



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجهٔ دکترای حرفه ای رشته پزشکی

عنوان:

بررسی مقدار سطح سرمی Follistatin like protein 1
، NF-kB و HIF-1 α در بیماران مبتلا به COPD و مقایسه با گروه کنترل

نگارش:

الهه خراسانی

اساتید راهنما:

دکتر محمدرضا اصلانی

دکتر حسن قبادی

آبان ۱۴۰۰

شماره پایان نامه: ۰۹۲۵

به نام خداوند بخشنده مهربان



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی، درمانی استان اردبیل

بسمه تعالی

گواهی اصالت پایان نامه

اینجانب الهه خراسانی دانشجوی مقطع دکتری حرفه‌ای رشته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تایید می‌نمایم که:

- این پایان نامه بر اساس نتایج بررسی‌ها/ تحقیقات انجام یافته توسط اینجانب تحت راهنمای آقای دکتر محمدرضا اصلانی بوده و بوسیله خودم انشا گردیده است و در صورت استفاده از نتایج پژوهش‌ها و یا آثار دیگران بلافاصله به مرجع مورد استفاده استناد شده است و در قسمت منابع و مأخذ مشخصات مرجع به طور کامل ذکر گردیده است.
- مسئولیت صحت مطالب مندرج در این پایان‌نامه به طور کامل با اینجانب است.
- این پایان‌نامه قبلاً برای دریافت هیچ مدرک تحصیلی (هم سطح، پایین‌تر یا بالاتر) در سایر دانشگاه‌ها و موسسات آموزش عالی ارائه نشده است.
- کلیه حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه و هر گونه محصول مستخرج از آن اعم از مقالات، چاپ کتاب و ثبت اختراع به دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تعلق دارد و هرگونه استفاده از اطلاعات و یا نتایج، واگذاری اطلاعات به افراد دیگر، چاپ، تکثیر، نسخه‌برداری، ترجمه و اقتباس از این پایان‌نامه بدون اخذ اجازه کتبی از دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ممنوع است.
- کلیه مقالات مستخرج از این پایان‌نامه تحت نام دانشگاه علوم پزشکی اردبیل (Ardabil University of Medical sciences) به عنوان وابستگی نویسنده اول یا مسئول و با اطلاع و اجازه تمامی اساتید راهنما و مشاور به چاپ رسیده یا خواهد رسید.
- چنانچه در هر مقطع زمانی، خلاف موارد فوق ثابت شود، عواقب ناشی از آن را می‌پذیرم و دانشگاه مجاز است با اینجانب مطابق با ضوابط و مقررات رفتار نموده و در صورت برخورد قانونی، هیچ‌گونه ادعایی نخواهم داشت.

الهه خراسانی

امضا و تاریخ

- بدینوسیله اصال و صحت نتایج این پایان‌نامه مورد تأیید اینجانب، دکتر محمدرضا اصلانی استاد راهنما می‌باشد.

دکتر محمدرضا اصلانی

امضا و تاریخ

سپاس بی پایان از

پدر و مادر فداکارم که حامی و تکیه گاه امن من
بودند، بر دستان پر مهرشان بوسه می زنم و همواره
قدردان محبت های بی دریغشان خواهم بود.
معلمان و اساتید بزرگووارم که مرا در کسب علم یاری
نمودند.

خواهران عزیزم که حضورشان دلگرمی من در این
سال ها بود.

ارواح مادر بزرگان و پدر بزرگان مهربانم ؛ آنان که
مشوق من در انتخاب و پیمودن این راه بودند و صد
حیف که جایشان در چنین روزی خالیست.
این پایان نامه را با احترام به تک تک عزیزانم تقدیم
می کنم.

سپاس خداوند بزرگ را که هر چه دارم از اوست. به امید آن که
توفیق یابم جز خدمت به خلق او نکوشم.
از استاد گرامی جناب آقای دکتر محمدرضا اصلانی بسیار
سپاسگزارم ، چرا که بدون راهنمایی های ارزشمند و یاری
ایشان تهیه این پایان نامه بسیار مشکل می نمود. از استاد
راهنمای ارجمند جناب آقای دکتر حسن قبادی بابت زحماتی
که متحمل شدند ، صمیمانه تشکر می کنم. از خداوند متعال
صحت، سعادت و موفقیت روزافزون اساتید محترم را خواستارم.

فهرست مطالب

چکیده	۱
فصل اول: مقدمه	
(۱-۱) اهمیت موضوع و انگیزه تحقیق	۴
(۱-۲) اهداف	۶
(۱-۲-۱) هدف کلی مطالعه	۶
(۱-۲-۲) اهداف اختصاصی	۶
(۱-۳) فرضیات پژوهش	۶
(۱-۴) تعریف واژه‌ها	۷
فصل دوم: بررسی متون	
(۲-۱) بیماری انسدادی مزمن ریه	۱۰
(۲-۱-۱) اتیولوژی	۱۰
(۲-۱-۲) پاتوفیزیولوژی	۱۱
(۲-۱-۳) برونشیت مزمن	۱۲
(۲-۱-۴) آمفیزم	۱۴
(۲-۱-۵) عوارض	۱۴
(۲-۱-۶) تشخیص های افتراقی	۱۵
(۲-۱-۷) تشخیص	۱۶
(۲-۱-۸) درمان	۱۷
(۲-۲) هیپوکسی	۲۲
(۲-۳) NF-kB	۲۲
(۲-۴) FSTL1	۲۵
(۲-۵) HIF-1A	۲۶
فصل سوم : مواد و روش کار	
(۳-۱) نوع مطالعه	۳۳
(۳-۲) جامعه مورد مطالعه	۳۳
(۳-۳) نمونه‌برداری و حجم نمونه	۳۳

- ۳۳..... روش گردآوری اطلاعات (۳-۴)
- ۳۴..... معیارهای ورود به مطالعه (۳-۵)
- ۳۴..... ملاحظات اخلاقی (۳-۶)
- ۳۶..... روش تجزیه و تحلیل داده‌ها (۳-۷)

فصل چهارم: نتایج

- ۳۸ (۴-۱) یافته‌های مربوط به ویژگی‌های فردی و عوامل دموگرافیک بیماران
- ۳۸ (۴-۱-۱) مقایسه سنی گروه‌های مورد مطالعه.....
- ۳۸ (۴-۱-۲) مقایسه شاخص توده بدنی در گروه‌های مورد مطالعه.....
- ۳۹ (۴-۱-۳) مقایسه سابقه سیگار در گروه‌های مورد مطالعه.....
- ۴۰ (۴-۲) یافته‌های اسپرومتری
- ۴۰ (۴-۲-۱) مقایسه مقدار FEV1 در گروه‌های مورد مطالعه.....
- ۴۱ (۴-۳) یافته‌های آزمایشگاهی
- ۴۱ (۴-۳-۱) مقایسه سطح سرمی FSTL1 بین گروه‌های مورد مطالعه.....
- ۴۲ (۴-۳-۲) مقایسه سطح سرمی HIF-1 α بین گروه‌های مورد مطالعه.....
- ۴۳ (۴-۳-۳) مقایسه سطح سرمی NF-kB بین گروه‌های مورد مطالعه.....
- ۴۴ (۴-۴) تحلیل داده‌ها
- ۴۴ (۴-۴-۱) پارامترهای مورد مطالعه براساس معیار GOLD.....
- ۴۶ (۴-۴-۲) تغییرات سطح سرمی FSTL1 براساس معیار CAT.....
- ۴۷ (۴-۴-۳) تغییرات سطح سرمی NF-kB براساس معیار CAT.....
- ۴۸ (۴-۴-۴) تغییرات سطح سرمی HIF-1 α براساس معیار CAT.....
- ۴۹ (۴-۴-۵) تغییرات سطح سرمی FSTL1 براساس معیار mMRC.....
- ۵۰ (۴-۴-۶) تغییرات سطح سرمی NF-kB براساس معیار mMRC.....
- ۵۱ (۴-۴-۷) تغییرات سطح سرمی HIF-1 α براساس معیار mMRC.....
- ۵۲ (۴-۵) میزان همبستگی پارامترهای مورد مطالعه با سطح سرمی FSTL1.....

فصل پنجم: بحث و نتیجه‌گیری

- ۵۴..... بحث (۵-۱)
- ۶۰..... محدودیت‌ها (۵-۲)
- ۶۱..... نتیجه‌گیری (۵-۳)
- ۶۲..... پیشنهادها (۵-۴)

منابع..... ۶۳

فهرست جداول

صفحه

عنوان

- جدول ۲-۱ شدت بیماری COPD براساس یافته های اسپرومتری ۱۶
- جدول ۳-۱: متغیرها..... ۳۵
- جدول ۴-۱ میانگین \pm انحراف استاندارد سن (برحسب سال) در گروه های مورد مطالعه ۳۸
- جدول ۴-۲ میانگین \pm انحراف استاندارد BMI در گروه های مورد مطالعه ۳۹
- جدول ۴-۳ میانگین \pm انحراف استاندارد سابقه ی مصرف سیگار در گروه های مورد مطالعه . ۳۹
- جدول ۴-۴ میانگین \pm انحراف استاندارد یافته های اسپرومتری در گروه های مورد مطالعه . ۴۰
- جدول ۴-۵ پارامتر های مورد مطالعه بر اساس معیار GOLD..... ۴۴
- جدول ۴-۶ ارتباط سطح سرمی FSTL1 با پارامترهای مورد مطالعه ۵۲

فهرست شکل‌ها

صفحه	عنوان
۱۱	شکل ۱-۲ ارتباط بین سه بیماری آسم، برونشیت مزمن و COPD
۲۳	شکل ۲-۲ مسیر NF-KB
۲۴	شکل ۲-۳ عملکرد NF-KB
۲۶	شکل ۳-۴ عملکرد پیش التهابی و ضدالتهابی FSTL1
۲۸	شکل ۲-۵ HIF1A در هیپوکسی و نرموکسی
۴۱	نمودار ۴-۱ مقایسه‌ی سطح سرمی FSTL1 بین گروه‌های مورد مطالعه
۴۲	نمودار ۴-۲ مقایسه‌ی سطح سرمی HIF-1A بین گروه‌های مورد مطالعه
۴۳	نمودار ۴-۳ مقایسه‌ی سطح سرمی NF-KB بین گروه‌های مورد مطالعه
۴۶	نمودار ۴-۴ مقایسه FSTL1 بر اساس CAT GROUP
۴۷	نمودار ۴-۵ مقایسه NF-KB بر اساس CAT GROUP
۴۸	نمودار ۴-۶ مقایسه HIF-1A بر اساس CAT GROUP
۴۹	نمودار ۴-۷ مقایسه FSTL1 بر اساس MMRC GROUP
۵۰	نمودار ۴-۸ مقایسه NF-KB بر اساس MMRC GROUP
۵۱	نمودار ۴-۹ مقایسه HIF-1A بر اساس MMRC GROUP

فهرست علائم اختصاری

A1AT: Alpha-1 antitrypsin
ABG: Arterial blood gases
ACPA: anti-citrullinated protein/peptide antibody
ARDS: Acute respiratory distress syndrome
 α -SMA: Smooth muscle alpha-actin
BMI: Body mass index
CAT score: COPD assessment test
cAMP: Cyclic adenosine monophosphate
CC14: carbon tetrachloride
CD4: Cluster of differentiation 4
CD8: Cluster of differentiation 8
COPD: Chronic obstructive pulmonary disease
Cox2: Cyclooxygenase-2

CRP: C-reactive protein
ECG: Electrocardiography
EPO: Erythropoietin
ERK: extracellular signal-regulated kinase
ESR: Erythrocyte sedimentation rate
FEV1: Forced expiratory volume in first second
FSTL1: Follistatin like protein 1
flk-1: Fetal Liver Kinase 1
FVC: Forced vital capacity
GOLD: Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease
HIF1a: Hypoxia inducible factor1
IFN-Gamma: Interferon gamma
IKKa/B: I κ A,B kinase
IL-1B: Interleukin 1 B
IL-6: Interleukin 6
IL-17A: Interleukin 17A
iNOS: Inducible nitric oxide synthase

JNK: c-Jun N-terminal kinases
KDR: Kinase insert domain receptor
LABA: Long-acting beta-agonists
LPS: Lipopolysaccharides
LVRS: Lung volume reduction surgery
MCP: Monocyte chemotactic protein
MMP: Matrix Metalloproteinase
NF- κ B: Nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells
Nr4a1: Nuclear receptor subfamily 4 group A member 1
PaO₂: Partial pressure of oxygen
PBMCs: Peripheral blood mononuclear cells
PDE4: Phosphodiesterase-4
PEEP: Positive end-expiratory pressure
PGK: Phosphoglycerate kinase
PPI: Proton-pump inhibitors
RA: Rheumatoid arthritis
RF: Rheumatoid factor
SaO₂: Oxygen saturation
TNF α : Tumor necrosis factor α
VEGF: Vascular endothelial growth factor

بررسی مقدار سطح سرمی **Follistatin-like protein 1**، **NF-kB** و **HIF-1 α** در بیماران مبتلا به COPD و مقایسه با گروه کنترل

چکیده

زمینه: COPD (بیماری انسدادی مزمن ریه) یک بیماری با محدودیت جریان هوایی است که معمولاً پیش رونده بوده و یکی از مهم ترین علل مرگ و میر و ناتوانی می باشد. از طرف دیگر FSTL1 فاکتوری است که میزان ترشح آن در شرایط استرس و التهاب تنظیم شده و به عنوان فاکتور پیش التهابی موجب فعال شدن مسیر NF-kB می شود. HIF-1 α نیز فاکتور دیگری است که در شرایط هیپوکسی ناشی از COPD در بدن تولید می شود. مطالعات نشان داده که سطح FSTL1 در بیماری های مختلفی از جمله آسم، آرتریت روماتوئید، لوپوس، نارسایی قلبی و... افزایش می یابد.

هدف: تعیین مقدار سطح سرمی (FSTL1) Follistatin-like protein 1، NF-kB و HIF-1 α در بیماران مبتلا به COPD و مقایسه با گروه کنترل

مواد و روش ها: این مطالعه به روش مورد شاهدهی و بر روی ۴۵ مرد مبتلا به COPD و ۴۵ مرد سالم بدون شکایتی از سرفه و خلط و تنگی نفس و فاقد بیماری مزمن شناخته شده از درمانگاه داخلی انتخاب و تحت عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفت. پارامترها شامل تست های عملکرد ریوی (FEV1، FVC، و FEV1/FVC)، مراحل GOLD، تست ارزیابی COPD (امتیاز CAT، mMRC، و آنالیز بیوشیمیایی (FSTL1، NF-kB، و HIF-1 α)) اندازه گیری شدند.

یافته ها: سطوح سرمی HIF-1 α ، NF-KB، و FSTL1 در بیماران با COPD در مقایسه با افراد سالم بیشتر و در حالت شدید بیماری براساس معیار GOLD بطور معنی داری بالاتر بود.

همچنین سطح سرمی FSTL1 با تست عملکرد ریوی ارتباط منفی و با سطوح سرمی NF-KB و HIF-1A ارتباط مثبت معنی دار داشت.

نتیجه گیری: نتایج نشان داد که FSTL1 ممکن است یک نشانگر پیش التهابی در بیماران COPD باشد و می تواند به عنوان اهداف درمانی در نظر گرفته شود.

کلمات کلیدی: بیماری انسدادی مزمن ریه، فاکتور وابسته به هیپوکسی

آلفا، FSTL1، NF-kB