

الله اعلم  
بما نزلنا  
من القرآن  
من قبلنا  
وما كنا  
بمؤمنين  
بما نزلنا  
من قبلنا



## **دانشگاه تبریز**

**دانشکده دامپزشکی**

**گروه پاتوبیولوژی**

**پایان نامه**

**برای دریافت مدرک دکترای حرفه ای در رشته دامپزشکی**

**عنوان پایان نامه:**

**تغییرات آسیب شناختی و بیوشیمیایی سیستم تنفس در COPD القائی بوسیله سیگار در**

**گربه**

**اساتید راهنما:**

**دکتر امیرعلی شهبازفر – دکتر حسین طایفی نصر آبادی**

**اساتید مشاور:**

**دکتر سعید کلاهیان – دکتر محسن حنیفه**

**پژوهشگر:**

**امیر حسین رشیدی**

نام خانوادگی دانشجو: رشیدی	نام: امیرحسین
عنوان پایان نامه: تغییرات آسیب شناختی و بیوشیمیایی سیستم تنفس در COPD القائی بوسیله سیگار در گربه	
استادان راهنما: دکتر امیرعلی شهباز فر – دکتر حسین طایفی نصرآبادی	
استادان مشاور: دکتر سعید کلاهیان – دکتر محسن حنیفه	
مقطع تحصیلی: دکترای حرفه ای	رشته: دامپزشکی
تاریخ فارغ التحصیلی: شهریور ۱۳۹۰	صفحات: ۸۳ صفحه
کلید واژه: مدل حیوانی، هیستوپاتولوژی، بیماری انسدادی مزمن ریه، سیگار، تیوتروپیوم، آزمایشات بیوشیمیایی	
چکیده:	
<p>بیماری مزمن انسدادی ریه یک بیماری پیش‌رونده است که با انسداد مجاری هوا و تخریب پارانشیم ریه مشخص می‌شود. عوامل متعددی چون سیگار، گرد و خاک، ژنتیک و عفونت از جمله عوامل خطر آن هستند. سیستم دفاعی از سه راه در برابر ذرات آسیب‌زا از بدن محافظت می‌کند. نخست راه سلولهای پوششی است. راه بعدی دفاع سلولهای التهابی و نهایتاً راه دفاع اختصاصی است. استرس اکسیداتیو عامل ایجاد کننده تغییرات آسیب شناختی است. پاسخ های التهابی ایمنی ذاتی و اکتسابی، سلولهای التهابی، میانجی های التهابی، عدم تعادل پروتئاز-آنتی پروتئاز و استرس اکسیداتیو عوامل موثر در آسیب زایی بیماری هستند. برای مطالعه روند بیماری بخصوص در مبتلایانی که استعمال دخانیات را در تاریخچه خود دارند، از حیوانات به عنوان مدلی برای ارزیابی بیماری استفاده می‌شود.. برای مطالعه بیماری می‌توان بحث آسیب و تغییرات بافتی و بیوشیمیایی و خون‌شناسی را در سه قالب مجزا نمود: فاز حاد و التهابی، فاز تغییر پاسخ دهی (<i>remodeling</i>) و فاز مزمن و فرساینده بیماری.. التهاب اولیه ناشی از دود سیگار با افزایش پاسخ التهابی بدن همراه است که با پیشرفت روند بیماری و طولانی شدن قرار گیری در معرض دود، این پاسخ التهابی خود باعث تخریب ریوی و تنگی مجاری خواهد شد. دسته داروهای مختلفی در درمان این بیماری استفاده می‌شود که می‌توان به کورتیکواستروئیدها، متیل‌گزانتین‌ها، بتا آدرنرژیک‌ها و آنتی‌کولینرژیک‌ها اشاره نمود.</p> <p>برای مطالعه این بیماری در این پژوهش از گربه به عنوان مدل حیوانی برای القا و مطالعه‌ی فاز حاد بیماری استفاده شد. بدین منظور چندین گربه از نقاط مختلف شهر تبریز جمع‌آوری و پس از معاینه اولیه و عدم وجود ضایعات، ۱۳ گربه واکسیناسیون شده و پس از دریافت قرص ضد انگل، وارد قفس شدند. پس از ۱۰ روز دوره وفق‌پذیری، این گربه‌ها به ۳ گروه (۳ گربه به عنوان شاهد، ۵ گربه به عنوان بیمار و ۵ گربه به عنوان درمان) تقسیم شدند. برای ۴ روز گربه‌ها در معرض ۱۹۰ نخ سیگار در چمبر تعبیه شده بودند. روز پنجم</p>	

ابتدا گربه‌ها بی‌هوش شده، نمونه‌خونی گرفته می‌شد و سپس حیوان راحت می‌شد (*exsanguinations*). پس از آن مایع شستشوی برونشی-آلوئولی (*BALF*) و مقاطع بافتی اخذ می‌شد. در بررسی خون شناسی، حجم متراکم سلول‌های خونی به روش میکروهماتوکریت، سطح پروتئین تام پلازما به روش بیوره و فیبرینوژن پلازما به روش ترسیب و هموگلوبین خون به روش سیانوهموگلوبین اندازه‌گیری شد. تعداد سلول‌های قرمز خون، سلول‌های سفید خون و تعداد تفریقی سلول‌های سفید خون با لام نئوبار شمارش شد. در بررسی بیوشیمیایی آزمایشات روی سرم، پلازما، *BALF* و عصاره بافتی نای و ریه انجام شد. اندازه‌گیری پروتئین تام به روش لوری، لیپیدپراکسیداسیون به روش *MDA* و قدرت آنتی‌اکسیدانی به روش احیای آهن (*FRAP*) صورت پذیرفت. در بررسی مقاطع بافتی نسبت سلول‌های موکوسی به سروزی غدد زیر مخاطی، شاخص *Reid* و وضعیت آسیب شناختی مقاطع ریه و نای مورد ارزیابی قرار گرفتند.

نتایج نشان داد که در گروه بیمار نسبت به گروه شاهد تغییرات بافتی، بیوشیمیایی و خون شناسی، همگی حکایت از القای فاز حاد و بروز التهاب داشت. از طرفی با بررسی نتایج مربوط به گروه درمان، تأثیرات ضد التهابی داروی تیوتروپیوم مشخص و بارز بود. با بررسی نتایج حاصله می‌توان نتیجه گرفت که پاسخ‌های التهابی بدن تا چند روز اول می‌تواند جلوی سموم ناشی از دود سیگار را بگیرد اما با پیشرفت بیماری، این پاسخ خود باعث آسیب‌زایی به بافت‌ها و مزمن شدن بیماری شده، کاهش ظرفیت تنفسی را به دنبال خواهد داشت. داروی تیوتروپیوم با تأثیرات ضد التهابی خود باعث کاهش روند التهاب و به تعویق افتادن تخریب بافتی می‌شود همچنین جلوی تأثیرات مخرب سلول‌های التهابی بالاحص نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها که با آزاد سازی مدیاتورها و آنزیم‌هایی چون الاستاز، بافت زمینه را هضم می‌کنند می‌شود

## فهرست مطالب

۱	مقدمه و کلیات
۲	• بیماری مزمن انسدادی ریه
۲	:تعریف
۳	:طبقه بندی شدت بیماری بر اساس اسپیرومتری
۵	:مدلهای حیوانی بیماری COPD
۵	:عوامل خطر
۷	✓سیگار
۸	✓آلودگی هوا
۹	✓اشتغال
۹	✓نقص در $\alpha$ -1-آنتی تریپسین
۹	✓عفونت ها
۱۰	:پاتولوژی
۱۱	✓مجاری هوایی بزرگ
۱۱	- برونشیت مزمن
۱۵	✓مجاری هوایی کوچک
۱۶	- برونشیت انسدادی
۱۶	✓پارانشیم ریوی
۱۷	- آمفیزم
	:پاتوژنز
	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
۱۸	✓پاسخ های التهابی ایمنی ذاتی و اکتسابی
۱۹	✓سلولهای التهابی
۱۹	✓میانجی های التهابی
۲۱	✓عدم تعادل پروتئاز-آنتی پروتئاز
۲۱	✓استرس اکسیداتیو
۲۴	• دستگاه تنفسی
۲۴	:ساختار نای و ریه ها در گربه
۲۶	:پاسخ سیستم ایمنی ریه ها
۲۸	:درمان دارویی بیماری

۲۹	گشادکننده های برونش طولانی اثر
۲۹	کورتیکواستروئیدهای استنشاقی
۲۹	گشاد کننده های برونشی کوتاه اثر
۳۰	- تیوتروپیوم
۳۲	فاکتورهای بیوشیمیایی
۳۲	پروتئین تام سرم
۳۲	پراکسیداسیون لیپیدی
۳۳	قدرت آنتی اکسیدانی
۳۴	• هدف تحقیق

## ۳۵ مواد و روش کار

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.	• مقدمه
۳۷	گروه بیمار
۳۸	گروه درمان
۳۹	گروه شاهد
۳۹	• کالبدگشایی
۴۰	• آزمایش های سلولی
۴۰	اندازه گیری نفوذ سلولهای التهابی در مجاری هوایی
۴۱	آنالیز آماری
۴۱	• آزمایش های بیوشیمیایی
۴۱	سنجش پروتئین تام
۴۲	مواد لازم
۴۲	روش کار
۴۳	سنجش قدرت آنتی اکسیدانی
۴۳	مواد لازم
۴۳	روش کار
۴۴	سنجش پراکسیداسیون لیپیدی
۴۴	مواد لازم
۴۴	روش کار
۴۴	• بررسی آسیب شناسی

- ۴۷ • نتایج آسیب شناسی
- ۴۷     : گروه شاهد
- ۴۹     : گروه بیمار (COPD)
- ۵۳     : گروه درمان
- ۵۷ • نتایج خون شناسی
- ۵۷     : آنالیز سلولی مایع شست و شوی برونشی آلوتولی
- ۶۲ • نتایج بیوشیمیایی
- ۶۲     : آنالیز آماری
- ۶۲     : سنجش پروتئین تام
- ۶۵     : سنجش قدرت آنتی اکسیدانی تام
- ۶۸     : سنجش لیپید پراکسیداسیون

## بحث

۷۰

- ۷۱ • تحلیل نتایج آسیب شناسی
- ۷۳ • تحلیل نتایج بیوشیمی
- ۷۳     : لیپید پراکسیداسیون
- ۷۴     : توتال آنتی اکسیدان
- ۷۵     : پروتئین تام
- ۷۵ • تحلیل نتایج خون شناسی

## نتیجه گیری و پیشنهادات

۷۷

## منابع و مأخذ

۸۰

## فهرست اشکال و جداول مندرج در پایان نامه

- شکل ۱: توزیع مبتلایان غیر سیگاری COPD در کشورهای مختلف..... ۸
- شکل ۲: مقطع نایژه در حالت طبیعی و بیماری..... ۱۵
- شکل ۳: انواع الگوهای آمفیزم..... ۱۷
- شکل ۴: پاسخ ایمنی اکتسابی..... ۱۹
- شکل ۵: کارینا و نایژه های اصلی راست و چپ..... ۲۵
- شکل ۶: نایژه اصلی راست و قسمت های داخلی آن..... ۲۶
- شکل ۷: فرمول تیوتروپیوم..... ۳۱
- شکل ۸: شکل شماتیک اتافک دود دهی..... ۳۷
- شکل ۹: لارینگوسکوپ و لوله گذاری نای..... ۳۸
- شکل ۱۰: نمونه مقطع بافت ریه گروه شاهد..... ۴۸
- شکل ۱۱: نمونه بافت نای گروه شاهد..... ۴۸
- شکل ۱۲: تغییرات بافتی در گروه بیمار..... ۵۲
- شکل ۱۳: تغییرات بافتی در گروه درمانی..... ۵۶
- شکل ۱۴: سطح پروتئین تام خون در همه گروه های مورد آزمایش..... ۵۹
- شکل ۱۵: سطح فیبرینوژن خون در تمام گروه های مورد آزمایش..... ۵۹
- شکل ۱۶: نفوذ کلی سلول های التهابی در مجاری هوایی در تمام گروه های مورد آزمایش..... ۶۰
- شکل ۱۷: تهاجم تفریقی سلول های التهابی در مجاری هوایی تمام گروه های آزمایشی..... ۶۱
- شکل ۱۸: غلظت پروتئین تام بافتی (A) و سرمی سه گروه..... ۶۳
- شکل ۱۹: میانگین پروتئین تام لاواژ سه گروه..... ۶۴
- شکل ۲۰: نمودار مقایسه میانگین قدرت آنتی اکسیدانی (FRAP) سرم بین ۳ گروه..... ۶۷
- شکل ۲۱: میانگین غلظت آنتی اکسیدان عصاره بافتی و لاواژ..... ۶۷
- شکل ۲۲: غلظت لیپید پراکسیداسیون در سرم و لاواژ بین گروه های مختلف..... ۶۸
- شکل ۲۳: غلظت محصولات لیپید پراکسیداسیون در عصاره بافتی..... ۶۹
- شکل ۲۴: نمودار غلظت محصولات لیپید پراکسیداسیون..... ۷۳



جدول ۱ : تقسیم بندی شدت بیماری بر اساس روش اسپرومتری.....	۴
جدول ۲ : جدول عوامل خطر بیماری COPD.....	۶
جدول ۳ : تغییرات ساختاری و سلولی در ریه ها در COPD.....	۱۴
جدول ۴ : مشخصات التهاب ریوی در بیماری COPD.....	۲۰
جدول ۵ : استراتژی های درمانی در مراحل مختلف بیماری.....	۲۸
جدول ۶ : توزیع سلولهای غدد زیر مخاطی در گربه های شاهد.....	۴۷
جدول ۷ : تعداد لایه سلولهای آماسی در اطراف نایژک و رگ ها در گروه بیمار.....	۵۰
جدول ۸ : درصد سلولهای موکوسی و سروزی غدد در گروه بیمار.....	۵۱
جدول ۹ : نسبت سلول موکوسی به سروزی.....	۵۴
جدول ۱۰ : تفاوت معنادار فاکتورهای آسیب شناسی در بین گروه ها.....	۵۵
جدول ۱۱ : حجم بسته ای سلول های خونی (PCV) و سطح هموگلوبین در همه گروه های تحت آزمایش.....	۵۸
جدول ۱۲ : مقایسه گروهی نتایج آنالیز آنتی اکسیدان FRAP.....	۶۶

# فصل یک

مقدمه و کلیات

## • بیماری مزمن انسدادی ریه<sup>۱</sup>

### ∴ تعریف

بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD) یک بیماری پیش‌رونده است که با انسداد جریان هوا و تخریب پارانشیم ریه مشخص شده است. بیماری مزمن انسدادی ریه از عوامل اصلی مرگ و میر در تمام دنیاست. بسیاری از انسان‌ها از این بیماری رنج می‌برند و به صورت ناگهانی به دلیل این بیماری یا مشکلات آن جان می‌سپارند. COPD چهارمین دلیل اصلی مرگ در دنیاست و افزایش شیوع و مرگ بر اثر آن در دهه‌های پیش رو می‌تواند پیش‌بینی شود. COPD اصطلاح رایج برای انسداد جریان هوا همراه با بیماری‌های برونشیت مزمن و آمفیزم است [۱]. همچون بیماری‌های دیگر تنفسی، عامل اصلی COPD استعمال دخانیات است [۲]. تعاریف مختلفی برای COPD وجود دارد. انجمن قفسه صدری آمریکا (ATS)، COPD را به این صورت تعریف می‌نماید: "بیماری ای با شاخص وجود محدودیت جریان هوایی<sup>۲</sup> به دلیل التهاب مزمن نایژه<sup>۳</sup> یا آمفیزم<sup>۴</sup>؛ در حالی که انجمن تنفسی اروپا (ERS)، COPD را به صورت " کاهش جریان حداکثری بازدمی و تخلیه با فشار آهسته شش‌ها که روندی آرام دارد و با درمان‌های پزشکی امروزی غالباً غیرقابل برگشت است " تعریف می‌نماید. تعریف انجمن جهانی بیماری انسدادی مزمن ریه (GOLD) برای این بیماری عبارتست از مرحله‌ای از بیماری که با محدودیت تنفسی مشخص می‌شود اما کاملاً برگشت پذیر نیست. محدودیت مجاری هوایی معمولاً با یک پاسخ التهابی غیرطبیعی ریه‌ها به ذرات یا گازهای مضر همراه است [۲].

---

1- Chronic obstructive pulmonary disease

2 -Airflow limitation

3 -Chronic bronchitis

4 -Emphysema

تعداد مبتلایان به این بیماری ها حدود ۲۱۰ میلیون نفر در جهان است. بیماری هر سال بخصوص در کشورهای درحال توسعه در حال افزایش است و بیش از ۳ میلیون نفر تنها در سال ۲۰۰۵ میلادی به دلیل آن فوت کرده‌اند که معادل ۵ درصد کل موارد مرگ در جهان بوده است. حدود ۹۰ درصد مرگ و میر ناشی از بیماری مزمن انسدادی ریه، در کشورهای با درآمد متوسط یا پایین مانند ایران و همسایگان آن اتفاق می افتد. از کل مبتلایان به این بیماری ۸۰ میلیون نفر حالت های متوسط تا شدید آن را تحمل می کنند که اغلب ساکن همان جوامع با درآمد متوسط و پایین هستند. بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD) در سال ۲۰۰۲ میلادی پنجمین دلیل مرگ و میر بود و در سال ۲۰۳۰ میلادی، به سومین علت مرگ و میر در جهان تبدیل خواهد شد. سازمان جهانی بهداشت پیش بینی می کند که در ۱۰ سال آینده، میزان مرگ و میر در اثر بیماری های مزمن انسدادی ریه ۳۰ درصد افزایش یابد، این در صورتی است که هیچ گونه مداخله ای در پیشگیری و کنترل آن صورت نگیرد [۳].

### **∴ طبقه بندی شدت بیماری بر اساس اسپرومتری<sup>۵</sup>**

به دلیل سهولت مطالعه بیماری، شدت بیماری بر اساس تکنیک اسپرومتری به ۴ دسته طبقه بندی می شود که عبارتند از شدت ملایم، متوسط، شدید و خیلی شدید. برای تشخیص اسپرومتری بسیار مهم است و توصیف مفیدی درباره شدت تغییرات آسیب شناختی را در COPD مهیا می سازد. دو فاکتور مفید برای طبقه بندی بیماری،  $FEV1^6$  و  $FVC^7$  است. فاکتور  $FEV1$  عبارتست از حجم

---

5 - Spirometry : تنفس سنجی

6 - forced expiratory volume in one second

7 - forced vital capacity

هوای بازدم عمیق طی ۱ ثانیه و FVC حجم هوای حیاتی تنفسی است. جدول شماره ۱ این تقسیم بندی را نشان می دهد [4].

جدول ۱: تقسیم بندی شدت بیماری بر اساس روش اسپیرومتری [۴].

مرحله بیماری	تغییرات	علائم
مرحله ملایم	$FEV1/FVC < 0.70$ $FEV1 \geq 80\%$ محاسبه شده است	انسداد ملایم مجاری هوایی؛ گاهی با سرفه مزمن و تولید خلط (بیمار از وضعیت غیر طبیعی ریه خود خبر ندارد)
مرحله متوسط	$FEV1/FVC < 0.70$ $50\% \leq FEV1 < 80\%$ محاسبه شده است	بدتر شدن وضعیت انسداد مجاری هوایی و تنفس کوتاه؛ تولید خلط و سرفه مزمن
مرحله شدید	$FEV1/FVC < 0.70$ $30\% \leq FEV1 < 50\%$ محاسبه شده است	پیشرفت بیشتر انسداد مجاری هوایی و کوتاهتر شدن تنفس؛ خستگی، عدم تحمل ورزش
مرحله بسیار شدید	$FEV1/FVC < 0.70$ $FEV1 < 30\%$ محاسبه شود یا $FEV1 < 50\%$ محاسبه شود و همراه آن نارسایی مزمن تنفسی هم وجود داشته باشد	انسداد بسیار پیشرفته مجاری هوایی

## ∴ مدل‌های حیوانی بیماری COPD

مطابق بررسی منابع موجود از حیواناتی نظیر موش، سگ و خوکچه هندی در مطالعه بر روی COPD استفاده شده است، اما تاکنون گربه برای این بیماری مورد بررسی قرار نگرفته است. در موش با ایجاد COPD از طریق دود سیگار، افزایش حجم عضلات صاف تنفسی و افزایش پاسخ دهی در این حیوان روی داده و نیز رهایی سیتوکین‌هایی نظیر اینترلوکین ۸، TNF-a، LTB4 افزایش یافته است [۵]. در بررسی COPD در سگ اثر انقباض برونشی همراه با هجوم سلولهای التهابی به خصوص نوتروفیل و سلول‌های اپیتلیال به مایع لاواژ ریه نشان داده شده است [۶]. در بررسی دیگر در خوکچه هندی مشخص گردیده که عصب دهی عضلات صاف تنفسی در خوکچه هندی بسیار به انسان شبیه است. در خوکچه‌های با COPD القائی نشان داده شده است که اعصاب کولینرژیک پاراسمپاتیک، انقباضاتی در عضلات صاف تنفسی از طریق عملکرد استیل کولین بر روی گیرنده‌های موسکارینی و خصوصاً گیرنده‌های پس سیناپسی (M3) ایجاد می‌کند. همچنین اثر گشادکنندگی برونش‌ها از طریق انتاگونیست‌های گیرنده M3 مشخص گردیده است. در این حیوان برای درمان، تاثیر داروهایی همچون آتروپین، ایپراتروپیوم، متوکترامین، تیوتروپین نیز بررسی شده است [۷].

## ∴ عوامل خطر<sup>۸</sup>

کلا دو نوع عامل خطر برای COPD وجود دارد: فاکتورهای مرتبط با میزبان (نظیر وراثت) و فاکتور قرارگیری در معرض محرک‌های سمی (محیط). مهمترین اختلال ژنتیکی مطالعه شده که منجر به COPD می‌شود، نقص  $\alpha$ -۱-آنتی تریپسین است. این ماده یک مهارگر سرین پروتئاز خون است.

---

8 - Risk factor

در بین عوامل محیطی شاخص ترین علت در بین تمامی عوامل خطر COPD (اعم از وابسته به میزبان یا وابسته به محیط)، استنشاق دود سیگار است (جدول شماره ۲) [۸]. در ادامه چند عامل مهم تر را بررسی خواهیم کرد.

جدول ۲: جدول عوامل خطر بیماری COPD [۸].

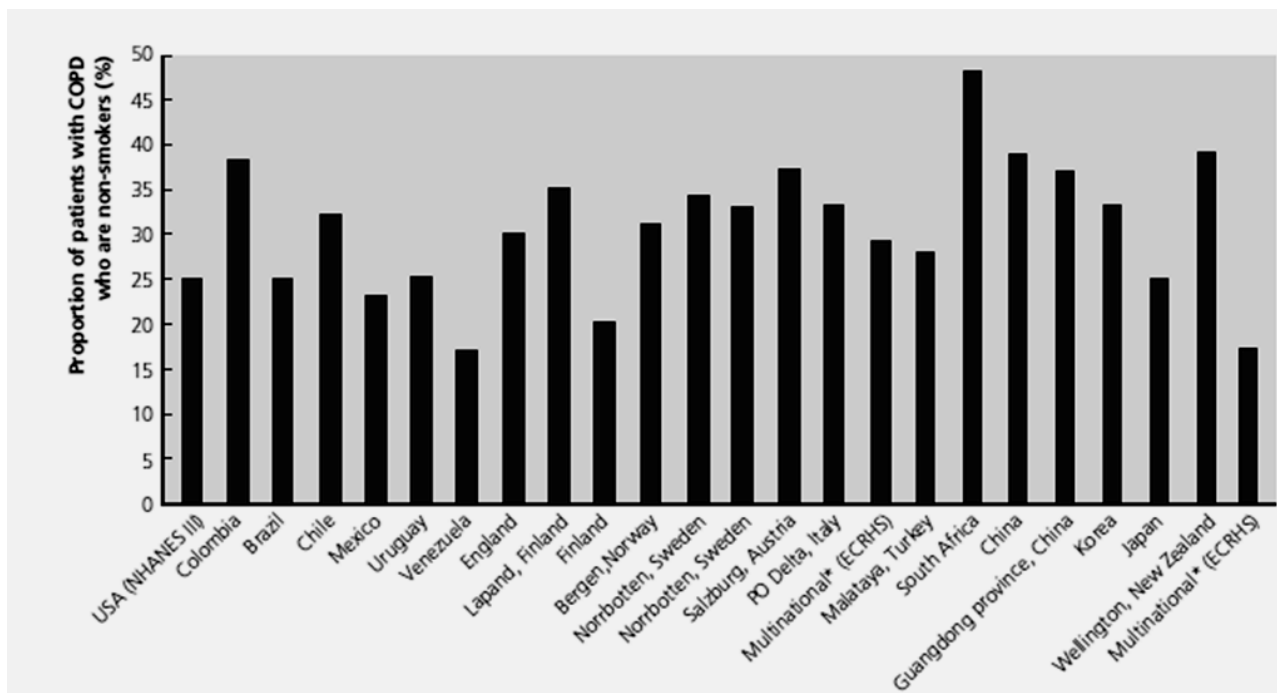
عوامل خطر در بیماری COPD
عوامل مرتبط با میزبان
جهش ژنی (مثلا نقص $\alpha$ -۱-آنتی تریپسین)
افزایش پاسخ دهی مجاری هوایی
کاهش رشد ریوی
عوامل محیطی
دود تنباکو (بخصوص دود سیگار)
گرد و غبار و دودهای شیمیایی در محل کار
آلودگی هوا در داخل و خارج از منزل
عفونتها
وضعیت اجتماعی-اقتصادی

ذرات استنشاقی (دود، آلودگی، گرد و خاک و ...)، وراثت، بیماریها (مادر زادی یا اکتسابی)، وضع اجتماعی-اقتصادی (وزن حین تولد، تغذیه و ...) بیمار و عواملی چون جنسیت بیمار، سن و عفونت همزمان مجموعاً عوامل خطر COPD محسوب می شوند [۴].

## ✓ سیگار

در کشورهای پیشرفته، استعمال سیگار به وضوح مهمترین عامل خطر منفرد در پیشرفت COPD است. استعمال سیگار همچنین با احتمال بالای تشخیص COPD و مرگ همراه است. استعمال کنندگان پپ و سیگار برگ به طور معنا داری، ابتلا و مرگ بالاتری نسبت به غیرسیگاری ها دارند اما نسبت به استعمال کنندگان سیگار، ابتلا و مرگ کمتری دارند [۱]. در حیوانات، مسئله استعمال سیگار به صورت استعمال غیر مستقیم<sup>۹</sup> یا غیرفعال مطرح است بدین صورت که حیوان دست آموز در کنار صاحب سیگاری خود، از دود حاصله استنشاق و عملاً در درازمدت به بیماری COPD مبتلا می شود. اطلاعات حاصل از شیوع بیماری ناشی از سایر دخانیات (مثل پپ و سیگار برگ) را نیز می توان در مورد حیوانات تعمیم داد. در بین حیواناتی که تاکنون به عنوان مدل‌های تجربی COPD استفاده شده اند، خوکچه هندی نسبت به رت حساس تر است [۹]. القای COPD در سگ به صورت تجربی هم مورد مطالعه قرار گرفته است و علایم ذکر شده در این حیوان نیز بررسی شده است [۶]. نمودار شماره ۱ نشان می دهد که درصد افراد غیر سیگاری مبتلا به COPD در دنیا کمتر از ۰.۵٪ مبتلایان در همان کشور است.





نمودار ۱: توزیع مبتلایان غیر سیگاری COPD در کشورهای مختلف

\*کشورهای چند ملیتی شامل فرانسه، سوئد، استرالیا، بلژیک، دانمارک، آلمان، ایسلند، ایرلند،

ایتالیا، هلند، نیوزیلند، نروژ، اسپانیا، سوئیس، آمریکا و بریتانیا

## ✓ آلودگی هوا

علاوه بر سیگار، عوامل دیگری هم در رخداد بیماری COPD دخیل هستند (جدول شماره ۲). نشان داده شده است که آلودگی هوای شهری ممکن است عملکرد ریه را تحت تاثیر قرار دهد و متعاقباً عامل خطری برای COPD باشد. مطالعات مقطعی نشان داده اند که سطوح بالای آلودگی هوای جوی با سرفه، تولید خلط، تنگی نفس و کاهش عمل تهویه همراه است. در سراسر دنیا، حدود ۳ بیلیون نفر در معرض آلودگی هوای خانگی ناشی از مصرف سوختهای زیستی (چوب، زغال، محصولات گیاهی، فضولات حیوانی) برای پخت و پز و گرما هستند: دود منتشر شده حاوی آلاینده هایی چون مونوکسید کربن، دی اکسید نیتروژن، دی اکسید گوگرد، فرمالدهید و ریز مواد می باشد. تخمین زده شده که قرار گیری در معرض دود مواد زیستی، جزو ۵۰٪ موارد تشخیص داده شده

COPD در کشورهای توسعه یافته است که در زنان و کودکان که به میزان زیادی حین آسپیزی در مناطق با تهویه کم در معرض دود قرار دارند، مشکلات بیشتری ایجاد می کند. دود حاصل از مواد زیستی، دو تا سه برابر خطر ابتلا به COPD را افزایش می دهد [۱].

## ✓ اشتغال

برخی محیطهای کاری با حضور طولانی مدت گرد و غبار، گازها و بخارهای آزار دهنده می توانند مستقل از دود سیگار، باعث COPD شوند. اگرچه به نظر می رسد سیگار تاثیر این عوامل شغلی را افزایش می دهد. ۱۹/۲٪ کل بیماران COPD، به دلیل کار مبتلا شده اند و از این میان، ۳۰ درصد آن ها غیر سیگاری بوده اند [۱].

## ✓ نقص در $\alpha$ -1-آنتی تریپسین

در مورد انسداد مجاری هوایی، عامل خطر ژنتیکی که بیشترین مطالعه روی آن صورت گرفته، نقص در  $\alpha$ -1-آنتی تریپسین است. اگرچه این مورد نادر است و تنها در ۱-۲٪ مبتلایان به COPD دیده می شود.  $\alpha$ -1-آنتی تریپسین یک گلیکوپروتئین است که مسئول اکثریت فعالیتهای ضد پروتئازی در بدن است. بدن معمولا تعادل پایداری بین پروتئازها و ضد پروتئازها برقرار می کند. نقص شدید در  $\alpha$ -1-آنتی تریپسین با رشد شتابنده و نابالغ COPD در سیگاری ها و غیر سیگاریها همراه است، اگرچه میزان نقصان تنها در سیگاری ها با شتاب فزاینده ای توام است.

## ✓ عفونت ها

این عامل در بین مطالعات انجام شده به صورت تجربی کمتر مطرح است اما گاهی در برخی مطالعات از انگلهایی چون آسکاریس به منظور بررسی بیماریهای درگیر کننده تنفس که وابسته به

آلرژن هستند (مثلا آسم) استفاده می کند [۱۰]. در موارد درگیری با HIV، نشان داده شده که شروع آمفیزم در بیماران COPD سرعت بالاتری دارد [۳].

## ∴ پاتولوژی

روند التهابی بیماری باعث ایجاد آسیب با سرفه مزمن و تولید خلط، انسداد مجاری هوایی پیرامونی و تخریب آمفیزماتوز سطح ریه می شود که تحت عنوان بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) تعریف می شود [۱۱]. مهم ترین تغییرات پاتولوژیک و پاتوفیزیولوژیک مشاهده شده در COPD، التهاب مجاری هوایی پیرامونی و تنگ شدن پیش رونده مجاری هوایی است. تنگی مجاری هوایی ناشی از فقدان تحرک ارتجاعی پارانشیم و افزایش مقاومت مجاری هوایی است. در ریه های آمفیزماتوز، تخریب پارانشیم و از دست رفتن یکپارچگی آلوئولی دیده می شود که منجر به کاهش تحرک و کلاپس مجاری هوایی کوچک می شود. مهاجرت سلول های التهابی به مجاری هوایی کوچک همراه با فیبروز و تکثیر سلول های عضله صاف منجر به کاهش قطر و افزایش مقاومت می شود. هنوز به روشنی، علت اضافه شدن افزایش ترشح موکوس به تنگی مجاری هوایی مشخص نشده است. افزایش تولید موکوس در مجاری هوایی مرکزی در بیماران مبتلا به برونشیت مزمن عادی است. شواهد در حال افزایشی وجود دارد که نشان می دهد که مجاری هوایی بزرگتر هم در روند التهابی COPD دخیل هستند. علی رغم مشابهت در تغییر عملکرد ریه، علایم بالینی و نشانه های COPD به صورت فرم های آسیب شناختی متفاوتی نمایان می شوند. برونشیت مزمن، آمفیزم و برونشیت/انسدادی، سه شکل ریخت شناسی COPD هستند. اگرچه، اینها می توانند در فرم های ترکیبی، در یک فرد وجود داشته باشند [۱۲]. از طرفی بسته به محل وقوع، COPD می تواند مجاری هوایی بزرگ، مجاری هوایی کوچک ( $\geq 2$  میلی متر قطر) و فضای آلوئولی را درگیر سازد. تغییرات

در مجاری هوایی بزرگ باعث ایجاد سرفه و تولید خلط می شود درحالیکه تغییرات در مجاری هوایی کوچک و آلوئول ها مسئول تغییرات فیزیولوژیک هستند. آسیب شناسی آمفیزم و مجاری کوچک هوایی هر دو در اغلب مبتلایان وجود دارد و میزان سهم آنها در انسداد از فردی به فرد دیگر تغییر می یابد [۱۳].

## ✓ مجاری هوایی بزرگ

اغلب، دود سیگار منجر به بزرگ شدن غدد موکوسی و تکثیر سلول های جامی می شود. این تغییرات همزمان با سرفه و تولید خلط است که به صورت برونشیت مزمن عنوان می شود، اما این ناهنجاری ها به تنگی مجاری هوایی مرتبط نیست. سلول های جامی نه تنها از نظر تعداد افزایش می یابند بلکه وسعت آنها در درختچه نایژه ای افزایش می یابد. نایژه نیز دچار متاپلازی سنگفرشی می شود که نه تنها زمینه ساز ایجاد سرطان است، بلکه پاکسازی موکوسی-مژکی را نیز مختل می کند. اگرچه نه به اندازه آسم، اما بیماران دچار هیپرتروفی عضله صاف و افزایش واکنش نایژه ای هستند که منجر به تنگی مجاری هوایی می شود. هجوم نوتروفیل ها با خلط چرکی عفونتهای دستگاه تنفسی فوقانی همراه است که بیماران مبتلا به COPD را درگیر می کند. مستقل از فعالیت پروتئولیتیک نوتروفیل ها، الاستاز هم از نوتروفیل آزاد می شود [۱۴].

## - برونشیت مزمن

برونشیت مزمن از لحاظ بالینی به حالتی گفته می شود که طی آن سرفه خلط دار به مدت حداقل ۳ ماه طول بکشد و ۲ سال مداوم ادامه یابد و نتوان این عارضه را به دیگر مشکلات تنفسی یا قلبی تعمیم داد [۱۵]. برونشیت مزمن ناشی از افزایش ترشح موکوس است که همیشه منجر به انسداد مجاری هوایی نمی شود. در پاتولوژی، برونشیت مزمن همچنین به معنای تغییرات میکروسکوپی و