

نقش پروستاگلاندین

E_2 درون‌زا

در محافظت از نایژه‌ها

کاهنده تولید $PG E_2$ درون‌زا اثرات مفید و یا مخربی بر عملکرد مجاری هوایی ایجاد می‌کنند.

در سالیان اخیر عمده‌ترین هدف تحقیقات انجام شده در آسم بر نقش یاخته‌های التهابی، واسطه‌های شیمیایی (Mediators)، سیتوکین‌ها، و ... در حفظ التهاب مجاری هوایی و انسداد نایژه‌ها متمرکز بوده است. و این در حالی است که احتمال ترشح واسطه‌های شیمیایی با اثرات ضدالتهاب و ضدانسداد و نیز این احتمال که در آسم روند تولید و ترشح این واسطه‌ها دچار اختلال شده است، از اهمیت چندانی در تحقیقات مربوط به آسم برخوردار

احتمال تأثیر اختلال در تولید عوامل محافظت کننده از نایژه‌ها در بیماری‌زایی (پاتوژنز) آسم را نمی‌توان نادیده انگاشت. پروستاگلاندین E_2 ($PG E_2$) می‌تواند یکی از این عوامل باشد. $PG E_2$ فرآورده اصلی سیکلوآکسیژناز در اپی‌تلیوم مجاری هوایی و عضلات صاف است. این ترکیب بر یاخته‌های التهابی و روندهای منتهی به التهاب مسئول در انسداد و تنگی برونش با مقادیر حاصل در مجاری هوایی، اثر مہاری اعمال می‌کند. استنشاق $PG E_2$ در بیماران مبتلا به آسم اثرات محافظتی قابل توجهی بر نایژه‌ها برجای می‌گذارد. کلیه عوامل افزایشنده یا

نبوده‌اند. حدس زده می‌شود که $PG E_2$ بیست و پنج سال پیش مطرح ولی چندان مورد توجه قرار نگرفت. امروزه نقش پیچیده‌تری برای $PG E_2$ قائل هستند و تصور بر آن است که این ترکیب با مهار روندهای التهاب‌زا و مسدود کننده متعددی در ریه‌ها مقابله می‌کند.

تولید $PG E_2$ در مجاری هوایی:

$PG E_2$ فرآورده مهم سیکلواکسیژناز در اپی‌تلیوم مجاری هوایی انسان بوده و عضلات صاف مجاری هوایی از توانایی تولید مقادیر زیاد $PG E_2$ در محیط کشت را دارند. غلظت $PG E_2$ در محیط کشت را دارند. غلظت $PG E_2$ در مایع پوشاننده اپی‌تلیوم مجاری هوایی انسان 5×10^{-6} mol/L می‌باشد که حدود ۵۰-۱۰ برابر غلظت سایر محصولات مسیر سیکلواکسیژناز بوده و در حد لازم برای بروز اثرات زیستی $PG E_2$ می‌باشد.

اثرات مهاری در محیط آزمایشگاه (In Vitro):

گرچه $PG E_2$ معمولاً در بافت مجاری هوایی حیوانی موجب شل شدن عضلات صاف می‌گردد ولی در محیط آزمایشگاه اثرات بسیار متغیری بر مجاری هوایی انسان و تونیستیه آن اعمال می‌کند. به احتمال زیاد $PG E_2$ به طور غیرمستقیم بر تونیستیه مجاری هوایی اثر می‌گذارد زیرا مقادیر کم آن (10^{-6} mol/L) بصورت In vitro انقباضات ناشی از سیستم کلینرژیک مجاری هوایی انسان و حیوان را

احتمالاً از طریق مهار رهاسازی استیل کولین از پایانه‌های عصبی کلینرژیک، مهار می‌کند. $PG E_2$ و مواد هم ساختار با آن یعنی میزوپروستول (Misoprostol) با مقادیر 10^{-5} - 10^{-12} mol/L بر یافته‌های التهابی مسئول در حفظ التهاب مجاری هوایی بیماران آسمی اثرات مهاری اعمال می‌کنند. مهار آزادسازی واسطه‌های شیمیایی التهاب‌زا از ماستوسیت‌های ریه، مهار خاصیت جاذبه

● استنشاق پروستاگلاندین E_2 در افراد سالم موجب گشاد شدن نایژه‌ها می‌گردد ولی در مبتلایان به آسم اثرات بسیار متغیری برجای می‌گذارد.

شیمیایی (Chemotaxis) ائوزینوفیل‌ها و بقاء ائوزینوفیل‌ها به علت تحریک سیتوکین‌ها، مهار تولید اینترلوکین - ۲ (IL-2) توسط لنفوسیت‌های T و نیز تولید IgE توسط لنفوسیت‌های B تحت تأثیر IL-4 از جمله اثرات مهاری $PG E_2$ هستند.

اثرات حاصل از استنشاق $PG E_2$ در انسان:

استنشاق $PG E_2$ در افراد سالم موجب گشاد شدن نایژه‌ها می‌گردد ولی در مبتلایان به آسم اثرات بسیار متغیری برجای می‌گذارد. انجام دو مطالعه کوچک در ۲۰ سال پیش نشان داد که استنشاق $PG E_2$ ریه‌ها را از پاسخ‌دهی

متاکولین بی‌اثر بوده است. تحقیقات بعدی نشان داد که چنین مقادیر کمی از PG E2 استنشاقی تقریباً به طور کامل علاوه بر چهار پاسخ اولیه و دیررس به مواد آلرژن، واکنش‌دهی غیر اختصاصی (Non-specific reactivity) نایژه‌های القاء شده توسط آلرژن‌ها را نیز کاهش می‌دهد.

اثرات تغییر در روند تولید PG E2:

اگر PG E2 توسط اپی‌تلیوم مجاری هوایی و عضلات صاف این اندام تولید می‌شود و اثرات ضدالتهابی و محافظت‌کننده نایژه‌های دارد، آیا دلیلی وجود دارد که روند تولید آن توسط بشر قابل تنظیم باشد. با توجه به خصوصیات PG E2 در محیط آزمایشگاه و نیز در بیماران مبتلاء به آسم می‌توان از PG E2 درون‌زاد به عنوان مهارکننده محرک‌های تنگی نایژه‌های نام برد که به طور غیرمستقیم و از طریق راه‌های عصبی یا مهار رهاسازی واسطه‌های التهابی ماستوسیت‌ها عمل می‌کند. این به اصلاح محرکین غیرمستقیم تنگی نایژه‌ها دارای دو ویژگی می‌باشند که در محرک‌های مستقیم تنگی نایژه‌های مانند هیستامین یا متاکولین که اساساً برعضلات صاف مجاری هوایی اثر می‌کنند مشاهده نمی‌شود. این خصوصیات عبارت‌اند از: کاهش میزان پاسخ دهی ریه‌ها در صورت برخورد مجدد با عامل محرک در فواصل زمانی کوتاه یا

سریع به مواد التهاب‌زا (آلرژن) و نیز تنگ شدن نایژه‌ها در نتیجه فعالیت و یا استنشاق محلول‌های هیپو-اسمولار محافظت می‌کند ولی این نتایج مورد توجه و پیگیری قرار نگرفتند. مطالعات انجام شده در چند ساله اخیر نشان دادند که PG E2 بیشتر بر عواملی که به طور غیرمستقیم از طریق راه‌های عصبی (مانند سدیم متابی سولفیت) و یا آزادسازی واسطه‌های شیمیایی (مانند آلرژن‌ها و فعالیت) مؤثرند، اثر گذارده و تأثیر چندانی بر عواملی که به طور مستقیم بر مجاری هوایی و عضلات صاف آن اثر می‌گذارند، ندارند. از عوامل با اثر مستقیم می‌توان به هیستامین و متاکولین اشاره نمود. در مطالعه مورد نظر استنشاق

● با توجه به خصوصیات PG E2 در محیط آزمایشگاه و نیز در بیماران مبتلا به آسم می‌توان از PG E2 درون‌زاد به عنوان مهارکننده محرک‌های تنگی نایژه‌های نام برد که به طور غیرمستقیم و از طریق راه‌های عصبی یا مهار رهاسازی واسطه‌های التهابی ماستوسیت‌ها عمل می‌کند.

۱۰۰ میکروگرم PG E2 تنگی نایژه‌های ناشی از سدیم متابی سولفیت را در افراد آسمی برطرف کرده در حالی بر تنگی نایژه‌های حاصل از

بروز مقاومت (Refractoriness) و مهار پاسخ‌دهی توسط سدیم کروموجلیمات و فورزماید استنشاقی. شواهد موجود نشان می‌دهند که بروز مقاومت و اثرات حاصل از فورزماید ناشی از یک پروستاگلاندین با اثر مهاری در مجاری هوایی می‌باشد.

مقاومت - پس از تأثیر اکثر محرک‌های غیرمستقیم تنگی نایژه‌ها (چه از طریق فعال‌سازی راه‌های عصبی اثر کنند و یا بر ماستوسیت‌ها اعمال اثر کنند) حالت مقاومت و عدم پاسخ‌دهی بروز می‌کند. این اثر با محرک‌های مستقیم مانند متاکولین در افراد مبتلاء به آسم مشاهده نمی‌شود. مقاومت یا عدم پاسخ‌دهی متقاطع نه تنها بین محرک‌های با نحوه اثر یکسان (مانند فعالیت و محلول نمکی هیپرتونیک) وجود دارد بلکه بین محرک‌های با نحوه اثر متفاوت (مانند فعالیت و سدیم متابی سولفیت) نیز گزارش شده است و این امر دال بر آن است که بروز مقاومت به علت تولید یک حامل مهارکننده مشترک در هر دو حالت می‌باشد. به نظر می‌رسد که این عامل محافظ یک

پروستاگلاندین با اثر مهارکننده باشد زیرا درمان با ایندومتاسین که مهارکننده سیکلواکسیژناز است موجب ممانعت از بروز مقاومت به فعالیت، سدیم متابی سولفیت و ... می‌گردد.

Frusamide - فورزماید استنشاقی پاسخ‌دهی

به طیف وسیعی از محرک‌های غیرمستقیم تنگی نایژه‌ها را در بیماران مبتلاء به آسم مهار می‌کند. فعالیت بدنی از جمله این محرک‌هاست. این دارو فاقد اثر بر تنگی نایژه‌های ناشی از هیستامین و متاکولین بوده و یا اثر قابل توجهی ایجاد نمی‌کند. فورزماید تولید $PG E_2$ توسط اپی تلیوم کلیه را افزایش داده و ممکن است مقاومت مجاری هوایی در برابر عوامل محرک و تنگ‌کننده نایژه‌های را نیز با افزایش تولید $PG E_2$ توسط اپی تلیوم مجاری هوایی افزایش دهد. کاهش اثرات محافظت‌کننده فورزماید در برابر محرک‌های تنگ‌کننده نایژه‌ها توسط ترکیبات مهارکننده سیکلواکسیژناز تایید دیگری بر این نظریه می‌باشد. البته مطالعات مختلف انجام شده در این زمینه نتایج یکسانی نداشته‌اند. این واقعیت که اثر فورزماید علیه عوامل آلرژن و تنگی نایژه‌های ناشی از آن‌ها در محیط آزمایشگاه توأم با افزایش تولید $PG E_2$ می‌باشد، بر اهمیت نقش $PG E_2$ هرچه بیشتر می‌افزاید.

بنابراین کلیه روندهایی که تولید $PG E_2$ درون‌زاد را تشدیدکنند ریه‌ها را در برابر تنگی و بروز التهاب محافظت می‌کنند. آیا دلیلی وجود دارد که $PG E_2$ با مقادیر پایه (مقادیر طبیعی تولید شده در ریه‌ها) اثرات محافظت‌کننده خود را اعمال کند؟ این یافته که اغلب مبتلایان به آسم قادرند بدون تشدید انسداد ریه‌ها، داروهای مهارکننده سیکلواکسیژناز را

مصرف کنند نشان می‌دهد که تولید پایه PG E₂ نقش مهمی در محافظت از نایژه‌های اغلب مبتلایان ندارد. تعدادی از بیماران آسمی پس از مصرف اسپرین و سایر داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی به رینیت و تنگی نایژه‌ها مبتلا شده و این امر توأم با آزادسازی هیستامین و لوکوترین‌هاست. توانایی داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی در بروز آسم ارتباط نزدیکی با مهار سیکلوآکسیژناز داشته و این تصور را ایجاد کرده است که فقدان یک پروستاگلاندین تنظیم کننده رهاسازی واسطه‌های شیمیایی از یاخته‌های التهابی از اهمیت برخوردار می‌باشد. این مسئله واکنش‌های ناشی از اسپرین در افراد مبتلا به نوعی اختلال در متابولیسم اسیدآراشیدونیک اتفاق می‌افتند و یا به نوعی وابستگی به پروستاگلاندین‌های محافظ درون‌زاد را نشان می‌دهند، نامشخص می‌باشد گرچه احتمال درست بودن فرضیه اخیر بیشتر است.

نتیجه:

PG E₂ در محیط آزمایشگاهی اثرات مهم و بالقوه‌ای در محافظت نایژه‌ها و اعمال خواص ضدالتهابی از خود نشان می‌دهد. اثرات قابل توجهی نیز از این ترکیب در محافظت نایژه‌های بیماران مبتلا به آسم مشاهده شده است. PG E₂ نخستین ترکیب درون‌زاد ریه‌هاست که استنشاق آن موجب مهار آسم

ناشی از آلرژن‌ها می‌شود. این حقیقت که چنین مقادیر اندکی از PG E₂ توانایی مهار کامل هر دو پاسخ اولیه و تأخیری در قبال آلرژن‌ها را داراست، هرچه بیشتر بر احتمال نقش محافظت کننده آن در محافظت از ریه‌ها می‌افزاید. مطالعات بعدی با اثبات این موضوع که مهارکننده‌های سیکلوآکسیژناز موجب کاهش خواص محافظت کننده می‌شوند، تایید دیگری بر نظریه فوق بود. پس از تجویز فروزماید و بروز مقاومت در برابر مواد محرک و ویژگی پاسخ‌دهی بیش‌ازحد (Hyperresponsiveness) افراد مبتلا به آسم مجدداً به سطح طبیعی بازمی‌گردد. اگرچنین تصویری مبنی بر تأثیر PG E₂ درون‌زاد در محافظت مجاری هوایی صحیح باشد در آن صورت هر روشی برای تأثیر گذاری بر روند تولید و حفظ مقادیر این ترکیب در ریه‌ها می‌تواند به عنوان یک طریق درمان تحت توجه قرار گیرد. شناخت بیشتر اهمیت و نقش این سیستم محافظت‌کننده درونی و تشخیص حد طبیعی کنترل و تأثیرگذاری بر این سیستم مستلزم انجام مطالعات بیشتر و دقیق‌تری است.

منبع:

Pavord I.D. & Tattersfield A.E. / Bronchoprotective role for endogenous prostaglandin E₂. / THE LANCET 345: 436-437, 1995.