تغییرات بافتی اپی تلیوم تنفسی حفرات راست و چپ بینی در پاسخ به کپسایسین در موش صحرایی

مرتضی بخشش*[۱]، اسفندیار حیدریان[۲]

۱) گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

۲) گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

تاریخ دریافت:۸۵/۱۰/۳ تاریخ پذیرش:۸۶/۱/۵

چکیده

مقدمه: سیکل بینی، رینیت و پولیپ های یکطرفه بینی ، در بسیاری از افراد دیده می شود که دخالت نوسان تون عصبی و عروقی به واسطه رهایش مواد نوروهورمونی و وازواکتیو در آنها به اثبات رسیده است. احتمال دخالت واسطه های التهابی نیز در رفلکس های التهابی نازوبرونشیال در پژوهش های اخیر گزارش شده است ولی مکانیسم دقیق آنها هنوز به درستی روشن نشده است.

مواد و روش ها: تعداد ۱۱۴ موش صحرایی نر از نژاد N-MRI در گروههای شش تایی کنترل و آزمون ایجاد التهاب دسته بندی شدند. شدت التهاب پس از ۶ ساعت (حاد) و ۲۴ ساعت (مزمن) بعد از قرار دادن میکروپدهای آغشته به سالین و دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم کپسایسین در شاخک میانی بینی اندازه گیری شد. برای ارزیابی شدت التهاب و مکانیسم ایجاد آن، تزریق داخل صفاقی (i.p) دوزهای ۲ و ۵ mg/kg داروی مونته لوکاست (آنتا گونیست عمومی گیرنده لکوترین ها) انتخاب شد.

نتایج: سالین (گروه کنترل) در فاز مزمن موجب افزایش معنی داری در مقدار ترشح موکوس حفرات راست و چپ (به ترتیب ۳۶ µl و ۲۸ µl) ($P<۰/۰۵$ و$P<۰/۰۱$) و تعداد ائوزینوفیل های مخاط برونش (به ترتیب ۲۲/۵ و۱۷) نسبت به گروه intact شد ($P<۰/۰۵$). دوز ۱۰۰µg کپسایسین پس از ۶ ساعت موجب افزایش معنی دار ترشح موکوس در سمت راست و چپ شد (به ترتیب ۲۴/۳و ۱۴/۴) ($P<۰/۰۰۱$). تعداد ائوزینوفیل های برونشی نیز در پاسخ به التهاب به کپسایسین در سمت راست (بترتیب ۱۱/۳و ۱۶/۷µl) (بترتیب $P<۰/۰۱$ و $P<۰/۰۰۱$) و در سمت چپ (بترتیب ۹/۲و ۱۶/۲µl) (بترتیب $P<۰/۰۵$ و $P<۰/۰۱$) نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. مونته لوکاست (۵ mg/kg i.p) در دوره مزمن نسبت به گروه کپسایسین ۱۰۰µg کاهش معنی داری در ترشح موکوس حفرات راست و چپ (بترتیب ۴۱/۵و ۳۵/۵µl) ($P<۰/۰۰۱$) و تعداد ائوزینوفیل‌های برونشی (بترتیب ۷/۳و ۵/۵) ($P<۰/۰۰۱$) را نشان داد.

نتیجه گیری نهایی: از نتایج این پژوهش چنین استنباط می شود که لکوترین ها در ایجاد اختلالات تنفسی با واسطه راه های هوایی فوقانی نقش مهمی دارند و نتایج متفاوت مربوط به حفرات راست و چپ بینی احتمالاً در ارتباط با تفاوت در نوع عصب گیری اتونومیک این دو حفره می باشد.

واژه های کلیدی: حفرات بینی، اپی تلیوم تنفسی، کپسایسین، راست، چپ

* **نویسنده مسئول:** گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام E-mail: bakhshesh.m@gmail.com

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

مقدمه

وقتی از بیماریهای تنفسی صحبت می شود پاتوفیزیولوژی بیماری رینیت را جدا از مکانیسم آسم می دانند چون آناتومی و بافت شناسی این دو عارضه با همدیگر متفاوت است. ولی آنچه که مسلم است، یک سیستم مجاری هوایی واحد وجود دارد و احتمال می رود هر آنچه که قسمتی از مجاری هوایی را درگیر کند، موجب ایجاد اختلال در سایر قسمتهای راههای هوائی نیز گردد (۱). این ارتباط به شکل دو طرفه ایجاد می‌شود و بستگی به شدت اختلال دارد. اگر یک طیف برای شدت اختلالات فرض کنیم در یک سر این طیف مشکلات جزئی در راههای هوائی فوقانی وجود دارد و در طرف دیگر مشکلات شدید راههای هوائی تحتانی و در وسط طیف مشکلات هر دو مجاری هوائی فوقانی و تحتانی دیده می شود. وقتی یک بیمار آسمی دچار عفونت سینوسی یا پولیپ بینی می شود، شروع به خس خس و سرفه می کند و درمان پولیپ یا عفونتهای مجاری فوقانی، موجب بهبود علائم آسم نیز می شود. این ارتباط به احتمال زیاد بوسیله سیستم اعصاب خود مختار واسطه گری می شود ولی مکانیسم دقیق آن هنوز بدرستی مشخص نشده است (۱).

افزایش میزان تاکی کینین ها در بافتهای ملتهب به اثبات رسیده و شواهد زیادی وجود دارد که تحریک و التهاب مخاط بینی با افزایش سنتز تاکی کینین‌ها (مثل لکوترین‌ها) در ارتباط می باشد. احتمالاً، رهایش این نوروپپتیدهای واسطه التهاب، از انتهای آکسون هائی صورت می گیرد که در حالت طبیعی نوروپپتید آزاد نمی‌کنند و نهایتاً موجب افزایش فعالیت سلول های اپی‌تلیال و سلولهای عضلات صاف موجود در دیواره مجاری می شوند (۲).

مکانیسم های اولیه ای که مرتبط با التهاب مخاط بینی و پاتوفیزیولوژی آسم می باشند، مربوط به اثرات تحریکی مستقیمی است که بوسیله فعال شدن رفلکس نازوبرونشیال و افزایش ترشحات خلف بینی در اثر فعالیت سلولهای ملتهب و یا انتشار واسطه های التهابی صورت می گیرد که به قسمتهای پائین تر دستگاه تنفس می رسند (۲،۱) . مونته لوکاست به عنوان یک آنتاگونیست عمومی لکوترین ها موجب کاهش التهاب ناشی از بیماری آسم شده است (۳). اما اثر غیرمستقیم تحریکی بدلیل انسداد مخاط بینی حاصل می شود چون هوای تنفسی فیلتره و گرم نمی شود و عوامل محرک و هوای سرد می توانند اثرات التهابی یا تشدید کننده بر عملکرد اپی تلیوم مجاری پائین تر اعمال کنند (۳ ، ۴).

کپسایسین به عنوان یک شروع کننده التهاب در بررسی التهاب تنفسی مورد توجه قرار گرفته است (۵) و در این مطالعه نیز برای ایجاد التهاب مورد استفاده قرار گرفت. برای تایید فرضیات پژوهش سعی شد ارتباط بین تغییرات بافت شناسی و فعالیت ترشحی مخاط مجاری فوقانی و تحتانی در اثر ایجاد التهاب موضعی در مخاط حفرات بینی مورد بررسی قرار گیرد.

مواد و روش ها

در این پژوهش از ۱۱۴ موش صحرایی نر از نژاد N- MRI ۶۵-۵۰ روزه با وزن تقریبی ۲۸۰g-۲۴۰ برای آزمایش استفاده شد. حیوانات در۱۹ گروه شش تایی در شرایط ثابت حرارت (۲۵±۳ °C) و نور کنترل شده با سیکل متناوب تاریکی و روشنایی ۱۲ ساعته (۷ صبح تا ۷ شب) به مدت ۱۵ روز نگهداری شدند. حیوانات تا روز آزمایش در دسترسی به آب و غذا محدودیتی نداشتند.

دارو ها و مواد

داروهای مورد استفاده شامل کپسایسین (Sigma chemicals - Germany) و مونته لوکاست (Chayman chemicals - France) (۳) در محلول نرمال سالین ۰/۹ درصد حل شده و در دمای ۴°C به صورت تازه از محلول اولیه تهیه شدند و مورد استفاده قرار گرفتند. برای بیهوش کردن حیوانات، از داروی سدیم پنتوباربیتال به میزان mg/kg ۵ استفاده شد و برای ایجاد التهاب در مخاط بینی، دیسک های کوچک کاغذ صافی آغشته به محلول کپسایسین با غلظتهای ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم بروی سطح داخلی توربین های بینی موش قرار گرفت و التهاب ایجاد شده به ترتیب پس از گذشت ۶ ساعت (فاز حاد) و۲۴ ساعت (فاز مزمن) در سه‌گروه مختلف بررسی شد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

گروه های مورد مطالعه

۱- گروه intact: تعداد هشت عدد موش به صورت intact در نظر گرفته شد.

۲- گروه سالین (کنترل): میکروپد های آغشته به سالین درتوربین میانی بینی موش قرار گرفت.

۳- گروه کپسایسین: در شش گروه، میکروپد های آغشته به دوزهای کپسایسین در بینی موش قرار گرفت .

۴- گروه مونته لوکاست: در شش گروه، پس از تجویز موضعی ۱۰۰ µg کپسایسین در بینی، داروی مونته لوکاست ۲ و ۵ mg/Kg به صورت داخل صفاقی تزریق شد. در یکی از گروه ها سه مورد مرگ اتفاق افتاد و داده های آنها از نتایج حذف گردید.

بررسیهای بافت شناسی

حیوانات قبل از جراحی بوسیله تزریق داخل صفاتی ۵ mg/kg پنتوباربیتال بیهوش شدند و نمونه ترشحات داخل بینی و داخل برونشها بوسیله لوله پلی اتیلن (PE10) بدقت لاواژ شد و در لوله های اپندروف توسط سمپلر متغیر اندازه گیری شد. افزایش ترشحات مخاطی به عنوان متغیر قابل اندازه‌گیری در هر بار نمونه‌گیری با انجام ساکشن و لاواژ مجاری تنفسی ثبت شد. برای نمونه‌برداری بافتی، حیوانات با دوز بالای ۳۰mg/kg تیوپنتال سدیم کشته شدند و پس از قالب‌گیری و فیکساسیون نمونه‌های بافتی در اپون[۱]، برش گیری در ضخامتهای ۱۵۰-۲۰۰µm (Vibroslice-Stoelting) انجام شد و پس از فیکس کردن برشهای گرفته شده روی لام ژلاتینه، بوسیله تکنیک هماتوکسیلین- ائوزین رنگ آمیزی و تعداد ائوزینوفیل های برونش های سگمنتال در واحد سطح (1cm×1cm) بوسیله میکروسکوپ نوری به طور تصادفی در پنج فیلد در محل برونش های سگمنتال شمارش شد.

تجریه و تحلیل داده ها

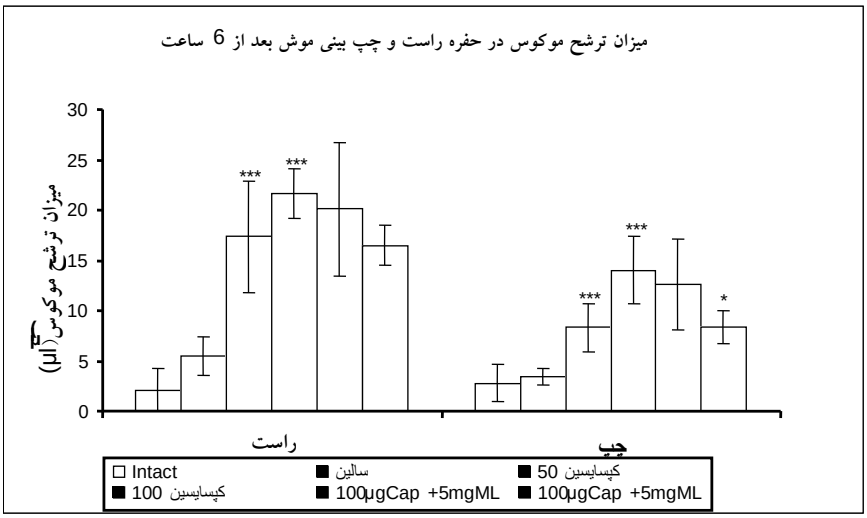
برای مقایسه نتایج بین گروه سالین و گروه intact از آزمون t زوج دو نمونه‌ای استفاده شده و برای مقایسه اختلاف میانگین ها در بین گروههای مختلف، آزمون ANOVA یک طرفه بوسیله نرم افزار SPSS11 انجام شد و در صورت معنی دار بودن نتایج، از آزمون Dunnet استفاده شد. نتایج به صورت میانگین ±SEM مورد ارزیابی قرار گرفت. سطح معنی‌داری اختلاف میانگین‌ها برابر با $P<0/05$ در نظر گرفته شد و برای رسم نمودارها از نرم افزار Excel استفاده شد.

نتایج

در این مطالعه ۱۱۴ موش صحرایی نر از نژاد N-MRI جهت بررسی ایجاد التهاب در مخاط بینی بر التهاب مجاری تحتانی هوایی مورد بررسی قرار گرفتند. پس از تجزیه و تحلیل داده‌ها بوسله آزمون t زوج و ANOVA، شش ساعت پس از شروع التهاب بوسیله میکروپد آغشته به سالین، ترشحات مخاطی حفره بینی در سمت راست و چپ، افزایش معنی‌داری را نشان نداد ($P=0/8$) (نمودار۱). مقایسه میانگین ترشحات بینی در اثر القاء التهاب بوسیله دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم کپسایسین نسبت به گروه کنترل افزایش کاملاً معنی‌داری را نشان داد ($P<0/001$). استفاده از دوزهای ۲ و ۵ میلی گرم مونته لوکاست موجب کاهش وابسته به دوز ترشحات بینی شد که این اختلاف فقط در دوز ۵ میلی گرم در مورد مخاط چپ بینی نسبت به گروه کپسایسین ۱۰۰ میکروگرم معنی‌دار شده است ($P<0/05$).

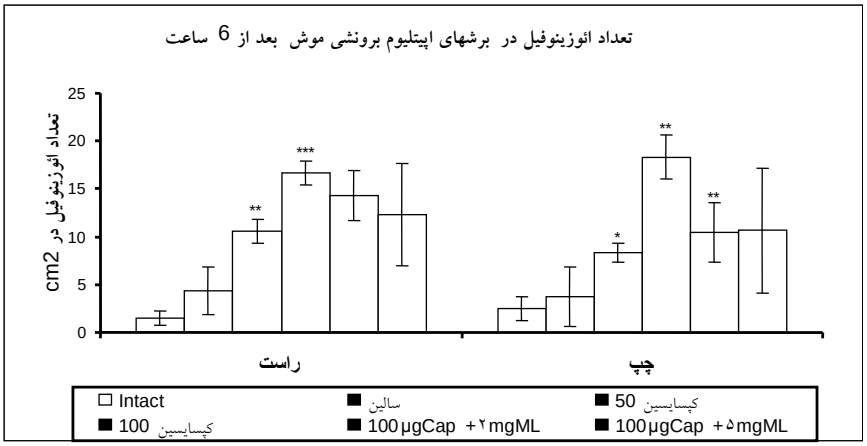
[۱]. Epon

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]



نمودار۱. مقایسه میانگین ترشحات بینی در اثر القاء التهاب بوسیله دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم کپسایسین(Cap) واستفاده از دوزهای ۲ و ۵ میلی گرم مونته لوکاست (ML).(P<۰/۰۵ =*, P<۰/۰۰۱ =*).**

همچنین مقایسه میانگین تعداد ائوزینوزفیلهای مخاط برونشی ۶ ساعت پس از شروع التهاب با استفاده از ANOVA در دوز ۱۰۰ و۵۰ میکروگرم کپسایسین در حفره راست افزایش معنی‌داری در تعداد ائوزینوزفیلهای برونشی در هر سانتی متر مربع را نشان داد (P<۰/۰۰۱ وP<۰/۰۱). در حفره چپ نیز این اختلاف بطور مشابهی مشاهده شد (P<۰/۰۵ و P<۰/۰۱) (نمودار۲). استفاده از دوز ۲ میلی گرم مونته لوکاست موجب کاهش معنی‌دار ترشحات ناشی از التهاب در سمت چپ شد (P<۰/۰۱).

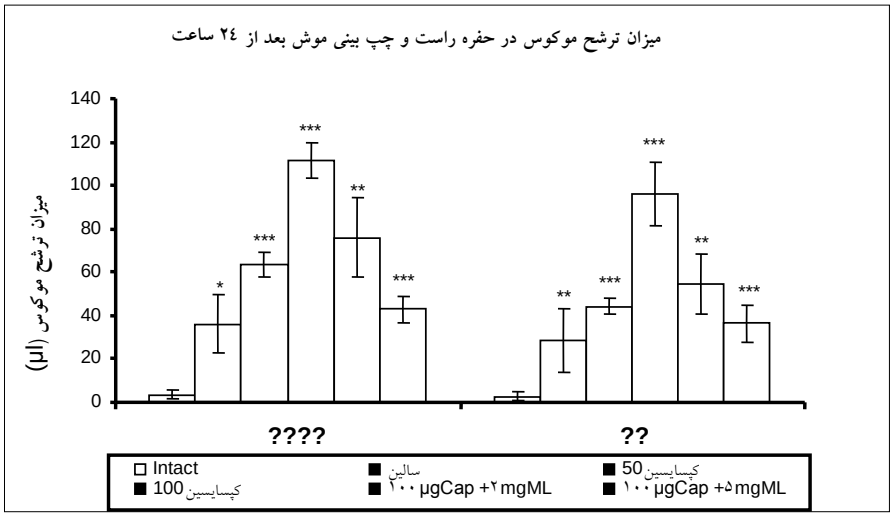


نمودار۲. مقایسه میانگین تعداد ائوزینوزفیلهای مخاط برونشی ۶ ساعت پس از شروع التهاب بوسیله دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم کپسایسین (Cap) و استفاده از دوزهای ۲ و ۵ میلی گرم مونته لوکاست(ML). (P<۰/۰۵ =*, ۰/۰۱ =, P<۰/۰۰۱ =***). (دوز ۵ میلی گرم ML n= ۵).**

مقایسه میانگین ترشحات حفره سمت راست و چپ بینی ۲۴ ساعت پس از ایجاد التهاب (نمودار ۳) با استفاده از ANOVA نشان داد که بین گروه سالین و دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم کپسایسین نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری وجود دارد (به ترتیب P<۰/۰۰۱ ، P<۰/۰۱ و P<۰/۰۵) که این اختلاف در هر دو سمت به یک میزان

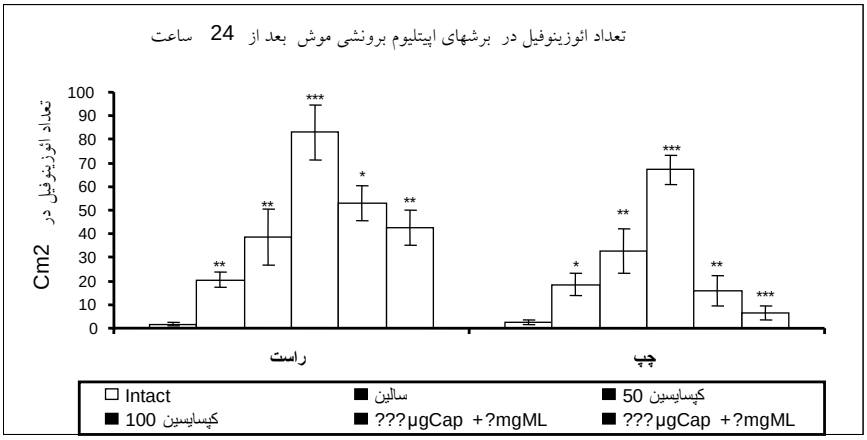
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

مشاهده شد. استفاده از دوزهای ۲ و ۵ میلی گرم مونته لوکاست موجب کاهش معنی‌دار ترشحات ناشی از التهاب در هر دو سمت شد (بترتیب P<۰/۰۱ و P<۰/۰۰۱).



نمودار۳ . مقایسه میانگین ترشحات بینی در اثر القاء التهاب بوسیله دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم کپسایسین (Cap) و استفاده از دوزهای ۲ و ۵ میلی گرم مونته لوکاست(ML). (P<۰/۰۵ =*, P<۰/۰۱ =, P<۰/۰۰۱ =***).**

مقایسه میانگین تعداد ائوزینوفیلهای برونشی با استفاده از ANOVA، اختلاف وابسته به دوز معنی‌داری را در بین گروه‌های سالین و دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم کپسایسین و گروه intact نشان داد (نمودار۴) که این اختلاف در سمت راست (به ترتیب P<۰/۰۱، P<۰/۰۱ و P<۰/۰۰۱) و سمت چپ (به ترتیب P<۰/۰۵، P<۰/۰۱ و P<۰/۰۰۱) مشاهده شد. استفاده از داروی مونته لوکاست در دوزهای ۲ و ۵ میکروگرم موجب کاهش معنی‌داری در تعداد ائوزینوفیلهای ناشی از التهاب نسبت به گروه کپسایسین شد که درحفره چپ بینی اختلاف بیشتری داشت (به ترتیب P<۰/۰۰۱ و P<۰/۰۱).



شکل ۴ . مقایسه میانگین تعداد ائوزینوزفیلهای مخاط برونشی ۲۴ ساعت پس از شروع التهاب بوسیله دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم کپسایسین (Cap) و استفاده از دوزهای ۲ و ۵ میلی گرم مونته لوکاست(ML). (P<۰/۰۵ =*, ۰/۰۱ =, P<۰/۰۰۱ =***).**

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

بحث

نتایج این پژوهش نشان داد که التهاب مجاری هوایی فوقانی تنفسی ازطریق افزایش تعداد ائوزینوفیل ها موجب تغییرات التهابی در مجاری تحتانی تنفس می‌شوند. در این مطالعه التهاب ناشی از میکروپدهای آغشته به سالین موجب افزایش ۵۰ درصدی ترشحات بینی شد. همچنین استفاده از دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرمی کپسایسین موجب ۸۰-۲۰ درصد افزایش در ترشحات بینی و ائوزینوفیل های مخاط برونش ها گردید. تزریق داخل صفاتی مونته لوکاست به عنوان یک عامل مهارکننده لکوترین ها و بخصوص لکوترین D4 موجب کاهش وابسته به دوز اثرات التهابی بالاترین دوز کپسایسین شد. چنانچه در نتایج به دست آمده مشاهده می‌شود، پاسخ حفره بینی راست و چپ نسبت به عوامل التهابزا با هم متفاوت هستند. به طوریکه پاسخ التهابی در سمت چپ بینی نسبت به عوامل التهاب زا بخصوص در دوره حاد کمتر از سمت راست بینی است و بعلاوه پاسخ داروی ضد التهاب نیز در سمت چپ نسبت به سمت راست شدیدتر مشاهده می‌شود.

در تحقیقاتی که بر روی اثرات کپسایسین و برادی کینین بر روی التهاب بینی انجام شده نیز نتایج مشابهی با دوزهای مختلف کپسایسین در هر دو حفرات بینی گزارش شده است (۷ ، ۸). که این اختلاف مورد توجه چندانی قرار نگرفته است ولی مسیرهای تشدیدکننده رفلکس شیمیایی، و عصبی – هورمونی مورد تایید واقع شده‌اند (۱، ۹ ، ۱۰).

مکانیسم تشدید کننده علائم در مجاری فوقانی و تحتانی هوایی مشابه است به طوریکه واسطه‌های شیمیایی آزاد شده در اثر التهاب می توانند بر روی هر دو نوع مجاری فوقانی و تحتانی تاثیر گذار باشند (۱۳،۱۲،۱۱).

نکته قابل توجهی که در این مطالعه به چشم می‌خورد تاثیرات متفاوت التهاب در دو حفره راست و چپ بینی می‌باشد. در گزارشات اخیر ثابت شده است که شیوع پولیپ بینی در افراد مبتلا به آسم بیشتر در حفره راست بینی و در توربین تحتانی بینی بوجود می‌آید و همچنین در افرادی که مبتلا به پولیپ بینی هستند استعداد بیشتری برای ابتلا به بیماری آسم وجود دارد (۱۴،۱۳).

نقش تحریکات متفاوت عصبی- عروقی در پاتوژنز آسم به اثبات رسیده است (۱۴). از آنجا که مواد شیمیایی و هورمونی به نحو یکسانی در خون گردش می‌کنند، این پاسخ متفاوت مشاهده شده می‌تواند در اثر عصب گیری متفاوت دو حفره بینی از اعصاب خودمختار ناشی شده باشد به طوریکه ممکن است سمپاتیک و پاراسمپاتیک به صورت یکطرفه با حفرات بینی در ارتباط باشند. همانطور که مکانیسم ایجاد سیکل بینی و رینیت وازوموتور نیز کم و زیاد شدن تون عروقی در اثر نوسان فعالیت سیستم عصبی خودمختار می‌باشد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد التهاب موضعی حفرات بینی راست و چپ به نحو متفاوتی بر کنترل عصبی- هورمونی و تون عروقی مخاط بینی و قطر داخلی برونشها در حالات مختلف پاتولوژیک دخالت داشته باشند که البته برای اثبات این مدعا به مطالعات دقیق تری نیاز است.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

References:

1. O' Hollaren MT, The upper and lower Airway: 1 airway or 2? Am J Allergy, *Asthm & Immunol. 2005; 83: 25-32.*
2. Michael JC, Bradley JU. Inflammation- induced plasticity of the afferent innervation of the airways. *Env Health perspect. 2001; 4: 567- 571.*
3. Reicin A, White R, Weinstein SF, et al. Monteluckast, a Luckotrien receptor antagonist, in combination with loratadine, a histamine receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma. *Arch Intern Med. 2000; 160: 2481- 2488.*
4. Corren J. The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma. *J Allergy clin Immunol. 1998; 101: 325-6.*
5. Borish l, Rosenwasser LJ. Update on cytokines. *J Allergy clin Immunol, 1996; 97: 719- 34, Review.*
6. Sanico Am, Kollast VE, Stanisz AM, Bienenstocky, Togias A . Neural hyperresponsiveness and nerve growth factor in allergic rhinitis . *Int Arch Allergy Immunol . 1999; 118: 154-8.*
7. Riccio MM, Proud D . Evidence that enhanced nasal reactivity to bradykinin in patients with symptomatic allergy is mediated by neural reflexes. *J Allergy clin Immunol. 1996; 97: 1252- 1263.*
8. Grant JA, Nicodemus CF, Findlay SR, et al. Cetrizine in patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma: prospective, randomized, placebo- controlled trial. *J Allergy Clin Immunol. 1995; 923- 932.*
9. Eggleston PA. Upper airway inflammatory disease and bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy clin Immunol . 1988; 81: 1036- 41.*
10. Church Mk, Levi- Schaffer F. The human mast cells. *J Allergy clin Immunol . 1997; 99: 155- 60.*
11. Borish l, Rosenwasser LJ. Update on cytokines. *J Allergy clin Immunol, 1996; 97: 719- 34.*
12. Bames PJ, Cytokines as mediators of chronic asthma. *Am J Respir Crit care Med . 1994; 140- 42- 9.*
13. Quinn FB, Reyan MW. Turbinate dysfunction: focus on the role of inferior turbinates in nasal airway obstruction. *J Otolaryngol . 2003; 12: 274- 286.*
14. Hanif, J Raymond D. The nasal cycle in health and disease. *Clin Otolaryngol Allied Sci. 2004; 25: 461- 467.*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]