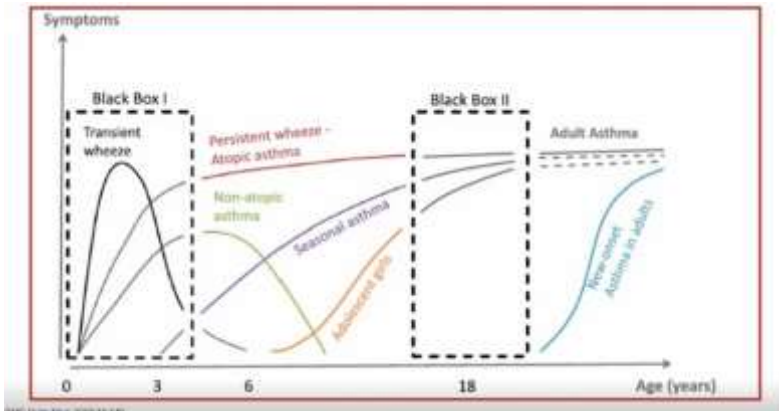


موضوع این فصل: سیر تاریخی اسم از شکل ساده به انواع جدید ان

3.1. گونه های های چهار گانه آسم

از سالهای ۱۹۹۴ به بعد دانشمندان مختلف متوجه شدند آسم مخصوصا آسم مقاوم یک بیماری یکسان و متحد نیست و در داخل آن میتوان انواع مختلفی را پیدا کرد (شکل 3-1).

شکل 3-1- تقسیم بندی ابتدایی انواع آسم براساس سن بیماران



با پیشرفت علم برای شناسایی انواع آسم چاره ای بجز مراجعه به پاتوفیزیولوژی آسم نبود. تا اواخر قرن بیستم مشخص شده بود که مهمترین علت آسم التهاب ائوزینوفیلیک بخصوص بواسطه تحریک مواد الرژن و فعالیت Thelper2 و فعالیت ILC2 است. ولی موارد آسم ائوزینوفیلیک غیر الرژیک و آسم غیر ائوزینوفیلیک مقاوم به کورتیکواستروئیدها نیز گزارش شده بود. در نوع غیر ائوزینوفیلیک پایه التهاب از نوع نوتروفیلیک بوده و سلول مهم التهابی آن نیز T helper 1 and 17 معرفی شده بود. ولی گونه ای با کاهش شدید انواع سلولهای التهابی دیده شده بود که بنام پوسی گرانولوسیتیک (پوسی سلولار)^۱ شناخته میشد. بهترین و نزدیک ترین راه برای شناخت گونه آسم در آن زمان بوسیله بررسی سلولهای التهابی خلط بود، زیرا برنکوسکپی و شستشوی برنش یا بیوپسی کار تهاجمی و خطرناک در بیماران آسمی بوده و است. سیمپسون و همکاران در سال ۲۰۰۶ در یک مطالعه بر روی بیمار مبتلا به آسم

^۱Eosinophilic, neutrophilic, Paucigraneulocytic (Paucicellular)

انها را به چهار گروه کلاسیک ائوزینوفیلیک نوتروفیلیک مخلوط و پوسی گرانولوسیتیک (پوسی سلولار) تقسیم نمودند¹⁰. (شکل 3-2)

شکل 3-2- تقسیم بندی گونه های اسم براساس سیتولوژی خلط



در روش بررسی خلط همه بیماران نمی توانند خلط بدهند و در بعضی بیماران باید از روشهای القا خلط استفاده نمود¹¹.

3.2. روشهای ایجاد خلط

ایجاد خلط کار زیاد اسانی نیست و معمولاً در کلینیکهای ریه که برای انجام آن انگیزه زیادی دارند انجام میشود. از نظر وسایل لازم به دستگاه بخور (نوبلایزر) اولتراسوندⁱⁱ بدلیل برون ده قابل قبول توصیه می شود. سایر موارد عبارتند از تهویه مناسب در محل (از جهت دفع میکرب در حین سرفه بیمار)، محلول سالین ۵ یا ۰.۷٪، اسپری سالبوتامول، پالس اکسی متر، وسایل احیا، ماسک لازم برای پرسنل و اسپرومتر. از نظر محل نیز تهویه (شکل 3-3) بهتر است محل بخور پنجره به بیرون داشته باشد و از اطاق جدا از بقیه کلینیک داشته باشد.

ⁱEosinophilic, neutrophilic, Paucigraneulocytic (Paucicellular)

ⁱⁱUltrasonic nebulizer

برای محلی که بیمار سرفه می کند تا خلط بیرون بیاید از حمام (توالت) نیز میتوان استفاده نمود.

مراحل انجام ایجاد خلط به ترتیب عبارتند از: الف- مسائل حفاظتی¹²

- 1 - اسپرومتری و تعیین FEV1 در ابتدا (در صورت پایین بودن انجام نمی شود) و سپس هر ۵ دقیقه در بین مراحل که در صورت سقوط FEV1 ادامه آن قطع میشود. علت این کار برای تشخیص زودرس شدت گرفتن آسم در بیمارانی است که درک خوبی از تنگی نفس خود ندارند و تنگی نفس خود را کمتر از افراد مشابه احساس می کنند. ده دقیقه بعد از انجام کار نیز باید چک شود.
- 2 - بررسی غلظت اکسیژن که در صورت هیپوکسمی اندازه گیری و پایش اکسیژن باید ادامه داده شود.
- 3 - استنشاق دو پاف اسپری سالبوتامول قبل از انجام کار لازم است. مقدار زیاد آن تاثیر اضافه شونده ندارد. باید خاطر نشان شود استفاده از سالبوتامول تاثیر چندانی در مقدار موارد اندازه گیری شده آسم ندارد¹³.
- 4 - اطاق کار با تهویه مناسب و ماسک لازم برای کارمندان (شکل 3-3)

ب- مقدار سالین هیپر تونیک و زمان استنشاق

سالین هیپر تونیک از ۳ تا ۹٪ استفاده می شود. بعضی همکاران ابتدا ۳٪ استفاده کرده و بعد ۴ و ۵٪ استفاده می کنند. توصیه انجمن اروپایی ریه^۲ استفاده از غلظت ۴/۵٪ بطور ثابت است. سالین هیپر تونیک تاثیری در پارامترهای اندازه گیری مثل سلولها ندارد¹⁴. مقدار حجم استفاده شده تاثیر چندانی ندارد. معمولاً از نبولایزر اولتراسونیک با برون ده 1~ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ استفاده می شود ولی استفاده از نوع کمپرسوری نیز میسر است.

ج- گرفتن خلط

به بیمار توضیح داده می شود که هر وقت حالت سرفه داشت می تواند بخور را کنار گذاشته و اقدام به سرفه برای دفع خلط کند. بهتر است قبل از دفع خلط در یک ظرف دیگر

اب دهان را تف کند و سپس شروع به سرفه کرده و خلط را در ظرف استریل جمع اوری خلط بیاندازد. اگر سرفه ایجاد نشود بیمار می تواند هر ۵ دقیقه استنشاق را قطع نموده و اقدام به دفع خلط کند.

زمان استنشاق بین ۱۵-۲۰ دقیقه است و اگر خلط در دقایق اولیه بدست اید معمولا نوتروفیل، ائوزینوفیل و موسین بالاتری دارد و انهایی که بطور تاخیری خلط می دهند لمفوسیت، ماکروفاژ و سورفکتانت بیشتری می دهند، یعنی از الوئول نمونه بدست می اید. جدول 3-1 خلاصه توصیه های انجمن اروپایی ریه را نشان می دهد.

جدول 3-1- خلاصه توصیه های انجمن اروپایی ریه برای ایجاد خلط با بخور در اسم.

Standard	High risk patients
1) Give detailed information and clear instructions to the patient prior to the procedure.	1) Give detailed information and clear instructions to the patient prior to the procedure.
2) Check safety equipment and set up ultrasonic nebuliser (output $\sim 1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$).	2) Check safety equipment and set up ultrasonic nebuliser (output $\sim 1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$).
3) Measure prebronchodilator FEV_1 .	3) Measure prebronchodilator FEV_1 .
4) Administer $200 \mu\text{g}$ inhaled salbutamol before commencing.	4) Administer $200 \mu\text{g}$ inhaled salbutamol.
5) After 10 min, measure postbronchodilator FEV_1 .	5) After 10 min, measure postbronchodilator FEV_1 .
6) Use either a fixed concentration of sterile saline solution (e.g. 3 or 4.5%) or	6) Start with 0.9% sterile saline solution and perform induction for 30 s and 1 and 5 min, measuring FEV_1 after each

<p>incremental concentrations (3, 4 and 5%).</p> <p>7) Perform induction at 5-min intervals for ≤ 20 min. Alternatively, induction can be conducted at 1, 4 and 5 min followed by three further 5-min periods.</p> <p>8) Measure FEV₁ at the end of each induction interval. Stop induction if there is a fall in FEV₁ of $\geq 20\%$ compared with the postbronchodilator value or if symptoms occur.</p> <p>9) Ask the patient to cough and spit after 5, 10, 15 and 20 min of induction or whenever they get the urge to do so.</p>	<p>period as a safety precaution. If this fails to induce sputum, increase the saline concentration to 3%, induce for 30 s and 1 and 2 min. If this also fails to induce sputum, increase saline concentration further to 4.5% and induce for 30 s and 1, 2, 4 and 8 min.</p> <p>7) If normal saline is successful at inducing sputum, there is no need to progress to higher concentrations. The same applies for 3% saline.</p> <p>8) Measure FEV₁ at the end of each induction interval. Stop induction if there is a fall in FEV₁ of $\geq 20\%$ compared with the postbronchodilator value or if symptoms occur.</p> <p>9) If the patient does not cough spontaneously, ask them to attempt to cough and spit after the 4- and 8-min periods.</p>
---	---

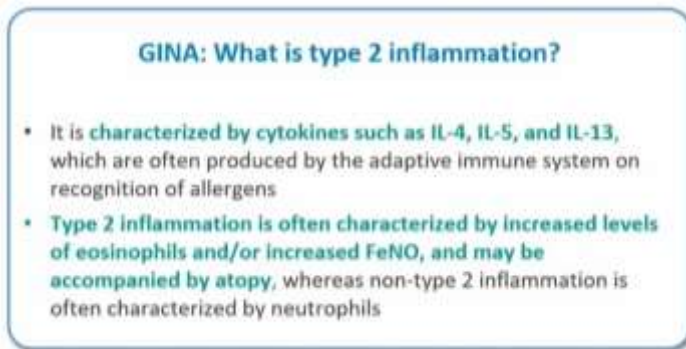
شستشوی بینی یک روش خوب جایگزین برای تشخیص نوع التهاب در آسم است که گرفتن نمونه در این روش آسان تر از القا خلط است. مطالعه بر روی این روش نشان داده می تواند نمونه خوب برای تعیین مقدار سایتوکاینها- شمارش ائوزینوفیل و پروتین کاتیونیک ایوزینوفیل¹⁵ و¹⁶.

ⁱEosinophilic cationic protein (ECP)

3.3. تقسیم بندی T2 high و T2 low

با استفاده از بررسی خلط میتوان به تقسیم بندی گونه بخوبی دست یافت (شکل 3-2)، ولی برای استفاده روزمره در بالین بیماران استفاده از شمارش ائوزینوفیل خون، FeNO و پریوستین خون شروع شد و در مطالعات بالینی ارزش خود را نشان داد، بطوری که در راهکار بالینی GINA اکنون در بیمارانی که مرحله چهارم درمان با دوز بالای ترکیب کورتیکواستروئید استنشاقی (ICS) + بتا آگونیست طولی الاثر (LABA) + انتی موسکارینی طولی الاثر (LAMA) جواب نداده اند توصیه میشود با استفاده از شمارش ائوزینوفیل خون بالای 150/mm³ و FeNO بالای 25 ppm بیماران به دو دسته T2 high و در صورت هیچکدام از این موارد به T2 low تقسیم میشوند. (شکل 3-3)

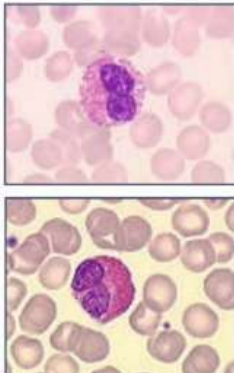
شکل 3-3- معیار های کلی قبول شده توسط GINA برای التهاب T2 high



4. گروه T2 high 3

در گروه T2 high جهت انتخاب درمان بهتر باید گروه آلرژیک از ائوزینوفیلیک جدا شوند، نوع آلرژیک در سنین جوانتر و دارای سایر علائم آلرژی مثل رینیت آلرژیک و کهیر هستند و ائوزینوفیلیک بیشتر در سن بالا و دارا ایرینوسینوزیت مزمن هستند، به درمان کورتیکواستروئید سیستمیک جواب می دهند و FeNO بالای 50 PPM است (شکل 3-4). (برای اطلاع از کلیه روشهای تعیین نوع آسم ائوزینوفیلیک و غیر آن لطفا به فصل 7 مراجعه کنید).

Phenotype 'eosinophilic' asthma



- Late onset of disease
- Symptoms ↑, exacerbations ↑
- Eosinophilia in blood (± sputum)
- No clinically relevant allergy
- ± Nasal polyposis
– smell ↓ and taste ↓
- Response to (oral) glucocorticoids and anti-IL-5

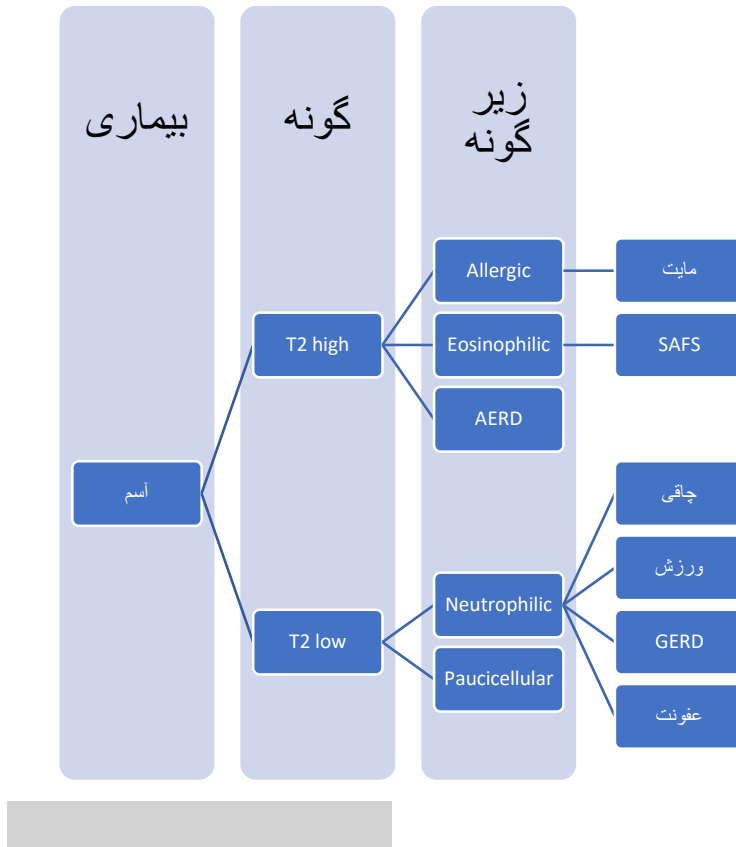
شکل 3-4 - خصوصیات کلی T2 high نوع انوزینوفیلیک

T2 low asthma-5-3

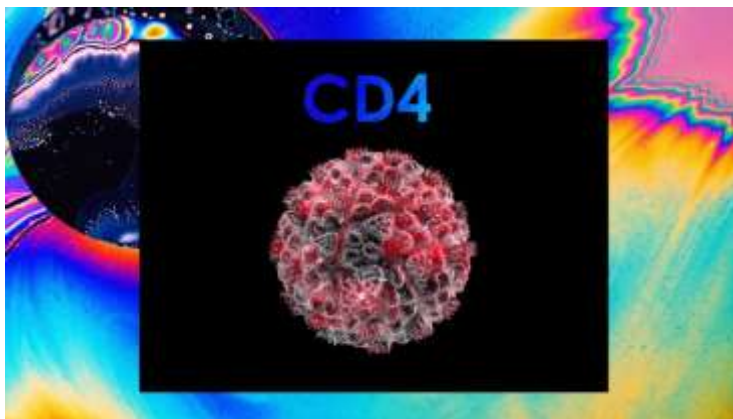
این گروه از آسم معیارهای گفته شده در آسم T2 high را ندارد ولی علائم بالینی آسم را دارد. بهترین معیار تشخیص این انواع بررسی نوتروفیل و انوزینوفیل خلط است. این نوع خود شامل گونه آسم نوتروفیلیک و کم سلول (Paucicellular or paucigraneulocytic) است. در نوع نوتروفیلیک نوتروفیل خلط بالای 61% سلولهای التهابی را شامل میشود و انوزینوفیل کمتر از 2% است. در نوع کم سلول هر دو نوع پایین است (نوتروفیل کمتر از 61% و انوزینوفیل کمتر از 2%). نوع نوتروفیلیک خود زیرگونه های زیادی دارد شامل آسم ناشی از عفونت، چاقی، تدخین سیگار، ورزش، مایت، رفلکس معده به مری و روده بیش تراوا (Leaky gut syndrome) (شکل 3-5). اکنون با راهکار GINA با رد نوع انوزینوفیلیک میتوان گونه T2low را تشخیص داد و لزومی به بررسی خلط ندارد.

آسم و گونه های آن

دیاگرام 3-5- دیاگرام زیر تقسیم بندی و زیر گونه های اسم را بطور خلاصه نشان میدهد که در مباحث بعدی راجع به آن صحبت خواهد شد. سپس براساس نوع به شرح درمان پرداخته خواهد شد.



4. آشنایی با سلولهای لمفوسیت موثر در اسم



4.1. Cluster of differentiation 4-CD4

آسم یک بیماری ناهمگن است که با واکنش بیش از حد راه هوایی (Air way Hyperresponsiveness)، جذب سلولهای های التهابی به ریه و ریمدلینگ بافت، از جمله تولید موکوس و تغییرات عضله صاف جدار برنشه مشخص می شود. شناخته شده ترین سلولهای التهابی که نقش بسیار موثری در پیدایش آسم دارند، سلولهای لمفوسیت T علی الخصوص CD4 ها (Cluster of differentiation) هستند که بنام T helper (TH) نام گذاری شده اند. CD4 ها آنقدر مهم هستند که نبود آنها باعث بیماری مهلکی مثل ایدز میشود و اکنون براهتی میتوان تعدادش را در سرم، BAL و بافت شمارش کرد.

1.4 T helper2(Th2)

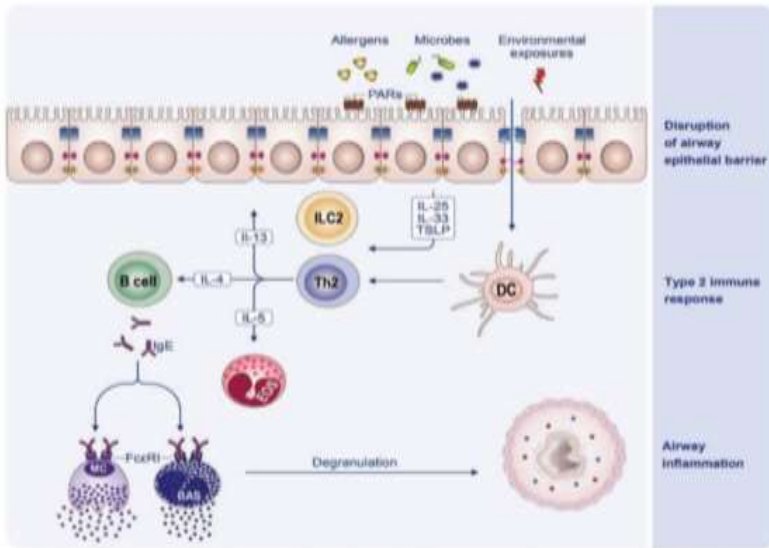
بطور کلاسیک سلولهای T helper 2 (TH2) مهمترین سلولهای تاثیر گذار در آسم شناخته شده اند، ولی در موشهای بدون سلول TH2 و B cell، باز هم هنوز میتوانند آسم بگیرند¹⁷. لذا سلولهای CD4 دیگری که در آسم موثر هستند پیدا شدند. جدول 1-4 به معرفی دیگر سلولهای لمفوسیت T موثر در آسم میپردازد، البته تعدادی از آنها فعالیت شبیه TH2 را دارند و این سلولها باعث جذب ائوزینوفیل میشوند. در مقابل، سلولهای TH1 و سلولهای TH17 با آسم شدید مقاوم به استروئید، که اغلب با ارتشاحهای نوتروفیل مشخص می شود، مرتبط هستند. سلولهای تنظیم کننده T (Treg) و زیرگروه سلولهای $\gamma\delta$ می توانند پاسخهای ایمنی ریوی را کاهش دهند و تصور می شود که برای حفظ هموستاز ایمنی در ریه ها مهم هستند. (جدول سلولهای 1-4)

جدول سلولهای 4-1- خلاصه خصوصیات سلولهای T

نقش در آسم	میانجی	سلول لمفوسیت
تولید IgE همراه فعال کردن ماست سل کشاندن و فعال کردن انوزینوفیل تولید خلط و ازدیاد حساسیت	IL-4 IL-5 IL-13	TH2
حمله آسم؟	IFN γ	TH1
تولید IgE همراه فعال کردن ماست سل تولید خلط	IL-9	TH9
تولید التهاب نوتروفیلی مقاومت به کورتیکواستروئید	IL-17	TH17
سرکوب التهاب هم نوع ذاتی هم اکتسابی	IL-10	T reg
هماهنگ با شدت آسم افزایش ازدیاد حساسیت انوزینوفیلی ازدیاد با ویروسها؟	IFN γ IL-4 IL-13	CD8
یکطرف افزایش با تحریک ازدیاد حساسیت یکطرف سرکوب حساسیت بواسطه IL-17	IL-4 IL-17	$\gamma\delta$ T cells
افزایش ازدیاد حساسیت انوزینوفیلی تولید IgE	IFN γ IL-13	Natural Killer T cell
تولید IgE همراه فعال کردن ماست سل کشاندن و فعال کردن انوزینوفیل تولید خلط و ازدیاد حساسیت	IL-4 IL-5 IL-13	ILC2
تولید التهاب نوتروفیلی	IL-17	ILC3

مقاومت به کورتیکواستروئید		
تولید التهاب نوتروفیلی	IL-22	TH22
مقاومت به کورتیکواستروئید		

در مسیر کلاسیک تولید آسم، بعد از ورود آلرژنها و مواد محرک به برنشه‌ها و تحریک سلول اپی تلیال، میانجی های IL-25, IL-33, TSLP تولید میشود که کار آنها تبدیل T helper Null به TH2 بواسطه تحریک سلول دندریتیک و تحریک ILC-2 بطور مستقیم است. از این دو سلول مهم یعنی TH2 و ILC-2 معروفترین اینترلوکینهای آسم یعنی IL-4, IL-5, IL-13 ترشح میشود (شکل 4-1).

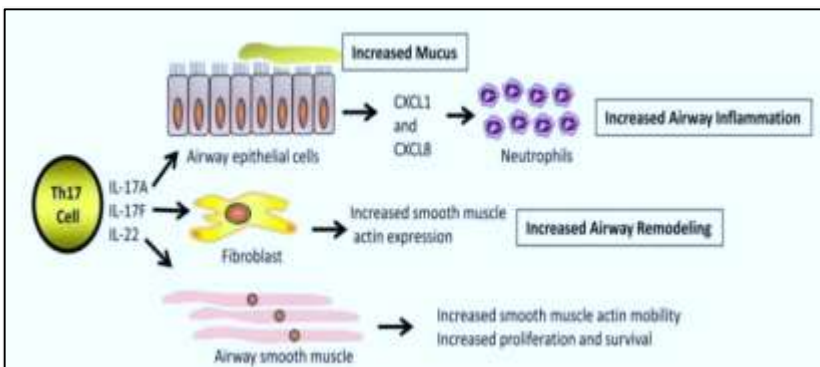


شکل 4-1- خلاصه مسیر کلاسیک تولید آسم از مرحله ورود آلرژن یا محرک، پاسخ سلولهای اپی تلیال و واکنش سلولهای التهابی موثر در آسم

TH1 که به مبارزه با باکتری های قوی معروف هستند در ایجاد آسم نقشی ندارند و برعکس با تولید میانجی معروف خود $\text{interferon-}\gamma$ (IFN γ) باعث سرکوب TH2 میشوند¹⁸.

TH17 4.1.2

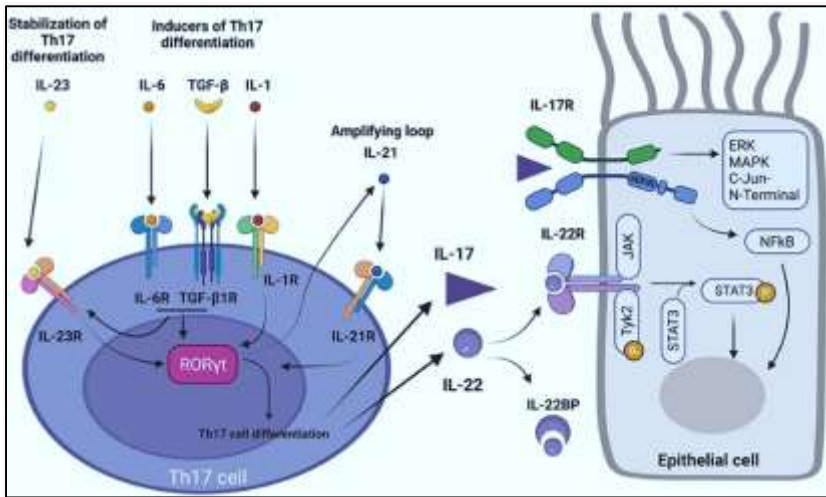
TH17 مهمترین سلول بعد از TH2 است و از یک طرف باعث بهبود و کنترل آسم میشود و از طرف دیگر باعث آسم نوتروفیلیک، مقاومت به کورتیکواستروئیدها و ری مدلینگ میشود. ری مدلینگ (remodeling) با خصوصیت انسداد غیر قابل برگشت برنشها مشخص میشود. ری مدلینگ در بافت با چند خصوصیت مشخص میشود: 1- از بین رفتن بهم چسبیدن و یک دست بودن سلولهای پوششی، 2- انتقال اپی تلیال به مزانشیم (epithelial-mesenchymal transition (EMT)، 3- هیپرپلازی سلول جامی (گابلت) و افزایش ترشح خلط، 4- فیروز ساب اپی تلیال و ضخامت مامیران بازال، 5- هیپرپلازی عضلات صاف و 6- افزایش سلولهای التهابی در مخاط برنش¹⁹. از لحاظ بالینی نتیجه آن بصورت انسداد غیر قابل برگشت در اسپرومتری و ویزیینگ پایدار علیرغم کنترل خوب بیماری آسم مشخص میشود (شکل 4-2).



شکل 4-2- خلاصه فرایند فعالیت TH17 منجر به ری مدلینگ

از خصوصیات TH17 میانجی مهم آن IL-17، IL-17F و IL-22 است که نقش مهمی در مبارزه با میکربها و ترمیم سلولهای پوششی دارند و از نظر ژنتیک در هسته آن RoR α retinoic acid receptor-related orphan receptor- γ t (RoR γ t) فعالیت مخصوص TH17 را ایجاد میکند. برای فعال شدن این ژنها احتیاج به میانجی های IL-6، TGF- β یا IL-1 β است که این میانجی ها در مسیر های التهابی معروف STAT3، SMADs، and AKT/mTOR و p38 تولید میشوند²⁰ (شکل 4-3). تحریک خارجی که این فرایند را شروع میکند عفونتها، آلودگی هوا با ذرات معلق، هوموآستاز سدیم، الرژی و متابولیسم کمپلمان است²¹. برعکس میانجی هایی هستند که از پیدایش TH17 و میانجی های ان جلوگیری میکنند که عبارتند از IL-4، IL-27 و اینترفرون 1 و 2²²

باید در نظر داشته باشیم اکنون مشخص شده است این میانجی توسط ILC3 نیز ایجاد میشوند و سلول TH22 نیز کشف شده است که فقط IL-22 تولید میکند. سایر سلولهایی که میانجی های IL-17، IL-17F و IL-22 را تولید میکنند CD8⁺ T cells، $\gamma\Delta$ T cells، B cells، Natural Killer T cells (NKT cell) cells ولی اهمیت و میزان آن کمتر است²³.



شکل 4-3- تاثیر گرفتن TH17 از عوامل محیطی و تاثیر گذاری آن بر روی سلول اپی

تلیال

بطور فلسفی باید گفت این سلول ها وقتی سلولهای TH1 و TH2 قادر به کنترل عامل خارجی التهابی نیستند به عرصه آمده تا بهتر بتوانند با عامل بیرونی مثل یک میکرب مبارزه کنند. IL-17 برگردان IL-5 برای نوتروفیل است یعنی باعث تولید نوتروفیل در مغز استخوان و کشاندن و تثبیت در مخاط برنش میشود. کموکاینهایی که برای این کار آزاد میشوند عبارتند از IL-6, CXCL1, CXCL2, IL-8 و IL-17. افزایش IL-17 و IL-22 با کاهش FEV1 همراه است و با مقاومت به کورتیکواستروئید ارتباط مستقیم دارد ولی در طرف مقابل اعتقاد براین است IL-22 اثر محافظتی بر ایجاد آسم دارد²⁴. جدول 4-2 برگرفته از یک مقاله ما در مورد میزان IL-17 در 50 بیمار آسم غیر آلرژیک است²⁵. همانطور که ملاحظه میکنید در بیماران آسمی بطور معنی داری IL-17 بالاتر از گروه کنترل غیر آسمی است.

جدول 4-2- مقایسه میزان IL-17 سرمی و خلط بیماران آسمی با گروه کنترل غیر آسمی

متغیرهای مورد پژوهش	گروه کنترل (N=12)	گروه های مبتلا به آسم (N=50)
سن (سال)	37±16/5 (22-57)	41/3±14/6 (9-76)
جنس مردان	8/4	26/24
سابقه ای آتوبی ایلی اخیراً	1/10±	15/35
Serum IL-17 pg/ml	17/7±2/4 (14/7-20/1)	78/8±58/7 (10-285)
Sputum IL-17 pg/ml	41/5±19/8 (3-77/7)±	31/6±10/9 (0/4-41/6)±
serum IgE mg/ml	49/1±41/8 (3-95/3)±	174/4±142/3 (4/1-514/9)±
Sputum IgE mg/ml	0/27±0/2 (0/1-0/5)	0/74±0/6 (0/1-1/3)

*P<0/05 , **P<0/01

IL-22 بطور کلی باعث محافظت سلولهای پوششی و سایر سلولهای ساختاری برنش مثل فیبرو سیته‌ها و عضلات صاف میشود زیرا باعث جلوگیری از مرگ آنها و ترمیم ساختار سلولهای اپی تلیال میشود. در خصوص مبارزه با میکربهای روده دیده شده TH17 اثر مهاری بر روی التهاب TH2 در کل بدن ایجاد میکند.

4.1.3. T helper 9 (TH9)

IL-9 میانجی جدیدی در پیدایش آسم است که توسط سلولهای CD4 جدید بنام TH9 و همچنین ماست سل و ائوزینوفیل ترشح میشود²⁶. این میانجی برای تولید احتیاج به IL-25 دارد لذا شروع تولید آن بعد از تحریک سلول اپی تلیال است. دقیقاً مشخص نیست TH9 در التهاب آسمی ایجاد کننده است یا مهار کننده²⁷.

4.1.4. CD8

CD8 در وسط سلولهای پوششی در آسم یافت میشود و میانجی های IL-4، IL-5 و IFN γ را تولید میکند. برای فهمیدن اهمیت نقش CD8 در آسم باید در نظر داشته باشید در افراد با آسم شدید دیده شده شدت علائم آسم و میزان کاهش FEV1 با تعداد CD8 در ریه بیماران ارتباط داشته است²⁸. تولید IL-4، IL-5 و IFN γ به CD8 دو نقش میدهد، یکی هم افزایی با TH2 برای التهاب ائوزینوفیلیک و دیگر با ترشح IFN γ به مقابله با ویروسها در

این بیماران کمک میکنند²⁹. $CD8^+ \alpha\beta$ نوع مخصوص داخل برنشی است که با $CD8^+$ داخل خون فرق میکند. این لمفوسیتها برای فعالیت آسمی خود در برنش میتوانند IL-13 ترشح کنند و با تحریک آلرژنها فعالیت خود را آغاز میکنند³⁰. در موشهای آسمی دیده شده در صورت سرکوب $CD4$ سلولهای $CD8$ آنها تولید IFN γ را خاموش کرده و شروع به تولید IL-5 و ائوزینوفیلی می کنند³¹. این نشاندهنده یکسان بودن ماهیت این سلولها است که در نبود دیگری وظیفه هم را انجام میدهند.

4.1.5. dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) و

CD26

CD26 یک نشانگر سلولی بر روی لمفوسیتهای T helper است. ولی مقداری بر روی سطح بیرونی سلولهای پوششی و غدد مرشحه برنش نیز دیده شده است. DPP4 نوع محلول آن است و در خون و مایعات بده مثل خلط و لایوژ برنکوالونولار دیده میشود.

DPP4 یک گلیکوپروتئین با وزن مولکولی تقریباً 110000 دالتون است که از 766 باقیمانده اسید آمینه [10] تشکیل شده است و به عنوان یک پروتئین محلول روی غشای سلولی و در خون وجود دارد. DPP4 بوسیله سلولهای اپی تلیال برنشی بواسطه IL-13 در اسم تولید میشود. DPP4 عمدتاً در رگهای خونی و غدد مخاطی و سلولهای T بیان می شود. DPP4 به عنوان یک پروتئاز سرین عمل می کند که دی پپتیدها را از پپتیدهای حاوی باقی مانده های پرولین یا آلانین جدا می کند. DPP4 سوبستراهایی مانند هورمون اینکرتین¹، نوروپپتیدها، کموکاین ها و ماده P را تجزیه می کند و عمدتاً آنها را غیرفعال می کند. تاثیر DPP4 بیشتر با مهار ائوتاکسین و RANTES مشخص میشود یعنی با مهار این مواد از کموتاکسی ائوزینوفیل جلوگیری کرده و باعث بهبود اسم میشود³². شناخته شده است که DPP4 با مولکول هایی مانند آدنوزین دآمیناز (ADA) متصل می شود و سیگنال دهی داخل سلولی را تنظیم می کند. اخیراً گزارش شده است که DPP4 باعث رشد عضلات صاف عروق می شود، و گزارش شده است که مهارکننده های DPP4 این عمل را سرکوب کرده و به

¹ Incretin

جلوگیری از بازسازی میوکارد در مدل موش کمک می کنند. در تحقیقات تنفسی، گزارش شد که التهاب ائوزینوفیلیک راه هوایی در موش های فاقد DPP4 کاهش یافته است. با این حال، محلی سازی DPP4 در راه هوایی در بیماران مبتلا به آسم درمان نشده و اثرات مستقیم DPP4 بر پاتوفیزیولوژی آسم به طور کامل شناخته نشده است.³³ شاهد این مثال این است که در یک مطالعه با استفاده از مهارکننده های DPP4 در بیماران دیابتی که این دارو را برای درمان دیابت مصرف میکردند نتوانستند با عث بهبودی قابل توجهی در آسم در مقایسه به کسانی که این دارو را مصرف نمی کردند نشان بدهند.³⁴

4.1.6. T_{Reg}(Regulatory)

T_{Reg} سلول محبوب من است زیرا این سلول سلامت افزا است و هر چقدر سلولهای CD4 و CD8 خراب میکنند، این سلول ترمیم و کنترل میکند. T_{Reg} انواعی دارد مثل forkhead box P3 (FoxP3)⁺CD4⁺CD25⁺ که در واقع همان T_{Reg} است و در بعضی مقالات به این نام گفته شده است.³⁵ T_{Reg} دارای میانجی هایی مثل IL-10، TGF-β، و such as cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA4) است که میتوانند التهاب را تقلیل دهند.³⁶

این سلولها همچنین میتوانند تولید آلرژی را از مراحل ابتدایی کاهش دهند که مکانیسم آن این است که میتوانند mHC class II را مهار کنند، که باعث میشود ارائه آنتی ژن توسط سلولهای ارائه کننده آنتی ژن (antigen-presenting cells) را مهار کند.³⁷

سه عامل مهم باعث ادامه فعالیت T_{Reg} میشوند: 1- تداوم برخورد با آنتی ژن که نمونه آن برخورد بیشتر در روده ها با میکروبیوم روده است. همانطور که میدانید یکی از محل های تولید T_{Reg} در روده است که بعد در سراسر بدن پخش شده و به برنش هم میروند. هرچقدر گوناگونی میکروبها باشد این سلول بیشتر میشود. مثال دیگر این مورد اثرات ایمنوتراپی در ایجاد تحمل و بهبود آلرژی است.³⁸ 2- تاثیر کوروتیکواستروئید است که باعث اطاله عمر T_{Reg} میشود.³⁹ 3- ویتامین D و کلسی تریول: این ویتامین در بیماران آسم فعالیت T_{Reg} را بهبود می بخشد بخصوص در بیماران با مقامت به کوروتیکواستروئید.⁴⁰

Natural Killer T cell (NKT) 4.1.7

سلولهای کشنده طبیعی (NKT) که ILC1 نیز نامیده اند از سلولهای ایمنی ذاتی و دارای خاصیت فراهم آوری ایمنی سریع و تولید IL-4 و IFN γ و القا سریعتر ایمنی اکتسابی هستند و با ژن T bet ارتباط دارند.

این سلولها 2-60% سلولهای BAL بیماران آسمی را می توانند تشکیل دهند که نشاندهنده اهمیت آنها در آسم است⁴¹. این سلولها بعنوان عضوی از ایمنی ذاتی قادر به ازدیاد حساسیت بدنبال عفونت ویروسی و الودگی هوا هستند (مثال آسم بعد از عفونت ویروس COVID-19 یا برخورد با گاز سفید کننده ها) ولی در کنار TH2 میتواند ازدیاد حساسیت وابسته به ایمنی اکتسابی را تشدید کند⁴².

$\Gamma\delta$ T cells 4.1.8

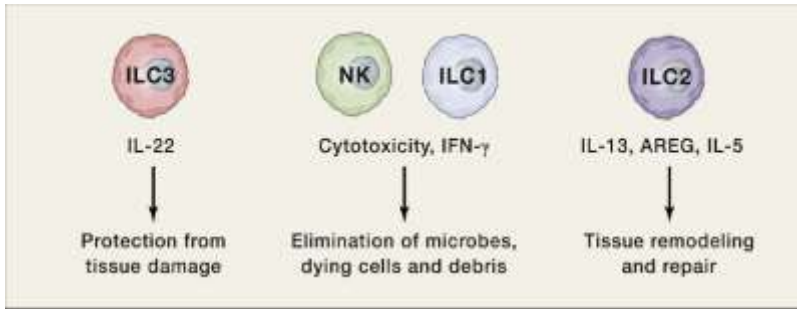
این نوع از سلولهای لمفوسیت T در برنشها در کنار سلولهای پوششی دیده میشوند. کار آنها در آسم زیاد مشخص نیست مثلا دیده اند که اگر آنتی ژن در محیط باشد تولید IL-4 دارد یا موش غیر آسمی که سلول ان از بین رفته باشد خود بخود دچار ازدیاد حساسیت میشود. ولی شواهد در مدل‌های حیوانات آزمایشگاهی بیشتر بنفع این است نقش کنترلی بر روی آسم بازی میکند، در این رابطه حضور IL-17A بیشتر ثابت شده است⁴³.

Group 2 Innate Lymphoid Cells (-) 2 4.1.9

(ILC2)





سلولهای ILC در بدن پنج نوع هستند و کارهای مختلفی در بدن انجام می دهند. (شکل

(4-4)



شکل 4-4 - خلاصه نقش ILC ها در بدن

بطور خیلی خلاصه نقش گهر بار ILC ها در شکل بالا خلاصه شده است⁴⁴. از بین آنها ILC2 در آسم مهم است و خود چند نوع هستند: 1- ILC2 تربیت شده یا حافظه دار که سلولهای شبیه Memory cell هستند، 2- سلولهای ILC2 التهابی که میانجی های مختلف (IL-14, IL-5, IL-17) ترشح میکنند، 3- EX-ILC2 که شبیه ILC1 هستند و 4- ILC2 خسته (Exhausted ILC2)⁴⁵. این سلولها با ژن ROR α و GATA3 در ارتباط هستند (برخلاف ILC3 که با ژن ROR γ t در ارتباط است) و IL-22 و سپس IL-17 در ارتباط با ایمنی اکتسابی را ترشح میکند. این سلول با باکتری و قارچ تحریک میشود (شکل 4-5) و کار مهم آن تحریک رشد سلولهای بنیادی روده است.

Stimuli		Mediators	Immune function
Tumors, intracellular microbes (Virus, bacteria, parasites)	→ 	IFN- γ Granzymes Perforin	Type 1 immunity (Macrophage activation, cytotoxicity)
Large extracellular parasites and allergens	→ 	IL-4 IL-5 IL-13 IL-9 AREG	Type 2 immunity (Alternative macrophage activation)
Mesenchymal organizer cells (Retinoic acid, CXCL13, RANK-L)	→ 	RANK Lymphotoxin TNF IL-17 IL-22	Formation of secondary lymphoid structures
Extracellular microbes (Bacteria, fungi)	→ 	IL-22 IL-17 GM-CSF Lymphotoxin	Type 3 immunity (Phagocytosis, antimicrobial peptides)

شکل 4-5- انواع سلولهای خانواده ILC و عوامل شکل دهنده آنها (برگرفته از مرجع 41)

سلولهای ILC2 دارای MHC class II در سطح سلول هستند و در واقع برای مبارزه با انگلها ساخته شده اند و چنانچه مخاط با آنها صدمه بخورد با آمفورگولین مخاط را بازسازی میکنند⁴⁶. (شکل 4-4) برای توضیحات بیشتر به بخش 7-2 مراجعه کنید.

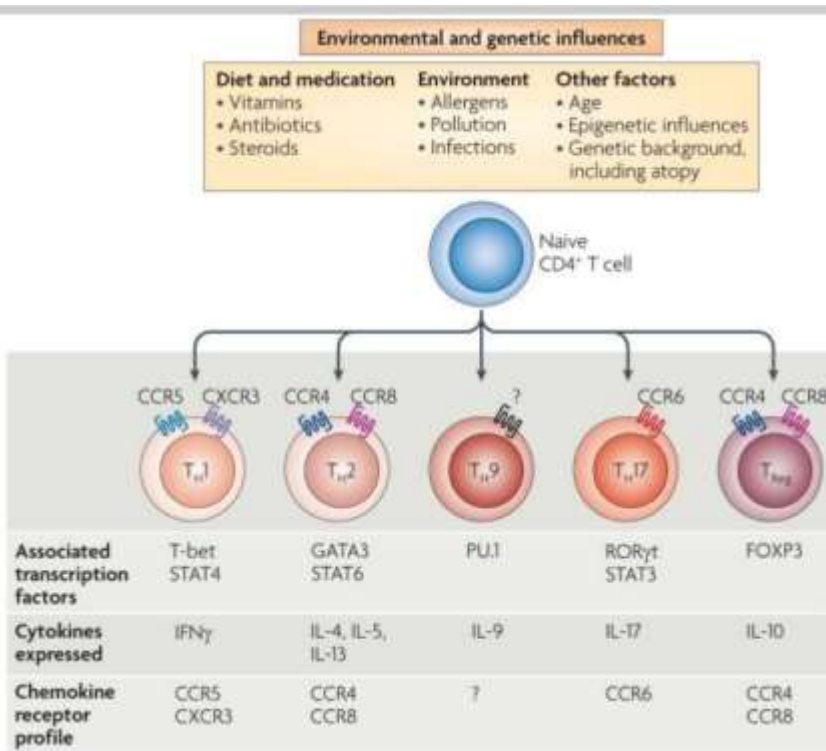
4.1.10 تغییر شخصیت بین لمفوسیتها

با توجه به اینکه ریه در معرض مخاطرات محیطی فراوانی است، سلولهای دفاعی ریه از جمله لمفوسیتها این خاصیت را دارند که در صورت لزوم ماهیت خود را تغییر دهند، به این معنی اگر یک سلول TH2 بود همیشه این سلول نمی ماند و با القا توسط $TGF\beta$ می تواند به سلول دیگر تبدیل شود مثلاً به TH9 میشود⁴⁷. تبدیل در T reg و TH17 نیز دیده شده است⁴⁸.

از عوامل موثر در این تغییرات میتوان به موارد زیر اشاره کرد. 1- سلول اپی تلیال بعنوان یک سلول رهبر در آسم. 2- سن، با توجه انواع مختلف آسم در سنین مختلف و ایجاد آسم

آسم و گونه های آن

جدید در یک فرد در سنین مختلف، 3- تغذیه، مثلا ایجاد آسم با چاقی یا اثر کمبود ویتامین D در ایجاد و تغییر آسم، 4- عفونتها، بعضی عفونتهای ویروسی باعث تشدید و پایداری آسم میشوند و برعکس برخورد با باکتریها در حاملگی یا ماه اول تولد یا برخورد با اندوتوکسین باکتریها در مزارع باعث پیشگیری از آسم میشود⁴⁹. از موارد با توانایی تغییر در لمفوسیتها میتوان به اثر کورتیکواستروئیدها و ایمونوتراپی اشاره کرد که غلبه لمفوسیتها را بطرف T reg میبرد. البته گزارش شده است که این تغییر در طول زمان ممکن است از بین برود⁵⁰. شکل 4-6 بطور اجمالی تاثیر عوامل محیطی و دسته بندی سلولها را براساس نوع ژن انها نشان میدهد.

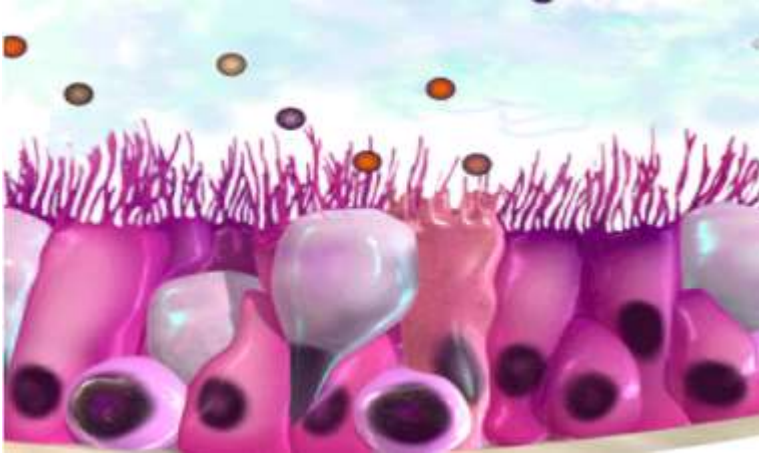


شکل 4-6- بطور اجمالی تاثیر عوامل محیطی و ژنتیک بر دسته بندی سلولها را براساس نوع ژن لمفوسیتها (برگرفته از مرجع⁵¹)

مطالعه بیشتر

Lloyd CM, Hessel EM. Functions of T cells in asthma: more than just T_H2 cells. *Nat Rev Immunol.* 2010 Dec; 10(12): 10.1038/nri2870.

5. سلولهای اپی تلیال و نقش آنها در آسم



موضوع این فصل: سلول خط اول در آسم در شروع آسم

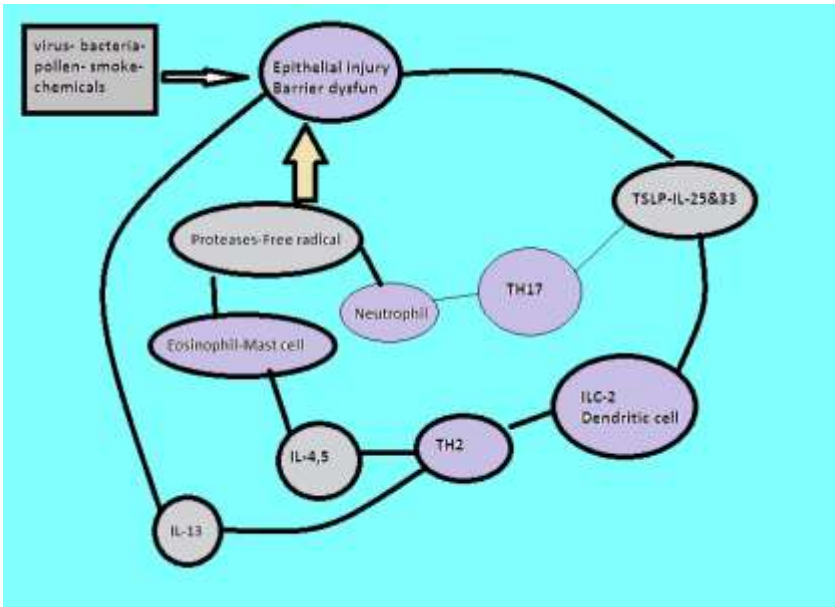
سلولهای اپی تلیال سد ما بین هوای بیرونی راه های هوایی و حبابچه های ریوی و داخل ریه هستند. این سلولها نقش بزرگی در دفاع ریه و گیر انداختن پاتوژن ها در موکوس ترشح شده در روی راه های هوایی و به بیرون راندن آنها بوسیله حرکات مژکها دارند.⁵²

5.1. پس از صدمه سلول پوششی چه اتفاقی می افتد؟

همانطور که قبلا گفته شد پس از صدمه سلول پوششی، میانجی های هشدار دهنده (alarming mediators) شامل IL-25, IL-33, TSLP از ان سلولهای پوششی آزاد میشود، که منجر به فعالیت ILC-2 شده و این سلول IL-5 و IL-13 را آزاد می کند (شکل 2). سلول پوششی همچنین CCL2 (C-C motif chemokine ligand 2) و CCL220 را آزاد میکند که این کموکاین سلول دندریتیک غیر بالغ را تبدیل به سلول دندریتیک عرضه کننده انتی ژن کرده (Antigen presenting cell) و لذا این سلول به غدد لمفاوی ناف ریه یا محل همجوار خود رفته و در انجا T helper naive را به T helper 2 تبدیل می کند و بقیه داستان که خود میدانید که T helper 2 تولید IL-4 و IL-21 را زیاد می کند و این میانجی باعث شروع تولید IgE از B lymphocyte (و سپس پلاسما سل ها) میشود. (شکل 4-1) در یکسری تحقیق نشان دادند که سلولهای اپی تلیال بینی نقش مهمی دارند، یعنی اول سد دفاعی در بینی شکسته می شود و بعد به سلولهای پوشش ریه سرایت میکند⁵⁴

5.2. چرخه معیوب تثبیت آسم

شروع آسم با هر عامل صدمه زننده به سلول پوششی که باشد، باعث برداشته شدن سد دفاعی و اجازه دادن به ورود عوامل محرک میشود و از طرف دیگر صدمه به سلول پوششی باعث آزاد سازی IL-25 & TSLP-IL-33 میشود که این بطرف فعال کردن ILC-2 و سپس T helper 2 میرود. در اینجا IL-4 و IL-13 نقش مضاعفی را دارند زیرا بغیر از التهاب T2 باعث صدمه سول پوششی، کنده شدن سلول پوشش از محل و ری مدلینگ آسم میشوند، مثلا در مورد IL-13 دیده شده که باعث تخریب اتصال سخت میشود⁵³. لذا یک چرخه معیوب ایجاد میشود که با صدمه بیشتر سلول پوششی مواد مضرر بیشتر وارد شده و سیر آسم را ادامه و بدتر میکند (شکل 5-1).



شکل 5-1 - این شکل نشاندهنده چرخه معیوبی که صدمه سلول پوششی باعث ایجاد آسم شده و سپس خود فرایند التهابی اسم چه از نوع TH2 و چه از نوع Non-T2 باعث صدمه مجدد سلول پوششی شده و چرخه تولید اسم را ادامه داده و باعث تثبیت و بدتر شدن اسم میشود.

این فرایند در سیر بیماران اسمی توسط بیماران گزارش می شود، مثلا میگویند قدیم بیماری فقط فصلی بوده و با یک داروی استنشاقی بهتر می شده است، ولی اکنون مقاوم و دائمی شده است. در برخی مطالعات گزارش شده است که با بهبود سلولهای پوششی، بیماری اسم سیر بهبود یابنده پیدا می کند⁵⁴.

5.2 میکرو RNA (miRNA) در آسم

miRNA به تکه های از RNA گفته میشود که 18 تا 25 نوکلئوتید دارد و به دو دسته داخل سلولی و خارج سلولی تقسیم میشود. نوع داخل سلولی مخصوص یک بافت و حتی مخصوص یک بیماری است و لذا برای نقش آنها در پاتوژنز آسم، بعنوان بیومارکر، شدت دادن به آسم و پرگنوز آسم مورد توجه واقع شده است مثلاً در یک مطالعه دیده شده است در آسم 36 نوع miRNA زیاد شده و 47 نوع تا دو برابر کم شده است⁵⁵. نوع miRNA خارج سلولی در داخل سلولی تولید شده و سپس بوسیله آگزوزوم یا میکرووزیکول به بیرون ترشح میشود یا بعد از آپوپتوزیس به بیرون سلول راه پیدا میکند و حتی در خون قابل اندازه گیری هستند. نوع خارج سلولی میتواند پل ارتباطی بین سلولها باشد مثلاً ارتباط بین سلولهای دندریتیک یا بین آنها و سلولهای T باشد یا ارتباط بین سلولهای ماکروفاژ و اپی تلیال برقرار کند⁵⁶.

برای miRNA ها اکنون نقشهای زیادی کشف شده است، مثلاً در مورد سلولهای اپی تلیال گفته شده برای تبدیل شدن به انواع سلولهای پوششی (مزک دار یا ترشچی)، ادامه زندگی (پرولیفراسیون یا آپوپتوزیس)، تبادلات میانجی های التهابی و نوع فعالیت ضد میکربی تحت تاثیر miRNA است⁵⁷.

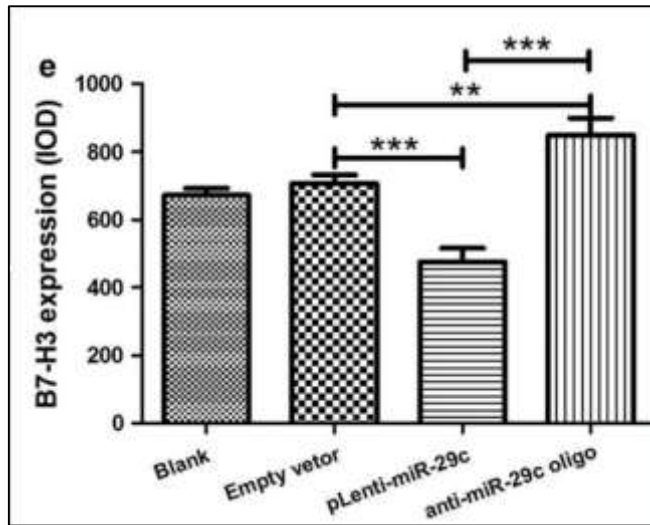
miRNA در آسم برای موارد زیر مورد توجه واقع شده است: 1- ممکن است به فرایند ایجاد گونه های مختلف آسم ارتباط داشته باشد، 2- بعنوان بیومارکر برای تشخیص نوع آسم یا راهنمایی برای انتخاب یک نوع خاص درمان براساس طب شخصی استفاده شود و 3- درمانهای نوین را پیشنهاد دهد. دقیقاً همین مطالب برای عفونتهای ویروسی تنفسی مورد بررسی واقع شده است؛ یعنی miRNA میتواند تاثیر به سزایی برای نوع برخورد با ویروس را تعیین کند (مثلاً بدن واکنش سخت یا واکنش خفیف کم علامت در برابر ویروس داشته باشد) و از طرف دیگر برای تعیین پرگنوز و کارهای تشخیصی مفید است.

میخواهم یک مثال بزنم: miR-155 - این miRNA در سلولهای پوششی بیماران آسم کم میشود.

miR-155 در دفاع بدن بخصوص نوع وابسته به B و T اهمیت دارد و در سلولهای افراد آسمی کم میشود. از طرف دیگر مقدار آن در پلاسمای افراد آسمی بیشتر میشود مثلا در کسانی که به سوسک حساسیت دارند بیشتر میشود و با اختلال در سیستم رادیکالهای اکسیژن آنها نیز در ارتباط است⁵⁸. مثال دیگر کاهش تولید IL-13 بوسیله miR-let-7 است یا miR-181b-5p میتواند مدیاتورهایی که با واسطه IL-13 تولید میشوند را زیاد کند و آسم ائوزینوفیلیک بدهد⁵⁹. مشابه همین حالت با miR-221 دیده شده و miR-19a میتواند در ترمیم سلول پوششی صدمه خورده دخالت کند و مهار آن میتواند به ترمیم سلول پوششی کمک کند⁶⁰.

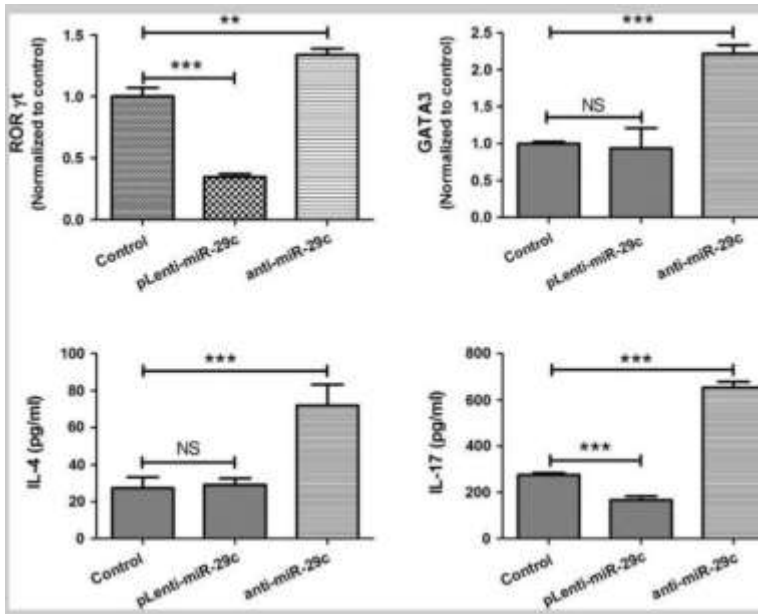
برعکس miR-200b و miR-200c خاصیت ضد آسم دارند و مکانیسم عمل آن سرکوب IL-33 است و با دادن miR-200b و miR-200c خارجی در موشها شاهد سرکوب آسم و التهاب آن بوده اند⁶¹. miR-145 نیز از CD4 های خون ترشح شده و با آسم ارتباط دارد، ولی RUNX3 در اینها کاهش یافته است. باید بدانیم مکانیسم های ریمدلینگ افزایش IL-4 است که با تحریک ژن RUNX2 در سلولهای پوششی باعث افزایش TGFβ که عامل مهم ریمدلینگ است میشود.

یک مثال برای فهم بهتر مطلب در اینجا برایتان عنوان میکنم. miR-29c یک miRNA است که ثابت شده با افزایش تولید ماتریکس متاوپروتئیناز 9 باعث افزایش آسم و ریمدلینگ می شود. در یک مقاله دیده شده که کاهش miR-29c میتواند باعث افزایش B7-H3 شود



شکل 5-2- ارتباط معکوس miR-29c و B7-H3- توجه شود در افزایش miR-29c مقدار B7-H3 یافته و با آنتی بادی ضد miR-29c افزایش می یابد

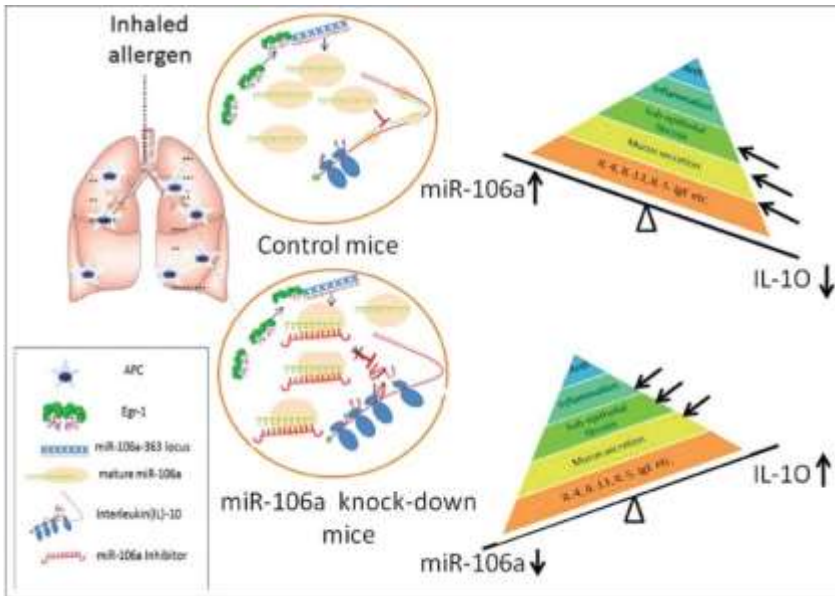
B7-H3 (B7 homolog 3 protein (*B7-H3*), also known as CD276) بعنوان یک تشدید کننده ایمنی شناخته شده است لذا کاهش miR-29c باعث افزایش B7-H3 و سپس از دست دادن کنترل بر روی سلولهای T helper شده، تغییر تمایز سلولهای Th2/Th17 میشود و باعث تشدید آسم میشود. در همین مطالعه نشان داده شد miR-29c بصورت ترانسفکشن (=Transfection) به معنی انتقال ژن به هسته یک سلول دیگر است) به هسته ماکروفاژها وارد شده و باعث کاهش فعالیت ژنهای GATA-3 و ROR- γ t (است) شده و میانجی های IL-4 و IL-17 را کاهش میدهد و آنتی بادی ضد miR29c باعث افزایش مدیاتور ها و ژنهای موثر آسم میشود (شکل 5-3).



شکل 5-3- تقلیل ژنهای التهابی و میانجی ها با miR29c و برعکس افزایش با انتی بادی بلوک کننده ان

در رابطه با التقاط عفونتهای ویروسی با آسم، همانطور که میدانید در بیماران آسمی عفونتهای ویروسی شایعتر و شدیدتر هستند. از دیدگاه نقش miRNA ارتباطی دیده شده است مثلا miR-152, miR-150, miR-375 در ماکروفاژها باعث کاهش فعالیت TLR7 میشود و این حالت باعث کاهش تولید اینترفرونها از ماکروفاژها شده و دفاع بدن در برابر رینوویروس را کم میکند⁶³. در مورد ویروس RSV (respiratory syncytial virus) نیز دیده شده این ویروس تولید miR-26b را کم کرده و این حالت باعث کاهش فعالیت TLR4 mRNA و پروتئین های منتج از آن مثل IFNB/CCL5 میشود و لذا در نتیجه آن مقاومت بدن در برابر RSV کم و شدت بیماری ویروسی زیادتیر میشود. محققین توانسته اند با انتی بادی ضد miR-26b جلوی این فرایند را بگیرند⁶⁴.

از لحاظ درمانی اکنون miRNA بسیار مورد توجه واقع شده اند مثلاً با ورود مواد آلرژن در بیماران آسمی پروتئین **stress upregulates early growth response (Egr-1)** **protein** ترشح شده که باعث تولید hsa-miR-106a از کروموزوم X شده و این miRNA باعث کاهش IL-10 که برای کنترل آسم بسیار لازم است میشود (شکل 5-4). برای این کار آنتی بادی ضد hsa-miR-106a ساخته شده که اثر مهاري miR-106a را متوقف کرده و باعث التهاب، تولید خلط و رسوب کلاژن در برنش موش آسماتیک شده است.⁶⁵ مورد دیگر درمانی استفاده از miRNA Let-7 است. این miRNA در تولید IL-13 را تنظیم و کم میکند و لذا علائم آسم را کم میکند. جهت درمانی Let-7 miRNA ساخته شده و داده شده و مشاهده شده با افزایش مقدار داخل سلولی آن باعث کاهش بیشتر IL-13 و کاهش علائم وابسته به آن یعنی ازدیاد حساسیت، ترشح خلط و ریمدلینگ شده است.⁶⁶

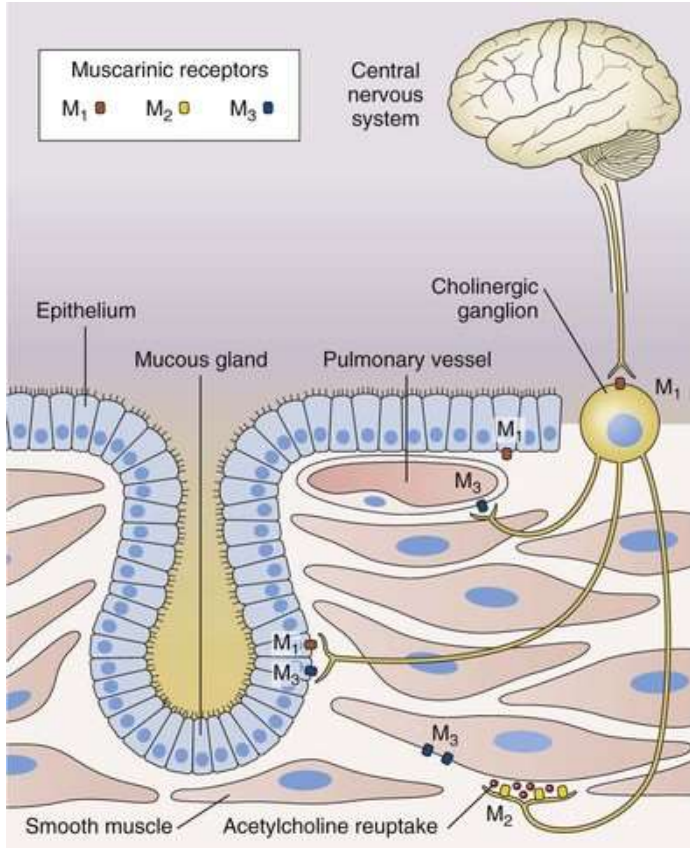


شکل 5-4- مقایسه اثر miR-106a در پیدایش آسم با مهار IL-20 و مهار miR-106a با آنتی بادی ضد آن

مطالعه بیشتر

**Taka S, Tzani-Tzanopoulou P, Wanstall H, Papadopoulos NG .
MicroRNAs in Asthma and Respiratory Infections: Identifying
Common Pathways. Allergy Asthma Immunol Res. 2020
Jan;12(1):4-23. doi: 10.4168/aair.2020.12.1.4. PMID:
31743961; PMCID: PMC6875476 .**

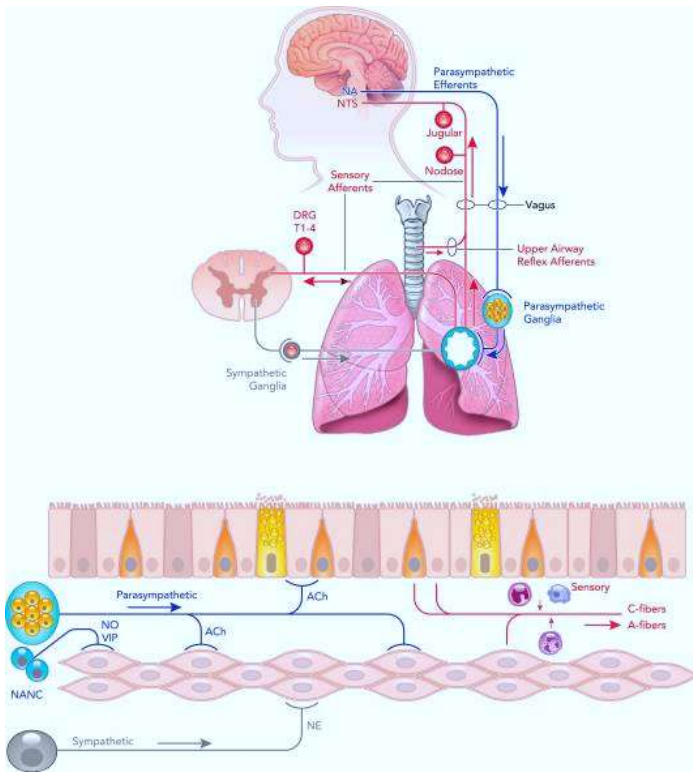
6. عصب گیری ریه



سیستم عصبی در ریه و برنشها تاثیر زیادی دارد که نمونه آن ایجاد سرفه، عطسه و ویزینگ است، ولی تاکنون به دلیل شناخت فراگیری که در التهاب انوزینوفیلیک ریه در پیدایش آسم ایجاد شده است، کمتر به مساله عصب گیری ریه پرداخته شده است، ولی باید در نظر داشته باشیم که برنشها عصب گیری قوی ای دارند و سلولهای پوششی، عضلات صاف، غدد و عروق عصب مخصوص خود را دارند. در یک دید کلی عصب گیری برنشها در تونیسیتیه برنش، ترشح خلط، التهاب و فیروز نقش دارد⁶⁷.

6.1 شناخت آناتومی و فیزیولوژی عصب گیری ریه

از لحاظ آناتومی عصب مهم ریه عصب واگ است، که خود سه قسمت مهم دارد: اعصاب آوران، قسمت هماهنگ کننده در مغزو سیستم وایران پاراسمپاتیک شامل گانگلیونهای سمپاتیک. اعصاب آوران با گیرنده های خود فشارهای مکانیکی، محرکهای استنشاقی شیمیایی و فیزیکی و التهاب برنشی را حس کرده و به مغز مخابره میکنند. اعصاب وایران که از مغز منشا میگیرد در جدار برنشها با نرونهای پوست سیناپتیک یا با گانگلیون پوست سیناپتیک در جوار برنشها، که بعد از آن به عضلات صاف و غدد موکوسی عصب میدهد اتصال برقرار میکند (شکل 6-1). مسیر Non-adrenergic, non-cholinergic (NANC) در جدار برنشها وجود دارد و با ترشح via vasoactive intestinal peptide (VIP) و نیتریک اکساید باعث اتساع برنشی میشود. سیستم سمپاتیک در بعضی گونه های جانوری وجود دارد و از نخاع عصب میگیرد⁶⁸.



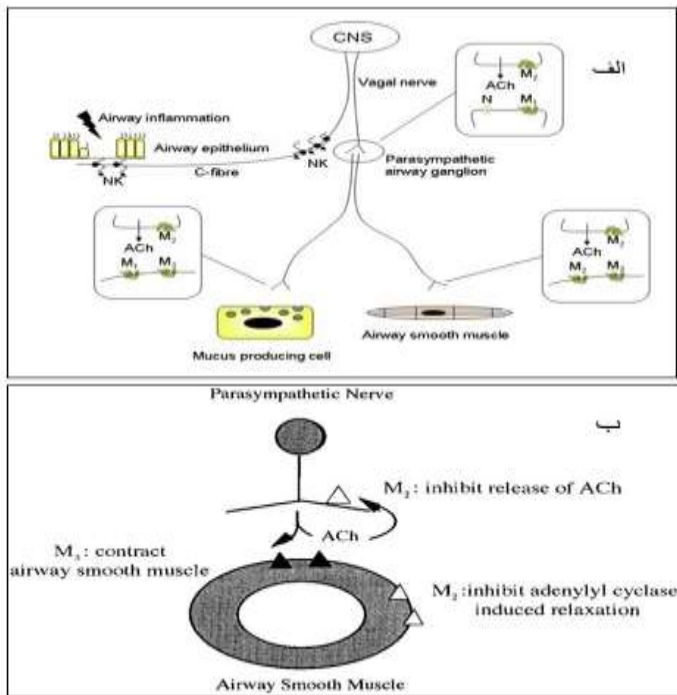
شکل 6-1- نگاه کلی به عصب گیری ریه (برگرفته از مرجع 67)

عملیات فیزیولوژیک اعصاب ریه عبارتند از: رفلکس هرینگ بوئر (Hering-Breuer inflation reflex)، حالت دم و بازدم، سرفه، تونیسیتة عضلات صاف و ترشح خلط. مکانوسنسور ها (mechanosensors) در حالت نرمال به تنظیم میزان دم و بازدم کمک میکنند، ولی بقیه گیرنده ها در حالت غیرطبیعی مثل تحریک سرما، گرما، تغییر PH، تغییرات مکانیکی یا التهاب فعالیت میکنند و ماحصل تحریک آنها تغییر تعداد یا عمق تنفس، ترشح خلط، انقباض برنش و سرفه خواهد بود⁶⁹. کاپسائین (Capsaicin) از معروفترین مواد محرک این گیرنده ها است ولی میتوان سروتونین، هیستامین، برادی کینین، پروستاگلاندینها و لکوترینها، آدنوزین و نروکینین ها را به این فهرست اضافه کرد.

آسم و گونه های آن

بغیر از قوس رفلکس اصلی که از طریق واگ به ترکتوس سولیتوریوس در خلف مدولا می‌رود (glutamate) میانجی عصبی مهم در این قسمت است که اهمیت آن در محور روده ریه بعداً توضیح داده می‌شود)، در داخل برنشه نیز یک قوس رفلکس داخلی وجود دارد که با ترشح ماده tachykinins substance P، نروکینین A و calcitonin gene-related peptide (CGRP) باعث انقباض عضلات صاف می‌شوند.⁷⁰ مدیاتور مهم پوست سیناپتیک استیل کولین است که با گیرنده عمدتاً موسکارینیک 3 (M3) اتصال برقرار می‌کند و باعث برنکواسپاسم می‌شود (شکل 6-2 الف). گیرنده M2 در قسمت prejunctional قرار دارد و بعد از آزاد شدن استیل کولین از سیناپس دستور قطع آزادسازی را به سیناپس می‌دهد (شکل 6-2 ب).

شکل 6-2- پراکندگی گیرنده های موسکارینیک در برنش (برگرفته از مرجع⁷¹).



سیستم Non-adrenergic non-cholinergic (NANC) با واسطه میانجی های نیتریک اکساید، ماده P و نروکینین دارای نقش مهمی برای سیستم کولینرژیک برای انقباض برنشی است.

(شکل 6-1). در واقع NANC باعث سرکوب فعالیت کولینرژیک موسکارینیک در برنش و تنظیم دقیق این سیستم میشوند.

6.1 سیستم عصبی برنش و آسم

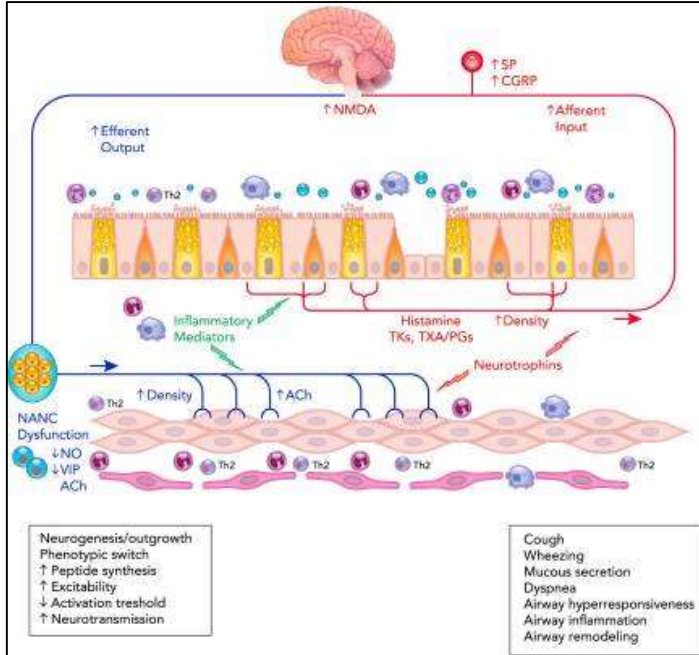
در مورد آسم افزایش تولید خلط بوسیله عصب گیری کولینرژیک غدد موکوسی، برنکواسپاسم بوسیله تحریک فرایند TRPA1 عضلات صاف و ازدیاد حساسیت ثابت شده است زیرا با داروهای آنتی کولینرژیک یا قطع عصب واگ در مدل آزمایشگاهی باعث کم شدن آنها میشود⁷². باید در نظر داشت که گیرنده های موسکازینی فقط در عضلات صاف برنشی نیستند و بر روی سلولهای پوششی، فیبروبلاستها و سلولهای التهابی نیز دیده میشوند و این دایره طیف اثر سیستم عصبی و استیل کولین را زیاد میکند⁷³.

6.2 پلاستیسیته عصب در آسم

منظور از پلاستیسیته تغییرات ایجاد شده در سیستم نورونی در پی آسم بمنظور تطابق با بیماری است. پلاستیسیته ممکن است با تغییر در سیناپسها و غیر سیناپسی یعنی در خود نرونها باشد. محل آن میتواند در قسمت آوران، مرکزی و ابران ایجاد شود و در موارد مزمن با نوعی ریمدلینگ عصبی شناخته میشود⁶⁷.

پلاستیسیته در اعصاب آوران با افزایش تحریک پذیری مخاطی شناخته میشود. از علل آن در التهاب صدمات سلول پوششی و رسیدن بهتر تحریکات به گیرنده های عصبی و دیگر افزایش آزاد سازی نوروترانسمیترها با یک تحریک مشابه در مقایسه با افراد سالم بعلت التهاب آسم است. در جریان التهاب آسم مدیاتور هایی مثل تاکیکینین، هیستامین، پرستاگلاندینها و ترومبوکسان آزاد میشود که باعث تحریک اعصاب آوران میشود (شکل 6-3). در این حالت

نرونهاي گروه A که در افراد نرمال کار نمی کنند، در آسم شروع به انتقال عصبي مثلا با کاپساستين میکنند⁷⁴.



شکل 6-3- تغییران عصب گیری در آسم با عنوان پلاستیسیتی (برگرفته از مرجع 67)

پلاستیسیتی مرکزی به این معنی است که در مغز دریافت ایمپالس و جواب به قوس و ابران تسریع و تشدید میشود. در این رابطه دیده شده جواب به ماده P بیشتر شده (یعنی در موش اسماتیک با یک مقدار ثابت بیشتر از افراد نرمال ایپالس صادر میشود) و -N-methyl-D-aspartate (NMDA) که در افراد سالم کاری نمی کند ولی در افراد اسمی با آزاد سازی نروپپتیدها از خود فعالیت نشان می دهد.

در مورد پلاستیسیتی اعصاب و ابران دیده شده در آسم انزیم major basic protein انوزینوفیلها باعث کاهش فعالیت گیرنده M2 میشود⁷⁵ (شکل 6-3). همانطور که میدانید این M2 کارش اتمام ازادسازی استیل کولین است. از طرف دیگر کار انزیم کولین استراز که

آسم و گونه های آن

استیل کولین آزاد شده را از بین میبرد در آسم کم میشود⁷⁶. با توجه به اینکه این فرایند با انوزینوفیلها زیاد میشود، میتوان انتظار داشت که با مهار انوزینوفیلها تحریک پذیری نرونها در آسم بهبود یابد.

پلاستیسیته در NANC به معنی کاهش آزاد سازی نیتریک اکساید و VIP در افراد اسمی است (شکل 6-3). باید در نظر داشته باشیم برخورد با مواد حساسیت زا و محرک در اوایل تولد به ایجاد پلاستیسیته عصبی خیلی کمک میکند⁶⁷.

6.3 نوروتروفین ها (Neurotrophins)

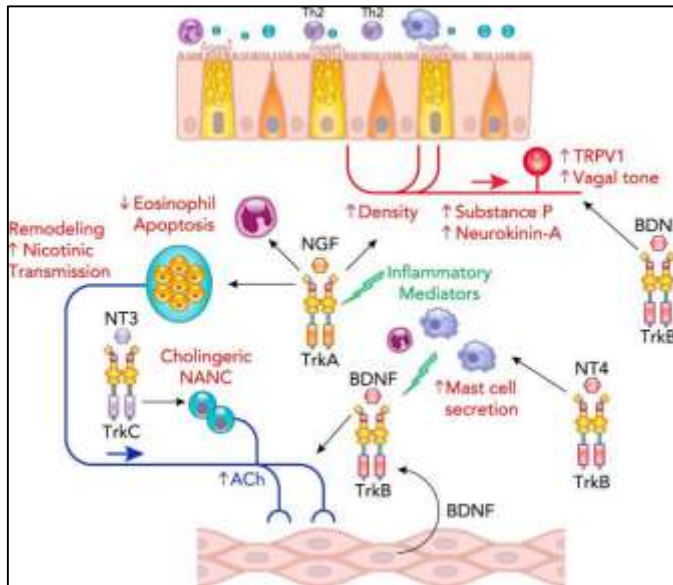
نوروتروفین ها به مولکولهایی اطلاق میشود که با عث رشد و تمایز نرونها میشود و لذا در پلاستیسیته خیلی موثر است. نوروتروفینها از سلولهای مختلفی در راه های هوایی آزاد میشوند مثل نرونها، عضلات صلف، سلولهای پوششی، لمفوسیتها، ماکروفاژها و ماست سل ها. انواع آن در جدول 6-1 آمده است، علاوه بر گیرنده های زیر تمام نوروتروفینها میتوانند به گیرنده P 75 وصل شوند.

جدول 6-1- انواع نوروتروفینها

گیرنده	نام نوروتروفین
tropomyosin-related tyrosine kinase (Trk) آن	
TrkA	nerve growth factor (NGF)
TrkB	brain-derived neurotrophic factor (BDNF)
TrkC	neurotrophin 3 (NT3)
TrkB	neurotrophin 4 (NT4)

NGF که باعث رشد نرونها تولید کننده تاکی کینین میشود، باعث کاهش مرگ انوزینوفیل ها میشود و در مطالعات باعث افزایش ازدیاد حساسیت شده است⁷⁷. این ماده

همچنین با افزایش تولید ماده P باعث افزایش فعالیت آوران و در نتیجه افزایش حساسیت میشود. BDNF نیز در راه های هوایی زیاد دیده میشود و با اتصال خود به گیرنده TRK3 باعث افزایش ازاد سازی استیل کولین یا همان پلاستیسیتی و ابران میشود. این کار یعنی افزایش ازاد سازی استیل کولین یا همان پلاستیسیتی و ابران با واسطه سرکوب NANC توسط NGF نیز ایجاد میشود (شکل 6-4). البته NT3 نیز این قدرت را دارد که NANC را به نرونهای کولینرژیک تبدیل کند⁷⁸



شکل 6-4- تاثیر نورتروفینها بر آسم با واسطه گیرنده های خود و ایجاد پلاستیسیتی

6.5 استفاده های درمانی از نوروتروفین ها

قدیم فکر میکردند آسم نتیجه یک برنکواسپاسم بعلت تحریک عصبی عضلات صاف است. اکنون اعتقاد بر این است که نرون پلاستیسیتی یک عارضه ثانویه به التهاب برنشی است.

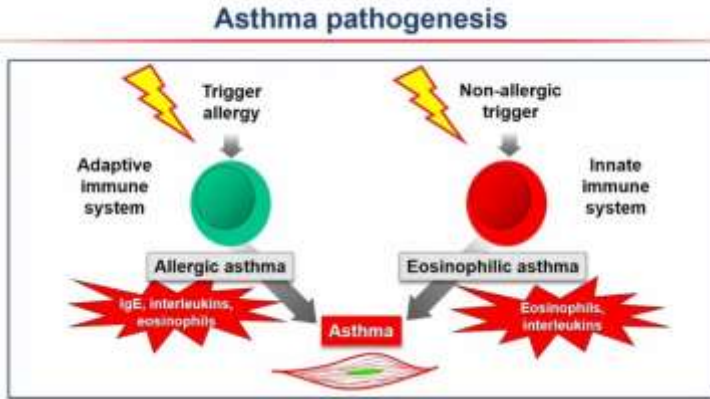
با توجه به اینکه نرون پلاستیسیته در نهایت منجر به افزایش برون ده کولینرژیک میشود، استفاده از آنتی کولینرژیک های استنشاقی موفقیت زیادی در درمان آسم پیدا کردند و حتی بعنوان داروی دوم همراه با کورتیکواستروئید استنشاقی بجای LABA معرفی شد⁷⁹. ممکن است فکر کنید فایده آنتی کولینرژیکها در آسم در اثرات کاهش خلط و اتساع برنش است، ولی مطالعات نشان داده باعث سرکوب کلی التهاب نیز میشود⁸⁰. لذا مطالعات زیادی برای بررسی تاثیر مهار کننده های نورتروفین ها انجام نشده است و از این لحاظ داروهای خاصی وجود ندارد. داروهای مهار کننده نروکینین ها نیز در آسم موثر نبوده است و اکنون مطالعاتی بر روی داروهای مهار کننده کانالهای سدیم، TRPA1, TRPV1 و P2X3 برای درمان سرفه انجام میشود⁸¹.

درمانهای دیگری بغیر از دارو درمانی وجود دارد. برنکیال ترموپلاستی (Bronchial thermoplasty) با انرژی رادیوفرکوانسی برای تخریب عضلات صاف فرستاده میشود. این درمان همچنین برای تخریب عصب گیری برنشاها نیز مفید است. targeted lung denervation (TLD) روش دیگری است که از طریق برنکوسکپی اعصاب پاراسمپاتیک برنش ها را از بین میبرند. در یک مطالعه اثرات خوبی در COPD نشان داده است⁸² و میتواند همراه با ترموپلاستی اثرات خوبی در آسم نشان دهد.

مطالعه بیشتر

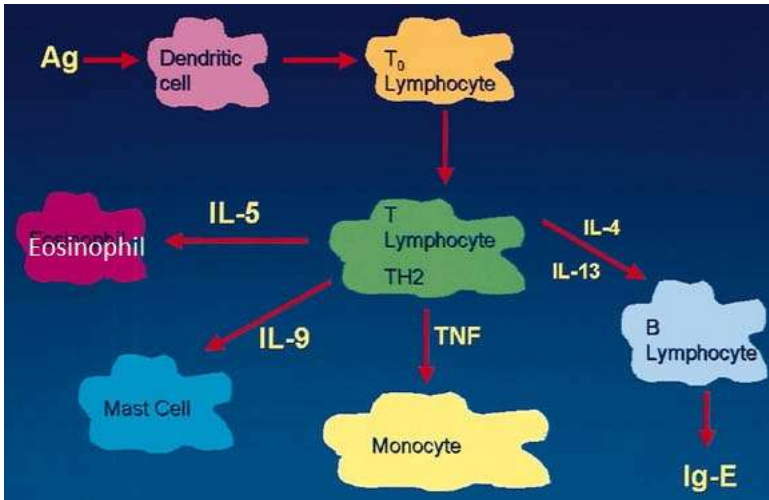
Kistemaker LEM, Prakash YS. Airway Innervation and Plasticity in Asthma. *Physiology* (Bethesda). 2019 Jul 1;34(4):283–298. doi: 10.1152/physiol.00050.2018. PMID: 31165683; PMCID: PMC6863372.

7. آسم با افزایش انوزینوفیل شامل آلرژیک و انوزینوفیلیک



7.1. آسم آلرژیک

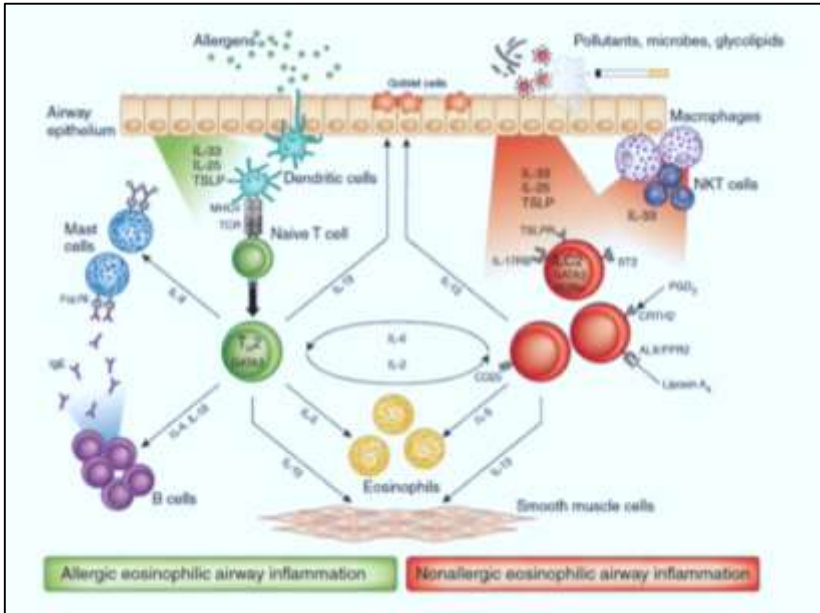
همانطور که در مورد پاتوفیزیولوژی آسم مطلع هستید مهم ترین و شایع ترین نوع آسم با فعالیت سلولهای T helper 2 در ارتباط هستند. سلولهای T helper 2 با ترشح اینترلوکینهای ۴، ۵ و ۱۳ شروع به هدایت بطرف آسم می کند. از جمله اینترلوکین ۴ (IL-4) باعث تبدیل لمفوسیتهای B (B cells) به تولید کننده IgE برای آلرژی می شود، که با ورود خود سلولهای دندریتیک ماکروفاژ سطح پوششی راه های هوایی را فعال کرده است. به عبارت دیگر آلرژن ها پس از راه یافتن به داخل برنشها توسط سلولهای دندریتیک دریافت شده و مواد اپی توپیک (قسمت معرف آنتی ژنیک) آن به سلولهای سلولهای T helper 2 عرضه شده و این سلول بنوبه خود با IL-4 سلولهای B cell را وارد چرخه تولید IgE می کند (شکل 7-1).



شکل 7.1- خلاصه فرایند ازدیاد حساسیت تیپ 1 وابسته به IgE

از طرفی IL-13 باعث افزایش تولید خلط، فیبروز تحت سلولهای پوششی، صدمه به سلول پوششی و ازدیاد حساسیت میشود⁸³. این روند پایه و اساس آسم آلرژیک را بنیاد می گذارد، ولی چون توسط سلولهای سلولهای T helper 2 رهبری می شوند و IL-5 توسط

سلولهای T helper 2 ترشح می شود، سلولهای انوزینوفیل نیز در برنش حضور خواهند داشت و نشانگر های انوزینوفیل و لذا آسم آلرژیک که شایعترین نوع یا گونه آسم است با افزایش IgE اختصاصی، افزایش انوزینوفیل و سابقه تحریک با آلرژنها مثل عود فصلی یا تست خراش پوستی مثبت^۱ مشخص میشود.



شکل 7-2 پاتوفیزیولوژی تولید گونه های آسم انوزینوفیلی

7.2. آسم انوزینوفیلیک

در طرف دیگر گونه آسم آسوزینوفیلیک قرار دارد که با تراکم بالاتر انوزینوفیل در بافت و خون افراد آسماتیک مشخص می شود ولی نشانگرهای آلرژی مثل سابقه تحریک با آلرژنها یا تست خراش پوستی مثبت ندارند. در این گونه، سلولهای لمفوسیت ذاتی نوع ۲ (Innate 2= ILC2 lymphocyte cells) (شکل 7-2) نقش مرکزی دارند. بطور کلی لمفوسیتهای

^۱Skin prick test

ذاتی به سه دسته تقسیم میشوند: 1- ILC1 که با استفاده از ژن T-bet کار آن مقابله با ویروسها براساس تولید γ -interferon است. 2- ILC2 که با استفاده از ژن GATA3 وظیفه آن مقابله با انگلها براساس تولید IL-5 یا IL-13 است. 3- ILC3 که با استفاده از ژن ROR γ وظیفه آن مقابله با باکتریها براساس تولید IL-17 و IL-22 است⁸⁴ (شکل 4-5). این لمفوسیتها در نزدیکی سلولهای پوششی هستند و با موادی مثل دود سیگار، باکتری ها و ویروسها تحریک می شوند. این سلولها IL-5 و IL-13 فراوانی تولید میکنند، لذا باعث فراخوانی انوزینوفیلها و افزایش تعداد سلولهای جامی (گابلت) میشوند.

باید در نظر داشت بین این دو نوع گونه آسم یعنی آلرژیک و انوزینوفیلیک نقاط اشتراک فراوانی وجود دارد، مثلا هم 2 Helper و ILC2 با میانجی های TSPⁱ، IL-25 و IL33 تحریک می شوند و همچنین ILC2 قادر به تحریک سلول دندریتیک است. IL-33 در هسته سلولهای اپی تلیال ذخیره شده و در جواب به قارچ آلترناریا، پروتاز مایت و ویروسها آزاد میشود و باعث ایجاد ازدیاد حساسیت و ترشح موکوس و افزایش انوزینوفیل بدون وابستگی به Ige میشود⁸⁵. از بازوفیل ترشح شده و باعث افزایش عمر ILC2 میشود.

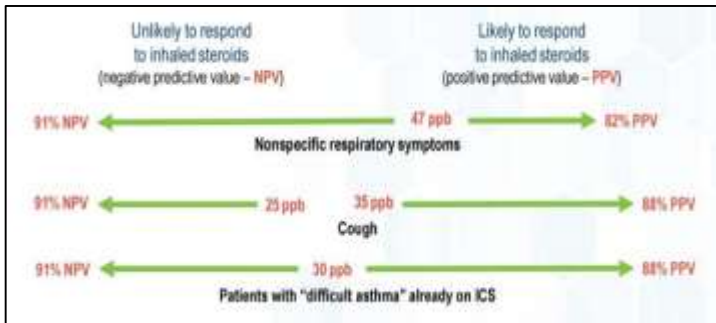
از روشهای دیگر افزایش عمر ILC2 اثر TSLP است چون میتواند با تحریک ژن STAT5 تولید مولکول Bcl-xL را زیاد کند و این مولکول اثر ضد آپوپتوز بر روی ILC2 دارد و با این مکانیسم یک مقاومت در برابر اثر کورتیکواستروئیدها ایجاد میشود (آسم مقاوم به کورتیکواستروئید، زیرا باید کورتیکواستروئید ILC2 را از بین برد ولی TSLP و IL-9 نمی گذارند این کار انجام شود)⁸⁶. لذا در اینجا tezepelumab که یک انتی بادی علیه TSLP است و SB010 که یک آنزیم تجزیه کننده RNA تولید شده از GATA3 است⁸⁷ میتواند این مقاومت را از بین ببرد.

ⁱThymic stromal lipoprotein

7.2.1 نشانگر های T2 high

ائوزینوفیل در هر دو نوع این گونه های آسم حضور دارد لذا نشانگر های ائوزینوفیل بالاتر از طبیعی هستند (جدول 7-1)، این معیارها عبارتند از:

1- نیتریک اکساید بازدمی (FeNO^i) (بالای 20 ppm)، که هم با ائوزینوفیلی، هم احتمال جواب خوب به کورتیکواستروئید و با احتمال آزمایش تحریکی متاکولین مثبت ارتباط دارد⁸⁸. (شکل 7-3 موارد استفاده از FENO در بالین بیماران آسم را نشان میدهد). البته باید در نظر داشته باشید عفونت ویرال و غذای پر پروتئین آنرا بالا میبرد و تدخین سیگار، اسپرومتری قبل از تست، مصرف الکل و ورزش آنرا پایین می آورد.



شکل 7-3- بیماریهای شایع ریوی با FeNO بالا که با جواب خوب به کورتیکواستروئید همراه هستند.

2- ائوزینوفیلیک کاتیونیک پروتئین (ECP)ⁱⁱ خلط و سرم. ECP خلط ارتباط خوبی با ائوزینوفیل خلط نشان میدهد⁸⁹. در مطالعه قبلی ما ECP بطور میانگین $55.3 \pm 29.8 \text{ ng/mL}$ بود که بطور معنی داری بیشتر از گروه کنترل سالم با مقدار

ⁱ Fraction of exhaled Nitric Oxide

ⁱⁱ Eosinophilic cationic protein

25.0±24.7ng/mL بود، و افزایش آن تحت تاثیر شدت آسم قرار نمی گیرد¹⁰². ECP سرم نیز در افراد آسمی بطور متوسط 22.6±19.1ng/mL بود.

در مطالعه دیگری توسط پیاچنتینی و همکاران ارتباط معنی داری بین NO بازدمی و ائوزینوفیل های خلط و همچنین بین ائوزینوفیل های خلط و ECP خلط مشاهده شد. هیچ ارتباطی بین NO بازدمی و ECP سرم، ECP خلط، FEV1 مشاهده نشد. علاوه بر این هیچ ارتباطی بین ائوزینوفیل خلط (درصد) و ECP سرم و بین ائوزینوفیل خلط و FEV1 مشاهده نشد. هیچ ارتباطی بین پارامترهای مورد بررسی در کودکان تحت درمان با استروئیدهای استنشاقی وجود نداشت⁹⁰. لذا ECP زیاد مزیتی بر NO بازدمی و ائوزینوفیل خون نداشت. همچنین ماسوموتو نشان داد در حمله حاد آسم ECP بالاتر نمی رود⁹¹.

جدول 7-1- نشانگر های زیستی مورد استفاده برای تعیین وجود T2 high asthma

موارد استفاده	مقدار در آسم	مقدار طبیعی	واحد	نشانگر زیستی
همیشگی	>150	کمتر از 150	تعداد در هر ml	ائوزینوفیل خون
در موارد مبهم	>3%	کمتر از 3%	% سلولهای خلط	ائوزینوفیل خلط
اکثرا	>20	کمتر از 20	PPB	FeNO
تحقیقاتی	>300	150	cells/ul	ائوتاکسین
تحقیقاتی	>95	<95	ng/mL	پریوستین
تحقیقاتی	>53	13-45	ng/mL	نوروتوکسین
تحقیقاتی	≥0.45	<45	ng/mg creat	بروموتیروزین
تحقیقاتی	2.6	1.5	ng/mg creat	F ₂ - IsoProstatan ادرار
تحقیقاتی	>33	15	pg/ml	8- isoprostane
تحقیقاتی	-	-	-	Mir125

3- شمارش ائوزینوفیل در خون (بالای ۳۰۰ عدد در هر میلی متر مکعب)

4- ائوزینوفیل خلط (بالای ۳٪)

5- ائوتاکسین^۱ خلط، این نشانگر فقط در آسم تحت کنترل و بدون دریافت

کوراتیکواستروئید ارزش دارد یامادا^{۱۰۳} در مورد ائوتاکسین Eotaxin نیز یامادا

^۱eotaxin

نیز نشان داد که ائوتاکسین با ائوزینوفیل اسم درمان نشده با کورتیکواستروئید ارتباط دارد¹⁰³.

6- پیوستین (Periostin) بالای 95 ng/mL. این نشانگر با ائوزینوفیل خون، FeNo، حساسیت به اسپرین، ریمدلینگ، جواب خوب به کورتیکواستروئید و بیماریهای حساسیتی بینی ارتباط نزدیک دارد⁹². پیوستین یک پروتئین ماتریکسی سلول است که نشانگر ارزشمندی در خون است که با Type 2 high asthma ارتباط دارد. این پروتئین بواسطه IL-13 ساخته میشود و در خون ترشح شده که بعد باید با گیرنده Integrin سلول هدف بچسبد. همچنین این پروتئین نشاندهنده ریمدلینگ و ضخامت مامبران بازال در اسم است. این نشانگر با درمان با کورتیکواستروئید تغییر نمی کند ولی نشانگر خوبی برای جواب خوب به کورتیکواستروئید و انتی بادی هادی منوکلونال ضد IgE و IL-13 است⁹³.

7- نوروٹوکسین ائوزینوفیل (eosinophil-derived neurotoxin (EDN)). یک آنزیم ائوزینوفیل است که برای پیدا کردن آسم ائوزینوفیلی استفاده شده است. در بیماران سرفه مزمن نیز نوروٹوکسین بالاتر از افراد با سرفه غیر اسمی و افراد سالم بود لذا تشخیص دگرانولاسیون ائوزینوفیل که نشاندهنده فعالیت ائوزینوفیل است از خود وجود ائوزینوفیل مهمتر است⁹⁴. این آزمایش صحت تشخیصی بالاتر و خطای آزمایشگاهی کمتر از ECP داشته است. این آنزیم را در تمام مایعات مثل سرم، خلط، لایوژ برنکیال و ترشحات بینی میتوان اندازه گیری کرد. مقدار cut point 53 ng/mL را در یک مطالعه برای تشخیص التهاب ائوزینوفیلی پیدا کردند که حساسیت 72% و ویژگی 64% داشته است. مقدار نرمال آن 13 to 45 ng/mL است و این آزمایش برای بررسی بهبودی نیز استفاده میشود، یعنی اگر با درمان مقدار نروتوکسین به این مقدار برگردد، آسم بیمار کنترل شده است⁵⁵. در یک مطالعه دیده شد نروتوکسین با IL-5 ارتباط دارد و لذا میتوان برای افتراق اسم با رینیت الرژیک استفاده کرد⁹⁵.

8- Bromotyrosine بروموتیروزین ادرار، این ماده که در سرم و ادرار قابل اندازه گیری است حاصل فعالیت آنزیم ائوزینوفیل پراکسیداز است که با تولید هیدروژن پراکسیداز میتواند پروتئینهای حاوی تیروزین را تبدیل به بروموتیروزین کند.⁹⁶ این ماده حاکی از فعالیت اکسیداتیو آسم است ولی برخلاف مولکولهای بازدم تغلیظ شده که فرار است خیلی پایدار است و برای تشخیص همراه با FENO بهتر است.⁹⁷ این ماده برای پیش بینی حملات نیز استفاده میشود.⁹⁸ میزان تشخیصی در ادرار ≥ 0.45 ng به ازای هر میلی گرم کراتی نین ادرار است.⁹⁷

9- F₂-IsoPs بعنوان یک نشانگر عام از اکسیداتیو استرس از اکسیداسیون چربی ها و پرستاگاندینها است. این مواد در پاتوفیزیولوژی آسم نقش تحریکی و گاهی محافظتی دارند.⁹⁹ این نشانگر در ادرار قابل اندازه گیری است و ارتباط خوبی با آسم نشان داده است.¹⁰⁰

10- باز دم تغلیظ شده (exhaled breath condensate) در این روش بازدم بیمار آسمی در یک لوله بسیار سرد وارد شده و مولکولهای مختلف آن میعان میکنند و از این راه مولکولهایی مثل اسید با اندازه گیری pH، H₂O₂ و مولکولهایی که بطور غیر مستقیم اکسیداسیون آسم را اندازه گیری میکنند مثل ethane و 8-isoprostane را اندازه گیری میکنند.¹⁰¹ یکی از این مواد برای تشخیص اسم ائوزینوفیلیک-3,7-1-dimethylnonane, nonanal and propanol بوده است. برای اسم ناشی از NSAID اندازه گیری ادراری LTE4 و برای اسم نوتروفیلیک با افزایش IL-17 افزایش ادراری ترومبوکسان B4 مفید است.

11- Micro RNA - بعضی میکرو RNA ها با آسم ائوزینوفیلیک همراهی میکنند مثل miR-21, miR-146a, miR-155, miR-1248, miR-210 and miR-1 و برعکس بعضی با آسم نوتروفیلیک همراهی میکنند مثل miR-223-3p, miR-142-3p, miR-199a-5p

miR- and
629-3p که سه تای اول بوسیله نوتروفیل و ماکروفاژها تولید می شود و اخری
با سلولهای اپی تلایل. Mir1 دیده شده است که با شدت اسم نسبت معکوس
دارد و mir125 با درجات مختلف اسم (خفیف- متوسط - شدید) مقادیر
متفاوتی نشان می دهد لذا برای شدت بندی اسم نیز مفید است⁵⁸

مطالعه بیشتر برای بیومارکرها

Breiteneder H, Peng YQ, Agache I, et al. Biomarkers for diagnosis
and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma.
Allergy. 2020 Dec;75(12):3039-3068. doi: 10.1111/all.14582.
Epub 2020 Sep 30. PMID: 32893900; PMCID: PMC7756301.

از لحاظ کار عملی در بالین بیماران توصیه من این است که از آزمایشات بررسی
ائوزینوفیل خون (CBC)، IgE خون و FENO استفاده شود. با استفاده از این آزمایشات
در دسترس میتوان آسم T2high را از نوع T2low جدا کرد و در نوع T2high با استفاده
از سابقه آلرژی بینی، عود فصلی، سابقه کهیر و IgE بالای 100 میتوان نوع الرژیک را از
نوع ائوزینوفیلیک که غیر فصلی بوده و با رینوسینوزیت مزمن و گرفتگی بینی دائمی همراه
است افتراق داد (جدول 7-2). سایر آزمایشاتی که برای تشخیص اسم ائوزینوفیلیک
استفاده شده و اکنون مورد استفاده قرار نمی گیرند عبارتند از: ائوزینوفیلیک کاتیونیک
پروتئین خون¹⁰² و خلط، DPP4، و ائوتاکسین خون¹⁰³، و انواع دیگر نیز جدید هستند و
برای کاربرد کلینیکی تطبیق داده نشده اند و در راهکار بالینی GINA وارد نشده اند.
پریوستین، F₂-IsoPs و بروموتیروزین در بعضی مراکز با امکانات زیاد مورد استفاده قرار
میگیرد.

آسم و گونه های آن

در جمع برای افتراق این دو نوع لطفاً به جدول 7-2 مراجعه نمایید. توجه داشته باشید این معیارها بسیار مهم هستند چون برای انتخاب دو داروی مهم و گران قیمت پادتن ضد IgE و IL-5 به این معیارها احتیاج دارید

جدول 7-2- مقایسه معیارهای تشخیصی آسم آلرژیک و آسم ائوزینوفیلیک

معیار	آسم آلرژیک	آسم ائوزینوفیلیک	آسم AERD
شروع	جوانی	میانه و بالاتر	میانسال با حمله
آلرژی	با آلرژنها افزایش می یابد- تست خراش پوستی و RAST ¹ مثبت	عدم ارتباط با آلرژنها- تست خراش پوستی و RAST منفی	آلرژی با اسپرین و خانواده NSAIS
IgE serum	>100 IU/mL	<100 IU/mL	<100 IU/mL
علائم بینی	آلرژی فصلی بینی	رینوسینوزیت مزمن	رینوسینوزیت مزمن با پولیپ
FeNO	20-50 ppm	>50 ppm	>50 ppm
ائوزینوفیل خون	در ۱۵۰-۳۰۰ mm	بیشتر از ۳۰۰ در mm	بیشتر از ۳۰۰ در mm
درمان پیشنهادی	Anti IgE	Anti IL-5 or IL-5R	جراحی - کورتیکواستروئید- مونته لوکاست

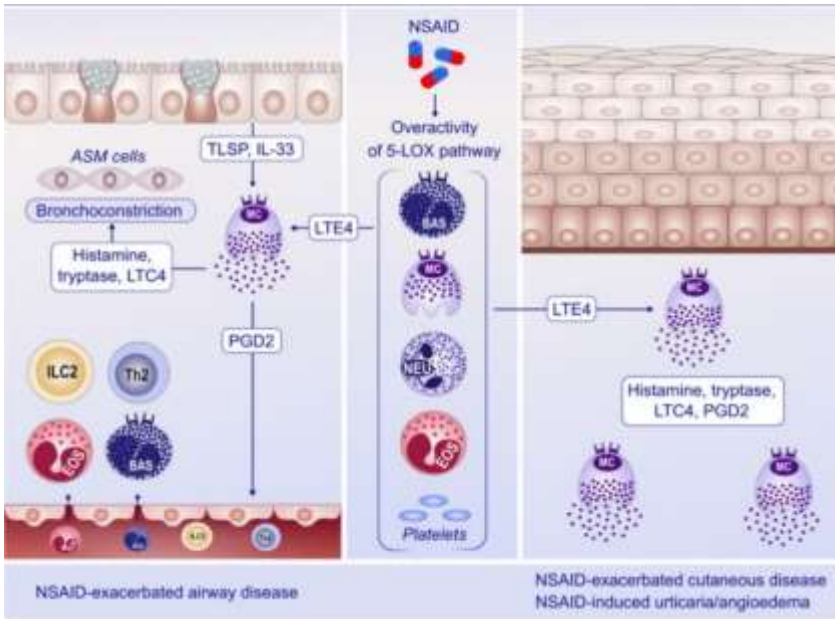
7.3. آسم ناشی از اسپرین و خانواده NSAID ها

بنام Aspirin exacerbated respiratory disease (AERD)

¹Radio allegro-zorbant test- for detecting specific IgE

حتما برای شما پیش آمده است که بیماری مبتلا به آسم به شما مراجعه کرده و گفته است با استفاده از یک مسکن خوراکی یا تزریقی دچار حمله آسم شدید شده و مجبور به مراجعه به اورژانس شده است. این نوع از آسم یکی از انواع بیماریهای ریوی ناشی از اسپرین و NSAID ها است. مشخصه این نوع از آسم همراهی آن با سینوزیت مزمن با پولیپوز بینی (CRSwNP=chronic rhinosinusitis With nasal polyposis)، عدم آتوپی و تحریک با شراب و سایر مشروبات الکلی است¹⁰⁴. از لحاظ پیدایش بیماری در تنظیم متابولیسم اسید آراشیدونیک (**arachidonic acid**) مشکلی پیش می آید. متابولیسم آراشیدونیک اسید دو محور دارد یکی سیکلواکسیژناز است که در افراد نرمال بیشتر استفاده میشود و پروستاگلین، پرستاگلندین و ترومبوکسان تولید میکند و دیگر محور لپوکسیژناز که لکوترینهای **LTE4** و **LTC4**، **LTD4** را تولید میکند. در این بیماری لکوترین بیش از حد و پروستاگلاندینهای ضد التهابی، کم تولید میشوند. از لحاظ شیوع در 8% کل آسم، در 15% آسم مقاوم و 9% رینوسینوزیت مزمن است. سن شروع در میانسال است و بعلت واکنش دیررس از اول زندگی حساسیت به NSAID را ندارند¹⁰⁵. لکوترینها توسط سلولهای التهابی ماست سل، ائوزینوفیل و بازوفیل تولید می شود و بر روی کلیه سلولهای موثر در آسم مثل سلولهای اپی تلیال، ILC-2، ماکروفاژها و عضلات صاف گیرنده دارند و باعث تولید **IL-13-5-33**، **TSLP** میشود و در نهایت منجر به تولید خلط و برنکواسپاسم میشود¹⁰⁶.

(شکل 4-7)



شکل 7-4- خلاصه سلولهای موثر در آسم و حساسیت به NSAID

برعکس آن PGE-2 با افزایش cAMP داخل سلولی سلولهای التهابی و مهار اثر لکوترینها در غشا هسته، تولید TNF- α و تولید IL-10 اثر ضد آسم دارد¹⁰⁷. برای تولید پروستاگلاندینها دو نوع سیکلواکسیژناز 1 و 2 وجود دارد و مصرف NSAID فقط انزیم سیکلواکسیژناز 1 مهار میشود ولی در این بیماران نوع 2 تکاپوی تولید پروستاگلاندین را در موقع مصرف NSAID نمی کند ولی در افراد سالم سیکلواکسیژناز 2 برای جبران پروستاگلاندین توانا و کافی است. کمبود گیرنده های PGE2 نیز یک علت دیگر در ایجاد بیماری در این بیماران است¹⁰⁸. این بیماری زمینه ژنتیک دارد مثل **HLADPBI*0301** و مطالعات نشان داده است این انزیمها می توانند با واسطه اپی ژنتیک تلقیح شده و به ارث برسند¹⁰⁹.

در این بیماری FENO بالای 50 است¹¹⁰ ولی برای تشخیص از تست تحریکی با کترولاک استنشاقی یا اسپرین خوراکی و بررسی سقوط FEV1 استفاده میشود، ولی این

تست خطرناک است و باید آسم کنترل شده باشد و FEV1 بالای 60% باشد. روشهای جدیدتر بررسی لکوترین ادرار که اگر LTE_4 بالای 166 pg/mg به ازای هر میلیگرم کراتی نین ادرار باشد بنفع این بیماری است. روش تحریکی ساده تر با FENO نیز وجود دارد که 40 میلیگرم آسپرین خورده و FENO یکساعت بعد اندازه گیری میشود و چنانچه 19% کاهش داشته باشد نشاندهنده فرد طبیعی و چنانچه افزایش داشته باشد بنفع آسم حساس به آسپرین است¹⁰⁴

از لحاظ درمانی چند درمان توصیه میشود. جراحی اندوسکوپیک سینوس خیلی خوب بوده و میزان لکوترین خون را کم و پروستاگلندین را بالا میبرد¹¹¹ البته بعد از آن درمانهای طبی باید شروع شود که شامل: 1- کورتیکواستروئید با مهار انزیم فسفولیپاز A2 باعث کاهش تولید لکوترین میشود (هم استنشاقی و هم خوراکی مصرف میشود)¹¹²، 2- مهار کننده گیرنده لکوترینها (مونته لوکاست) که هم گیرنده را مهار میکند¹¹³ و هم انزیم لیبوکسیژناز 5، 3- مهار کننده گیرنده IL-4 (duplimumab)¹¹⁴ و د رنهایت 4- حساسیت زدایی اسپرین با روشهای ایمونوتراپی که با فرایندهای متعدد باعث کنترل و بهبود حساسیت به NSAID ها میشود¹¹⁵

مطالعه بیشتر

H, Zare M, Alyasin S, Nabavizadeh H, et la. Esmaeilzadeh
A Review of Aspirin-exacerbated Respiratory Diseases and
Immunological Efficacy of Aspirin Desensitization. Iran J
Allergy Asthma Immunol October 2022; 21(5):512-523. Doi:
10.18502/ijaai.v21i5.11039

7.4. تشخیص افتراقی

7.4.1. برنشیت ائوزینوفیلیک

برنشیت ائوزینوفیلیک بدون آسم^۱ در سال 1989 توسط گیسون و همکاران معرفی شد¹¹⁶. تخمین زده می شود در درمانگاه فوق تخصص ریه 12% مراجعه کنندگان با سرفه مزمن میباشند¹¹⁷. گرچه این نوع به کورتیکواستروئید جواب می دهد ولی فرقه های آن با اسم این است که اسپرومتری انسدادی ندارد، جواب خوب به برنکودیلاتور نمی دهد، تست متاکولین وسایر تحریکی ها مثبت نمی شود و تغییرات روزانه پیک فلومتر را ندارند¹¹⁸. لذا با آسم مقاوم که موضوع این بحث است زیاد اشتباه نمی شود. در این بیماری بهترین روش تشخیص استفاده از بررسی ائوزینوفیل خلط است (بیشتر از 3%) زیرا روشهای تشخیصی اسپرومتری و تحریکی آسم در آنها منفی است¹¹⁹ ولی FeNO بالا است. ائوزینوفیلیک کاتیونیک پروتئین خون و خلط، پریوستین و ائوتاکسین خون بالاست. در بیوپسی برنش این نوع برخلاف اسم ماست سل در عضله صاف برنش دیده نمی شود که این اختلاف مهم آن با اسم است، زیرا ماست سل در عضلات صاف برنش بیماران اسم دیده شده و علت اسپاسم قابل برگشت برنش در اسم نیز فعالیت این سلولها است¹²⁰. سیتی اسکن ضخامت برنشی و در مواردی Tree in bud که نشاندهنده ابتلا برنشیولها است نشان می دهد¹²¹

سیر بالینی این بیماری متغیر است. در یک پیگیری 1 ساله از گروه 367 بیمار¹²² با عملکرد تنفسی طبیعی و التهاب ائوزینوفیلیک 55 درصد از بیماران با اسپرومتری طبیعی هنوز دارای همان بیماری علامتدار بودند، 32 درصد بدون علامت بودند و آسم در 13 درصد ایجاد شد. به ویژه بیماران مبتلا به برونشیت ائوزینوفیلیک علامت دار با دوره اپیزودیک مکرر در معرض خطر انسداد مزمن انسدادی راه هوایی (COPD) و آسم هستند. درمان با کورتیکواستروئید از این سیر جلوگیری میکند. در صورت مقاومت اضافه کردن داروی ضد لکوترین موثر است¹²³

^۱ Non-asthmatic eosinophilic bronchitis

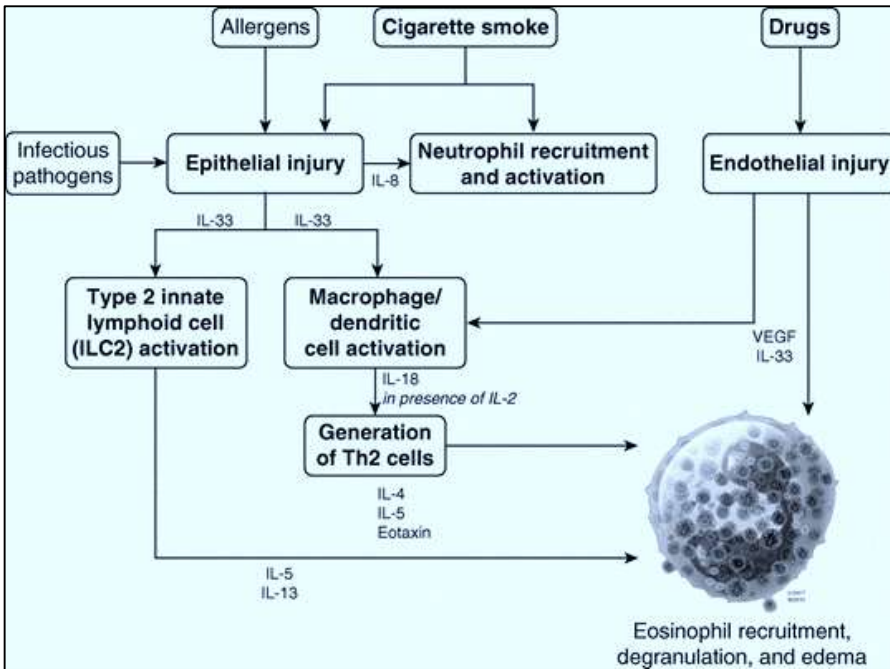
7.4.2. پنومونیت حاد و مزمن ائوزینوفیلیک

بیماریهای ائوزینوفیلیک شامل گروهی از اختلالات است که با ارتشاح ائوزینوفیلیک در پارانشیم ریوی بدون تخریب بافت ریوی با ائوزینوفیلی در مایع برنشی و خون محیطی و انفیلتراسیون ریه در تصویربرداری مشخص می شود¹²⁴. معیار ائوزینوفیل بالا ائوزینوفیل بیشتر از 500 در میلیلیتر مکعب خون یا بالای 5% سلولهای خلط یا BAL است. این بیماریها شامل طیف گسترده ای از علائم ریوی غیر اختصاصی دارد. ائوزینوفیل دارای پروتازها، سموم، کموکاینها و مواد پیش التهابی زیادی است که در صورت مرگ سلولی، در بافتها آزاد میکند. میانجی های موثر بر ائوزینوفیل تقریباً تنها با IL-5 و ائوتاکسین به ریه وارد میشود و IL-25 به اطلاع عمر ائوزینوفیل و ازمان بیماری ائوزینوفیلیک کمک می کند¹²⁵ علل از موارد ناشناخته تا دلایل عفونی میباشد. سندروم لوفلر علل اولیه را شامل میشود که خود شامل نوع پنومونی ائوزینوفیلیک ساده، حاد و مزمن است¹²⁶.

7.4.2.1 پنومونی ائوزینوفیلیک حادⁱ

این بیماری بطور خلاصه یک بیماری حاد ریوی، تب دار، بصورت ARDS با ائوزینوفیل BAL بالای 25% مشخص میشود. در این بیماری بعلت یک برخورد شدید با آلرژنها، دود سیگار، بعضی داروها (انتی بوتیکها، NSAID ها و SSRI ها) و بعضی عفونتها صدمه سلولهای اپی تلیال ایجاد و منجر به تولید IL-33 شده که این میانجی سلولهای ILC2 را فعال میکند که میتواند تولید IL-5 کند و ائوزینوفیلها را به برنشها بکشد¹²⁷ (شکل 7-5). از آنجایی که عفونتها با کرمها و قارچها یکی از علل مهم این بیماری است در یک مطالعه نشان داده شده که در BAL بیماران با ائوزینوفیلی حاد قارچی بتاگلوکان بالا میرود، لذا بتاگلوکان یک معیار خوب برای تشخیص علل عفونی ائوزینوفیلی است¹²⁸

ⁱ Acute eosinophilic pneumonia



شکل 7-5- فرایند پنومونی ائوزینوفیلیک (برگرفته از مرجع 127)

البته IL-33 از طریق سلول دندریتیک باعث فعال شده T helper 2 و باز فراخوانی ائوزینوفیلها بواسطه IL-4, IL-5 و ائوتاکسین میشود و همین پروسه از طریق خوردن داروها از طریق آزاد سازی IL-33 از سلولهای اندوتلیال آئولها میتواند ایجاد شود. همانطور که ملاحظه میکنید این فرایند بسیار به آسم شباهت دارد، ولی فرقهایی با آسم دارد. از جمله فرقههای عمده آن این است که تقریباً در تمام بیماریهای ائوزینوفیلیک ریه تصویربرداری انفیلتراسیون در ریه نشان می دهد (جدول 7-3). همچنین پنومونی ائوزینوفیلیک حاد بیماری حاد و تب دار و پلورال افیوژن اکزوداتیو ائوزینوفیلیک شایع است و هیپوکسمی دارند. در افتراق با ARDS در پنومونی ائوزینوفیلیک حاد مایع BAL ائوزینوفیل بالا دارد و به کورتیکواستروئید سیستمیک پاسخ می دهد، در صورتی که در ARDS دارای نوتروفیل است.

جدول 7-3- خلاصه بیماریهای انوزینوفیلیک ریه (برگرفته از مرجع 126)

Disorder	Cause, Association	Duration of Symptoms	Eosinophils	CT Findings
Single pulmonary eosinophilia	Idiosyncratic or related to allergic bronchopulmonary aspergillosis, drugs, or infection	< 1 mo	Common in blood and BAL fluid	Migratory ground-glass opacities and consolidation with small nodular opacities
Acute eosinophilic pneumonia	Association with cigarette smoking, dust inhalation	< 5 d	Uncommon at presentation	Ground-glass opacities and consolidation with peripheral lung distribution
Chronic eosinophilic pneumonia	History of asthma, atopy, or allergic rhinitis common	> 1 mo	Severely elevated in blood and BAL fluid	Consolidation with peripheral lung distribution, fluorograph negative appearance of pulmonary edema
Hypereosinophilic syndrome	Idiosyncratic, much more common in men	> 5 mo	Severely elevated in blood and BAL fluid	Pulmonary edema, pleural effusions, and cardiac findings
Eosinophilic bronchitis	Idiosyncratic	> 8 wk	Usually absent	Diffuse airway wall thickening
Allergic bronchopulmonary aspergillosis	History of asthma or cystic fibrosis	Weeks	Common in blood, variable in BAL fluid	Tubular opacities with finger-in-glove pattern
Bronchocentric granulomatosis	Related to asthma and spectrum of allergic bronchopulmonary aspergillosis	Weeks	Common in blood and BAL fluid	Consolidation and volume loss, nodular or masslike lesions
Parasitic and fungal infections	Residence in or travel to endemic regions	Variable	Common in blood, variable in BAL fluid	Widely variable by infection; often airspace opacities or nodules
Reactions to drugs and toxins	Nonsteroidal antiinflammatory drugs and antibiotics common causes	Variable	Common in blood and BAL fluid	Consolidation, nodules, lymphadenopathy, pleural effusions
Allergic granulomatosis and angiitis	Absent exclusively in persons with asthma	Weeks	Severely elevated in blood and BAL fluid	Ground-glass opacities and consolidation with peripheral and lobular distribution

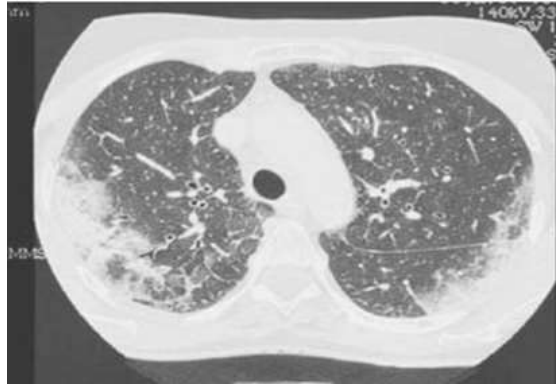
Note—BAL = bronchoalveolar lavage.

سایر تشخیص افتراقی های این بیماری عبارتند از eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) سندورم هیپرانوزینوفیلیک و (ABPA) allergic bronchopulmonary aspergillosis.

7.4.2.2 پنومونی انوزینوفیلیک مزمن¹

این بیماری برخلاف نوع حاد در خانمها و افراد غیر سیگاری شایعتر است. سیر بیماری چند ماهه با سرفه (90%)، تنگی نفس (75%) و کمتر هموپتیزیس (10%) است. در 75% آسم قبلی دارند لذا تشخیص افتراقی واضحی با EGPA و ABPA دارند و افتراق آنها با تصویر برداری میسر است. تصویر پنومونی انوزینوفیلیک مزمن انفیلتراسیون محیطی ریه با عنوان Reverse pulmonary edema است (شکل 7-6)، و در نیمی از موارد انفیلترای مهاجر دیده میشود¹²⁹.

¹ Chronic eosinophilic pneumonia



شکل 7-6- تصویر Rverse pulmonary edema در پنومونی ائوزینوفیلیک مزمن

از لحاظ تشخیصی ائوزینوفیلی خون و مایع برنشی میانگین 50% معمول است (وجه افتراق عمده با cryptogenic organizing pneumonia) و آزمایشات ANA, CRP و حتی IgE بالا در نیمی از موارد دیده میشود و لذا در صورت بالا بودن IgE نباید در فردی که تصویربرداری همراه با کدورت هست تشخیص آسم آلرژیک را مطرح کرد. در اسپیرومتری احتمال هر گونه اختلالی وجود دارد و در نیمی DLCO پایین است. هیپوکسمی بطور خفیف دیده میشود. با معیار های بالا معمولاً بیوپسی لازم نیست، ولی چنانچه انجام شود نباید نکروز دیده شود، چرا که نکروز بنفع واسکولیت است. تشخیص افتراقی ائوزینوفیلی دارویی مثلاً به علت سولفامیدها و داروهای ضد تشنج را نیز فراموش ننمایید¹³⁰.

7.4.2.3 پنومونی ائوزینوفیلیک ساده

پنومونی ائوزینوفیلی ساده ریوی - همچنین به عنوان سندرم لوفلر شناخته می شود، پنومونی ائوزینوفیلی ساده ریوی از نظر بالینی با فقدان علائم یا با علائم خفیف که ممکن است شامل سرفه، تب و تنگی نفس باشد مشخص می شود. پیش آگهی این بیماری عالی است. رفع خود به خودی در عرض 4 هفته معمول است. ائوزینوفیلی ساده ریوی از نظر تاریخی به عنوان ایدیوپاتیک توصیف شده است و به عنوان یک بیماری ریوی ائوزینوفیلیک

اولیه طبقه بندی شده است، ولی درصد قابل توجهی ایدیوپاتیک نیستند و مواردی همچون آسپرژیلوز برونکوپولمونری آلرژیک یا عفونت انگلی یا به دلیل واکنش دارویی بعنوان علت اصلی وجود دارد. تغییرات فصلی در ائوزینوفیلی ساده ریوی همچنین نشان می دهد که آنتی ژن های محیطی ممکن است مسئول برخی موارد باشند. مشخصه مهم تشخیصی آن انفیلترای مهاجر در رادیوگرافی ریه است¹³¹.

مطالعه بیشتر
پنومونی ائوزینوفیلیک حاد
Federica De Giacomo; Robert Vassallo; Eunhee S. Yi; Jay H. Ryu; <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 197728-736.DOI: 10.1164/rccm.201710-1967CI
پنومونی ائوزینوفیلیک مزمن
Crowe M, Robinson D, Sagar M, Chen L, Ghamande S. Chronic eosinophilic pneumonia: clinical perspectives. <i>Ther Clin Risk Manag.</i> 2019;15:397-403 https://doi.org/10.2147/TCRM.S157882

7.4.2.4 سندروم هیپرائوزینوفیلیک

این بیماری وقتی ائوزینوفیلی بالای 25% در خون بیشتر از 6 ماه طول بکشد مطرح است. درگیری قلبی (کاردیومیوپاتی تحدیدی)، درگیری مغزی و راش جلدی دارند. تصویربرداری بیشتر براساس پیدا کردن فیروز اندومیوکارد با MRI است و تصویر برداری ریه بیشتر تصویر ادم ریه قلبی نشان می دهد¹³².

Bronchocentric granulomatosis 7.4.2.5

این بیماری خوشخیم در راستای ABPA دیده میشود و با ائوزینوفیلی و ضایعات ندولر تا کانسولیدیشن بالای ریه ها دیده میشود. این بیماری به کورتیکواستروئید خوب جواب میدهد.

درمان این بیماریها با کورتیکواستروئید خوراکی همراه با کورتیکواستروئید استنشاقی کمکی برای کم کردن خوارکی است. در فرم حاد حتی دو هفته نیز کافی بوده است¹³³ و داروهای ضد IL-5 و ایماتینیب (Imatinib) در موارد کمی استفاده شده است و بیشتر برای موارد عود مجدد بعد از کم کردن کورتیکواستروئید لازم میشود.

7.4.3. واسکولیت ائوزینوفیلیک-EGPA

واسکولیت ائوزینوفیلیک (EGPA eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome)) بیماری که به عنوان واسکولیت عروق کوچک شناخته می شود، یک اختلال چند سیستمی است که عمدتاً ریه را تحت تأثیر قرار می دهد، اما می تواند سیستم های گوارشی، قلبی، کلیوی، پوست و عصبی را درگیر کند. EGPA با آسم شروع می شود و می تواند در طی سال ها از طریق مراحل متوالی پیشرفت کند. این بیماری دارای علائم رینیت آلرژیک است و به دنبال آن ائوزینوفیلی محیطی که اغلب از 1500 در 3mm فراتر می رود و در نهایت به فاز واسکولیت تبدیل می شود که منجر به علائم اساسی مانند تب، کاهش وزن و خستگی می شود. معیارهای تشخیصی شامل وجود آسم، ائوزینوفیلی، ناهنجاری های سینوس پارانازال، ارتشاح های ریوی و مونونوروباتی مالتیپلکس است. مثبت بودن آنتی بادی سیتوپلاسمی آنتی نوتروفیل دور هسته ای (PANCA) با اختصاصیت میلوپراکسیداز در 40 درصد بیماران رخ می دهد. واسکولیت با انفیلتراسیون ائوزینوفیلیک و گرانولوم در نمونه برداری از پوست، عصب یا عضله می تواند مفید باشد. درمان با سیتوتوکسیک هایی مثل آزاتیوپرین، سیکلوفسفامید و پردنیزولون است و جدیداً از ریتوکسی ماب استفاده میشود.

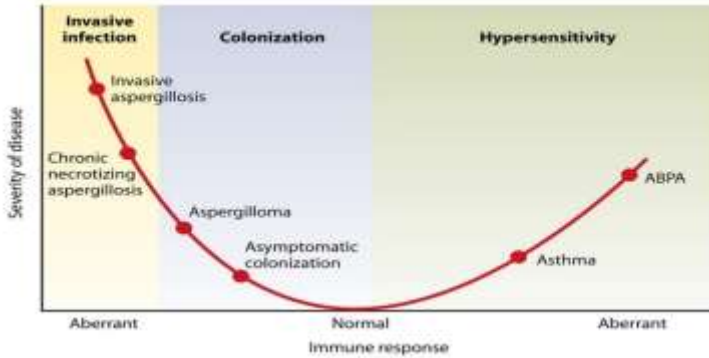
7.4.4. اسپرژیلوزیس برنکوپولموناری الرژیک و آسم مقاوم با حساسیت به قارچ z

بیماری های قارچی و بخصوص اسپرژیلوس در ریه بیماری های گوناگونی ایجاد می کند. اسپرژیلوس شایعترین قارچ بیماری زای انسان است و تکثیر غیر جنسی با تولید کونیدیا بیشترین روش تکثیر و انتشار آن است. انواع آن شامل فومیگاتوس (شایعترین)، فلاووس، نیگر، نیدولانس و ترئوس است.ⁱⁱ همانطور که در شکل 7-7 ملاحظه می شود بسته به قدرت ایمنی اسپرژیلوس بصورت یک بیماری عفونی و مهاجم به بدن تا بیماری با ایجاد

ⁱAllergic broncho-pulmonary aspergillus (mycosis) (ABPA, ABPM), and severe asthma with fungal sensitization (SAFS)

ⁱⁱ A. fumigatus, A. flavus, A. niger, A. nidulans, and A. terreus

افزایش حساسیت خود را نشان می دهد. حساسیت خود دو نوع است حساسیت به کونیدیای آسم که پنومونیت ازدیاد حساسیتی می دهد و حساسیت به هایفا که ABPA می دهد.



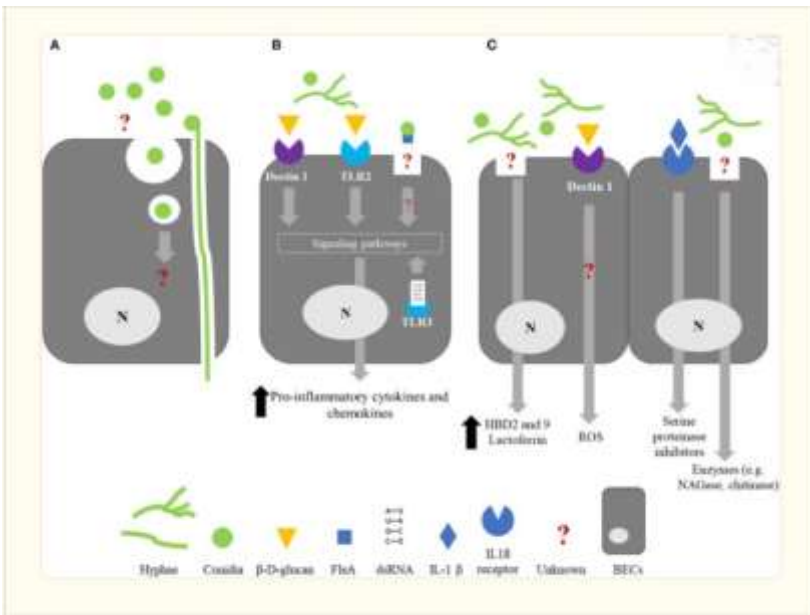
شکل 7-7- انواع بیماریهای مرتبط با اسپرژیلوس بسته به قدرت ایمنی

7.4.4.1 مکانیسمهای مقابله برنش با اسپرژیلوس

ورود اسپرژیلوس از راه هوا بصورت کونیدیای کوچکی است که با ورود بداخل راه های هوایی باید به مخاط چسبیده و با توجه به محیط مناسب تولید هایفا کند. هایفا میتواند فقط رشد سطحی ساپروفیت یا در صورت ضعف ایمنی بصورت نفوذ کننده در بیاید. سلولهای اپی تلیال برای مقابله به کونیدیا روشهای دفاعی مختلفی دارند. ترشح موکوس اولین سد است زیرا بصورت مکانیکی با گیر انداختن کونیدیا با حرکات مژکها یا با سرفه انرا دفع میکند. موکوس همچنین خود خاصیت کشندگی و غیر فعال سازی کونیدیا دارد. چنانچه کونیدیا به مخاط بچسبد (در صورت ضعف مخاطی مثلا در اثر تدخین سیگار یا عفونت ها)، میتواند در سلول اپی تلیال بداخل کشیده شده و از بین برود یا زنده مانده و سلول اپی تلیال را وادار به ترشح میانجی های التهابی مثل اینترلوکینهای 1، 6، 8 و کند، که اینها منجر به احضار ماکروفاژها و نوتروفیلها با قدرت پاک کنندگی بیشتر میشوند. همانطور که در شکل 7-8 دیده میشود قسمت A حالت رشد قارچ بصورت کونیدیای داخل سلول اپی تلیال یا رشد هایفا را نشان می دهد. در قسمت B گیرنده های سلول اپی تلیال Dectin-1 و Toll like

آسم و گونه های آن

receptor را نشان میدهد که به شناسه های قارچ یعنی B-D- glucan یا FleA می چسبد و سپس با بداخل کشیدن آن با فرایند فعال کردن ایمنی یعنی تولید انزیمهای پروتئولیتیک و رادیکارهای ازاد کونیدیا را میکشد. در قسمت روش کشتن قارچ در خارج از سلول اپی تلیال، نشان می دهد با defensin ، لاکتوفرین، رادیکالهای ازاد و انزیمهای پروتئولیتیک قارچ را میکشد¹³⁴.



شکل 7-8 - انواع بیماریهای اسپرژیلوسی براساس واکنش ایمنی بدن انسان (برگرفته از مرجع 134)

انواع حساسیتی اسپرژیلوس مثل ABPA و SAFS با افزایش شدت آسم و FEV1 پایین تر و جواب کمتر به برنکودیلاتور همراه است¹³⁵. بطور کلاسیک ABPA با پنج علامت 1- آسم شدید پیشرونده 2- ائوزینوفیلی بالای 3 1000 / mm³ -3 افزایش IgE حدود 1000 mg/dl 4- برنشکتازی مرکزی (شکل 7-9) 5- رد پای وجود اسپرژیلوس یا سایر قارچها با آزمایشات اسمیر و کشت خلط یا آزمایشات سرولوژی پادتن ضد قارچها 6- انفیلتراسیون

آسم و گونه های آن

مهاجر، 7- خلط با موکوس پر تراکم در سیتی اسکن مشخص می شود. این فرم نسبتاً کمیاب است ولی فرم خفیف تر آن یعنی SAFS که شامل - آسم شدید پیشرونده 2- ائوزینوفیلی 3- افزایش IgE حدود 500 mg/dl 4- رد پای حساسیت به اسپرژیلوس یا سایر قارچها با آزمایشات تست خراش پوستی یا آزمایشات سرولوژی IgE ضد قارچها مشخص میشود شایعتر است¹³⁶. تصویر برداری در SAFS طبیعی یا تغییراتی مثل فیروز قله ریه ها، Tree in bud و کنسولیدیشن را ممکن است نشان دهد (شکل 7-9).



شکل 7-9- سه تصویر سیتی اسکن مهم در بیماران مبتلا به اسپرژیلوس مزمن

تقریباً 5٪ از جمعیت عمومی، 42 درصد از بیماران اتوپیک و 70 درصد از بیماران با آسم به یک یا چند مورد از تقریباً 80 قارچ مختلف جهان حساس هستند. لذا این حالت یعنی SAFS در تشخیص افتراقی با آسم ائوزینوفیلیک قرار میگیرند و باید به آن توجه داشته باشیم، چون با داروهای ضد قارچ بهبودی بهتری نشان میدهند. در یک مطالعه توسط وول ناف و همکاران¹³⁷ مشخص شد حساسیت به قارچها بخصوص اسپرژیلوس و پنی سیلیوم، با افزایش تخریب برنشی مثل ری مدلینگ و برنشکتازی همراه است و کلونیزاسیون سنگین

قارچی ممکن است بدون افزایش IgE رخ دهد، حالت یا بیماری که برنشیت قارچⁱ نامیده می شود یا بعضی نام بیماری راه های هوایی قارچی الرژیکⁱⁱ را انتخاب کردند.

برونشیت قارچی ممکن است با سرفه مزمن از دست دادن کنترل آسم و کاهش در عملکرد ریه ظاهر شود و به درمان خوراکی با آزول ها پاسخ می دهد¹³⁸ ولی بیماری راه های هوایی قارچی الرژیک به بیماریهای ریوی با صدمه راه های هوایی (با یا بدون آسم) و تست مثبت حساسیت قارچ مشخص می شود. پس براساس پاسخ ایمنی ما میتوانیم اسپرژیلوس بسیار مهاجم تا بیمارهای با تخریب برنشی بعلت واکنش زیاد به انتی ژنهای اسپرژیلوس داشته باشیم (شکل 7-7). قارچ دیگری بنام *Wallemia mellicola* کشف شده است که میتواند در محل رشد خود در روده باعث فعال شدن آسم در ریه شود¹³⁹. این مورد نیز یک مورد دیگر برنشیت قارچی میتواند باشد که با افزایش انتی بادی اسپرژیلوس همراه نیست ولی به ایتراکونازول جواب می دهد.

برای تشخیص فعلا توصیه می شود علاوه بر وجود اسم شدید از بررسی IgE اختصاصی اسپرژیلوس در خون استفاده شود. در صورت مثبت بودن بخصوص در کسانی که بیشتر از 3 برابر میزان نرمال باشند درمان با آزول ها بسیار مفید است. طبق کارازمایی های بالینی مهمی که برای بیماری SAFS شده است¹⁴⁰ درمان بصورت ایتراکونازول دو کپسول 100 میلی گرمی هر 12 ساعت برای 2 ماه و سپس ادامه یک کپسول هر 12 ساعت برای 7 ماه است. در پایان 9 ماه میتوان درمان را قطع کرد ولی اگر عود دیده شد باید درمان ادامه یابد. در یک کارازمایی بالینی که ما انجام دادیم نشان دادیم در همه بیماران با اسم شدید مقاوم درمان با ایتراکونازول میتواند موثر باشد و تست مثبت حساسیت برای تعیین افراد با جواب خوب، مهم نیست و کلا در 60% بیماران جواب خوب کلینیکی¹⁴¹ و تصویربرداری¹⁴² و مارکرهای التهابی اسم شدید و ری مدلینگ دیده میشود¹⁴³. در مطالعه اخیر در 68% بیماران ائوزینوفیل بالای 3% داشتند و IgG anti aspergilusis بطور میانگین 46 ± 22 mg/ml

ⁱFungal bronchitis

ⁱⁱAllergic fungal airways disease (AFAD)

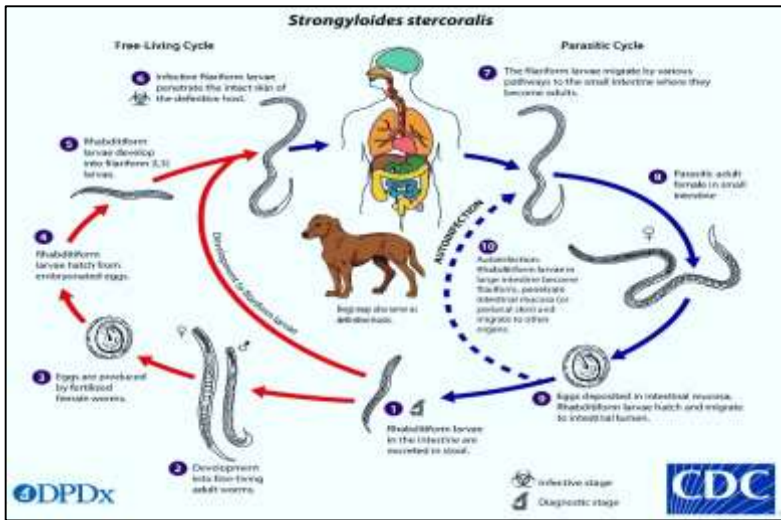
بود. در این مطالعه ایتراکونازول بهبودی بیشتری با ایتراکونازول در مقایسه با پردنیزولون در معیارهای علائم بالینی، اسپیرومتری، FGF-2 و اندازه گیری قطر برنش نشان داد¹⁴³. در نهایت در یک مطالعه مروری توسط رایه پورت و همکاران گرچه استفاده از ایتراکونازول از نظر اقتصادی بسیار با صرفه تر از داروهای بیولوژیک جدید تشخیص داده شده است، ولی توصیه شده است از آژول ها در صورت مثبت شده آزمایشات حساسیت قارچها استفاده شود¹⁴⁴. در این مقاله الگوریتم درمان قارچها در آسم عرضه شده است.

مطالعه بیشتر

Rapeport WG, Ito K, Denning DW. The role of antifungals in the management of patients with severe asthma. Clin Transl Allergy. 2020 Nov 6;10(1):46. doi: 10.1186/s13601-020-00353-8.

7.4.5 استرونیلیوییدوزیس

استرونیلیویید استرکورالیس (*Strongyloides stercoralis*) یک کرم نفوذ کننده در بدن است که از لحاظ همه گیر شناسی از 1 تا 8% در ایران گزارش شده است¹⁴⁵. بهترین محل رشد این کرم مناطق گرم و مرطوب است¹⁴⁶، ولی ممکن است فرد قبلا در محل اندمیک تخم کرم را بگیرد و سالها با خود داشته باشد. این کرم در انسان سالم با سیستم ایمنی کنترل میشود ولی با عفونت مکرر از داخل روده خود فرد (autoinfection) میتواند بطور مزمن در فرد باقی بماند و فقط علائم مختصر گوارشی مثل درد شکمی و اسهال مختصر بدهد.



شکل 7-10- چرخه زندگی استرونیلیویید

علائم ریوی تنگی نفس، ویزینگ و هموپتیزیس در 71، 78 و 14 درصد گزارش شده است.¹⁴⁷ علائم ریوی معمولاً در هنگام مهاجرت لارو در ریه اتفاق می افتد و در این هنگام انفیلترای موقتی، انوزینوفیلی و IgE بالا می دهد¹⁴⁸، ولی در صورت سرکوب ایمنی (8% کل شیوع استرونیلیویید) مثل مصرف کورتیکواستروئید بصورت¹⁴⁹ ARDS، کاپوته ریوی¹⁵⁰، انفیلترای بینابینی منتشر و فیبروز¹⁵¹ در می آید. علت این عوارض ریوی بعلت این است که گاهی لارو مهاجر در داخل ریه به حالت کرم بالغ تخم گذار در می آید و این به ریه صدمه می زند.

باید در نظر داشته باشیم که استرونیلیوییدوزیس بعنوان علت آسم شمرده نمی شود زیرا در افرادی که در سطح جامعه تشخیص عفونت استرونیلیوییدوزیس داده اند فراوانی بیشتر آسم نسبت به افراد غیر اسمی ندیده اند¹⁵² و فقط در صورت بیماری آسم وقتی می توانیم علت انرا استرونیلیوییدوزیس بدانیم که با درمان کافی کرم بیماری آسم بصورت کامل درمان شود¹⁵³. لذا استرونیلیوییدوزیس تشخیص افتراقی آسم است که بعضی بعلت ساده انگاری این بیماری را آسم تشخیص دهند و با درمان نامناسب باعث عوارض در بیمار شوند.

تشخیص: این کرم باعث انوزینوفیلی شدید (13-18%) و علائم ریوی میشود و چون واین انوزینوفیلی شایع است، سرنخ بسیار خوبی برای تشخیص است¹⁵⁴، ولی در سرکوب ایمنی یا عفونت باکتریال همراه انوزینوفیلی وجود ندارد که بتوان همیشه بعنوان یک آزمایش حساس از آن استفاده کرد. رادیوگرافی ریه اغلب اشکال دارد ولی میتواند فقط یک طرح ارزنی، ماکروندولر یا انفیلترای غیر اختصاصی باشد¹⁵⁵. تشخیص قطعی دیدن لارو است که در بررسی یک بار مدفوع در 30% مثبت میشود ولی با بررسی 7 بار مدفوع یا اسپیراسیون ژرونوم به بالای 90% میرسد¹⁵⁶. ترشحات ریه نیز هر نوع آن ممکن است لارو را نشان دهد. باید در نظر داشته باشیم که چرخه auto infection کرم باعث عود هر چند وقت یکبار علائم ریوی میشود و در این زمان کلینیسین بیشتر انرا عود آسم بععلل دیگر میداند و گاهی در این زمان از کورتیکواستروئید خوراکی استفاده میکند که باعث گسترش بیشتر کرم میشود¹⁵⁷. توصیه بر این است که اگر تست سرولوژی ELIZA ان در دسترس باشد، انجام شود و اگر مثبت بود به بررسی گسترده کرم (آزمایش مکرر مدفوع یا لارواژبرنش) پردازیم¹⁵⁸ بخصوص اگر تصمیم به استفاده از کورتیکواستروئید داشته باشیم. در صورت عدم دسترسی به تست سرولوژی توصیه ما این است که هرگاه با آسم مقاوم با انفیلترای ریوی که از علائم گوارشی شاکی است شدیدا بفکر استروئیدودوزیس باشید و یک دوره درمان توصیه میکنم.

درمان قرص ایورمکتین (Ivermectin) بمیزان (0.2 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) بصورت تک دوز است و مطالعات 97% موفقیت با عوارض اندک دیده اند. این دارو در حاملگی مجاز است. داروی دیگر البندازول 400 میلی گرم سه بار در روز برای 3 روز است که در موارد عفونت شدید تا 7 روز ادامه می یابد¹⁵⁹.

بغیر از استروئیدودوزیس کرمهای آسکاریس، هیداتید سیست و آنیزاکیس¹ دارای آنتی ژنهایی هستند که میتوانند آسم تولید کنند. در مورد آسکاریس توپوایزومرازی دارد که شدیدا آلرژیک است و آسم و افزایش Ige بالا میدهد¹⁶⁰.

¹ Anisakis

مطالعه بیشتر

Mokhlesi B, Shulzhenko O, Garimella PS, Kuma L, Monti C.
Pulmonary Strongyloidiasis: The Varied Clinical Presentations. Clin
Pulm Med. 2004 Jan;11(1):6-13. doi:
10.1097/01.cpm.0000107609.50629.69. PMID: 20111672;
PMCID: PMC2812430.

7.4.6 هیپرپلازی سلولهای نرواندوکراین ایدیوپاتیک منتشر ریه diffuse
idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH)
بیماری DIPNECH رشد منتشر ولی ندولار سلولهای نرواندوکراین مشابه کارسینوئید
است. این بیماری اولین بار در سال 1992 گزارش شد¹⁶¹ طبق تعریف سازمان بهداشت
جهانی، هیپرپلازی نرواندوکراین به رشد سلولای نرواندوکراین ولی محدود به مامبران بازال و
تومرلت کارسینوئید (Carcinoid tumorlet) وقتی از مامبران بازال بگذرد و کارسینوئید تومر
وقتی تومرلت بزرگتر از 5 میلی متر شود گفته میشود¹⁶². محل رشد این سلولها در برنشها و
برنشیولها است، از لحاظ کلینیکی با تنگی نفس و پترن انسدادی در اسپرومتری با شیوع
بیشتر در خانمهای سفید پوست، میانسال و غیر سیگاری مشخص میشود¹⁶³، که مشابه آسم
است ولی کاملاً خصوصیات متمایزی از تومرهای بدخیم نرواندوکراین مثل small and
large cell carcinoma دارند.

چند خصوصیت DIPNECH را از اسم متمایز میکند که عبارتند از:

1- پترن ندولر در سیتی اسکن (بیشتر برای تومرلت کارسینوئید)

- 2- گیر افتادن هوا (Air trapping) و پترن موزاییک در سیتی اسکن (بیشتر برای DIPNECH)
- 3- پپتید ازاد کننده پروگاسترین سرم (plasma progastrin-releasing peptide (ProGRP))¹⁶⁴ و کروگرانین A در سرم بعنوان روش تشخیصی بالا است
- 4- تشخیص هیستولوژیک با بیوپسی TBLB یا بیوپسی باز
- 5- بهبود با اکترتاید (octreotide) بعنوان یک درمان منحصر بفرده¹⁶⁵
- 6- حساسیت کم اسکن somatostatin receptor (SSTR)-based (مثبت در 66% موارد) در مقایسه با تومرلت کارسینوئید، بعلت کافی نبودن رزولوشن این روش.
- از لحاظ اسپیرومتری (44.8% normal, restrictive (31.0%), obstructive (13.8%) و mixed (10.3%) بوده است لذا قابل استفاده برای تشخیص نیست.

شیوع بیماری خیلی کم گفته میشود و یک مطالعه تعداد کل گزارش شده انرا 200 مورد ابراز کرده است¹⁶⁶، ولی در یک مطالعه منتشر نشده اینجانب با استفاده از بررسی کروموگرانین سرم بر روی 99 بیمار، 55 مورد افزایش یافته دیده شد (بالتر از 75 پیکوگرم در دسی لیتر) (میانگیم 189) که 9 مورد آن بالای 500- پیکوگرم در دسی لیتر بودند. درمان با اکترتاید در پنج مورد، که موفق به خرید آن شدند؛ در سه مورد موفقیت آمیز بود. پس این بیماری شایعتر از مقدار ابراز شده است و در پناه آسم و COPD مخفی میشود. اهمیت شناخت آن درمان خاص ان با اکترتاید است.

از لحاظ سیر بیماری، DIPNECH با ندول زیر 5 میلیمتر دارای رشد 0.8 میلیمتر در سال بوده و بطور متوسط در عرض 3.3 سال به طرف تومر کارسینوئید میروند، ولی متاستاز کارسینوئید یا سایر سرطانهای ریه تبدیل نمی شود¹⁶³. در یک مطالعه¹⁶²، در 8 بیمار DIPNECH در مان با انالوگ سوماتواستاتین شروع و در همه موارد بهبود دیده شد. درمان

30 میلیگرم هر ماه بود، فقط در یک بیمار جهت کنترل درمان به هر سه هفته ارتقا یافت و یک بیمار بعلت اسهال درمان را قطع کرد¹⁶³.

مطالعه بیشتر

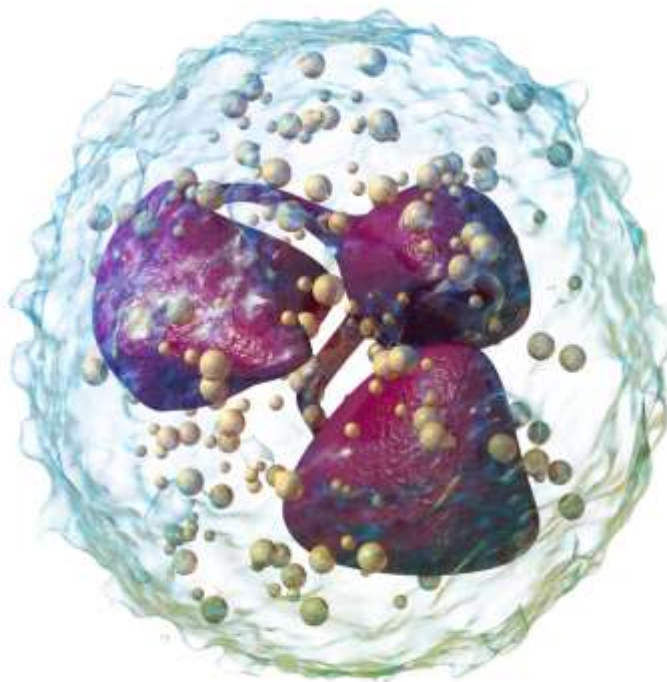
Sun TY, Hwang G, Pancirer D, Hornbacker K, Codima A, Lui NS, Raj R,
Kunz P, Padda SK. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell
hyperplasia: clinical characteristics and progression to carcinoid tumour. Eur
Respir J. 2022 Jan 27;59(1):2101058. doi: 10.1183/13993003.01058-
2021. PMID: 34795035; PMCID: PMC8792466.

جدول 4-7-4 علائم انواع بیماریهای انوزینوفیلیک ریوی را در مقایسه با اسم انوزینوفیلیک

نشان می دهد

بیماری	علائم	اسبب	اسپیرومتري	تصویر	درمان با
اسم	علائم بالینی ازدیاد حساسیت	نشاسی وجود ماست سل در عضله	انسداد قابل برگشت	نرمال	کورتیکواستروی استنشاقی
برنشیت انوزینوفیلیک	علائم بینی	عدم وجود ماست سل	بدون انسداد	ضخامت برنشی	استنشاقی
پنومونیت انوزینوفیلیک	تب و مالز		بدون انسداد	مهاجر یا محیطی	سیستمیک
EGPA	پر فشاری خون	واسکولیت	انسداد غیر قابل برگشت	انفیلترای محیطی	سیستمیک
ABPA	خلط قهوه ای	هافای قارچ	انسداد قابل برگشت	برنشکنازی	سیستمیک
استروئید پلویید و ریسی	خارش پوستی	گرم	نرمال	انفیلترای محیطی	ناراد

8. آسم نوتروفیلیک



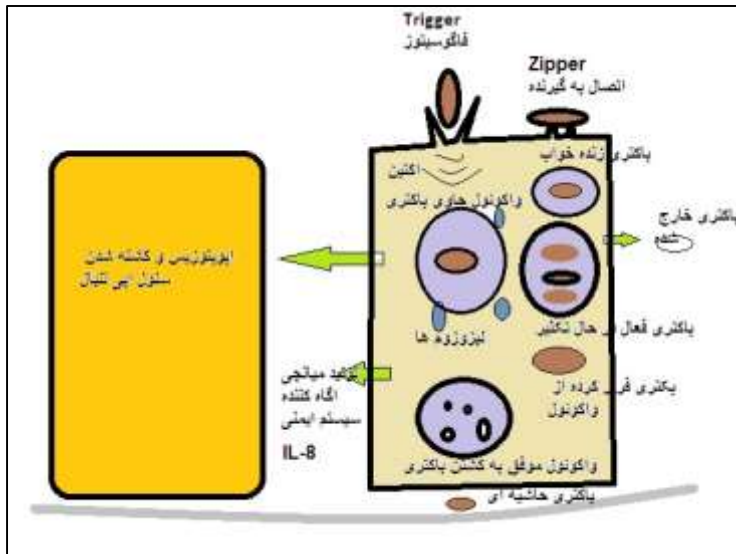
8.1 آسم نوتروفیلیک بعلت باکتریها

میکروبیوم و باکتری های کلونیزه شده سطح برنشها مسئله بسیار چالش برانگیزی است که میتواند صدمه سلولهای پوششی را در پی داشته باشد. توجه داشته باشید منظور نظر من ایجاد پنومونی یا برنشیت باکتریال مثل سیاه سرفه نیست. منظور ایجاد یک اسم تپیک است. بیشترین باکتری تشخیص داده شده در اینجا استافیلوکوکوس اثروس بوده است که افزایش IgE اختصاصی آن نیز گزارش شده است و حتی دیده شده است افزایش آن با شدت اسم ارتباط معنی دار دارد¹⁶⁷. در یک مطالعه دیگر حتی اظهار شده است که افزایش کلونیزاسیون استاف در پوست با اسم ارتباط دارد¹⁶⁸، که این مساله با مطالبی که در فصل .. در مورد میکروبیوم روده خواهیم گفت مشابهتی دارد. سایر باکتری های مطرح در این زمینه با توانایی صدمه غشا سلولهای پوششی عبارتند از موراکسلا، هموفیلوس، پنوموکوک و سودونوناس انروژینوزا است¹⁶⁹. برعکس باکتریهای خانواده باکتروید و ویونلا محافظتی هستند.

حال بینیم تحقیقات جدید در مورد رفتار سلولهای پوششی با باکتریها چه میگوید. سلولهای اپی تلیال میتواند مانند بیگانه خوارها وقتی با بکتری برخورد میکند آنرا فاگوسیت کند. برخورد و گرفتن آن دو نوع است: الف- نوع trigger که در آن باکتری یکسری مولکولهای محلول ترشح میکند و این مواد توسط سلول اپی تلیال شناسایی میشود و بعد سیتواسکلتون سلول تغییر شکل می دهد بطوری که با زبانه هایی باکتری را در بر میگیرد و آنرا همراه مامبران سلولی بداخل می کشاند (فاگوسیتوز میکند)، ب- نوع Zipper- بر روی سلول پوششی گیرنده هایی برای لیگاند (شناسه) باکتری ها وجود دارد که با آن باکتری را میگیرد (با تغییر شکل سطحی کمتر) و فاگوسیتوز میکند (شکل 8-1)¹⁷⁷. بعد از این مرحله سلول مقدار زیادی واکونولهای حاوی مواد کشنده به این واکونول حاوی باکتری متصل میکند که با باکتری کشته می شود یا بخاطر قدرت دفاع خود زنده می ماند و باعث کشته شدن سلول اپی تلیال شده (اپوپتوزیس) یا سلول اپی تلیال میانجی هایی را ترشح میکند تا سیستم ایمنی

آسم و گونه های آن

برای کشتن باکتری اقدام کند (شکل 8-1). خود باکتری زنده هم سه سرنوشت دارد: الف- زنده و بدون تکثیر حالت خواب (Dormant)، ب- تکثیر در داخل واکوئول، ج- از واکوئول خارج شده در سیتوپلاسم تکثیر می شود (شکل 8-1)¹⁷⁷



شکل 8-1- سیر تمثیلی از رفتار سلول اپی تلیال با باکتری

کشته شدن سلول پوششی (اپوپتوزیس) برای انسان مفید است زیرا باکتری را از مواد مغذی داخل سلولی محروم میکند و انرا آزاد میکند تا در اختیار سلولهای فاگوسیت قرار گیرد. لذا بعضی باکتری ها دارای خاصیت تولید موادی هستند که از اپوپتوزیس جلوگیری میکنند. احضار فاگوسیت در اینجا عمدتاً با IL-8 انجام میشود. کاتپسین (cathepsin D) یکی از آنزیمهای لیزوزومال مهم برای کشته شدن باکتری ها است، ولی باکتری بورخولداریا (*cepacia Burkholderia*) میتواند از فعالیت ان جلوگیری کند و زنده بماند، این حالت در بیماران سیستمک فایروزیس کاملاً ثابت شده و دیده شده است علیرغم مصرف انتی بیوتیک

موثر بر آن، باکتری بورخولدريا در داخل يا حاشيه زيرين سلول پوششی زنده مانده است¹⁷⁰. متاسفانه علیرغم فواید IL-8 برای فعال سازی سیستم ایمنی ذاتی، ولی دیده شده است افزایش آن باعث افزایش زنده ماندن بورخولدريا در داخل سلول پوششی میشود.

در مورد کلبسیلا دو نوع واکنش دیده شده است، الف- انواع بدون کپسول توسط سلولهای پوششی بدخل کشیده شده و با تحریک 2-4 Toll like receptor تولید میانجی ICAM-1 و IL-8 بطرف اسم می رود، ب- نوع کپسول دار قویتر بوده و سلولهای پوششی را کشته و تولید پنومونی میکند¹⁷¹. سایر باکتریهای که دیده شده است با پدیده داخلی شدن، زنده ماندن در داخل واکوئولهای داخل سلولی و رشد در آن محیط همراه هستند عبارتند از سودوموناس، استافیلوکوک، مایکوباکتریوم و کلامیدیا هستند¹⁷⁷.

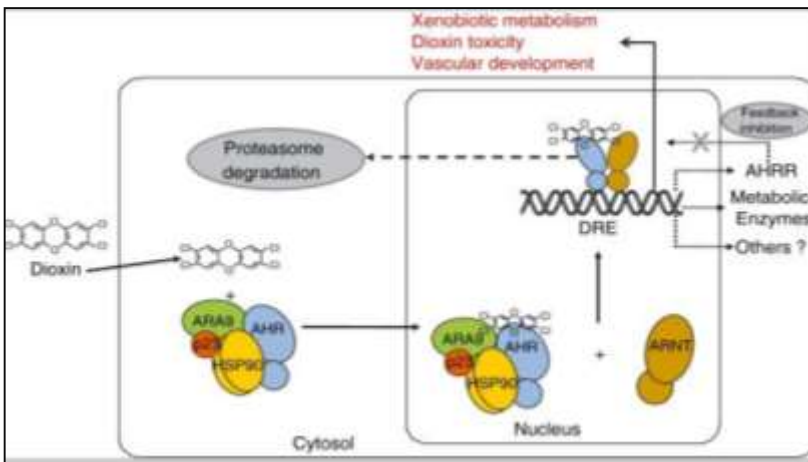
اخیرا محققین به نقش باکتری ها بیشتر ایمان آوردند، بخصوص نوع T2 low را بعنوان نوعی از آسم با نقش موثر باکتریها و منجر به احضار نوتروفیلها دانستند¹⁷² و توصیه اولیه این بوده است که با توجه به اثبات حضور مایکوپلازما نمونیا و کلامیدیا نمونیا در آسم مزمن¹⁷³ استفاده از ماکرولیدها را موثر دانسته و طی کارازمایی بالینی اثر آنها را در آسم مورد مطالعه قرار دادند که در طی آن مشخص شد استفاده از ماکرولید ها از شدت آسم، حملات حاد آسم و استفاده از سالبوتامول کم میکند^{174 و 175}.

بر پایه و اساس این مطالعات و تجارب بالینی محققین یک مطالعه کار ازمایی بالینی توسط اینجانب و همکاران در مشهد انجام شد و در کسانی که قبلا سابقه اسم نداشته اند و طبق اظهارات بیمار علائم عفونت واضح را ذکر می کردند و اصرار به تجویز انتی بیوتیک داشتند، داروی داکسی سیکلین همراه کورتیکواستروئید استنشاقی همراه بتا2 آگونیست طیولا الاثر تجویز شد و با دارونما مقایسه شد¹⁷⁶. نتایج این مطالعه نشان داد، در افراد دریافت کننده داکسی سیکلین بهبودی در زمان ابتدایی درمان بهتر بوده و عود بیماری نیز در طی 18 ماه بطور معنی داری کمتر از گروهی بوده است که داکسی سیکلین دریافت نکرده بودند. یعنی در 33% موارد بهبودی کامل بدون عود بوده است. به لحاظ اینکه ثابت شده باکتری و قارچ میتوانند در داخل سلول پوششی یا لایه های زیرین آن مخفی و زنده بمانند،

در این مطالعه از داکسی سیکلین Hyclate استفاده شد زیرا نفوذ بهتری در داخل سلول دارد،¹⁷⁷.

aryl hydrocarbon receptor (AhR) 8.2

گیرنده اریل هیدروکربن نماینده یکسری فرایندهای داخل سلولی دفاعی در برابر آسم است که منجر به پاک شده سم های خارج بدن (xenobiotic) بخصوص هیدروکربن های اروماتیک (polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH)) میشود. مثلا سم دیوکسین (Dioxin) که یک سم پایدار در طبیعت است وقتی وارد بدن و وارد سیتوپلاسم سلولی میشود به مجموعه حاوی AhR می چسبد و به این مجموعه به هسته رفته و باعث فعالیت DNA برای تولید انزیمهایی مثل پروتئازوم (Proteasome) میشود که کار پروتئازوم از بین بردن پروتئینهای بی مصرف و سمی است (شکل 8-2).



شکل 8-2- در این شکل شماتیک سم دیوکسین وارد شده و به مجموعه AhR چسبیده و به هسته برده شده و در آنجا هسته برای دفاع انزیمهای پروتئازوم را برای تخریب سم تولید میکند.

همانطور که میدانید سم ساخته شده از دیوکسین بنام TCDD(2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) میتواند سلولهای لئوسیت T را از کار بیاندازد و حتی کارهایی مثل دفع ویروس انفلوانزا و تولید پاد تن را کم میکند¹⁷⁸. این سم

همانطور که در شکل 8-2 دیده می شود از راه مجموعه AhR عمل میکند، همچنین دیده شده است تحریک مجموعه AhR باعث افزایش تعداد T reg میشود که این سلولها حالت تعدیل کننده در الرژی و خود ایمنی دارند. مجموعه AhR همچنین باعث افزایش T helper 17 و اینترلوکین های 17 و 22 میشود. در این حالت هدف مبارزه با عفونتها است¹⁷⁹. در اینجا نسبت T reg/TH17 مطرح میشود. با حضور TGF-beta تولید T reg زیاد میشود و اگر در محل IL-6 به یک علت زیاد شود تولید TH17 زیاد میشود که میتواند راه اسم نوتروفیلیک هموار شود¹⁸⁰ فرانس. همیشه مجموعه AhR باعث کاهش ایمنی نمی شود، بطوری که دیده شده است در موش ها، قرار گرفتن در معرض TCDD به دنبال عفونت ویروس آنفلوانزا با نوتروفیلی و افزایش سطح اینترفرون (γ -IFN) در ریه ها و افزایش مرگ مرتبط است¹⁸⁰.

مجموعه AhR کار دیگری که انجام میدهد این است که تولید مژک را زیاد میکند، ولی سمومی در الودگی هوا وجود دارند که این مجموعه را کند می کنند و در نتیجه تولید مژک را کم می کنند. هیدروکربن های اروماتیک یکی از عوامل محرک اسم است که باعث تحریک سلول های اپی تلیال میشود. این مواد اگر توسط مجموعه AhR خوب سم زدایی نشوند باعث تحریک سلول های اپی تلیال شده و منفذی برای ورود مواد خارجی از جمله آلرژنها به برنشها باز میکنند¹⁸¹.

9. آسم بدنبال رفلاکس گاستروازوفازیال (GERD)

بیماری رفلاکس گاستروازوفازیال در جهان بسیار شایع است، (شیوع 30% در دنیا بین 4-20%)¹⁸² و در ایران 30%¹⁸³. در پاتوفیزیولوژی آن اختلال حرکات در مری، ناهنجاری آناتومیک و صدمه مخاط مری مطرح است. علائم آن در مری سوزش سردل و رگورژیتاسیون است و در خارج از مری سرفه، اسم، گرفتگی صدا، سرطان حنجره سینوزیت و خلط پشت حلق، اتیت میانی، COPD، پنومونی راجعه، خرابی دندانها و درد پشت جناغ شبیه درد قلب می دهد، که از بین آنها اسم شایعتر است (4.8% بیماران رفلاکس، مبتلا به اسم هستند)، در بین بیماران اسمی 44.8% تا 59% رفلاکس واضح دارند¹⁸⁴. در یک مطالعه مرور نظام مند بر روی 32 مقاله با حجم نمونه 1,612,361 بیمار، در کلیه گروه های سنی، میزان نسبت شانسن 1.27 با 1.35-1.18 CI 95% بدست آمد که همراهی ضعیفی است فقط رفلاکس با حملات اسم بیشتر ریسک نشان داد.¹⁸⁵ (≥ 3 exacerbations, OR = 1.59; 95% CI 1.13-2.24).

مکانیسم ایجاد یا بیشتر شدن اسم به علت رفلاکس کلا به سه علت تقسیم میشود: الف- ازدیاد حساسیت، ب- تحریک عصب واگ و برنکواسپاسم و ج- اسپیراسیون به برنشها و صدمه سلولهای ایبی تللیال¹⁸⁶.¹⁸⁵ گرچه فرضیه برعکس آن یعنی "اسم رفلاکس را بیشتر و واضحتر میکند" را نیز باید در نظر داشته باشیم. مکانیسمهای آن عبارتند از: الف- پرهوایی ریه، ب- اختلال قرار گیری عضله کرورال دیافراگم، ج- سرفه زیاد و د- بازدم قوی با افزایش فشار داخل شکمی¹⁸⁷. بعضی داروهای اسم هم باعث رفلاکس میشوند مثل تتوفیلین، بتا آگونیست ها و کورتیکواستروئید ها.

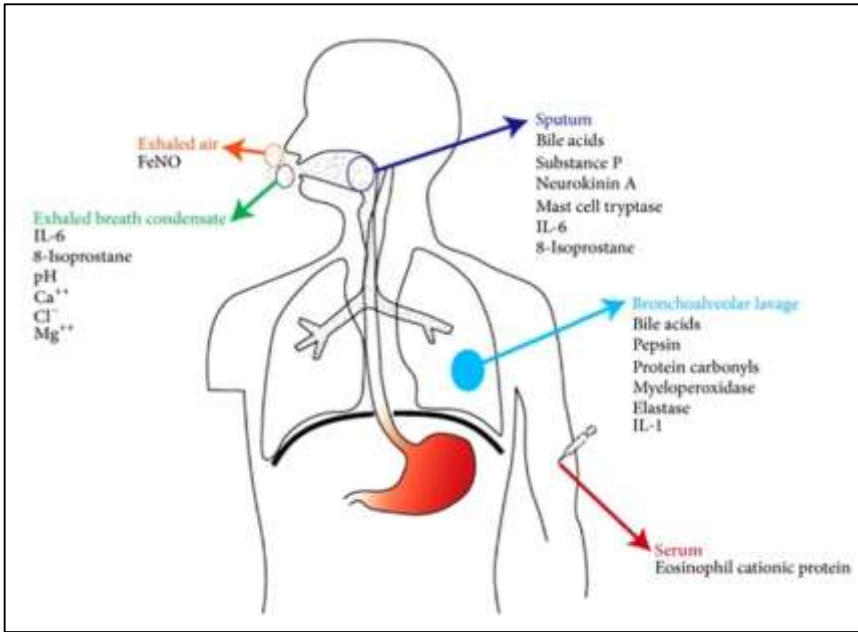
رفلاکس را در کدام بیمار مبتلا به اسم میتوان انتظار داشت؟ 1- شروع حاد اسم، 2- عدم سابقه فامیلی اسم، 3- عدم علائم الرژی و اتوپی، 4- عدم جواب خوب به کورتیکواستروئید

استنشاقی، 5- احساس سوزش سر دل پیش از حمله آسم و 6- تشدید علائم در خوابیده به پشت یا بعد از غذا¹⁸⁸.

در اینجا به بحث بیشتر فرضیات مطرح در ایجاد آسم با رفلاکس مده به مری میپردازیم.

9.2 فرضیه رفلاکس

در این فرضیه در مطالعات مختلف اسپیراسیون اسید معده، پپسین، اسیدهای صفرای و انزیمهای پانکراس را در ریه نشان داده اند و اظهار شده است که این مواد باعث تحریک مخاط برنشها و ازاد سازی میانجی ها بخصوص TNF میشود. در یک مطالعه انسانی بوسیله بررسی اسیدیتیه مری و نای نشان داد که در بیماران آسم همزمان با افزایش اسیدیتیه مری بعلت رفلاکس اسید به مری، اسیدیتیه نای نیز کاهش می یابد (از 7 به 4) و این با کاهش PEFR همراه است¹⁸⁹. (شکل 9-1) در مطالعه دیگر بررسی میزان اسید های صفرای در ترشحات خلط، افزایش انرا در 28% بیماران آسم نشان داد¹⁹⁰. در بیماران سرفه نشان داده شده است با زدن اسید در مری سرفه و تاکی کینین های برنشی شامل substance P and neurokinin A زیاد میشود¹⁹¹ در مطالعه دیگر بر روی اسیدیتیه داخل نای نشان داد در بیماران دارای رفلاکس Ph داخل نای 5.13+/- 0.43 بوده، در مقابل گروه کنترل 6.08 +/- 0.39 بوده است. در افراد با اسیدیتیه پایین میزان LDH بعنوان نشانگر صدمه سلولی بالاتر بوده است¹⁹²، پس اسپیراسیون اسید و سایر مواد با صدمه سلولهای اپی تلیال همراه است که میتواند منجر به آسم شود. البته همه این مطالعات از ضعف حجم نمونه رنج میبرند.



شکل 9-1- بیومارکر های مهم در رفلکس گاستروازوفازیا که تولید اسم می کند

9.3 فرضیه رفلکس

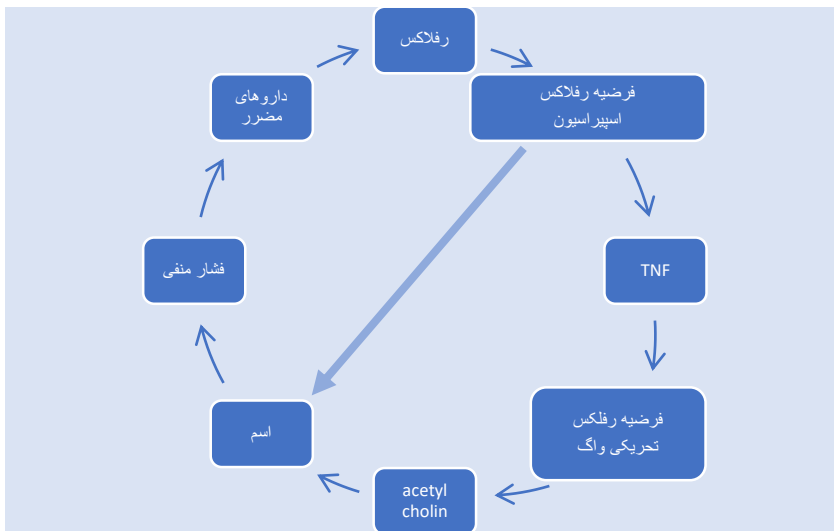
در این فرضیه تحریک مواد اسپیره شده در قسمت تحتانی مری است که با تحریک واگ باعث ایجاد یک رفلکسی میشود که با آزاد کردن استیل کولین در ریه باعث ایجاد اسم میشود. یک مطالعه که میزان پپسین و اسید های صفراوی را در خلط بیماران سرفه مزمن رابرسی کرد نشان داد، این نشانگر های رفلاکس، بین بیماران سرفه مزمن و افراد سالم اختلاف اماری ندارند، لذا این مطالعه فرضیه رفلاکس را سست کرده و اظهار کرده فرضیه رفلکس را بیشتر میتوان تایید کرد¹⁹³.

در یک مطالعه بزرگ توسط هاردینگ بر روی 199 بیمار اسماتیک، روش بررسی اسیدیته در داخل مری انجام شد. در این بین 164 بیمار علائم رفلاکس داشتند و از این بین 72% Ph متری مثبت داشتند، در مقابل در افراد بدن علائم رفلاکس در 30% Ph متری مثبت

آسم و گونه های آن

داشتند. همراهی علائم آسم و رفلاکس در 78% بیماران دیده شد¹⁹⁴. ولی در مطالعات بعدی این ارتباط کشف نشد. در یک مطالعه مرور نظام مند بر روی 18 مطالعه با 312 بیمار اسماطیک تاثیر زدن مصنوعی اسید در دیستال مری بر روی اسپرومتری بررسی شد و هیچگونه تغییر معنی داری در اسپرومتری بیشتر از 90% بیماران اسمی دیده نشد¹⁹⁵. در یک مطالعه دیگر نیز با زدن اسید در قسمت دیستال مری علائم بالینی و اسپرومتری در افراد اسم (8 بیمار) بررسی شد و باز تغییر معنی دار دیده نشد¹⁹⁶. در یک مطالعه بر روی 312 بیمار آسمی بین رفلاکس تا قسمت بالایی مری با رفلاکس فقط در قسمت تحتانی مری، اختلافی از نظر شدت آسم، میزان مصرف سالبوتامول، علائم شبانه، میزان مصرف کورتیکواستروئید، اسپرومتری و تست متاکولین دیده نشد¹⁹⁷

با توجه اثرات فشار منفی در قفسه سینه در آسم های شدید و داروهای با عوارض رفلاکس که در بالا گفته شد، میتوان این نتیجه را گرفت که این عوامل جمعا باعث ایجاد یک سیکل معیوب شده که همدیگر را تشدید می کنند و شیوع زیاد رفلاکس در بیماران اسمی را توجیه می کند شکل 9-2.



شکل 9-2 رفلاکس - چرخه معیوب تاثیرات رفلاکس و آسم برهم

از نظر تشخیصی با اندوسکپی و تصویر برداری رفلاکس را میتوان ثابت کرد ولی رابطه مستقیم با اسم را مشخص نمی کند و لذا از مونیتورینگ pH استفاده شده که انهم بعلت اینکه بیماران زمان سرفه و حمله اسم را دقیق نمی گویند با خطا مواجه میشود. روش جدید impedance-pH monitoring داخل مری بطور قابل حمل استفاده میشود که برگشت اسید، مایعات غیر اسیدی و گاز را در هر نقطه مری کشف میکند ولی در تشخیص ارتباط با اسم و احتمال بهبود اسم در صورت مثبت بودن ان ثابت نشده است¹⁹⁸. در مراجع مورد مطالعه اندازه گیری اسید صفراوی یا پپسین در ترشحات ریه بعنوان روش تشخیصی ذکری بمیان نیامده است.

9.4 در مان رفلاکس معده به مری در بیماران اسم

آنتی هیستامین های H2 بلوکر: مطالعات متعدد کارازمایی بالینی در دهه 1980 تا 2000 بر روی اسم با استفاده از سایمتیدین و رانیتیدین در بیماران اسمی انجام شد که اغلب انها فقط جواب خوب کلینیکی و علائم شبانه نشان دادند ولی در اسپیرومتری بهبودی معنی داری نشان ندادند و در یک مطالعه اختلاف واضحی بین درمان با رانیتیدین و عمل جراحی Nissen fundoplication دیده شد بطوری که بهبود علائم اسم در بیماران جراحی شده در 75% بیماران دیده شد ولی در بیماران اسم در 9% دیده شد¹⁹⁹، لذا در مان با رانیتیدین در مان کافی برای اسم نیست. در یک مطالعه داخلی نیز توسط مولف در بیماران اسم ترکیب آنتی هیستامین H1 (ترفنادین) و H2 (رانیتیدین) در بیماران اسم انجام شد بهبودی واضحی در علائم و اسپیرومتری گروه درمان دیده نشد²⁰⁰.

مهار کننده های پمپ پروتون (PPIs) Proton pump inhibitors

این داروها با مهار proton pump (H⁺/K⁺ ATPase) در سلنولهای پرییتال معده باعث کاهش اسیددیده معده شده و عوارض کمی دارند و اکنون درمان انتخابی رفلاکس هستند. مطالعات زیادی برای بررسی اثر این داروها بر روی اسم انجام شده است. در یک مطالعه بزرگ بر روی 826 بیمار اسمی اس امه پرازول باعث بهبود علائم اسم، کیفیت زندگی و اسپیرومتری انها شد و فرقی بین دوز یک بار در روز و دو بار در روز نبود²⁰¹. ولی در یک

مطالعه بزرگ دیگر بوسیله ماستروناده و همکاران در انجمن اسم امریکا، تعداد 412 بیمار با اسم بد کنترل شده انجام شد تاثیر مثبتی از درمان لانزوپرازول دیده نشد²⁰²، که بنظر میرسد در اسم مقاوم عوامل تاثیر گذار انقدر قوی هستند که درمان رفلاکس تاثیر چندانی نخواهد داشت. بهر حال در نهایت اکنون توصیه این است که در صورت اسم پایدار در افراد علامتدار با رفلاکس یک دوره با مهار کننده پروتون پمپ درمان بشوند²⁰³.

9.5 تاثیر هلیکوباکتر پیلوری در اسم

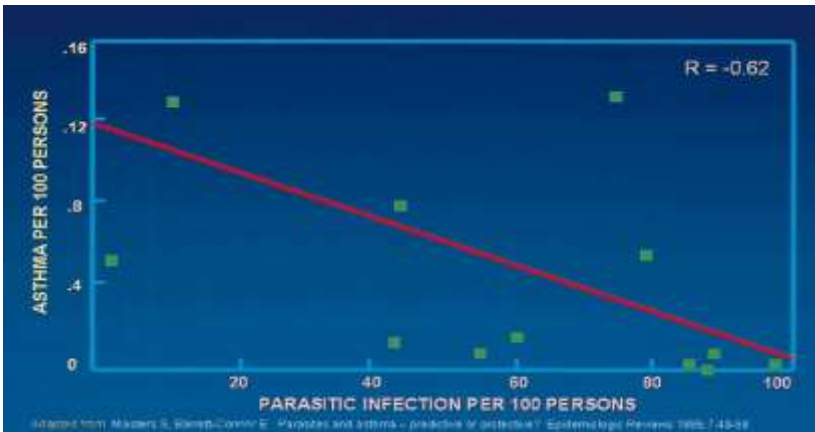
هلیکوباکتر پیلوری (*Helicobacter pylori*) باکتری گرم منفی است که بعلت ساختار غشا ان میتواند در اسید معده زنده بماند. تاثیر این میکرب در خارج از معده در بیماریهای ITP=Idiopathic thrombocytopenic purpura، انمی فقر آهن با علت ناشناخته و فقر ویتامین B12 ثابت شده است. در بیماریهای ریوی کمتر را جمع به ان نوشته شده است. در اینجا به ارتباط ان با اسم بیشتر میپردازم.

برای ایجاد بیماری ریوی بوسیله هلیکوباکتر فرضیاتی مطرح شده است مثلاً انتی ژنهای هلیکوباکتر بصورت کراس ری اکشن باعث فعالیت سلولهای T و B لمفوسیت شود، یا اسپیراسیون محتویات معده به برنشها باعث صدمه سلولهای اپی تلیال میشود، که ایندو باعث افزایش اسم یا رشد مزمن میکرب براساس تنوری بهداشت باعث فعال شدن سیستم T helper 1 و پیشگیری از اسم شود²⁰⁴. در مطالعات اپیدمیولوژیک بین عفونت هلیکوباکتر و اسم، بیشتر ارتباط معکوس دیده شده است، مثلاً در یک متانالیز بر روی 18 مطالعه با 17200 بیمار نسبت شانس پیدایش آسم (odds ratio [OR] = 0.68; 95% confidence interval [CI]: 0.54-0.87; p = 0.002) دیده شد²⁰⁵. در یک مطالعه متانالیز دیگر نیز بین هلیکوباکتر و آسم رابطه معکوس و محافظتی دیده شد²⁰⁶. علت احتمالی براساس فرضیه بهداشت سرکوب T helper 2 بوسیله INF gamma بوسیله میکرب است. در مطالعه دیگر در کودکان 2 ساله نشان داد در کودکان بدون عفونت هلیکوباکتر در 16% اسم داشتند ولی در افراد با عفونت هلیکوباکتر هیچ مورد اسم نداشتند²⁰⁷. در مطالعه دیگر توسط دکتر کریمی میزان عفونت هلیکوباکتر بوسیله Urea

breath test بررسی شد که در افراد آسمی در 18% (18 از 98 نفر) بیماران مثبت شد و در گروه کنترل سالم در 23%، ولی اختلاف از نظر آماری مثبت نبود²⁰⁸. مهمترین اختلال در این مطالعات این است که روش تشخیصی در این مطالعات بوسیله سرولوژی بوده است که نمی تواند بین عفونت فعال و قدیمی افتراق دهد. مثلا برای بررسی ارتباط COPD با هلیکوباکتر، دکتر ثمره فکری از روشهای سرولوژی سرم و تست PCR، اوره از برنکیال لاواژ و بافت بیوپسی برنش استفاده کرد و در 10% تست PCR مثبت داشت²⁰⁹.

9.6 تاثیر کرمهای روده ای بر آسم

برطبق تئوری بهداشت مطالعات اپیدمیولوژیک حاکی از شیوع کمتر آسم در محلهای با شیوع بالای بیماریهای انگلی و کرمی (Helinethic infestation) است یا بعبارتی دیگر دیده شده عفونت با کرمها باعث کاهش ازدیاد حساسیت میشود²¹⁰ (شکل 9-3).



شکل 9-3- این نمودار نشاندهنده کاهش شیوع آسم در جامعه همراه با افزایش شیوع انگلها در جامعه است

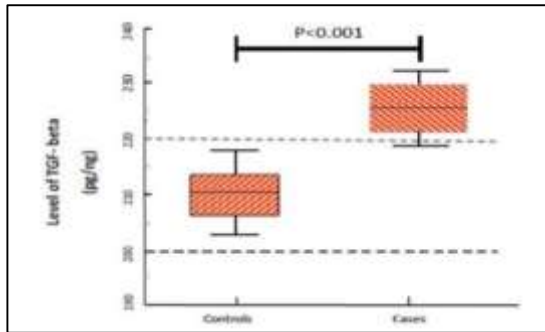
کرمها از دو طریق بر آسم تاثیر می گذارند. یکی از طریق اشباع گیرندههای Fcε روی ماست سلها و بازوفیلها (توسط IgE پلی کلونال)²¹¹ یا از طریق IgG blocking از آلرژی و آسم و در نهایت از پیدایش آسم محافظت می کنند. بر روی ماست سل و بازوفیلها بیشتر

از صد هزار گیرنده IgE $Fc\epsilon$ وجود دارد، کرمها میتوانند آنقدر IgE بر علیه خود تولید کنند که تمام این گیرنده ها را پر کنند و جایی برای سایر IgE های حساسیت زا باقی نگذارند²¹² عفونت کرمها در چند مطالعه با این دو فرایند به محافظت از آسم می انجامد: «شبکه ضد التهابی» (اینترلوکین 10، فاکتور رشد بتا (TGF-b)، سلولهای تنظیم کننده (T)T (reg))²¹³ و «فرضیه بهداشت» با تولید INF-gamma باعث سرکوب TH2 میشود²¹⁴. لذا کرمها برای جلوگیری از آلرژی و آسم با تحریک شبکه ضد التهابی در نظر گرفته می شوند و افزایش شیوع آلرژی به کاهش شدید عفونت های کرمی نسبت داده می شود.

در مورد اسکاریس و استرونژیلیوید قبلا گزارشهایی در باب افزایش آسم داده شده است. در مورد توکسوکارا نیز همچنین گزارشهایی وجود دارد²¹⁵، که با افزایش IgE ضد توکساکارا همراه است. در مطالعه ای که ما بر روی 50 بیمار مبتلا به آسم کردیم، IgG ضد توکساکارا را بررسی کرده و با 50 فرد غیر آسمی مقایسه کردیم²¹⁶. در بیماران آسمی سرولوژی مثبت در 6% و در غیر آسمی ها در 2% دیده شد که اختلاف آماری معنی داری داشت. در مطالعه ای دیگر دیده شده با درمان کرمها با آلبندازول در طول یکسال باعث کاهش علائم آسم و ازدیاد حساسیت براساس تست پوستی در طول درمان و حتی تا یکسال بعد از آن میشود²¹⁷. در واقع عفونت مزمن و شدید کرمی روده عمدتا اسکاریس و اکیسورمی تواند از کودکان در برابر واکنش آتوپیک کم کند²¹⁸ ولی عفونتهای گه گاه و اسپورادیک آسم را زیاد میکند²¹⁹.

با توجه به اینکه کرمها میتوانند با ترشح AIP-2 (anti-inflammatory protein-2) در کرمهای قلابدار و $TGF-\beta$ (transforming growth factor β)، و the alarmin enzyme glutamate dehydrogenase (Hpb- release inhibitor (Hp-ARI) در کرم حلقوی *Heligmosomoides polygyrus* باعث سرکوب التهاب TH2 میشوند²²⁰. نظریه موجود بر این اعتقاد است که انگها میخواهند با واسطه فرایند سرکوب ایمنی T2 که مهمترین فرایند بدن انسان برای ریشه کنی انگها است، کاری کنند که در بدن انسان باقی مانده و به زندگی انگلی خود ادامه دهند. پس اگر انگها اینچنین قدرتی را پیدا کرده باشند، ما میتوانیم از فرایند آن برای درمان آسم استفاده کنیم.

در این رابطه ما نظریه ای براساس بهبود آسم بوسیله تولید TGF-beta توسط کرماها²²¹ را مطرح و در بوته آزمایش قرار دادیم. در یک کار تحقیقاتی توسط همکاران اینجانب در مشهد انجام شد²²². به این ترتیب که روده گاو از کشتارگاه مشهد گرفته شد و کرم مارشالاجیا مارشالی (*Marshallagia marshalli*) از آن جدا شد و پس از شستشوی کافی انرا به قطعاتی تقسیم کردیم. سپس در مطب از 15 نفر بیمار آسمی خون گرفته شد و در مقابل از 10 نفر انسان سالم نیز خون گرفته شد و سلولهای منوسیت آن استخراج شد و با انکوباسیون با GM-CSF و IL-4 تبدیل به سلول دندریتیک شد. در مرحله آخر در 25 نمونه ذکر شده، این سلولهای دندریتیک یک روز با قطعات مارشالاجیا مخلوط شد و مقدار TGF-beta تولیدی اندازه گیری شد. نتایج نشان داد TGF-beta در افراد آسمی بطور معنی داری بیشتر از افراد سالم تولید شد (شکل 9-4). البته این میانجی نشاندهنده فالیت T reg است یعنی در این فرایند پس از تولید سلول دندریتیک، این سلول با تحریک توسط انتی ژنهای مارشالاجیا توانسته سلولهای T reg را تحریک کرده و سلول T reg تولید TGF-beta را زیاد کرده است. لذا چون T reg باعث سرکوب آسم میشود، پس این آنتی ژن باعث بهبود آسم میشود.



شکل 9-4- اختلاف معنی دار در تولید TGF-beta در افراد گروه مورد (اسم) و گروه کنترل بوسيله

تحريك با آنتی ژنهای مارشالجیا

سایر محققین نیز مطالعات وسیعی را انجام داده اند. در یک مطالعه مروری تعداد زیادی تحقیقات تجربی، اثرات بهبودی آسم با تولید IL-10 بر روی موشها بوسيله انواع کرمهای شیسستوزوما، *Heligmosomoides polygyrus* و نکاتور (*Necator*) در موشهای آسماتیک شده توضیح داده شده است²²³. از بین آنها بهترین نتایج با ES-62 که از کرم گرد فیلاریایی با نام *Acanthocheilonema viteae* گرفته شده است²²⁴. این ماده در فرایند T2 و سلولهای ماست سل اثر مهاری داشته و ثابت شده با سرکوب ژن MyD88 و ایجاد پیغام TLR4 and FcεRI3 باعث کاهش فعالیت TLR4 و FcεRI3 میشود. در این فرایند تولید IL-33 کم میشود که اثر بسیار خوبی در بهبود آسم دارد²²⁵. سرکوب IL-33 همچنین بوسيله کرم *H. polygyrus* دیده شده و در موش با آسم بعلت الترناریا باعث بهبود اسم موش شده است²²⁶.

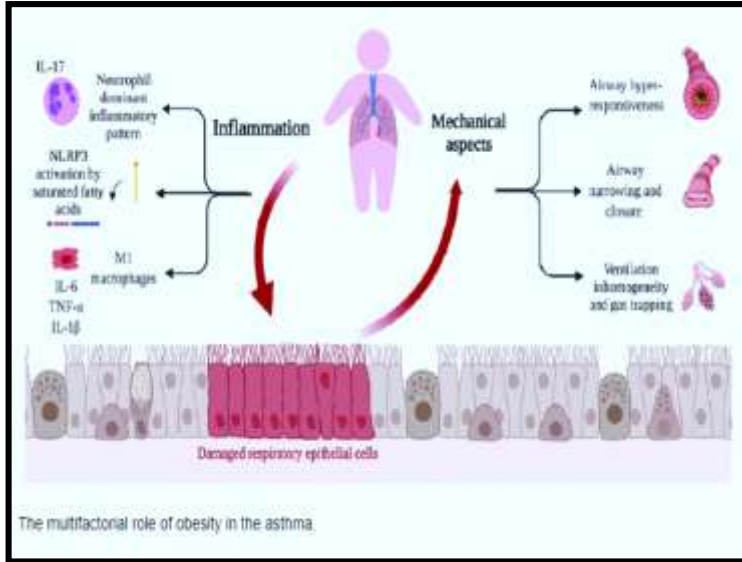
فرایند بهبودی دیگر توسط کرمها بوسيله آنزیم پروتئناز سیستاتین ها (cystatins) است. این آنزیم در سلول های ایمنی انسان برای قطعه قطعه کرده آنتی ژنها، جدا کردن اپی توپ و سپس عرضه به سایر سلولهای ایمنی بکار میرود. طیف وسیعی از کرمها میتوانند این آنزیم را مهار کرده و از فرایند ایجاد الرژی جلوگیری کنند^{201,227}. اثرات بهبود از خود کرم فراتر رفته و

بهبودی آسم حتی با تخم کرم نیز دیده شده است، مثلاً برخورد با تخم شیستوزوما با کاهش آسم همراه بوده است²²⁸. بهر حال از کرمها بطور مستقیم برای درمان آسم نمی توان استفاده کرد. در مرجع 214 روشهای متعددی که از فراورده های کرمها برای درمان آسم استفاده شده است ذکر شده است.

مطالعه بیشتر

- 1- **Grandes XA, Talanki Manjunatha R, Habib S, Sangaraju SL, Yopez D. Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma: A Narrative Review. Cureus. 2022 May 11;14(5):e24917. doi: 10.7759/cureus.24917. PMID: 35706753; PMCID: PMC9187188.**
- 2- **Ates F, Vaezi MF. Insight Into the Relationship Between Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2014 Nov; 10(11): 729-736.**
[Scott T. Weiss, Parasites and asthma/allergy: What is the relationship? JACII 105 \(2\)-205-210. https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(00\)90067-8](#)

10. چاقی و آسم



چاقی یکی فاکتور های تاثیر گذار در آسم است و اغلب آسم از نوع نوتروفیلیک را تولید می کند. در بزرگسالان، چاقی به عنوان شاخص توده بدنی 30 (BMI) کیلوگرم بر متر مربع یا بیشتر تعریف می شود، با این حال BMI متنوعی با فیزیولوژی و سلامت متابولیک بسیار متفاوتی ممکن است همراه باشند. اختلال متابولیک مهمتر از توده چربی برای آسم در چاقی است. با این حال، بیشتر مطالعات آسم از BMI و اختلال متابولیک مرتبط با چاقی بطور مترادف استفاده کرده اند. در این رابطه میتوان به افزایش IL-6 اشاره کرد که در چاقی با منشا التهاب بافت چربی افزایش می یابد و این میانجی در آسم نیز افزایش دارد، که نشاندهنده ارتباط التهابی بین این دو بیماری است²²⁹. همانطور که ذکر شد در امریکا شیوع کلی اسم حدود ۹/۷٪ است، در افراد چاق این مقدار بطور کلی به ۱۱/۱٪ و در خانمهای چاق به ۱۴/۹٪ میرسد²³⁰. در یک مطالعه که ما بر روی اسم مقاوم و شدید در شهر مشهد انجام دادیم، میانگین شاخص توده بدنی (14-38) 27.49 ± 6.04 بود²³¹، پس چاقی در افراد آسماتیک شایع است.

در افراد چاق آسم شدیدتر است و کنترل بر آن کمتر است و کیفیت زندگی پایین تر است²³². در اینجا بوده است که عبارت obese asthma برای این بیماران اطلاق شده است.

10.1 پاتوفیزیولوژی آسم در چاقی

از لحاظ گونه آسم، اسم در افراد چاق جوانتر با نوع T helper 2 high بیشتر مطابقت دارد که شدیدتر از هم نوع های خود است²³³، ولی در سن بالاتر افراد چاق با نوع نوتروفیلیک بیشتر دیده می شوند²³⁴ که با کاهش وزن خوب می شوند²³⁵.

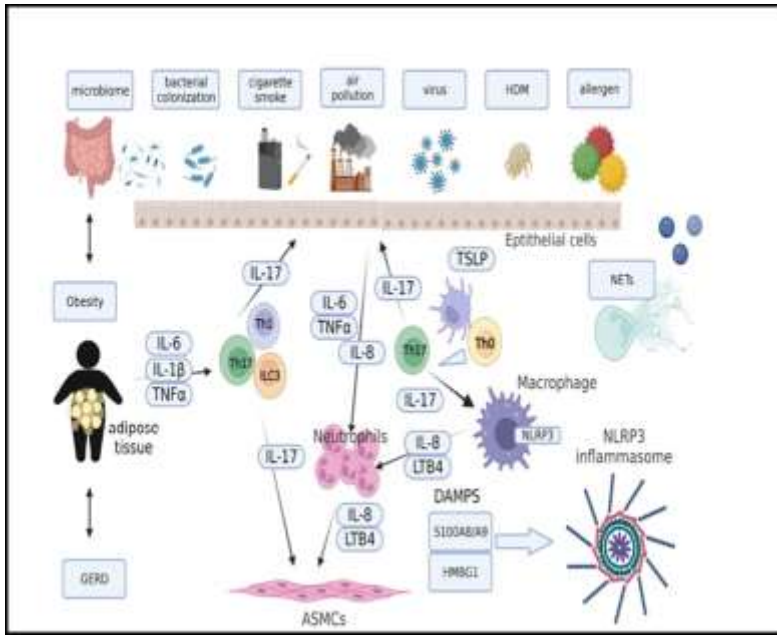
اسپیرومتری افراد چاق بخصوص در افراد جوانتر FEV1/FVC پایین تر از افراد غیر چاق نشان می دهد و در این افراد پدیده Dysnapsis یعنی کالیبر کمتر راه های هوایی در مقایسه حجم قفسه سینه بیشتر دیده می شود²³⁶. با توجه به بزرگی شکم در افراد چاق بعلت بالا آمدن دیافراگم، قسمت پایین ریه ها شروع به بسته شدن میکنند. همانطور که میدانید یکی از علل باز بودن برنشهها فشار منفی داخل قفسه سینه است (شکل 10-1). در افراد چاق بعلت بالا زدگی دیافراگم فشار منفی قسمتهای پایینی ریه کم شده و در این قسمتها خاصیت بازکنندگی

فشار منفی داخل قفسه سینه، ضعیف شده و به بسته شدن برنشها کمک میکند. بهترین نشانگر اسم در اسپرومتری افزایش تحریک پذیری است که با تست متاکولین مشخص می شود. این تست در افراد چاق دیده شده است که با افزایش وزن PD20 کمتری خواهند داشت یعنی با دوز کمتری FEV1 سقوط یکسان (۲۰٪) نشان می دهد²³⁷. لازم به ذکر است با توجه به اشتباه تشخیصی در افراد چاق، لازم است در افراد چاق تشخیص با اسپرومتری تایید شود. در اینجا لازم است به اثر رژیم غذایی در اسم اشاره کنیم. ثابت شده است رژیم غذایی غربی شامل روغن های اشباع شده، کاهش فیبر و انتی اکسیدانهای طبیعی و فروکتوز زیاد باعث افزایش اسم با مکانیسم افزایش فعالیت (Innate lymphocyte 2 (ILC2 و ایجاد اسم نوتروفیلیک از مسیر IL1 β می شود²³⁸. از رژیم های غذایی خوب که باعث کم شدن اسم در جامعه میشود میتوان به شیر مادر در شیر خواران و رژیم غذایی میترانه ای در بزرگسالان شامل افزایش مصرف غلات، سبزیجات، امگا ۳ (شامل پروتئین گرفته شده از ماهی) و ویتامین D می توان اشاره کرد²³⁹.

آدیپوکین هاⁱ و سایر سیتوکین های تولید شده یا القا شده توسط بافت چربی نیز ممکن است بر ریه ها و راه های هوایی تأثیر بگذارند. بطور خلاصه تغییر عمده این است که لپتین در اسم افزایش می یابد و ادیپونکتین کاهش می یابدⁱⁱ. مثلاً دیده شده لپتین بالا در بافت چربی با FEV1 پایین تر ارتباط دارد²⁴⁰.

ⁱ Adipokines

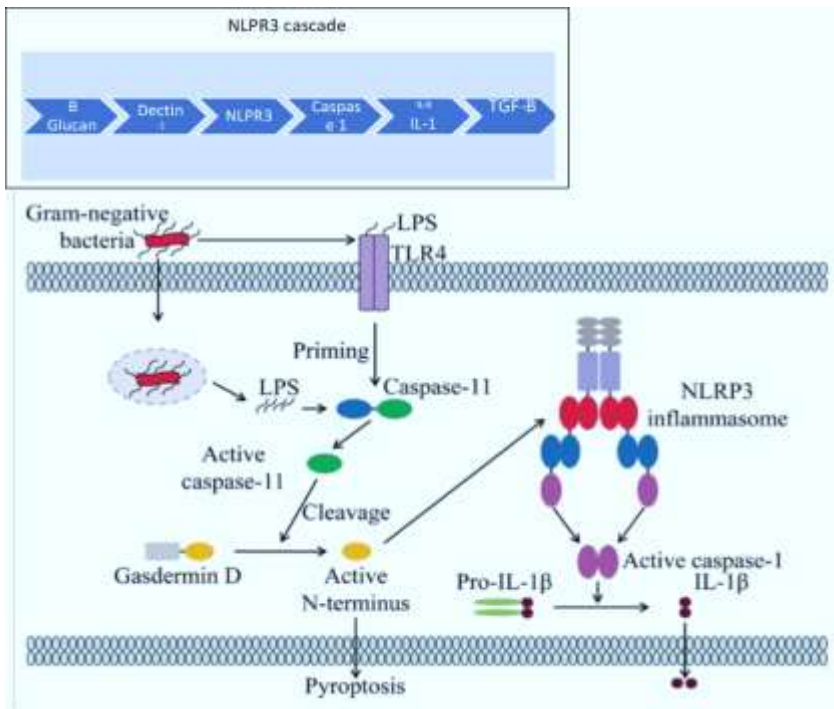
ⁱⁱ Leptin, adiponectin



شکل 10-1- خلاصه مکانیسمهای ایجاد آسم در چاقی - شامل عوامل التهابی با منشا سلولهای چربی و فشار از طرف شکم منجر به کاهش فشار منفی داخل قفسه سینه

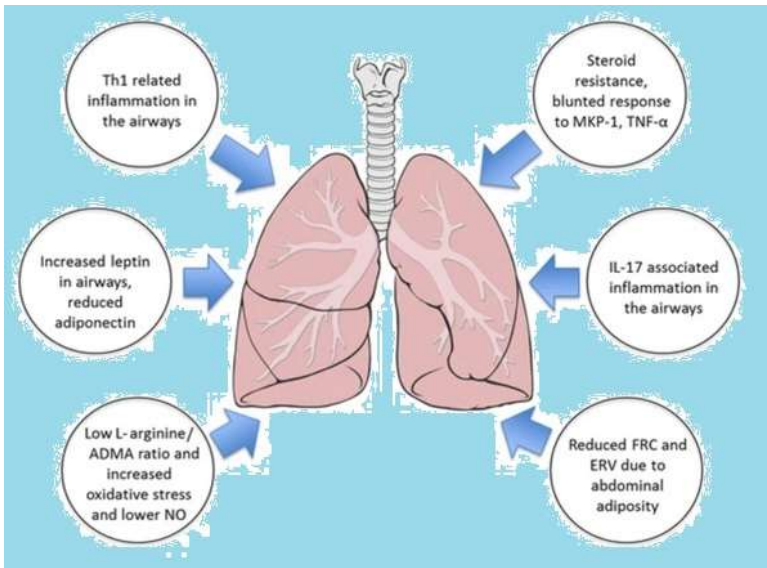
سلولهای پوششی برنش دارای گیرنده لپتین هستند و با ازدیاد حساسیت برنشی ارتباط دارند²⁴¹ ادیپونکتین برعکس حالت محافظتی برای آسم دارد²⁴². اختلال در تنظیم متابولیک نقش مهمی در بسیاری از عوارض چاقی، از جمله آسم ایفا می کند²⁴³. هیپرگلیسمی و هیپرانسولینمی ممکن است از طریق آسیب اپیتلیال و تکثیر عضلات صاف راه هوایی به AHR و ریمدلینگ کمک کنند. با توجه به تاثیر سندروم متابولیک، اثر متفورمین در آسم بررسی شده و با بهبود آسم همراه بوده است²⁴⁴. بازسازی بافت چربی به عنوان پاسخی به تغییرات در مواد تغذیه ای اضافی در چاقی، به دنبال آن هیپوکسی چربی و افزایش ترشح کموکین، منجر به التهاب بافت چربی با واسطه NLRP3 می شود که در نهایت منجر به اختلال در مسیر سیگنال دهی انسولین و مقاومت به انسولین، بعنوان نتیجه اصلی می شود. NLRP3 inflammasome یک کمپلکس چند پروتئینی است که نقشی اساسی در تنظیم

سیستم ایمنی ذاتی و سیگنال‌دهی التهابی دارد. inflammasome یک آبخار مولکولی داخل سلولی است بعنوان مثال شروع آن با تحریک گیرنده های سطح سلولهای اپی تلیال مثل PAMP ها و DAMP ها توسط شناسه ها یا انتی ژنهای پاتوژنهای خارجی مثل بتا گلوکان میکرب و قارچ است. سپس PAMP یا DAMP در سلول اپی تلیال، آنزیم NLRP3 را فعال میکند که باعث تولید آنزیم پروتولیتیک کاسپاز-1 می شود که این آنزیم پردازش و آزادسازی سیتوکین های پیش التهابی $IL-1\beta$ و $IL-18$ به بیرون سلول اپی تلیال را آغاز می کند. که التهاب نوع TH1 را تولید کرده و آسم نوع نوتروفیلیک را تولید می کند²⁴⁵. پس از این مرحله چون TGF- beta نیز تولید میشود میتواند بطرف تولید ریمدلینگ نیز برود (شکل 10-1 و 2).



شکل 10-2- آبخار تولید $IL-1\beta$ و $IL-18$ با هسته NLRP3

بغیر از اثرات مهم ایمنی اکتسابی (Thelper 2) و ایمنی ذاتی در آسم چاقی باید به مکانیسم دیگر اشاره شود و آن کمبود تولید نیتریک اکساید بعلت کمبود فراهمی زیستی ارژنین در افراد چاق است²⁴⁶. نیتریک اکساید بصورت یک برنکودیلاتور طبیعی رفتار می کند و کمبود آن باعث شدت آسم و اشکال در تشخیص آسم در این افراد می شود. از طرف دیگر دی متیل ارژنین¹ در چاقی زیاد میشود که باعث مهار انزیم سنتتاز نیتریک اکساید میشود. الکترونهاي آزاد شده که در سنتز نیتریک اکساید استفاده نشده اند بطرف رادیکالهای اکسیژن رفته و در نهایت این باعث التهاب برنش میشود²⁴⁷. اپنه انسدادی خواب (OSA) که در چاقها بیشتر دیده می شود باعث افزایش آسم میشود و لذا اپنه انسدادی خواب یک ریسک فاکتور دیگر در چاقی برای پیدایش آسم است²⁴⁸ (شکل 10-3)



شکل 10-3 عوامل موثر در ایجاد آسم در افراد چاق

¹ asymmetric di-methyl arginine (ADMA)

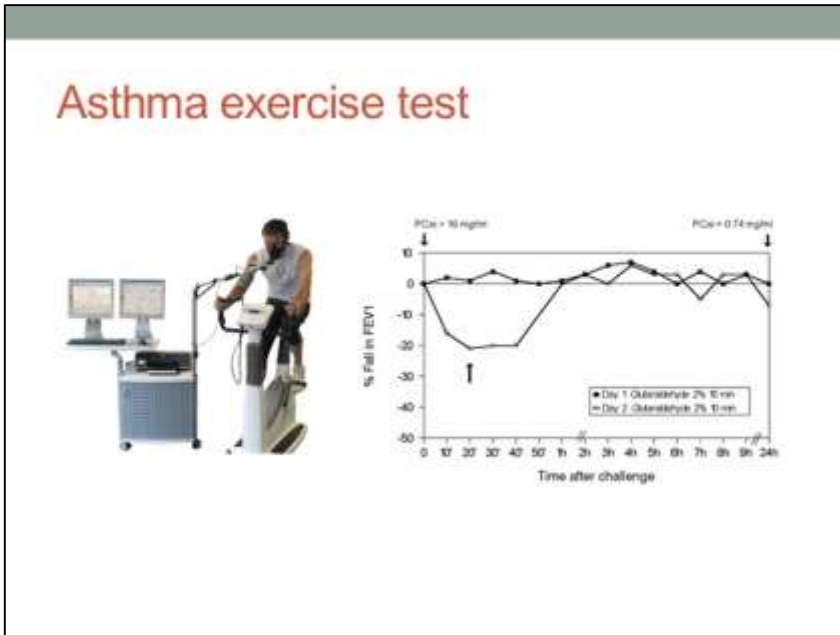
10.2 درمان آسم چاقی

کاهش وزن حداقل ۵٪ وزن با بهبود قابل توجه آسم و یافته های اسپیرومتري همراه بوده است. در این راستا جراحی های باریاتریک^۱ که کاهش وزن قابل توجهی ایجاد می کند توانسته به بهبود آسم بیشتر کمک کند²⁴⁹. مطالعاتی که در بالا توضیح داده شد فاکتورهای رژیم غذایی را به عنوان اثرات مستقیم بالقوه بر راه های هوایی نشان می دهند، اما این امکان نیز وجود دارد که رژیم غذایی از طریق تأثیر بر میکروبیوم روده، تأثیرات غیرمستقیم بر راه های داشته باشد²⁵⁰. کلونیزاسیون باکتریایی روده نقش کلیدی در تخمیر فیبر غذایی و تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFA) دارد. رژیم های چاق زا معمولاً دارای چربی زیاد و فیبر محلول کم هستند. فیبر کم با تغییرات در میکروبیوم روده و کاهش SCFA مثل استات و بوتیرات در روده و گردش خون همراه است. باکتری Bacteroidetes یکی از تولیدکنندگان اصلی SCFA- در روده هستند. در چاقی با رژیم غذایی کم فیبر SCFA بخصوص نوع SCFA propionate کاهش می یابد و به این ترتیب یکی از میانجی های مهم سرکوب کننده آسم که توسط باکتری های روده تولید و جذب خون می شود کم می شود²³⁵.

فعلاً بهترین درمان آسم چاقی کاهش وزن به هر روش رژیم غذایی یا جراحی است و کورتیکو استروئید ها در این نوع آسم زیاد تأثیر ندارند²⁵¹. مثلاً فورموترول/بودزونید استنشاقی در مقایسه با همتایان با وزن طبیعی بهبود عملکرد ریه و کاهش مراجعات اورژانس/ بستری شدن در بیمارستان برای کودکان دارای اضافه وزن/چاق کمتر موثر بود. ولی اثرات مثبت بالقوه کاهش وزن نشان داده شده است، در گروهی متشکل از 12 فرد مبتلا به آسم شدیداً چاق، جراحی چاقی و کاهش BMI از 51.2 به 34.4 منجر به بهبود عملکرد ریه، بهبود عملکرد در تست متاکولین و کاهش علائم آسم گزارش شده توسط خود بیماران شد²⁵².

^۱ Bariatric surgery

11. آسم ناشی از ورزش یا برنکواسپاسم ناشی از ورزش



آسم ورزش عبارت است از انقباض برونش و برنکواسپاسم ناشی از ورزش که در طی ورزش و فعالیت سنگین بدنی رخ می دهد و شامل باریک شدن راه هوایی است. آسم ورزش در 40٪ تا 90٪ افراد مبتلا به آسم و تا 20٪ از افراد بدون آسم رخ می دهد²⁵³.

ایجاد آسم ورزش بستگی به نوع ورزش دارد. ورزش های پرخطر شامل زمان طولانی، سنگین و پشت سرهم هستند، زمان ورزش بیش از 5 تا 8 دقیقه خیلی مهم است و ورزش در محیط های خاص با هوای سرد و خشک یا استخرهای کلردار پر خطر تر است، مثال آن ورزشهایی مانند دویدن طولانی مدت، دوچرخه سواری، اسکی، هاکی روی یخ، اسکیت روی یخ، شنا، واترپلو است. ورزش های با خطر متوسط شامل فوتبال، راگبی، بسکتبال، والیبال، بیس بال، کریکت و هاکی روی چمن است که در آن ورزشکاران به ندرت بیش از 5 تا 8 دقیقه ورزش مداوم انجام می دهند. ورزش های کم خطر برای آسم ورزش شامل مسابقات غیر طولانی در پیست دوی سرعت، تنیس، شمشیربازی، ژیمناستیک، بوکس، گلف، وزنه برداری، بدنسازی، و هنرهای رزمی است²⁵⁴.

در ورزش سنگین تهویه به 200 لیتر در دقیقه افزایش می یابد و خنک شدن راه هوایی همراه با کم آبی مخاط رخ می دهد. با کم آبی سلول ها، اسمولالیتیه افزایش میابد و اندازه سلول های اپیتلیال کوچک می شود. تصور می شود افزایش اسمولالیتیه و غلظت الکترولیت سلولی اپی تلیال باعث می شود که مایع را از لایه زیر مخاطی بداخل خود می کشد و منجر به ادم و آزاد شدن میانجی های التهابی از جمله هیستامین، لکوترین ها، سیستئین، تریپتاز، پروستاگلاندین ها و دگرانولاسیون ماست سل می شود. جریان خون برونش افزایش می یابد و رادیکالهای فعال اکسیژن با افزایش پراکسیداسیون لیپیدی تولید می شوند. اعصاب حسی اتونوم فعال می شوند و نتایج فعال سازی مستقیم و عصبی انقباض برونش، افزایش سرفه، خلط و از دست دادن عملکرد مانع فیزیکی اپیتلیوم می شود²⁵⁵.

تنفس دهانی نیز باعث ورود الرژنها و الودگی هوا به داخل ریه میشود. مطالعات افزایش تعداد سلول های اپیتلیال در نمونه های خلط و افزایش اکسید نیتریک بازدمی را نشان داده اند که نشان دهنده افزایش التهاب، آسیب و ریزش سلولهای پوششی راه هوایی در افراد مبتلا به

آسم ورزش است. تئوری افزایش اسمولالیتیه از انجا ثابت شده که با ورزش با استنشاق هوای مرطوب و گرم این برنکواسپاسم ایجاد نمی شود²⁵⁶. البته در این التهاب افزایش التهاب وابسته به T2 دیده میشود ولی فعالیت T1 سرکوب شده و این باعث رشد باکتری و ویروسها و افزایش عفونت در این بیماران میشود.

ادامه ورزش باعث پایداری التهاب اسمی و ریمدلینگ میشود، ولی توقف ورزش سنگین باعث برگشت برنشها به حالت طبیعی میشود. در نهایت ؛ مهمترین مکانیسم افزایش اسمولالیتیه مخاط بعلت افزایش تهویه خشک و سرد و کوچک شدن سلولهای پوششی و آزاد شدن میانجی های ناشی از آن است²⁵⁷.

11.1. علائم بالینی آسم ورزش

علائم انقباض برونش ناشی از ورزش می تواند شامل علائم خفیف تا متوسط سفتی قفسه سینه، خس خس سینه، سرفه و تنگی نفس باشد که در عرض 15 دقیقه پس از 5 تا 8 دقیقه تمرین هوازی با شدت بالا رخ می دهد. علائم در عرض ۳۰-۹۰ دقیقه خوب می شود و ۱/۵ تا ۳ ساعت دوره مقاومت (refractory) ایجاد می شود بطوری که ورزش سنگین برنکواسپاسم تولید نمی کند. علت احتمالی افزایش PGE2 بعنوان یک برنکودیلاتور طبیعی است. ریسک فاکتور ها عبارتند از سابقه آتوپی، تدخین سیگار، چاقی، ورزش در محل سرد یا الوده، نوشابه های شیرین و جنس زن است.

11-2 تشخیص

اسپیرومتری عادی قدم اول تشخیصی است. سپس تست ورزش مفید است. انجمن ریه امریکا تست چالش ورزش را در یک محیط خشک کنترل شده توصیه می کند. پارامترهای تست ورزش که توسط ATS مشخص شده است شامل توصیه هایی در مورد سطح تهویه، ضربان قلب، زمان در حداکثر ظرفیت، و $VO_2 \max$ است. داروهایی باید قبل از آزمایش قطع شود از جمله بتا بلوکر و کافئین است. بیمار باید قبل از انجام تست ورزش از ورزش خودداری کند. اندازه گیری های سریال اسپیرومتری، به ویژه FEV1، در طول تمرین در 5، 10، 15 و 30 دقیقه ثبت می شود. FEV1 تکرارپذیری خوبی دارد و توسط ATS برای

تشخیص اسم ورزش توصیه می شود. کاهش FEV1 بیشتر یا مساوی 10% برای EIB تشخیصی است، خفیف در 10% تا کمتر از 25%، متوسط در 25% تا کمتر از 50% و شدید در 50% یا بیشتر²⁵⁴.

آزمایش غیرمستقیم جایگزین های تست ورزش شامل هیپرپنه داوطلبانه اکاپنیک یا هیپرونتیلیسیون هوای خشک، و آزمایش تحریک راه های هوایی، از جمله مانیترول 4.5 درصد، نمکی هیپراسمولار یا پودر خشک مانیترول است که باعث کم آبی اپیتلیوم تنفسی و القای اسم ورزش می شود. آزمایش FeNO نیز برای تشخیص اسم ورزش مورد استفاده قرار گرفته است²⁵⁸.

11.2. تشخیص افتراقی

انسداد بینی از انواع التهابی و مکانیکال، انسداد واکنشی حنجره حین ورزش، بیماریهای قلبی و رفلاکس معده به مری تشخیص افتراقی های مهم و گاهی همراه هستند.

11.3. درمان اسم ورزش

درمان های غیردارویی بر مبنای علت اصلی آسم ورزش عبارتند از تمرینات گرم کردن، محافظت از راه هوایی در برابر هوای سرد، خشک، آلاینده ها و آلرژن ها با ماسک. از جمله سایر درمان های غیر دارویی استفاده از تقویت کننده های عضلات تنفسی، دستگاه های تهویه غیر تهاجمی (CPAP- BPAP) و آرامش تنفسی مثل یوگا میتوان نام برد. رژیم غذایی کم نمک، امگا ۳ و کافئین قبل از ورزش مفید است.

درمان های دارویی با هدف فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک درگیر در انقباض برونش عبارتند از بتا آگونیست های سریع الاثر، کورتیکواستروئیدهای استنشاقی، آنتاگونیست های گیرنده لکوترین و داروهای تثبیت کننده ماست سل.

سالبوتامول بعنوان درمان سریع نیم ساعت قبل از ورزش استفاده می شود و بهتر است زیاد استفاده نشود زیرا تحمل ایجاد میکند. در صورت تکرار با فاصله کوتاه از کورتیکواستروئیدهای استنشاقی، آنتاگونیست های گیرنده لکوترین و داروهای تثبیت کننده

ماست سل بعنوان در مان کنترل کننده استفاده میشود. این داروها برای تاثیر ۲ هفته زمان لازم دارند. این داروها بسیار موثر و بدون عوارض جانبی هستند. در مورد ایپراتروپیوم اطلاعات کافی نیست. این داروها احتیاج به تست دوپینگ ندارند فقط کورتیکواستروئید سیستمیک و تربوتالین ممنوع است.

مطالعه بیشتر

Bonini M, Silvers W. Exercise-Induced Bronchoconstriction: Background, Prevalence, and Sport Considerations. Immunol Allergy Clin North Am. 2018 May;38(2):205-214.

12. مایت خانگی (Host dust mite) و آسم



12.1. شناخت مایت

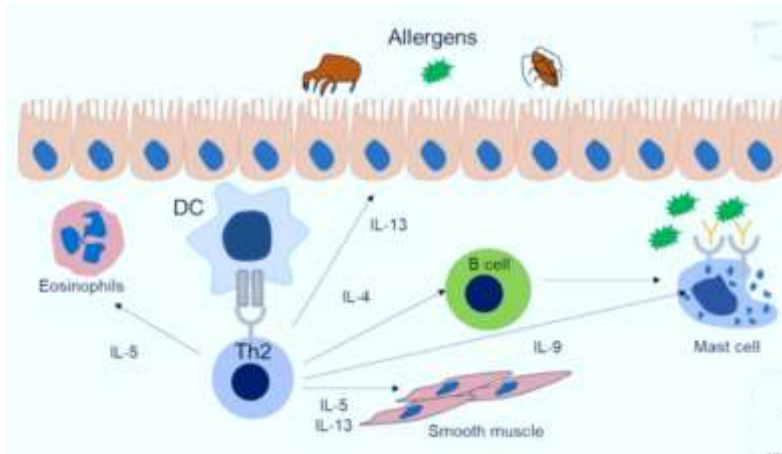
مایت یا *Dermatophagoides* ها از خانواده عنکبوتیان با 30 نوع مختلف در گرد و غبار، تشک، بالش و ملحفه یافت می شوند و از پوسته های پوست انسان تغذیه میکنند. مایت آنقدر کوچک است که برای عکس گرفتن از آن از میکروسکپ استفاده میشود چرخه زندگی مایت ها از تخم تا بزرگسال 3 تا 4 هفته طول می کشد و کل عمر آنها تقریباً 2 ماه می شود. مایت یکی از علل شناخته شده ایجاد آسم بخصوص در مناطق گرم²⁵⁹ است، مثلاً (*Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) و

Dermatophagoides farinae (Der f) شایعترین علت حساسیت داخل خانه هستند (، که انسان به β -glucan, lipopolysaccharide (LPS) و chitin داخل پوسته مایت مرده و مدفوع آن حساسیت دارد. این مواد گرچه سایز بزرگتر از 20 میکرون دارند ولی 20% آنها به برنشهای پایینی میرسد که برای حساسیت کافی است²⁶⁰. آسم ناشی از مایت مزمن بوده و بصورت عود حاد در موقع برخورد با آلرژن نیست²⁶¹. در یک مطالعه بر روی 1006 خراش پوستی در شهر مشهد حساسیت به *D. farinae* در 71% و حساسیت به *D. pteronyssinus* در 52% موارد دیده شد³⁰³

12.2 پاتوفیزیولوژی آسم در مایت

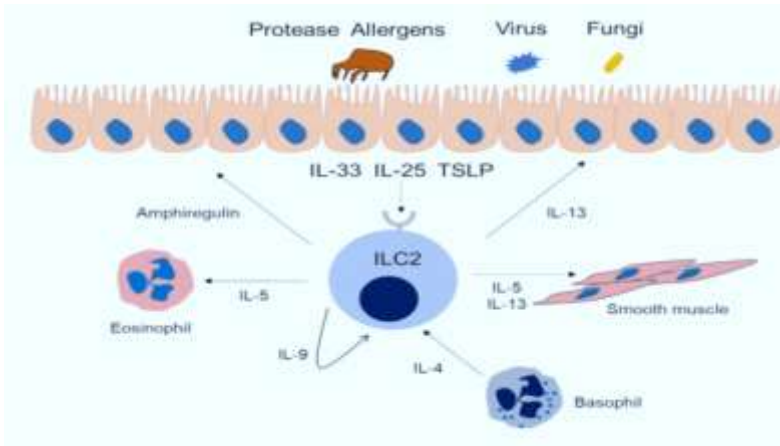
بطور کلی مایت به دو صورت باعث آسم میشود. اول بصورت یک منبع آلرژن در داخل محل زندگی انسان و دوم پوسته مایت دارای پروتئازهای سیستمی است که با صدمه سلولهای اپی تلیال و آزاد شدن TSLP، IL-25 و IL-33 میشود. این میانچی ها سلولهای لمفوسیت ILC-2 را فعال میکند که باعث تولید IL-13، IL-9، IL-5 و amphiregulin و بدنبال آن ایجاد یک آسم ائوزینوفیلیک میشود²⁶². IL-9 از بازوفیل ترشح شده و عمر ILC2 را زیاد میکند لذا باعث مقاومت آسم میشود.

بر روی سلولهای پوششی یگ گیرنده TLR-4 = Toll Like receptor وجود دارد که قادر به دریافت آنتی ژنهای مایت است و آنرا به سلول دندریتیک تحویل می دهد (شکل مایت 12-1).



شکل 12-1- فرایند تولید الرژی با مایت را نشان می دهد

همانطور که گفته شد پروتئازهای سیستمی در مایتهای Der p 1 و Der f 1 اتصالات سخت سلولهای پوششی را با پروتئولیز اکلودین و کلودین ها از بین میبرد و باعث نشت سد پوششی میشود. اتصالات محکم به سرعت ترمیم می شوند زیرا سنتز اکلودین به سرعت پس از شروع شکاف اتصال محکم شروع میشود. با نشت سد پوششی سلولهای دندریتیک فعال شده و چرخه T helper 2 شروع میشود. همانطور که در شکل مایت 2 دیده میشود، این پروتئازها همچنین باعث تخریب سلولهای اپی تلیال میشوند و این باعث آزاد شدن IL-33 از هسته سلولهای پوششی به همراه افزایش TSLP و IL-25 شده و سپس فعالیت ILC2 میشود (شکل 12-2). بعد از این مرحله سلولهای انوزینوفیل، بازوفیل و عضلات صاف جدار برنش تحریک و فعال میشوند.



شکل 12-2- فرایند غیر آلرژیک تولید آسم توسط مایت از طریق ILC2

پیشگیری در درمان آسم ناشی از مایت خیلی مهم است و هر سه نوع پیشگیری آسم که در صفحه 10 گفته شد در مایت کاربرد دارد، یعنی پیشگیری در قبل از زایمان باعث کاهش پیدایش آسم و بعد از پیدایش آسم باعث حمله ها و شدت آسم میشود²⁶³.

12.3 جلوگیری از برخورد با مایت:

در تمام بیماران آسمی که حساسیت به مایت با روشهای تست پوستی و IgE اختصاصی (RAST) ثابت شده است پیشگیری از برخورد با مایت توصیه میشود.

جدول 12-1- روشهای جلوگیری از برخورد با مایت

محل	توصیه
اطاق خواب	الف تشک را با پارچه پلاستیکی یا بافت متراکم بپوشانید. بالش ها و روکش ها را با پارچه های بافت متراکم بپوشانید. پد تشک، ملحفه و همه پتوها باید برای شستن هر 1 تا 2 هفته مناسب باشند
	ب در صورت امکان فرش را بردارید. اثاثیه یا لوازم داخلی، پرده، لباس و غیره را کاهش دهید یا پوشش چرمی داشته باشد.
	ج دستگاه تصفیه هوا با فیلتر HEPA که بر روی سطح صیقلی باشد
ساختمان	الف رطوبت را به کمتر از 45% کاهش دهید
	ب در موقع هوای بیرون کم رطوبی درو پنجره باز شود
	ج اطاق در طبقه دوم بهتر است
	د از کف های بتنی به جز در زیرزمین خودداری کنید و از فرش های کامل پوشش داده شده بر کف خودداری کنید
خارج از اطاق خواب	الف فرشها نباید تمام سطح را بپوشاند و مرتب تکانده شود و جلوی آفتاب بیافتد
	ب فرشها هفته ای دو بار جارو برقی شود با فیلتر HEPA
	ج تا حد امکان از روکش مبلمان خودداری کنید و برای سهولت در نظافت، شلوعی در وسایل منزل را کاهش دهید

پیشگیری اولیه با توجه به وفور مایت در دنیا امکان پذیر نیست ولی پیشگیری ثالثیه بسیار عملی تر است. با توجه به سیر مزمن اسم ناشی از مایت، جلوگیری از برخورد با مایت در این افراد موقعی جواب می دهد که برخورد برای چند ماه قطع شود²⁶⁴.

مایت در همه جاهای سربسته وجود دارد ولی در اطاق خواب بیشترین است. جلوگیری از برخورد شامل موارد زیر است: 1- پوشش بالش ها و تشک ها، 2) کنترل رطوبت، 3) تصفیه هوای اتاق، 4- فرش ها، و 5- جاروبرقی (جدول 1-12)

ملحفه و روبالشتی: پوشش بالش، رو تختی و لحاف با لایه نازکی از پلاستیک یا بافت ریز پارچه و سپس روکش با پارچه بهترین روش مبارزه با مایت در رختخواب است البته ملحفه باید مقاومت در برابر شستشو با آب گرم را داشته و بهترین روش از بین رفتن مایت زنده در رختخواب استفاده از خشک کن است²⁶⁵.

پایین آوردن رطوبت: رطوبت کمتر از 45% برای کنترل مایت خیلی مفید است، لذا در محیطهای خشک مثل ایران که فکر میکنند آب و هوای خشک دارد، استفاده از کولر های تبخیری در تابستان و بخور آب در زمستان باعث افزایش رشد مایت میشود²⁶⁶.

تصفیه هوا: دستگاههای الکترواستاتیک اولین دستگاههای تصفیه هوا بوده ساخته شدند ولی این دستگاهها تولید ازن میکند و مواد چسبناکی تولید می کند که به دیوار میچسبند. دستگاههای دارای فیلتر HEPA بسیار بهتر هستند که 99.7% از ذرات معلق هوا را تا 0.1 میکرون را پاک میکنند ولی ذرات ریز سیگار را تصفیه نمیکند²⁶⁷، تاکید میشود این دستگاهها باید در سطح بدون فرش قرار گیرند.

پراکنده شدن مایت در هوا: توصیه می شود ملحفه، فرش و مبل ها در هوای منزل تکان داده نشوند و از جاروی دستی استفاده نشود، زیرا مایت و فراورده های آنرا بسیار پخش می کنند. همچنین باید در حین استفاده از جاروبرقی از ماسک N95 استفاده شود و از جاروهای حاوی فیلتر HEPA استفاده شود و بعد از جاروبرقی 20 دقیقه از منزل خارج شوند²⁶⁸.

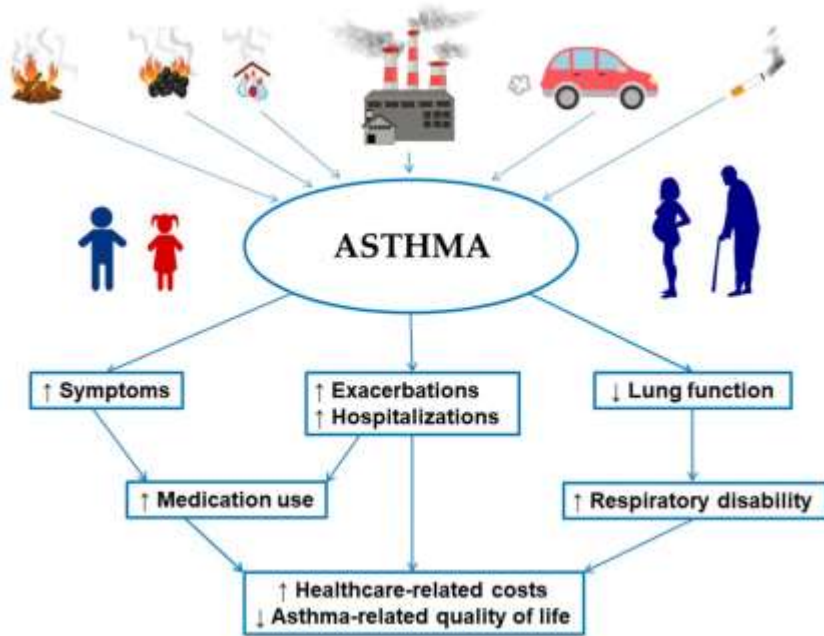
جارو برقی: جارو برقی وسیله خوبی برای پاک کردن فرش بدون بلند کردن آن است. البته مایت زنده جارو نمی شود زیرا میتواند خود را الیاف فرش بچسباند²⁶⁹، برای رفع این مورد بعضی جارو برقی ها بخار شور (Steam cleaning) را به جارو برقی اضافه کرده اند. البته بدلیل اینکه بخار شور با نفوذ عمیق باعث انتشار رنگ فرش به سطح زیرین میشود، این دستگاهها برای نفوذ عمقی طراحی نشده اند، لذا مایت عمقی را نمی توانند از بین ببرند²⁷⁰.

در نهایت آموزش این کارها بعهدہ پزشک خانواده است و مشکلی که داریم بررسی کیفیت انجام این کارها توسط خانواده ها است.

مطالعه بیشتر

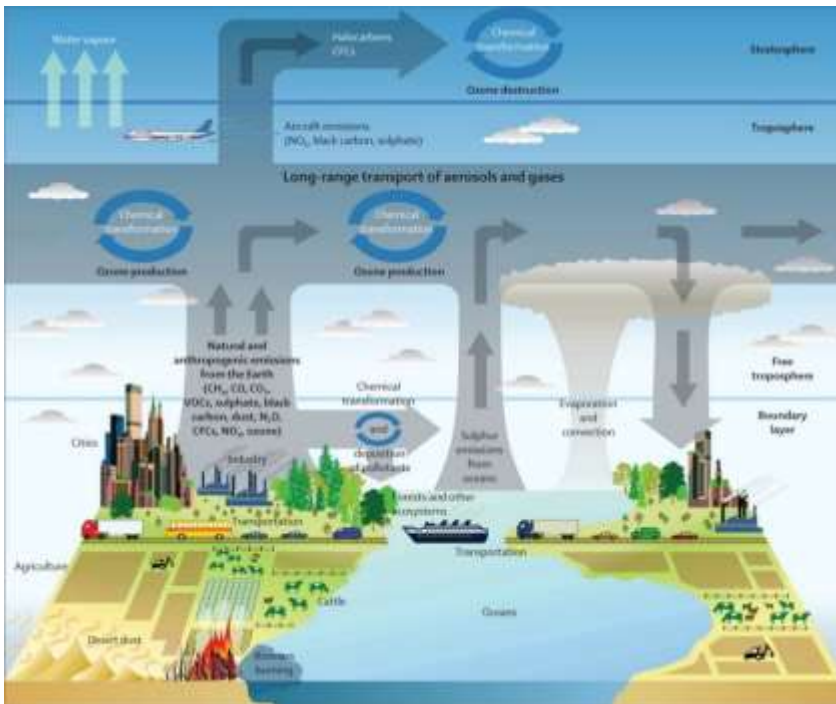
Wilson JM, Platts-Mills TAE. Home Environmental Interventions for House Dust Mite. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Jan-Feb;6(1):1-7. doi: 10.1016/j.jaip.2017.10.003. PMID: 29310755; PMCID: PMC6474366.

13. آلودگی هوا و آسم



آسم و گونه های آن

در یک مرور کلی برای کاهش هزینه های گرمایش و سرمایش، خانه های مدرن، با تهویه ضعیف ساخته می شوند که در نهایت می تواند منجر به بدتر شدن کیفیت هوا شود. در چنین شرایطی، انواع آلاینده های بیوفیزیکی (گرد و غبار، خاک، پرز (از ملحفه های تخت)، گرده، پوست انسان و شوره حیوانات) می توانند در داخل خانه به دام افتاده و انباشته شوند. به همین ترتیب، فهرستی از آلاینده های شیمیایی وجود دارد که در محیط بیرون به وفور یافت می شوند (مانند ترکیبات آلی فرار (VOCs)، دی اکسید نیتروژن (NO_2)، دی اکسید گوگرد (SO_2)، ازن و ذرات معلق)، در حالی که به طور همزمان تأثیر قابل توجهی بر کیفیت هوای داخل خانه دارند²⁷¹. این مواد میتوانند از منابع متحرک مثل خودروها، کشتی ها و هواپیما ها یا از منابع ثابت باشند مثل نیروگاهها، کارخانه ها، اجاق ها، بخاری ها، محل دفع زباله، کشاورزی، آتشفشان ها و آتش سوزی جنگل ها ساطع شوند²⁷². (شکل و جدول 1-13)



شکل 1-13- خلاصه ای از مراکز انتشار آلودگی هوای بیرون از منزل

آسم و گونه های آن

جدول 13-1- مواد آلاینده هوا- موارد مهم و تاثیر آنها بر آسم

مواد آلاینده در فضاهای باز					
نام ماده	نحوه تولید	میزان مجاز	میزان ایجاد حساسیت	میزان سمی	اثر بر ریه
ازن PPM	ترکیب NO با هیدروکربنها در آگزوز	<0.2	0.2-0.8	>100	صدمه به سد پوششی
NO2 PPM	سوخت مواد نفتی	0.1	0.2-0.8	>10	صدمه به سد پوششی
SO2 PPM	سوخت نفتی یا ذغال سنگ حاوی گوگرد	1	1-5	10	تحریک با آتروسل اسید سولفوریک آسم واسکولیت
مواد آلی فرار mg m^{-3}	اسپری شدن کارخانه ها یا داخل منازل	2	20-50	98	آسم انوزینوفیلیک
ذرات معلق $\mu\text{g m}^{-3}$	موتورها	10	200	400	آسم انوزینوفیلیک

13.1 آلودگی هوای باز

13.1.1 ازن

آزن از منشا ترکیب NO₂ و هیدروکربنهای نسوخته که از آگزوز خودروها خارج میشود ساخته میشود. ازن پس از استنشاق در حدود نیمی از آن توسط بینی جذب شده و نیمی از آن به برنشها میرسد و جذب میشود. سپس ازن باعث صدمه سلولهای پوششی و اختلال سد سلولهای اپی تلایال میشود و به مواد آلرژیک و سموم معلق در هوا اجازه نفوذ میدهد. بعد از این مرحله میانجی های IL-1, -6, -8, tumour necrosis factor باعث کشیده شدن سلولهای التهابی به محل و ایجاد سرفه، تنگی نفس و خس خس میشوند²⁷³. مقادیری که این کار را میکنند در عرض 1-3 ساعت فعالیت از 0.08 PPM شروع میشود که افراد حساس را تحریک میکند، سپس در حدود 0.11-0.18 PPM باعث سرفه، تنگی نفس و کاهش ظرفیتهای ریه میشود و با 0.4 PPM باعث تولید علائم در افراد غیر حساس میتواند بشود²⁷⁴. در یک مطالعه دیده شده است مقادیر بیشتر از 100 ppm بعد از 24 ساعت تولید IL-8, GM-CSF, RANTES, and sICAM-1 را بطور معنی داری زیاد کرده است²⁷⁵. به این ترتیب می بینید در این فرایند IL-8 تولید شده که میتواند هم آسم نوتروفیلیک و هم COPD تولید کند. در کسانی که با ازن در معرض قرار گرفته اند مشاهده شده است با دوزهای کمتر از مقدار قبلی خودشان دچار تحریک آسمی میشوند مثلاً در تست تحریکی مقدار کمتری از PD20 (افت 20% در FEV1) دیده میشود²⁷⁶. علت این مساله صدمه سلولهای پوششی و اجازه به عبور فراوان تر مواد محرک از سد پوششی برنشها است.

13.1.2 دی اکسید نیتروژن NO₂

در مورد NO₂ هم منبع خارجی مثل موتورهای درون سوز و هم منبع داخلی مثل بخاری و اجاق آشپزخانه می تواند داشته باشد و مانند ازن برخورد با آن ازدیاد حساسیت را بیشتر میکند²⁷⁷. التهابی که NO₂ ایجاد میکند از نوع نوتروفیلیک است. در مورد NO₂ نیز علائم وابسته به مقدار است یعنی با مقدار 0.1 تا 0.6 PPM فقط افزایش حساسیت دیده میشود، ولی اگر به مقدار 10 PPM برسد تولید صدمه آلوئولی با افزایش آلبومین، LDH و heat

آسم و گونه های آن

shock protein (Hsp70s) در برنکوآلئونولار لاواژ میکند²⁷⁸. در مطالعه دیگری نیز NO₂ با مقدار 5 PPM بمدت یکساعت باعث کاهش SPO₂ شد²⁷⁹، گرچه در یک مطالعه در آسپیزخانه خانه های ایتالیایی افزایش تا 33 PPb دیده شد²⁸⁰.

جدول 13-2- تاثیر التهابی گاز های الاینده هوا بر ریه (*= بدون گزارش)

SO ₂	NO ₂	PM	Ozone	Asthma end point
++	0	+	++	اسپیرمتری
+/-	+	*	++	ازدیاد حساسیت برنشی
*	+	++	++	مراجعات اورژانس
*	+	+	+	علائم آسم
+/-	+/-	*	++	التهاب
*	+	*	+/-	پاسخ به آلرژن
*	+	*	+	افزایش ایمنی

13.1.3 منو اکسید کربن

مهمترین منبع منو اکسید کربن اجاق، بخاری، گاراژ وصل به خانه و تدخین سیگار است. در این موارد منو اکسید کربن در فضای خانه بین 0.5-3.5 PPM قرار میگیرد، ولی مقدار تا 200 PPM در آتش روباز در منزل دیده شده است²⁸¹. تا کنون ثابت نشده است این گاز در تشدید آسم تاثیر داشته باشد.

13.1.4 دی اکسید گوگرد SO₂

SO₂ از سوخت ذغال سنگ و مواد نفتی حاوی گوگرد در موتورهای بزرگ تولید میشود. در مقدارهای 0.2-0.6 PPM میتواند با اثر محرک آسم را بدتر کند. برخلاف ازن در اینجا ایجاد تغییر سریع اتفاق می افتد. مکانیسم اثر SO₂ تحریک (Trigger) بوسیله آئروسول های اسیدی (acid aerosol (H₂SO₄)) است، یعنی مثل ازن با تخریب سد پوششی نیست که زمینه ورود سایر آلرژنها و سپس تحریک آسم را فراهم کند. در افراد آسماتیک با مقدار 0.25 PPM میتواند برنکواسپاسم بدهد، در حالی که در انسان نرمال در مقادیر بالای 5 PPM ایجاد میشود²⁸². استنشاق SO₂ میتواند باعث آزاد شدن TNF- α و سپس آسم نوتروفیلیک میشود.

13.1.5 ذرات معلق (PM) Particulate materials

ذرات معلق مخلوطی از خاک، خاکستر، دود و آئروسول مایعات است. ذرات معلق به دو دسته با اندازه 25 میکرون و 10 میکرون تقسیم میشوند (PM₁₀-PM₂₅)، که نوع PM₂₅ معمولاً در راههای هوایی فوقانی رسوب کرده و اثر خود را اعمال میکند و نوع PM₁₀ به راههای هوایی تحتانی راه پیدا میکند. منشا از موتورهای بزرگ دیزل، نیروگاهها، فعالیتهای کارخانجات و کشاورزی است. این مواد باعث تحریک آسم و برنشیت میشود و قادر به تضعیف ایمنی ریه است²⁸³. هر چقدر در این ذرات فلزات کروم، کبالت، مس، منگنز، نیکل، تیتانیوم، وانادیم، روی بیشتر باشد صدمه سلولهای پوششی و تحریک آسم بیشتر است²⁸⁴. در مورد دود دیزل بعلاوه کربوهیدراتهای نسوخته آسم ایجاد شده از نوع ائوزینوفیلیک است. از طرف دیگر این مواد چون آلرژنها را به خود میچسبانند، میتوانند بعنوان یک منبع ذخیره برای آزاد سازی آلرژنها در سطح برنش عمل کنند²⁸⁵.

13.1.6 Volatile organic compounds (VOCs) مواد آلی فرار

مواد آلی فرار طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی به مایعات آلی گفته میشود که نقطه جوش بین 50-250 درجه سانتی گراد داشته باشد بغیر از حشره کشها. انواع مختلف شیمیایی دارد مثل اسانس آلی ترینها (Terpenes)، آلکانها (Alkanes)، لیمونن

(limonene)، بنزن (benzene)، تولوئن (toluene)، مواد آلی بودار (Aromatic) و فرمالدئید (formaldehyde). تولید مواد آلی فرار در جریان استفاده از شوینده ها، سموم نباتی، دود سیگار، رنگ، خوشبو کننده هوا و کارخانه های مختلف تولید میشود. یکی از موارد شایع آن استفاده از اسپری های تمیز کننده خانگی است که تا 50% حملات آسم را بطور وابسته به دوز زیاد میکند (نسبت شانس 1.6)²⁸⁶. در این نوع نیز تحریک Thelper 2 و آسم ائوزینوفیلیک اتفاق می افتد²⁸⁷.

فرمالدئید بیشترین تحریکی که ایجاد میکند در راه های تنفسی فوقانی است و باعث تحریک یا پیدایش آسم نمی شود²⁸⁸ سازمان بهداشت جهانی مقدار 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ در 30 دقیقه را حداکثر مقدار مجاز فرمالدئید دانسته است. در منزل مقدار غلظت فرمالدئید زیاد بالا نمی رود و مثلا در شهر کبک مقدار 10-90 را ثبت کردند²⁸⁹. منشا آن در منزل عمدتا وسایل شوینده و کمد و دکوراسیون جدید است.

13.1.7 آلودگی فضاهای بسته

13.1.8 حیوانات خانگی

حیوانات خانگی دارای پشم یا خز ایجاد حساسیت در 10% عموم مردم و 20-30% افراد آسماتیک میکند²⁹⁰. فراورده هایی که برای انسان حساسیت زا هستند عبارتند: پوسته یا شوره های حیوان، یا ادرار و بزاق حیوان. در مورد موی حیوانات حساسیت چندانی دیده نشده است ولی مو میتواند حامل گرده و قارچهای حساسیت زا باشد²⁹¹.

حیوانات خانگی که روی آن کار شده است عبارتند از سگ، گربه، پرنده، همستر، خرگوش، موش، زربیل (نوعی موش)، موش صحرائی و خوکچه هندی.

13.1.9 سگ و گربه

گربه دو برابر سگ حساسیت زا است و گربه بیشتر آسم میدهد و سگ بیشتر الرژی سر و گردن میدهد²⁹². شیوع حساسیت به گربه در شهر مشهد در یک مطالعه تست خراش پوستی بر روی هزار نفر 1.6% بوده است، ولی بنظر میرسد در حال رشد باشد²⁹³ آلرژن مهم گربه

Can Fel d 1 اندازه کمتر از 5 میکرون دارد و شدیداً حساسیت زا است و آلرژن مهم سگ ARBES f 1 اندازه بیشتر از 5 میکرون دارد، لذا راه های هوایی تحتانی را تحریک نمی کند. و همکاران نشان دادند²⁹⁴ آلرژنهای سگ و گربه در تمام منازل وجود دارد حتی اگر حیوان خانگی هیچوقت نداشته اند (انتقال توسط لباس)، ولی اگر در منازل با حیوان خانگی میزان آن 70 تا 200 $\mu\text{g/g}$ باشد در منازل بدون حیوان 4 $\mu\text{g/g}$ است ولی همین مقدار برای تحریک آسم کافی است. یکسری تحقیقات عقیده دارند داشتن حیوان خانگی باعث مهار آسم شده است و در یک تحقیق ابراز کرده اند که در کسانی که در منزل گربه و سگ داشته اند آسم کمتر بوده است²⁹⁵، البته این حالت در برخورد در سال اول زندگی است و بعد دیگر محافظت کننده نیست²⁹⁶. در مورد سگ و گربه یکی از علل ایجاد آسم، اندوتوکسین ناشی از این حیوانات است²⁹⁷.

من نمی دانم موش خانگی، گوسفند و احشام را نیز میتوان در زمره این حیوانات قرار داد یا نه. ولی به تجربه بیماری آسم را در چوپانان و کارگران مرغدارها دیده اید. در یک مطالعه در روستائیان ایران ما نشان دادیم آسم بیشتر در چوپانان بطور معنی داری بیشتر از سایر روستائیان است²⁹⁸.

برای مقابله با حساسیت به حیوانات خانگی شستشو می تواند به طور قابل توجهی Can f 1 را کاهش دهد (84٪ کاهش: از 73 mg/g به 12 mg/g)؛ و از نمونه های شوره (86٪ کاهش: از 347 mg/g به 50 mg/g) کاهش دهد.²⁹⁹ استفاده از دستگاههای تصفیه هوا نیز بطور قابل توجهی مقدار مواد حساسیت زا را کاهش می دهد³⁰⁰.

13.1.9 کپک و قارچ

شاید تاکنون لفظ طوفان آسم را شنیده باشید (thunderstorm asthma). در این زمان حمله آسم شدید آنقدر زیاد میشود که اورژانسهای ریه اشباع میشوند. شایعترین علت در اینموارد گرده افشانی است و از بین گرده ها گرده قارچهای خارج منزل یعنی آلترناریا و کلادوسپوریوم شایعترین هستند³⁰¹. آلترناریا از کپک های معروف خارج و داخل منازل است که باعث آسم میشود و بعلت حضور دائمی در منزل جزو علل آسم غیر فصلی است. کپک

نسبت به مایت و سوسک خانگی کمتر تولید حساسیت می کند. علت حساسیت بنخاطر سمهای مایکوتوکسین و گلوکان است که قادر به اتصال به سلولهای پوششی است³⁰². در منازل قدیمی مقدار کپک به یک میلیون کلونی به ازای هر گرم میرسد. در یک مطالعه بر روی تست خراش پوستی 1246 بیمار در شهر مشهد حساسیت به آلترناریا در 18.8%، کاندیدا در 3%، به قارچ اسپرژیلوس در 14.6% و به قارچ کلادوسپوریوم در هیچ مورد دیده شد³⁰³. ولی در یک مطالعه دیگر بر روی 1006 بیمار حساسیت به کلادوسپوریوم در 2% و قارچ پنی سیلیوم در 5% موارد دیده شد³⁰⁵.

13.1.10 موش و سوسک خانگی

موش و ادرار آن از جمله موارد حساسیت زا در منازل محسوب می شوند. در یک مطالعه در 82% منازل در امریکا مواد آلرژن موش دیده شده است و غلظت $1.6/6 \mu\text{g/g}$ را ثبت کردند³⁰⁴. حساسیت به موش و Rat در بسیاری از مطالعات گزارش شده است و محل برخورد در فضاهای بسته در منزل و مدرسه دیده شده است. در شهر مشهد تست خراش پوستی مثبت به سوسک در در 3% فقط دیده شد³⁰³، ولی در مطالعه مشابه دیگری در 25% افراد آتوپیک حساسیت به سوسک دیده شد³⁰⁵. در اغلب این مقالات ارتباط زیادی بین حساسیت به جونندگان و آسم دیده شده است³⁰⁶. روشهای مبارزه با جونندگان پاک کردن منزل از مواد غذایی برای آنها و انسداد راه های ورود و حتی استفاده از تله و سم است³⁰⁷.

سوسک خانگی نیز با آسم ارتباط دارد و در بالای 87% خانه ها آلرژنهای آن کشف شده است و در یک مطالعه شانس آسم را در افراد ساکن خانه 1.7 برابر بیشتر میکند³⁰⁸. مقدار بالای 1 U/g (واحد آلرژن بر گرم خاک محل) میتواند علائم آسم را بیشتر کند این در حالی است که 15% آشپزخانه های امریکا مقدار بالای 2 U/g دیده شده است.

13.1.11 زیست توده (biomass) و ذغال سنگ

سوختن زیست توده و ذغال سنگ بعنوان سوختهای فسیلی سنتی در فضاهای بسته باعث آلودگی شدیدی با ذرات معلق، CO، NO₂، SO₂ و سموم آلی میکند. برخورد با این دود ها سه بیماری کلی ایجاد میکند که عبارتند از برنکیال آنراکوفیروزیس، COPD و آسم.

برنکیال آتراکوفیروزیس و COPD باعث انسداد مزمن برنشی و علائم ریوی طولانی میشوند و در برنکیال آتراکوفیروزیس تغییر رنگ و انسداد قابل رویت برنشه³⁰⁹ و کدورت واضح در سیتی اسکن دیده میشود³¹⁰. در COPD تغییرات Low attenuation در سیتی اسکن یک نفر بدون سابقه تدخین ولی دارای سابقه برخورد با زیست توده نشاندهنده COPD ناشی از زیست توده است. در این قسمت به توضیح اثر زیست توده و ذغال سنگ در پیدایش آسم میپردازیم.

در مورد ذرات معلق PM_{2.5} استاندارد $65 \mu\text{g}/\text{m}^3$ است و در آشپزخانه با سوخت فسیلی به بالای 200 ممکن است برسد. مطالعات در این مورد بین کشور های شرقی و غربی نتایج متفاوتی نشان داده است. در کشورهای هند و نپال بین آسم و برخورد با زیست توده ارتباط معنی دار گزارش کرده است ولی در فنلاند و ایالات متحده ارتباطی بین پیدایش آسم و زیست توده دیده نشده است³¹¹. در مورد گزارشات از شرق احتمال تقلب وجود دارد مثلا در یک مقاله یک محقق در 38 هزار نفر بروز آسم را بین افرادی که زیست توده برخورد داشته اند با سوخت پاک تر مقایسه کرده است³¹²، که خیلی بعید است این مقاله حقیقی باشد.

13.1.12 اندوتوکسین باکتری ها

باکتری ها در محیط طبیعت رشد میکنند و در گزارشاتی بیشترین میزان آن در مزارع و سپس منازل روستایی و کمتر از همه در منازل شهری بوده است³¹³. اندوتوکسین باکتری ها با اثر تخریبی بر روی سد اپیتلیال باعث آسم میشود. ولی در بعضی مطالعات شیوع کمتر آسم را در افراد ساکن مزارع دیده اند و بطور نظری مطرح شده است که در مزارع عواملی باعث جلوگیری از آسم اتوپیک میشود. یکی از این مقالات عقیده دارد اثر محافظتی مربوط به اثر اندوتوکسین باکتری ها است³¹⁴. برعکس آن اثرات ایجاد آسم با کپک بعلت رطوبت ثابت شده است که 30 تا 50% شیوع آسم را بیشتر میکند³¹⁵. اکنون عقیده بر این است در صورتی که برخورد با مواد حساسیت زای طبیعی مثل باکتریها و حیوانات خانگی از اوان تولد وجود داشته باشد باعث ایجاد تحمل (tolerance) با مکانیسم ایجاد T reg میشود و در اینها مثل افرادی که از تولد در مزارع زندگی یا خوردن بادام زمینی را با مکیدن شروع میکنند

آسم کمتر است. ولی اگر برخورد با آلرژنهای بعد از چند سال از تولد شروع شود باعث تحریک T helper 2 و آلرژی و اسهال میشود³¹⁶.

13.2 درمان و پیشگیری

اساساً حفظ کیفیت هوای خوب در خانه باید جزء کلیدی مدیریت آسم باشد (جدول 3-12). محرک‌هایی مانند تنباکو یا دود چوب، عطرها، اسپری‌های آئروسول، محصولات پاک‌کننده، و دود ناشی از رنگ یا گاز پخت و پز می‌توانند بدون هشدار قبلی این علائم را تشدید کنند. برای حفظ کیفیت هوای خوب در داخل خانه، باید از سیگار کشیدن در داخل خانه خودداری کرد و از آتش چوب، محصولات معطر (مانند شمع‌های معطر) یا خوشبو کننده‌های اتاق خودداری کرد. شومینه‌ها و اجاق‌های گازی باید به طور مرتب بررسی و سرویس شوند تا از نشت گاز جلوگیری شود. استفاده از مواد شوینده و محصولات پاک‌کننده بدون بو یا غیر آئروسول نیز توصیه می‌شود. سیستم تهویه مطبوع باید کار کند، به خصوص در روزهایی که تعداد گرده‌ها (یا کپک‌ها) بالا و هشدارهای آلودگی ازن وجود دارد. علاوه بر این، فیلتر تهویه مطبوع باید به طور منظم تعویض شود. باز کردن پنجره‌ها خوب است ولی نباید شب باز شوند و باید بعد از ظهر باز شوند، زیرا تعداد گرده‌ها از ساعت 5 صبح تا 10 صبح افزایش می‌یابد.

جدول 3-13- خلاصه بهترین روشهای پیشگیری از برخورد با آلرژنهای مطرح شده در این فصل (برگرفته از مرجع³¹⁷)

1- از نوع ریز بافت 6-10 میکرون باشد	تعمیرات	رطوبت
2- شستشو با آب داغ و خشک کردن با خشک کن		
3- استفاده از سفید کننده (Bleach)		
در حد 45% و کمتر بشود		

آسم و گونه های آن

1- فیلتر HEPA داشته باشد	جارو برقی	
2- بعد از جارو 20 دقیقه محل ترک شود		
3- ماسک N95 حین جارو داشته باشد		
1- نوع با فیلتر HEPA مناسب است	تصفیه هوا	
2- نوع با پایین آوردن رطوبت بهتر است		
نوع الکترواستاتیک توصیه نمی شود از آن می دهد		
1- کم باشد	فرش	
2- شسته شود و در جلوی افتاب خشک شود		
1- پاک کردن کپک	ساختمان	
2- بستن نشت اب باران و نم		
3- تهویه مناسب		
4- خاک گلدان نم دار نباشد		
استفاده از سفید کننده در محل مرطوب	ضد عفونی	
استفاده از بخاری برای گرما و خشک کردن استفاده از کولر گازی برای کاهش رطوبت	گرم کننده	
وسایل خانه خیلی الوده دور انداخته شود	مواد الوده	
استفاده از ماسک ب N95 رای کاهش برخورد	ماسک	
1- پاک کردن منزل از مواد غذایی	جوندگان	
2- انسداد راه های ورود		
3- استفاده از تله و سم		
4- تصفیه هوا HEPA		

آسم و گونه های آن

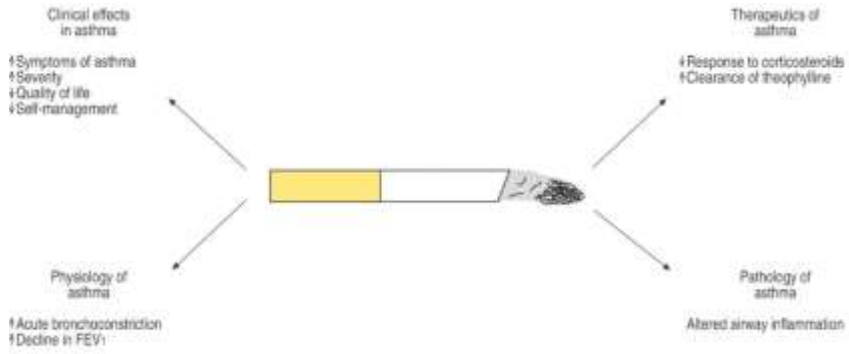
<p>1- اسناداد محل ورود مثل راه فاضلاب</p> <p>2- پاک کردن محیط از مواد غذایی بالقوه</p> <p>3- تله گذاری و سم و طعمه indoxacarb یا fipronil</p> <p>4- تصفیه هوای HEPA</p> <p>5- جارو برقی با فیلتر HEPA</p> <p>6- تعویض ملحفه</p>	<p>سوسک</p>
<p>1- خارج کردن گربه از منزل</p> <p>2- تصفیه هوا HEPA</p> <p>3- خنثی کردن آلرژن گربه خوراندن غذای حاوی انتی بادی ضد الرژن</p> <p>گربه anti Fel d 1 IgY</p> <p>4- اثر حمام مرتب گربه، شستشوی مکرر لباسها و نظفت مکرر منزل</p> <p>زیاد مشخص نشده است</p>	<p>گربه</p>
<p>1- خارج کردن گربه از منزل</p> <p>2- تصفیه هوا HEPA</p> <p>3- حمام مرتب گربه، شستشوی مکرر لباسها و نظفت مکرر منزل زیاد</p>	<p>سگ</p>
<p>1- نرفتن به بیرون در موقع افزایش گرده</p> <p>2- بستن پنجره و درب ها</p> <p>3- تصفیه هوای HEPA و کولر گازی</p> <p>4- تمیز کردن مرتب سطوح</p> <p>5- ماسک N95</p> <p>6- انتخاب گیاه با کمترین حساسیت زایی³¹⁸</p>	<p>گرده</p>

مطالعه بیشتر

1- Kim KH, Jahan SA, Kabir E. A review on human health perspective of air pollution with respect to allergies and asthma. Environ Int. 2013 Sep;59:41-52. doi: 10.1016/j.envint.2013.05.007.

2- Jie Y, Ismail NH, Jie X, Isa ZM. Do indoor environments influence asthma and asthma-related symptoms among adults in homes?: a review of the literature. J Formos Med Assoc. 2011 Sep;110(9):555-63. doi: 10.1016/j.jfma.2011.07.003.

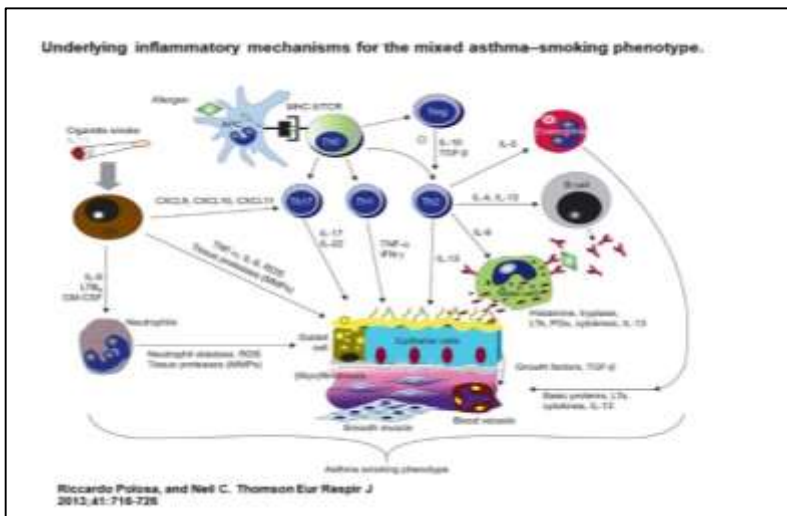
14. تدخين سيگار (Cigarette) در آسم



برخورد با دود سیگار یکی از علل مهم تشدید آسم در محل‌های داخلی است. در یک نگاه ممکن است فکر کنیم بیماران آسماتیک بدلیل ازدیاد حساسیت و تحریک پذیری زیاد اصلاً نمی‌توانند سیگار بکشند، ولی عملاً در بیماران آسمی دیده شده است فراوانی تدخین سیگار برابر با عموم مردم است³¹⁹. در یک مطالعه که بر روی آسم مقاوم کشیدیم، از 70 بیمار با آسم مقاوم و شدید، در 20% سیگاری کنونی و 12% سیگاری ترک کرده بودند³²⁰. در یک مطالعه بزرگ دیده شد در کسانی که بیشتر از 5 ساعت در روز در مواجهه با دود سیگار قرار میگیرند ویز، سرفه و کاهش FEV1 بیشتر افراد معمولی است³²¹ از بین این محلها داخل منزل بیشترین غلظت نیکوتین برای کسی که سیگار نمیکشد (Second hand smoker) در هوا را نشان داده است (با $0.61 \mu\text{g}/\text{m}^3$) و بعد با ختلاف 20 برابری در محل کار با $0.03 \mu\text{g}/\text{m}^3$ و آخر تدخین در فضای ازاد با $0.025 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ³²². مطالعات همه گیر شناسی بزرگی در این رابطه انجام شده است، در یک مطالعه 25 هزار نفری در تایوان مهمترین علت پیدایش آسم را در معرض دود سیگار قرار گرفتن و سپس سابقه آتوپی در والدین تشخیص دادند³²³. در یک مطالعه دیگر بر روی 32 هزار نفر مهمترین عامل همراه با علائم مشابه آسم برخورد با دود سیگار و دود آشپزی در فضاغای بسته بوده است³²⁴. تدخین سیگار همچنین باعث مقاومت در برابر اثرات درمانی کورتیکواستروئید های استنشاقی میشود و این مساله به میزان و نوع سیگار نیز بستگی ندارد یعنی در کسانی که سیگار لایت میکشند هم مقاومت دیده شده و افت FEV1 بیشتر از افراد غیر سیگاری در طول زمان دارند³²⁵

بغیر از این موارد که حاکی از تحریک آسم با سیگار است، بعضی از دانشمندان به نوعی از آسم بعلت سیگار اعتقاد دارند که نام آنرا "asthma smoking phenotype" می نامند. در یک مطالعه 10 ساله آینده نگر مشخص شد در افراد سیگاری شانس بروز آسم بیشتر از افراد غیر سیگاری بود³²⁶. مکانیسم اثر سیگار بر روی آسم خیلی مشابه سایر موارد آسم است، یعنی شروع آسم با فعالیت T helper 2 و تولید IgE است و در برخورد های ثانویه با فراخوانی انوزینوفیلها و تحریک ماست سلها فرایند آسم ایجاد میشود. TH1 و TH17 کمتر در این فرایند ابتدایی شرکت داشته و به روند ریمدلینگ میپردازند. در مورد تدخین

سیگار ت فرایندی که اضافه میشود تحریک ماکروفاژهای آلوئولی با دود سیگار ت است که باعث تولید IL-8 که این میانجی خود باعث به میدان کشیدن نوتروفیل ها میشود و همچنین با تولید مولکولهای پیش التهابی مثل II-6 و TNF alpha و تولید رادیکالهای آزاد و پروتازهای مثل ماتریکس متالو پروتیناز به تحریک سلولهای پوششی میپردازد. این فرایند همراه فعالیت Th17 با تولید IL-17 و IL-22 به تولید آسم نوتروفیلیک مقاوم منجر میشود (شکل 1-14).



شکل 1-14- نمایش فرایند پیچیده آسم همراه با اثرات اضافی سیگار ت (برگرفته از مرجع 128)

سیگار ت همچنین میتواند بطور مستقیم بر سلولهای پوششی اثر کرده و با تولید میانجی هایی مثل TSLP و فاکتور های رشدی مثل IL-13 و $TGF-\beta$ باعث ریمدلینگ شود. نقش نوتروفیلها را نیز در نظر داشته باشید که آنزیمهای خود مثل الاستاز، مدیاتورهای لیپیدی و رادیکالهای آزاد به فرایند مشابه ماکروفاژها دست میزنند. الاستاز های نوتروفیلی عامل مهمی در فعال کردن ژنهای تولید کننده خلط هستند و این باعث افزایش تولید خلط شده و بدنبال خود باعث انسداد بیشتر برنشی و سقوط بیشتر FEV1 میشود³²⁷. چنانچه فرد بطور ژنتیکی

در تولید انزیمهای ضد پروتئازی ضعف داشته باشد باعث شدت بیشتر این فرایند تحریری میشود³²⁸.

سلول مهم دیگر ماست سل است که در افراد سیگاری نقش زیادی در افراد سیگاری دارد³²⁹، حال باید در نظر داشته باشیم آنزیمهای ماست سل مثل تریپتاز میتواند باعث فعال شدن پیش تاز های ماتریکس متالوپروتیناز ها شده و به آتش ایجاد شده دامن بزند و لذا ماست سل و نوتروفیل اثر هم افزایی در اینجا دارند. به این دلیل در تعداد زیادی از این افراد آسم آنها از نوع انوزینوفیلیک نبوده و نوع T2 low هستند.

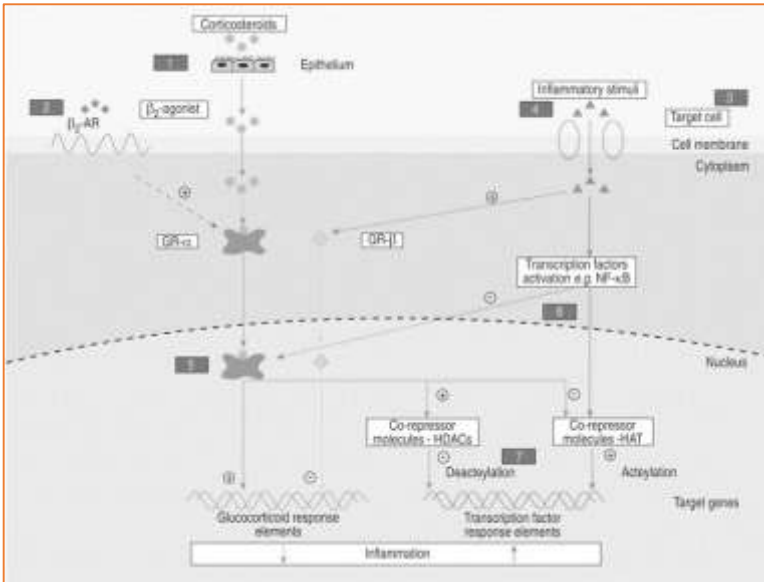
یکی از مکانیسم های مقاومت به کورتیکواستروئید ها در افراد سیگاری رادیکالهای آزاد تولید شده از نوتروفیلها اس که باعث افزایش nuclear factor- κ B و همچنین اختلال بالانس هیستون دی استیلاز- هیستون دی استیلاز ترانسفراز میشود³³⁰. (شکل 14-2)

14.1 تاثیر سیگارت بر گیرنده های سطحی

مکانیسم دیگر مقاومت به کورتیکواستروئید ها در افراد سیگاری، بهم خوردن توازن گیرنده های کورتیکواستروئید $\alpha:\beta$ است³³¹. کورتیکواستروئید ها بعد از رسیدن به سلولهای هدف (مثلا سلولهای لمفوسیت T و سلولهای پوششی) (چه از راه خون چه از راه هوا) به گیرنده های داخل سیتوپلاسمی خود (cytoplasmic glucocorticoid receptors (GRs)) میچسبند (شکل 13-2) و بعد بداخل هسته رفته و به DNA بطور مستقیم وصل میشود و بنام GR- α میشناسیم (transactivation) یا بطور غیر مستقیم با تاثیر بر ترجمه ژنهای پیشتاز میانجی های التهابی باعث اثر ضد التهابی خود میشود. GR- β که به کورتیکواستروئید وصل نمی شود و در هسته است و نمی تواند ژنهای حساس به کورتیکواستروئید را فعال کند.

شکل 14-2- مدیاتور های سطحی و تاثیر آنها بعد از تاثیر گرفتن از سیگار در سلولهای لمفوسیت و پوششی دیده میشود. 1) کورتیکواستروئید از راه هوا به سلول پوششی برونش میرسد. 2) کورتیکواستروئید و همراه با تحریک گیرنده β آدرنژیک اثر سینرژیک مثبت

دارد و با هم گیرنده $GR-\alpha$ را تحریک میکنند؛ (3) سلول های التهابی با عاملی فعال میشوند به عنوان مثال افزایش گرده یا دود سیگار. (4) سطوح سیتوکین و میانجی ها بدنبال افزایش التهاب زیاد میشوند افزایش تولید اینترلوکین ($IL-4$ ، $IL-8$ ، فاکتور نکروز تومور- α)، کاهش تولید $IL-10$ ، افزایش نیتریک اکساید. (5) GR ها، به عنوان مثال $GR-\beta$ بدنبال التهاب تحریک میشود و باعث کاهش بیان $GR-\alpha$ میشود. نمونه ای از غلبه $GR-\beta$ تاثیر $IL-8$ در نوتروفیل است که باعث مقاومت به کورتیکواستروئید میشود، نمونه دیگر دود سیگار و $IL-4$ است. (6) میانجی های التهابی به عنوان مثال $IL-4$ ، $IL-8$ با تحریک گیرنده سطحی میشود که خود در داخل سلول باعث افزایش فاکتور هسته ای- κB ($NF-\kappa B$) میشود و سپس این به هسته دستور میدهد پروتئین های التهابی بسازد. دود سیگار عامل دیگری برای افزایش $NF-\kappa B$ است. (7) $GR-\alpha$ به سیستم های سطح DNA باعث کاهش تولید پروتئینهای التهابی میشود مکانیسم آن با کاهش استیلاسیون DNA با فعالیت هیستون داستیلاز ($HDAC$) است، برعکس الف- $NF-\kappa B$ باعث افزایش استیلاسیون DNA و افزایش فعالیت این ژن ها میشود. ب- دود سیگار همچنین با تحریک نیتروزاتیو استرس نیز فعالیت هیستون دی استیلاز را کم میکند. ج- $p38$ mitogen-activated protein kinase ($MAPK$) آنزیم دیگری است که با سیگار زیاد میشود و از اثر $GR-\alpha$ برای مهار تولید ژنهای التهابی جلوگیری میکند. (برگرفته از مرجع³³²)



در اینجا باید هم پوشانی آسم و COPD یا عبارتی Athma COPD overlap را مطرح کنم زیرا در بسیاری از بیماران COPD در اسپرومتری بهبود بیشتر از 12% در FEV1 نشان می دهند. این نوع از آسم یا COPD اکنون بطور فزاینده ای در محافل علمی و بطور کاربردی در گستره بالینی مطرح میشود و شامل:

- 1- بیمارانی است که تظاهرات بالینی تیپیک آسم بصورت تنگی نفس عود کننده با افزایش ازدیاد حساسیت را دارند ولی سابقه تدخین سیگارت یا سایر انواع تنباکو را دارند،
- 2- افراد با سابقه تدخین سیگارت طولانی و دفع خلط برای بیشتر از 3 ماه از سال برای بیشتر از 2 سال پیاپی (تعریف برنشیت مزمن) ولی در معاینه ویز شدید و افزایش تحریک پذیری دارند،
- 3- افرادی با آسم تیپیک ولی در بررسی سیتی اسکن دارای علائم تصویری Low attenuation هستند،

4- افرادی با آسم تیپیک ولی در بررسی DLCO دارای DLCO پایین

هستند.

باید در نظر داشته باشیم که در افراد سیگاری مبتلا به آسم، نیتریک اکساید بازدمی کمتر از سایر افراد اسمی بالا می‌رود، که علت آن سرکوب آنزیم inducible 0 INOS (NO synthase) بوسیله سیگار یا ورود زیاد NO از سیگار است و این باعث اختلاط بیشتر آسم با COPD در استفاده از روشهای تشخیصی میشود.

2-14 درمان و پیشگیری

در بیماران سیگاری درمان قطع کامل تدخین است که باعث بهبود علائم بیماری و عود حملات میشود و کاهش تدخین زیاد تاثیر ندارد³³³. از لحاظ دارو درمانی گرچه در افراد سیگاری مقاومت به کورتیکواستروئید استنشاقی دیده میشود، ولی باز هم با افزایش دوز میتوان از کورتیکواستروئید استفاده کرد و همچنین در آنتی کولینرژیکهای طولی الاثر (LAMA) مثل تیوتروپیوم اثر فزاینده ای در درمان آنها دارد (مراجعه به فصل 6). ممکن است با ترک سیگار سرفه ها زیاد شود چون نیکوتین با اثر آنتی کولینرژیکی سرفه را کم میکند³³⁴، در اینجا توصیه ما این است که از آنتی کولینرژیکهای طولی الاثر استفاده شود و البته با تحمل چند هفته ای این سرفه ها از بین میروند. در کسانی که اراده ضعیفی برای ترک دارند استفاده از وارنکلین (Varenecilin) و بوپروپیون (Bupropion) مفید است. افراد با شروع دیر هنگام سیگار، موفقیت طولانی تر در ترک در تلاش های قبلی، فقدان افسردگی، وابستگی کم تا متوسط به نیکوتین، عدم وجود استفاده از الکل، سطح انگیزه پایدار، متاهل بودن و/یا نداشتن سیگاری دیگر در خانواده موفقیت در ترک بیشتری دارند³³⁵. Cytisin سیتیزین یک ماده برای کاهش میل به سیگار و ترک آن است که مدتها در اروپا استفاده میشود³³⁶ و در یک متآنالیز استفاده از آن در 59% باعث ترک سیگار شده است و اثر آن از وارنکلین بیشتر بوده است³³⁷. استفاده از تئوفیلین با مکانیسم مهار phosphoinositide-kinases (PI3K) 3 باعث برگرداندن اختلال ایجاد شده در مسیر هیستون و فعالیت HDAC2 میشود و میتواند مقاومت به کورتیکواستروئید را کم کند.³³⁸

3-14 تاثیر تریاک بر آسم

همانطور که همکاران تجربه کرده اند بسیاری از بیماران آسمی با سابقه تدخین تریاک مراجعه میکنند. در سایر منابع فراوانی مصرف تریاک در آسمی ها خیلی کم (1.5%) گزارش شده است.³³⁹ جستجوی اینجانب برای تاثیر متقابل آسم و تریاک مثمر ثمر نبود و در بعضی منابع قدیمی با خاصیت آزاد کردن هیستامین با مرفین اشاره شده است که بنظر میرسد اکنون چندان نظریه قوی ای نیست. ولی اینجانب با تجربه شخصی عقیده دارم تریاک باعث آسم در بسیاری از بیماران من بوده است و بعضی که تریاک را ترک کرده اند، بهبود بیماری را ذکر کرده اند.

4.14 تاثیر تدخین غلیان بر آسم

تدخین غلیان (water pipe, shisha) اکنون شیوع فزاینده ای پیدا کرده است، ولی اطلاعات علمی به اندازه سیگار نیست. در یک مطالعه تجربی، ما دود غلیان را با دود سیگار را در 36 موش BALBc اسماتیک شده مقایسه کردیم³⁴⁰. ائوزینوفیل در گروه دود غلیان مثل سیگار بالا رفت و درگروه سیگار و غلیان مورد میانجی ها نیتریک اکساید بیشتر از موش اسماتیک ساده بالا رفته و $INF-\gamma$ کاهش نشان داد ولی IL-4 بین اسم، سیگار و غلیان فرقی نداشت. لذا غلیان مثل سیگار التهاب ائوزینوفیلی را بیشتر از آسم بدون تدخین زیاد کرده و مکانیسمهای دفاعی را مختل کرد (جدول 14-1).

در یک مطالعه مشابه³⁴¹ ما، دود غلیان در موش باعث افزایش IL-13 بعنوان افزایش آسم و کاهش IL-10 بعنوان عوامل کاهنده آسم شد. مطالعات بالینی کمی در این مورد وجود دارد. در یک مطالعه دکتر بسک آبادی و همکاران³⁴² نشان دادند دود غلیان با سیگارت مشابه است. خس خس سینه در 23 درصد، درد قفسه سینه در 36.8٪ و سرفه در 21٪ وجود داشت، که با افراد سیگاری شدید مطابقت داشت.

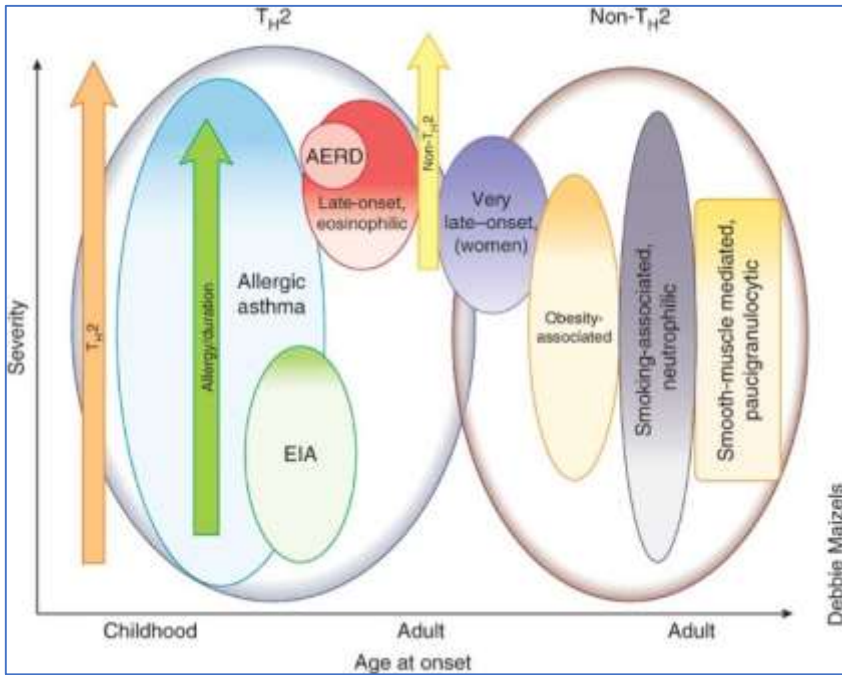
در یک مطالعه مروری سایر بیماری های ریوی که بدنبال دود غلیان گزارش شده است عبارتند از: پنومونی اتوزینوفیلیک حاد، مسمومیت حاد با مونوکسید کربن، افزایش تعداد تنفس، عفونت، و ARDS. از جمله اثرات دراز مدت، افزایش خطر ابتلا به سرطان ریه، COPD است. تاثیر غلیان بر دستگاه تنفسی و به طور کلی سلامت انسان مستحق توجه بیشتر محققان و سیاست گذاران سلامت است.³⁴³

مطالعه بیشتر

Smoking and asthma: dangerous liaisons Riccardo Polosa, Neil Thomson European Respiratory Journal Mar 2013, 41 (3) 716-726; DOI: 10.1183/09031936.00073312

Mogassabi W, Hassen SS, Mahadik SA, Mubarak RS, Ibrahim WH. Acute and long-term effects of water pipe smoking on the respiratory system: A narrative review. Ibmossina J Med Biomed Sci 2019;11:142-50.

15 تشخیص افتراقی



آسم و گونه های آن

در این قسمت به طرح تشخیص افتراقی های مهم آسم مقاوم و پایدار می پردازیم و نکته های عملی برای افتراق آنها از آسم عنوان میشود.

نکته اول

هر بیمار با علائم ریوی سرفه، تنگی نفس و خس خس که با ازدیاد حساسیت به عوامل محیطی همراه است و سابقه تکرار قبلی دارد، آسم است مگر اینکه خلافتش ثابت شود. حال اینکه این حالت ممکن است با برخی بیماریهای دیگر ریوی مخلوط شود.

نکته دوم

برای بررسی اولیه کلیه همکاران پزشک از پزشک عمومی توصیه میکنم در اولین برخورد فقط یک رادیوگرافی ریه و در صورت در دسترس بودن اسپیرومتری قبل و بعد از برنکودیلاتور و FENO در خواست شود ولی در مان با کورتیکواستروئید استنشاقی +/- بتا آگونیست طولیل الاثر (ICS/LABA) به تعویق نیافتد.

نکته سوم

درمان یک ماه ادامه داده شود و در مراجعه دوم رادیوگرافی و اسپیرومتری مرور شود، برخورد با مواد محرک در این یک ماه پرسش شود و نحوه استفاده از داروی استنشاقی چک شود (شکل 15-1)³⁴⁴



شکل 15-1- در این جدول راهکار GINA در قسمت اول به چک کردن روش مصرف داروهای استنشاقی تاکید دارد

نکته چهارم

در صورت عدم بهبود (داشتن علائم سرفه یا تنگی نفس)، چنانچه دوز ICS در حداکثر مقدار نیست انرا اضافه کنید و اگر علائم رفلاکس مری به معده دارد درمان با رفلاکس مری به معده را در نظر بگیرید. در صورت موارد قبلی قابل انجام نیست (دوز ICS حداکثر است یا علائم رفلاکس ندارد) داروهای آنتی کولینرژیک طولی الاثر (LAMA) اضافه شود و وارد بحث تشخیص افتراقی شوید.

پنجم نکات مهم برای شناسایی تشخیص افتراقی مهم

راهکار بالینی GINA فهرست جامعی از تشخیص افتراقی های آسم ارائه کرده است³⁴⁵.

(جدول 15-1)

جدول 1-15 - تشخیص افتراقی های آسم

مواردی که ممکن است با آسم شدید اشتباه شوند	
کودکان	بالغین
Tuberculosis	COPD
Obliterative bronchiolitis	Vocal cord dysfunction
Vocal cord dysfunction	Exercise-induced laryngeal obstruction
Exercise-induced laryngeal obstruction syndrome	syndrome
Tracheomalacia or bronchomalacia	Tuberculosis
Inhaled foreign body	Bronchiectasis
Cystic fibrosis	Hyperventilation syndrome (dysfunctional breathing)
Recurrent aspiration (in neuromuscular)	Cystic fibrosis
Developmental abnormalities of the upper airway	Tracheobronchomalacia
Congenital malformations, eg, bronchogenic cyst	Recurrent aspiration
Primary ciliary dyskinesia Persistent bacterial bronchitis	Sleep apnea syndrome
Vascular ring and pulmonary artery sling	Congestive heart failure
Bronchial tumor (carcinoid)	Tumors in or impinging on central airways
	Hypersensitivity pneumonitis
	Inhaled foreign bodies
	Bronchial amyloidosis

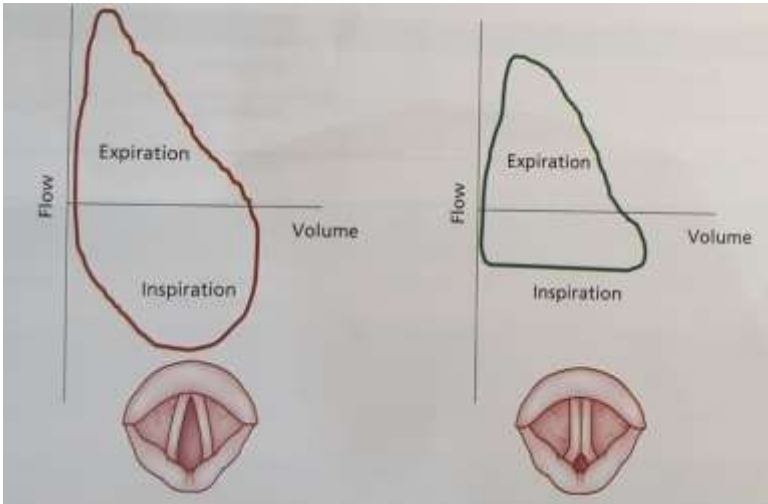
در این راهکار در مواقع مقاومت آسم جهت بررسی سایر علل این آزمایشات را توصیه نموده است: 1- CBC، 2- تیتر کلیه ایمنوگلوبولینها، 3- CRP، 4- آنتی بادی ضد

اسپرژیلوس، 5- رادیوگرافی ریه یا سیتی اسکن، 6-DLCO، 7- تست خراش پوستی برای الرژنها، و 8- اسکن پرفیوژن ریه³⁴⁶.

در بررسی ها اگر انوزینوفیل بالای 300 در میلی لیتر باشد باید بررسی سرولوژی برای استرونتیلوییدوزیس و اگر بالای 1500 باشد باید برای بیماری چرگ اشتراوس (EGPA) بررسی شود (PANCA).

15.1 اختلال عملکرد تارهای صوتی یا Vocal cord dysfunction


اختلال عملکرد تارهای صوتی (VCD) می تواند به طور مستقل رخ دهد یا می تواند همزمان با آسم وجود داشته باشد. اغلب در ارائه شبیه به آسم است و تشخیص آن می تواند چالش برانگیز باشد، به ویژه در کسانی که آسم شناخته شده دارند. این ناراحتی صدای استریدور ایجاد میکند که از بیرون بدون وسیله شنیده می شود و بیماران رابه فکر آسم و پزشکان را بفکر ویزینگ می اندازد. از لحاظ تشخیصی کاری که پزشک لازم است انجام دهد معاینه است که در سمع ویزینگ قابل توجهی ندارند ولی در آسم شدید ویز شدید است. از نظر اسپیرومتری در اختلال عملکرد تارهای صوتی FEV1 پایین نیست یا حداقل با میزان صدای خس خس که شنیده میشود قابل تطابق نیست. در اسپیرومتری نمودار جریان حجم (Flow volume) یک خط برش در قسمت پایینی نمودار مربوط به محدودیت جریان دمی (شکل 15-2) نشان میدهد و FIF50/FEF50 در آنها بالاتر از 2 است، در صورتی که در آسم این نسبت پایینتر از یک است. ولی گاهی اختلال عملکرد تارهای صوتی ناشناخته باقی مانده است، که ممکن است منجر به تنظیمات غیر ضروری داروهای آسم و افزایش عوارض بیمار شود زیرا درمان آن گفتار درمانی است. در نهایت در این موارد لارنگوسکپی ویدئویی لازم میشود. درمان آن گفتار درمانی است.



شکل 15-2- تصویر مشخص انسداد طنابهای صوتی در نمودار جریان حجم

16. تشخیص آسم و مراحل استفاده از روشهای تشخیصی

Severe asthma made easy



First get the basics right

- Confirm asthma diagnosis
- Severe vs. difficult asthma

Then identify the phenotype

- Allergic asthma
- Eosinophilic asthma
- Type 2 low asthma

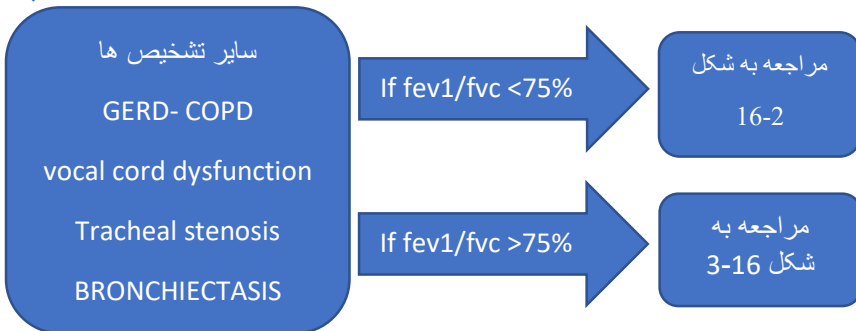
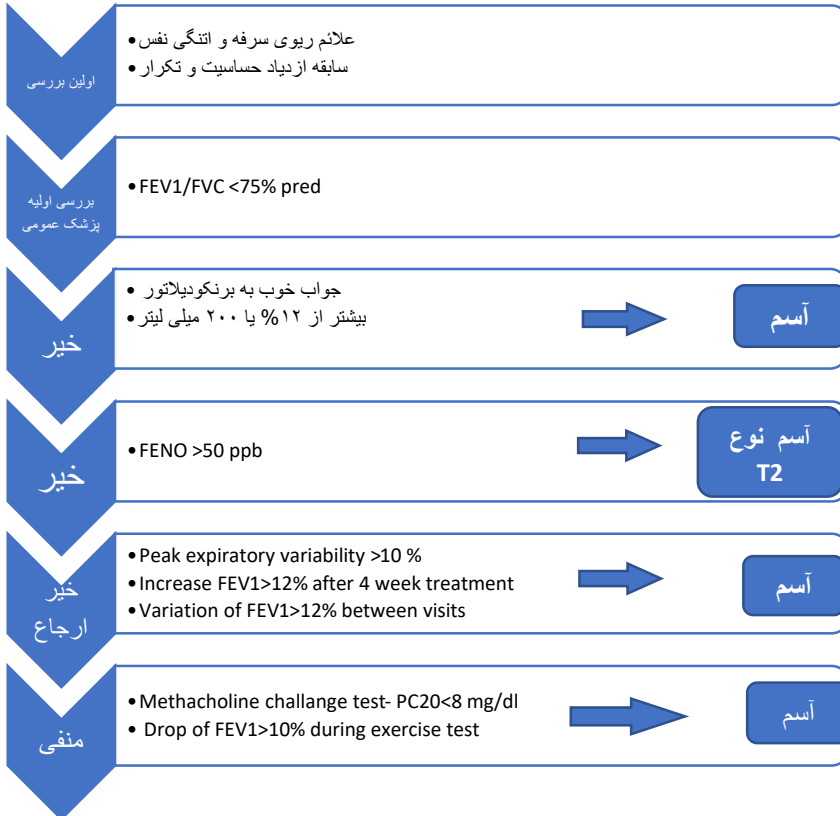
Eligible for biologics?

در این فصل به مهمترین کارهای بالینی مفید برای بیماران آسم می پردازیم. تشخیص آسم کلاسیک براساس علائم بالینی و اسپرومتری در راهکار بالینی GINA توضیح داده شده است. در بیمارانی که دارای علائم بالینی مرتبط با آسم باشند مثل سرفه، تنگی نفس، گزارش صدای خس خس توسط بیمار و درد قفسه سینه با یا بدون صدای ویزینگ در معاینه، باید به سابقه ازدیاد حساسیت به عوامل محرک محیطی و سابقه تکرار بیماری توجه نماییم. سپس با استفاده از شکل 1-16 به بررسی تشخیصی بیماران میپردازیم. همانطور که دیده میشود در ابتدای مراحل تشخیصی تمام پزشکان میتوانند وارد فرایند تشخیصی بشوند و در خواست اسپرومتری کنند که چنانچه $FEV1/FVC$ کمتر از 75% باشد (نشاندهنده انسداد برنشی) و جواب به برنکودیلاتور بیشتر از 12% یا 200 میلی لیتر باشد، تشخیص آسم است. در بیماران با آسم خفیف تر بخصوص افراد با سرفه زیاد و معاینه ریه نرمال، ممکن است اسپرومتری نرمال باشد، در این افراد توصیه میشود از FeNO استفاده شود، که اگر بالای 50 باشد، آسم است و اگر بین 20 تا 50 باشد برای آسم مشکوک است. در درمانگاههای پزشک عمومی توصیه میشود برای تشخیص قطعی از تغییرات (PEFR) (Peak expiratory variability) استفاده شود و در صورت ارجاع به درمانگاه فوق تخصص ریه میتوان از آزمایشات تحریکی مثل متاکولین استفاده نمود (شکل 1-16)³⁴⁷. توصیه میشود رادیوگرافی ریه نیز در این مراحل انجام شود که توقع ما این است که در آسم رادیوگرافی باید طبیعی باشد.

در آزمایش Peak expiratory variability بیمار یک پیک فلو خریداری می کند و پیک فلو خود را هر روز صبح و شب یادداشت میکند. در صورتی اختلاف آنها در هر روز بیشتر از 20% باشد بنفع آسم است.

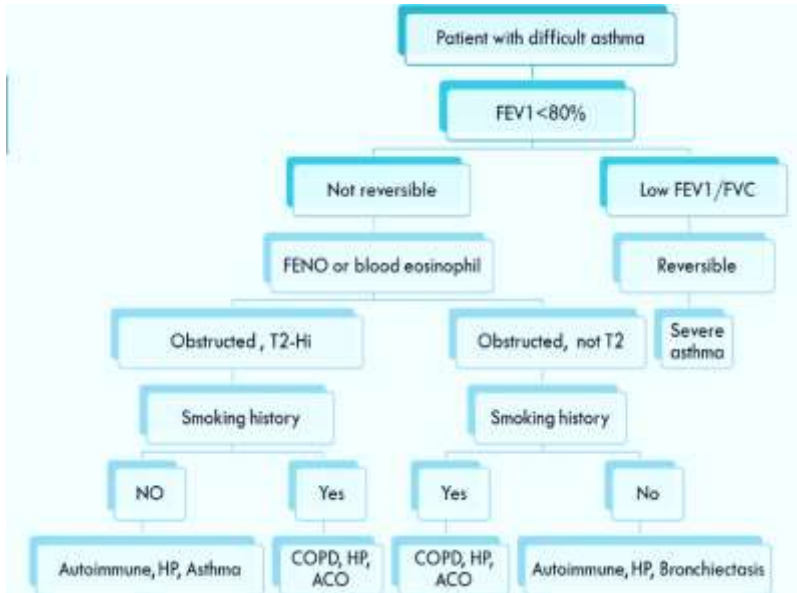
شکل 1-16- بررسی روزمره آسم معمولی براساس اسپرومتری و سایر روشهای تشخیصی در دسترس

آلگوریتم بررسی استاندارد آسم



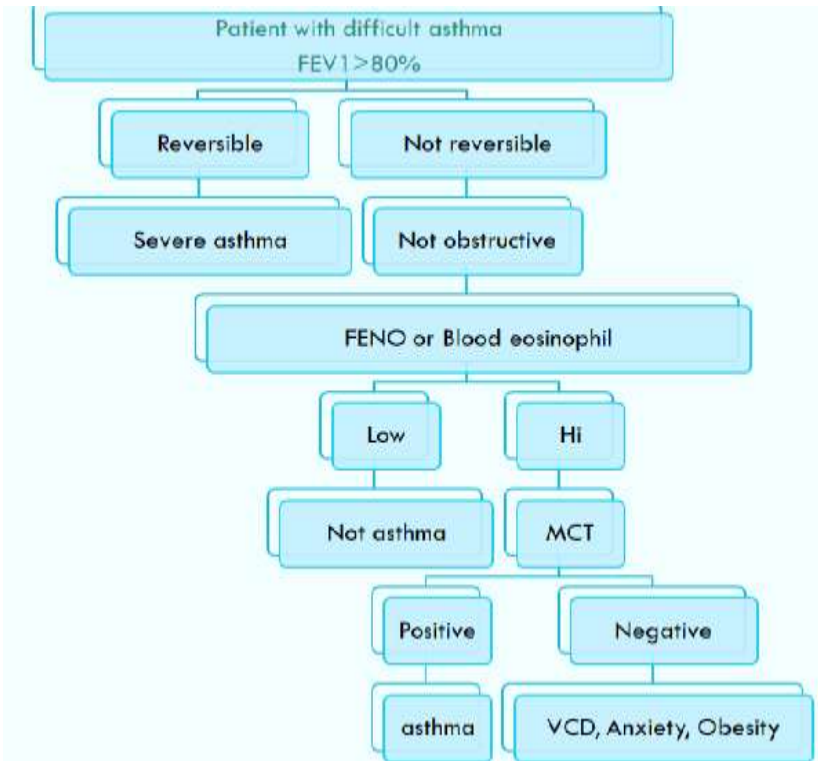
آسم و گونه های آن

در صورتی که آزمایشات بالا آسم را تایید نکرد، به بررسی های لازم برای افتراق آسم از سایر تشخیص ها میپردازیم که باز هم گزینه اول استفاده از اسپرومتری است. برای انجام تشخیص افتراقی توجه شما را به شکل 16-2 جلب میکنم. در شکل 16-2 اشاره به افرادی دارد که تظاهر مشابه آسم دارد و اسپرومتری آنها FEV1 پایین است.



شکل 16-2- الگوریتم تشخیص آسم و افتراق آن از سایر بیماریها در افراد با اسپرومتری انسدادی

چنانچه بیماری با علائم مشکوک به آسم مراجعه کرد ولی معاینه نرمال بود و FEV1/FVC پایین نداشت بیماری آسم رد نیست. در اینجا برای تشخیص بهتر از الگوریتم شکل 16-3 استفاده نمایید.



شکل 16-3- ادامه تشخیص آسم در افراد یا اسپیرومتری غیر انسدادی

همانطور که ملاحظه میکنید هنوز جواب خوب به برنکودیلاتور و FeNO بالا معیار خوبی برای تشخیص آسم هستند و در مراکز فوق تخصصی استفاده از تست تحریکی حرف آخر را میزند، یعنی تست منفی آسم را رد میکند گرچه تست مثبت با علائم بالینی باید مطابقت داده شود.

در 85% موارد آسم با درمانهای مرسوم شامل ICS/LABA یا بدون LAMA جواب میدهند. در موارد مقاوم و آسم پایدار باید وارد حیطه طب شخصی و درمان هدفمند براساس نوع آسم شویم. در اینجا لازم ایت از نشانگر های زیستی استفاده نماییم.

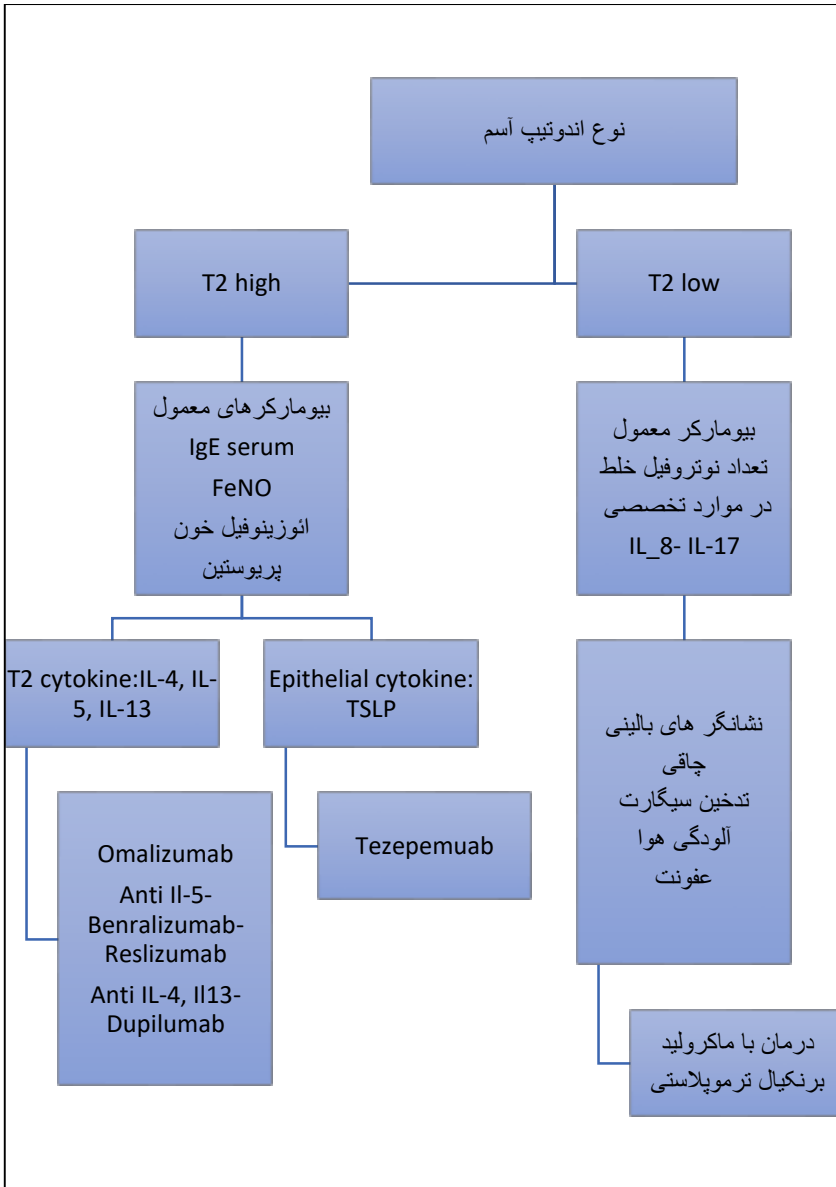
استفاده از نشانگر زیستی (بیومارکر ها) برای تشخیص گونه های آسم

تا اینجا ما توانستیم با اسپرومتری و گاهی تصویر برداری آسم را از سایر بیماریها تشخیص دهیم. حال اگر آسم بیمار به درمانهای ICS/LABA و LAMA مقاوم باشد باید گونه شناسی آسم انجام شود تا بتوان درمان هدف دار برای آن گونه که با مشخصات بیمار تطابق دارد شروع شود تا از حالت درمان مقاوم به درمان موثر برسیم. چنانچه تصویر برداری قبلا انجام نشده است در اینجا لازم است انجام بشود.

در اینجا از نشانگر زیستی یا بیومارکرهای آسم استفاده میشود. نشانگر زیستی یا بیومارکر عبارت است از سلول یا مولکولی که در رابطه با یک فرایند خاص آسم ایجاد میشود و در سرم یا خلط یا لواژ برنکیال قابل اندازه گیری است و بتوان برای آن حد نصاب (Cutoff point) تعیین کرد³⁴⁸. بطور مثال از سلولها ائوزینوفیل، از مولکولهای بیوشیمیای نیتریک اکساید و از مولکولهای آلی IgE یک بیومارکر است. گرچه بیومارکرها با هم همپوشانی دارند، ولی ما از بیومارکرهایی استفاده میکنیم که منشا خاصی دارند و دلالت به یک فرایندی میکنند که میتواند هدف درمانی ما باشد، مثلا IgE بنفع آسم آلرژیک است برای درمان با اومالیزوماب، یا FENO از منشا IL-13 و سلولهای اپی تلیال است و بنفع درمان با ضد IL-13 (Duplimuab) است³⁴⁹. نوتروفیلی خلط احتمال عفونت باکتریال مخفی در مخاط را مطرح میکند³⁵⁰.

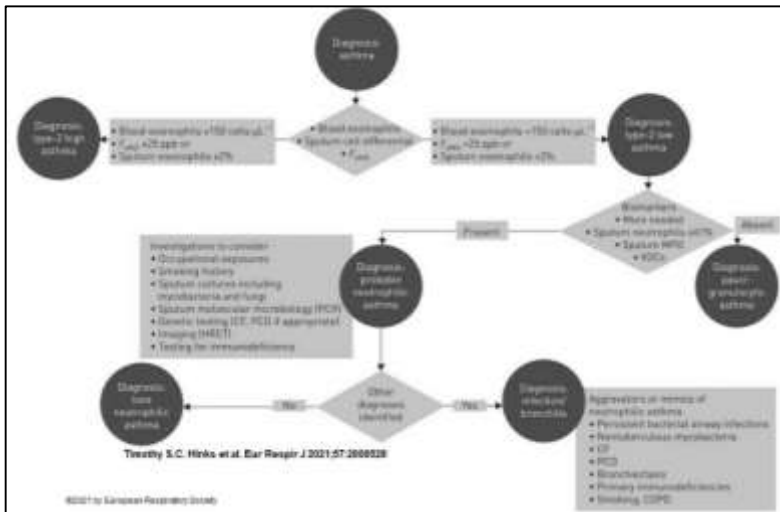
اینجانب ازمایشاتی که برای بررسی بیماران با آسم مقاوم و پایدار توصیه میکنم عبارتند از: 1- IgE سرم، 2- P ANCA سرم، 3- IgG anti aspergilusis، 4- CBC برای بررسی تعداد ائوزینوفیل و 5- بررسی انتی بادی ضد استرونیلیویید.

براساس شکل 16-4 میتوانی نوع اندوتیپ بیمار خود را مشخص کنید.



شکل 16-4- خلاصه استفاده از روشهای تشخیصی در دسترس و تحقیقاتی جهت تعیین اندوتیپ و آسم و در نهایت بهترین درمان متصور بر این نوع از بررسی

برای تشخیص آسم نوتروفیلیک بدلیل تشخیص افتراقی های وسیع آن مراحل بیشتری گفته شده است. در شکل 16-5 به مراحل متعدد برای تشخیص آسم نوتروفیلیک و افتراق آن از سایر علل مثل COPD، برنشتکازی، عفونتها، سیستمیک فایبروزیس و غیره اشاره شده است. بهر حال در این مرحله راهکار بالینی GINA جهت بررسی القا خلط، تصویر بردای سیتی اسکن و برنکوسکپی را توصیه میکند و سپس درمانهای بعدی را پیشنهاد میدهد (مراجعه به فصل 17)

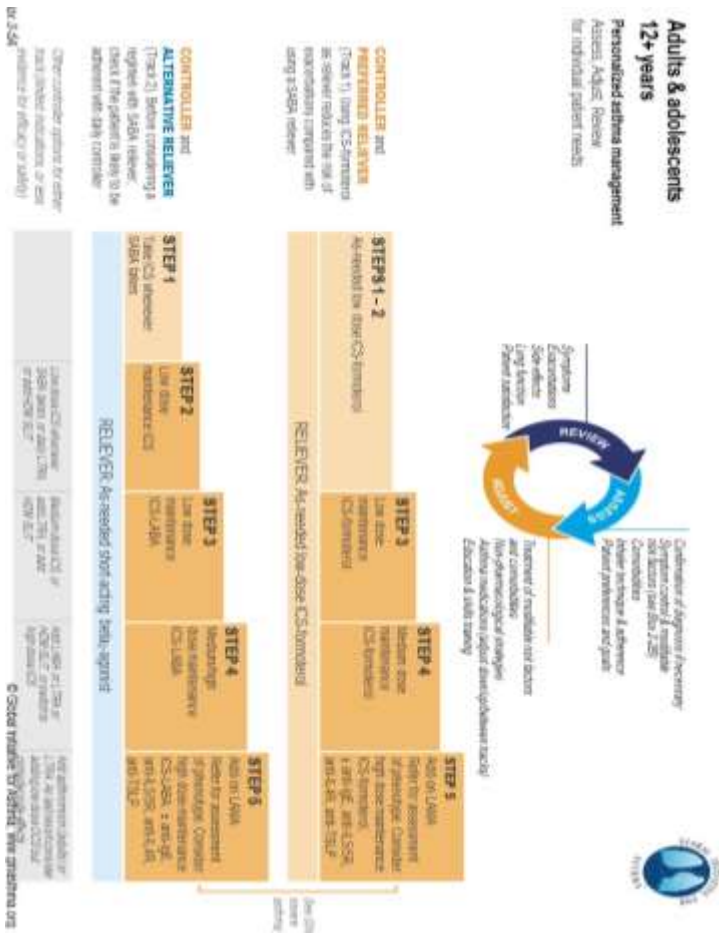


شکل 16-5- مراحل تعیین اندوتیپ آسم با تاکید بر مراحل تشخیص آسم نوتروفیلیک



آسم و گونه های آن

راهکار بالینی GINA در مانهای بهینه آسم را در جهان تبیین و منتشر کرده است. در این راهکار در مانهای مشترک بیماران آسم در مراحل 1 تا 4 بسیار خوب توضیح داده شده است و ظرائف آن مشخص شده است، ولی در مرحله پنجم بعد از توصیه به استفاده از LAMA در مانهای متعددی شامل آنتی بادی منوکلونال بر علیه IgE، IL-5، IL-13، TSLP و در نهایت استفاده از کورتیکواستروئید خوراکی توصیه شده است (شکل 1-17).



شکل 1-17- راهکار بالینی GINA برای درمان آسم افراد بالاتر از 12 سال

در عین حال GINA برای موارد آسم مقاوم یک راهکار بالینی جداگانه منتشر کرده است که در کلینیکهای فوق تخصصی مورد استفاده قرار میگیرد. در این راهکار بعد از تاکید بر روی دقت بر روی تشخیص آسم مطابق شکل 16-1، سپس براساس جدول 15-1 به بهینه سازی مراحل اولیه درمان می پردازد تا آنجا که ممکن است بهترین نتیجه از روشهای در دسترس حاصل شود. در همین جا بهتر است پزشکان به کنترل عوامل مخاطره آمیز محیطی مثل آلودگی هوا، رژیم های غذایی نامناسب توجه داشته باشند و توصیه هایی برای کنترل و جلوگیری از برخورد با عوامل محرک داخل و خارج منزل (مراجعه به فصل 12)، استفاده از رژیم غذایی مدیترانه ای، ادامه فعالیت فیزیکی و ورزش تا حد توان، کاهش وزن حداقل 5% در افراد چاق، کاهش استرس و پرهیز از مواد غذایی با سابقه حساسیت به بیماران بدهند. برای این قسمت لطفاً به راهکار GINA در فصل سوم مراجعه کنید³⁵¹.

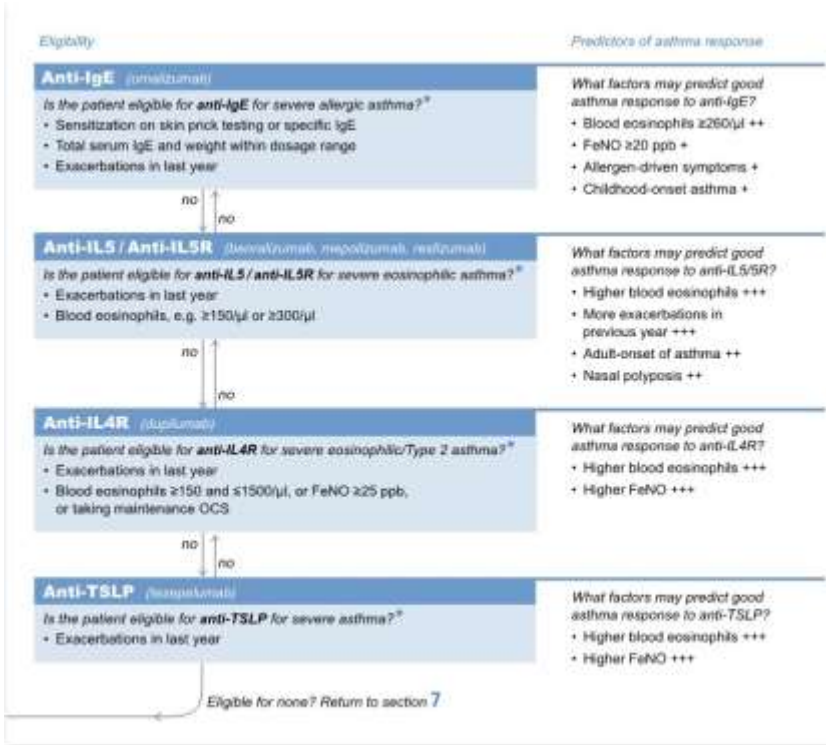
17.1 درمان آسم ائوزینوفیلیک (T2high)

طبق دستورالعمل GINA در صورت مقاومت بیمار آسمی به درمان ترکیبی ICS/LABA بیماران باید تعیین اندوتیپ شوند و همانطور که انتظار دارید اغلب بیماران نوع T2 high هستند. در اینجا به لحاظ عدم بهبودی، GINA توصیه میکند در درجه اول دوز کورتیکواستروئید استنشاقی اضافه شود و اگر بازهم تا 3 ماه بهبودی حاصل نشد بیمار وارد در مان اضافه شونده میشود.

در این مرحله هم باز از درمانهای بیولوژیک استفاده نمی شود و توصیه شده است به بیماریهای AERD (با درمان ضد لکوترینها)، بیماری ABPA و SAFS (با درمان ایتراکونازول- واریکونازول- پوساکونازول)، سینوزیت مزمن با پولیپوزیس (جراحی بینی) توجه شود. در صورت عدم بیماری های ذکر شده، در مرحله بعد داروهای بیولوژیک مورد استفاده قرار میگیرد.

کشف و ساخت داروهای بیولوژیک یکی از پیشرفتهای شگرف در درمان آسم بوده است³⁵². تاریخچه پیدایش این داروها تا سال 2019 در شکل 17-2 دیده میشود و

شرطهای مشترک در تمام انواع این داروها، "حملات حاد" در سال قبل میباشد، بعبارتی در صورت کنترل آسم، از این داروها استفاده نمیشوند (شکل 17-3).



شکل 17-3- گزینه ای از مراحل راهکار بالینی GINA در درمان آسم شدید با استفاده از داروهای بیولوژیک

پس در جمع برای استفاده از بیولوژیکها چهار مطلب را باید در نظر داشته باشیم:

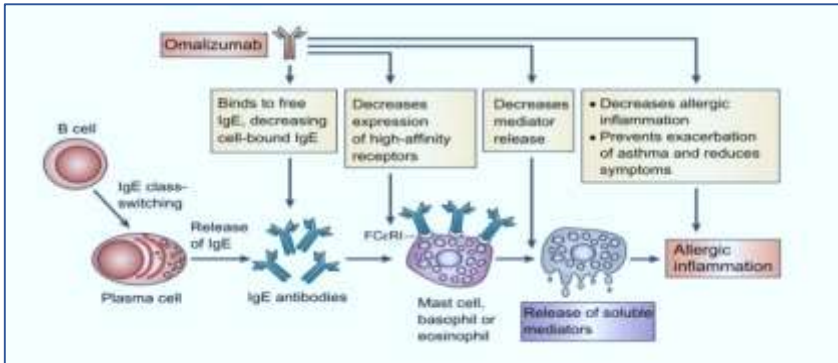
- 1- کورتیکواستروئید استنشاقی به حداکثر دوز برسد، 2- استفاده از LAMA انجام شده و مقاوم باشد و 3- بیمار باز هم حمله آسم داشته باشد، 4- قبل از شروع یا آزمایشات انگلی انجام شود یا درمان با البندازول انجام شود.

جدول 17-1- خصوصیات مورد توجه برای انتخاب داروی بیولوژیک در آسم شدید مقاوم

Anti-IL-4R Antibody	Anti-IL-5 or Anti-IL-5R Antibody	Anti-IgE	خصوصیات
آسم T2 شدید	آسم انوزینوفیلیک شدید	آسم آلرژیک شدید	اندیکاسیون
تمام سنین	سالمند ترها	جوانترها	سن
تمام سنین	سالمندی	بچگی	شروع
غیر لازم	غیر لازم	لازم	آلرژی
FeNO	انوزینوفیل	IgE	بیومارکر
>150, <1500	>150	بالا	انوزینوفیل خون
>25 ppb	بی ارتباط	بالا بهتر است	FeNo
CRSwNP درماتیت اتوپیک	CRSwNP	آلرژی بینی کھیر CRSwNP	همراهی
بالا	زیاد	بالا	حملات

17.1.1 آنتی بادی ضد IgE (اومالیزوماب Omalizumab)

اومالیزوماب به گیرنده FC ایمنوگلوبولین IgE چسبیده و مقدار انرا در سرم کم میکند و همچنین به گیرنده IgE بر روی ماست سل و بازوفیل میچسبد و هم از آزاد سازی میانجی ها جلوگیری میکند و هم گیرنده IgE را بر روی این سلولها کم میکند³⁵⁴ (شکل 17-4).



شکل 17-4- مکانیسم اثر امالیزوماب در آسم

مصرف این دارو در سن بالای 6 سال، در افراد آلرژیک (ثابت شده با تاریخچه، علائم الرژی بینی و پوست یا تست خراش پوستی) و کسانی که مقاوم به درمان با کورتیکواستروئید استنشاقی بوده اند استفاده میشود. مطالعات نشان داده از حملات کم میکند و تاثیر کم ولی معنی داری بر کیفیت زندگی و ازمایشات عملکردی ریه دارد³⁵⁵. میزان IgE سرم قادر به پیش بینی جواب به درمان نیست و شواهد بنفع انوزینوفیل بالا (FeNO، انوزینوفیل خون و پریوستین) بیشتر کم میکند³⁵⁶. در هر صورت معیارهای تجویز عبارتند از: میزان IgE در طیف مناسب درمان (100-750 میلیگرم در دسی لیتر)، علائم آلرژی و حملات اخیر است. دوز دارو براساس میزان IgE سرم و وزن بیمار طبق جدول زیر تعیین میشود (جدول 17-2). یاد اوری میشود امپولها 150 میلیگرمی هستند و زیر جلدی زده میشوند. در وب سایت Xolair³⁵⁷ یک ماشین حساب برای محاسبه مقدار امالیزوماب وجود دارد.

جدول 17-2- تعیین دوز او مالیزوماب

آسم و گونه های آن

Pre-treatment Serum IgE (IU/mL)	Dosing Freq.	Body Weight									
		20-25 kg	>25-30 kg	>30-40 kg	>40-50 kg	>50-60 kg	>60-70 kg	>70-80 kg	>80-90 kg	>90-125 kg	>125-150 kg
		Dose (mg)									
30-100	Every 4 weeks	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200		150	150	150	300	300	300	300	300	225	300
>200-300		150	150	225	300	300	225	225	225	300	375
>300-400		225	225	300	225	225	225	300	300		
>400-500		225	300	225	225	300	300	375	375		
>500-600		300	300	225	300	300	375				
>600-700		300	225	225	300	375					
>700-800	Every 2 weeks	225	225	300	375						
>800-900		225	225	300	375						
>900-1000		225	300	375							
>1000-1100		225	300	375	Insufficient Data to Recommend a Dose						
>1100-1200		300	300								
>1200-1300		300	375								

*Dosing frequency:

- Subcutaneous doses to be administered every 4 weeks
- Subcutaneous doses to be administered every 2 weeks

همچنین می‌توانید با آدرس زیر مراجعه و با استفاده از ماشین حساب تحت وب مقدار امالیزوماب را بدست بیاورید (شکل 17-5)

<https://www.xolairhcp.com/allergic-asthma/dosing-and-administration/dosing.html>

Dosing

Below is the appropriate dosing based on patient inputs.

Frequency: **2 Weeks** | Dose: **225 mg**

IMPORTANT SAFETY INFORMATION

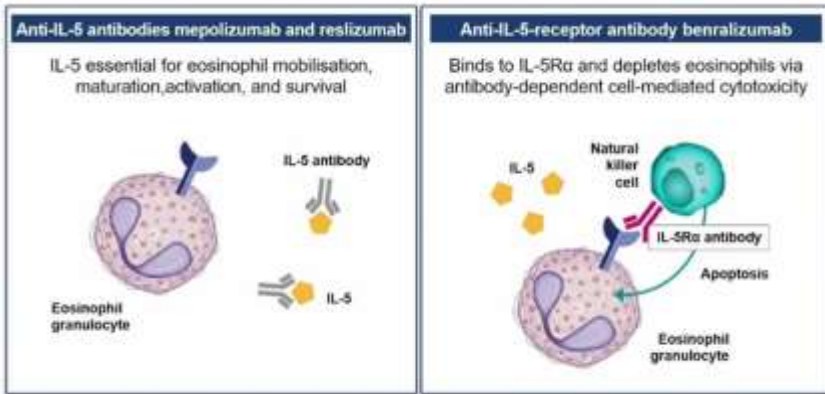
WARNINGS: Anaphylaxis
Anaphylaxis presenting as bronchospasm, hypotension, syncope, urticaria, and/or edema of the face or tongue. All cases resolved to occur after administration of 250 mg.

INDICATIONS
XOLAIR[®] (omalizumab) is indicated for

شکل 17-5- یک نمونه از محاسبه دوز امالیزوماب با ماشی حساب برخط

17.1.2 آنتی بادی ضد IL-5 یا گیرنده IL-5

این داروها شامل سه داروی Mepolizumab و reslizumab هستند که به IL-5 می چسبند و تعداد انوزینوفیل را کم نمی کند، و benralizumab که به گیرنده IL-5 میچسبند و تعداد انوزینوفیل را کم می کند (شکل 17-6).



شکل 17-6- دو مکانیسم مهم در آنتی بادی های ضد IL-5 یکی با وصل شدن به IL-

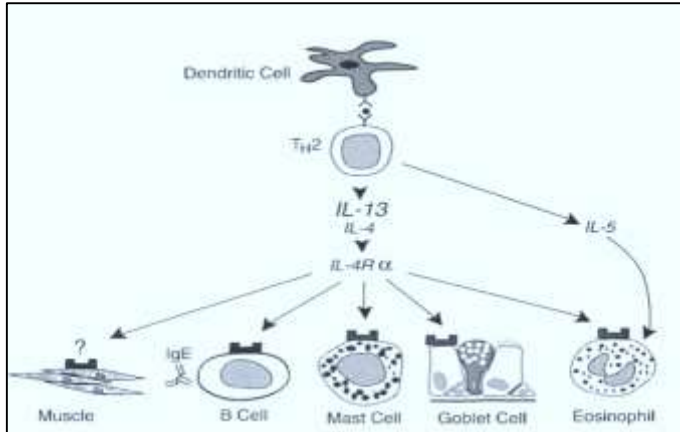
5 و دیگر با وصل شدن به گیرنده IL-5 بر روی انوزینوفیل

این داروهای ضد IL-5 باعث کاهش حملات و بهبودی کیفیت زندگی در آسم شدید میشود و میتوانند کورتیکواستروئید را کم کنند. از طرفی به وجود الرژی ربطی ندارد³⁵⁸ و در هر مقدار IgE میتواند مصرف شوند، فقط انوزینوفیل بالای 300 و حملات اخیر لازم است.

دوز مپولیزوماب (Mepolizumab) 100 میلی گرم زیر جلدی ماهانه، رسلیزوماب (Reslizumab) 3 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن وریدی هر ماه و بنرالیزوماب (Benralizumab) 30 میلیگرم زیر جلدی هر 4 هفته برای 3 ماه- و سپس هر 8 هفته است. عوارض مهم مپولیزوماب و رسلیزوماب عفونت ریوی و سردرد است و بنرالیزوماب چون با واسطه اپسونیزاسیون و نوتروفیلها سلولهای انوزینوفیل را میکشد، و بخاطر انوزینوپنی بیمار را به بیماری های انگلی مستعد میکند.

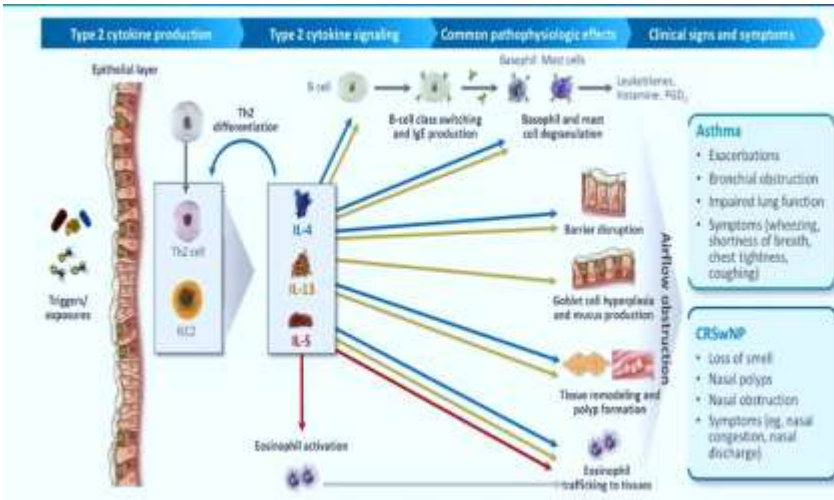
3.1.17 آنتی بادی ضد گیرنده IL-4/13

دوپیلوماب (Dupilumab) یک آنتی بادی منوکلونال انسانی بر علیه گیرنده های IL-4 و IL-13 است. محل گیرنده های IL-4 و IL-13 در شکل 7-17 دیده میشود. پراکندگی این گیرنده ها نشان میدهد بلوک ان باعث تاثیر شگرفی در مهمترین ارکان تشکیل دهنده آسم میشود، و به این خاطر در مطالعات دیده شده با این دارو از حملات آسم کم شده و آزمایشات عملکردی ریه نیز بهبود پیدا میکنند³⁵⁹.



شکل 17-7- پراکندگی گیرنده های IL-4 در بافت راه های هوایی

با توجه به اینکه این دارو در فرایند T2 high عمل میکند، بهترین اثرات آن در افراد با ائوزینوفیل بالای 150 در میلیلیتر مکعب و FeNO بالای PPM25 دیده میشود و از فواید دیگر آن اثر خوب در درماتیت آتوپیک و رینوسینوزیت مزمن با پولیپویزیس بینی است (شکل 8-17). مهمترین عارضه آن واکنش محل تزریق در 15% موارد و هیپرائوزینوفیلی در مواردی بوده است³⁶⁰ و همچنین پیشگیری از عفونتهای انگلی با دارو لازم است. دوز این دارو 400 میلیگرم بار اول و سپس 200 میلیگرم هر 2 هفته زیر جلدی است و در صورت وابستگی به کورتیکواستروئید خوراکی با همراهی درماتیت آتوپیک شدید دوز آن 50% بالاتر میرود. این دارو برای بالای 6 سال تصویب شده است.



شکل 17-8- جمع بندی ترشح IL4 و IL13 و تاثیر آن بر قسمت‌های مهم تشکیل دهنده آسم و رینوسینوزیت و شمای کلی از علائم بالینی در بیماران

17.2 آنتی بادی ضد فرایند های التهابی سلولهای پوششی

بطور فرضی بلوک میانجی های حاصل از سلولهای پوششی، میتواند بقیه فرایندهای ازدیاد حساسیتی وابسته به T2 و غیر وابسته به T2 را مهار کند. لذ بر این اساس منوکلونال آنتی بادی های ضد Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) ، IL-25 و IL-33 ساخته شد که آنتی بادی ضد Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) در سال 2020 تاییده گرفت.

Tezepelumab 17.2.1

یک آنتی بادی مونوکلونال انسانی که TSLP را مسدود می کند، TSLP یک سایتوکین مشتق از سلول های اپیتلیال است که به عنوان یک آلارمین، نقش اولیه را در آبشار التهابی آسم ایفا می کند، Tezepelumab کاهش قابل توجهی در میزان تشدید در بیماران که میزان

T2 آنها انتخاب نشده بود و مبتلا به آسم شدید بودند از جمله بیماران مبتلا به آسم غیر T2 نشان داد.

tezepelumab با دوز 210 mg زیر جلدی هر 4 هفته استفاده میشود. این دارو توانسته در آسم ائوزینوفیلیک 56% در آسم غیر ائوزینوفیلیک 41% حملات را کم کند. این دارو از مایشات عملکردی ریه، کیفیت زندگی را بالا برده و ائوزینوفیل و IgE خون را کم میکند³⁶¹. در یک مطالعه با بیوپسی برنش، ائوزینوفیل زیر مخاطی کم ولی سایر سلولها مثل ماست سل و لمفوسیتها تغییر نداشتند³⁶². ولی این دارو در ریمدلینگ آسم زیاد تاثیر نداشته است و لذا در کسانی که هنوز دچار ریمدلینگ نشده اند بهتر است استفاده شود³⁶³.

Itepekimab 17.2.2

داروی مهار کننده IL-33 با نام Itepekimab با دوز 300 میلی گرم زیر جلدی هر دو هفته استفاده شده است، این دارو فقط توانسته است دوز کورتیکواستروئید استنشاقی را کم کند³⁶⁴ و همراه Dupilumab هم نتوانسته اختلاف چشم گیری ایجاد کند.

Astegolimab 17.2.3

Astegolimab یک داروی مهار کننده گیرنده IL-33 است. گیرنده IL-33 که بنام suppressor of tumorigenicity 2 [ST2] نیز شناخته میشود. این دارو در یک کارآزمایی بالینی اثر خوبی برای کاهش حمله داشته است و این دارو در آسم شدید موثر بوده است و به نوع T2 high or low و به تعداد ائوزینوفیل ربطی نداشته است³⁶⁵.

17.3 پیگیری درمان با داروهای بیولوژیک

معمولا این داروها برای چهار ماه داده میشود و چنانچه مفید باشد تا 12 ماه ادامه می یابد و چنانچه موثر نباشد به نوع دیگر تبدیل میشود. در افراد با بهبودی، اولین دارویی که کم میشود کورتیکواستروئید خوراکی است، ولی باید مواظب نارسایی ادرنال باشیم و در صورت بیماری یا استرس، یک دوره کوتاه کورتیکواستروئید خوراکی زیاد شود (جدول 17-2). در

کسانی که جواب ندهند فعلا توصیه GINA استفاده از ماکرولیدها است (مراجعه به قسمت 3-4-17).

جدول 17-2 - خلاصه پیگیری درمان با بیولوژیک ها

Evaluation treatment response	4-6 months
Definition responder	All parameters
Treatment switch	Not every biologic works in every patient Anti-IgE ↔ Anti-IL-5 ↔ Anti-IL-5(R) ↔ Anti-IL-4(R)
Treatment duration	No disease modifying effect Maintain inhaled treatment

مطالعه بیشتر
G, Koppelman G. Biologic Therapies for Severe Asthma Brussels N Engl J Med 2022;386:157-71. DOI: 10.1056/NEJMra2032506.

17.4 درمان آسم نوتروفیلی

راهکار بالینی GINA در صورت آزمایشات برخلاف تشخیص آسم T2 high، جهت تشخیص آسم نوتروفیلیک، بررسی القا خلط، تصویر بردای سیتی اسکن و برنکوسکوپی را توصیه میکند و سپس درمانهای بعدی مثل LAMA، انتی بیوتیک، Anti TSLP و برنکیال ترموپلاستی را پیشنهاد میدهد

17.4.1 کرومولین سدیم

کرومولین سدیم مدتی است از فهرست گایدلاینها حذف شده است. درمان با کرومولین زمان طولانی لازم دارد و عمدتا هم بر روی سرفه تاثیر دارد و برای برنکواسپاسم کم اثر دارد. ولی در زمانی که درمانهای آسم نوتروفیلیک بسیار اندک بوده است، این دارو با یک مکانیسم ناشناخته، در بعضی بیماران با سرفه مقاوم به تمام درمانها و بیماران با آسم نوتروفیلیک، تاثیر

آسم و گونه های آن

خوبی داشته که با درمانهای دیگر حاصل نشده است. در مطالعه ای که ما بر روی آسم مقاوم نوتروفیلیک با سرفه مقاوم انجام دادیم کرومولین بهبودی معنی داری در سرفه و سایر علائم بالینی و آزمایشگاهی داشت³⁶⁶. (جدول 17-3)

جدول 17-3- تاثیر کرومولین در بیماران با آسم نوتروفیلیک

	Total	Before trial		After trial	
		Cromolyn	Placebo	Cromolyn	Placebo
Female/	24/24	14/20	10/4	14/20	10/4
Male					
Age	43±17	43±15	43±19	43±15	43±19
(Years)					
Cough	48 (100%)	34 (100%)	14 (100%)	4 (12%)* †	12 (75%)
Dyspnea	34 (70%)	27 (80%)	7 (50%)	4 (12%)* †	7 (50%)
Sputum	41 (85%)	29 (85%)	12 (85%)	7 (20%)* †	10 (71%)
Nocturnal symptoms	30 (62%)	23 (67%)	7 (50%)	2 (6%)* †	4 (28%)
AHR	36 (75%)	27 (79%)	9 (64%)	10 (29%) †	8 (57%)
PND	21 (43%)	14 (41%)	7 (50%)	4 (12%)* †	10 (71%)
FEF25-75/FVC	1.11±0.26	1.14±0.28	1.07±0.23	1.17±0.31	1.11±0.24
FENO (PPM)	30.3±3.3	28.88±2.739	30.93±4.414	14±9.31* †	30.69±3.9
ACT	15.1±3.5	14.97±3.97	14.86±2.97	23.53±2.25* †	18.07±3.43 ‡

17.4.2 داروهای مهارکننده IL-17 شامل brodalumab

این دارو که در درمان پسوریازیس مورد تایید واقع شده است، در آسم بررسی شده است. متاسفانه نتایج کنونی حاکی از تاثیر خوب آن نیست. علل آن متعدد است، مثلا بیماران از لحاظ نوع گونه آسم از هم جدا نشده اند و پیامد اولیه کنترل آسم انتخاب شده است که این پیامد در هیچکدام از منوکلونال انتی بادی های تایید شده آسم، بهبودی نشان نداده است³⁶⁷.

عقیده باطنی اینجانب این است که علت آسم نوتروفیلیک حضور باکتری و میکربهای مشابه در برنش به خصوص درون یا اطراف سلول های پوششی است و نمی توان با مهار یک میانجی در میانه راه این میکرب کل آسم را خاموش کرد لذا بهترین راه ریشه کن کردن میکرب با آنتی بیوتیک است. فقط تایید وجود میکرب به این آسانی ها نیست.

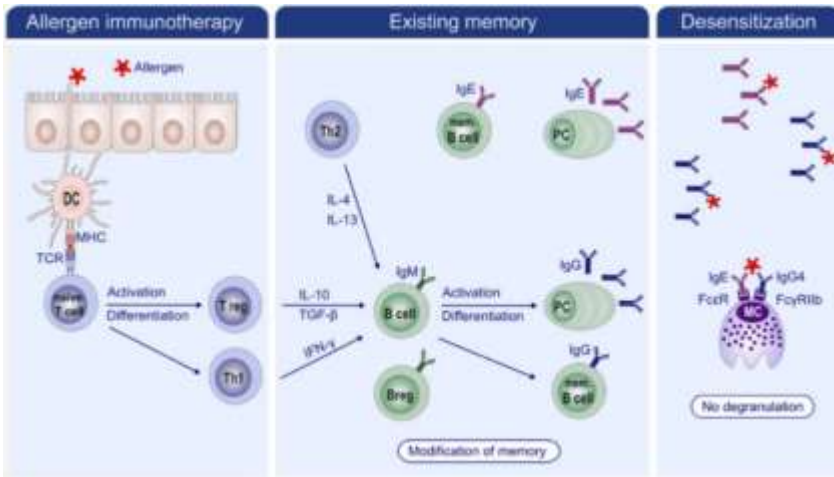
3.4.17 آنتی بیوتیکها

با توجه به اثبات حضور مایکوپلازما نمونیا و کلامیدیا نمونیا در آسم مزمن³⁶⁸ نوع T2 low و آسم نوتروفیلیک³⁶⁹، توصیه اولیه استفاده از ماکرولیدها را موثر دانسته و طی کارازمایی بالینی اثر آنها را در آسم مورد مطالعه قرار دادند. در مطالعه AZISAST نشان داده شد که ازیترومایسین بمقدار 250 میلیگرم سه بار در هفته برای حداقل 6 ماه باعث بهبود کیفیت زندگی در آسم شدید شده است³⁷⁰. ولی در مطالعه AMAZES که از دوز بالاتر (500 میلیگرم) برای یکسال استفاده کرد نشان داد اثرات بهبود بالاتر بوده و باعث بهبود کیفیت زندگی، سرفه، FEV₁ و حملات آسم شده است³⁷¹، همین محققین نتایج مشابهی با کلاریترومایسین نشان داد که باعث کاهش حملات حاد آسم و استفاده از سالبوتامول شده است³⁷². در مطالعه مشابهی که ما با دوز 500 میلیگرم ازیترومایسین سه بار در هفته انجام دادیم بغیر از علائم بالینی به بررسی قطر برنش لوب فوقانی بوسیله سیتی اسکن جهت تعیین ریمدلینگ پرداختیم³⁷³. نتایج مطالعه ما نشان داد که درمان با آزیترومایسین باعث بهبود تنگی نفس، ACT score، FEV₁/FVC، FEV₁ و FEF₂₅₋₇₅ شده است، ولی بر حملات حاد تاثیری نداشته است³⁷³. براساس این مطالعات GINA استفاده از آزیترومایسین را بخصوص برای بیماران آسم بالغین مقاوم به دوز بالای کورتیکواستروئید استنشاقی ائوزینوفیلیک و غیر ائوزینوفیلیک در راهکار خود گنجانده است. در این قسمت توصیه شده است از دوز 500 میلیگرم سه بار در هفته برای حداقل 6 ماه استفاده شود، زیرا با مقدار کمتر فایده ای از آن دیده نشده است. قبل از شروع، خلط برای میکربهای مایکوباکتریوم آتپیک چک شود و در نوار قلب QT طولانی نباشد. در این راهکار GINA نیز این درمان همچنین برای کسانی که به درمان با بیولوژیکها جواب نداده اند نیز توصیه شده است.

بر پایه و اساس این مطالعات و تجارب بالینی محققین یک مطالعه کار آزمایی بالینی توسط اینجانب و همکاران در مشهد انجام شد و در کسانی که قبلاً سابقه آسم نداشته اند و طبق اظهارات بیمار علائم عفونت واضح را ذکر می کردند و اصرار به تجویز آنتی بیوتیک داشتند، داروی داکسی سیکلین همراه کورتیکواستروئید استنشاقی همراه بتا2 اگونیست طیولا الاثر تجویز شد و با دارونما مقایسه شد³⁷⁴. نتایج این مطالعه نشان داد، در افراد دریافت کننده داکسی سیکلین، بهبودی در زمان ابتدایی درمان بهتر بوده و عود بیماری نیز در طی 18 ماه بطور معنی داری کمتر از گروهی بوده است که داکسی سیکلین دریافت نکرده بودند. یعنی در 33% موارد بهبودی کامل بدون عود بوده است. در این مطالعه از داکسی سیکلین Hyclate استفاده شد زیرا نفوذ بهتری در غشاهای سلولی دارد، زیرا ثابت شده باکتری و قارچ میتوانند در داخل سلول پوششی یا لایه های زیرین آن مخفی و زنده بمانند³⁷⁵.

17.4.4 ایمنوتراپی

ایمنوتراپی بر علیه یک آنتی ژن خاص روش موثری برای کنترل آسم حتی در نوع با افزایش IL-17 و نوع نوترفیلیک بوده است. با این روش میتوان Treg و آنتی بادی های بلوک کننده IgG را افزایش داد و TH2 را کاهش داد³⁷⁶. IgG4 یکی از این آنتی بادی ها است که با متصل شده به گیرنده IgE بر روی بازوفیل و ماست سل باعث مهار فرایند دریافت آلرژن بر روی IgE و شروع التهاب آسمی میشود (شکل 17-9). تصور میشود در مورد IgA و سایر انواع IgG نیز همین فرایند تشکیل میشود³⁷⁷. این روش درمانی در آسم خارج از کنترل توصیه نمی شود.



شکل 17-9- فرایند شماتیک ایجاد تحمل و درمان آلرژی با ایمونوتراپی

Fezakinumab- Anti IL-22 17.4.5

Fezakinumab در درمانیت اتوپیک که خیلی به آسم نوتروفیلیک شباهت دارد استفاده شده و موفق بوده است³⁷⁸، ولی در آسم هنوز استفاده نشده است و با توجه به اثر محافظتی IL-22 استفاده از فزاکینوماب ممکن است منع اخلاقی داشته باشد.

17.4.6 مهار کننده IL-13 (lebrikizumab)

این دارو در درمان بیماران آسم مقاوم استفاده شده است و افزایش 5-8% در FEV1 (5% بطور عام و 8% در افراد با پرپوستین بالا) افراد دریافت کننده دیده شده است که از لحاظ آماری معنی دار بوده است³⁷⁹

17.4.7 مهار کننده ژن ROR γ t

جدیدا یک مهار کننده ROR γ t تولید شده است که در مدل موشی توانسته، IL-22، IL-17، و CXCL1 را کم کرده و مقاومت راه های هوایی را کم کند³⁸⁰. به این ترتیب مهار IL-17 میتواند تاثیر داشته باشد به این شرط که با مهار II-22 همراه باشد.

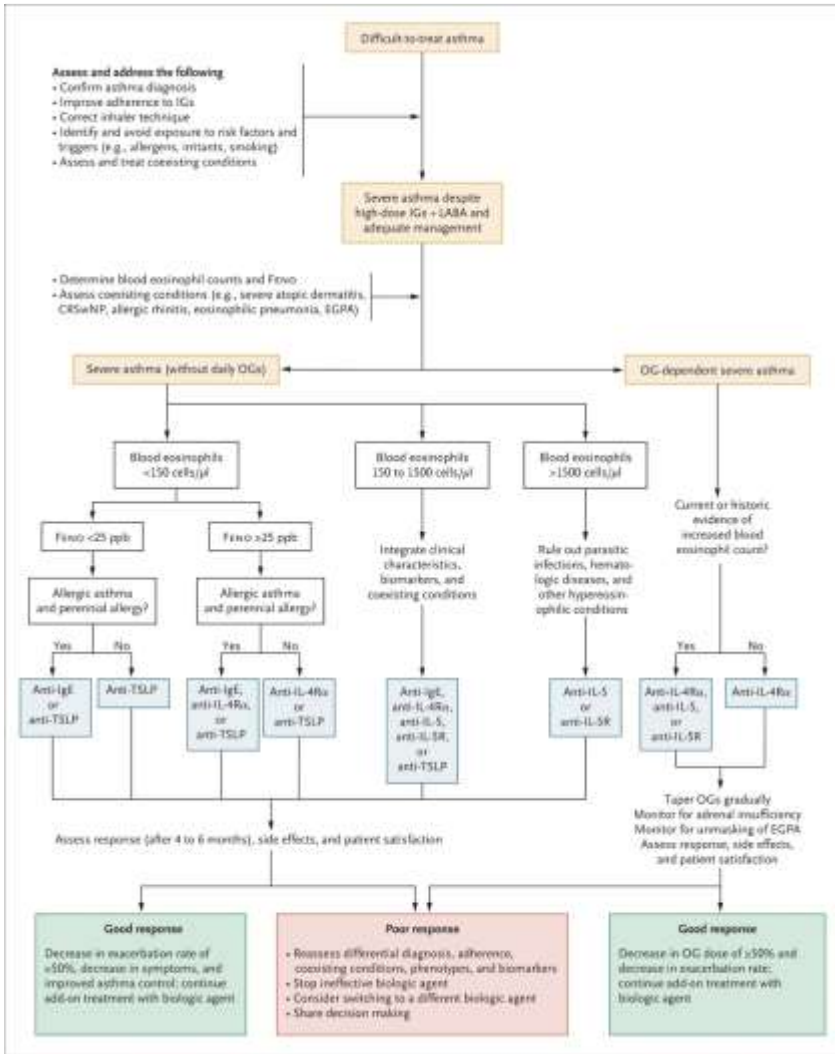
17.5 انتخاب بهترین داروی بیولوژیک در آسم

تاکنون مطالعه جامعی که این داروها را باهم مقایسه کرده و اثرات بهبودی یا عوارض آنها را باهم مقایسه کرده باشد انجام نشده است.

در راهکار بالینی GINA مرحله 8 درمان آسم مقاوم، چهار داروی Anti IgE، Anti IL-5، Anti IL-4 و Anti TSLP را مطرح و معیار های مهم انتخاب هرکدام را توضیح داده است (شکل 17-3)

قبل از درمان توصیه اینجانب این است که چنانچه بیمار در طیف سنی مناسب باشد (مثلا کمتر از 6 سال نباشد)، تعداد حملات آسم در سال، مقدار FEV1 با یا بدون PEF، FeNO و آزمایشات IgE، تعداد ائوزینوفیل خون اندازه گیری و ثبت شود. FeNO و آزمایشات IgE، تعداد ائوزینوفیل خون سه پارامتر مهم برای انتخاب نوع دارو هستند ولی سن بچگی یا بالغین و وجود رینوسینوزیت مزمن با پولیپوزیس یا درماتیت آتوپیک (خیلی مناسب برای Dupilumab) بعنوان پارامترهای چهارم و پنجم نیز جزو معیارهای مهم قرار میگیرند. در صورت مصرف قبلی کورتیکواستروئید خوراکی، با توجه به اثرات ثابت شده داروهای ضد IL-5 و IL-4 برای کم کردن میزان کورتیکواستروئید، از این داروها ترجیحا استفاده میشود؛ لذا مصرف قبلی کورتیکواستروئید خوراکی بعنوان پارامتر ششم در نظر گرفته میشود.

در صورت دانستن این معیارها که فراهم کردن آنها کاملا مقدور است، همراه یک سیتی اسکن برای رد بیماریهای مشابه مثل پنومونی ائوزینوفیلیک، میتوان از آلوگوریتیم زیر که طیف وسیعتری را شامل میکند استفاده نمود (شکل 17-10).



شکل 17-10- انتخاب بهترین داروی بیولوژیک برای درمان آسم مقاوم براساس آخرین اطلاعات روز دنیا، با فرض در دسترس بودن دارو (برگفته از مرجع 381).

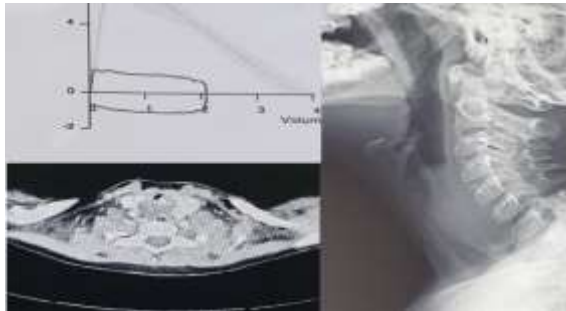
براساس این الگوریتم، یک ماشین حساب ساخته شده که از وسایت

در دسترس است. با این ماشین حساب، عین الگوریتم بالا بعد از یکسری اطلاعات اولیه مثل مقدار IgE و ائوزینوفیل، میتوان بهترین داروی بیولوژیک را انتخاب کرد.

17.6 استفاده از برنکوسکپی در درمان آسم مقاوم

برنکوسکپی در سه مورد در درمان آسم مورد استفاده است.

- 1- برای تشخیص و بیرون آوردن جسم خارجی. این مورد در کودکان اهمیت زیادی دارد و در هنگامی که مادری از شروع سرفه در یک زمان خاص بدون سابقه قبلی و مقاومت شدید به تمام داروهای مصرفی شاکی است باید ب فکر آن باشیم. در بزرگسالان نیز در مواردی که ویزینگ یکطرفه داشته باشند یا یک انفیلتراسیون تحتانی ریه ثابت دیده شود مطرح است.
- 2- انسداد راه های هوایی بزرگ- علامت مهم این بیماری وجود استریدور است بطوری که صدای خس خس از بیرون بدون گوشی شنیده میشود ولی با گوشی تقریباً صداهای ریه نرمال است. موارد شایع انسداد که اینجانب با آنها برخورد کرده ام تومر (شکل 17-11)، برنکومالاسی یا آنتراکوفیبروزیس بوده است.
- 3- برنکیال ترموپلاستی- این نوع از درمان قبلاً در فصل 6.5 گفته شده است. فقط قابل به ذکر است بهترین درمان برای نوع پوسی گرانولوسیتیک است (شکل 17-12)



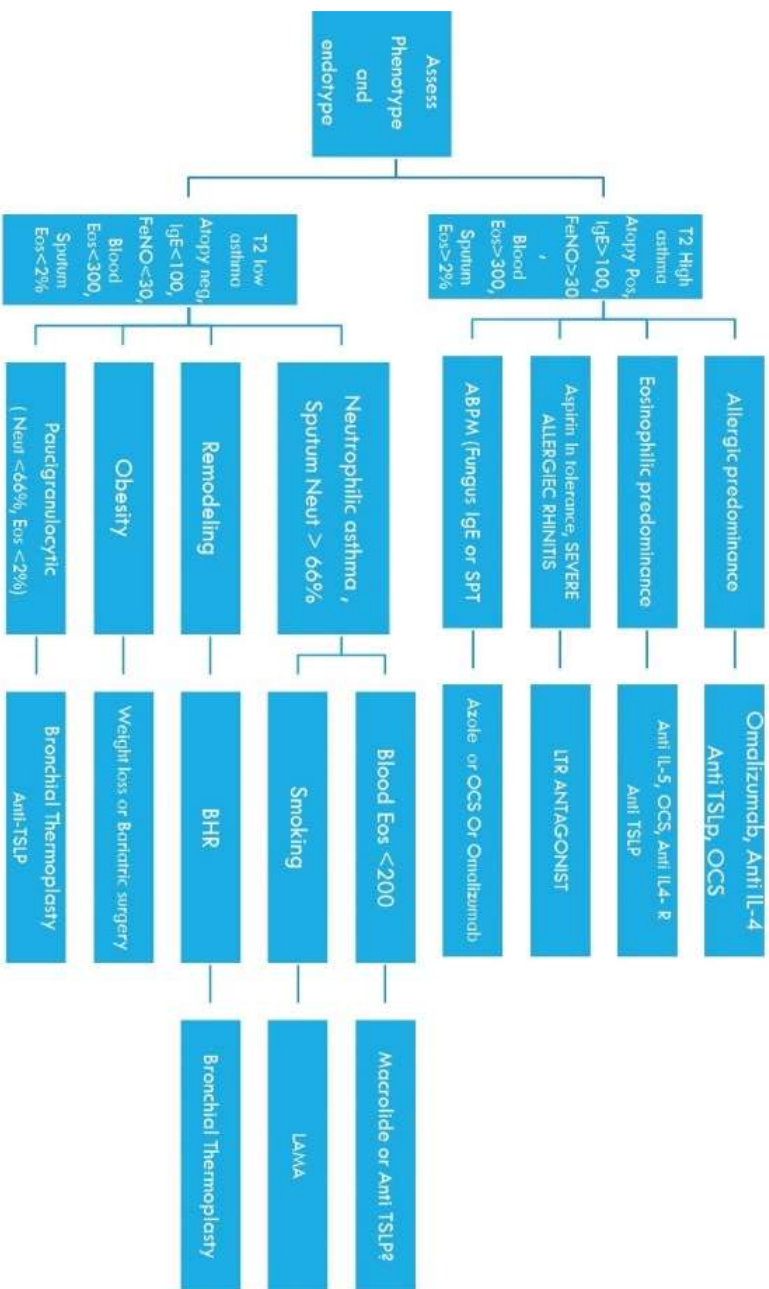
شکل 17-11- انسداد قابل توجه تراشه در نتیجه رشد تومرال

17.7 درمان مخلوط همه جانبه

همانطور که متوجه شدید در راهکار بالینی GINA جدا کردن بیماران و شخصی سازی درمانها تا حدی انجام میشود. در آگوریتم پیشنهادی زیر سعی شده است در صورت مقاومت به ICS/LABA با حداکثر دوز از ابتدا بیماران به گروههای هدف تقسیم شده و درمان هدفمند برای آنها شروع شود (Target therapy or personalized medicine). توجه داشته باشید در این راهکار درمانهای مترادف ذکر شده است، یعنی چنانچه دارو در دسترس نباشد یا بیمار قادر به خرید آن نباشد، انتخاب دیگر برای بیمار وجود داشته باشد ذکر شده است (شکل 17-11).

شکل 17-12 - ما حاصل کلی شناخت انواع گونه های آسم و درمانهای مد نظر در هر نوع در این آگوریتم گنجانده شده است.(مرجع

An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma .Eleftherios Zervas, Konstantinos Samitas, Andriana I. Papaioannou, Petros Bakakos, Stelios Loukides, Mina Gaga .ERJ Open Research 2018 4: 00125-2017; DOI: 10.1183/23120541.00125-2017)



17.8 درمانهای تجربی براساس طب مکمل

در زمانی که بغیر از درمانهای رایج، برای درمان آسم مقاوم، هیچگونه داروی دیگری بغیر از پردنیزولون در ایران موجود نبود، طب ایرانی درمانهای متعددی را براساس تجارب گذشته در اختیار من گذاشت. در این قسمت به طرح و گزارش طرح های تحقیقاتی و کارازمایی های بالینی اینجانب براساس طب سنتی و مکمل میپردازم، گرچه بعضی تحقیقات با استفاده از علوم پایه هیچوقت به مراحل بالینی نرسید³⁸². در اینجا به طرح کلیه تحقیقات تجربی دیگر در دنیا نمی پردازم زیرا بسیار زیاد هستند و در این کتاب نمی گنجد.

17.8.1 عصاره برگ چنار و رزماری (platanus and rosemary)

مرحله اول- آزمایشات تجربی بر روی موش از مایشگاهی BALBc: این مطالعه نشان داد که طی مراحل استاندارد حیوانات آزمایشگاهی بطور موفقیت آمیزی اسمتیک شدند و سپس در مطالعه بافت شناسی داروهای رزماری و چنار توانستند التهاب بافتی ناشی از اسم را مانند بکلومتازون کاهش دهند. بررسی برنکوالونر لاواژ قبل از کشتن موشها نشان داد که با داروهای گیاهی IL-4 بطور معنی داری کمتر از گروه اسمتیک بوده و IF Gamma بطور معنی داری بیشتر از سایر گروه ها بوده است که نشان دهنده تاثیر این ترکیب در سرکوب سلولهای التهابی T helper 2 بودند.

مرحله دوم- کارازمایی بالینی بر روی انسان³⁸³: در این کارازمایی بالینی 40 بیمار با آسم مقاوم به ICS/LABA، مونته لوکاست و تنوفیلین وارد طرح شدند. بیماران بطور تصادفی در چهار گروه شامل 1- عصاره برگ چنار، 2- عصاره رزماری، 3- مخلوط عصاره برگ چنار و رزماری و 4- گروه دارونما تقسیم شدند. سه گروه داروی اصلی بطور Cross over تمام دارو ها را بمدت یکماه دریافت کردند و بسته بندی داروها کاملاً مشابه بود.

نتایج مطالعه نشان داد رزماری به تنهایی باعث بهبود علائم بالینی (به استثنا تنگی نفس) ، حملات آسم ، ACT score و FeNO شد؛ ولی بر روی اسپیرومتری تاثیر نداشت و برعکس برگ چنار بر روی علائم تاثیر بهبودی نداشت ولی بر روی اسپیرومتری داشت. درمان

مخلوط تاثیر اضافه بر روی در مان تکی رزماری نداشت و نتیجه گیری شد اثرات بهبودی بیشتر براساس رزماری است. در مطالعات دیگر نیز رزماری بعنوان داروی موثر بر روی التهاب دیده شده است. مثلا رزماری دارای مولکول رزمارینیک اسید (rosmarinic acid) است که قادر به سرکوب لکوترینها میشود³⁸⁴ و Ursolic acid که قادر به کاهش NFk-B است³⁸⁵.

17.8.2 پروپولیس (Propolis)

پروپولیس ماده ای است که زنبورها از آن برای پوشاندن سوراخ های داخل کندو و مومیایی کردن اجساد مهاجمین داخل کندو استفاده می کنند. علاوه بر این پروپولیس کلونی را از بیماریها بعلت خواص آنتی سبتیک و آنتی میکروبیال حفظ می کند. پروپولیس به طور قوی سنتز DNA در سلول های تک هسته ای خون محیطی را مهار و تولید T cell ها را تنظیم میکند که بخش اعظمی از این اثر بعلت وجود caffeic acid phenethyl ester (CAPE) و فلاونوئیدها (flavonoids) می باشد³⁸⁶.

در این رابطه یک کارازمایی بالینی 52 بیمار دارای آسم متوسط پایدار بصورت موازی با دارونمای کاملا مشابه ساخت کارخانه سورن تکنولوژی طوس انجام شد³⁸⁷.

نتایج مطالعه نشان داد در گروهی که پرسپولیس دریافت کرده بودند علایم بالینی از جمله سرفه، علایم شبانه، ویز، تعداد دفعات مراجعه به اورژانس و تعداد حملات آسم در هفته کاهش معنی داری پیدا کرد. علاوه بر این شاهد کاهش رفلاکس معده به مری، خلط و تنگی نفس بودیم.

از بین متغیرهای اسپرومتری بعد از درمان تفاوت معناداری بین متغیرهای بین متغیرهای FEV1، FEF25.75 و MMEF.FVC و هم چنین FENO در بیماران گروه درمان شده با پروپولیس نسبت به قبل از درمان $22/76 \pm 26/86$ واحد کاهش داشته که این کاهش نیز معنادار بوده است

آسم و گونه های آن

بعد از درمان امتیازات پرسشنامه ACT در بیماران گروه درمان شده با پروپولیس نسبت به قبل از درمان افزایش داشته که این افزایش معنادار بوده است (جدول 17-4).

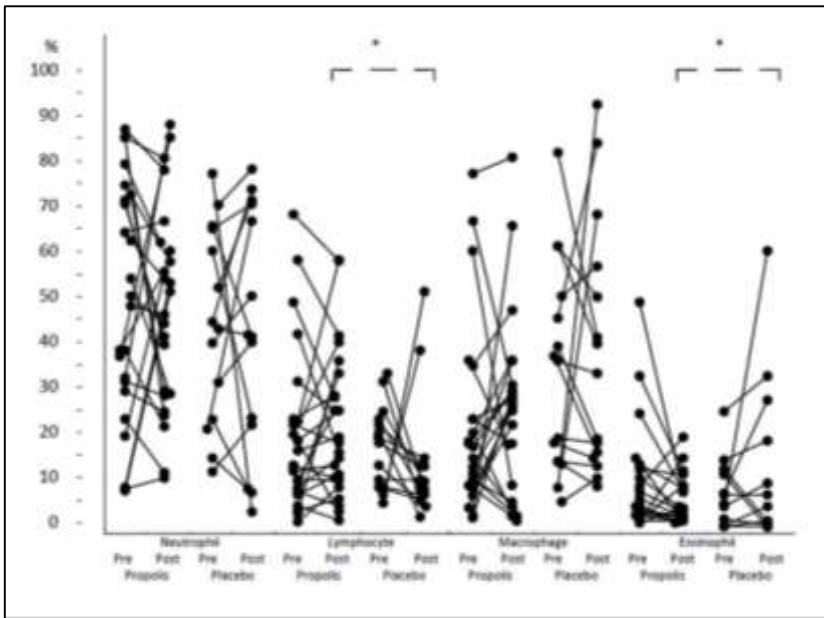
جدول 17-4- خلاصه مقایسه علائم بالینی بیماران آسمی مقاوم در درمان با پروپولیس

و دارونما

	Total	Before trial		After trial	
		Propolis	Placebo	Propolis	Placebo
Cough	50 (96%)	25 (96%)	25 (96%)	7 (27%)* †	23 (88%)
Dyspnea	52 (100%)	26 (100%)	26 (100%)	10 (38%)* †	24 (94%)
Wheeze	52 (100%)	26 (100%)	26 (100%)	11 (42%)* †	24 (94%)
Sputum	42 (81%)	23 (88.5%)	19 (70%)	21 (80%)	23 (88%)
Nocturnal Symptoms	35 (67%)	20 (77%)	15 (58%)	5 (19%)* †	21 (82%) ‡
Acute attack	13 (25%)	7 (27%)	4 (15%)	0 (0%)* †	4 (22%)
AHR	45 (86%)	22 (85%)	23 (88%)	13 (50%)* †	24 (94%)
GERD	24 (46%)	12 (46%)	12 (46%)	8 (31%)	14 (54%)
PND	29 (56%)	14 (56%)	15 (58%)	13 (50%)	17 (65%)
Aggregation After exercise	52 (100%)	26 (100%)	26 (100%)	22 (85%)	26 (100%)

تغییرات انوزینوفیل و ماکروفاژ و نوتروفیل در گروه مورد تفاوت معناداری نسبت به قبل از

درمان نداشت (شکل 17-13)



شکل 17-13- تغییرات سلولهای التهابی خلط قبل و بعد از درمان با پروپولیس و دارونما

17.8.3 گل گاوزبان (*Borago officinalis*)

برای گل گاوزبان اثرات ضد التهابی بخصوص در آسم دیده شده است. مواد موثره متاسیدهای چرب لینولئیک اسید دارای اثر ضد TNF-alpha از طریق مسیر CAMP و prostaglandin E در آرتریت روماتوئید شناخته شده است و اثر پماد آن در درماتیت آتوپیک که فرایند التهابی خیلی شبیه آسم دارد ثابت شده است. لذا یک کارازمایی بالینی با استفاده از شربت آن که از 8 کیلوگرم گل گاوزبان تهیه شده بود در 38 بیمار آسم مقاوم و علامتدار با میانگین ابتلا 71 ماه انجام شد³⁸⁸. مدت درمان یک ماه بود و با دارونمای مشابه شربت اصلی مقایسه شد. بعد از درمان با گل گاوزبان علائم بالینی شامل سرفه، تنگی نفس، ویزینگ و امتیاز ACT بهبود معنی دار داشت و تعداد حملات نیز کاهش با اختلاف آماری معنی دار داشت (جدول 17-5). خلط پشت حلق و رفلاکس گاستروازوفاژیال تغییری

نداشت لذا بهبود بالینی به این فاکتورهای همراهی ارتباط نداشت. اسپیرومتري و FeNO تغییر نداشت.

جدول 17-5- تاثیر گل گاو زبان بر روی آسم مقاوم و شدید

	Total	Before trial		After trial	
		Borago	Placebo	Borago	Placebo
Cough	33 (86%)	18 (95%)	15 (79%)	3 (16%)*†	16 (84%)
Dyspnea	37 (98%)	18 (95%)	19 (100%)	8 (42%)*†	18 (94%)
Wheezing	37 (97%)	19 (100%)	18 (95%)	13 (68%)*	17 (89%)
Sputum	22 (58%)	13 (68%)	10 (53%)	7 (36%)†	13 (68%)
Nocturnal Symptoms	32 (84%)	16 (84%)	16 (84%)	10 (52%)*	16 (84%)
AHR	24 (63%)	13 (68%)	11 (58%)	7 (36%)*†	11 (58%)
GERD	19 (50%)	8 (42%)	11 (58%)	5 (26%)†	12 (63%)
PND	15 (40%)	6 (31%)	9 (47%)	5 (26%)	9 (47%)
Aggregation After exercise	38 (100%)	19 (100%)	19 (100%)	15 (79%)	19 (100%)

17.8.4 دانه های بارهنگ (Plantago major seed) و عصاره سمغ بادام (Almond gum)

یکی از فرضیه های جالب و رو به رشد برای ایجاد آسم فرضیه نشانگان روده بیش تراوا (Leaky gut syndrome)³⁸⁹ و محور روده ریه (Gut lung axis) است³⁹⁰.

محور این فرضیه براساس صدمه سد بین سلولهای پوششی است با توجه به ارتباط بین عضوی ثابت شده بین روده و ریه³³¹، فرض میشود، سد بین سلولهای پوششی روده خراب شده و نشت آنتی ژنیک از روده بوجود آمده و در سراسر بدن جریان پیدا کرده و از جمله باعث تحریک آسم میشود. با توجه به این فرضیه در همکاران طب ایرانی مشهد این نظریه مطرح شد که با داروهای گیاهی پوشش دهنده مخاط مثل بارهنگ میتوان این سوراخهای ایجاد شده در بین سلولهای پوششی روده را بست و نشت آنتی ژنیک (آلرژنها) جلوگیری کرد. براین اساس دو کارازمایی بالینی برگزار شد که به شرح آنها میپردازم.

1- تاثیر بارهنگ (Plantago major seed) و سمغ بادام (Almond gum) بر آسم مقاوم:

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی 28 بیمار آسم مقاوم، بارهنگ و سمغ بادام برای 4 هفته همراه با داروهای قبلی داده شد. روش تحقیق یک مطالعه قبل و بعد بر روی تمام بیماران بود. دستور تهیه دارو و ترکیبات آنها در مقاله منتشر شده توضیح داده شده است³⁹¹. نتایج مطالعه نشان داد این دارو باعث بهبود علائم بالینی، اسپیرومتري و کیفیت زندگی شد. (جدول 17-6)

جدول 17-6- خلاصه تاثیر ترکیب سمغ بادام و بارهنگ بر آسم مقاوم

آزمون ویلکاکسون	بعد از مداخله		قبل از مداخله		تاثیر بارهنگ و سمغ بادام بر آسم مقاوم	
	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
Z= -3.72 p-value= 0.001	16.7	4	4.2	1	بدون سرفه	شدت سرفه
	37.5	9	4.2	1	متوسط	
	20.8	5	79.2	19	شدید	
	25	6	12.5	3	خیلی شدید	
Z= -0.07 p-value= 0.944	33.3	8	37.5	9	بدون خلط	شدت خلط
	4.2	1	4.2	1	مایع	
	33	8	21	5	سفید	
	29	7	37.5	9	سبز یا زرد	
Z= -3.47 p-value= 0.001	4.2	1	8.3	2	خفیف	شدت تنگی نفس
	29	7	8.3	2	متوسط	
	29	7	58.2	14	شدید	
	37.5	9	25	6	خیلی شدید	
Z= -2.91 p-value= 0.004	12.5	3	58	14	کمتر از 3 روز در هفته	تاثیر بر کیفیت خواب
	21	5	16.7	4	بیشتر از 3 روز در هفته	
	66.7	16	25	6	خواب همیشگی	
Z= -0.20 p-value= 0.836	25	6	16.7	4	نرمال	نتیجه اسپیرومتری
	4.2	1	8.3	2	خفیف	
	16.7	4	21	5	متوسط	

آسم و گونه های آن

	16.7	4	25	6	شدید	
	37.5	9	29	7	محدود	
Z=-0.63	26	6	16.7	4	نرمال	نمودار اسپیرومتری
p-value=0.527	43.5	10	54.2	13	انسدادی	
	30.4	7	29	7	تجدیدی	
Z=-3.00	29.2	7	12.5	3	به ندرت	اختلال در کیفیت زندگی در آسم
p-value=0.003	50	12	45.8	11	گاهی	
	21	5	29.2	7	شدید	
	0	0	12.5	3	خیلی شدید	
Z=-2.82	66.7	16	100	24	بدون کنترل	کنترل آسم
p-value=0.005	33.3	8	0	0	کنترل خوب	

2- تاثیر گلاسمایر آسم مقاوم

بر اساس ترکیب موفق قبلی ترکیب جدیدی که باعث محافظت پوشش روده می شود ساخته شد که عبارت بودند از: ریشه شیرین بیان (*Glycyrrhiza glabra*)، عناب (*Jujube fruit*)، گل گاو زبان (*Echium amoenum*)، پاپایا (*Cydonia oblonga*)، فندق (*hazelnut*) و fruit). علت انتخاب این مواد عبارت بودند از: شیرین بیان اثر محافظتی بر روده دارد، گل گاو زبان اثر ضد التهابی آسم داشته، پاپایا باعث کاهش التهاب مریه تا روده شده و لذا سد پوششی شکسته شده را ترمیم میکند، فندق علاوه بر کاهش التهاب گوارش باعث بهبود میکروبیوتای روده شده و عناب باعث پوشش و ترمیم سد پوششی روده میشود.

این ترکیب جدید بصورت شربت تهیه شده و در مقاله منتشر شده بنام گلاسما (GLASTHMA) نامیده شد و با شربت دارونما (هر گروه 20 نفر) با مزه و ظاهر مشابه مقایسه شد³⁹². مقدار 15 میلیلیتر دوبار در روز برای 4 هفته بود و پیگیری چهار هفته ای بعد از آن هم انجام شد. بغیر از معیارهای بالینی آسم از آزمایش نسبت قند های غیر قابل جذب لاکتولوز به مانیتول برای تشخیص نشت روده ای نیز استفاده شد. در این آزمایش 5 گرم لاکتولوز و 2 گرم مانیتول خوراکی داده شد و 4 هفته پس از شروع درمان در ادرار آنها اندازه گیری شد. در افراد سالم باید مقدار دفع لاکتولوز کمتر از 342 و مانیتول کمتر از 181 میلیگرم باشد و در صورت نشت روده ای بالا می رود. این آزمایش بعد از مصرف دارو مجدد اندازه گیری شد.

نتایج مطالعه نشان داد علائم بالینی و پرسش نامه های کیفیت زندگی (ACQ7) در گروه گلاسما بهبود معنی دار با اختلاف معنی دار با گروه کنترل نشان داد. FEV1 و MMEF در گروه مورد نیز بهبود معنی دار نشان داد. میزان دفع لاکتولوز و مانیتول نیز بعد از درمان بطور معنی داری کمتر از گروه شاهد بود و این به معنی بهبود سد دفاعی روده ای است³⁹³.

17.8.5 شکر تیغال *Echinops persicus*

شکر تیغال: گونه ای از گیاهان چند ساله است که روی برگ ها و ساقه این گیاه حشره ای از راسته قاب بالان به نام خزوکک (*larinus maculatus*) برای نگهداری تخم ها خود پيله ای می تند که جنس این پيله از ترشحات گیاه شکر تیغال است. در طب سنتی از پيله این حشره استفاده شده بطوری که لارو حشره از داخل آن خارج شده و پيله آن کوبیده شده و خورده میشود. در یک پایان نامه تحقیقاتی این ماده تهیه و 20 میلی گرم آن در هر کپسول ژلاتینی خوراکی وارد و بسته بندی شده و در بیماران آسم مقاوم بمدت یک ماه روزی دو عدد داده شد (24 بیمار) و اثرات آن با گروه مشابه که دارونما با ظاهر مشابه حاوی پودر تالک بود مقایسه شد³⁹⁴. جدول 17-7 یافته های مهم را نشان میدهد. در کل نتایج نشاندهنده بهبود سرفه، تنگی نفس، ACT score و اسپیرومتری شده ولی معاینه ویزینگ و حملات آسم تغییر معنی داری نداشته است.

جدول 17-7- مقایسه پیامدهای مهم در بیماران آسم مقاوم درمان شده با شکر تیغال و مقایسه با گروه کنترل است

Clinic al finding	Total	Echinops		placebo	
		Before	After	Before	After
Cough	45 (93.8%)	23 (95.8%)	9 (37.5%)*†	22 (91.7%)	17 (70.8%)
Dyspn ea	45 (93.8%)	23 (95.8%)	15 (62.5%)*†	22 (91.7%)	23 (95.8%)
Wheez ing	43 (89.6%)	21 (87.5%)	15 (62.5%)	22 (91.7%)	20 (83.3%)
Attack s	-	-	2 (8.3%)	-	3 (12.5%)
ACT	12.13± 2.98	12.92± 2.98	15.753. 48*†	11.33± 2.82	12.832 .78
FEV1	1.49±0 .74	1.33±0 .67	1.60±0. 68*†	1.65±0 .79	1.66±0 .76
FEV1 /FVC	72.4±1 1.23	71.40± 13.08	75.15±1 0.56	73.42± 9.21	74.42± 7.13
Pred %of FEV1	57.19± 20.23	52.50± 18.61	61.88±2 0.04*†	63.71± 21.06	64.54± 18.50

17.9 درمان های غیر دارویی

در نهایت به تعدادی کارهای ساده که میتواند به بهبود آسم کمک کند و اغلب بدلیل سادگی از خاطر انسان پاک میشود میپردازم. با توجه به اینکه بیماران در پایان ویزیت معمولاً

از این موارد سوال میکنند، میتوانیم این موارد را بصورت قبلا چاپ شده تهیه و در اختیار بیماران قرار دهیم، مواردی مانند ترک سیگار، ورزش بدنی، رژیم غذایی سالم بیشتر نوع مدیترانه ای حاوی دو وعده ماهی در هفته، سبزیجات فراوان، روغن زیتون و موارد انٹی اکسیدان مانند میوه های قرمز، کاهش وزن، روشهای دفع مخاط، واکسیناسیون آنفولانزا، تمرینات تنفسی، اجتناب از آلرژن و استفاده از ماسک و تصفیه هوا در مکانهای سر بسته است.

از تمام همکاران خواهش میکنم، همیشه به بیماران برای درمان مناسب و بهبودی وضعیت بیماری به بیماران امیدواری بدهند. در عین حال از آنها بخواهند در صورت حمله شدید به اولین مرکز اورژانس مراجعه کنند و اصرار نداشته باشند توسط شما ویزیت شوند، زیرا این مساله ممکن است منجر به مرگ قابل پیشگیری شود. در مورد ترس بیماران از کورتیکواستروئید نیز لازم است به بیماران آموزش داده شود زیرا هیچ رژیم درمانی آسم بدون کورتیکواستروئید حتی پس از بهبودی وجود ندارد و لذا باید آموزش داده شود به هیچ وجه به تبلیغات ضد مصرف کورتیکواستروئید توجه نکنند.

ملاحظات درمانی خاص

- 1- استفاده از LAMA در صورت عدم بهبود با ICS/LABA با دوز حداکثر با روش صحیح
- 2- استفاده از آلبندازول قبل از شروع کورتیکواستروئید خوراکی طولانی مدت
- 3- بررسی سیتی اسکن در موارد ائوزینوفیلی بالا برای تشخیص موارد با سود بردن از درمان پنومونی ائوزینوفیلیک با پردنیزولون
- 4- درمان ضد اسپرژیلوس با ایتراکونازول وقتی با ICS/LABA و LAMA جواب نداد در نظر باشد، بخصوص در افراد با ویزینگ شدید.
- 5- استفاده از اکثرتاید در صورت حالت مزاییک پرفیوژن و کروموگرانین بالا
- 6- توصیه این است که در صورت اسم پایدار در افراد علامتدار با رفلاکس یک دوره با مهار کننده پروتون پمپ درمان بشوند
- 7- مونته لوکاست در مان خوبی برای آسم و رینیت، آسم ورزش، آسم چاقی، AERD و آسم کودکان است.
- 8- برطبق مطالعه AMAZES ازیترومایسین هم در آسم ائوزینوفیلیک و در غیر ائوزینوفیلیک کاربرد دارد.
- 9- استفاده از دستگاههای تصفیه هوا نیز بطور قابل توجهی مقدار مواد حساسیت زار را کاهش می دهد
- 10- امالیزوماب در حاملگی بی ضرر است³⁹⁵.
- 11- در صورت مقاومت به امالیزوماب، تغییر به ضد IL-5 انتخاب خوبی است³⁹⁶. در صورت مقاومت به ضد IL-5 استفاده از Anti IL-4/13 انتخاب خوبی است
- 12- تحقیقات برای **Feviprant** بعنوان یک مهار کننده گیرنده پروستاگلاندین D2³⁹⁷ و Dexpramipexole بعنوان یک مهار کننده رشد

آسم و گونه های آن

انوزینوفیل در مغز استخوان³⁹⁸ ادامه دارد. اطلاعات این داروها انشالله در چاپ بعدی به اطلاع میرسد.

18. نمایه

نمایه

A

ABPA · 70
ABPM · 70
Acanthocheilonema · 93
acid aerosol · 116
Adipokines · 97
adiponectin · 97
AERD · 62
AIP-2 · 92
AKT/mTOR · 27
Alkanes · 116
Almond · 168, 169
amphiregulin · 107
Antigen presenting cell · 37
arachidonic · 62
Aromatic · 116
aryl hydrocarbon receptor · 84
Asteogolimab · 155
Asthma COPD overlap · 128

B

B7-H3 · 40
BALBc · 129
Bariatric surgery · 100
Bcl-xL · 56
B-D- glucan · 71
BDNF · 50
Benralizumab · 152
benzene · 116
Borago · 167
Bromotyrosine · 59
Bupropion · 129
Burkholderia · 83

C

Can f 1 · 117
CAPE · 166
Capsaicin · 46
Carcinoid · 77
cathepsin · 83
CCL2 · 37
CCL220 · 37
CD26 · 30

CD8 · 29

CD8⁺ T · 28

CD8⁺ αβ · 29

CGRP · 47

chitin · 107

COPD · 128

COVID-19 · 31

CRSwNP · 62

CTLA4 · 31

CXCL2 · 28

Cydonia · 170

cystatins · 94

Cytisin · 129

cytoplasmic glucocorticoid

receptors · 127

D

DAMP · 98

Dectin · 71

defensin · 71

Dermatophagoides · 107

di-methyl arginine · 99

Dioxin · 84

DIPNECH · 77

DLCO · 128

DPP4 · 30

Dupilumab · 152

Dysnapsis · 96

E

Echinops · 171

Echium · 170

Egr-1 · 42

Endotype · 9

Eotaxin · 58

ethane · 59

exhaled breath condensate · 59

Exhausted ILC2 · 32

EX-ILC2 · 32

F

F₂-IsoPs · 59

Fcε · 91

Fel d 1 · 117

FENO · 56

Fezakinumab · 159

flavonoids · 166

FleA · 71

formaldehyde · 116

FoXP3 · 30

G

GATA3 · 32, 55
 GINA · 7, 8, 9, 21, 22, 23
 GLASTHMA · 171
 Glycyrrhiza · 170
 Gut lung axis · 168

H

H₂O₂ · 59
 H₂SO₄ · 116
 hazelnut · 170
 Helicobacter pylori · 90
 Heligmosomoides · 93
 Helinethic · 91
 HEPA · 111
 Hering-Breuer · 46
 HLADPB1*0301 · 63
 Hp-ARI · 92
 Hpb-GDH · 92
 hsa-miR-106a · 42
 Hsp70s · 115
 Hyclate · 84, 158

I

ICAM-1 · 83
 IFNB/CCL5 · 41

IgG blocking · 91

IL-10 · 30

IL-17F · 27

IL-1 β · 27

IL-21 · 37

IL-22 · 27

IL-27 · 27

IL4 · 27

IL-6 · 27, 28

IL-8 · 28, 83

IL-9 · 29, 56

ILC1 · 31

ILC2 · 32

impedance-pH monitoring · 89

inflammasome یک · 98

INOS · 128

Integrin · 58

isoprostane · 59

Itepekimab · 155

Ivermectin · 76

J

Jujube · 170

L

larinus · 171

Leaky gut syndrome · 168

lebrikizumab · 159

Leptin · 97

limonene · 116

lipopolysaccharide · 107

Low attenuation · 128

LTC4 · 62

LTD4 · 62

LTE4 · 62

M

MAPK · 127

Marshallagia marshalli · 92

mechanosensors · 46

Mepolizumab · 152

MHC · 33

miR-145 · 40

miR-150 · 41

miR-152 · 41

miR-155 · 39

miR-181b-5p · 39

miR-19a · 40

miR-200b · 40

miR-221 · 40

miR-26b · 41

miR-29c · 40

miR-375 · 41

miR-let-7 · 39

miRNA · 39

mite · 106

N

NANC · 45

Natural Killer T · 28, 31

Necator · 93

neurotoxin · 58

NGF · 50

Nissen fundoplication · 89

NLRP3 · 98

NMDA · 49

NO2 · 115

NSAID · 62

NT3 · 50

NT4 · 50

O

obese asthma · 96

Octreoscan · 77

octreotide · 77

Omalizumab · 150

P

P 75 · 50
 P2X3 · 51
 p38 · 27
 PAMP · 98
 PANCA · 135
 Particulate materials · 116
 Periostin · 58
 PGE-2 · 63
 Phenotype · 9
 PI3K · 129
Plantago · 168, 169
 platanus · 165
 PM10 · 116
 PM25 · 116
 progastrin · 77
 propionate · 100
 Propolis · 166
 Proteasome · 84
 Proton pump inhibitors · 90

R

RANTES · 115
 remodeling · 27
 Reslizumab · 152
 ROR α · 32

ROR γ · 55
 RoRyt · 27
 RORyt · 159
 rosemary · 165
 rosmarinic acid) · 165
 RSV · 41
 RUNX2 · 40
 RUNX3 · 40

S

SAFS · 70
 SB010 · 56
 SCFA · 100
 shisha · 129
 sICAM-1 · 115
 SMADs · 27
 SO₂ · 116
ST2 · 155
 STAT3 · 27
 Steam cleaning · 111
 Strongyloides stercoralis · 74
 substance P · 47

T

T bet · 31
 tachykinins · 47

- targeted lung denervation · 51
- T-bet · 55
- TCDD · 85
- Terpenes · 116
- tezepelumab · 56
- Tezepelumab · 154
- TGF- β · 27, 30
- TH22 · 28
- TH9 · 29
- thunderstorm asthma · 118
- TLR4 mRNA · 41
- TLR7 · 41
- toluene · 116
- transactivation · 127
- Transfection · 40
- T_{Reg} · 30
- TRK3 · 50
- TRPA1 · 48, 51
- TRPV1 · 51
- U**
- Urea breath test · 90
- Ursolic acid · 165
- V**
- Varencilin · 129
- VCD · 135
- VIP · 45
- Volatile organic compounds · 116
- W**
- Wallemia · 73
- water pipe · 129
- X**
- xenobiotic · 84
- Xolair · 151
- Z**
- Zerafil · 147
- Γ**
- $\Gamma\delta$ T · 31
- $\gamma\Delta$ T cells · 28
- ا**
- الفا خلط · 19, 21
- ب**
- باکتری Bacteroidetes · 100

A

Adipokines, 50
adiponectin, 50

B

Bariatric surgery, 53

D

Dysnapsis, 49

E

Endotype, 3
Eotaxin, 28

G

GINA, 2, 3, 13, 14, 15

I

IL-9, 25
inflammasome یک, 51

L

Leptin, 50

N

NLRP3, 51

O

obese asthma, 49

P

Phenotype, 3

R

remodeling, 20

S

SB010, 25

T

tezepelumab, 25
Tezepelumab, 78
thunderstorm asthma, 68

ا

الفا خلط, 10, 13

¹Global initiative for asthma, Guidelines for treatment of difficult to treat, Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and prevention, 2023. Available from: www.ginasthma.org.

²Asthma Data, Statistics, and Surveillance. 2016 Available from http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm.

³ Huang K, Yang T, Xu J, Yang L, Zhao J, Zhang X, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study. *Lancet* 2019;394:407–418. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31147-X.

⁴Masjedi MR, Fadaizadeh L, Najafzadeh K, Dokouhaki P. Prevalence and Severity of Asthma Symptoms in Children of the Tehran-ISAAC Study. *Pediatric Asthma, Allergy & Immunology* 2004 17:4, 244-250

⁵ Boskabady MH, Karimian MR. prevalence of asthma symptoms among secondary school students (aged 11-16 years) in the city of mashhad (northeast of iran). *Arch Irr Med* 2000; 3(4): 165-169

⁶BOSKABADY, M.H. and KOLAHDOZ, G.H. (2002), Prevalence of asthma symptoms among the adult population in the city of Mashhad (north-east of Iran). *Respirology*, 7: 267-272. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1843.2002.00398.x>

⁷Alavinezhad, A, Boskabady, MH. The prevalence of asthma and related symptoms in Middle East countries. *Clin Respir J*. 2018; 12: 865– 877. <https://doi.org/10.1111/crj.12655>

⁸ Bousquet J, Mantzouranis, E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010, 126(5):926-938, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.019>.

⁹Yaghoubi M, Adibi A, Safari A, FitzGerald JM, Sadatsafavi M. The projected economic and health burden of uncontrolled asthma in the United States. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;200(9):1102-12.

- ¹⁰ SIMPSON, J.L., SCOTT, R., BOYLE, M.J. and GIBSON, P.G. (2006), Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum. *Respirology*, 11: 54-61. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x>
- ¹¹P.L. Paggiaro¹, Members of the Working Group¹, P. Chanez, O. Holz, P.W. Ind, R. Djukanović, P. Maestrelli, P.J. Sterk. *European Respiratory Journal* Jul 2002, 20 (37 suppl) 3s-8s; DOI: 10.1183/09031936.02.00000302
- ¹²Pizzichini E, Pizzichini MMM, Leigh R, Djukanović R, Sterk PJ. Safety of sputum induction. *Eur Respir J* 2002;20:Suppl. 37, 9s–18s
- ¹³Cianchetti S, Bacci E, Ruocco L, et al. Salbutamol pretreatment does not change eosinophil percentage and eosinophilic cationic protein concentration in hypertonic saline-induced sputum in asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 1999;29:712–718.
- ¹⁴Bacci E, Bartoli ML, Carnevali S, et al. Eosinophil cationic protein (ECP) and histamine levels in induced sputum are not affected by hypertonic saline inhalation. *Eur Respir J* 1999;14:Suppl. 30, 24.
- ¹⁵De Farias CF, Amorim MMF, Dracoulakis M, Caetano LB, Santoro IL, Fernandes ALG. Nasal lavage, blood or sputum: which is best for phenotyping asthma? *Respirology* 2016. doi: [10.1111/resp.12958](https://doi.org/10.1111/resp.12958).
- ¹⁶Scichilone N, Braido F, Taormina S, Pozzocco E, Paterno A, Baiardini I, Casolaro V, Canonica GW, Bellia V. Is health-related quality of life associated with upper and lower airway inflammation in asthmatics? *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 539290.
- ¹⁷ Paul WE, Zhu J. How are T_H2-type immune responses initiated and amplified? *Nature Rev. Immunol.* 2010;10:225–235.
- ¹⁸ Boguniewicz M, et al. The effects of nebulized recombinant interferon- γ in asthmatic airways. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995;95:133–135.
- ¹⁹ Hough KP, Curtiss ML, Blain TJ, Liu RM, Trevor J, Deshane JS, et al. Airway remodeling in asthma. *Front Med.* (2020) 7:191. doi: [10.3389/fmed.2020.00191](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00191)
- ²⁰ Robinson KM, Manni ML, Biswas PS, Alcorn JF. Clinical consequences of targeting IL-17 and TH17 in autoimmune and allergic disorders. *Curr Allergy Asthma Rep.* (2013) 13:587–95. doi: [10.1007/s11882-013-0361-0](https://doi.org/10.1007/s11882-013-0361-0)

- ²¹ Manni ML, Robinson KM, Alcorn JF. A tale of two cytokines: IL-17 and IL-22 in asthma and infection. *Expert Rev Respir Med.* (2014) 8:25–42. doi: 10.1586/17476348.2014.854167
- ²² Diveu C, McGeachy MJ, Boniface K, Stumhofer JS, Sathe M, Joyce-Shaikh B, et al. IL-27 blocks RORc expression to inhibit lineage commitment of Th17 cells. *J Immunol.* (2009) 182:5748–56. doi: 10.4049/jimmunol.0801162
- ²³ Dudakov JA, Hanash AM, Van Den Brink MRM. Interleukin-22: immunobiology and pathology. *Annu Rev Immunol.* (2015) 33:747–85. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112123
- ²⁴ Margelidon-Cozzolino Victor, Tscopoulos Anne, Chenivresse Cécile, de Nadai Patricia. Role of Th17 Cytokines in Airway Remodeling in Asthma and Therapy Perspectives. *Frontiers in Allergy* 2022; 3:1-17. DOI=10.3389/falgy.2022.806391
- ²⁵ Kaboli M, Fazl M, Khakzad MR, Mirsadraee M, Mashkat M. The serum and sputum level of IL-17 in patients with asthma. *Medical science journal of Islamic Azad University* 2008; 4(3): 145-152.
- ²⁶ Shimbara A, et al. IL-9 and its receptor in allergic and nonallergic lung disease: increased expression in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000;105:108–115.
- ²⁷ Pejman S, Taylor AD. T_H9 and allergic disease. *Immunology.* 2009;127:450–458.
- ²⁸ van Rensen EL, et al. Bronchial CD8 cell infiltrate and lung function decline in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;172:837–841.
- ²⁹ Cho SH, Stanciu LA, Holgate ST, Johnston SL. Increased interleukin-4, interleukin-5, and interferon- γ in airway CD4⁺ and CD8⁺ T cells in atopic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;171:224–230.
- ³⁰ Miyahara N, et al. Contribution of antigen-primed CD8⁺ T cells to the development of airway hyperresponsiveness and inflammation is associated with IL-13. *J. Immunol.* 2004;172:2549–2558.
- ³¹ Coyle AJ, et al. Virus-specific CD8⁺ cells can switch to interleukin 5 production and induce airway eosinophilia. *J. Exp. Med.* 1995;181:1229–1233.

³²Forsmann U, Stoetzer C, Stephan M, et al. Inhibition of CD26/dipeptidyl peptidase IV enhances CCL11/eotaxin-mediated recruitment of eosinophils in vivo. *J Immunol.* 2008;181(2):1120–1127.

³³ Shiobara, T., Chibana, K., Watanabe, T. *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 is highly expressed in bronchial epithelial cells of untreated asthma and it increases cell proliferation along with fibronectin production in airway constitutive cells. *Respir Res*17, 28 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0342-7>

³⁴Colice G, Price D, Gerhardsson de Verdier M, Rabon-Stith K, Ambrose C, Cappell K, Irwin DE, Juneau P, Vlahiotis A. The effect of DPP-4 inhibitors on asthma control: an administrative database study to evaluate a potential pathophysiological relationship. *Pragmat Obs Res.* 2017 Dec 1;8:231-240. doi: 10.2147/POR.S144018. PMID: 29238240; PMCID: PMC5716303.

³⁵ Lloyd CM, Hawrylowicz CM. Regulatory T cells in asthma. *Immunity.* 2009;31:438–449.

³⁶ Kearley J, Barker JE, Robinson DS, Lloyd CM. Resolution of airway inflammation and hyperreactivity after *in vivo* transfer of CD4+CD25+ regulatory T cells is interleukin 10 dependent. *J. Exp. Med.* 2005;202:1539–1547.

³⁷ Cederbom L, Hall H, Ivars F. CD4+CD25+ regulatory T cells down-regulate co-stimulatory molecules on antigen-presenting cells. *Eur. J. Immunol.* 2000;30:1538–1543.

³⁸ Meiler F, et al. *In vivo* switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J. Exp. Med.* 2008;205:2887–2898.

³⁹ Hartl D, et al. Quantitative and functional impairment of pulmonary CD4+CD25^{hi} regulatory T cells in pediatric asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007;119:1258–1266.

⁴⁰ Hawrylowicz C, et al. A defect in corticosteroid-induced IL-10 production in T lymphocytes from corticosteroid-resistant asthmatic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002;109:369–370.

⁴¹ Akbari O, et al. CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006;354:1117–1129.

⁴² Kim HY, DeKruyff RH, Umetsu DT. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nature Immunol.* 2010;11:577–584. 222

-
- ⁴³ Born W, et al. Immunoregulatory functions of $\gamma\delta$ T cells. *Adv. Immunol.* 1999;71:77–144.
- ⁴⁴ Vivier E. et al. Innate lymphoid cells: 10 years on. *Cell.* 2018; 174: 1054-1066
- 42 45 Takashi Ebihara , Ichiro Taniuchi.
Group 2 Innate Lymphoid Cells in Chronic Allergic Inflammation. *Trend Immunol* 2019 Dec;40(12):1095-1104. doi: 10.1016/j.it.2019.10.007.
- ⁴⁶ Monticelli L.A. Sonnenberg G.F. Abt M.C. Alenghat T. Ziegler C.G. Doering T.A. Angelosanto J.M. Laidlaw B.J. Yang C.Y. Sathaliyawala T. et al. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat Immunol.* 2011; 12: 1045-1054
- ⁴⁷ Veldhoen M, et al. Transforming growth factor- β ‘reprograms’ the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nature Immunol.* 2008;9:1341–1346.
- ⁴⁸ Lee YK, et al. Late developmental plasticity in the T helper 17 lineage. *Immunity.* 2009;30:92–107.
- ⁴⁹ Conrad ML, et al. Maternal TLR signaling is required for prenatal asthma protection by the nonpathogenic microbe *Acinetobacter lwoffii* F78. *J. Exp. Med.* 2009;206:2869–2877.
- ⁵⁰ Stephen RD, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;125:131–138.
- ⁵¹ Lloyd CM, Hessel EM. Functions of T cells in asthma: more than just T_H2 cells. *Nat Rev Immunol.* 2010 Dec; 10(12): [10.1038/nri2870](https://doi.org/10.1038/nri2870).
- ⁵² Yasuhiro Gon, Shu Hashimoto, Role of airway epithelial barrier dysfunction in pathogenesis of asthma, *Allergology International* 2018, 67(1),12-17,<https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.08.011>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S132389301730134X>)
- ⁵³ Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I, Altunbulakli C, Morita H, Castro-Giner F, et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier

integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:300–310.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.038.

⁵⁴ Kortekaas Krohn I, Callebaut I, Alpizar YA, Steelant B, Van Gerven L, Skov PS, et al. MP29-02 reduces nasal hyperreactivity and nasal mediators in patients with house dust mite-allergic rhinitis. *Allergy* 2018;73:1084–1093. doi: 10.1111/all.13349.

⁵⁵ Liu F, Qin HB, Xu B, Zhou H, Zhao DY. Profiling of miRNAs in pediatric asthma: upregulation of miRNA-221 and miRNA-485-3p. *Mol Med Rep*. 2012;6:1178–1182. doi: 10.3892/mmr.2012.1030.

⁵⁶ Drury RE, O'Connor D, Pollard AJ. The clinical application of microRNAs in infectious disease. *Front Immunol*. 2017;8:1182

⁵⁷ Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009;136:215–233.

⁵⁸ Martinez-Nunez RT, Bondanese VP, Louafi F, Francisco-Garcia AS, Rupani H, Bedke N, et al. A microRNA network dysregulated in asthma controls IL-6 production in bronchial epithelial cells. *PLoS One*. 2014;9:e111659.

⁵⁹ Huo X, Zhang K, Yi L, Mo Y, Liang Y, Zhao J, et al. Decreased epithelial and plasma miR-181b-5p expression associates with airway eosinophilic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:1281–1290.

⁶⁰ Haj-Salem I, Fakhfakh R, Bérubé JC, Jacques E, Plante S, Simard MJ, et al. MicroRNA-19a enhances proliferation of bronchial epithelial cells by targeting TGFβR2 gene in severe asthma. *Allergy*. 2015;70:212–219.

⁶¹ Tang X, Wu F, Fan J, Jin Y, Wang J, Yang G. Posttranscriptional regulation of interleukin-33 expression by microRNA-200 in bronchial asthma. *Mol Ther*. 2018;26:1808–1817.

⁶² Zhang X, Zhao X, Sun H, Yan Y, Huang L, Gu W, et al. The role of miR-29c/B7-H3 axis in children with allergic asthma. *J Transl Med*. 2018;16:218.

⁶³ Rupani H, Martinez-Nunez RT, Dennison P, Lau LC, Jayasekera N, Havelock T, et al. Toll-like receptor 7 is reduced in severe asthma and linked to an altered microRNA profile. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:26–37.

- ⁶⁴ Liu S, Gao L, Wang X, Xing Y. Respiratory syncytial virus infection inhibits TLR4 signaling via up-regulation of miR-26b. *Cell Biol Int*. 2015;39:1376–1383.
- ⁶⁵ Sharma A, Kumar M, Ahmad T, Mabalirajan U, Aich J, Agrawal A, *et al*. Antagonism of mmu-mir-106a attenuates asthma features in allergic murine model. *J Appl Physiol* 2012;113:459-64
- ⁶⁶ Ghosh B. Involvement of microRNA in Asthma: New perspective in respiratory biology. *Indian J Allergy Asthma Immunol* 2013, 27 (1): 3-8. 10.4103/0972-6691.116603
- ⁶⁷ Kistemaker LEM, Prakash YS. Airway Innervation and Plasticity in Asthma. *Physiology (Bethesda)*. 2019 Jul 1;34(4):283-298. doi: 10.1152/physiol.00050.2018. PMID: 31165683; PMCID: PMC6863372.
- ⁶⁸ Canning BJ. Reflex regulation of airway smooth muscle tone. *J Appl Physiol (1985)* 101: 971–985, 2006. doi: 10.1152/jappphysiol.00313.2006.
- ⁶⁹ Canning BJ, Mazzone SB, Meeker SN, Mori N, Reynolds SM, Undem BJ. Identification of the tracheal and laryngeal afferent neurones mediating cough in anaesthetized guinea-pigs. *J Physiol* 557: 543–558, 2004. doi: 10.1113/jphysiol.2003.057885.
- ⁷⁰ Verhein KC, Fryer AD, Jacoby DB. Neural control of airway inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep* 9: 484–490, 2009. doi: 10.1007/s11882-009-0071-9.
- ⁷¹ Gosens R, Zaagsma J, Meurs H, Halayko AJ. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respir Res*. 2006 May 9;7(1):73. doi: 10.1186/1465-9921-7-73. PMID: 16684353; PMCID: PMC1479816.
- ⁷² Costello RW, Evans CM, Yost BL, Belmonte KE, Gleich GJ, Jacoby DB, Fryer AD. Antigen-induced hyperreactivity to histamine: role of the vagus nerves and eosinophils. *Am J Physiol* 276, 5 Pt 1: L709–L714, 1999. doi: 10.1152/ajplung.1999.276.5.L709.
- ⁷³ Kistemaker LE, Gosens R. Acetylcholine beyond bronchoconstriction: roles in inflammation and remodeling. *Trends Pharmacol Sci* 36: 164–171, 2015. doi: 10.1016/j.tips.2014.11.005.
- ⁷⁴ Satia I, Tsamandouras N, Holt K, Badri H, Woodhead M, Ogungbenro K, Felton TW, O’Byrne PM, Fowler SJ, Smith JA. Capsaicin-evoked cough

responses in asthmatic patients: Evidence for airway neuronal dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 139: 771–779.e10, 2017. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.045.

⁷⁵ ten Berge RE, Santing RE, Hamstra JJ, Roffel AF, Zaagsma J. Dysfunction of muscarinic M2 receptors after the early allergic reaction: possible contribution to bronchial hyperresponsiveness in allergic guinea-pigs. *Br J Pharmacol* 114: 881–887, 1995. doi: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb13286.x.

⁷⁶ Mitchell RW, Kelly E, Leff AR. Reduced activity of acetylcholinesterase in canine tracheal smooth muscle homogenates after active immune-sensitization. *Am J Respir Cell Mol Biol* 5: 56–62, 1991. doi: 10.1165/ajrcmb/5.1.56.

⁷⁷ Braun A, Quarcoo D, Schulte-Herbruggen O, Lommatzsch M, Hoyle G, Renz H.. Nerve growth factor induces airway hyperresponsiveness in mice. *Int Arch Allergy Immunol* 124: 205–207, 2001. doi: 10.1159/000053711.

⁷⁸ Pan J, Rhode HK, Udem BJ, Myers AC. Neurotransmitters in airway parasympathetic neurons altered by neurotrophin-3 and repeated allergen challenge. *Am J Respir Cell Mol Biol* 43: 452–457, 2010. doi: 10.1165/rcmb.2009-0130OC.

⁷⁹ Kerstjens HA, Casale TB, Bleecker ER, Meltzer EO, Pizzichini E, Schmidt O, Engel M, Bour L, Verkleij CB, Moroni-Zentgraf P, Bateman ED. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2015 May;3(5):367-76. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00031-4. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25682232.

⁸⁰ Kerstjens HA, Moroni-Zentgraf P, Tashkin DP, Dahl R, Paggiaro P, Vandewalker M, Schmidt H, Engel M, Bateman ED. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respir Med* 117: 198–206, 2016. doi: 10.1016/j.rmed.2016.06.013.

⁸¹ Wortley MA, Birrell MA, Belvisi MG. Drugs affecting TRP channels. *Handb Exp Pharmacol* 237: 213–241, 2017. doi: 10.1007/164_2016_63.

⁸² Slebos DJ, Klooster K, Koegelenberg CF, Theron J, Styen D, Valipour A, Mayse M, Bolliger CT. Targeted lung denervation for moderate to severe

COPD: a pilot study. *Thorax*. 2015 May;70(5):411-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206146. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25739911; PMCID: PMC4413833.

⁸³ Fichtner-Feigl S, Strober W, Kawakami K, Puri RK, Kitani A. IL-13 signaling through the IL-13alpha2 receptor is involved in induction of TGF-beta1 production and fibrosis. *Nat Med* 2006;12:99-106.

⁸⁴ Morita H., Moro K., Koyasu S. Innate lymphoid cells in allergic and nonallergic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;138:1253–1264. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.011.

⁸⁵ Kondo Y., Yoshimoto T., Yasuda K., Futatsugi-yumikura S., Morimoto M., Hayashi N., Hoshino T., Fujimoto J., Nakanishi K. Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system. *Int. Immunol.* 2008;20:791–800. doi: 10.1093/intimm/dxn037.

⁸⁶ Kabata H., Moro K., Fukunaga K., Suzuki Y., Miyata J., Masaki K., Betsuyaku T., Koyasu S., Asano K. Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells during airway inflammation. *Nat. Commun.* 2013;4:2675. doi: 10.1038/ncomms3675.

⁸⁷ Krug N., Hohlfeld J.M., Kirsten A.M., Kornmann O., Beeh K.M., Kappeler D., Korn S., Ignatenko S., Timmer W., Rogon C., et al. Allergen-induced asthmatic responses modified by a GATA3-specific DNase. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1987–1995. doi: 10.1056/NEJMoa1411776.

⁸⁸ Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax*. 1998;53(2):91–5.

⁸⁹ Cianchetti, S., Bacci, E., Ruocco, L., Pavia, T., Bartoli, M. L., Cardini, C., Costa, F., Di Franco, A., Malagrino, L., Novelli, F., Vagaggini, B., Celi, A., Dente, F. and Paggiaro, P., *Clinical & Experimental Allergy*, 2014 (44) 673–680.

⁹⁰ Piacentini, G.L., Bordini, A., Costella, S., Vicentini, L., Mazzi, P., Sperandio, S. and Boner, A.L. (1999), Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children. *European Respiratory Journal*, 13: 1386-1390. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.13f25.x>

⁹¹ Matsumoto, H., Niimi, A., Minakuchi, M. and Izumi, T. (2001), Serum eosinophil cationic protein levels measured during exacerbation of asthma:

characteristics of patients with low titres. *Clinical & Experimental Allergy*, 31: 637-643. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01034.x>

⁹²Izuhara K, Ohta S, Ono J. Using Periostin as a Biomarker in the Treatment of Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016 Nov;8(6):491-8. doi: 10.4168/aaair.2016.8.6.491. PMID: 27582399; PMCID: PMC5011048.

⁹³Matsumoto H. Roles of Periostin in Asthma. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1132:145-159. doi: 10.1007/978-981-13-6657-4_15. PMID: 31037633.

⁹⁴Kim CK. Eosinophil-derived neurotoxin: a novel biomarker for diagnosis and monitoring of asthma. *Korean J Pediatr*. 2013 Jan;56(1):8-12. doi: 10.3345/kjp.2013.56.1.8. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23390439; PMCID: PMC3564031.

⁹⁵Kim CK, Kita H, Callaway Z, Kim HB, Choi J, Fujisawa T, et al. The roles of a Th2 cytokine and CC chemokine in children with stable asthma: potential implication in eosinophil degranulation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(4 Pt 2):e697–e704.

⁹⁶Wu W, Samoszuk MK, Comhair SA, Thomassen MJ, Farver CF, Dweik RA, Kavuru MS, Erzurum SC, Hazen SL. Eosinophils generate brominating oxidants in allergen induced asthma. *J Clin Invest*. 2000;105(10):1455–63.

⁹⁷Cowan DC, Taylor DR, Peterson LE, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, Hammel J, Erzurum SC, Hazen SL, Comhair SAA. Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Apr;135(4):877-883.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.026. Epub 2014 Dec 6. PMID: 25488689; PMCID: PMC4388771.

⁹⁸Wedes SH, Wu W, Comhair SA, McDowell KM, DiDonato JA, Erzurum SC, Hazen SL. Urinary bromotyrosine measures asthma control and predicts asthma exacerbations in children. *J Pediatr*. 2011;159(2):248–55. e1.

⁹⁹Voynow JA, Kummarapurugu A. Isoprostanes and asthma. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Nov;1810(11):1091-5. doi: 10.1016/j.bbagen.2011.04.016. Epub 2011 May 8. PMID: 21596100; PMCID: PMC3192308.

¹⁰⁰Wedes SH, Khatri SB, Zhang R, Wu W, Comhair SA, Wenzel S, Teague WG, Israel E, Erzurum SC, Hazen SL. Noninvasive markers of airway inflammation in asthma. *Clin Transl Sci*. 2009 Apr;2(2):112-7. doi: 10.1111/j.1752-8062.2009.00095.x. PMID: 20234847; PMCID: PMC2838203.

¹⁰¹ Aldakheel FM, Thomas PS, Bourke JE, Matheson MC, Dharmage SC, Lowe AJ. Relationships between adult asthma and oxidative stress markers and pH in exhaled breath condensate: a systematic review. *Allergy*. 2016;71(6):741-757.

¹⁰²Khakzad MR, Mirsadraee M, Sankian M, Varasteh A, Meshkat M. Is serum or sputum eosinophilic cationic protein level adequate for diagnosis of mild asthma? *Iran J Allergy Asthma Immunol Sep 2009*; 155-160.

¹⁰³ Yamada, H., Yamaguchi, M., Yamamoto, K., Nakajima, T., Hirai, K., Morita, Y., Sano, Y. and Yamada, H. (2000), Eotaxin in induced sputum of asthmatics: relationship with eosinophils and eosinophil cationic protein in sputum. *Allergy*, 55: 392-397. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00474.x>

¹⁰⁴ Kennedy JL, Stoner AN, Borish L. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future. *Am J Rhinol Allergy*. 2016 Nov 1;30(6):407-413. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4370. PMID: 28124651; PMCID: PMC5108840.

¹⁰⁵ Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):676-81.e1

¹⁰⁶ Rusznak M, Peebles RS, Jr. Prostaglandin E2 in NSAIDexacerbated respiratory disease: protection against cysteinyl leukotrienes and group 2 innate lymphoid cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(1):38-45

¹⁰⁷ S Schmidt LM, Belvisi MG, Bode KA, Bauer J, Schmidt C, Suchy MT, Tsikas D, Scheuerer J, Lasitschka F, Gröne HJ, Dalpke AH. Bronchial epithelial cell-derived prostaglandin E2 dampens the reactivity of dendritic cells. *J Immunol*. 2011;186(4):2095-105

¹⁰⁸ Sastre B, del Pozo V. Role of PGE2 in asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:645383

¹⁰⁹ Esmaeilzadeh H, Nabavi M, Amirzargar AA, Aryan Z, Arshi S, Bemanian MH, et al. HLA-DRB and HLA-DQ genetic variability in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29(3):e63-9.

¹¹⁰ Lluncor M, Barranco P, Amaya ED, Domínguez-Ortega J, López-Carrasco V, Coman I, Quirce S. Relationship between upper airway diseases, exhaled

nitric oxide, and bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *J Asthma*. 2019 Jan;56(1):53-60. doi: 10.1080/02770903.2018.1429465. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29432042.

¹¹¹ Jerschow E, Edin ML, Chi Y, Hurst B, Abuzeid WM, Akbar NA, et al. Sinus Surgery Is Associated with a Decrease in Aspirin-Induced Reaction Severity in Patients with Aspirin Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):1580-8

¹¹² Goppelt-Struebe M, Wolter D, Resch K. Glucocorticoids inhibit prostaglandin synthesis not only at the level of phospholipase A2 but also at the level of cyclooxygenase/PGE isomerase. *Br J Pharmacol*. 1989;98 (4):1287-95.

¹¹³ Dahlén SE, Malmström K, Nizankowska E, Dahlén B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165 (1):9-14

¹¹⁴ Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-highdose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31-44

¹¹⁵ Esmaeilzadeh H, Zare M, Alyasin S, Nabavizadeh H, Mortazavi N, Kanannejad Z. A Review of Aspirin-exacerbated Respiratory Diseases and Immunological Efficacy of Aspirin Desensitization. *Iran J Allergy Asthma Immunol* October 2022; 21(5):512-523. Doi: 10.18502/ijaai.v21i5.11039

¹¹⁶Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, et al. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet*1989;1:1346–8.

Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airways inflammation in persistent asthma: evidence for neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest*2001;119:1329–36.

¹¹⁷Brightling CE, Ward R, Goh KL, et al. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*1999;160:406–10.

¹¹⁸Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment *Thorax* 2002;57:178-182.

¹¹⁹ Wark, P.A., Gibson, P.G. and Fakes, K. (2000), Induced sputum eosinophils in the assessment of asthma and chronic cough*. *Respirology*, 5: 51-57. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1843.2000.00226.x>

¹²⁰ Brightling CE. Cough due to asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *Lung*. 2010;188:13–7. <https://doi.org/10.1007/s00408-009-9163-5>.

¹²¹ Bernheim A, McCloud T .A Review of Clinical and Imaging Findings in Eosinophilic Lung Diseases. *American Journal of Roentgenology*. 2017;208: 1002-1010. [10.2214/AJR.16.17315](https://doi.org/10.2214/AJR.16.17315)

¹²² Brightling CE, Symon FA, Birring SS, et al. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax*. 2003;58:528–32. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.6.528>.

¹²³ Cai C, He M, Zhong SQ, et al. Add-on montelukast vs double-dose budesonide in nonasthmatic eosinophilic bronchitis: A pilot study. *Respir Med*. 2012;106:1369–75. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.06.009>.

¹²⁴ Rose DM, Hrcir DE. Primary eosinophilic lung diseases. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34(1):19–25.

¹²⁵ Katoh S, Ikeda M, Matsumoto N, et al. Possible role of IL-25 in eosinophilic lung inflammation in patients with chronic eosinophilic pneumonia. *Lung*. 2017;195(6):707–712.

¹²⁶ Fernández Pérez ER, Olson AL, Frankel SK. Eosinophilic lung diseases. *Med Clin North Am* 2011;95:1163–1187.

¹²⁷ Federica De Giacomo; Robert Vassallo; Eunhee S. Yi; Jay H. Ryu; *Am J Respir Crit Care Med* 197728-736.DOI: 10.1164/rccm.201710-1967CI

¹²⁸ Kawayama T, Fujiki R, Honda J, Rikimaru T, Aizawa H. High concentration of (1->3)-beta-D-glucan in BAL fluid in patients with acute eosinophilic pneumonia. *Chest* 2003;123:1302–1307.

¹²⁹ Marchand E, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1(1):11.

¹³⁰ Crowe M, Robinson D, Sagar M, Chen L, Ghamande S. Chronic eosinophilic pneumonia: clinical perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:397-403 <https://doi.org/10.2147/TCRM.S157882>

- ¹³¹ Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. *Allergy* 2005; 60:841–857
- ¹³² Alberts WM. Eosinophilic interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:419–424.
- ¹³³ Chin Kook Rhee, Kyung Hoon Min, Nam Yeol Yim, Ji Eun Lee, Na Rae Lee, Man Pyo Chung, Kyeongman Jeon
European Respiratory Journal 2013 41: 402-409; DOI: 10.1183/09031936.00221811
- ¹³⁴Bigot J, Guillot L, Guitard J, Ruffin M, Corvol H, Balloy V, Hennequin C. Bronchial Epithelial Cells on the Front Line to Fight Lung Infection-Causing *Aspergillus fumigatus*. *Front Immunol.* 2020 May 22;11:1041. doi: 10.3389/fimmu.2020.01041. PMID: 32528481; PMCID: PMC7257779.
- ¹³⁵Fairs A, Agbetile J, Hargadon B, Bourne M, Monteiro WR, Brightling CE, et al. IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(11):1362–8
- ¹³⁶Denning DW, Pashley C, Hartl D, Wardlaw A, Godet C, Del Giacco S, et al. Fungal allergy in asthma-state of the art and research needs. *Clin Transl Allergy.* 2014;4:14.
- ¹³⁷Woolnough KF, Richardson M, Newby C, Craner M, Bourne M, Monteiro W, et al. The relationship between biomarkers of fungal allergy and lung damage in asthma. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(1):48–56
- ¹³⁸Chrdle A, Mustakim S, Bright-Thomas RJ, Baxter CG, Felton T, Denning DW. *Aspergillus bronchitis* without significant immunocompromise. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1272:73–85
- ¹³⁹ Skalski J. H., Limon J. J., Sharma P., Gargus M. D., Nguyen C., Tang J., et al.. (2018). Expansion of commensal fungus *Wallemia mellicola* in the gastrointestinal microbiota enhances the severity of allergic airway disease in mice. *PLoS Pathog.* 14:e1007260. 10.1371/journal.ppat.1007260
- ¹⁴⁰Denning DW, O'Driscoll BR, Powell G, Chew F, Atherton GT, Vyas A, et al. Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization: the Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(1):11–8

¹⁴¹Mirsadraee M, Dehghan S, Ghaffari S, Mirsadraee N. Long-term effect of antifungal therapy for the treatment of severe resistant asthma: an active comparator clinical trial. *Curr Med Mycol*. 2019;5(4):1–7.

¹⁴²Aligolighasemabadi F, Mirsadraee M, SadeghdoustM, Sarafraz Yazdi M, Naghibi S, Hashemi Attar A. Itraconazole improved bronchial wall thickness and clinical outcomes in severe persistent asthma: results of a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. Accepted by *Ir J AAI*.

¹⁴³Manafi Varkiani M, Mirsadraee M , Anhaee Nasseriz, GhaderiY, Khakzad MR, Ghaffari S. Comparing the Effect of Itraconazole vs Prednisolone on Fibroblast Growth Factor-2 Gene Expression and Clinical Manifestations in Patients with Persistent Severe Asthma. Under review.

¹⁴⁴¹⁴⁴Rapeport WG, Ito K, Denning DW. The role of antifungals in the management of patients with severe asthma. *Clin Transl Allergy*. 2020 Nov 6;10(1):46. doi: 10.1186/s13601-020-00353-8. PMID: 33292524; PMCID: PMC7646070.

¹⁴⁵ Ashiri A, Rafiei A, Beiromvand M, Khanzadeh A, Alghasi A. Screening of *Strongyloides stercoralis* infection in high-risk patients in Khuzestan Province, Southwestern Iran. *Parasit Vectors*. 2021 Jan 9;14(1):37. doi: 10.1186/s13071-020-04549-6. PMID: 33422116; PMCID: PMC7796600.

¹⁴⁶ Genta RM. Global prevalence of strongyloidiasis: critical review with epidemiologic insights into the prevention of disseminated disease. *Rev Infect Dis*. 1989;11:755–767.

¹⁴⁷ Berk SL, Verghese A, Alvarez S, et al. Clinical and epidemiologic features of strongyloidiasis: a prospective study in rural Tennessee. *Arch Intern Med*. 1987;147:1257–1261.

¹⁴⁸ Nwokolo C, Imohiosen EA. Strongyloidiasis of respiratory tract presenting as “asthma” *BMJ*. 1973;2:153–154.

¹⁴⁹ Cook GA, Rodriguez H, Silva H, et al. Adult respiratory distress secondary to strongyloidiasis. *Chest*. 1987;92:1115–1116.

¹⁵⁰ Pettersson T, Stenstrom R, Kyronseppa H. Disseminated lung opacities and cavitation associated with *Strongyloides stercoralis* and *Schistosoma mansoni* infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1974;23:158–162.

-
- ¹⁵¹ Lin AL, Kessimian N, Benditt JO. Restrictive pulmonary disease due to interlobular septal fibrosis associated with disseminated infection by *Strongyloides stercoralis*. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151:205–209.
- ¹⁵² Leeman BJ, Cabrera MR. No association found between *Strongyloides* infestation and asthma. J Asthma. 1995;32(1):57-62. doi: 10.3109/02770909509089500. PMID: 7844090.
- ¹⁵³ Upadhyay D, Corbridge T, Jain M, et al. Pulmonary hyperinfection syndrome with *Strongyloides stercoralis*. Am J Med. 2001;111:167–169.
- ¹⁵⁴ Mokhlesi B, Shulzhenko O, Garimella PS, Kuma L, Monti C. Pulmonary Strongyloidiasis: The Varied Clinical Presentations. Clin Pulm Med. 2004 Jan;11(1):6-13. doi: 10.1097/01.cpm.0000107609.50629.69. PMID: 20111672; PMCID: PMC2812430.
- ¹⁵⁵ Woodring JH, Halfhill H, 2nd, Berger R, et al. Clinical and imaging features of pulmonary strongyloidiasis. South Med J. 1996;89:10–19.
- ¹⁵⁶ Nielsen PB, Mojon M. Improved diagnosis of *Strongyloides stercoralis* by seven consecutive stool specimens. Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg [A] 1987;263:616–618.
- ¹⁵⁷ Davidson RA, Fletcher RH, Chapman LE. Risk factors for strongyloidiasis: a case-control study. Arch Intern Med. 1984;144:321–324.
- ¹⁵⁸ Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. Clin Infect Dis. 2001;33:1040–1047.
- ¹⁵⁹ Toma H, Sato Y, Shiroma Y, et al. Comparative studies on the efficacy of three anthelmintics on treatment of human strongyloidiasis in Okinawa, Japan. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2000;31:147–151.
- ¹⁶⁰ Caraballo L, Coronado S. Parasite allergens. Mol Immunol. 2018 Aug;100:113-119. doi: 10.1016/j.molimm.2018.03.014. Epub 2018 Mar 24. PMID: 29588070.
- ¹⁶¹ Aguayo SM, Miller YE, Waldron JA, et al.. Brief report: idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. N Engl J Med 1992; 327: 1285–1288. doi: 10.1056/NEJM199210293271806
- ¹⁶² WHO Classification of Tumours Editorial Board . Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. In: WHO Classification of Tumours. 5th Edn. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2021.

- ¹⁶³ Sun TY, Hwang G, Pancirer D, Hornbacker K, Codima A, Lui NS, Raj R, Kunz P, Padda SK. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: clinical characteristics and progression to carcinoid tumour. *Eur Respir J*. 2022 Jan 27;59(1):2101058. doi: 10.1183/13993003.01058-2021. PMID: 34795035; PMCID: PMC8792466.
- ¹⁶⁴ Nisman B, Oleinikov K, Nechushtan H, Maimon O, Atlan K, Peled N, Gross D, Peretz T, Meirovitz A, Grozinsky-Glasberg S. Plasma Progastrin-Releasing Peptide and Chromogranin A Assays for Diagnosing and Monitoring Lung Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors: A Brief Report. *J Thorac Oncol*. 2023 Mar;18(3):369-376. doi: 10.1016/j.jtho.2022.11.021. Epub 2022 Dec 9. PMID: 36503175.
- ¹⁶⁵ Shah HV, Shah M, Mahathevan K. Pulmonary Function Tests as a Biomarker in Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia Patients Treated With Somatostatin Analogues. *Cureus*. 2022 Dec 12;14(12):e32454. doi: 10.7759/cureus.32454. PMID: 36644074; PMCID: PMC9834669.
- ¹⁶⁶ Mengoli MC, Rossi G, Cavazza A, et al.. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) syndrome and carcinoid tumors with/without NECH: a clinicopathologic, radiologic, and immunomolecular comparison study. *Am J Surg Pathol* 2018; 42: 646–655. doi: 10.1097/PAS.0000000000001033
- ¹⁶⁷ Sørensen M, Klingenberg C, Wickman M, Sollid J, Furberg AS, Bachert C, et al. Staphylococcus aureus enterotoxin sensitization is associated with allergic poly-sensitization and allergic multimorbidity in adolescents. *Allergy* 2017;72:1548–1555. doi: 10.1111/all.13175.
- ¹⁶⁸ Altunbulakli C, Reiger M, Neumann AU, Garzorz-Stark N, Fleming M, Huelpuesch C, et al. Relations between epidermal barrier dysregulation and staphylococcus species-dominated microbiome dysbiosis in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1643–1647.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.005.
- ¹⁶⁹ Tuli JF, Ramezanzpour M, Cooksley C, Psaltis AJ, Wormald PJ, Vreugde S. Association between mucosal barrier disruption by Pseudomonas aeruginosa exoproteins and asthma in patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2021;76:3459–3469. doi: 10.1111/all.14959.

-
- ¹⁷⁰ Sajjan US, Yang JH, Hershenson MB et al. Intracellular trafficking and replication of *Burkholderia cenocepacia* in human cystic fibrosis airway epithelial cells. *Cell Microbiol* 2006;8:1456–66
- ¹⁷¹ Regueiro V, Campos MA, Pons J et al. The uptake of a *Klebsiella pneumoniae* capsule polysaccharide mutant triggers an inflammatory response by human airway epithelial cells. *Microbiology* 2006;152:555–66.
- ¹⁷² Green BJ, Wiriyachaiorn S, Grainge C, Rogers GB, Kehagia V, et al. Potentially pathogenic airway bacteria and neutrophilic inflammation in treatment resistant severe asthma. *PLOS ONE*. 2014;9:e100645.
- ¹⁷³ Kraft M., Cassell G.H., Henson J.E. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in the airway of adults with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:998–1001.
- ¹⁷⁴ Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:148–55.
- ¹⁷⁵ Sadeghdoust, M., Mirsadraee, M., Aligolighasemabadi, F., Khakzad, M.R., Hashemi Attar, A., Naghibi, S. Effect of azithromycin on bronchial wall thickness in severe persistent asthma: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Respiratory Medicine* 2021; *Respir Med* . 2021 Jun 2;185:106494. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106494.
- ¹⁷⁶ Sara Mollazadeh, Majid Mirsadraee, Negin Ghyasi Moghaddam .Effects of topical Polymyxin NH in Patients with Non-Allergic Rhinitis. Under evaluation by Iranian Journal of Ear Nose and Throat
- ¹⁷⁷ Bertuzzi M, Hayes GE, Bignell EM. Microbial uptake by the respiratory epithelium: outcomes for host and pathogen. *FEMS Microbiol Rev*. 2019 Mar 1;43(2):145-161. doi: 10.1093/femsre/fuy045. PMID: 30657899; PMCID: PMC6435450.
- ¹⁷⁸ McMillan BJ, McMillan SN, Glover E, Bradfield CA. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin induces premature activation of the KLF2 regulon during thymocyte development. *J Biol Chem*. 2007;282:12590–7.
- ¹⁷⁹ Larosa DF, Orange JS. 1. Lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;2(Suppl):S364–9.

¹⁸⁰ Neff-LaFord H, Teske S, Bushnell TP, Lawrence BP. Aryl hydrocarbon receptor activation during influenza virus infection unveils a novel pathway of IFN-gamma production by phagocytic cells. *J Immunol.* 2007;179:247–55.

¹⁸¹ Villa M., Crotta S., Dingwell K.S., Hirst E.M., Gialitakis M., Ahlfors H. The aryl hydrocarbon receptor controls cyclin O to promote epithelial multiciliogenesis. *Nat Commun.* 2016;7:12652.

¹⁸² Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. *Gut.* 2018;67:430–440.

¹⁸³ Reshadat R, Fattahi N, Iri R, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux and its related factors in Sanandaj. *SJKU* 2017, 22(4): 36-44

¹⁸⁴ Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1515–1520.

¹⁸⁵ Mallah N, Turner JM, González-Barcala FJ, Takkouche B. Gastroesophageal reflux disease and asthma exacerbation: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022 Jan;33(1):e13655. doi: 10.1111/pai.13655. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34448255.

¹⁸⁶ Ates F, Vaezi MF. Insight Into the Relationship Between Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2014 Nov; 10(11): 729–736.

¹⁸⁷ Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. Stein MR. *Am J Med.* 2003;115:55–59.

¹⁸⁸ Approach to the patient with presumed extraesophageal GERD. Ates F, Vaezi MF. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27:415–431.

¹⁸⁹ Jack CI, Calverley PM, Donnelly RJ, Tran J, Russell G, Hind CR, Evans CC. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax.* 1995;50:201–204.

¹⁹⁰ Pauwels A, Decraene A, Blondeau K, Mertens V, Farre R, Proesmans M, Van Bleyenbergh P, Sifrim D, Dupont LJ. Bile acids in sputum and increased airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2012

Jun;141(6):1568-1574. doi: 10.1378/chest.11-1573. Epub 2011 Dec 1. PMID: 22135379.

¹⁹¹ Patterson RN, Johnston BT, Ardill JE, Heaney LG, McGarvey LP. Increased tachykinin levels in induced sputum from asthmatic and cough patients with acid reflux. *Thorax*. 2007;62(6):491–495.

¹⁹² Mise K, Capkun V, Jurcev-Savicevic A, Sundov Z, Bradaric A, Mladinov S. The influence of gastroesophageal reflux in the lung: a case-control study. *Respirology*. 2010;15:837–842.

¹⁹³ Grabowski M, Kasran A, Seys S, Pauwels A, Medrala W, Dupont L, Panaszek B, Bullens D. Pepsin and bile acids in induced sputum of chronic cough patients. *Respir Med*. 2011 Aug;105(8):1257-61. doi: 10.1016/j.rmed.2011.04.015. Epub 2011 May 17. PMID: 21592756.

¹⁹⁴ Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-h esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest*. 1999;115:654–659.

¹⁹⁵ Field SK. A critical review of the studies of the effects of simulated or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatic adults. *Chest*. 1999;115:848–856.

¹⁹⁶ Ekström T, Tibbling L. Esophageal acid perfusion, airway function, and symptoms in asthmatic patients with marked bronchial hyperreactivity. *Chest*. 1989;96:995–998.

¹⁹⁷ DiMango E, Holbrook JT, Simpson E, Reibman J, Richter J, Narula S, Prusakowski N, Mastronarde JG, Wise RA; American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Effects of asymptomatic proximal and distal gastroesophageal reflux on asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Nov 1;180(9):809-16. doi: 10.1164/rccm.200904-0625OC. Epub 2009 Aug 6. PMID: 19661245; PMCID: PMC2773912.

¹⁹⁸ Francis DO, Goutte M, Slaughter JC, et al. Traditional reflux parameters and not impedance monitoring predict outcome after fundoplication in extraesophageal reflux. *Laryngoscope*. 2011;121(9):1902–1909.

¹⁹⁹ Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:987–999.

- ²⁰⁰ Mirsadraee M, saeedi P, Emami H ; H1 and H2 histamin receptor blocker may improve cough symptoms in asthma .Tanafos journal (ShahidBeheshti University of Medical science)2004; 12:57-62.
- ²⁰¹ Kiljander TO, Junghard O, Beckman O, Lind T. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: a randomized, placebo-controlled study. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:1042–1048.
- ²⁰² Mastrorarde JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, Wise RA. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. N Engl J Med. 2009;360:1487–1499.
- ²⁰³ Naik RD, Vaezi MF. Extra-esophageal gastroesophageal reflux disease and asthma: understanding this interplay. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;9:969–982.
- ²⁰⁴ Durazzo M, Adriani A, Fagoonee S, Saracco GM, Pellicano R. *Helicobacter pylori* and Respiratory Diseases: 2021 Update. Microorganisms. 2021 Sep 26;9(10):2033. doi: 10.3390/microorganisms9102033. PMID: 34683354; PMCID: PMC8537719.
- ²⁰⁵ Chen Y., Zhan X., Wang D. Association between *Helicobacter pylori* and risk of childhood asthma: A meta-analysis of 18 observational studies. J. Asthma. 2021;8:1–11. doi: 10.1080/02770903.2021.1892752.
- ²⁰⁶ Zhou X, Wu J, Zhang G. Association between *helicobacter pylori* and asthma: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013;25(4):460–468.
- ²⁰⁷ Melby K.K., Carlsen K.L., Håland G., Samdal H.H., Carlsen K.H. *Helicobacter pylori* in early childhood and asthma in adolescence. BMC Res. Notes. 2020;13:79. doi: 10.1186/s13104-020-04941-6.
- ²⁰⁸ Karimi A, Fakhimi-Derakhshan K, Imanzadeh F, Rezaei M, Cavoshzadeh Z, Maham S. *Helicobacter pylori* infection and pediatric asthma. Iran J Microbiol. 2013 Jun; 5(2): 132–135.
- ²⁰⁹ Samareh Fekri M, Hashemi Bajgani SM, Rasti A, Yazdani R, Mollaie HR. Detection of *helicobacter pylori* in bronchoalveolar lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease by real time polymerase chain reaction. Jundishapur J Microbiol. 2014 Dec 7;8(1):e14551. doi: 10.5812/jjm.14551. PMID: 25789128; PMCID: PMC4350048.

-
- ²¹⁰ Cooper PJ, Chico ME, Bland M, Griffin GE, Nutman TB. Allergic symptoms, atopy, and geohelminth infections in a rural area of Ecuador. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:313–317.
- ²¹¹ Nyan OA, Walraven GE, Banya WA et al. Atopy, intestinal helminth infection and total serum IgE in rural and urban adult Gambian communities. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31: 1672-1678.
- ²¹² Turner KJ, Feddema L, Quinn EH. Nonspecific potentiation of IgE parasitic infections in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1979; 58: 232-236
- ²¹³ van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet*. 2000; 356: 1723-1727
- ²¹⁴ Grove DI. What is the relationship between asthma and worms?. *Allergy*. 1982; 37: 139-148
- ²¹⁵ Cooper PJ. *Toxocara canis* infection: an important and neglected environmental risk factor for asthma? *Clin Exp Allergy*. (2008) 38:551–3. 10.1111/j.1365-2222.2008.02934.x
- ²¹⁶ Khozime A., Majid Mirsadraee, Hassan Borji; Toxocara sero-prevalence and its relationship with allergic asthma in asthmatic patients in north-eastern Iran; J Helminthol. 2018 Oct 1:1-4
- ²¹⁷ Lynch NR, Palenque M, Hagel I, DiPrisco MC. Clinical improvement of asthma after antiHelminthic treatment in a tropical situation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 50-54
- ²¹⁸ Schafer T, Meyer T, Ring J, Wichmann HE, Heinrich J. Worm infestation and the negative association with eczema (atopic/nonatopic) and allergic sensitization. *Allergy*. 2005; 60: 1014-1020
- ²¹⁹ Cooper PJ. Can intestinal helminth infections (geohelminths) affect the development and expression of asthma and allergic disease?. *Clin Exp Immunol*. 2002; 128: 398-404.
- ²²⁰ Johnston CJC, Smyth DJ, Kodali RB, White MPJ, Harcus Y, Filbey KJ, et al. A structurally distinct TGF- β mimic from an intestinal helminth parasite

potently induces regulatory T cells. *Nat Commun.* (2017) 8:1741. 10.1038/s41467-017-01886-6

²²¹ Grainger JR, Smith KA, Hewitson JP, McSorley HJ, Harcus Y, Filbey KJ, et al. Helminth secretions induce de novo T cell Foxp3 expression and regulatory function through the TGF- β pathway. *J Exp Med.* (2010) 207:2331–41. 10.1084/jem.20101074

²²² HEMATI F, MIRSADRAEI M, HEMATI M, MOHEBALIAN H, Borji H. Marshallagia marshalli Antigen Strengthens Dendritic Cell Mediated T Lymphocyte Regulation on Asthmatic Patients. *Iran J Parasitol: Vol. 15, No. 1, Jan-Mar 2020*, pp.40-47.

²²³ Bohnacker S, Troisi F, de Los Reyes Jiménez M, Esser-von Bieren J. What Can Parasites Tell Us About the Pathogenesis and Treatment of Asthma and Allergic Diseases. *Front Immunol.* 2020 Sep 11;11:2106. doi: 10.3389/fimmu.2020.02106. PMID: 33013887; PMCID: PMC7516051.

²²⁴ Melendez AJ, Harnett MM, Pushparaj PN, Wong WF, Tay HK, McSharry CP, et al. Inhibition of Fc ϵ RI-mediated mast cell responses by ES-62, a product of parasitic filarial nematodes. *Nat Med.* (2007) 13:1375–81. 10.1038/nm1654

²²⁵ Pineda MA, Lumb F, Harnett MM, Harnett W. ES-62, a therapeutic anti-inflammatory agent evolved by the filarial nematode *Acanthocheilonema viteae*. *Mol Biochem Parasitol.* (2014) 194:1–8. 10.1016/j.molbiopara.2014.03.003

²²⁶ Vacca F, Chauché C, Jamwal A, Hinchy EC, Heieis G, Webster H, et al. A helminth-derived suppressor of ST2 blocks allergic responses. *eLife.* (2020) 9:e54017. 10.7554/eLife.54017

²²⁷ Coronado S, Zakzuk J, Regino R, Ahumada V, Benedetti I, Angelina A, et al. *Ascaris lumbricoides* cystatin prevents development of allergic airway inflammation in a mouse model. *Front Immunol.* (2019) 10:2280. 10.3389/fimmu.2019.02280

²²⁸ Yang J, Zhao J, Yang Y, Zhang L, Yang X, Zhu X, et al. *Schistosoma japonicum* egg antigens stimulate CD4⁺ CD25⁺ T cells and modulate airway inflammation in a murine model of asthma: *S. japonicum* eggs prevent asthma by Treg. *Immunology.* (2007) 120:8–18. 10.1111/j.1365-2567.2006.02472.x

²²⁹ Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA, Hastie AT, Levy BD, Israel E, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma

severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir Med.* 2016;4:574–84.

²³⁰Akinbami LJ, Fryar CD. NCHS data brief, no 239. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2016. Asthma prevalence by weight status among adults: United States, 2001–2014. NCHS Data Brie. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2016.

²³¹Manafi Varkiani M, Mirsadraee M, Anhaee Nasseri Z, Ghaderi Y, Khakzad MR, Ghaffari S. Comparing the Effect of Itraconazole vs Prednisolone on Fibroblast Growth Factor-2 Gene Expression and Clinical Manifestations in Patients with Persistent Severe Asthma. Unpublished data, under evaluation.

²³²Ahmadizar F, Vijverberg SJ, Arets HG, de Boer A, Lang JE, Kattan M, et al. Childhood obesity in relation to poor asthma control and exacerbation: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2016;48:1063–73.

²³³Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1486–93. e2.

²³⁴Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur Respir J.* 2011;38:594–602.

²³⁵Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:36–49.

²³⁶Forno E, Weiner DJ, Mullen J, Sawicki G, Kurland G, Han YY, et al. Obesity and Airway Dysanapsis in Children with and without Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:314–23.

²³⁷Litonjua AA, Sparrow D, Celedon JC, DeMolles D, Weiss ST. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study. *Thorax.* 2002;57:581–5

²³⁸Everaere L, Ait-Yahia S, Molendi-Coste O, Vorng H, Quemener S, LeVu P, et al. Innate lymphoid cells contribute to allergic airway disease exacerbation by obesity. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:1309–18. e11.

²³⁹Salameh M, Burney Z, Mhaimed N, Laswi I, Yousri NA, Bendriss G, Zakaria D. The role of gut microbiota in atopic asthma and allergy, implications in the understanding of disease pathogenesis. *Scand J Immunol*. 2020 Mar;*91*(3):e12855. doi: 10.1111/sji.12855. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31793015.

²⁴⁰Kattan M, Kumar R, Bloomberg GR, Mitchell HE, Calatroni A, Gergen PJ, et al. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;*125*:584–92.

²⁴¹ Bruno A, Pace E, Chanez P, Gras D, Vachier I, Chiappara G, et al. Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;*124*(2):230–7.

²⁴² Sood A, Cui X, Qualls C, Beckett WS, Gross MD, Steffes MW, et al. Association between asthma and serum adiponectin concentration in women. *Thorax*. 2008;*63*(10):877–82.

²⁴³Agrawal A, Mabalirajan U, Ahmad T, Ghosh B. Emerging interface between metabolic syndrome and asthma. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2011;*44*:270–5.

²⁴⁴Li CY, Erickson SR, Wu CH. Metformin use and asthma outcomes among patients with concurrent asthma and diabetes. *Respirology*. 2016;*21*:1210–8.

²⁴⁵Wani K, AlHarthi H, Alghamdi A, Sabico S, Al-Daghri NM. Role of NLRP3 Inflammasome Activation in Obesity-Mediated Metabolic Disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 10;*18*(2):511. doi: 10.3390/ijerph18020511. PMID: 33435142; PMCID: PMC7826517.

²⁴⁶Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy*. 2013;*43*:36–49.

²⁴⁷ Wells SM, Holian A. Asymmetric dimethylarginine induces oxidative and nitrosative stress in murine lung epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;*36*(5):520–8.

²⁴⁸ Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, et al. Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults. *Chest*. 2010;*138*(3):543–50.

-
- ²⁴⁹van Huisstede A, Rudolphus A, Castro Cabezas M, Biter LU, van de Geijn GJ, Taube C, et al. Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax*. 2015;70:659–67.
- ²⁵⁰Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Apr;141(4):1169-1179. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.004. PMID: 29627041; PMCID: PMC5973542.
- ²⁵¹ Baffi, C.W., Winnica, D.E. & Holguin, F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. *asthma res and pract*1, 1 (2015). <https://doi.org/10.1186/s40733-015-0001-7>
- ²⁵²Mohan S, Tapp H, McWilliams A, Dulin M. Obesity and asthma: pathophysiology and implications for diagnosis and management in primary care. *Exp Biol Med* (Maywood). 2014 Nov;239(11):1531-40. doi: 10.1177/1535370214525302. Epub 2014 Apr 9. PMID: 24719380; PMCID: PMC4230977.
- ²⁵³ Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, Storms WW, Weiler JM, Cheek FM, Wilson KC, Anderson SD., American Thoracic Society Subcommittee on Exercise-induced Bronchoconstriction. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 May 01;187(9):1016-27.
- ²⁵⁴ Bonini M, Silvers W. Exercise-Induced Bronchoconstriction: Background, Prevalence, and Sport Considerations. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018 May;38(2):205-214.
- ²⁵⁵ Kippelen P, Anderson SD, Hallstrand TS. Mechanisms and Biomarkers of Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018 May;38(2):165-182.
- ²⁵⁶ Jayasinghe H, Kopsaftis Z, Carson K. Asthma Bronchiale and Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Respiration*. 2015;89(6):505-12.
- ²⁵⁷Brannan JD, Turton JA. The inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction. *Phys Sportsmed*. 2010 Dec;38(4):67-73. doi: 10.3810/psm.2010.12.1827. PMID: 21150144.

-
- ²⁵⁸ Alving K. FeNO and the Prediction of Exercise-Induced Bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 May-Jun;6(3):863-864.
- ²⁵⁹ Dust mite allergens and asthma: a worldwide problem. International Workshop report. *Bull World Health Organ.* 1988;66(6):769–780.
- ²⁶⁰ Platts-Mills TAE, Mitchell EB, Tovey ER, Chapman MD, Wilkins SR. Airborne allergen exposure, allergen avoidance and bronchial hyperreactivity In: Kay AB, Austen KF, Lichtenstein LM, editors. *Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment, Third International Symposium.* London: Academic Press; 1984:297–314.
- ²⁶¹ Maya-Manzano JM, Pusch G, Ebner von Eschenbach C, Bartusel E, Belzner T, Karg E, Bardolatzy U, Scheja M, Schmidt-Weber C, Buters J. Effect of air filtration on house dust mite, cat and dog allergens and particulate matter in homes. *Clin Transl Allergy.* 2022 Apr 21;12(4):e12137. doi: 10.1002/ct2.12137. PMID: 35474731; PMCID: PMC9022093.
- ²⁶² Yasuda Y, Nagano T, Kobayashi K, Nishimura Y. Group 2 Innate Lymphoid Cells and the House Dust Mite-Induced Asthma Mouse Model. *Cells.* 2020 May 9;9(5):1178. doi: 10.3390/cells9051178. PMID: 32397396; PMCID: PMC7290734.
- ²⁶³ Wilson JM, Platts-Mills TAE. Home Environmental Interventions for House Dust Mite. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Jan-Feb;6(1):1-7. doi: 10.1016/j.jaip.2017.10.003. PMID: 29310755; PMCID: PMC6474366.
- ²⁶⁴ Portnoy J, Miller JD, Williams PB, et al. Environmental assessment and exposure control of dust mites: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(6):465–507.
- ²⁶⁵ Choi SY, Lee IY, Sohn JH, et al. Optimal conditions for the removal of house dust mite, dog dander, and pollen allergens using mechanical laundry. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(6):583–588.
- ²⁶⁶ Johnston JD, Barney TP, Crandall JH, et al. Prevalence of house dust mite allergens in low-income homes with evaporative coolers in a semiarid climate. *Arch Environ Occup Health.* 2017:1–4.
- ²⁶⁷ Reisman RE, Mauriello PM, Davis GB, Georgitis JW, DeMasi JM. A double-blind study of the effectiveness of a high-efficiency particulate air (HEPA) filter in the treatment of patients with perennial allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85(6):1050–1057.

-
- ²⁶⁸ Tovey ER, Chapman MD, Wells CW, Platts-Mills TA. The distribution of dust mite allergen in the houses of patients with asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1981;124(5):630–635.
- ²⁶⁹ Wickman M, Paues S, Emenius G. Reduction of the mite-allergen reservoir within mattresses by vacuum-cleaning. A comparison of three vacuum-cleaning systems. *Allergy.* 1997;52(11):1123–1127.
- ²⁷⁰ Yu CH, Yiin LM, Tina Fan ZH, Rhoads GG. Evaluation of HEPA vacuum cleaning and dry steam cleaning in reducing levels of polycyclic aromatic hydrocarbons and house dust mite allergens in carpets. *J Environ Monit.* 2009;11(1):205–211.
- ²⁷¹ J. Ring, B. Eberlein-Koenig, H. Bherendt .Environmental pollution and allergy *Ann Allergy Asthma Immunol*, 87 (2001), pp. 2-6.
- ²⁷² Kim KH, Jahan SA, Kabir E. A review on human health perspective of air pollution with respect to allergies and asthma. *Environ Int.* 2013 Sep;59:41-52. doi: 10.1016/j.envint.2013.05.007.
- ²⁷³ J. Bosson, S. Barath, J. Pourazar, A.F. Behndig, T. Sandstrom, A. Blomberg, *et al.* Diesel exhaust exposure enhances the ozone-induced airway inflammation in healthy humans *Eur Respir J*, 31 (2008), pp. 1234-1240
- ²⁷⁴ M.L. Bell, A. McDermott, S.L. Zeger, J.M. Samet, F. Dominici Ozone and short-term mortality in 95 US urban communities, 1987–2000 *JAMA*, 292 (2004), pp. 2372-2378
- ²⁷⁵ H. Bayram, R.J. Sapsford, M.M. Abdelaziz, O.A. Khair Effect of ozone and nitrogen dioxide on the release of proinflammatory mediators from bronchial epithelial cells on nonatopic, nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients in vitro *J Allergy Clin Immunol*, 107 (2001), pp. 29-287
- ²⁷⁶ R. Jorres, D. Nowak, H. Magnussen .Effect of ozone exposure on allergen responsiveness in subjects with asthma or rhinitis .*Am J Respir Crit Care Med*, 153 (1996), pp. 56-64
- ²⁷⁷ M. Bevelander, J. Mayette, L.A. Whittaker, S.A. Pavaglio, C.C. Jones, *et al.* Nitrogen dioxide promotes allergic sensitization to inhaled antigen *J Immunol*, 179 (2007), pp. 3680-3688

- ²⁷⁸ M. Bevelander, J. Mayette, L.A. Whittaker, S.A. Paveglio, C.C. Jones, *et al.* Nitrogen dioxide promotes allergic sensitization to inhaled antigen J Immunol, 179 (2007), pp. 3680-3688
- ²⁷⁹ R.L. Persinger, M.E. Poynter, K. Ckless, Y.M. Janssen-Heininger . Molecular mechanisms of nitrogen dioxide induced epithelial injury in the lung .Mol Cell Biochem, 234–235 (2002), pp. 71-80
- ²⁸⁰ M. Simoni, L. Carrozzi, S. Baldacci, A. Scognamiglio, F. Di Pede, T. Sapigni, *et al.* The Po River Delta (north Italy) indoor epidemiological study: effects of pollutant exposure on acute respiratory symptoms and respiratory function in adults Arch Environ Health, 57 (2002), pp. 130-136
- ²⁸¹ L.P. Naeher, K.R. Smith, B.P. Leaderer, D. Mage, R. Grajeda. Indoor and outdoor PM_{2.5} and CO in high-and low-density Guatemalan villages J Expo Anal Environ Epidemiol, 10 (2000), pp. 544-551
- ²⁸² M.W. Frampton, M.J. Utell Sulfur dioxide. Environmental and occupational medicine. W.M. Rom, S.B. Markowitz (Eds.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2007), pp. 1480-1486
- ²⁸³ J.D. Rosenlund, L.W. Stanek, T.J. Luben, D.O. Johns, B.J. Buckley, J.S. Brown, *et al.* Particulate matter—induced health effects: who is susceptible? Environ Health Perspect, 119 (2011), pp. 446-454
- ²⁸⁴ M.T. Kleinman, C. Sioutas, J.R. Froines Inhalation of concentrated ambient particulate matter near a heavily trafficked road stimulates antigen-induced airway responses in mice Inhal Toxicol, 19 (2007), pp. 117-126
- ²⁸⁵ J. Zhou, K. Ito, R. Lall, M. Lippmann, G. Thurston Time-series analysis of mortality effects of fine particulate matter components in Detroit and Seattle nviron Health Perspect, 119 (2011), pp. 461-466
- ²⁸⁶ J.P. Zock, E. Plana, D. Jarvis, J.M. Antó, H. Kromhout, S.M. Kennedy The use of household cleaning sprays and adult asthma: an international longitudinal study Am J Respir Crit Care Med, 76 (2007), pp. 735-741
- ²⁸⁷ E.P.A. California. Formaldehyde reference exposure levels. Public review draft (2007) [Available at: http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/FormaldehydePR.pdf]
- ²⁸⁸ V. Ezratty, M. Bonay, C. Neukirch, G. Orset-Guillossou, M. Dehoux, S. Koscielny, *et al.* Effect of formaldehyde on asthmatic response to inhaled allergen challenge Environ Health Perspect, 115 (2007), pp. 210-214

²⁸⁹ N.L. Gilbert, D. Gauvin, M. Guay, M.E. Héroux, G. Dupuis, M. Legris, *et al.* Housing characteristics and indoor concentrations of nitrogen dioxide and formaldehyde in Quebec City, Canada *Environ Res*, 102 (2006), pp. 1-8

²⁹⁰ N. Sharif, J. Douwes, P.H.M. Hoet, G. Doekes, B. Nemery Concentrations of domestic mite and pet allergens and endotoxin in Palestine *Allergy*, 59 (2004), pp. 623-631

²⁹¹ A. Woodcock, O.D. Emmanuel, C.O. Simon, M. Craven, A. Custovic Pet allergen levels in homes in Ghana and the United Kingdom *J Allergy Clin Immunol*, 108 (2001), pp. 463-465

²⁹² F. Blay, A. Casset, C. Sohy Cat and dog allergy: what preventative measures can be taken? *Revue Francaise d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 42 (2002), pp. 565-568

²⁹³ Yaghoub Mahboubi Oskouei, Reza Farid Hosseini, Hamid Ahanchian², Lida Jarahi, Nazila Ariaee, *Farahzad Jabbari Azad. Report of Common Aeroallergens among Allergic Patients in Northeastern Iran. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*, Vol.29(2), Serial No.91, Mar 2017

²⁹⁴ S.J. Arbes Jr., R.D. Cohn, M. Yin, M.L. Muilenberg, W. Friedman, D.C. Zeldin Dog allergen (Can f 1) and cat allergen (Fel d 1) in US homes: results from the National Survey of Lead and Allergens in Housing *J Allergy Clin Immunol*, 114 (2004), pp. 111-117

²⁹⁵ Matthew S. Perzanowski , Eva Rönmark , Thomas A. E. Platts-Mills , Bo Lundbäck Effect of Cat and Dog Ownership on Sensitization and Development of Asthma among Preteenage Children *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Volume 166, Issue 5

²⁹⁶ Hesselmar B., Hicke-Roberts A., Lundell A.C., et al. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion. *PLoS One*. 2018;13(12)

²⁹⁷ Mendy A., Wilkerson J., Salo P.M., Cohn R.D., Zeldin D.C., Thorne P.S. Exposure and sensitization to pets modify endotoxin association with asthma and wheeze. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):2006–2013.

-
- ²⁹⁸ Hashemi N, Mirsadraee M, Shakeri MT, Varasteh AR. Prevalence of work-related respiratory symptoms in Iranian farmers. *Can Respir J*. 2006 May-Jun;13(4):198-202.
- ²⁹⁹ Hodson, A. Custovic, A. Simpson, M. Chapman, A. Woodcock Washing the dog reduces dog allergen levels, but the dog needs to be washed twice a week *J Allergy Clin Immunol*, 103 (1999), pp. 581-585
- ³⁰⁰ Heide, W.M.C. Aalderen, H.F. Kauffman, A.E.J. Dubois, J.G.R. Monchy Clinical effects of air cleaners in homes of asthmatic children sensitized to pet allergens. *J Allergy Clin Immunol*, 104 (1999), pp. 447-451
- ³⁰¹ Idrose N.S., Dharmage S.C., Lowe A.J., et al. A systematic review of the role of grass pollen and fungi in thunderstorm asthma. *Environ Res*. 2020;181:108911.
- ³⁰² R.E. Gots, S.W. Pirages Mold as toxins *Columns Mold*, 1 (2002), pp. 585-589
- ³⁰³ Payam Payandeh, Javad Fadaee, Farahzad Jabbari Azad , Mehdi Bakhshaii, Samane Sistani. Allergens Prevalence among Patients with Respiratory Allergies in Mashhad, Iran. *Tanaffos* 2019; 18(2): 133-141
- ³⁰⁴ R.D. Cohn, S.J. Arbes Jr., M. Yin, R. Jaramillo, D.C. Zeldin. National prevalence and exposure risk for mouse allergen in US households *J Allergy Clin Immunol*, 113 (2004), pp. 1167-1171
- ³⁰⁵ Mohammad Fereidounia, Reza Farid Hossinia, Farahzad Jabbari Azada, Mohammad Ali Assarezadegana, b and Abdolreza Varasteh. Skin prick test reactivity to common aeroallergens among allergic rhinitis patients in Iran. *Allergol et Immunopathol*. 2009;37(2):73-9
- ³⁰⁶ Sheehan W.J., Permaul P., Petty C.R., et al. Association Between Allergen Exposure in Inner-City Schools and Asthma Morbidity Among Students. *JAMA Pediatr*. 2017 Jan 1;171(1):31–38.
- ³⁰⁷ Matsui E.C., Perzanowski M., Peng R.D., et al. Effect of an Integrated Pest Management Intervention on Asthma Symptoms Among Mouse-Sensitized Children and Adolescents With Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(10):1027–1036.
- ³⁰⁸ G.L. Chew, E.J. Carlton, D. Kass, M. Hernandez, B. Clarke, J. Tiven, *et al.* Determinants of cockroach and mouse exposure and associations with asthma in families and elderly individuals living in New York City public housing *Ann Allergy Asthma Immunol*, 97 (2006), pp. 502-513

-
- ³⁰⁹ Mirsadraee M. Anthracosis of the lungs: etiology, clinical manifestations and diagnosis: a review. Tanaffos. 2014;13(4):1-13.
- ³¹⁰ Mirsadraee M, Asnashari A, Attaran D, Naghibi S. Mirsadraee S. Bronchial anthracosis, a new diagnosis for benign mass lesion of lung . Tanaffos 2013; 12(4):10-18.
- ³¹¹ M.D. Eisner, P.D. Blanc Gas stove use and respiratory health among adults with asthma in NHANES III Occup Environ Med, 60 (2003), pp. 759-764
- ³¹² V. Mishra. Effect of indoor air pollution from biomass combustion on prevalence of asthma in the elderly. Environ Health Perspect, 111 (2003), pp. 71-78
- ³¹³ S.R. Roy, A.M. Schiltz, A. Marotta, Y. Shen, A.H. Liu Bacterial DNA in house and farm barn dust J Allergy Clin Immunol, 112 (2003), pp. 571-578
- ³¹⁴ S.R. Roy, A.M. Schiltz, A. Marotta, Y. Shen, A.H. Liu Bacterial DNA in house and farm barn dust J Allergy Clin Immunol, 112 (2003), pp. 571-578
- ³¹⁵ W.J. Fisk, Q. Lei-Gomez, M.J. Mendell Meta-analyses of the associations of respiratory health effects with dampness and mold in homes Indoor Air, 17 (2007), pp. 284-296
- ³¹⁶ Du Toit G., Roberts G., Sayre P.H., et al. LEAP Study Team Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med. 2015;372(9):803–813.
- ³¹⁷ Kalayci O, Miligkos M, Pozo Beltrán CF, El-Sayed ZA, Gómez RM, Hossny E, Le Souef P, Nieto A, Phipatanakul W, Pitrez PM, Xepapadaki P, Jiu-Yao W, Papadopoulos NG. The role of environmental allergen control in the management of asthma. World Allergy Organ J. 2022 Mar 8;15(3):100634. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100634. PMID: 35341023; PMCID: PMC8917313.
- ³¹⁸ Green B.J., Levetin E., Horner W.E., Codina R., Barnes C.S., Filley W.V. Landscape Plant Selection Criteria for the Allergic Patient. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(6):1869–1876.
- ³¹⁹ Cerveri I, Cazzoletti L, Corsico A, et al. The impact of cigarette smoking on asthma: a population-based international cohort study. Int Arch Allergy Immunol 2012; 158: 175–183
- ³²⁰ Manafi Varkiani M, Mirsadraee M, Anhaee Nasser Z, Ghaderi Y, Khakzad MR, Ghaffari S. Comparing the Effect of Itraconazole vs Prednisolone on

Fibroblast Growth Factor-2 Gene Expression and Clinical Manifestations in Patients with Persistent Severe Asthma. Under review.

³²¹ L.G. Hersoug, L.L. Husemoen, T. Sigsgaard, F. Madsen, A. Linneberg Indoor exposure to environmental cigarette smoke, but not other inhaled particulates associates with respiratory symptoms and diminished lung function in adults *Respirology*, 15 (2010), pp. 993-1000

³²² M.D. Eisner, J. Klein, S.K. Hammond, G. Koren, G. Lactao, C. Iribarren Directly measured second hand smoke exposure and asthma health outcomes *Thorax*, 60 (2005), pp. 814-821

³²³ Y.L. Lee, T.R. Hsiue, C.H. Lee, H.J. Su, Y.L. Guo Home exposures, parental atopy, and occurrence of asthma symptoms in adulthood in southern Taiwan *Chest*, 129 (2006), pp. 300-308

³²⁴ D. Wilson, K. Takahashi, G. Pan, C.C. Chan, S. Zhang, Y. Feng, *et al.* Respiratory symptoms among residents of a heavy-industry province in China: prevalence and risk factors *Respir Med*, 102 (2008), pp. 1536-1544.

325 O'Byrne PM, Lamm CJ, Busse WW, *et al* .The effects of inhaled budesonide on lung function in smokers and nonsmokers with mild persistent asthma. *Chest* 2009; 136: 1514–1520.

326 Polosa R, Knoke JD, Russo C, *et al* . Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1428–1434.

327 Stanescu D, *et al.* Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV₁ in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996; 51: 267–271.

328 Löffek S, Schilling O, Franzke CW. Biological role of matrix metalloproteinases: a critical balance. *Eur Respir J* 2011; 38: 191–208.

329 Broekema M, ten Hacken NH, Volbeda F, *et al.* Airway epithelial changes in smokers but not in ex-smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 1170–1178.

330 Adenuga D, Yao H, March TH, *et al* .Histone deacetylase 2 is phosphorylated, ubiquitinated, and degraded by cigarette smoke. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40: 464–473.

331 Livingston E, Darroch CE, Chaudhuri R, et al. Glucocorticoid receptor alpha:beta ratio in blood mononuclear cells is reduced in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1475–1478.

³³² Asthma and cigarette smoking. N.C. Thomson, R. Chaudhuri, E. Livingston
European Respiratory Journal Nov 2004, 24 (5) 822-833; DOI: 10.1183/09031936.04.00039004

333 Tonnesen P, Pisinger C, Hvidberg S, et al . Effects of smoking cessation and reduction in asthmatics. *Nicotine Tob Res* 2005; 7: 139–148.

³³⁴ Smoking and asthma: dangerous liaisons Riccardo Polosa, Neil . Thomson
European Respiratory Journal Mar 2013, 41 (3) 716-726; DOI: 10.1183/09031936.00073312

335 Caponnetto P, Polosa R. Common predictors of smoking cessation in clinical practice. *Respir Med* 2008; 102: 1182–1192.

³³⁶ Karnieg T, Wang X. Cytisine for smoking cessation. *CMAJ*. 2018 May 14;190(19):E596. doi: 10.1503/cmaj.171371. PMID: 29759967; PMCID: PMC5953578.

³³⁷ Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2013;68:1037–42.

338 Spears M, Donnelly I, Jolly L, et al. Effect of low-dose theophylline plus beclometasone on lung function in smokers with asthma: a pilot study. *Eur Respir J* 2009; 33: 1010–1017.

³³⁹ A.H. Ghodse , J.S. Myles. *Journal of Psychosomatic Research* 1987, 31(1): 41-44 [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(87\)90096-1](https://doi.org/10.1016/0022-3999(87)90096-1)

³⁴⁰ Mirsadraee M. Khakzad MR, Ahmadzadeh Maryam, Shayesteh V, Vejdanparast M, Tabatabaee A, Ghafarzadegan K. **Acute effect of water pipe smoke on sensitized animals**, *tanaffos* fall 2010 , 9(4): 39 to 47.

³⁴¹ Al-Sawalha NA, Migdadi AM, Alzoubi KH, Khabour OF, Qinna NA. Effect of waterpipe tobacco smoking on airway inflammation in murine model of asthma. *Inhal Toxicol*. 2017 Feb;29(2):46-52. doi: 10.1080/08958378.2017.1280105. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28330430.

³⁴² Mohammad Hossein Boskabady, Lila Farhang, Mahbobeh Mahmodinia, Morteza Boskabady, Gholam Reza

Heydari. **Comparison of pulmonary function and respiratory symptoms in water pipe and cigarette smokers.** *Respirology*, 2012; 17 (6): 950 DOI: [10.1111/j.1440-1843.2012.02194.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02194.x)

³⁴³ Mogassabi W, Hassen SS, Mahadik SA, Mubarak RS, Ibrahim WH. Acute and long-term effects of water pipe smoking on the respiratory system: A narrative review. *Ibnosina J Med Biomed Sci* 2019;11:142-50.

³⁴⁴ <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> – box 2-4

³⁴⁵ <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> box 1-5

³⁴⁶ <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> box 3-27 step 5.

³⁴⁷ <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> box 1-2

³⁴⁸ Eguiluz-Gracia I, Tay TR, Hew M, et al. Recent developments and highlights in biomarkers in allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2018;73(12):2290-2305.

³⁴⁹ Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: an EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(10):1835-1851.

³⁵⁰ Green BJ, Wiriyachaiporn S, Grainge C, et al. Potentially pathogenic airway bacteria and neutrophilic inflammation in treatment resistant severe asthma. *PLoS One*. 2014;9(6):e100645.

³⁵¹ <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> box 3-18.

³⁵² Busse WW. Biological treatments for severe asthma: a major advance in asthma care. *Allergol Int*. 2019;68:158–66.

³⁵³ <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> box 3-28- step 8.

³⁵⁴ Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med*. 2006;354:2689–95.

³⁵⁵ Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1828-1834.

³⁵⁶ Casale TB, Luskin AT, Busse W, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(1):156-164.e1.

³⁵⁷ <https://www.xolairhcp.com/starting-treatment/dosing.html>

³⁵⁸ Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:390-400.

³⁵⁹ Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486-2496.

³⁶⁰ Eger K, Pet L, Weersink EJM, Bel EH. Complications of switching from anti-IL-5 or anti-IL-5R to dupilumab in corticosteroid-dependent severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:2913-2915.

³⁶¹ Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2021;384:1800-9.

³⁶² Diver S, Khalfaoui L, Emson C, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:1299-312.

³⁶³ Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* (2021) 9:1299–312. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00226-5

³⁶⁴ Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, et al. Efficacy and safety of itepekimab in patients with moderate-to-severe asthma. *N Engl J Med* 2021;385:1656-68.

³⁶⁵ Kelsen SG, Agache IO, Soong W, et al. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: a randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:790-8.

³⁶⁶ Majid Mirsadraee, Zahra Sabbagh Sajadieh, Shadi Ghafari, Afsaneh Tavakoli, Saeedeh Sabbagh Sajadieh. Cromolyn, a New Hope for Limited Treatment of Neutrophilic Asthma: a Phase II Randomized Clinical Trial . Tanaffos 2019; 18(3): 208-214.

³⁶⁷ Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng JY, Lin J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* (2013) 188:1294–302. doi: 10.1164/rccm.201212-2318OC

³⁶⁸ Kraft M., Cassell G.H., Henson J.E. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in the airway of adults with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:998–1001.

³⁶⁹ Green BJ, Wiriyachaiorn S, Grainge C, Rogers GB, Kehagia V, et al. Potentially pathogenic airway bacteria and neutrophilic inflammation in treatment resistant severe asthma. *PLOS ONE.* 2014;9:e100645.

³⁷⁰ Brusselle GG, VanderStichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013;68(4):322-9.

³⁷¹³⁷¹ Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2017;390(10095):659-68.

³⁷² Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:148–55.

³⁷³ Sadeghdoust, M., Mirsadraee, M., Aligolighasemabadi, F., Khakzad, M.R., Hashemi Attar, A., Naghibi, S. Effect of azithromycin on bronchial wall thickness in severe persistent asthma: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Respiratory Medicine* 2021; *Respir Med.* 2021 Jun 2;185:106494. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106494.

³⁷⁴ Sara Nejati, Majid Mirsadraee, Shadi Ghaffari: Antibiotic therapy in asthma as one of first step treatment, A phase 3 randomized clinical trial.

Dissertation in Medical school of Islamic Azad University- Mashhad medical sciences branch; 2021.

³⁷⁵ Bertuzzi M, Hayes GE, Bignell EM. Microbial uptake by the respiratory epithelium: outcomes for host and pathogen. *FEMS Microbiol Rev.* 2019 Mar 1;43(2):145-161. doi: 10.1093/femsre/fuy045. PMID: 30657899; PMCID: PMC6435450.

³⁷⁶ Zissler UM, Schmidt-Weber CB. Predicting success of allergen-specific immunotherapy. *Front Immunol.* (2020) 11:1826. doi: 10.3389/fimmu.2020.01826

³⁷⁷ Viswanathan RK, Busse WW. Allergen immunotherapy in allergic respiratory diseases: from mechanisms to meta-analyses. *Chest.* 2012;141(5):1303-1314.

³⁷⁸ Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K, et al. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: a randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol.* (2018) 78:872–81.e6. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.016

³⁷⁹ Corren J, Lemanske RF, Jr, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med.* 2011;365:1088–1098.

³⁸⁰ Lamb D, De Sousa D, Quast K, Fundel-Clemens K, Erjefält JS, Sandén C, et al. RORγt inhibitors block both IL-17 and IL-22 conferring a potential advantage over anti-IL-17 alone to treat severe asthma. *Respir Res.* (2021) 22:7. doi: 10.1186/s12931-021-01743-7

³⁸¹ Brusselle G, Koppelman G. Biologic Therapies for Severe Asthma *N Engl J Med* 2022;386:157-71. DOI: 10.1056/NEJMra2032506.

³⁸² M Mirsadraee, S Mohaghegh Hazrati, MR Khakzad, K Ghafarzadegan, MH Boskabady. **Preventive Effect of Novel Bacterial Polysaccharide and Animal Splenic Protein as Natural Adjuvants on Animal Model of Asthma.** *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* May-June 2012. 15(5): 1068-1075

³⁸³ Majid Mirsadraee, Afsaneh Tavakoli , Vahideh Ghorani , Shadi Ghaffari; Effects of *Rosmarinus officinalis* and *Platanus orientalis* extracts on asthmatic

subjects resistant to routine treatments; *Avicenna J Phytomed*, 2018; 8(5): 399-407.

³⁸⁴ Inoue K, Takano H, Shiga A, Fujita Y, Makino H, Yanagisawa R, Ichinose T, Kato Y, Yamada T, Yoshikawa T. Effects of volatile constituents of a rosemary extract on allergic airway inflammation related to house dust mite allergen in mice. *Int J Mol Med*. 2005 Aug;16(2):315-9.

³⁸⁵ Aggarwal BB, Shishodia S. Suppression of the nuclear factor-kappaB activation pathway by spice-derived phytochemicals: reasoning for seasoning. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Dec;1030:434-41.

³⁸⁶ Sforcin JM. Propolis and immune system: a review. *Journal of Ethnopharmacology* 2007; 113(1): 1-14. doi.org/10.1016/j.jep.2007.05.012.

³⁸⁷ Majid Mirsadraee, Bahareh Azmoon, Shadi Ghaffari, Aboutaleb Abdolsamadi, Mohammad Reza Khazdair. Effect of Propolis on moderate persistent asthma: A phase two randomized, double blind, controlled clinical trial. *Avicenna J Phytomed*. Jan-Feb 2021;11(1):22-31.

³⁸⁸ Majid Mirsadraee MD¹, Sara Khashkhashi Moghaddam MD², Sakineh Ghaffari BS, Parisa Saeedi. Effect of borage extract on moderate persistent asthma, a phase two randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Tanaffos* 2016; 15(3): 168-174.

³⁸⁹ Masoumeh Kaboli Farshchi, Farahzad Jabbari Azad, Roshanak Salari, Majid Mirsadraee, and Majid Anushiravani. A Viewpoint on the Leaky Gut Syndrome to Treat Allergic Asthma: A Novel Opinion. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine* 2017, Vol. 22(3) 378-380. DOI: 10.1177/2156587216682169

³⁹⁰ Zhang D., Li S., Wang N., Tan H.Y., Zhang Z., Feng Y. The Cross-Talk between Gut Microbiota and Lungs in Common Lung Diseases. *Front. Microbiol*. 2020;25:301. doi: 10.3389/fmicb.2020.00301.

³⁹¹ Majid Anushiravani, Farahzad JabbariAzad, AliTaghipour, Majid Mirsadraee, Jalil TavakolAfshari, RoshanakSalari M. JavadNajafzadeh, MaryamKhoshkhui, Roger M.Engel, Masoumeh KaboliFarshch. The effect of *Plantago major* seed and Almond gum on refractory asthma: A proof-of-concept study. *J herbal Med*, (aug)2020; 19: 124-131, DOI: [10.1016/j.hermed.2019.100297](https://doi.org/10.1016/j.hermed.2019.100297)

³⁹² Derakhshan AR, Saeidinejat S, Khadem-Rezaiyan M, Asnaashari AM, Mirsadraee M, Salari R, Jabbari-Azad F, Jalali S. The Effect of Glathma Syrup in Asthma: a study protocol for a triple-blind randomized controlled trial. *J Pharmacopuncture*. 2022 Sep 30;25(3):233-241. doi: 10.3831/KPI.2022.25.3.233. PMID: 36186097; PMCID: PMC9510144.

³⁹³ دکتر شهین سعیدی نجات- در گروه طب ایرانی سنتی دانشگاه علوم پزشکی مشهد- سال 1401 پایان نامه

³⁹⁴ Shahinfar S, Mirsadraee M, Ghaffari S. Effect of *Echinops persicus* on resistant asthma, a phase three randomized clinical trial. *IJAAA unde evaluation*.

³⁹⁵ Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allerg Clin Immunol*. 2015;135(2):407–412. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.025

³⁹⁶ Chapman KR, Albers FC, Chipps B, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy*. 2019;74(9):1716–1726. doi:10.1111/all.13850

³⁹⁷ Brightling C, Kulkarni S, Lambrecht BN, Sandham D, Weiss M, Altman P. The pharmacology of the prostaglandin D2 receptor 2 (DP2) receptor antagonist, fevipiprant. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021;68:102030. doi:10.1016/j.pupt.2021.102030

³⁹⁸ Prussin C, Panettieri RA, Bozik ME, Archibald DG, Mather JL, Siddiqui S. Oral dexamipexole efficacy in lowering blood eosinophils in patients with moderate to severe uncontrolled eosinophilic asthma: study design and baseline data from the AS201 phase 2 trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:A1359.