

مروری بر تاثیر تمرینات ورزشی و مکمل های آنتی اکسیدانی در بیماران مبتلا به آسم

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۱/۲۹ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۱/۱۰

خلاصه

مقدمه

آسم یک بیماری التهابی مزمن است که با علائم تنفسی، انسداد متغیر راه هوایی، واکنش بیش از حد راه هوایی و التهاب راه هوایی مشخص می شود. برای بهبود این بیماری از تمرینات ورزشی و مکمل های آنتی اکسیدانی می توان استفاده کرد. در تحقیق حاضر مروری به تاثیر تمرینات ورزشی و مکمل های آنتی اکسیدانی در بیماران مبتلا به آسم پرداخته شده است.

روش کار

با استفاده از چندین پایگاه اطلاعاتی مشتمل Science، Web of Science، Google Scholar، Scopus، Paped، Direct، و نام انواع آنها و اسامی مرتبط برای کلید واژه های بیماری آسم تا سال ۲۰۲۲ جستجو صورت گرفت. در ابتدا با محدود کردن جستجو، مطالعات غیر مرتبط و تکراری حذف، و پس از بررسی عناوین، چکیده ها و متون کامل غربالگری و مطالعات مناسب به تحقیق حاضر وارد شدند.

نتیجه گیری

با تمرکز بر مطالعاتی که به نقش تاثیرات تمرینات ورزشی و مکمل های آنتی اکسیدانی در بیماران مبتلا به آسم پرداختند می توان گفت که ورزش در این بیماران از طریق مکانیسم های پاتوفیزیولوژیکی توانسته است در کاهش اثرات مضر بیماری آسم ایفای نقش کنند. به طوری که تمرینات منظم هوازی و تنفسی در بهبود این بیماری توصیه شده است. همچنین بافت ریه بیماران مبتلا به آسم به دلیل تولید گونه های فعال اکسیژن و نیتروژن در معرض استرس اکسیداتیو قرار دارد. به همین دلیل با در نظر گرفتن کاهش آنزیم های آنتی اکسیدانی افزایش آپوپتوز، ریزش سلول های اپیتلیال راه هوایی و کاهش بازسازی راه هوایی را شاهد خواهیم بود. لذا مطالعات به نقش مثبت مصرف آنتی اکسیدان ها در بیماران مبتلا به آسم اشاره کرده اند.

کلمات کلیدی: تمرینات ورزشی، بیماران مبتلا به آسم، ویتامین ها، ملاتونین، سلنیم، گلوکاتینون، سیستتین، کوآنزیم Q10، چای سبز

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

بهلول قربانیان^{۱*}

معرفت سیاه کوهیان^۲

افشین رهبرقاسی^۳

محمدهادی اصغری^۴

^۱ دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شهید

مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

^۲ استاد گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه محقق

اردبیل، اردبیل، ایران

^۳ دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشگاه محقق اردبیلی،

اردبیل، ایران

^۴ دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی

دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

Email: b.gorbanian@gmail.com

مقدمه

بیماری‌های مزمن تنفسی در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته به لحاظ فراوانی و نیز تأثیرات اقتصادی به عنوان یک چالش بهداشت عمومی همیشه مورد بحث بوده است. در کشورهای در حال توسعه، به دلیل فقر و عدم دسترسی به خدمات بهداشتی شمار بیماران تنفسی در حال رشد بوده است؛ که این امر حتی برای اقلیت فقیر در کشورهای صنعتی نیاز صادق است. آسم یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن غیرواگیر است که یک بیماری التهابی مزمن راه هوایی می‌باشد و در نتیجه تعاملات پیچیده بین عوامل ژنتیکی و محیطی ایجاد می‌شود. تقریباً ۳۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان از آسم رنج می‌برند و اعتقاد بر این است که تا سال ۲۰۲۵ این رقم به ۴۰۰ میلیون نفر خواهد رسید. طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت سالانه ۲۵۰ هزار نفر در اثر این بیماری جان خود را از دست می‌دهند (۱، ۲). از ویژگی‌های اصلی آسم شامل پاسخ دهی بیش از حد راه هوایی به محرک‌ها و انسداد برگشت پذیر جریان هوا است (۳). علائم معمولی شامل علائم تنفسی (سرفه، تنگی نفس، دوره مکرر خس خس سینه، سفتی قفسه سینه)، انسداد تغییر پذیر راه هوایی، واکنش بیش از حد راه هوایی (AHR) و التهاب راه هوایی است که با قرار گرفتن در معرض عوامل محرک (مانند سرماخوردگی، تغییر فصل، عفونت ویروسی، ورزش، گرد و غبار و سایر آلرژن‌ها) تشدید می‌شود. برای تشخیص این بیماری از آزمایشات بالینی از جمله بیشینه میزان جریان بازدمی^۱، اسپرومتری، ائوزینوفیلی در شمارش کامل خون، اشعه ایکس قفسه سینه، و آزمایش آلرژی استفاده می‌شود. انسداد گذرا راه هوایی، با کاهش حجم بازدمی اجباری پس از تمرین در یک ثانیه^۲ حداقل ۱۰ درصد از سطح پایه همراه است (۴). اگرچه داروهای ضد آسم استنشاقی در اکثر بیماران موثر است، اما داروهای مورد استفاده در آسم با عوارض جانبی همراه است. علاوه بر این، همه بزرگسالان مبتلا به آسم داروهای ضد آسم خود را طبق تجویز مصرف نمی‌کنند. این امر به دلایل

متعددی از فراموشی و عدم پایبندی به ترس از عوارض جانبی و هزینه‌ها اتفاق می‌افتد. این امر نیاز به استراتژی‌های درمانی غیرپزشکی در آسم را برجسته می‌کند. مطالعات در حال ظهور نشان می‌دهد که ورزش‌های منظم به طور مثال به مدت سه ماه با سه بار در هفته و افزایش پیشرونده بار کار تا ۴۰-۶۰ درصد از میزان حداکثری در یک زمان چهل دقیقه‌ای می‌تواند جایگزین یا مکمل درمان پزشکی آسم باشد. تمرینات ورزشی به عنوان یکی از اجزای مهم بازتوانی در بیماران مبتلا به آسم می‌باشد. تحقیقات عنوان کرده‌اند که فعالیت بدنی در مدیریت آسم نقش مهمی ایفا می‌کند و تنگی نفس را با تقویت عضلات تنفسی و کاهش بستری شدن در بیمارستان و مصرف داروها بهبود می‌بخشد (۵، ۶). متأسفانه در کشور ما به دلیل ترس از ایجاد تنگی نفس در بیماران مبتلا به آسم یک نگرش منفی به تمرینات ورزشی وجود دارد. این نگرش‌ها موجب غیرفعال شدن افراد و کاهش آمادگی قلبی تنفسی و جسمانی را به دنبال دارد (۷). همان طور که اشاره شد، آسم با دوره‌هایی از انسداد برگشت پذیر راه هوایی همراه با التهاب مزمن ریه‌ها مشخص می‌شود که در نهایت ممکن است به بازسازی دیواره راه هوایی منجر شود. نفوذ سلول‌های التهابی به مجاری هوایی منجر به تولید گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن می‌شود که در مقایسه با افراد سالم، استرس اکسیداتیو بیشتری را در ریه‌های افراد مبتلا به آسم ایجاد می‌کند. این استرس اکسیداتیو معمولاً با تعدادی از مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی که در ریه‌ها وجود دارد مقابله می‌شود. با این حال، در ریه‌های بیماران مبتلا به آسم، افزایش استرس اکسیداتیو و/یا کمبود در دفاع آنتی‌اکسیدانی ممکن است منجر به عدم تعادل شود که التهاب مزمن و آسیب بافتی را تشدید می‌کند. به دلیل اهمیت گونه‌های فعال اکسیژنی در تغییرات متعدد پاتوفیزیولوژیک در آسم، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و حساسیت و ترشحات در راه‌های هوایی مشاهده شده است. علاوه بر این عدم تعادل در میزان ROS باعث محدودیت در جریان هوا و افزایش

² Forced expiratory volume in one second (FEV₁)

¹ Peak expiratory flow rate (PEFR)

توجه به دفعات علائم، حجم بازدمی با فشار در یک ثانیه و بیشینه میزان جریان بازدمی طبقه بندی می‌شود. آسم را همچنین میتوان بر اساس آتوپیک (بیرونی) یا غیرآتوپیک (درونی) بودن عامل آن طبقه بندی کرد. که در اینجا آتویی اشاره به استعداد بروز واکنش‌های حساسیت نوع ۱ اشاره دارد (۱۰، ۱۱).

بیماری آسم را با توجه به سطح نشانه‌ها، محدودیت جریان هوا و تنوع عملکرد ریه به چهار دسته تقسیم می‌کنند. آسم با شدت متناوب (PEF یا FEV1 \leq ۸۰ درصد، تغییر پذیری PEF یا FEV1 \leq ۲۰ درصد)، آسم خفیف پایدار (PEF یا FEV1 \leq ۸۰ درصد، تغییر پذیری PEF یا FEV1 \leq ۲۰-۳۰ درصد)، آسم متوسط (PEF یا FEV1 \leq ۶۰ درصد، تغییر پذیری PEF یا FEV1 $<$ ۳۰ درصد)، آسم شدید (PEF یا FEV1 \geq ۶۰ درصد، تغییر پذیری PEF یا FEV1 $<$ ۳۰ درصد) (۱۲، ۱۳).

سلول‌های دخیل در آسم

بیماری آسم به عنوان یک بیماری با ایمنی Th2 به عنوان یک بیماری با ناهمگونی بالینی پیچیده در نظر گرفته می‌شود. سلول‌های Th2 و سایتوکاین‌هایی که ترشح می‌کنند خصوصیت متمایزی از پاسخ ایمنی در بیماران مبتلا به آسم آتوپیک است، با این حال جمعیت‌های دیگر سلول‌های T اجرایی نیز در ریه مشاهده شده‌اند. از این رو مکانیسم‌های مولکولی عامل پیشبرد آسیب اساسی در ریه، احتمالاً شامل مجموعه متفاوت تری از سایتوکاین‌هاست تا صرفاً خانواده Th2 کلاسیک. این امر نشان از دخالت مسیرهای ایمنی متفاوت در این بیماری دارد (۱۴، ۱۵). در بخش التهابی آسم بسیاری از سلول‌ها نقش دارند، از جمله ماست سل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، لنفوسیت‌های T، نوتروفیل‌ها، سلول‌های لنفوئیدی ذاتی گروه ۲ و سلول‌های اپیتلیال، و محصولات زیست‌شناختی آنها. این تنوع سلولی در ارتشاح التهاب نشان می‌دهد که جمعیت آسم ممکن است ناهمگن باشد. به ویژه، روش‌های

پاسخ‌های التهابی در این بیماران می‌شود (۸). در همین راستا هدف از مطالعه حاضر بررسی نقش فیزیولوژیکی بیماری آسم و روش‌های توانبخشی در این بیماری بوسیله تمرینات ورزشی و مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی می‌باشد.

روش کار

جهت جستجو از پایگاه‌های اطلاعاتی مختلف Google Scholar، Science Direct، Web of Science، Pumbed، Scopus و با استفاده از بیماری آسم و مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی و تمرینات ورزشی بر این بیماری جستجو صورت گرفت. در ابتدا با محدود کردن جستجو، مطالعات غیر مرتبط و تکراری حذف، و سپس مقالات پس از بررسی عناوین، چکیده‌ها و متون کامل غربالگری شدند. در نهایت ۲۴۷ مطالعه مناسب به تحقیق حاضر وارد و بدون محدودیت زمانی تا سال ۲۰۲۲ استفاده شده است. در زیر به نقش تمرینات ورزشی و انواع مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی در بیماری آسم پرداخته می‌شود.

مروری بر منابع و بحث

ریشه یابی آسم

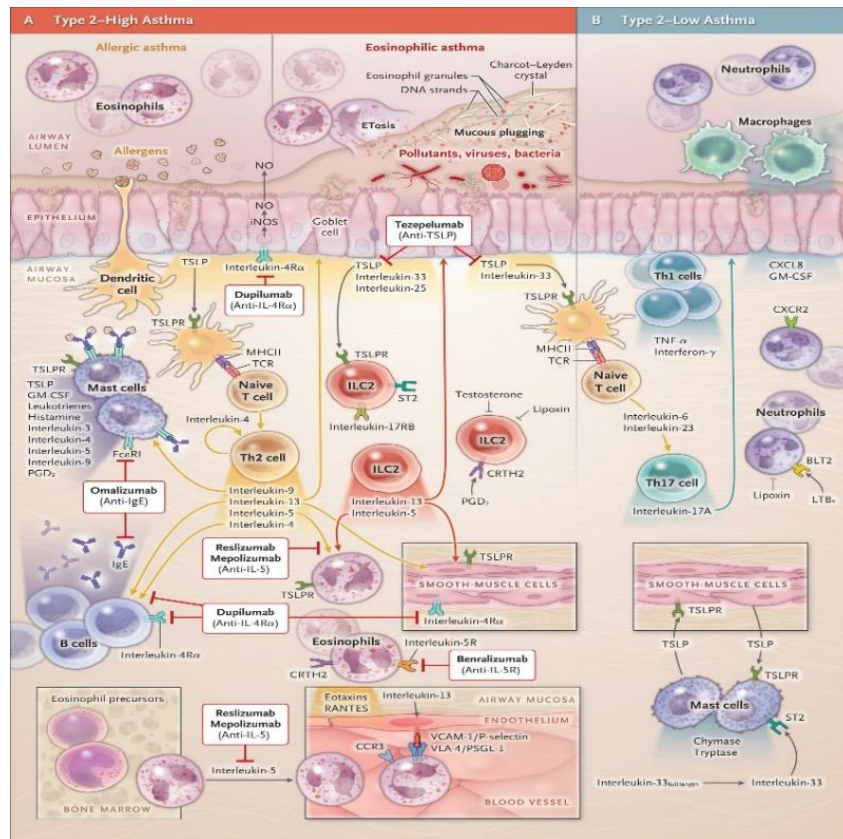
آسم برگرفته شده از واژه یونانی به معنی «آسما» یا «نفس نفس زدن»، یک بیماری التهابی رایج مزمن مجاری هوایی است. آسم یک بیماری ناهمگون همراه با تاثیر متقابل فاکتورهای ژنتیک و محیطی است. از جمله فاکتورهای دخیل در اتیولوژی آسم میتوان آتویی^۱، فاکتورهای درونزاد، عفونت، رژیم غذایی، ژنتیک، آلودگی هوا، آلرژن‌ها و تماس شغلی را نام برد. فاکتورهای دیگری نیز در اتیولوژی آسم دخیل دانسته شده‌اند که عبارتند از سن پایین مادر، طول دوره تغذیه با شیر مادر، زودرس بودن و وزن کم در زمان تولد و عدم فعالیت؛ اما بعید است که در افزایش اخیر شیوع جهانی آسم دخالت داشته باشند (۹). تشخیص آن معمولاً بر اساس الگوی علائم، پاسخ به درمان در طول زمان و اسپیرومتري صورت می‌گیرد. این بیماری از نظر بالینی با

² Intrinsic

¹ Atopy

هم در خون و هم در خلط مشاهده شده اند. علاوه بر این، سرکوب ائوزینوفیل ها با فعالیت بیماری و پاسخ به درمان کورتیکواستروئید همراه است (۱۷). مشاهدات بافت شناسی ارتشاح التهابی نشان داده است که شامل سلول های T (+CD4 و +CD8) ماست سل ها، نوتروفیل ها و ائوزینوفیل هاست (۱۶، ۱۸).

درمانی متعددی در آسم بتازگی در تلاش برای کنترل پاسخهای نوع Th2 متمرکز شده است. IL-4 و IL-5 در غشاهای مخاطی برونش بیان بالا دارند و IgE در سرم حضور دارد (۱۶). تغییرات بافت شناختی اپیتلیوم برونش شامل ادم، ضخیم شدن غشای زیرپایه و هیپرپلازی سلولهای گابلت، نشان دهنده افزایش فعالیت IL-13 است. ائوزینوفیلها اغلب



شکل ۱- التهاب راه هوایی در آسم شدید و اهداف درمان های بیولوژیک (۱۹).

مکانسیم ایجاد بیماری آسم

دهندگان در ایجاد پاسخ های ایمنی باشند. این احتمال ابتدا در مطالعاتی که نشان می داد AEC ها ممکن است ارتشاح سلول های ایمنی را به راه های هوایی در طی آسم تجربی کنترل کنند روشن گردید (۲۲-۲۰). نوع آنتی ژن، در ترکیب با عوامل محیطی و زمینه ژنتیکی، بر انتشار مجموعه ای از سایتوکاین ها اثر میگذارد که منجر به شروع و یا انتشار فرایندهای التهابی نوع ۲ توسط سلول های ذاتی و لنفوئیدی می شود. در اثر محرک های محیطی بر سلول های اپیتلیالی، سایتوکاین های مشتق از اپیتلیال مانند IL-33، IL-25 و

اولین مکانسیم در ایجاد بیماری های مجاری هوایی مانند آسم، تعیین پاسخ دهنده های اولیه به محرک های استنشاقی بیماری است. سلول های دندریتی^۱ مجاری هوایی نقش مهمی در حفظ هموستاز ایمنی دارند و نقص در عملکرد سلول های دندریتی در پاسخ به مواجهه با حساسیت زاها یا عفونت و ویروسی منجر به آسم می شود. با این حال، در مورد پاسخ های ایمنی ذاتی^۲، سلول های اپیتلیالی مجاری هوایی (AEC)^۳ دستگاه تنفسی تحتانی ممکن است اولین پاسخ

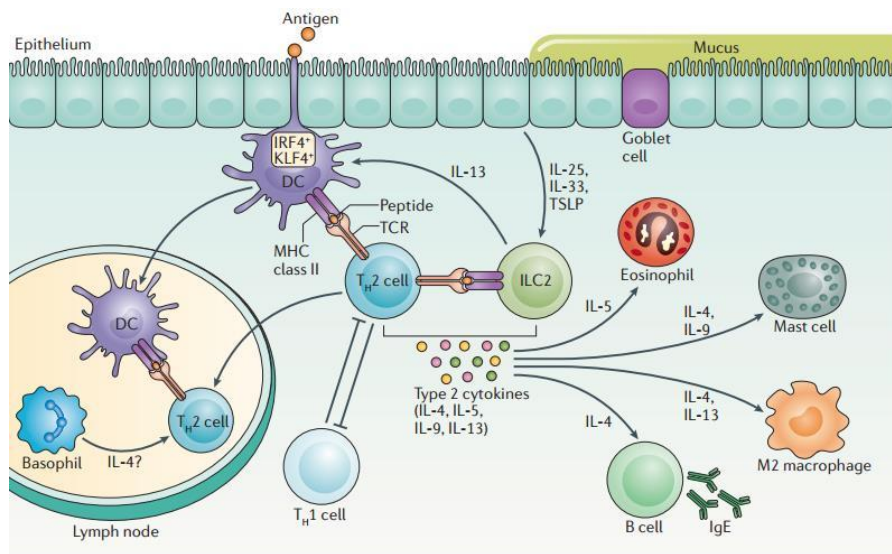
³ Airway epithelial cells

¹ Dendritic cells

² Innate immunity

TSLP باعث آغاز پاسخ های ایمنی نوع ۲ یا تقویت التهاب موجود نوع ۲ می شوند. این واسطه های بالادست سلول های ذاتی را تحریک به تولید سایتوکاین های نوع ۲ کرده و همچنین به شروع و قطبی سازی سلول های T بکر به سلول های CD4+ Th2 کمک می کنند (۲۲, ۲۳). زیرمجموعه های لنفوسیت های Th بر اساس پاسخ های ایمنی مرتبط با سایتوکاین های خاص و واسطه های التهابی خاص در هر زیر مجموعه طبقه بندی می شوند. در میان نقش های دیگری که سلول های Th2 دارد، این سلول ها تکثیر سلول های B و پس از آن تولید آنتی بادی تحت تأثیر تعویض ایزوتیپ را القاء میکند، و منجر به افزایش سطح IgE گردش می شود. بنابراین، IgE بیومارکر کلیدی پایین دست فعال شدن سلول های Th2 است. IgE با تمایل اتصالی بالا به گیرنده IgE (FcεRI) بر روی بازوفیل ها و ماست سل ها متصل می شود و اتصالات عرضی IgE روی این سلول ها منجر به فعال شدن سلولی و دگرانولاسیون چندین واسطه التهابی می شود. این واسطه های التهابی شامل هیستامین، پروستاگلاندین و دیگر سایتوکاین های التهابی (به عنوان مثال، IL-4, IL-5 و IL-13) بوده، در نتیجه پاسخ نوع ۲ را تقویت می کنند. در راه های هوایی پایین تر، این محیط های التهابی نوع ۲ منجر به ائوزینوفیلیا، تولید مخاط و انقباض عضله صاف می شوند. این فرایندهای مهم، عملکردهای حفاظتی مهم سیستم ایمنی بدن برای از بین بردن عفونت های انگلی هستند، اما در پاسخ به آنتی ژن ها یا آلرژن های بی

ضرر آسیب زا بوده، منجر به آلرژی می شود. همه رویدادهای فوق شرایط را برای بروز علائم این بیماری فراهم می کند (۲۴). سلول های ماهیچه صاف راه هوایی (ASMCs) در پاتوژنز التهاب راه هوایی نقش دارند. تصور می شود که عفونت های ویروسی ممکن است از طریق افزایش تولید اینترفرون ها و فاکتور نکروز تومور آلفا (IFNs/TNF-a) پاسخ آسمی را در راه هوایی تسریع کنند. افزایش سطح مولکول های پیش التهابی توسط ASMC ها تولید شد، بیان GR-b افزایش یافت و افزایش انقباض از طریق تولید پروتئین تنظیم کننده کلسیم CD38 مشاهده شد (۲۵). سلول های ماهیچه صاف راه هوایی از بیماران مبتلا به آسم شدید نیز بر اساس سطوح اندازه گیری شده بیان سایتوکین پس از پیش درمانی با دگزامتازون و تحریک با TNF-a در مقایسه با افراد مبتلا به آسم غیر شدید، به کورتیکواستروئید پاسخ نمی دهند. این ممکن است از طریق فعالیت پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK) P38 ناشی از TNF-a رخ دهد که رونویسی ژن ضد التهابی را مهار می کند (۲۶). استرس اکسیداتیو در طول التهاب راه هوایی، گسترش، فعال سازی، جذب و عملکرد این سلول های تنظیم کننده ایمنی را تنظیم می کند. تنظیم افتراقی توسط زیرمجموعه های تولید کننده اکسید نیتریک یا سوپراکسید این سلول های میلوئید نابالغ به تعادل سرکوب سیستم ایمنی و تشدید واکنش بیش از حد راه هوایی کمک می کند (۲۷).



شکل ۲- طرحی از رویدادها و سلول‌هایی که در بیماری آسم نقش ایفا می‌کنند (۱۵).

نقش فعالیت‌های ورزش در آسم

ورزش نقش موثری در این بیماری آسم ایفا می‌کند. طوری که شرکت در ورزش مداوم برای کنترل سلامت، افزایش سطح انرژی و کاهش در پیشرفت بیماری مزمن امری ضروری به نظر می‌رسد. ورزش منظم، پتانسیل درمان مبتلایان به آسم را با افزایش ظرفیت تنفس، کمک به قلب و ریه‌های شما برای دریافت خون غنی از اکسیژن بیشتر، افزایش استقامت، کاهش التهاب در راه‌های هوایی و افزایش سلامت ریه را امکان پذیر می‌سازد (۲۸). برنامه‌های ورزشی بخش عمده توانبخشی ریه را تشکیل می‌دهند. بسیاری از مطالعات از تأثیر برنامه‌های ورزشی بر روی بیماران با کاهش نیاز به گشاد شدن‌های ریوی، کاهش تنگی نفس و سایر علائم تنفسی همراه با دوره بستری در بیمارستان از طریق تقویت عضلات تنفسی حمایت می‌کنند (۲۹). بازتوانی ورزشی در بیماران مبتلا به آسم در درمانگاه‌های مخصوص انجام می‌شود و طول آن ۳ هفته تا ۶ ماه می‌باشد. در سال ۱۸۸۲ اولین بار احتمال مفید بودن فعالیت ورزشی در کنترل آسم توسط Henry hide salter مطرح شد (۳۰).

بسیاری از ورزشکاران مبتلا به آسم هستند و با کنترل خوب بیماری خود، می‌توانند در مسابقات با عملکرد در سطوح بالا شرکت کنند. برخلاف ساختار و عملکرد قلب، که می‌توان با تمرینات ورزشی تغییر داد، ریه‌ها و سیستم

تنفسی با تمرینات بدنی منظم تغییرات قابل توجهی نشان نمی‌دهند، به جز بازسازی راه هوایی که در برخی از ورزشکاران مشاهده می‌شود (۳۳-۳۱). برنامه‌های ورزشی برای بیماران مبتلا به آسم با هدف بهبود آمادگی جسمانی، هماهنگی عصبی عضلانی و اعتماد به نفس طراحی شده است. افراد مبتلا به آسم پاسخ منحصر به فردی به فعالیت بدنی دارند. از یک طرف، ورزش می‌تواند باعث افزایش مقاومت راه‌های هوایی شود که منجر به آسم ناشی از ورزش می‌شود. از سوی دیگر، فعالیت بدنی منظم و شرکت در ورزش منجر به مدیریت مفید در این بیماری شود. یک مکانیسم احتمالی این است که افزایش فعالیت بدنی منظم با شدت کافی موجب افزایش آمادگی هوازی و تهویه‌ای می‌شود و در نتیجه تهویه دقیقه‌ای را در طول تمرینات خفیف و متوسط کاهش می‌دهد. در نتیجه تنگی نفس و احتمال تحریک آسم ناشی از ورزش هر دو کاهش می‌یابد (۳۴). تمرین ورزشی همچنین ممکن است از طریق مکانیسم‌های دیگری از جمله تقویت عضلات تنفسی، احساس تنگی نفس را کاهش دهد. مطالعات نشان داده‌اند که پاسخ افراد مبتلا به آسم به تمرینات هوازی مشابه افراد سالم می‌باشد که دلیل آن به افزایش آمادگی قلبی تنفسی برمیگردد. تنگی نفس یا برخی عوامل غیر قلبی دیگر نیز ممکن است قبل از رسیدن به حداکثر ضربان قلب واقعی، آزمایشات پایه را خاتمه بدهند.

ارزیابی ظرفیت بدنی در میان بیماران مبتلا به اختلالات تنفسی مزمن یا سایر اختلالات است. به طوری که در مطالعه جورجوپولو و همکاران (۲۰۲۲) که با گروه های آزمودنی مردان و زنان انجام پذیرفت تمرینات پیاده روی شش دقیقه ای تاثیر مثبتی بر عملکرد ریه در بیماران مبتلا به آسم گزارش شده است (۴۱). آسم ناشی از ورزش را می توان با پیش درمانی با تعدادی از داروها از جمله بتا آگونیست ها، کرومون ها^۴ و آنتاگونیست های لکوترین پیشگیری کرد یا کاهش داد. با وجود این، ترس از ایجاد یک دوره تنگی نفس، بسیاری از بیماران مبتلا به آسم را از شرکت در فعالیت بدنی باز می دارد (۳۴). ورزشکاران استقامتی، به ویژه شناگران و اسکی بازان، شیوع بیشتری از آسم، AHR و EIB دارند. ایجاد این شکل از آسم با مواجهه شدید و طولانی مدت با انواع مختلف محرک های راه هوایی و در ورزشکاران حساس به آلرژن ها در ارتباط است (۴۲، ۴۳).

شیوع آسم در جمعیت عمومی بزرگسالان تقریباً ۷ درصد است و بین ۷۰ تا ۹۰ درصد آنها انقباض برونش ناشی از ورزش را تجربه می کنند (۴۴، ۴۵). انقباض برونش ناشی از ورزش همچنین می تواند در افراد (۲۰-۱۰ درصد) بدون هیچ گونه ویژگی بالینی دیگری از آسم رخ دهد (۴۶). انقباض برونش ناشی از ورزش (EIB) در ۴۰ تا ۹۰ درصد کودکان مبتلا به آسم وجود دارد. بسیاری از مبتلایان به آسم علائم تنفسی آزاردهنده ای مانند تنگی نفس یا تنگی قفسه سینه را در طول ورزش تجربه می کنند (۴۷، ۴۸). مبتلایان به آسم سطح تحمل پایین ورزش را با عوامل مختلفی از جمله میزان انسداد راه هوایی در حالت استراحت، کاهش ظرفیت تهویه، احساس بیشتر تنگی نفس و EIB مرتبط دانسته اند (۴۹). مطالعات نشان داده اند که تمرینات ورزشی ترکیبی (مقاومتی و هوازی) باعث بهبود آمادگی قلبی تنفسی و قدرت عضلانی در کودکان و نوجوانان مبتلا به آسم می شود. در حالی که پاسخ فیزیولوژیک به ورزش معمولاً منجر به اتساع نایژه خفیف می شود، در مطالعات مبتنی بر جمعیت، افراد بدون

ضربان قلب بالاتر پس از تمرین بدنی ممکن است نشان دهنده توانایی آزمودنی ها برای ورزش طولانی تر باشد (۳۵، ۳۶). همچنین ورزش یک محرک رایج برای انقباض برونش است که منجر به علائم آسم در بیماران مبتلا به آسم مداوم می شود که در ابتدا به اندازه کافی کنترل نمی شود. بروز علائم آسم با شروع ورزش باید به بیماران مبتلا به آسم هشدار داده شود که کنترل پایه ممکن است بهینه نباشد و ممکن است به مدیریت کنترلی بهبود یافته نیاز باشد. علائم برونکواسپاسم ناشی از ورزش در حین یا فقط بعد از ورزش رخ می دهد. تهویه با ورزش افزایش می یابد که منجر به خشک شدن مخاط راه هوایی، انتشار واسطه های التهابی (لکوترین، هیستامین، IL-8) و هجوم ائوزینوفیل می شود (۳۷، ۳۸).

اصطلاحات "آسم ناشی از ورزش" (EIA) و "انقباض برونش ناشی از ورزش" (EIB) اغلب به جای یکدیگر استفاده می شوند. توافق عمومی بین آکادمی آلرژی، آسم و ایمونولوژی آمریکا (AAAAI)، کالج آمریکایی آلرژی، آسم و ایمونولوژی (ACAAI) و شورای مشترک آلرژی، آسم و ایمنی شناسی (JCAAI) از اصطلاح EIB با آسم برای انقباض برونش ناشی از ورزش (EIB) با علائم بالینی آسم و "EIB بدون آسم" برای انسداد حاد جریان هوا بدون علائم آسم استفاده کردند (۳۹). گروه کاری مشترک آکادمی آلرژی و ایمونولوژی بالینی اروپا و انجمن تنفسی اروپا EIA را به عنوان علائم آسم که پس از ورزش سنگین رخ می دهد تعریف کرد، در حالی که EIB نشان دهنده کاهش عملکرد ریه پس از ورزش می باشد، که در یک تست ورزش استاندارد دیده می شود (۴۰). به طوری که سازمان جهانی پیشگیری از آسم^۳ (GINA) توصیه می کند که مبتلایان به آسم باید در فعالیت بدنی منظم شرکت کنند، زیرا ثابت شده است که این امر وضعیت کلی سلامت، کیفیت زندگی، و شدت بیماری و علائم و حتی سطح کنترل آسم را بهبود می بخشد. آزمون ۶ دقیقه پیاده روی (6MWT) یک تست ساده، قابل تحمل و به طور گسترده مورد استفاده برای

³ Global Initiative for Asthma (GINA)

⁴ chromones

¹ American Academy of Allergy

² American College of Allergy

برگشت پذیری گشادکننده برونش، نشان دهنده آسم زمینه‌ای است و طبقه بندی آسم به درجه اختلال FEV₁ بستگی دارد (۵۴). در بیماران با EIB، آسیب به اپیتلیوم راه هوایی منجر به کاهش سنتر PGE₂ می‌شود که منجر به افزایش نسبت CysLTs به PGE₂ می‌شود که باعث انقباض برونش نیز می‌شود. در مجاری هوایی در بیماران مبتلا به EIB تأثیرات عصبی نیز احتمالاً دخیل هستند. مسیرهای پاراسمپاتیک، t عضله صاف راه هوایی می‌تواند باعث انقباض برونش شود، در حالی که تأثیرات سمپاتیک می‌تواند باعث اتساع برونش شود که هر دو نقش اصلی را در تنظیم کالیبر راه هوایی ایفا می‌کنند. اختلالات عصبی ممکن است به پاتوژنز AHR کمک کند (۵۷-۵۵).

همچنین اعتقاد بر این است که آسیب اپیتلیال به توسعه EIB در ورزشکاران کمک می‌کند. آسیب اپیتلیال ناشی از ورزش، افزایش نفوذپذیری راه هوایی و ترشح پلازما باعث افزایش عبور مواد استنشاقی از اپیتلیوم راه هوایی، افزایش تعامل مواد استنشاقی با سلول‌های ایمنی و التهابی می‌شود (۵۶). در شناگران نخبه و اسکی بازان، AHR با بازسازی مشخص راه هوایی، از جمله رسوب کلاژن و پروتئوگلیکان‌ها در زیر غشای پایه مرتبط است (۳۱، ۳۲). افزایش اسمولاریته مایع راه هوایی ناشی از هیپرینه ناشی از ورزش، تصور می‌شود که باعث انقباض عضلات صاف راه‌های هوایی و ادم راه هوایی می‌شود. این به دنبال آزاد شدن واسطه‌های التهابی و منقبض کننده برونش از سلول‌های التهابی رخ می‌دهد. این واسطه‌ها شامل هیستامین، تریپتاز، سیستینیل لوکوترین‌ها (CysLTs) و پروستاگلاندین‌ها (PG) هستند که توسط سلول‌های التهابی فعال شده مانند ائوزینوفیل‌ها در مجاری هوایی آزاد می‌شوند. پاسخ دهی راه هوایی را در افراد مبتلا به آسم افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد درجه التهاب راه‌های هوایی عامل مهمی در حساسیت به EIB باشد، به طوری که درجات بالاتر ائوزینوفیلی راه هوایی با EIB بارزتری همراه است (۵۸).

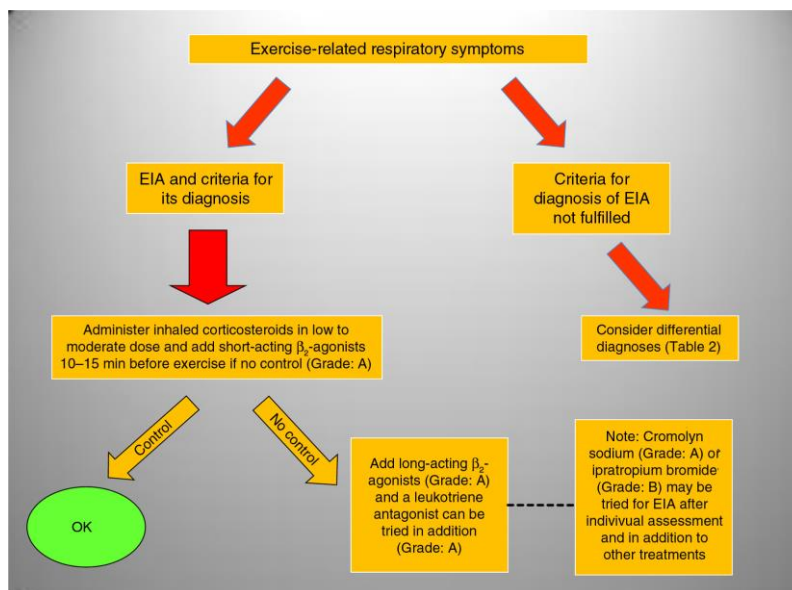
تشخیص آسم نیز ممکن است از EIB رنج ببرند. حداقل ۵-۸ دقیقه تلاش مداوم با شدت بالا برای ایجاد یک پاسخ منقبض کننده برونش ناشی از ورزش مورد نیاز است. EIB معمولاً ۲-۱۰ دقیقه پس از ورزش سنگین مشاهده می‌شود. EIB در کودکان در طول تمرین کمتر از حد اکثر رخ داد، نه بعد از آن (۵۰، ۵۱).

تمرینات ورزشی دارای اثرات ضد التهابی هستند که مکانیسم‌های واسطه‌ای بالقوه شامل کاهش سیتوکین‌های پیش التهابی سرمی Th2، اینترلوکین-۴، اینترلوکین-۵، و اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۳، اینترلوکین-۱۶، کاهش MCP-1^۱ و KCP^۲، NF-κB و سیتوکین ضد التهابی IL-10، IL-1ra و سلول‌های Th در گردش را افزایش می‌دهد (۵۲). افزایش فعالیت بدنی در طول روز همچنین با التهاب سیستمیک کمتر در بیماران مبتلا به آسم شدید پس از تعدیل عوامل محدودش کننده همراه بود، البته هیچ ارتباطی با اقدامات التهاب ائوزینوفیلیک راه هوایی یافت نشد. بنابراین، فعالیت بدنی ممکن است به طور بالقوه به عنوان یک درمان مکمل برای هدف قرار دادن التهاب سیستمیک در آسم عمل کند (۵۱، ۵۲). بنابراین، فعالیت بدنی ممکن است به طور بالقوه به عنوان یک درمان مکمل برای هدف قرار دادن التهاب سیستمیک در آسم بکار گرفته شود. فعالیت بدنی همچنین ممکن است از طریق مسیرهای متابولیک مانند افزایش تولید بوتیرات، یک اسید چرب با زنجیره کوتاه‌تر گردش (SCFA) که در افراد دارای آمادگی قلبی تنفسی بالا، مستقل از رژیم غذایی، یافت می‌شود، اثرات ضد التهابی داشته باشد (۵۳). همچنین ورزش نقش موثری در کاهش FEV₁ ایفا می‌کند. FEV₁ در عرض چند دقیقه پس از توقف ورزش به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد، در عرض ۵ تا ۱۰ دقیقه به اوج اختلال می‌رسد و به آرامی در عرض ۱۰ دقیقه تا ۱ ساعت بهبود می‌یابد. افراد غیر مبتلا به EIB ممکن است FEV₁ طبیعی در ابتدا داشته باشند و فقط علائم را در طول ورزش تجربه کنند. در مقابل، اختلال FEV₁ در ابتدا با

³ short chain fatty acid

¹ monocyte chemoattractant protein 1

² keratinocyte chemoattractant protein

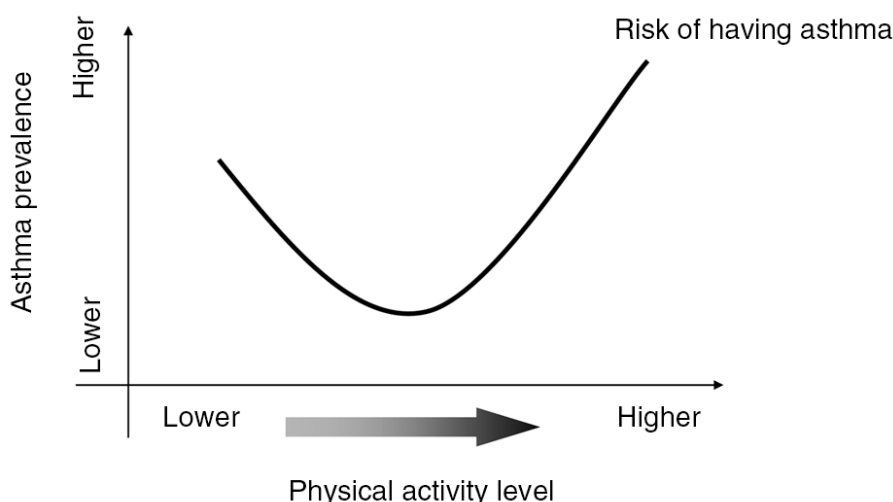


شکل ۳- نمودار جریان ساده شده برای درمان EIA (۵۹).

صورت کنترل، آسم عملکرد ورزشی را محدود نمی کند. در واقع، تمرین ورزشی می تواند علائم آسم، کیفیت زندگی، ظرفیت ورزش، و عملکرد ریوی را بهبود بخشد، همچنین پاسخ دهی راه های هوایی را کاهش می دهد. ورزش شدید، نیازهایی را بر سیستم قلبی تنفسی تحمیل می کند که برون ده قلب و تهویه دقیقه ای افزایش می یابد که می تواند به ۲۰۰ لیتر در دقیقه در ورزشکاران سطح بالا برسد (۶۳). البته در ورزش های طولانی و سنگین، افزایش تعداد تنفس می تواند منجر به کم آبی مخاط و آسیب اپیتلیال شود که می تواند منجر به واکنش التهابی و تشدید علائم شود. تشدید پاسخ التهابی را می توان با افزایش سطح NO در هوای بازدمی تشخیص داد. علاوه بر این، ورزش در هوای سرد یا آلوده و شنا در استخرهای حاوی کلر می تواند علائم آسم را تشدید کند (۲۹). علاوه بر این، ورزش شدید خطر ابتلا به آسم را با فرض رابطه پاسخ دوز بین فعالیت بدنی و خطر EIA/EIB افزایش می دهد (شکل ۴ را ببینید)، که با یک منحنی U شکل نشان می دهد که تمرینات ورزشی متوسط باعث می شود خطر ابتلا به آسم در مقایسه با تمرینات ورزشی با شدت بالا به ویژه تمرینات استقامتی و تمرینات تناوبی کمتر است.

تمرینات تنفسی رایج ترین نوع داروی مکمل مورد استفاده در بیماران آسمی است. تمرینات تنفسی برای صدها سال در جوامع شرقی و غربی برای شرایط متعدد از جمله آسم تمرین داده شده است. تمرینات تنفسی برای آسم را می توان به طور کلی به سه گروه تقسیم کرد: تمرینات با هدف دستکاری الگوی تنفس (بازآموزی تنفس)؛ تمرینات با هدف افزایش قدرت و/یا استقامت عضلات تنفسی؛ و تمریناتی با هدف افزایش انعطاف پذیری قفس سینه و بهبود وضعیت بدن (تمرینات اسکلتی عضلانی) انجام می شوند. تمرین سنتی یوگا و سایر درمان های بدنی مشابه، اغلب نشان دهنده کاهش و از بین بردن علائم آسم است. هیپرونتیلیسیون پنهان به دلیل تنفس ناکارآمد و انقباض برونش ناشی از هیپوکاپنی مبنای فیزیولوژیکی استفاده از تمرینات تنفسی است. تمرینات تنفسی هیپرونتیلیسیون و اثرات آن را کنترل می کند. اشکال مختلف تمرینات تنفسی نقش موثری در کاهش تعداد حملات حاد، استفاده از داروهای نجات و بهبود تست های عملکرد ریوی دارند (۶۲-۶۰).

ورزش منظم یکی از موثرترین ابزارها برای حفظ سلامتی است. بخش قابل توجهی از جمعیت عمومی، از جمله بسیاری از افراد مبتلا به آسم، به ورزش های رقابتی می پردازند. در



شکل ۴- رابطه دوز-پاسخ پیشنهادی بین فعالیت بدنی و خطر آسم (۶۴, ۶۵).

لنفوسیت‌ها احتمالاً کمتر به محرک‌های بیرونی پاسخ می‌دهند و لنفوسیت‌های تولیدکننده IL-4 نیز کاهش می‌یابند، که نشان‌دهنده شرایط بالینی بهتری برای افراد آلرژیکی است که به طور منظم ورزش می‌کنند (۷۰). بنابراین، بدیهی است که تمرینات ورزشی هوازی با شدت متوسط (مانند دویدن یا دوچرخه‌سواری) می‌تواند برای التهاب آلرژیک مفید باشد. علاوه بر این، تمرین تناوبی با شدت بالا^۱ (HIIT) در سال‌های اخیر مورد توجه قابل توجهی قرار گرفته است، زیرا به عنوان یک روش ورزش کارآمد از نظر زمان شناخته شده است که می‌تواند باعث بهبود قابل توجهی در آمادگی قلبی تنفسی و ترکیب بدن در جوانان شود. با توجه به رابطه بالقوه بین آسم، چاقی، و تناسب اندام و کاهش احتمال انقباض برونش ناشی از ورزش به دلیل ماهیت متناوب آن، HIIT یک استراتژی مدیریت امیدوارکننده برای مبتلایان به آسم است (۷۱). نکته مهم تر اینکه مطالعات نشان داده‌اند که التهاب راه هوایی و استرس اکسیداتیو نیز به دنبال تمرین ورزشی کاهش می‌یابد، بنابراین احتمالاً به کاهش پاسخ‌های راه هوایی کمک می‌کند. بنابراین انجام ورزش منظم با شدت و مدت زمان مناسب در محیطی عاری از آلودگی با دمای مناسب می‌تواند علائم آسم را بهبود بخشد (۴).

این مشاهدات توسط تعداد فزاینده‌ای از مطالعات بر روی مدل موش آسم آلرژیک تأیید می‌شود: ورزش هوازی با شدت کم تا متوسط، التهاب ائوزینوفیلیک و لنفوسیتی را در موش‌هایی که به مدت ۴ هفته، ۵ روز در هفته، با ظرفیت ۵۰ درصد ورزش می‌کنند، کاهش می‌دهد (۶۴). به نظر می‌رسد ورزش هوازی بازسازی راه هوایی را کاهش می‌دهد، با کاهش هیپرتروفی و هیپرپلازی ماهیچه صاف راه هوایی، کاهش انفیلتراسیون لکوسیت، تولید سیتوکین‌های پیش التهابی، بیان مولکول‌های چسبندگی، و افزایش پاسخ‌های سلول‌های T تنظیمی مرتبط است (۶۶). علاوه بر این، یک جلسه تمرین هوازی متوسط می‌تواند التهاب راه هوایی (اما نه پاسخ‌دهی برونش) را با کاهش بیان ژن‌های واسطه‌های التهابی و تولید سیتوکین‌های مشتق از Th-2 کاهش دهد (۶۷). کاهش تعداد نوتروفیل‌ها در بیماران مبتلا به شرایط التهابی مزمن مشاهده شده است (۶۸). همچنین در کودکان مبتلا به آسم آلرژیک مداوم نشان داده شد که یک برنامه تمرین بدنی دو جلسه ۵۰ دقیقه‌ای در هفته به مدت ۱۲ هفته مشکل از تمرینات هوازی، تمرینات قدرتی، و برخی تمرینات تعادلی و هماهنگی زیر حداکثر باعث افزایش التهاب راه‌های هوایی نمی‌شود، اما سطح IgE و آلرژن آنها را کاهش می‌دهد (۶۹). در نهایت، ورزش منظم تولید IL-2 را کاهش می‌دهد، به این معنی که

¹ high-intensity interval training

فعالیت اجتماعی و تفریحی میشود را توصیه میکند. بازتوانی ریوی ورزشی سبب کاهش تنگی نفس در حین فعالیت میشود. آنها آسم را یک بیماری انسدادی مزمن میدانند که نیاز به بازتوانی دارد و تاکید میکنند که علائم و میزان ناتوانی و نه شدت آسیب ریه‌ها نیاز به بازتوانی را نشان میدهند. ATS ورزش با شدت ۶۰-۷۵ درصد ماکزیمم اکسیژن مصرفی به مدت ۲۰-۳۰ دقیقه ۳-۵ بار در هفته را توصیه کرد و برای بیمارانی که نمی‌توانند ۲۰ دقیقه فعالیت را تحمل کنند ورزش متناوب ۲-۳ دقیقه‌ای با شدت زیاد را توصیه می‌کند. ورزش مناسب که سبب بهبود آمادگی جسمانی میشود شامل پیاده روی، شنا، ژیمناستیک و حرکات کششی است. تمرین ۳-۵ بار در هفته و شدت تمرین از شدتی که به وسیله بیمار تعیین می‌شود تا ۶۰-۷۵ درصد ماکزیمم ضربان قلب متغیر است. طول برنامه بازتوانی ورزشی به طور متوسط ۱۸ هفته است که از ۶-۸ هفته متغیر است. در همه جلسات ورزش باید مرحله گرم کردن بدن صورت گیرد که این مرحله تا تعریق خفیف ادامه می‌یابد. نرمش بایستی شامل فعالیتهای ریتمیک با شدت پایین مانند راه رفتن، دویدن و یا فعالیتهای مشابه باشد که با فعالیتهای کششی سبک برای گروههای عضلانی بزرگ بخصوص عضلات اختصاصی درگیر در ورزش دنبال میشود و تقویت کننده آن عضلات نیز محسوب میشود. ورزش هوازی باید با شدت کم شروع شود و بتدریج شدت آن بیشتر شود تا آمادگی جسمانی افزایش یابد. شدت ورزش باید از آستانه مورد نیاز برای بهبود عملکرد قلبی تنفسی تجاوز کند شدت ۴۰-۶۰ درصد رزرو قلبی توصیه می‌شود. هر جلسه تمرین ۲۰-۶۰ دقیقه طول بکشد و ۳-۵ بار در هفته تکرار شود. افرادی که آمادگی جسمانی کمی دارند در ابتدا جلسات ۲۰ دقیقه‌ای برایش کافی است اما باید هدف افزایش آن به حداقل ۳۰ دقیقه باشد. با تعداد جلسات بیشتر بهبود بیشتر رخ می‌دهد (۳۰).

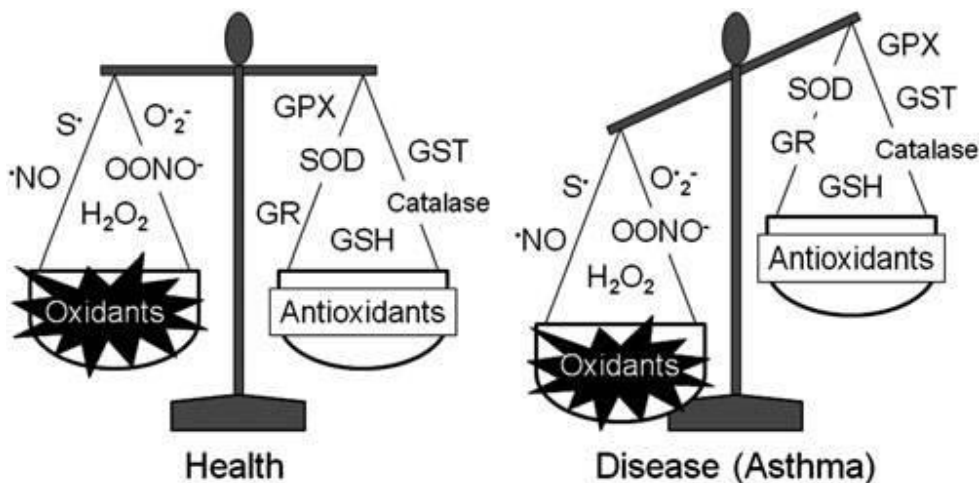
نقش آنتی‌اکسیدان‌ها در آسم

استرس اکسیداتیو در آسم به عنوان یکی از موضوعات مهم همیشه مورد بحث بوده است. یکی از دلایل ایجاد التهاب در این بیماران به استرس اکسیداتیو برمیگردد. بیماران

بر اساس وضعیت بیمار دو روش تجویز ورزش وجود دارد: اولین شیوه هدفش بهبود آمادگی قلبی تنفسی با استفاده از ورزش هوازی تناوبی و یا تداومی به مدت ۲۰-۳۰ دقیقه سه بار در هفته است. فعالیت در محیط سر بسته، گرم و با کنترل رطوبت انجام میشود. مرحله گرم کردن و سرد کردن بدن قبل و بعد از ورزش انجام می‌شود. شدت ورزش باید کافی باشد که شدت ۷۰ درصد ماکزیمم ضربان قلب پیشنهاد شده است. ارزیابی ورزشی هر فرد باید با استفاده از تست ورزش افزایش یابنده جهت تعیین شدت ورزش و اثر این برنامه بر قابلیت ورزشی فرد باشد. کسانی که به تست ورزش افزایش یابنده دسترسی ندارند میتوانند از آزمایش تجربی آزمون و خطا بهره‌برند که شامل ارزیابی تحمل ورزش زیر پیشینه در طول تمرین میباشد و بر اساس ضربان قلب هدف بیان میشود. شیوه دوم برای بیمارانی است که به علت تنگی نفس ورزش با شدت بالا را نمیتوانند ادامه دهند تا آمادگی هوازی خود را بهبود بخشند آنها نیاز به ورزشهایی دارند که عضلات محیطی را تقویت و تحرک و استقامت را افزایش دهد (۷۲). بی تحرکی به علت تنگی نفس منجر به ضعف عضلات محیطی میشود و قابلیت ورزشی را محدود میکند. بیماران دارای محدودیت تنفسی متوسط تا شدید میتوانند ورزش ایزوتونیک با شدت کم انجام دهند تا قدرت و استقامت عضلات و تحمل ورزشی خود را افزایش دهند. تمرینات ورزشی دیگر شامل آموزش تنفس و راه رفتن با شدت بالا است (۷۳). ACSM و ATS ورزش را برای بیماران مبتلا به آسم توصیه می‌کنند (۷۴). دستورالعمل ACSM برای بیماران دارای مشکل تنفسی مانند آسم انجام فعالیت هوازی مانند پیاده روی و یا هر نوع ورزش دیگر که عضلات بزرگ را درگیر کند ۳ تا ۵ بار در هفته است. روی شدت ورزش توافق وجود ندارد اما شدت ایده آل ۵۰ درصد ماکزیمم اکسیژن مصرفی و یا میزانی است که بیمار بتواند آن را تحمل کند. طول مدت ورزش ۲۰-۳۰ دقیقه فعالیت مداوم است. اگرچه در شروع انجام آن برای برخی بیماران سخت می‌باشد. ATS بازتوانی ریوی را برای بیمارانی که بیماری آنها سبب تنگی نفس در حین کار و کاهش اعتماد به نفس و یا محدودیت

نیتریک، مونوکسید کربن، فعالیت‌های گزانتین اکسیداز و ۳- نیتروتیروزین در خلط را افزایش داده اند. نه تنها استرس اکسیداتیو با التهاب راه هوایی افزایش می‌یابد، بلکه ممکن است محرک مهم التهاب راه‌های هوایی باشد. به نظر می‌رسد که استرس اکسیداتیو هم پاسخ‌های ایمنی و هم علائم آسم را زمانی که بیماران در معرض آلرژن‌های محیطی قرار می‌گیرند، تقویت می‌کند. اگرچه استعداد ژنتیکی نقش مهمی در بروز آسم ایفا می‌کند، اما شواهد نشان می‌دهند که رژیم‌های غذایی ممکن است در ایجاد آسم و به‌ویژه شیوع فزاینده آن در سال‌های اخیر نقش داشته باشد (۷۸-۷۶).

مبتلا به آسم افزایش تولید ROS از جمله آنیون سوپراکسید (O_2^-)، پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و رادیکال‌های هیدروکسیل ($-OH$) را تجربه می‌کند. افزایش تولید ROS توسط بسیاری از سلول‌ها در آسم از جمله ماکروفاژها، سلول‌های ارائه دهنده آنتی ژن (APCs)، نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها نشان داده شده است. تولید ROS منجر به اکسیداسیون بسیاری از اجزای سلولی، کاهش گلوپروتئین و انواع دفاع آنتی اکسیدانی را تحریک می‌کند که هدف آنها بازگرداندن تعادل ردوکس است (۷۵). مبتلایان به آسم نشانگرهای استرس اکسیداتیو بازدمی، از جمله اکسید



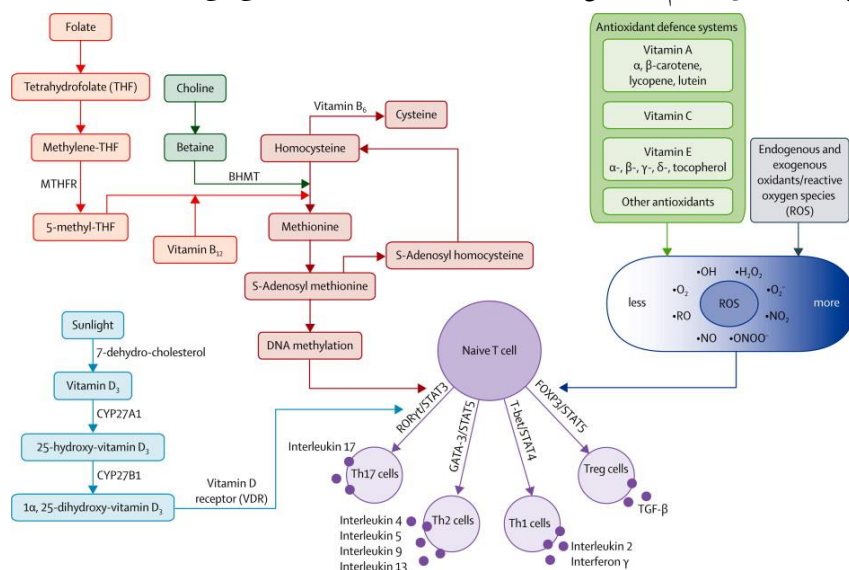
شکل ۵- مفهوم مرسوم استرس اکسیداتیو در سلامت و بیماری (۷۹).

از مطالعات افزایش شاخص‌های استرس اکسیداتیو در خون و مجاری تنفسی افراد مبتلا به آسم را گزارش کرده اند. آسیب در سیستم تنفسی و اختلالات سیستم ایمنی؛ کاهش ظرفیت کاهش سلولی نشان دهنده یک عامل خطر برای ایجاد آسم برونش است. عوامل غذایی، محیطی و ژنتیکی که ظرفیت کاهش سلولی را کاهش می‌دهند، می‌توانند آسیب‌پذیری بافت را در برابر استرس اکسیداتیو افزایش دهند و احتمالاً خطر آسم را افزایش می‌دهند (۸۲). کمبود ویتامین C در رابطه بین استرس اکسیداتیو، التهاب برونش، کاهش عملکرد سلولی و ایجاد علائم آسم برونش شرکت می‌کند. مداخله ویتامین C ممکن است استرس اکسیداتیو را کاهش دهد و از علائم آسم در کودکان و بزرگسالان جلوگیری یا به حداقل برساند اثر ویتامین C بر

ویتامین‌ها

ویتامین‌های C، E و A همگی آنتی اکسیدان هستند، اما ارتباط احتمالی بین ویتامین C (اسید اسکوربیک) و آسم بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. تعدادی از مطالعات اپیدمیولوژیک و بررسی‌های جمعیتی از بریتانیا، ایالات متحده، هلند و چین نشان داده‌اند که مصرف کم ویتامین C در رژیم غذایی با کاهش پاسخ دهی راه‌های هوایی و عملکرد ریه و کاهش بیماری آسم همراه است. در دهه ۱۹۴۰ برای اولین بار از ویتامین C برای درمان آسم استفاده شد (۸۰). ویتامین C تعداد و شدت حملات را در بیماران مبتلا به آسم کاهش می‌دهد و شدت پاسخ‌های برونش به ورزش را کاهش می‌دهد (۸۱). افراد مبتلا به آسم دارای غلظت کم ویتامین C در پلاسما و لکوسیت هستند، اما رابطه بین سطوح ویتامین C و طول مدت آسم نشان داده نشده است. بسیاری

غنی شده یا هم به صورت خوراکی تظاهرات بالینی و PFT را در بیماران مبتلا به آسم بهبود می بخشد (۸۷). ویتامین E به عنوان یک عامل محلول در چربی اثرات مهمی بر سیستم ایمنی بدن دارد. این عامل باعث بهبود عملکرد سلول های T و گرانولوسیت می شود. نتایج مطالعات درباره ویتامین E نشان داده است که التهاب راه هوایی و واکنش بیش از حد راه هوایی (AHR) را در مدل های حیوانی از جمله موش کاهش می دهد. این ویتامین افزایش سیتوکین های Th2، به ویژه IL-4 و IL-13، LOX-12/15 را تنظیم می کند، که در پاتوژنز آسم نقش دارد. این ویتامین سلول های T، عملکرد گرانولوسیت ها، تامین خون و ترمیم بافت را بهبود می بخشد و پاسخ IgE به عوامل آلرژیک را سرکوب می کند. ویتامین E یک ماده آنتی اکسیدانی محلول در چربی است که باعث بهبود رشد ریه جنین و کاهش اختلالات تنفسی مانند آسم در دوران کودکی می شود (۸۸).



شکل ۶- مکانیسم های بالقوه اثر دهنده متیل و ویتامین ها (A, C, E, D) بر پاسخ های ایمنی Th1 و Th2 (۸۹).

مزمین راه هوایی در بزرگسالان را گزارش کرده اند. محققان مشاهده کردند که کمبود ویتامین A در کودکان مبتلا به آسم ۴ برابر بیشتر از گروه شاهد بود (۹۱). کودکان مبتلا به آسم، تشدید مکرر علائم آسم را همراه با التهاب مجاری هوایی، عفونت، تلاش، یا استرس دارند. نشان داده شده است که این عوامل با افزایش تقاضای سلولی برای رتینول و افزایش دفع آن از طریق ادرار، سطح رتینول سرم را کاهش می دهند (۹۲).

مجاری تنفسی ممکن است، حداقل تا حدی، با تأثیر بر متابولیسم پروستاگلانندین باشد. علاوه بر این، در بیماران مبتلا به آسم، سطح ویتامین C در پلاسما و مایع برونش آلوئولار پایین است (۸۳).

ویتامین E یک ویتامین آنتی اکسیدانی مهم در بدن است که نقش محافظتی اساسی در برابر آسیب آسم ایفا می کند (۸۴). ویتامین E شامل گروهی از مواد متعلق به دو گروه نزدیک به هم است: توکوفرول ها و توکوترینول ها، که هر کدام به ۴ شکل ایزومری، α ، β ، γ و δ وجود دارند که در مجموع ۸ عضو گروه مختلف را تشکیل می دهند. مهمترین عضو، با بیشترین قدرت بیولوژیکی و ۹۰ درصد از فعالیت ویتامین در بافت ها، α توکوفرول است (۸۵، ۸۶). برخی گزارش ها نشان می دهد که کمبود ویتامین E با کاهش تست عملکرد ریوی (PFT) و افزایش تظاهرات آسم مرتبط است. برعکس، مکمل های ویتامین E هم به شکل غذاهای

ویتامین A یک ویتامین محلول در چربی با شکل فعال است: رتینول، رتینال و اسید رتینوئیک که در مجموع به آنها رتینوئید می گویند. علاوه بر این، ترکیبات پروویتامین A وجود دارد که به عنوان کاروتنوئیدها تعریف می شوند، که مهمترین آنها β -کاروتن است که از آسیب DNA ثانویه به پراکسیداسیون لیپیدی جلوگیری می کند (۹۰). برخی از نویسندگان ارتباط بین سطوح پایین ویتامین A سرم و انسداد

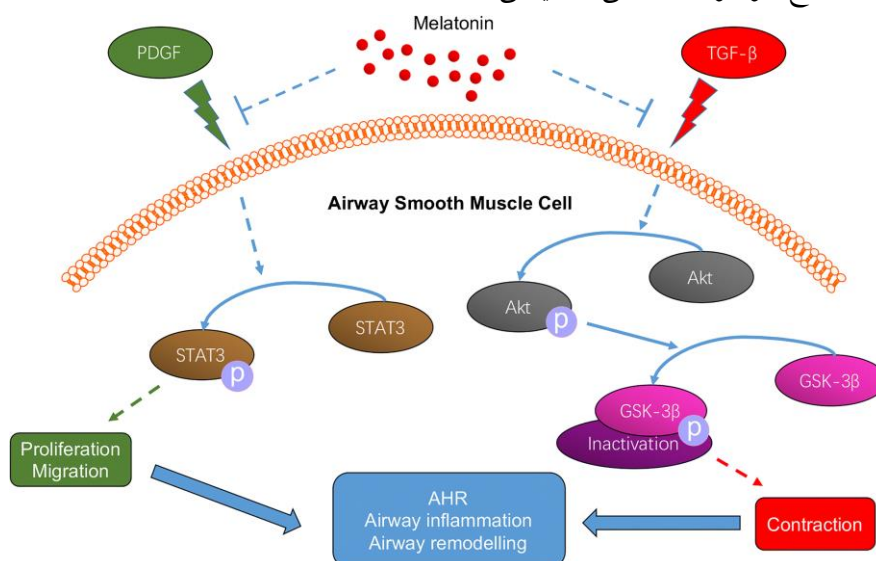
دارد (۹۸). ملاتونین باعث مهار نسبی بیان NF-KB می‌شود و ایزوفرم القایی فعالیت نیتریک اکسید سنتاز را در بافت ریه در یک مدل تجربی آسم تنظیم می‌کند. ملاتونین ممکن است این پتانسیل را داشته باشد که در اصلاح پیشرفت آسم مفید باشد. ملاتونین سطوح بیان سایتوکین‌های التهابی مرتبط با Th2/Th17، IL-4، IL-5، IL-13 و IL-17A را در BALF کاهش می‌دهد (۹۹). تکثیر بیش از حد سلول‌های عضله صاف راه هوایی (ASMC) و انقباض غیر طبیعی باعث باریک شدن راه هوایی می‌شود. مقادیر بیش از حد سیتوکین‌های آزاد شده از ASMC ها التهاب راه هوایی را تداوم می‌بخشد و به نوبه خود بازسازی را محدود می‌کند. تغییر فنوتیپ ASMCs اغلب منجر به اختلال در عملکرد عضلات صاف می‌شود. مطالعات گزارش کردند که ملاتونین به طور قابل توجهی از تکثیر ASMCs، سنتز VEGF و مهاجرت سلولی ناشی از PDGF، که ممکن است به سیگنال‌دهی STAT3 بستگی داشته باشد، مهار می‌کند. علاوه بر این، ملاتونین به طور قابل توجهی انقباض ASMCs را کاهش داد و تغییر فنوتیپ ASMCs ناشی از TGF- β را، احتمالاً از طریق مسیر Akt/GSK-3 β ، معکوس کرد. همچنین سطح IgE با درمان ملاتونین در بیماران مبتلا به آسم کاهش می‌یابد (۱۰۰). در آسم آلرژیک افزایش گرانولوسیت‌ها و لنفوسیت‌های Th2 با ارتباط بین سیتوکین‌های IL-4، IL-5 و IL-13 و نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها همراه است. تجویز ملاتونین تعداد سلول‌های التهابی (نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و لنفوسیت‌ها) را در BALF مهار می‌کند. همچنین نقش مکانیسم‌های عصبی در آسم هم مورد توجه بوده است (۱۰۱). CGRP یک نوروپپتید مهم است که بر روی سلول‌های ایمنی نوع ۲ برای تحریک التهاب آلرژیک و آسم با ترویج تولید سیتوکین Th2 عمل می‌کند. انتشار CGRP به فعال شدن کانال TRPV1 بستگی دارد، که همچنین یک واسطه عصبی ضروری التهاب راه هوایی آلرژیک است. نشان داده شده است که فعال کردن TRPV1 باعث ایجاد یک پاسخ التهابی سلولی شدید در راه‌های هوایی می‌شود. ملاتونین ممکن

التهاب راه هوایی در بیماران مبتلا به آسم با افزایش تولید ROS (آنیون سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و رادیکال‌های هیدروکسیل) توسط ائوزینوفیل‌های خون محیطی، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای آلوئولی مرتبط است (۹۳، ۹۴).

ملاتونین

ملاتونین (MT) یک هورمون عصبی حیاتی است که توسط غده صنوبری سنتز می‌شود و خواص بیولوژیکی مختلفی از جمله عملکردهای ضد التهابی، ضد تکثیر، تعدیل‌کننده ایمنی، آنتی‌اکسیدانی و نوروبیولوژیکی را اعمال می‌کند (۹۵). مطالعات اخیر گزارش کردند که ملاتونین با تعدیل فنوتیپ سلولی ماهیچه صاف راه هوایی، بازسازی راه هوایی آسم را بهبود می‌بخشد. علاوه بر این، ملاتونین می‌تواند التهاب راه‌های هوایی و واکنش بیش از حد را کاهش می‌دهد، تعداد سلول‌های التهابی و سایتوکین‌های التهابی را کاهش می‌دهد، تولید موکوس را در بافت ریه کاهش می‌دهد، و تا حد زیادی بیان و فعالیت ماتریکس متالوپپتیداز را سرکوب می‌کند (۹۶). MMP-9 با تنظیم نفوذ سلول‌های التهابی در بازسازی راه هوایی واسطه می‌شود. بیان بیش از حد MMP-9 می‌تواند سطوح سیتوکین نوع Th2 را افزایش دهد، که به طور گسترده با فعال شدن و بلوغ ائوزینوفیل‌ها مرتبط بوده و منجر به تشدید پاسخ‌های آسمی می‌شود. افزایش سطح MMP-9 در بافت ریه در افراد مبتلا به آسم مشاهده شده است و ملاتونین می‌تواند التهاب راه هوایی را کاهش دهد و مکانیک راه هوایی را با سرکوب بیان MMP-9 و کاهش مولکول‌های التهابی بهبود بخشد (۹۷). استرس اکسیداتیو در دوره تشدید آسم برونش در بیماران افزایش می‌یابد، در حالی که مقادیر ملاتونین و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاهش می‌یابد. در میان سایر آنزیم‌هایی که تشکیل اکسیدان‌ها را کاتالیز می‌کنند، ائوزینوفیل پراکسیداز (EPO) در پاتوژنز آسم نقش دارد. گزارش شده است که ملاتونین ممکن است نقش مهمی در مهار فعالیت EPO در بافت‌های مختلف در حین التهاب داشته باشد، که پیامدهایی در تنظیم خواب، التهاب و اختلالات عفونی

اصلی، NQO-1 را افزایش دهد. ملاتونین بیان Nrf2، NQO-1، HO-1 و GSH را افزایش داد. مکانیسم تخریب Nrf2 وابسته به Ca^{2+} است و ملاتونین، با مهار بیان TRPV1 و غلظت Ca^{2+} ، توانست از تخریب Nrf2 جلوگیری کند و Nrf2 را که مسئول محافظت از سلول ها در برابر استرس اکسیداتیو بیش از حد در مواجهه با آسم است، تثبیت کند (۱۰۴-۱۰۲).



شکل ۷- ملاتونین علائم را در موش های مبتلا به آسم کاهش داد. درمان ملاتونین تکثیر ناشی از PDGF، سنتز VEGF و مهاجرت ASMCs در شرایط آزمایشگاهی از طریق سیگنال دهی STAT3 را مهار کرد. درمان ملاتونین فنوتیپ انقباضی ناشی از TGF- β را از طریق Akt/GSK-3 β مهار کرد (۱۰۰).

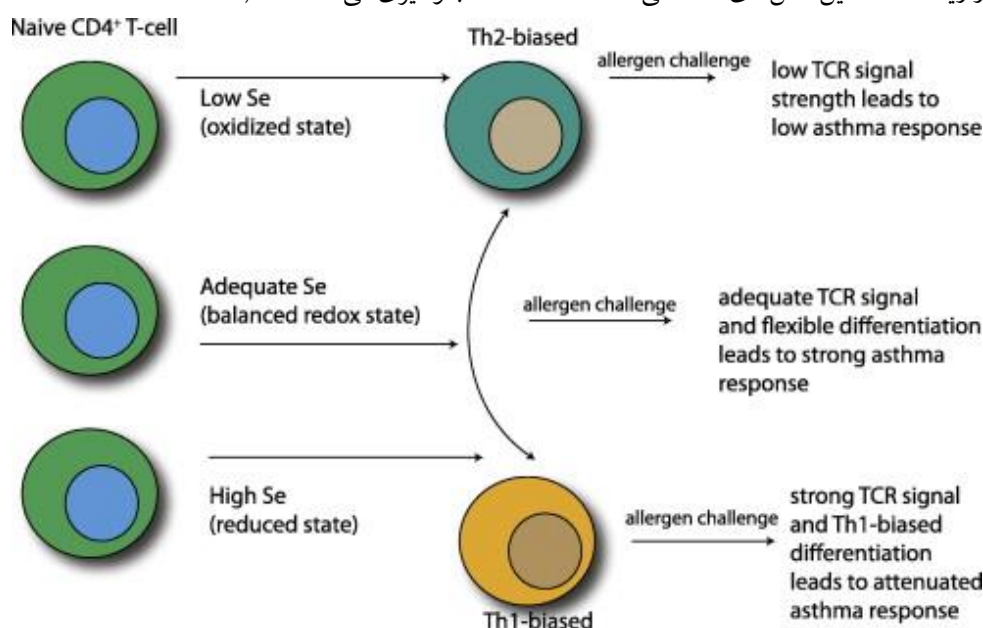
سلنیم (Se) و نیز بروز، شیوع یا شدت آسم با سلنیم بهبود یافته است (۱۰۶, ۱۰۷). نشان داده شده است که سطوح پایین سلنیم با پاتوژن بیماری های آلرژیک و تولید نامتعادل سیتوکین های Th2 مرتبط است. سلنیم می تواند بر سطوح mRNA سیتوکین ها و تعادل Th1/Th2 تأثیر بگذارد و التهاب را تنظیم کند (۱۰۸). سلنیم نقش مهمی در روند التهابی آسم، به ویژه از طریق تعامل با بیان مولکول چسبندگی دارد. در واقع، سلول های اندوتلیال نقش مهمی در واکنش های ایمنولوژیکی ایفا می کنند که در آن مولکول های چسبنده سلولی، مانند P-selectin، مولکول چسبندگی داخل سلولی ICAM-1، مولکول چسبنده سلول عروقی VCAM-1 و مولکول چسبندگی لکوسیت اندوتلیال 1- (ELAM)، واسطه های مهمی در جذب لکوسیت ها در التهاب ریوی

سلنیم

سلنیم (Se) یک ریزمغذی ضروری است که برای جنبه های مختلف سلامت انسان از جمله متابولیسم مناسب هورمون تیروئید، سلامت قلب و عروق، پیشگیری از تخریب عصبی و سرطان، و پاسخ های ایمنی بهینه مهم است. در بیماران آسم، وضعیت سلنیم کاهش یافته است. سطح پایین سلنیم سرم ممکن است به افزایش تولید آنیون سوپراکسید و گونه های اکسیژن فعال و واکنش پذیری بیش از حد برونش در این بیماران منجر شود (۱۰۵). در واقع، فعالیت آنتی اکسیدانی در بیماران آسم مختل می شود و مهمتر از همه، افزایش سطح آنتی اکسیدان ها در آسم می تواند اثرات مضر استرس اکسیداتیو و سایر آسیب های پاتولوژیک را کاهش دهد. مطالعات گزارش کردند که شاخص عملکرد ریه

سلنیم از آسیب‌های سیستم تنفسی در آلرژی و آسم جلوگیری می‌کنند (۱۰۹, ۱۱۰).

هستند. از طرف دیگر، سلنیم می‌تواند بیان گلوتاتیون پراکسیداز را در ریه القا کند. این نقش‌های محافظتی مختلف



شکل ۸- اثرات سطوح سلنیم در رژیم غذایی بر سلول‌های تنظیمی T و آسم. سلنیم کم، کافی یا زیاد می‌تواند سلول‌های تنظیمی $CD4^+$ T را به سمت Th2-bias (سلنیم پایین)، یک حالت تمایز انعطاف‌پذیر (سلنیم کافی) یا Th1-bias (سلنیم بالا) سوق دهد. پس از چالش با آلرژن، قوی‌ترین پاسخ آسم در شرایط کافی سلنیم ایجاد می‌شود (۱۰۵).

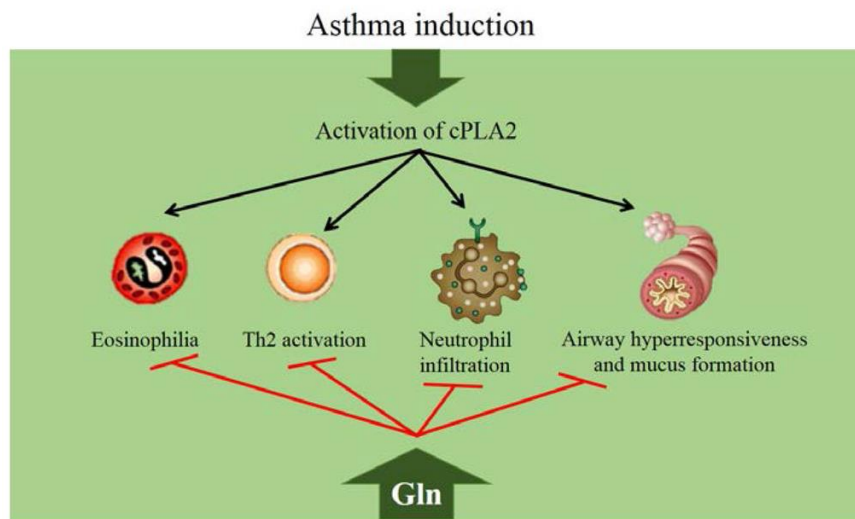
خارج سلولی را منعکس کند (۱۱۲). سه آنزیم اصلی GST توسط ژن‌های GSTM1، GSTT1 و GSTP1 کدگذاری می‌شوند. حذف GSTM1 و GSTT1 (مدل مغلوب) و GSTP1 با ژنوتیپ‌های Ile هموزیگوت (مدل غالب) با کاهش فعالیت آنزیم GST همراه است که ممکن است افراد حامل این ژنوتیپ‌ها را در معرض خطر ابتلا به عوارض تنفسی در مواجهه با استرس اکسیداتیو قرار دهد (۱۱۳). در اپیتلیوم ریه انسان، ژن GSTP1 بیش از ۹۰ درصد از GST را تشکیل می‌دهد. کاهش سطح GSH کل ریه با یک پاسخ التهابی با واسطه Th2 همراه است که با افزایش هجوم ائوزینوفیل راه هوایی مشهود می‌باشد (۱۱۴). غلظت‌های بالاتر IL-4، IL-5، IL-10، eotaxin، و RANTES و کاهش غلظت IL-12 و اینترفرون گاما در لاواژ برونکوآلئولار (۱۱۴, ۱۱۵). در یک مطالعه بر روی موش‌های BALB/c حساس به اووالبومین، کاهش نسبت GSH/GSSG در بافت ریه پس از چالش اووالبومین نیز با افزایش تولید موسین راه هوایی و پاسخ‌دهی بیش از حد راه هوایی همراه بود که تا چند روز پس از مواجهه

گلوتامین

گلوتاتیون (GSH)، یک تیول تری پپتیدی، یک آنتی‌اکسیدان فراوان راه هوایی است که هیدروپراکسیدهای آلی را کاهش می‌دهد و از راه هوایی در برابر پراکسیداسیون لیپیدی محافظت می‌کند. سطوح پایین تر GSH و نسبت GSH به اکسید شده (GSH:GSSG) به عنوان معیارهای تعادل اکسیداسیون در ریه‌های مبتلا به آسم گزارش شده است (۷۷). (GSH) موجود در بدن و یک گلوتاتیون پراکسیداز خارج سلولی ترشح شده خاص (eGPx) نقش مهمی در این تعادل ایفا می‌کنند. استرس منجر به القای eGPx در ریه می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که افزایش تولید ROS و RNS در راه‌های هوایی مبتلا به آسم رخ می‌دهد و نقش کلیدی در پاتوژنز آسم دارد (۱۱۱). در شرایط آسمی، سطوح GSH درون سلولی می‌تواند نه تنها تولید هیدروپروکسی فسفولیپیدهای فعال توسط کمپلکس LO1-PEBP115، بلکه سطوح جبرانی و فعالیت GPX4، در دسترس بودن GSH تازه سنتز شده و بازسازی شده و همچنین

افزایش گلیکولیز، و اکسیداسیون و اختلال PKM2 کمک می کند (۱۱۶).

اولیه ادامه داشت. علاوه بر این مطالعات نشان می دهد که GSTP به بیماری آلرژیک راه های هوایی در ارتباط با



شکل ۹- اثرات گلوتامین در مدل های آسم. cPLA2، سیتوزولی فسفولیپاز Gln.A2، گلوتامین؛ Th، سلول تنظیمی T (۱۱۷).

موش های دارای OVA شد. علاوه بر این، سیستین فسفوریلاسیون p65 ناشی از چالش OVA را سرکوب کرد. در همین راستا، سیستین به طور قابل توجهی تولید AHR و مخاط را کاهش می دهد، که ممکن است ارتباط نزدیکی با کاهش تولید سیتوکین Th2 داشته باشد (۱۲۱، ۱۲۲). آسم به خوبی با عدم تعادل هموستاتیک Th1/Th2 همراه است. از طرفی افزایش بیان IL-13 در BALF در مطالعات حیوانات آسمی ناشی از OVA مشاهده شده است که و مسئول التهاب در راه هوایی، بازسازی، و واکنش بیش از حد حاد می باشد. IL-13 با افزایش ترشح مخاطی از طریق متاپلازی، نقش عمده ای در پاتوژنز بیش پاسخ دهی حاد ایفا می کند. بیان بیش از حد IL-13 برای بقای ائوزینوفیل ها، فعال شدن آنها و کموتاکسی ائوزینوفیل ها به محل بافت های راه هوایی ملتهب یا آسیب دیده بسیار مهم است. از این رو، IL-13 در ایفای نقش اصلی در پاتوژنز آسم ناشی از آلرژن ضروری است و سیستین عمدتاً التهاب راه هوایی را مهار می کند (۱۲۳). پیامد التهاب در راه هوایی، آسیب اکسیدان با کمک آنتی اکسیدان ها و گونه های اکسیژن فعال (ROS) است که پس از آن نقش اصلی را در حفظ التهاب برای ایجاد

سیستین

سیستین ترکیبی است که از دیرباز به عنوان یک داروی سنتی مورد استفاده قرار می گرفته است. سیستین دارای بیشترین ارزش دارویی با خواص آنتی اکسیدانی برای از بین بردن گونه های فعال اکسیژن و گونه های نیتروژن فعال، افزایش آنتی اکسیدان ها و مهار آنزیم پرواکسیدانت، سیکلواکسیژناز است. به ویژه، سیستین با تنظیم پایین مسیر سیگنالینگ فاکتور هسته ای (NF-Kb) خواص ضد التهابی را نشان داد (۱۱۸). سیستین سیتوکین های التهابی مانند فاکتور نکروز تومور- α و IL-6 آزاد شده توسط مسیر سیگنالینگ NF-kB را کاهش می دهد. نقش اصلی را در تنظیم پاسخ های التهابی ایفا می کند (۱۱۹). مطالعات نشان دادند که درمان سیستین از افزایش تعداد سلول های التهابی در BALF و کاهش AHR در موش های دارای OVA جلوگیری کرد (۱۲۰). سیستین همچنین افزایش IL-5، IL-13، IgE و سطوح IgE اختصاصی OVA ناشی از چالش OVA را سرکوب کرد. SAC باعث کاهش نفوذ سلول های التهابی به بافت ریه و تولید مخاط با کاهش بیان MUC5AC

¹ S-Allyl cysteine (SAC)

پروتئین NF-kB در بیماران مبتلا به آسم افزایش می‌یابد که تجویز CoQ10 بیان این فاکتور را تنظیم می‌کند (۱۲۸). در این راستا نیتریک اکسید سنتاز القایی (iNOS) فرآیندهای حیاتی در آسیب شناسی راه هوایی در آسم و رینیت آلرژیک را میانجی‌گری می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که بیان iNOS در درجه اول به دلیل ترشح سیتوکین‌های Th2 است که واسطه مجموعه‌ای از رویدادها مانند نفوذ سلول‌های التهابی، آزادسازی سیتوکین‌های پیش‌التهابی و انقباض برونش است. مطالعات نشان دادند که بیان mRNA TNF- α ، IL-6 و iNOS در بافت ریه با تجویز CoQ10 معکوس شد (۱۲۷). از طرفی کوآنزیم Q10 از مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی یا آپوپتوز جلوگیری می‌کند. با این حال، سیگنال دهی میتوکندری اثرات مهمی در پاتوفیزیولوژی آسم دارد و استفاده از این کوآنزیم‌ها می‌تواند علائم آسم و رینیت آلرژیک را کنترل کند (۱۲۹). Nrf2 در سلول‌های اپیتلیال و ماهیچه‌های صاف راه هوایی از اثرات پیش‌التهابی و اکسیدکننده محافظت می‌کند، بنابراین از آسم محافظت می‌کند. در حضور ROS، Nrf2 به دلیل اختلال در سرکوب با واسطه Keap1 تثبیت می‌شود و در هسته، ژن‌های هدف محافظ سلولی را با اتصال به AREs یا عناصر پاسخ‌دهنده به ROS به عنوان یک هتروداایمر Nrf2/smallMaf فعال می‌کند. همچنین Nrf2 سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی وابسته به گلوکوتایون و تیوردوکسین را با مدولاسیون زیرواحدهای آنزیم سنتزکننده گلوکوتایون-گلوکوتامات سیستمین لیگاز و تنظیم بیان عوامل مرتبط با تیوردوکسین مانند تیوردوکسین ردوکتاز را تنظیم می‌کند. آلدئید اکسیداز 1 (AOX1) در پایین دست Nrf2 در تشکیل سد اپیتلیال برونش عمل می‌کند و بنابراین، مسیر Nrf2/AOX1 با افزایش سد اپیتلیال راه هوایی، آسم را کاهش می‌دهد. نکته مهم این است که درمان Co-Q10 بیان Nrf2 و ژن‌های آنتی‌اکسیدانی القایی Nrf2، گلوکوتایون ردوکتاز و مهار التهاب، آسیب استرس اکسیداتیو، تولید سیتوکین‌های Th2 و کاهش پاسخ‌های التهابی آلرژیک را افزایش داد (۱۳۰، ۱۳۱).

آسیب بافتی دارند. تجمع ROS منجر به پراکسیداسیون اسید آراشیدونیک و تولید بسیاری می‌شود. ایزومرهای ایزوپروستان‌ها، که ۸-ایزوپروستان در انقباض ماهیچه‌های صاف و انسداد راه‌های هوایی نقش دارد. کاهش سطح ۸-ایزوپروستن‌ها در بیماران مبتلا به آسم با سیستمین نشان داده شده است که سیستمین التهاب را مهار می‌کند و اثر طولانی مدت می‌باشد (۱۲۴).

کوآنزیم Q10

آسم به عنوان یک بیماری التهابی مزمن با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژنی در مسیر هوایی همراه است که بافت ریه از طریق سیستم آنتی‌اکسیدانی با این افزایش‌ها مقابله می‌کند (۱۲۵). Co-Q10 که با نام ubiquinol-10 نیز شناخته می‌شود، درون‌زا است و از نظر ساختاری شبیه ویتامین K می‌باشد. Co-Q10 به عنوان یک آنتی‌اکسیدان میتوکندریایی مهم با این بین بردن این گونه‌های فعال اکسیژنی و مهار اکسیداسیون لیپیدی و پروتئینی نقش آفرینی می‌کند. مطالعات گزارش کردند که سطح این کوآنزیم در بیماران مبتلا به بیماری مزمن انسدادی ریه کاهش می‌یابد. از طرفی این کوآنزیم دارای خواص ضدالتهابی است که بیومارکرهای التهابی را کاهش می‌دهد (۱۲۶). پژوهش‌ها نشان دادند که درمان با CoQ10 به طور قابل توجهی سلول‌های التهابی BALF و سطح سیتوکین‌های Th2 را به حالت طبیعی برمی‌گرداند و در نتیجه التهاب راه هوایی را به حداقل رساند. همچنین افزایش سطح Ig-E یک رویداد مشخص در طول بیماری‌های آلرژیک مانند آسم و رینیت آلرژیک است. بنابراین، سنجش IgE به طور گسترده برای تشخیص آسم استفاده می‌شود (۱۲۷). مطالعات نشان داده‌اند که سیتوکین‌های Th2 IL-4 و IL-13 آزادسازی IgE را در طول آسم تسریع می‌کنند. با این حال، تجویز CoQ10 به طور قابل توجهی سطح IgE را در آسم کاهش داد. علاوه بر این، NF-kB به عنوان یک مولکول رونویسی اصلی نقش مهمی در تنظیم بیان طیف وسیعی از سیتوکین‌های درگیر در شرایط التهابی راه هوایی دارد. بیان

چای سبز

یکی از رایج ترین نوشیدنی ها در سراسر جهان و بخصوص در کشورهای شرق آسیا چای سبز است. مصرف چای سبز ممکن است به دلیل تأثیرات کافئین به عنوان گشادکننده برونش و تعدیل التهاب آلرژیک، اثر محافظتی بر آسم داشته باشد. چای سبز به دلیل خواص آنتی اکسیدانی، ضد سرطانی و سایر خواص مفید شناخته شده است که حاوی مواد فعال زیستی از جمله پلی فنول ها، کاتچین ها و کافئین است و پاسخ های آلرژیک نوع IV را مهار می کند (۱۳۲). اسید گالیک (۳، ۴، ۵-تری هیدروکسی بنزوئیک اسید)، یک پلی فنل چای سبز، واکنش آلرژیک التهابی را با کاهش یا مسدود کردن انتشار هیستامین ناشی از IgE و همچنین بیان سیتوکین های پیش التهابی تعدیل می کند. آسم آلرژیک انسانی، بیماری که با واکنش بیش از حد راه های هوایی و التهاب برونش مشخص می شود، یک مشکل عمده سلامتی است که تقریباً ۲۵ درصد از جمعیت در سراسر جهان را تحت تأثیر قرار می دهد. مطالعات نشان دادند که عناصر چای سبز از جمله GTE یا کاتچین EGCG آن، تولید IgE آلرژن و غیر حساسیت زا را در مبتلایان به آسم آلرژیک سرکوب می کند (۱۳۳، ۱۳۴).

نتیجه گیری

دستگاه تنفسی از جمله دستگاه های مهم و حیاتی بدن می باشد که در کنار سایر دستگاه های بدن از اهمیت ویژه ای برخوردار است. توجه به روش های بهینه برای افزایش استقامت و قدرت عضلات درگیر شونده در این دستگاه همیشه مورد توجه محققان بوده است. مطالعات ژنتیکی اخیر نشان داده اند که مکان های ژنتیکی متعددی در علت آسم نقش دارند و پیشرفت های اخیر در مطالعات مدل سلولی، مولکولی و حیوانی نشان داده است که چندین رویداد سلولی در پیشرفت آسم از جمله (۱) Th1/Th2 نامتعادل، (۲) افزایش سیتوکین های Th2 که منجر به جذب سلول های التهابی به راه هوایی و فعال شدن آن سلول ها می شود، (۳) افزایش تولید ROS و اختلال عملکرد میتوکندری در

سلول های التهابی فعال شده، که منجر به آسیب بافت در اپیتلیوم برونش می شود و (۴) نقص میتوکندری در موش های آلرژیک و انسان های مبتلا به آسم نقش بسزایی دارند (۱۳۵). بافت ریه که در تماس مداوم با میزان بالای اکسیژن و خون می باشد، به میزان زیادی مستعد آسیب بافتی با واسطه اکسیدانهاست. در نتیجه بافت ریه برای مقابله با این شرایط، به آنتی اکسیدان های زیادی نیاز دارد تا از ایجاد آسیب بافتی جلوگیری کنند (۱۳۶). همچنین شواهد نشان دهنده کمبود برخی از آنزیم های آنتی اکسیدانی کلیدی در بیماران مبتلا به آسم می باشد که از مفهوم عدم تعادل اکسیدان/آنتی اکسیدان در اختلالات این بیماران حمایت می کند. عدم تعادل بین اکسیدان ها و آنتی اکسیدان ها نظیر سوپراکسیداز دیسموتاز، کاتالاز، گلوکوتایون پراکسیداز و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی در عواقب بیماری آسم نقش مهمی ایفا می کنند. کاهش آنتی اکسیدان های آنزیمی و غیر آنزیمی در سلول های اپیتلیال مسیرهای تنفسی و مایع آکروماتیک هسته ای اپیتلیال بیماران آسم گزارش شده است (۱۳۷). بیماران مبتلا به آسم با اختلال در نیمرخ التهاب مواجه هستند که شواهد متعددی از ارتباط مستقیم سیستم آنتی اکسیدانی با التهاب حکایت دارند. به طوری که فرآیندهای التهابی ایجاد شده توسط رادیکال های آزاد نقش مهمی در پاتولوژی بیماری آسم بازی می کنند و سنجش ظرفیت آنتی اکسیدانی به عنوان ابزاری مفید در ارزیابی و پیش بینی حملات آسمی معرفی شده است. به همین دلیل محققان نقش مکمل های آنتی اکسیدانی را مورد توجه قرار داده اند (۱۳۸، ۱۳۹). از طرفی ویژگی های آنتی اکسیدانی تمرینات ورزشی در بیماران مبتلا به آسم اهمیت ویژه ای دارد. همچنین با انجام تمرینات ورزشی متناسب با شرایط این بیماران به بهبود عملکرد ریوی منجر می شود (۱۴۰، ۱۴۱).

تمرینات ورزشی به عنوان روشی موثر برای بازتوانی این بیماران مورد توجه قرار گرفته است که از طریق تقویت قدرت عضلات تنفسی نقش آفرینی می کند. به طوری که افزایش ضخامت دیافراگم و هایپرتروفی فیبرهای عضلانی نوع یک و دو در عضلات بین داده ای خارجی و سپس تغییر در قدرت

است، اغلب با استفاده از گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی نگهدارنده و گهگاهی استنشاقی β_2 کوتاه اثر. آگونیست ها قبل از ورزش آگاهی و رعایت مقررات ضد دوپینگ در مورد داروهای آسم برای توسعه یک برنامه مدیریت آسم برای ورزشکاران رقابتی مهم است (۶۳). به طور کلی، شواهد تجربی نشان می دهد که (۱) افراد مبتلا به آسم نسبت به افراد بدون آسم کمتر به فعالیت بدنی می پردازند و به احتمال زیاد در هنگام انجام تمرینات ورزشی هوایی با شدت پایین تر شرکت می کنند. (۲) افراد مبتلا به آسم در گزارش ذهنی خود از علائم در طول ورزش هوایی مغرضانه نیستند. (۳) عدم فعالیت بدنی در میان افراد مبتلا به آسم با پیامدهای عمومی منفی سلامت و همچنین افزایش مشکلات مرتبط با آسم همراه است و (۴) فعالیت بدنی با بهبود عملکرد ریه (مانند FEV_1 ، PEF، FEF_{25})، مدیریت علائم آسم (به عنوان مثال، تشدید کمتر آسم، افزایش کنترل آسم) و سلامت روان (مانند اضطراب، افسردگی) مرتبط است (۱۴۶).

ناشی از بازسازی ساختار عضلات تنفسی می شود. به طوری انجام این تمرینات موجب افزایش قدرت عضلات تنفسی و کاهش خستگی ناشی از تمرین و کاهش اکسیژن مصرفی و احساس تنگی نفس را در طول تمرین میسر می سازد (۶، ۱۴۲، ۱۴۳). ورزش های منظم هوایی هم با افزایش استقامت بدنی و عملکرد ریوی برای مبتلایان به آسم توصیه شده است. نتایج مطالعات نشان می دهند انجام تمرینات به مدت ۳۰ دقیقه در هر جلسه و سه جلسه در هفته با شدت های ۵۰-۷۰ درصد ماکزیمم ضربان قلب شامل تمرینات پیاده روی و تمرینات کششی به بهبود عملکرد این بیماران کمک می کند (۶۶، ۱۴۴). بنابراین انجام تمرینات ورزشی منظم به دلیل کاهش علائم تنفسی آسم و کاهش احساس تنگی نفس توسط مکانیسم هایی نظیر تقویت عضلات تنفسی و کاهش مصرف برونکودیلاتورها و در نهایت عملکرد ریه می تواند سهم بسزایی در سلامتی بیماران مبتلا به آسم داشته باشد (۳۴، ۷۳، ۱۴۵). آسم و انقباض برونش ناشی از ورزش معمولاً در ورزشکاران به خوبی قابل مدیریت

References

- De Marco R, Locatelli F, Sunyer J, Burney P, Group ECRHSS. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women: a retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(1):68-74.
- Zhang J, Sun C, Lu R, Zou Z, Liu W, Huang C. Associations between phthalic acid esters in household dust and childhood asthma in Shanghai, China. *Environmental research*. 2021;200:111760.
- Xu M, Xu J, Yang X. Asthma and risk of cardiovascular disease or all-cause mortality: a meta-analysis. *Annals of Saudi medicine*. 2017;37(2):99-105.
- Côté A, Turmel J, Boulet L-P, editors. *Exercise and asthma*. Seminars in respiratory and critical care medicine; 2018: Thieme Medical Publishers.
- Bourjeily G, Rochester CL. Exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in chest medicine*. 2000;21(4):763-81.
- Heba HA, Ashraf KA. Impact of a 12 weeks supervised exercise training program on pulmonary functions of patients with exercise induced asthma. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013;62(1):33-7.
- Kuepper T, Morrison A, Gieseler U, Schoeffl V. Sport climbing with pre-existing cardio-pulmonary medical conditions. *International journal of sports medicine*. 2009;30(06):395-402.
- Nadeem A, Chhabra SK, Masood A, Raj HG. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;111(1):72-8.
- Runtsch MC, Angiari S, Hooftman A, Wadhwa R, Zhang Y, Zheng Y, et al. Itaconate and itaconate derivatives target JAK1 to suppress alternative activation of macrophages. *Cell metabolism*. 2022;34(3):487-501. e8.
- Luzzatto L, Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J. *Harrison's principles of internal medicine*, 19e. McGraw-hill Publisher; 2015.
- Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax*. 2002;57(7):643-8.
- Singh S, Soni R, Singh K, Tandon O. Effect of yoga practices on pulmonary function tests including transfer factor of lung for carbon monoxide (TLCO) in asthma patients. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2012;56(1):63-8.

- ۱۳ Sutherland TJ, Cowan JO, Young S, Goulding A, Grant AM, Williamson A, et al. The association between obesity and asthma: interactions between systemic and airway inflammation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(5):469-75.
- ۱۴ Lloyd CM, Saglani S. T cells in asthma: influences of genetics, environment, and T-cell plasticity. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;131(5):1267-74.
- ۱۵ Walker JA, McKenzie AN. TH2 cell development and function. *Nature Reviews Immunology*. 2018;18(2):121-33.
- ۱۶ Ying S, Humbert M, Barkans J, Corrigan CJ, Pfister R, Menz G, et al. Expression of IL-4 and IL-5 mRNA and protein product by CD4+ and CD8+ T cells, eosinophils, and mast cells in bronchial biopsies obtained from atopic and nonatopic (intrinsic) asthmatics. *The Journal of Immunology*. 1997;158(7):3539-44.
- ۱۷ Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002;360(9347):1715-21.
- ۱۸ Bentley A, Menz G, Storz C, Robinson D, Bradley B, Jeffery P, et al. Identification of T lymphocytes, macrophages, and activated eosinophils in the bronchial mucosa in intrinsic asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(2):500.
- ۱۹ Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(2):157-71.
- ۲۰ Holtzman M, Fabbri L, O'Byrne P, Gold B, Aizawa H, Walters E, et al. Importance of airway inflammation for hyperresponsiveness induced by ozone. *American Review of Respiratory Disease*. 1983;127(6):686-90.
- ۲۱ Boushey H, Holtzman M. Experimental airway inflammation and hyperreactivity: searching for cells and mediators. *American Lung Association*; 1985. p. 312-3.
- ۲۲ Peebles Jr RS. At the bedside: the emergence of group 2 innate lymphoid cells in human disease. *Journal of leukocyte biology*. 2015;97(3):469-75.
- ۲۳ Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(5):271-82.
- ۲۴ Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nature reviews Drug discovery*. 2016;15(1):35-50.
- ۲۵ Tliba O, Amrani Y. Airway smooth muscle cell as an inflammatory cell: lessons learned from interferon signaling pathways. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(1):106-12.
- ۲۶ Chang P-J, Bhavsar PK, Michaeloudes C, Khorasani N, Chung KF. Corticosteroid insensitivity of chemokine expression in airway smooth muscle of patients with severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130. ۸۷۷-۸۵:(۴)e5.
- ۲۷ Deshane J, Zmijewski JW, Luther R, Gaggar A, Deshane R, Lai J-F, et al. Free radical-producing myeloid-derived regulatory cells: potent activators and suppressors of lung inflammation and airway hyperresponsiveness. *Mucosal immunology*. 20. ۵۰۳-۱۸:(۵)۴;۱۱
- ۲۸ Anshu A, Malik S, kumar Mahto P, Prajapati S. The role of Aerobic Exercise in Bronchial Asthma: A review. *International Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2022:17-9.
- ۲۹ Sadr S, Kaveh N, Choopani R, Kaveh S, Dehghan S. Effect of exercise on asthma from Iranian traditional medicine perspective. *Traditional and Integrative Medicine*. 2019:84-90.
- ۳۰ Lucas SR, Platts-Mills TA. Physical activity and exercise in asthma: relevance to etiology and treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(5):928-34.
- ۳۱ Bougault V, Loubaki L, Joubert P, Turmel J, Couture C, Laviolette M, et al. Airway remodeling and inflammation in competitive swimmers training in indoor chlorinated swimming pools. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(2):351-8. e1.
- ۳۲ Karjalainen E-M, Laitinen A, Sue-Chu M, Altraja A, Bjermer L, Laitinen LA. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(6):2086-91.
- ۳۳ Sue-Chu M, Karjalainen E-M, Altraja A, Laitinen A, Laitinen LA, SS ABN, et al. Lymphoid aggregates in endobronchial biopsies from young elite cross-country skiers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;158(2):597-601.
- ۳۴ Ram FS, Robinson SM, Black PN. Effects of physical training in asthma: a systematic review. *British journal of sports medicine*. 2000;34(3):162-7.
- ۳۵ Ahmaidi SB, Varray AL, Savy-Pacaux AM, Pnefault CG. Cardiorespiratory fitness evaluation by the shuttle test in asthmatic subjects during aerobic training. *Chest*. 1993;103(4):1135-41.
- ۳۶ Cochrane L, Clark C. Benefits and problems of a physical training programme for asthmatic patients. *Thorax*. 1990;45(5):345-51.
- ۳۷ Lang JE. The impact of exercise on asthma. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2019;19(2):118-25.

- ۳۸ Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(9):1016-27.
- ۳۹ Weiler JM, Anderson SD, Randolph C, Bonini S, Craig TJ, Pearlman DS, et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Annals of allergy, asthma & immunology*. 2010;105(6):S1-S47.
- ۴۰ Carlsen K, Anderson S, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: Part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy*. 2008;63(4):387-403.
- ۴۱ Georgopoulou A, Fotiadou L, Tryfon S, Daniil Z, Boutou AK. Impaired Cardiovascular Response to Exercise in Patients with Severe Asthma: A Case-Control Study. *The Open Respiratory Medicine Journal*. 2022;16.(۱)
- ۴۲ Mountjoy M, Fitch K, Boulet L-P, Bougault V, Van Mechelen W, Verhagen E. Prevalence and characteristics of asthma in the aquatic disciplines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(3):588-94.
- ۴۳ Rundell KW, Anderson SD, Sue-Chu M, Bougault V, Boulet LP. Air quality and temperature effects on exercise-induced bronchoconstriction. *Comprehensive Physiology*. 2011;5(2):579-610.
- ۴۴ Storms WW. Review of exercise-induced asthma. *Medicine and science in sports and exercise*. 2003;35(9):1464-70.
- ۴۵ Van Schoor J, Joos G, Pauwels R. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. *European Respiratory Journal*. 2000;16(3):514-33.
- ۴۶ Gotshall RW. Exercise-induced bronchoconstriction. *Drugs*. 2002;62(12):1725-39.
- ۴۷ Bonini M, Gramiccioni C, Fioretti D, Ruckert B, Rinaldi M, Akdis C, et al. Asthma, allergy and the Olympics: a 12-year survey in elite athletes. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2۰۱۴-(۲)۱۵:۰۱۵-۹۲
- ۴۸ Fitch KD. An overview of asthma and airway hyper-responsiveness in Olympic athletes. *British journal of sports medicine*. 2012;46(6):413-6.
- ۴۹ Sanz-Santiago V, Diez-Vega I, Santana-Sosa E, Lopez Nuevo C, Iturriaga Ramirez T, Vendrusculo FM, et al. Effect of a combined exercise program on physical fitness, lung function, and quality of life in patients with controlled asthma and exercise symptoms: A randomized controlled trial. *Pediatric pulmonology*. 2020;55(7):1608-16.
- ۵۰ Carlsen KL, Håland G, Devulapalli C, Munthe-Kaas M, Pettersen M, Granum B, et al. Asthma in every fifth child in Oslo, Norway: a 10-year follow up of a birth cohort study. *Allergy*. 2006;61(4):454-60.
- ۵۱ Van Leeuwen JC, Driessen JM, De Jongh FH, Van Aalderen WM, Thio BJ. Monitoring pulmonary function during exercise in children with asthma. *Archives of disease in childhood*. 2011;96(7):664-8.
- ۵۲ Panagiotou M, Koulouris NG, Rovina N. Physical activity: a missing link in asthma care. *Journal of clinical medicine*. 202۰;۹(۳):۹۱۰
- ۵۳ Estaki M, Pither J, Baumeister P, Little JP, Gill SK, Ghosh S, et al. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome*. 2016;4(1):1-13.
- ۵۴ Craig TJ, Dispenza MC. Benefits of exercise in asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2013;110(3):133-40. e2.
- ۵۵ Finnerty J, Holgate S. The contribution of histamine release and vagal reflexes, alone and in combination, to exercise-induced asthma. *The European respiratory journal*. 1993;6(8):1132-7.
- ۵۶ Kippelen P, Anderson SD. Pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *Immunology and Allergy Clinics*. 2013;33(3):299-312.
- ۵۷ Canning BJ, Fischer A. Neural regulation of airway smooth muscle tone. *Respiration physiology*. 2001;125(1-2):113-27.
- ۵۸ Duong M, Subbarao P, Adelroth E, Obminski G, Strinich T, Inman M, et al. Sputum eosinophils and the response of exercise-induced bronchoconstriction to corticosteroid in asthma. *Chest*. 2008;133(2):404-11.
- ۵۹ Carlsen K, Anderson S, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, et al. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy*. 2008;63(5):492-505.
- ۶۰ Holloway EA, Ram FS. Breathing exercises for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004.(۱)
- ۶۱ Thomas M, Bruton A. Breathing exercises for asthma. *Breathe*. 2014;10(4):312-22.

- ۶۲ Evaristo KB, Mendes FAR, Saccomani MG, Cukier A, Carvalho-Pinto RM, Rodrigues MR, et al. Effects of aerobic training versus breathing exercises on asthma control: A randomized trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(9):2989-96. e4.
- ۶۳ Boulet L-P, O'Byrne PM. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(7):641-8.
- ۶۴ Vieira RP, de Toledo AC, Ferreira SC, dos Santos ÂBG, Medeiros MCR, Hage M, et al. Airway epithelium mediates the anti-inflammatory effects of exercise on asthma. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2011;175(3):383-9.
- ۶۵ Del Giacco SR, Firinu D, Bjermer L, Carlsen K-H. Exercise and asthma: an overview. *European clinical respiratory journal*. 2015;2(1):27984.
- ۶۶ Pastva A, Estell K, Schoeb TR, Atkinson TP, Schwiebert LM. Aerobic exercise attenuates airway inflammatory responses in a mouse model of atopic asthma. *The Journal of Immunology*. 2004;172(7):4520-6.
- ۶۷ Hewitt M, Creel A, Estell K, Davis IC, Schwiebert LM. Acute exercise decreases airway inflammation, but not responsiveness, in an allergic asthma model. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2009;40(1):۸۳-۹۰.
- ۶۸ Node K, Michishita R, Tsuruta T, Shono N, Inoue T. Effect of exercise therapy on monocyte and neutrophil counts in overweight women. *The American journal of the medical sciences*. 2010;339(2):152-6.
- ۶۹ Moreira A, Delgado L, Haahtela T, Fonseca J, Moreira P, Lopes C, et al. Physical training does not increase allergic inflammation in asthmatic children. *European respiratory journal*. 2008;32(6):1570-5.
- ۷۰ Del Giacco SR, Scorcu M, Argiolas F, Firinu D, Del Giacco GS. Exercise training, lymphocyte subsets and their cytokines production: experience of an Italian professional football team and their impact on allergy. *BioMed research international*. 2014;2014.
- ۷۱ Winn CO, Mackintosh KA, Eddolls WT, Stratton G, Wilson AM, McNarry MA, et al. Effect of high-intensity interval training in adolescents with asthma: The eXercise for Asthma with Commando Joe's®(X4ACJ) trial. *Journal of Sport and Health Science*. 2021;10(4):488-98.
- ۷۲ Riahi S, Maleki M, Riyahi F, Mousavi H. Asthma and exercise activity; a systematic review study. *Health Research Journal*. 2017;2(1):57-66.
- ۷۳ Dogra S, Kuk J, Baker J, Jamnik V. Exercise is associated with improved asthma control in adults. *European Respiratory Journal*. 2011;37(2):318-23.
- ۷۴ Tan RA, Spector SL. Exercise-induced asthma: diagnosis and management. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2002;89(3):226-36.
- ۷۵ Dozor AJ. The role of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1203(1):133-7.
- ۷۶ Haque R, Umstead TM, Ponnuru P, Guo X, Hawgood S, Phelps DS, et al. Role of surfactant protein-A (SP-A) in lung injury in response to acute ozone exposure of SP-A deficient mice. *Toxicology and applied pharmacology*. 2007;220(1):72-82.
- ۷۷ Fitzpatrick AM, Teague WG, Holguin F, Yeh M, Brown LAS, Program SAR. Airway glutathione homeostasis is altered in children with severe asthma: evidence for oxidant stress. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(1):146-52. e8.
- ۷۸ Gao J, Gao X, Li W, Zhu Y, Thompson PJ. Observational studies on the effect of dietary antioxidants on asthma: A meta-analysis. *Respirology*. 2008;13(4):528-36.
- ۷۹ Sies H. *Oxidative stress* London. New York: Academic Press; 1985.
- ۸۰ Heydarian F, Ahanchian H, Khalesi M, Ebrahimi S. The effect of serum levels of vitamin C on asthmatic children: a systematic review. *Reviews in Clinical Medicine*. 2016;3(3):87-92.
- ۸۱ Shidfar F, Baghai N, Keshavarz A, Ameri A, Shidfar S. Comparison of plasma and leukocyte vitamin C status between asthmatic and healthy subjects. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal*, 11 (1-2), 87-95, 2005. 2005.
- ۸۲ Baker J, Ayres J. Diet and asthma. *Respiratory medicine*. 2000;94(10):925-34.
- ۸۳ Ginter E, Simko V. Deficiency of vitamin D and vitamin C in the pathogenesis of bronchial asthma. *Bratislavske lekarske listy*. 2016;117(6):305-7.
- ۸۴ Machlin LJ. *Handbook of vitamins*. 1991.
- ۸۵ Moriguchi S, Muraga M. *Vitamin E and immunity*. 2000.
- ۸۶ Pekmezci D. *Vitamin E and immunity*. *Vitamins & hormones*. 2011;86:179-215.
- ۸۷ Ghaffari J, Hossiani RF, Khalilian A, Nahanmoghadam N, Salehifar E, Rafatpanah H. Vitamin e supplementation, lung functions and clinical manifestations in children with moderate asthma: A randomized double blind placebo-controlled trial. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2014:98-103.
- ۸۸ Mabalirajan U, Aich J, Leishangthem GD, Sharma SK, Dinda AK, Ghosh B. Effects of vitamin E on mitochondrial dysfunction and asthma features in an experimental allergic murine model. *Journal of Applied Physiology*. 2009;107(4):1285-92.

- .۸۹ Han Y-Y, Blatter J, Brehm JM, Forno E, Litonjua AA, Celedón JC. Diet and asthma: vitamins and methyl donors. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013;1(10):813-22.
- .۹۰ Said HM. Water-soluble vitamins. *Nutrition for the primary care provider*. 2015;111:30-7.
- .۹۱ Arora P, Kumar V, Batra S. Vitamin A status in children with asthma.(Abstracts). *Alternative Medicine Review*. 2002;7(5):436-7.
- .۹۲ Filteau SM, Morris SS, Abbott RA, Tomkins AM, Kirkwood BR, Arthur P, et al. Influence of morbidity on serum retinol of children in a community-based study in northern Ghana. *The American journal of clinical nutrition*. 1993;58(2):192-7.
- .۹۳ Maier K. How the lung deals with oxidants. *European Respiratory Journal*. 1993;6(3):334-6.
- .۹۴ Ivchik T, Kokosov A, Yanchina E, Khodzhayants N, Razorenov G, Kiseleva E, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *PULMONOLOGIYA*. 2021(3):6-15.
- .۹۵ Rahbarghazi A, Siahkouhian M, Rahbarghazi R, Ahmadi M, Bolboli L, Mahdipour M, et al. Melatonin and prolonged physical activity attenuated the detrimental effects of diabetic condition on murine cardiac tissue. *Tissue and Cell*. 2021;69:101486.
- .۹۶ Chen Y, Wu X, Yang X, Liu X, Zeng Y, Li J. Melatonin antagonizes ozone-exacerbated asthma by inhibiting the TRPV1 channel and stabilizing the Nrf2 pathway. *Environmental Science and Pollution Research*. 2021;28(42):59858-67.
- .۹۷ He L, Norris C, Cui X, Li Z, Barkjohn KK, Teng Y, et al. Role of endogenous melatonin in pathophysiologic and oxidative stress responses to personal air pollutant exposures in asthmatic children. *Science of The Total Environment*. 2021;773:145709.
- .۹۸ Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Salpietro C, Arrigo T, Barberi I, et al. Melatonin and atopy: role in atopic dermatitis and asthma. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(8):13482-93.
- .۹۹ Huang KF, Ma KH, Chang YJ, Lo LC, Jhap TY, Su YH, et al. Baicalein inhibits matrix metalloproteinase 1 expression via activation of TRPV 1-Ca-ERK pathway in ultraviolet B-irradiated human dermal fibroblasts. *Experimental Dermatology*. 2019;28(5):568-75.
- .۱۰۰ Yu Q, Yu X, Zhong X, Ma Y, Wu Y, Bian T, et al. Melatonin modulates airway smooth muscle cell phenotype by targeting the STAT3/Akt/GSK-3 β pathway in experimental asthma. *Cell and tissue research*. 2020;380(1):129-42.
- .۱۰۱ Chen S, Deng Y, He Q, Chen Y, Wang D, Sun W, et al. Toll-like receptor 4 deficiency aggravates airway hyperresponsiveness and inflammation by impairing neutrophil apoptosis in a toluene diisocyanate-induced murine asthma model. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2020;12(4):608.
- .۱۰۲ Halim TY, Steer CA, Mathä L, Gold MJ, Martinez-Gonzalez I, McNagny KM, et al. Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation. *Immunity*. 2014;40(3):425-35.
- .۱۰۳ Uslusoy F, Nazıroğlu M, Çiğ B. Inhibition of the TRPM2 and TRPV1 channels through *Hypericum perforatum* in sciatic nerve injury-induced rats demonstrates their key role in apoptosis and mitochondrial oxidative stress of sciatic nerve and dorsal root ganglion. *Frontiers in physiology*. 2017;8:335.
- .۱۰۴ Li Y-J, Kawada T, Azuma A. Nrf2 is a protective factor against oxidative stresses induced by diesel exhaust particle in allergic asthma. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013;2013.
- .۱۰۵ Norton RL, Hoffmann PR. Selenium and asthma. *Molecular aspects of medicine*. 2012;33(1):98-106.
- .۱۰۶ de Luis DA, Izaola O, Aller R, Armentia A, Cuéllar L. Ingesta de antioxidantes y grasas en pacientes con asma polínica. *Medicina Clínica*. 2003;121(17):653-4.
- .۱۰۷ Omland Ø, Deguchi Y, Sigsgaard T, Hansen JC. Selenium serum and urine is associated to mild asthma and atopy. The SUS study. *Journal of trace elements in medicine and biology*. 2002;16(2):123-7.
- .۱۰۸ Jiang J, Nasab EM, Athari SM, Athari SS. Effects of vitamin E and selenium on allergic rhinitis and asthma pathophysiology. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2021;286:103614.
- .۱۰۹ Riccioni G, D'Orazio N. The role of selenium, zinc and antioxidant vitamin supplementation in the treatment of bronchial asthma: adjuvant therapy or not? *Expert opinion on investigational drugs*. 2005;14(9):1145-55.
- .۱۱۰ Carneiro MFH, Rhoden CR, Amantéa SL, Barbosa F. Low concentrations of selenium and zinc in nails are associated with childhood asthma. *Biological trace element research*. 2011;144(1):244-52.
- .۱۱۱ COMHAIR SA, BHATHENA PR, FARVER C, THUNNISSEN FB, ERZURUM SC. Extracellular glutathione peroxidase induction in asthmatic lungs: evidence for redox regulation of expression in human airway epithelial cells. *The FASEB Journal*. 2001;15(1):70-8.
- .۱۱۲ Nagasaki T, Schuyler AJ, Zhao J, Samovich SN, Yamada K, Deng Y, et al. 15LO1 dictates glutathione redox changes in asthmatic airway epithelium to worsen type 2 inflammation. *The Journal of clinical investigation*. 2022;132.(۱)

- ۱۱۳ Dai X, Dharmage SC, Abramson MJ, Erbas B, Bennett CM, Svanes C, et al. Early life acetaminophen exposure, glutathione S-transferase genes, and development of adolescent asthma in a high-risk birth cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(5):1035-44. e12.
- ۱۱۴ Lee YL, Lin YC, Lee YC, Wang JY, Hsiue TR, Guo YL. Glutathione S-transferase P1 gene polymorphism and air pollution as interactive risk factors for childhood asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 2004;34(11):1707-13.
- ۱۱۵ Fitzpatrick AM, Jones DP, Brown LAS. Glutathione redox control of asthma: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling*. 2012;17(2):375-408.
- ۱۱۶ van de Wetering C, Manuel AM, Sharafi M, Aboushousha R, Qian X, Erickson C, et al. Glutathione-S-transferase P promotes glycolysis in asthma in association with oxidation of pyruvate kinase M2. *Redox biology*. 2021;47:102160.
- ۱۱۷ Oliveira GP, De Abreu MG, Pelosi P, Rocco PR. Exogenous glutamine in respiratory diseases: myth or reality? *Nutrients*. 2016;8(2):76.
- ۱۱۸ Shin N-R, Kwon H-J, Ko J-W, Kim J-S, Lee I-C, Kim J-C, et al. S-Allyl cysteine reduces eosinophilic airway inflammation and mucus overproduction on ovalbumin-induced allergic asthma model. *International Immunopharmacology*. 2019;68:124-30.
- ۱۱۹ Choi YJ, Kim N, Lee JY, Nam RH, Seo JH, Lee S, et al. Gastroprotective effects of PMK-S005 against ethanol-induced acute gastric damage in rats. *Gut and liver*. 2016;10.۳۴۸:(۳)
- ۱۲۰ Niesche R, Haase M. Emotions and ethics: A Foucauldian framework for becoming an ethical educator. *Educational philosophy and theory*. 2012;44(3):276-88.
- ۱۲۱ Jeon J, Kim Y, Kim H, Kang JS, Lee WJ. Anti-inflammatory effect of alloferon on ovalbumin-induced asthma. *Immune network*. 2015;15(6):304-12.
- ۱۲۲ Hwang Y-H, Hong S-G, Mun S-K, Kim S-J, Lee S-J, Kim J-J, et al. The protective effects of astaxanthin on the OVA-induced asthma mice model. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2017;22(11):2019.
- ۱۲۳ Jiang L, Li Y, Wang F, Zhang X, Zhao R. Protective Effect of S-Allyl Cysteine Against Neonatal Asthmatic Rats. *Dose-Response*. 2020;18(4):1559325820982189.
- ۱۲۴ Bisgaard H. Leukotriene modifiers in pediatric asthma management. *Pediatrics*. 2001;107(2):381-9.
- ۱۲۵ Comhair SA, Grandon D, Khan A, Zhang R, Hazen SL, Erzurum SC. Coenzyme Q in asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(11):1336-8.
- ۱۲۶ Du Q, Meng W, Athari SS, Wang R. The effect of Co-Q10 on allergic rhinitis and allergic asthma. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2021;17(1):1-11.
- ۱۲۷ Peng J, Ma J, Zhang L, Lu B. Coenzyme Q10 attenuates airway inflammation and oxidative stress in neonatal asthmatic rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2020;19.۱۹۶۹-۷۵:(۹)
- ۱۲۸ Boroujeni MB, Khayat ZK, Anbari K, Niapour A, Gholami M, Gharravi Am. Coenzyme Q10 protects skeletal muscle from ischemia-reperfusion through the NF-kappa B pathway. *Perfusion*. 2017;32(5):372-7.
- ۱۲۹ Hseu Y-C, Ho Y-G, Mathew DC, Yen H-R, Chen X-Z, Yang H-L. The in vitro and in vivo depigmenting activity of Coenzyme Q10 through the down-regulation of α -MSH signaling pathways and induction of Nrf2/ARE-mediated antioxidant genes in UVA-irradiated skin keratinocytes. *Biochemical pharmacology*. ۲۰۱۹;۲۹۹-۳۱۰:۱۶۴
- ۱۳۰ Mizumura K, Maruoka S, Shimizu T, Gon Y. Role of Nrf2 in the pathogenesis of respiratory diseases. *Respiratory investigation*. 2020;58(1):28-35.
- ۱۳۱ Zhang X, Wang T, Yang Y, Li R, Chen Y, Li R, et al. Tanshinone IIA attenuates acetaminophen-induced hepatotoxicity through HOTAIR-Nrf2-MRP2/4 signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;130:110547.
- ۱۳۲ Wee JH, Yoo DM, Byun SH, Song CM, Lee H-J, Park B, et al. Analysis of the Relationship between Asthma and Coffee/Green Tea/Soda Intake. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(20):7471.
- ۱۳۳ Heo J-C, Rho JR, Kim T-H, Kim S-Y, Lee S-H. An aqueous extract of green tea *Camellia sinensis* increases expression of Th1 cell-specific anti-asthmatic markers. *International journal of molecular medicine*. 2008;22(6):763-7.
- ۱۳۴ Wu S, Silverberg J, Joks R, Durkin H, Smith-Norowitz T. Green tea (*Camelia sinensis*) mediated suppression of IgE production by peripheral blood mononuclear cells of allergic asthmatic humans. *Scandinavian journal of immunology*. 2012;76(3):306-10.
- ۱۳۵ Reddy PH. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in asthma: implications for mitochondria-targeted antioxidant therapeutics. *Pharmaceuticals*. 2011;4(3):429-56.
- ۱۳۶ Kirkham P, Rahman I. Oxidative stress in asthma and COPD: antioxidants as a therapeutic strategy. *Pharmacology & therapeutics*. 2006;111(2):476-94.
- ۱۳۷ Misso NL, Thompson PJ. Oxidative stress and antioxidant deficiencies in asthma: potential modification by diet. *Redox Report*. 2005;10(5):247-55.

- ۱۳۸ Matthew M, Denise F, Shaun H, Richard B. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78.
- ۱۳۹ Katsoulis K, Kontakiotis T, Leonardopoulos I, Kotsoyili A, Legakis I, Patakas D. Serum total antioxidant status in severe exacerbation of asthma: correlation with the severity of the disease. *Journal of Asthma*. 2003;40(8):847-54.
- ۱۴۰ Yoon S, Kim T, Baek S, Kim S, Kwon H, Lee Y, et al. The impact of total antioxidant capacity on pulmonary function in asthma patients. *The International journal of tuberculosis and lung disease*. 2012;16(11):1544-50.
- ۱۴۱ Fisher-Wellman K, Bloomer RJ. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dynamic medicine*. 20۱۰;۲۵(۱):۸;۰۹
- ۱۴۲ Ries AL. The importance of exercise in pulmonary rehabilitation. *Clinics in chest medicine*. 1994;15(2):327-37.
- ۱۴۳ Mickleborough T, McConnell A, Stager J, Tecklenburg-Lund S, Lindley M. Effect of inspiratory muscle training on exercise tolerance in asthmatic individuals. 2011.
- ۱۴۴ Ramos E, de Oliveira LVF, Silva AB, Costa IP, Corrêa JCF, Costa D, et al. Peripheral muscle strength and functional capacity in patients with moderate to severe asthma. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* . ۱۰;۲۰۱۵ (۱):۷-۱۰
- ۱۴۵ Barandun J. Value and costs of pulmonary rehabilitation. *Praxis*. 1997;86(50):1979-83.
- ۱۴۶ Avallone KM, McLeish AC. Asthma and aerobic exercise: a review of the empirical literature. *Journal of Asthma*. 2013;50(2):109-16.

Review Article

A review of the effect of exercise training and antioxidant supplements in patients with asthma

Received: 20/12/2022 - Accepted: 08/04/2022

Bahloul Ghorbanian*¹
Marefat Siahkouhian²
Afshin Rahbarghazi³
Mohammadhadi Asghari⁴

¹Associate Professor, Department of Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.

² Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.

³ Ph.D Exercise Physiology, Faculty of Education and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.

⁴ Master of Exercise Physiology, Faculty of Education and Psychology, Azarbaijan SHahid Madani University, Tabriz, Iran.

Email: b.gorbanian@gmail.com

Abstract

Introduction: Asthma is a chronic inflammatory disease characterized by respiratory symptoms, variable airway obstruction, airway hyperresponsiveness, and airway inflammation. In the present study, a review of the effect of exercise and antioxidant supplements in patients with asthma has been discussed.

Materials and Methods: Using several databases including Google Scholar, Web of Science, Science Direct, PubMed, and Scopus, and using the titles of asthma and the names of their types and related names for the keywords of asthma until 2022, a search was made. At first, by limiting the search, irrelevant and repeated studies were removed, and after reviewing the titles, abstracts, and full texts, suitable studies were included in the current research.

Conclusion: Focusing on studies that focused on the effects of exercise and antioxidant supplements in patients with asthma, it can be said that exercise in these patients through pathophysiological mechanisms has been able to play a role in reducing the harmful effects of asthma. So that regular aerobic and breathing exercises are recommended to improve this disease. Also, the lung tissue of asthmatic patients is exposed to oxidative stress due to the production of reactive oxygen and nitrogen species. For this reason, taking into account the reduction of antioxidant enzymes, we will see an increase in apoptosis, the loss of airway epithelial cells, and a decrease in airway regeneration. Therefore, studies have pointed to the positive role of antioxidants in patients with asthma.

Key words: Exercises, Patients with asthma, Vitamins, Melatonin, Selenium, Glutathione, Cysteine, Coenzyme Q10, Green tea

Acknowledgement: There is no conflict of interest