



الجمهورية العربية السورية  
جامعة دمشق  
كلية الصيدلة  
قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة

استقصاء دور البروتين د الفاعل بالسطح المصلي كواصم حيوي في  
الداء الرئوي المسد المزمن

**Investigation of The Role of Serum Surfactant Protein D  
as a Biomarker of Chronic Obstructive Pulmonary  
Disease (COPD)**

أطروحة قدمت إلى جامعة دمشق لنيل درجة الماجستير في الكيمياء الحيوية  
السريية

إعداد: آلاء زين العابدين

مشاركة الأستاذ الدكتور

يسر محمد

إشراف الأستاذ الدكتور

سحر الفاهوم

١٤٣٧ هـ - ٢٠١٦ م

استغرق هذا البحث مدة زمنية من ٣٠ /٦/ ٢٠١٤ ولغاية ١٥/١٢/٢٠١٥  
تم إنجاز البحث في كلية الصيدلة – جامعة دمشق.  
جمعت العينات في مستشفى المواساة والأسد الجامعي – جامعة دمشق.  
أجريت المقاييسات في كلية الصيدلة – جامعة دمشق.

تم مناقشة الرسالة بتاريخ ٦/٣/٢٠١٦  
أمام أعضاء لجنة الحكم:

برئاسة أ.د. خليل القوتلي

الفاحص الأول أ.د. سحر الفاهوم

الفاحص الثاني م.د. المتعصم بالله زيتون

## لمحة موجزة عن حياة الباحث Curriculum Vitae

الاسم: آلاء محمد غزوان زين العابدين

مكان وتاريخ الولادة: حمص ١٩٨٩

العنوان: حمص – المحطة

البريد الإلكتروني: [alaa.zien@live.com](mailto:alaa.zien@live.com)

### المراحل الدراسية:

٢٠٠٠ شهادة التعليم الابتدائي، ٢٠٠٣ شهادة التعليم الإعدادي، ٢٠٠٦ شهادة التعليم الثانوي، ٢٠١١ الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلانية بمرتبة امتياز، ٢٠١١ وحتى الآن طالبة في الدراسات العليا قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة في كلية الصيدلة – جامعة دمشق.

## تصريح

آلاء محمد غزوان زين العابدين

حمص ١٩٨٩

استقصاء دور البروتين د الفاعل بالسطح المصلي كواصم حيوي في الداء الرئوي  
المسد المزمن

لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه بالكامل من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي داخل أو خارج القطر.

أثناء القيام بالبحث قام كل من:

الأستاذة الدكتورة سحر الفاهوم (الأستاذ المشرف - كلية الصيدلة - جامعة دمشق)  
والأستاذة الدكتورة يسر محمد (الأستاذ المشارك - كلية الطب البشري - جامعة تشرين)  
بمساعدتي في القيام بإنجاز هذا البحث.

لم يتم قبض أي مبلغ مادي أو مكافأة عينية سواء بشكل مباشر أو غير مباشر مقابل القيام بعمل يمس جوهر هذه الأطروحة أو نتائجها.

أتعهد بأنني لم أقل إلا الحقيقة و لم أخف شيئاً تحت طائلة المعاقبة والمحاسبة القانونية وعليه أوقع

/ /

آلاء محمد غزوان زين العابدين

## الإهداء

الحمد لله رب العالمين الذي وفقني لإتمام عملي هذا....

إلى من علمني الصبر والعطاء، إلى الحب والتفاني، إلى من أحمل اسمه بكل فخر، أمد الله في عمرك...

أبي الغالي.. غزوان

إلى من كان دعاؤها سر نجاحي وحنانها نوراً لدربي، إلى بسملة الحياة وسر الوجود، إلى ملاكي...

أمي الحبيبة.. نوال

إلى مصدر قوتي وإلهامي، إلى نبع الحب والنقاء، إلى من أظهرن لي ما هو أجمل من الحياة، أخوتي جمعنا الله قريباً...

فلك دالية نور

إلى من أرى التفاؤل بعينيها والسعادة بضحكتها، إلى الوجه المفعم بالبراءة....

أختي جنى

إلى ضحكات عائلتي وملائكتها، أحلى ما في الوجود، حماكم الله...

عبد الحكيم زين سلمى جودي ألمى لونا عبيدة

إلى القلب الطيب، إلى من عرفت معها معنى الحياة بحلاوتها ومرها، إلى كل الحب صديقة روعي...

الغالية أريج

إلى أخوتي اللاتي احتضنني بكل الحب والحنان، إلى من عشت معهن أجمل اللحظات وأصعبها، ستبقين في قلبي دوماً...

لميس سالي حياة

إلى من أخذنا بيدي ورسمتا الأمل في كل خطوة، الغاليتين ...

نور شمس الدين سارة الزعبي

إلى أصدقائي الذين تسكن صورهم وأصواتهم أجمل اللحظات والأيام التي عشتها، إلى الأخ الذي أتمنى ...

رهف زين حياة لارا كنده ألين فكتوريا باسل عمار

إلى حاضري ومستقبلي، إلى الروح التي سكنت روعي، جمعني الله بك...

هاني

## كلمة شكر

ومن حق النعمة الذكر، وأقل جزاء للمعروف الشكر...

خالص شكري وامتناني إلى كل من بذل جهداً لإتمام هذا البحث...

صاحبة الفضل الأول الأستاذة الدكتورة سحر الفاهوم التي غرست في قلبي معنى التميز والإبداع، سنبقين القدوة والمثل الذي يحتذى به على دروب النجاح...

لك مني عميق الشكر والمحبة وكل الاحترام

الشكر النابع من القلب إلى الأستاذة الدكتورة يسر محمد لتفضلها بالمشاركة في الإشراف على هذا البحث، والتي دعمتني ووجهتني في كل خطوة من خطواته...

لك مني كل الشكر والامتنان والاحترام

الشكر الجزيل للأستاذ الدكتور خليل القوتلي لتفضله بتحكيم هذا البحث وإغنائه بملاحظاته القيمة...

وإلى الأستاذ الدكتور المعتصم بالله زيتون لتفضله بتحكيم هذا البحث وإغنائه بملاحظاته القيمة، شكراً جزيلاً..

أتوجه بالشكر الجزيل إلى أسرة كلية الصيدلة بكادريها التعليمي والإداري ممثلةً بالسيد العميد الأستاذ الدكتور عبد الحكيم نتوف ونائبه للشؤون العلمية والإدارية الأستاذ الدكتور مصطفى العموري والأستاذة الدكتورة جمانة الصالح.

كما أتوجه بالشكر والامتنان إلى جميع أساتذتي في قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة، وإلى رئاسة القسم ممثلةً بالأستاذ الدكتور مروان البحري لإتاحة الفرصة لي للقيام بهذا البحث.

الشكر الجزيل والامتنان إلى كافة الأطباء في الشعبة الصدرية في مستشفى الأسد الجامعي والمواساة.

وأخيراً إلى ذلك الصرح العلمي الشامخ...

جامعة دمشق....

## قائمة المحتويات :List of contents

المقدمة النظرية .....	١٣
١- تعريف الداء الرئوي المسد المزمن.....	١٤
٢- عبء الداء الرئوي المسد المزمن.....	١٤
٣- العوامل المؤثرة على تطور وترقي الداء الرئوي المسد المزمن.....	١٥
١-٣. العمر والجنس.....	١٥
٢-٣. نمو وتطور الرئتين.....	١٥
٣-٣. التعرض للجسيمات.....	١٦
١-٣-٣. التدخين.....	١٦
٢-٣-٣. تلوث الهواء الداخلي.....	١٦
٣-٣-٣. التعرض المهني.....	١٦
٤-٣-٣. تلوث الهواء الخارجي.....	١٧
٤-٣. الحالة الاقتصادية الاجتماعية.....	١٧
٥-٣. الربو / فرط التفاعلية القصبية.....	١٧
٦-٣. العدوى.....	١٨
٨-٣. عوامل جينية.....	١٨
٤- التغيرات البنيوية في الداء الرئوي المسد المزمن – المرضيات –	
الإمراض - الفيزيولوجيا المرضية.....	١٨
١-٤. بنية السبيل الهوائي الطبيعي.....	١٨
٢-٤. التغيرات البنيوية في الداء الرئوي المسد المزمن.....	٢٠
٣-٤. المرضيات.....	٢١

- ٢١-٤-٤. الأمراض..... ٢١
- ٢١-٤-٤. ١. الاستجابات الالتهابية المناعية الطبيعية والمكتسبة..... ٢١
- ٢٣-٤-٤. ٢. الشدة التأكسدية..... ٢٣
- ٢٤-٤-٤. ٣. فقد توازن البروتياز – مضاد البروتياز..... ٢٤
- ٢٤-٤-٥. ٥. الفيزيولوجيا المرضية..... ٢٤
- ٢٤-٥-٤. ١. فرط إفراز المخاط وخلل وظيفة الأهداب..... ٢٤
- ٢٥-٥-٤. ٢. تحدد المجرى الهوائي وفرط الانتفاخ/حبس الهواء..... ٢٥
- ٢٦-٥-٤. ٣. شدوذات التبادل الغازي..... ٢٦
- ٢٦-٥-٤. ٤. فرط ضغط الدم الرئوي..... ٢٦
- ٢٦-٥-٥. ٥. التأثيرات المجموعية..... ٢٦
- ٢٧-٥-٥. ٥. تشخيص الداء الرئوي المسد المزمن..... ٢٧
- ٢٧-٥-١. ١. الأعراض السريرية..... ٢٧
- ٢٨-٥-١. ١. ١. الزلة التنفسية..... ٢٨
- ٢٨-٥-١. ٢. ١. السعال..... ٢٨
- ٢٨-٥-١. ٣. ١. إنتاج القشع..... ٢٨
- ٢٩-٥-١. ٤. ١. الأزيز وضيق الصدر..... ٢٩
- ٢٩-٥-٢. ٢. التاريخ الطبي..... ٢٩
- ٢٩-٥-٣. ٣. قياس التنفس..... ٢٩
- ٣١-٦-٥. ٥. ٦. سورات الداء الرئوي المسد المزمن..... ٣١
- ٣١-٦-١. ١. تعريف سورات الداء الرئوي المسد المزمن..... ٣١
- ٣١-٦-٢. ٢. المرضيات والأمراض والفيزيولوجيا المرضية للسورات..... ٣١



- ٣-٦. أسباب سورات الداء الرئوي المسد المزمن..... ٣٢
- ٤-٦. تشخيص سورات الداء الرئوي المسد المزمن..... ٣٣
- ٧- تقييم الداء الرئوي المسد المزمن..... ٣٤
- ٧-١. تقييم الأعراض..... ٣٤
- ٧-٢. تقييم قياس التنفس..... ٣٤
- ٧-٣. تقييم خطورة السورات..... ٣٥
- ٧-٤. تقييم الداء الرئوي المسد المزمن المشترك..... ٣٥
- ٧-٦. الاستقصاءات الإضافية..... ٣٧
- ٨- التدابير العلاجية للداء الرئوي المسد المزمن..... ٣٧
- ٨-١. التدابير العلاجية للداء الرئوي المسد المزمن خلال الهدأة..... ٣٧
- ٨-٢. التدابير العلاجية لسورات الداء الرئوي المسد المزمن..... ٣٨
- ٩- البروتين "د" الفاعل بالسطح Surfactant protein D..... ٣٩
- ٩-١. النظام الفاعل بالسطح الرئوي وأهمية البروتين "د" الفاعل بالسطح..... ٣٩
- ٩-٢. بنية البروتين "د" الفاعل بالسطح..... ٤٢
- ٩-٣. التنظيم الجيني للبروتين "د" الفاعل بالسطح..... ٤٣
- ٩-٤. السبيل الخلوي لإفراز البروتين "د" الفاعل بالسطح وتدرجه..... ٤٥
- ٩-٥. الدور الحيوي للبروتين "د" الفاعل بالسطح..... ٤٥
- ٩-٦. آلية ارتباط البروتين "د" الفاعل بالسطح مع لجائنه..... ٤٧
- ٩-٦-١. الارتباط الخلوي لـ SP-D بالاعتماد على ميدان الليكتين CRD..... ٤٨
- ٩-٦-٢. الارتباط الخلوي لـ SP-D بشكل مستقل عن ميدان الليكتين  
CRD(مستقبلات البروتين د الفاعل بالسطح)..... ٤٩

٤٩	٧-٩. تأثيرات البروتين "د" الفاعل بالسطح مع المكروبات.....
٥١	٨-٩. علاقة البروتين "د" الفاعل بالسطح مع الداء الرئوي المزمن.....
٥٣	<b>الدراسة العملية</b> .....
٥٤	١- هدف البحث Aim of the study.....
٥٥	٢- المواد والطرق Materials and methods.....
٥٥	١-٢. تصميم الدراسة.....
٥٥	٢-٢. الاعتيان.....
٥٥	١-٢-٢. المجموعات المدروسة.....
٥٧	٢-٢-٢. معايير الاستبعاد من الدراسة.....
٥٧	٣-٢. طريقة إنجاز الدراسة.....
٥٨	٤-٢. الدراسة الإحصائية.....
٥٩	٣- النتائج Results.....
	١-٣. دراسة مستويات SP-D المصلية لدى مجموعتي مرضى الداء
٦٠	الرئوي المسد المزمن والشاهد.....
	٢-٣. دراسة مستويات SP-D المصلية لدى كل من الشاهد ومرضى
٦٠	الداء الرئوي المسد المزمن خلال هدأة المرض والسورات.....
	٣-٣. دراسة مستويات SP-D المصلية لدى مجموعتي مرضى السورات
٦٢	والهدأة بعد توزيع مرضى الهدأة تبعاً لتصنيف الوخامة حسب GOLD.....
	٤-٣. تعيين القيم المثالية لتركيز SP-D المصلي لتشخيص الداء
٦٥	الرئوي المسد المزمن.....

٥-٣ . تعيين القيم المثالية لتركيز SP-D المصلي للتنبؤ بسورات	
٦٦.....الداء الرئوي المسد المزمن	
٦-٣ . نموذج التحوف الخطي المتعدد Multiple Linear Regression	
٦٧.....Modelling	
٧-٣ . دراسة مستويات SP-D المصلية لدى مرضى الداء الرئوي المسد	
٦٧.....المزمن تبعاً لتصنيف الوخامة حسب GOLD	
٨-٣ . دراسة مستويات SP-D المصلية لدى مرضى الداء الرئوي المسد	
٧٠.....المزمن تبعاً للتقييم المشترك لهم	
٩-٣ . علاقة تراكيز SP-D المصلية مع التدخين	٧٣.....
١٠-٣ . دراسة مستويات الألبومين المصلية لدى مجموعتي مرضى الداء	
٧٥.....الرئوي المسد المزمن والشاهد	
١١-٣ . دراسة مستويات الألبومين المصلية لدى كل من الشاهد ومرضى	
٧٦.....الداء الرئوي المسد المزمن خلال هدأة المرض والسورات	
١٢-٣ . دراسة مستويات الألبومين المصلية لدى مرضى الداء الرئوي	
٧٨.....المسد المزمن تبعاً لتصنيف الوخامة حسب GOLD	
١٣-٣ . دراسة علاقات الارتباط بين تراكيز SP-D المصلية والمنتثبات	
٨٠.....الأخرى لدى أفراد الدراسة	
١-١٣-٣ . دراسة علاقة الارتباط بين تراكيز SP-D المصلية وقياس	
٨٠.....التنفس لدى أفراد الدراسة	

٣-١٣-٢. دراسة علاقة ارتباط تراكيز SP-D المصلية مع كل من النسبة المئوية لإشباع الأكسجين في الدم – الألبومين - تواتر السورات خلال السنة السابقة لأخذ العينة - عدد سنوات الإصابة بـ COPD.....	٨٢
٣-١٤. دراسة علاقات الارتباط بين تراكيز الألبومين المصلية والمنتثبات الأخرى لدى أفراد الدراسة.....	٨٣
٤- المناقشة Discussion.....	٨٧
٥- الاستنتاجات Conclusions.....	٩٧
٦- المقترحات والتوصيات Suggestions and Recommendations.....	٩٨
الملخص Summary.....	٩٩
المراجع References.....	١٠١
الملحق Appendix.....	١١٤

## قائمة الجداول Lists of tables

### جداول القسم النظري:

- الجدول ١: أسباب تحدد المجرى الهوائي في الداء الرئوي المسد المزمن..... ٢١
- الجدول ٢: التغيرات المرضية الموجودة في COPD..... ٢٢
- الجدول ٣: المؤشرات المفتاحية للنظر في تشخيص COPD..... ٢٧
- الجدول ٤: أسباب سورات الداء الرئوي المسد المزمن..... ٣٣
- الجدول ٥: استبيان مجلس البحوث الطبية البريطانية المعدل لتقييم وخامة عسر التنفس.. ٣٤
- الجدول ٦: تصنيف وخامة تحدد المجرى الهوائي في COPD (بالاعتماد على FEV1 بعد الموسع القصبي) لدى المرضى ذوي النسبة FEV1/FVC > ٠,٧..... ٣٥
- الجدول ٧: المكونات العلاجية لتدبير السورات في المستشفيات..... ٣٩
- الجدول ٨: الأدوار الوظيفية المحتملة للبروتين د الفاعل بالسطح المقترحة من الدراسات المنشورة في الزجاج وداخل الجسم الحي..... ٤٧

### جداول القسم العملي:

- الجدول ٩: البيانات الأساسية للأفراد المشاركين بالبحث..... ٥٩
- الجدول ١٠: مقارنة تراكيز SP-D المصلية بين كل مجموعتين من مجموعات الدراسة الثلاث (الشاهد – مرضى الهدأة – مرضى السورات) ودلالاتها الإحصائية..... ٦٢
- الجدول ١١: مقارنة تراكيز SP-D المصلية بين مرضى السورات ومرضى الهدأة تبعاً لتصنيف الوخامة GOLD ودلالاتها الإحصائية..... ٦٤
- الجدول ١٢: مقارنة تراكيز SP-D المصلية بين كل مجموعتين من مجموعات المرضى تبعاً لتصنيف وخامة المرض GOLD ودلالاتها الإحصائية..... ٦٩
- الجدول ١٣: مقارنة تراكيز SP-D المصلية بين كل مجموعتين من مجموعات المرضى تبعاً للتقييم المشترك للداء الرئوي المسد المزمن ودلالاتها الإحصائية..... ٧٢

- الجدول ١٤ : المتوسطات الحسابية والانحرافات المعيارية لتركيز البروتين د الفاعل بالسطح SP-D المصلي لدى مجموعة الشاهد (غير مدخنين، مدخنين) ومرضى الداء الرئوي المسد المزمن (غير مدخنين، مدخنين سابقين، مدخنين حاليين).....٧٣
- الجدول ١٥ : مقارنة تراكيز الألبومين المصلية بين كل مجموعتين من مجموعات الدراسة الثلاث (الشاهد – مرضى الهدأة – مرضى السورات) ودلالاتها الإحصائية.....٧٧
- الجدول ١٦ : مقارنة تراكيز الألبومين المصلية بين كل مجموعتين من مجموعات المرضى تبعاً لتصنيف وخامة المرض GOLD ودلالاتها الإحصائية.....٧٩
- الجدول ١٧ : مقارنة مستويات الألبومين المصلية لدى مرضى الداء الرئوي المسد في دراستنا ودراسات عالمية أخرى.....٩٢

## قائمة الأشكال List of figures

### أشكال القسم النظري:

- الشكل ١: بنية الجهاز التنفسي.....٢٠
- الشكل ٢: الآليات المحتملة المؤدية لتحدد المجرى الهوائي عبر الشذوذات البنيوية في السبل الهوائية الموصلة الصغيرة والأسناخ.....٢٥
- الشكل ٣: منحني لقياس التنفس لمريض مصاب بداء انسدادى.....٣٠
- الشكل ٤: تقييم الداء الرئوي المسد المزمن المشترك.....٣٦
- الشكل ٥: مخطط علاجي للداء الرئوي المسد المزمن.....٣٨
- الشكل ٦: آليات الدفاع الطبيعية الرئوية وإنتاج SP-D من كل من الخلايا الرئوية النمط II وخلايا كلارا.....٤١
- الشكل ٧: بنية البروتين د الفاعل بالسطح.....٤٣
- الشكل ٨: التنظيم الجيني والانتساخ والترجمة لـ SP-A و SP-D.....٤٤
- الشكل ٩: الدور المناعي للبروتينات السطحية SP-A و SP-D.....٤٦

### أشكال القسم العملي:

- الشكل ١٠: مقارنة مستويات SP-D المصلية بين مجموعتي مرضى الداء الرئوي المسد المزمن والشاهد ( $p < 0,001$ ).....٦٠
- الشكل ١١: مقارنة مستويات SP-D المصلية بين كل من مجموعة الشاهد ومرضى الداء الرئوي المسد المزمن خلال الهدأة والسورات الحادة ( $p < 0,001$ ).....٦١
- الشكل ١٢: مقارنة تراكيز SP-D المصلية بين مرضى السورات الحادة ومرضى الهدأة تبعاً لتصنيف الوخامة GOLD ( $p < 0,001$ ).....٦٣
- الشكل ١٣: منحني ROC الشامل لكامل أفراد الدراسة من أجل قيم SP-D لتشخيص الداء الرئوي المسد المزمن ( $AUC = 0.985$ ).....٦٥
- الشكل ١٤: منحني ROC لمجموعتي المرضى فقط من أجل قيم SP-D المصلية للتنبؤ بالسورات عند أفضل قيم للنوعية والحساسية ( $AUC = 0.883$ ) ( cutoff value = ).....٦٦
- الشكل ١٥: مقارنة مستويات SP-D المصلية لدى الشاهد ومرضى COPD تبعاً لتصنيف وخامة المرض GOLD ( $p < 0,001$ ).....٦٨

- الشكل ١٦: مقارنة مستويات SP-D المصلية لدى الشاهد ومرضى COPD في طور الهدأة تبعاً لتصنيف وخامة المرض GOLD ( $p < 0,001$ ) ..... ٧٠
- الشكل ١٧: مقارنة مستويات SP-D المصلية لدى الشاهد ومرضى COPD تبعاً للتقييم المشترك للداء الرئوي المسد المزمن ( $p < 0,001$ ) ..... ٧١
- الشكل ١٨: مقارنة تراكيز SP-D المصلية بين الشاهد ومرضى الداء الرئوي المسد المزمن تبعاً لحالة التدخين ( $p < 0,01$ ) ..... ٧٤
- الشكل ١٩: علاقة ارتباط تراكيز SP-D المصلية مع منسب التدخين لدى المدخنين فقط ( $r = 0,459$ ;  $p > 0,01$ ) ..... ٧٥
- الشكل ٢٠: مقارنة مستويات الألبومين المصلية بين مجموعتي مرضى الداء الرئوي المسد المزمن والشاهد ( $p < 0,001$ ) ..... ٧٦
- الشكل ٢١: مقارنة مستويات الألبومين المصلية بين كل من مجموعة الشاهد ومرضى الداء الرئوي المسد المزمن خلال الهدأة والسورات الحادة ( $p < 0,001$ ) ..... ٧٧
- الشكل ٢٢: مقارنة مستويات الألبومين المصلية لدى الشاهد ومرضى COPD تبعاً لتصنيف وخامة المرض GOLD ( $p < 0,001$ ) ..... ٧٨
- الشكل ٢٣: علاقة ارتباط تركيز SP-D المصلي مع FEV1%pred ( $r = -0,919$ ;  $p > 0,001$ ) ..... ٨٠
- الشكل ٢٤: علاقة ارتباط تركيز SP-D المصلي مع FVC%pred ( $r = -0,916$ ;  $p > 0,001$ ) ..... ٨١
- الشكل ٢٥: علاقة ارتباط تركيز SP-D المصلي مع FEV1/FVC ( $r = -0,655$ ;  $p > 0,001$ ) ..... ٨١
- الشكل ٢٦: علاقة ارتباط تركيز SP-D المصلي مع درجة إشباع الأوكسجين في الدم O2% لدى أفراد الدراسة ( $r = -0,805$ ;  $p > 0,001$ ) ..... ٨٢
- الشكل ٢٧: علاقة ارتباط تركيز SP-D المصلي مع تركيز الألبومين المصلي لدى أفراد الدراسة ( $r = -0,795$ ;  $p > 0,001$ ) ..... ٨٣
- الشكل ٢٨: علاقة ارتباط تركيز الألبومين المصلي مع FEV1%pred ( $r = -0,865$ ;  $p > 0,001$ ) ..... ٨٤
- الشكل ٢٩: علاقة ارتباط تركيز الألبومين المصلي مع FVC%pred ( $r = -0,787$ ;  $p > 0,001$ ) ..... ٨٥
- الشكل ٣٠: علاقة ارتباط تركيز الألبومين المصلي مع FEV1/FVC ( $r = -0,679$ ;  $p > 0,001$ ) ..... ٨٥



## :List of abbreviations قائمة الاختصارات

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease....	GOLD
Chronic Obstructive Pulmonary Disease.....	COPD
Disability-Adjusted Life Years.....	DALYs
World Health Organisation.....	WHO
Dipalmitoyl phosphatidyl choline.....	DPPC
Surfactant Protein D.....	SP-D
Surfactant Protein A.....	SP-A
Surfactant Protein B.....	SP-B
Surfactant Protein C.....	SP-C
Reactive Oxygen Species.....	ROS
Nuclear factor-erythroid 2-related factor.....	Nrf2
Ventilation/Perfusion.....	V <sub>A</sub> /Q
Forced Expiratory Volume in one second.....	FEV1
Forced Expiratory volume in one second %predicted .....	FEV1%pred.
.....	FEV1%pred.
Forced Vital Capacity.....	FVC
Forced Vital Capacity %predicted.....	FVC%pred.
Inspiratory Capacity.....	IC
COPD Assessment Test.....	CAT
modified British Medical Research Council.....	mMRC

Body mass index, Obstruction, Dyspnea and Exercise....	BODE
Bronchoalveolar Lavage Fluid.....	BALF
Phosphatidyl Inositol.....	PI
Single Nucleotide Polymorphism.....	SNP
lipopolysaccharide .....	LPS
C-reactive protein.....	CRP
Regulated upon Activation, Expressed by Normal T cells and Secreted protein.....	RANTES
Interleukin.....	IL
Eosinophil cationic protein.....	ECP
Heat Shock Protein.....	HSP
Receiver Operating Characteristics.....	ROC
Body Mass Index.....	BMI
Tumor Necrosis Factor-alpha.....	TNF- $\alpha$

# المقدمة النظرية

## ١- تعريف الداء الرئوي المسد المزمن Chronic Obstructive pulmonary Disease :[COPD] Disease

يعرف الداء الرئوي المسد المزمن تبعاً إلى المنظمة الصدرية الأمريكية والتنفسية الأوروبية بأنه حالة مرضية قابلة للعلاج والوقاية تتسم بتحدد المجرى الهوائي الذي لا يكون عكوساً بشكل كامل، يكون تحدد المجرى الهوائي عادةً متزقياً ويطرافق مع استجابة التهابية رئوية شاذة تجاه الجزيئات أو الغازات الضارة، حيث ينشأ بشكل أساسي عن تدخين السجائر، ورغم أنه يؤثر على الرئتين إلا أن هذا الداء يتسبب في حدوث عواقب مجموعة هامة [١].

بينما يعرف حسب المبادرة العالمية Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 'GOLD' كداء شائع قابل للعلاج والوقاية، يتسم بتحدد مستديم للمجرى الهوائي الذي يكون عادةً متزقياً ويطرافق باستجابة التهابية مزمنة معززة في السبل الهوائية والرئتين تجاه الغازات أو الجزيئات الضارة، تساهم السورات والمرضات المشتركة في الوخامة الإجمالية لدى الأفراد المصابين [٢].

ينجم التحدد المزمن للمجرى الهوائي في COPD عن كلٍ من اعتلال السبل الهوائية الصغيرة (التهاب القصيبات المسد chronic obstructive bronchiolitis) والتخرب المتني (النفخ emphysema) الذي يتمثل بضخامة الفراغات الهوائية. يتسبب الالتهاب المزمن بتبدلات بنيوية وتضييق السبل الهوائية الصغيرة، ويؤدي تخرب متن الرئة الناتج عن العمليات الالتهابية إلى فقدان الاتصالات السنخية للطرق الهوائية الصغيرة وتقليل الارتداد المرن للرئة، مما يعيق بقاء السبل الهوائية مفتوحة خلال الزفير [٢-٣].

## ٢- عبء الداء الرئوي المسد المزمن Burden of COPD

يعد COPD أحد أهم الأسباب للمراضة والوفيات عالمياً [٤-٥]. كما أنه يخلق تكاليف رعاية صحية مرتفعة ويفرض عبئاً هاماً من حيث العجز واعتلال نوعية الحياة [٥]، ويتوقع ازدياده عالمياً على عكس العديد من الأسباب المؤدية للوفيات والعجز، ينتج ذلك عن وبائية معاصرة التبغ وتغير البنية العمرية للسكان خاصةً في البلدان النامية [٥].

يمكن أن يقيم عبء COPD بعدة طرق متضمنةً مايلي: معدل الوفيات – المراضة – الانتشار - سنوات العمر المصححة باحتساب مدد العجز disability-adjusted life years (DALYs) – الكلفة الاقتصادية – نوعية الحياة [٤].

قدر تبعاً لإحصائيات منظمة الصحة العالمية WHO عام ٢٠٠٥ بأن ٦٥ مليون شخص يعاني من الداء الرئوي المسد المزمن المتوسط حتى الشديد، وأكثر من ثلاث ملايين توفوا بسببه أي بنسبة تصل إلى ٥% من الوفيات عالمياً [٦]

يقدر انتشار COPD بشكلٍ عام بحوالي ١% ضمن كافة الأعمار، بينما ترتفع النسبة بشكلٍ حاد لتصل إلى أكثر من ١٠% لدى الفئات العمرية الأكبر من ٤٠ عاماً ويرتفع الانتشار إلى حد كبير مع ازدياد العمر. كانت التوقعات العالمية خلال ٣٠ عاماً بين ١٩٩٠-٢٠٢٠ لازدياد COPD مفاجئة، حيث يتوقع أن ينزاح COPD من المسبب السادس إلى المسبب الثالث للوفيات الأكثر شيوعاً عالمياً، بينما يرتفع من الرابع إلى الثالث من حيث المراضة في نفس هذه الفترة [٤].

يشكل التدخين حوالي ٨٠-٩٠% من خطورة COPD في البلدان المتطورة، إلا أن سلوك التدخين لوحدة غير كافٍ لشرح الاختلاف الجغرافي في معدل انتشار الأعراض، تقترح الدراسات أن معدل انتشار الأعراض يزداد مع ارتفاع مستويات تلوث الهواء مشيرةً إلى أن تلوث الهواء الداخلي والخارجي قد يفسر الاختلاف الجغرافي، حيث أظهرت دراسات عديدة ارتباطاً بين انتشار COPD لدى الإناث مع استخدام الوقود البيولوجي [٧-٨-٩].

### ٣- العوامل المؤثرة على تطور وترقي الداء الرئوي الانسدادي المزمن:

#### ٣-١. العمر والجنس:

يزداد كلاً من انتشار COPD والمراضة ومعدل الوفيات مع العمر، حيث تبدأ الوظيفة الرئوية بالانخفاض خلال العقد الثالث والرابع من الحياة [١٠]. كان COPD سابقاً أكثر شيوعاً لدى الرجال، لكن تشير البيانات الحديثة إلى أن المرض يصيب الرجال والنساء بنسبة متساوية تقريباً، حيث ازداد استخدام التبغ بين النساء في الدول عالية الدخل، كما أن النساء تتعرض بشكل أكبر لتلوث الهواء الداخلي في الدول منخفضة الدخل [٦-١١].

#### ٣-٢. نمو وتطور الرئتين:

يرتبط نمو الرئتين بالعمليات التي تحدث أثناء الحمل والولادة والتعرض للعوامل المختلفة خلال الطفولة والبلوغ [٢]. تشير الدراسات إلى أن الوظيفة الرئوية لدى البالغين والاستعداد لـ COPD تحدد جزئياً بوقت مبكر في الحياة [١٢-١٣]، حيث يترافق كلاً من انخفاض الوزن عند الولادة والربو الأمومي والأبوي والربو خلال الطفولة والعداوى التنفسية

الوخيمة قبل عمر ٥ سنوات أو التعرض لدخان السجائر والوقود البيولوجي مع انخفاض مستويات الوظيفة الرئوية لدى البالغين وخطورة الإصابة بـ COPD [١٢-١٣-١٤].

### ٣-٣. التعرض للجسيمات:

#### ٣-٣-١ التدخين:

يشكل تدخين السجائر عامل الخطورة الأهم عالمياً في تطور COPD ويكاد يكون العامل الوحيد في البلدان المتطورة، تشير الدراسات بشكل مستمر إلى ترافق الاستجابة مع الجرعة، يتطور انسداد المجرى الهوائي لدى 50% تقريباً من مدخني السجائر ويتطور لدى 10-20% منهم COPD ملحوظ سريرياً [١]. يصاب المدخنون بنسبة أكبر بالأعراض التنفسية ولديهم معدل سنوي أكبر بانخفاض الوظيفة الرئوية ومعدل أعلى للوفيات من غير المدخنين [٢]. يشكل التعرض لدخان التبغ المحيط سبباً هاماً للإصابة بـ COPD [٧]، كما يساهم التعرض السلبي له أيضاً في الأعراض التنفسية و COPD نتيجةً لزيادة الحمل الكلي للرئتين من الجزيئات والغازات المستنشقة [٢].

تقدر منظمة الصحة العالمية أن ٧٣% من وفيات COPD في البلدان عالية الدخل ترتبط بالتدخين، بينما تبلغ ٤٠% في البلدان متوسطة ومنخفضة الدخل [١٠].

#### ٣-٣-٢ تلوث الهواء الداخلي Indoor air pollution:

يعتمد حوالي ٥٠% من الناس معظمهم في البلدان النامية على الفحم والكتلة البيولوجية كالحطب والروث من أجل الحصول على الطاقة المنزلية [١٤]، حيث يتضمن الدخان المنبعث عن احتراقها العديد من الملوثات كـ CO و NO2 و SO2 والفورمالدهيد والجسيمات [١]. نتيجةً لذلك تتعرض النساء والأطفال الصغار إلى مستويات عالية من تلوث الهواء الداخلي الذي يزيد من مخاطر الإصابة بالداء الرئوي المسد المزمن [١٤].

#### ٣-٣-٣ التعرض المهني Occupational Exposure:

يساهم التعرض المهني كتعدين الفحم واللحام والتعرض للمذيبات والعمل في المصانع في تغيرات انتشار COPD. تعرف الأبخرة والغبار والدخان كمسببات لـ COPD بنسبة تصل حتى ١٥% من انتشاره الإجمالي [١١] بينما تزداد النسبة في غير المدخنين حتى

30% تقريباً [٢-١]. يمكن أن تظهر التأثيرات التنفسية نتيجةً للتعرض المهني لدى عامة السكان ضمن المناطق الصناعية [١١].

### ٣-٤-٤ تلوث الهواء الخارجي:

يؤثر تلوث الهواء في المدن على تطور الوظيفة الرئوية وبالتالي يعتبر عامل خطورة للإصابة بـ COPD، تترافق المستويات الأعلى من تلوث الهواء المحيط مع السعال وإنتاج القشع وعسر التنفس وانخفاض وظيفة التهوية، حيث يؤدي التعرض لتلوث الهواء إلى اعتلال وظيفة التهوية عند البالغين ونقص نمو الرئتين عند الأطفال [١].

### ٣-٤-٤ الحالة الاقتصادية الاجتماعية:

يعد COPD سبباً هاماً للوفيات والمرض عالمياً إلا أنه يبلغ ذروته في البلدان متوسطة ومنخفضة الدخل [٨-١٥]، حيث ترتبط زيادة خطورة الإصابة بالمرض عكسياً مع الحالة الاقتصادية الاجتماعية [٢]، قد يعتبر الفقر كمقياس بديل للعوامل التي تزيد خطورة COPD كالحالة التغذوية الفقيرة والازدحام والتعرض للملوثات بما فيها التعرض المهني وضعف الرعاية الصحية والعدوى التنفسية المبكرة [١٠].

### ٣-٥-٣ الربو / فرط التفاعلية القصبية bronchial hyperreactivity:

تشير الدراسات إلى أن زيادة التفاعلية القصبية التي تشكل سمة مميزة للربو قد تؤدي لتطور COPD، لكن يبقى هذا الموضوع مثيراً للجدل، حيث أظهرت الدراسات تراكباً كبيراً قد يصل إلى ٣٠% من الناس الذين يملكون تشخيصاً سريرياً للداء الرئوي المسد المزمن والربو، كما أن مرضى الربو المدخنين قد يعانون خسارة أسرع في الوظيفة الرئوية من المدخنين غير المصابين بالربو [١٠]. إضافةً إلى ذلك وجد أن مرضى الربو البالغين لديهم خطورة أكبر باثنا عشر مرة لاكتساب COPD مع الزمن بعد ضبط التدخين [٢].

يزداد لدى مرضى الربو أعداد كل من اليوزينيّات والخلايا التائية CD4 والبالعات في النسيج السنخية، كما يزداد تحطم الإيلاستين والتعبير عن البروتيازات، وقد وجد أن IL13 المتورط في أمراض الربو قد يحث إعادة تشكيل الأسناخ لدى مرضى الربو، إضافةً لذلك تترافق سوررات الربو المتكررة والوخيمة مع انخفاض الوظيفة الرئوية بدرجة مشابهة للمدخنين في COPD، قد يشير هذا إلى أن تخرب السبل الهوائية القاصية قد يكون نتيجةً

الأذية الرئوية المستمرة في الربو والتي تؤثر على الوظيفة الرئوية وقد تؤدي إلى انسداد دائم في المجرى الهوائي وتساهم في ظاهرة التراكم بين الربو و COPD [١٦].

### ٦-٣. العدوى Infections:

تترافق القصة المرضية لعدوى الجهاز التنفسي السفلي الشديدة خلال الطفولة مع اعتلال الوظيفة الرئوية للبالغين [١٢]، قد يذهب التعرض للعدوى خلال الحياة المبكرة المصاب لتوسع القصبات أو لحدوث تغيرات في استجابة السبيل الهوائي، كما ترتبط معظم سوررات COPD بالعدوى الفيروسية أو الجرثومية [١٠].

### ٧-٣. عوامل جينية:

يشكل عوز ألفا-١-أنتي تريپسين الوخيم عامل خطورة جيني هام لـ COPD لدى غير المدخنين، لكن بيدي المدخنين الذين يعانون من هذا العوز خطورة أكبر بشكل ملحوظ للإصابة بالداء وتطور نفاخ شامل للقصبات مع انخفاض البقيا [١٠]، وهي حالة نادرة مسؤولة عن 1-2% فقط من مرضى COPD. يجب تحديد عوز ألفا 1-أنتي تريپسين في مرضى COPD الوخيم دون ٤٠ سنة حيث يتسبب بأكثر من 50% من هذه الحالات [١].

### ٤- التغيرات البنيوية في الداء الرئوي المسد المزمن - المرضيات - الأمراض - الفيزيولوجيا المرضية

#### ٤-١. بنية السبيل الهوائي الطبيعي:

تصل الرئتين لبنيتها المكتملة عبر عملية تطور معقدة حيث تكون بعيدة عن الاكتمال عند الولادة ويستمر نموها خلال الطفولة وربما حتى خلال المراهقة [١٧]. يتم الحصول على بنية السبيل الهوائي في الرئتين مكتملتها النمو خلال سلسلة من الانقسامات المتتالية، حيث يتفرع أحد فروع السبيل الهوائي عند كل نقطة انقسام أو تولد إلى اثنين أو أكثر من السبل الهوائية الأصغر، هناك حوالي ٢٣-٢٧ نقطة تولد للسبيل الهوائي لدى الإنسان [١٧].

تضم الانقسامات بدءاً من الرغامى القصبات الرئيسية والقصبات الفصية lobar bronchi وقصبات القطع segmental bronchi وهكذا وصولاً إلى القصبيات الأصغر في محيط الرئة التي تفتح في الفراغات السنخية (القصبيات التنفسية والأنفاق السنخية). يقل قطر السبل الهوائية مع كل تولد جديد تدريجياً من الرغامى باتجاه المحيط، تتضخم المساحة

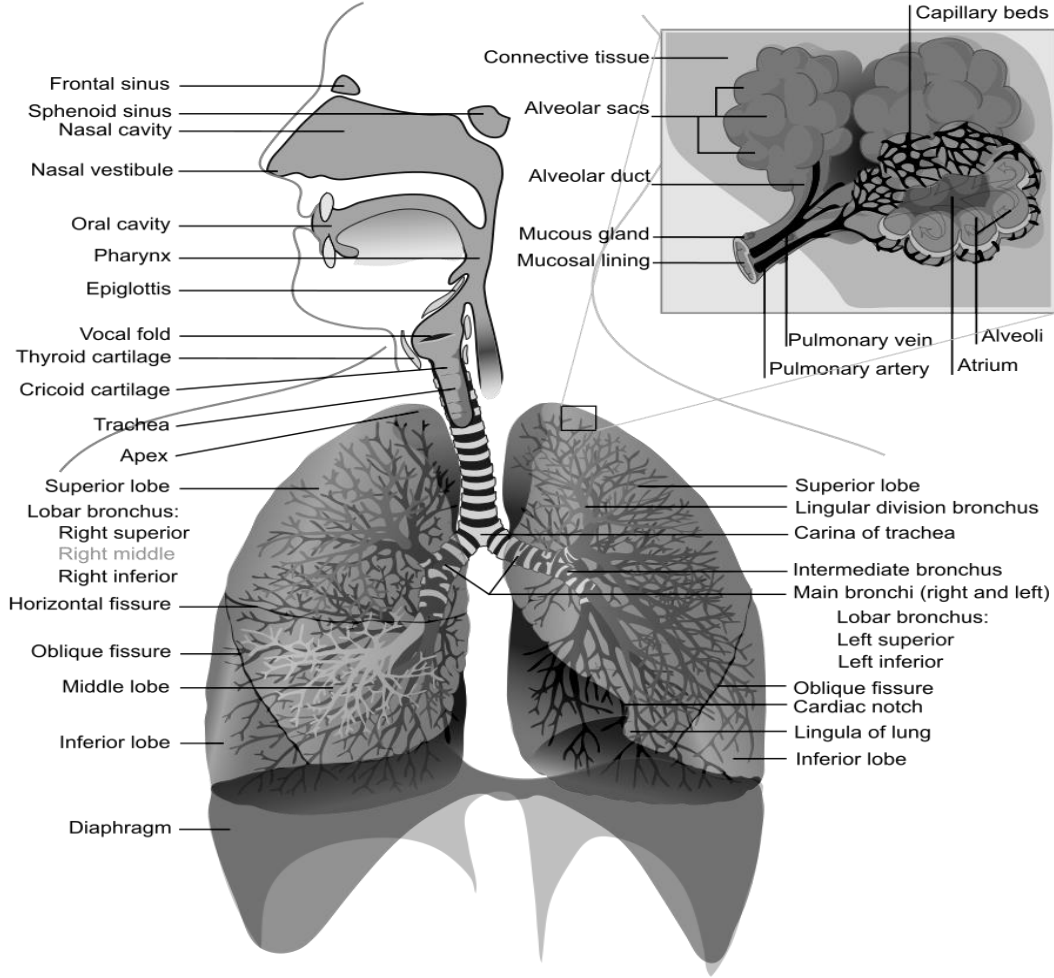


المقطعية المستعرضة بشكل مطرد مع الزيادة الهائلة في عدد السبل الهوائية خلال المستويات المتتالية المتفرعة من النظام القصبي، يلاحظ هذا التضخم خصوصاً في المناطق القاصية حيث تتفرع السبل الهوائية عملياً دون نقص في قطر السبل المتولدة حديثاً [١٧].

إن الوظيفة الأساسية للشجرة القصبية هو تحريك الهواء داخل وخارج الرئتين والسماح للهواء بالوصول إلى السطوح السنخية حيث يتم التبادل الغازي، يجب أن يتوزع الهواء المستنشق بالتساوي على السريير الشعري السنخي مع مقاومة ضئيلة لتدفقه. لا يمكن أن ينتشر الهواء خلال المنطقة الموصلة للرئتين التي تتضمن الرغامى والقصبات والقصيبات غير السنخية نتيجة سماكة جدرانها، يتم التبادل الغازي بين الهواء المستنشق المؤكسج والغاز المنحل في الشعيرات الرئوية ويبدأ في مستوى القصبات التنفسية حيث تكون الجدران أرق ويستمر ضمن الأنفاق والأكياس السنخية [١٧]. تبطن الأسناخ بطبقة رقيقة سائلة مكونة من النظام الفاعل بالسطح **surfactant system** الذي يفرز من الخلايا الظهارية الرئوية، تشكل الشحوم الفوسفورية ٩٠% من النظام الفاعل بالسطح وتلعب دوراً أساسياً في خفض التوتر السطحي على السطح البيني هواء/سائل للرئة، تتألف معظم هذه الشحوم من الفوسفاتيديل كولين حيث يميزها مركب DPPC ( dipalmitoyl phosphatidyl choline ) عن باقي الأغشية البلازمية والذي يكون هاماً من أجل خفض التوتر السطحي، تعتبر المحافظة على التوتر السطحي هامة جداً من أجل انتشار O<sub>2</sub> و CO<sub>2</sub> بين الهواء المستنشق والدوران، وتشكل البروتينات الفاعلة بالسطح **Surfactant proteins (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D)** ١٠% المتبقية من النظام الفاعل بالسطح، يكون كلاً من SP-B و SP-C صغيري الحجم كارهين للماء جداً حيث يندمجان ضمن الشحوم الفوسفورية ويلعبان دوراً هاماً في قدرة هذا النظام على خفض التوتر السطحي، بينما يكون كلاً من SP-A و SP-D كبيرين الحجم محبين للماء ويلعبان دوراً أساسياً في مناعة المضيف وتنظيم الالتهاب، ويساهم SP-A أيضاً في تنظيم بنية ووظيفة الشحوم الفاعلة بالسطح [١٨-١٩]. يبين الشكل (١) بنية الجهاز التنفسي.

تعتمد مقاومة السبيل الهوائي على عدد السبل الهوائية وطولها ويكون المحدد الأهم للمنطقة المقطعية المستعرضة ضمن الشجرة القصبية الرغامية، تحدد المنطقة المقطعية المستعرضة لأي سبيل هوائي عبر التوازن بين القوى المتعاكسة: القوى التي تؤدي إلى تضيق لمعة السبيل الهوائي (القوى المتولدة بشكل أساسي من العضلات الملساء للسبيل الهوائي) والقوى

التي تؤدي إلى توسعها (التأثير غير المباشر للضغط الجنبى ضمن السبل الهوائية الموصلة داخل الرئوية أو التأثير المباشر لمتن الرئة المتصل بالقصيبات الانتهائية) [١٧].



الشكل ١: بنية الجهاز التنفسي [٢٠].

#### ٢-٤. التغيرات البنيوية في الداء الرئوي المسد المزمن:

تحدث التغيرات البنيوية في كل من السبل الهوائية الصغيرة والكبيرة و متن الرئة التي ترتبط بالتظاهرات السريرية وتغيرات الوظيفة الرئوية والأعراض وتحدد المجرى الهوائي وشذوذات التبادل الغازي وفرط الضغط الرئوي والقلب الرئوي [٢١]. قد تشارك العديد من الخصائص الإمرضية في تحدد المجرى الهوائي موضحة في الجدول ١.

الجدول ١: أسباب تحدد المجرى الهوائي في الداء الرئوي المسد المزمن [٢].

الأسباب غير العكوسة	الأسباب العكوسة
التليف وتضييق السبل الهوائية	تراكم الخلايا الالتهابية والمخاط والنضحات البلازمية في القصبات
فقدان الارتداد المرن بسبب التخرب السنخي	فرط الانتفاخ الديناميكي خلال الجهد
السبل الهوائية الصغيرة	تخرب الدعم السنخي الذي يحافظ على سالكية تقلص العضلات الملساء في السبل الهوائية المحيطية والمركزية

#### ٣-٤. المرضيات Pathology:

تتواجد التغيرات المرضية المميزة للداء الرئوي المسد المزمن في السبل الهوائية ومتن الرئة والجملة الوعائية، وتتضمن هذه التغيرات الالتهاب المزمن مع ازدياد أعداد أنماط خلايا التهابية نوعية في أجزاء مختلفة من الرئة بالإضافة للتغيرات البنيوية الناتجة عن الإصابات المتكررة والإصلاح [٢٢-٢٣]، يبين الجدول ٢ التغيرات المرضية المرافقة للداء الرئوي المسد المزمن.

#### ٤-٤. الأمراض Pathogenesis:

##### ٤-٤-١. الاستجابات الالتهابية المناعية الطبيعية والمكتسبة:

لا يشكل الالتهاب كياناً مستقلاً في COPD بل يرتبط مع الشدة التأكسدية وفقد توازن البروتياز-مضاد البروتياز، يعاني مرضى COPD من حالة التهابية مجموعية شاملة مرتفعة والتي تنعكس بارتفاع الواصمات الحيوية الالتهابية كالسيتوكينات والكيموكينات CXC والانترلوكينات التي تزداد بشكل أكبر خلال السورات. كما يبدي القشع والسائل القصيبي السنخي ازدياداً في الواصمات الحيوية الالتهابية كالسيتوكينات والبروتيازات [٢٤-٢٥]. لا تشكل هذه الواصمات الالتهابية واصمات نوعية لـ COPD حيث قد ترتفع في أي حالة التهابية [٢٦] لذلك يتم البحث عن واصمٍ نوعي للداء الرئوي المسد المزمن ويعد البروتين د الفاعل بالسطح "SP-D" surfactant protein D واصماً نوعياً مرشحاً له.

الجدول ٢ التغيرات المرضية الموجودة في COPD [٢٣].

السبل الهوائية الدانية (قطرها أكبر من ٢ مم)	السبل الهوائية المحيطة (قطرها أصغر من ٢مم)	متن الرئة (القصبيات الجملة الوعائية الرئوية)	الجملة الوعائية
ضخامة الغدة القصبية تحت المخاطية وحؤول الخلايا الكأسية	التهاب القصبيات في مرحلة مبكرة	تخرب جدار الأسناخ نتيجة فقدان الخلايا الظهارية والبطانية	ثخن بطانة الشرايين واختلال وظيفتها
حؤول حرشفي لظهارة السبل الهوائي، خلل وظيفي بالأهداب، زيادة العضلات الملساء والنسيج الضام.	امتداد مرضي للخلايا الكأسية وحؤول حرشفي في السبل الهوائية المحيطة	نشوء النفاخ (توسع وتخرب القصبيات - فقاعات بقطر أكبر من ١سم)	زيادة العضلات الملساء الوعائية و تخرب سرير الشعيرات
تليف حول القصبات وتضييق السبل الهوائي	فرط الضغط الرئوي والقلب الرئوي		

قد تلعب الاستجابة الالتهابية دوراً في التليف الذي يميز السبل الهوائية الصغيرة في مرضى الداء المتوسط والوخيم [٢٤]. يتضمن جهاز المناعة الطبيعية التصفية المخاطية الهدبية الذي يعمل بالتآزر مع نظام الوحيدات/البالعات وكلاهما يعتلان في COPD [٢٣-٢٧]، إضافةً إلى ذلك تؤمن المواصل المحكمة التي تصل الخلايا الظهارية الرئوية حاجزاً فيزيائياً بين النسيج والفراغ الهوائي، يتحطم هذا الحاجز الحامي عند التعرض المزمن لدخان السجائر، كما يؤدي تمزق الظهارة إلى بدء الاستجابة الالتهابية الحادة [٢٧]. يتضمن خط الدفاع الثاني لجهاز المناعة الطبيعية نضح البلازما والخلايا الجائلة في كل من السبل الهوائية الموصلة الصغيرة والكبيرة والأسناخ، وتضبط هذه العملية عبر نسق من السيتوكينات والكيموكينات [٢٣]، حيث تزداد العديد من الوسائط الالتهابية كعوامل الجذب الكيميائي التي تنتج من البالعات والعدلات والخلايا الظهارية التي تجذب الخلايا من الدوران وتضخم الاستجابات ما قبل الالتهابية proinflammatory [٢٣].

تشمل الاستجابة السليقية في COPD زيادة أعداد العدلات المفعلة في الفسح والفراغ الهوائي القاصي التي تحرر السيتوكينات والبروتينات وأنواع الأكسجين التفاعلية ROS

وتساهم في تخرب الأسناخ وتحث الالتهاب والنفخ [٢٣-٢٤]. كما تزداد البالعات في السبل الهوائية و متن الرئة والسائل القصي السخي التي تنتج ROS والوسائط الليبيدية كاليكوترينات والسيتوكينات، وتترافق مع تليف السبل الهوائية الصغيرة والنفخ [٢٣-٢٤]. تسيطر اللمفاويات التائية CD8 بشكل رئيسي في المخاطية القصبية، وتحرر عامل التخر الورمي ومواد حالة تسبب تخرب الجدران السنخية وتحث الاستماتة الظهارية والبطانية [٢٣-٢٤]. تزداد الخلايا التغصنية في السبل الهوائية الصغيرة والجدران السنخية، وقد تؤمن الصلة بين الاستجابات المناعية الطبيعية والمكتسبة [٢٣-٢٤].

تحدث استجابة مناعية مكتسبة أيضاً في الرئتين لمرضى COPD، حيث تزداد اللمفاويات البائية في السبل الهوائية المحيطة وضمن الجريبات اللمفاوية، يعزى وجود هذه الجريبات للحمل المستضدي الكبير المترافق مع استعمار جرثومي أو أخماج متكررة في السبل التنفسي السفلي أو استجابة مناعية ذاتية محتملة [٢٣-٢٤].

#### ٢-٤-٤. الشدة التأكسدية Oxidative Stress:

يزداد عبء الأوكسدة لدى المدخنين نتيجةً لاحتواء دخان السجائر على تراكيز عالية من الجذور الحرة والمؤكسدات، وهي قادرة على توليد أنواع الأوكسجين التفاعلية Reactive Oxygen Species (ROS) كجذور الهيدروكسيد OH• وبيروكسيد الهيدروجين، كما يمكن لعوامل الخطورة الأخرى كالتلوث والعداوى والغبار المهني أن تولد الشدة التأكسدية [٢٨-٢٩]. تتعزز الشدة التأكسدية في COPD عبر تحرر ROS من البالعات والعدلات ضمن الفراغ السنخي، وتزداد الشدة التأكسدية خلال السورات [٢٨-٢٩].

لوحظ وجود تغيرات في الدفاعات المضادة للأوكسدة الداخلية لدى مرضى COPD كانخفاض عامل الانتساخ (Nrf2) nuclear factor-erythroid 2-related factor الذي ينظم استجابة العديد من جينات مضادات الأوكسدة [٢-٢٥]. قد تؤدي الشدة التأكسدية لتعطيل مضادات البروتياز وتحفيز إنتاج المخاط، كما لها القدرة على تضخيم الالتهاب عبر تفعيل العديد من السبل داخل الخلية متضمنةً الكينازات المعززة لتفعيل عوامل الانتساخ التي تؤدي لزيادة التعبير الجيني عن الوسائط ما قبل الالتهابية [٢٣].

هناك عدد من الآليات المتضمنة في إمراضية النفخ التي تشمل فقد توازن البروتياز/مضاد البروتياز والشدة التأكسدية والموت الخلوي المبرمج وشيوخة الخلية [٢٣-٢٥]. حيث يمتلك

مرضى النفاخ تعبيراً أكبر عن واصمات الشيوخة في الخلايا السنخية والخلايا البطانية السنخية [٢٥]. تشكل الاستماتة جزءاً من الفيزيولوجيا المرضية لـ COPD والنفاخ، وتحدث بشكلٍ خاص في الخلايا البنيوية والخلايا السنخية البطانية والظهارية، وتتفاقم عبر فقدان القدرة التكاثرية في الرئتين المصابتين مؤدياً إلى فقدان النسيج الرئوي وتخربه [٢٥].

#### ٤-٤-٣. فقد توازن البروتياز-مضاد البروتياز Protease-antiprotease:

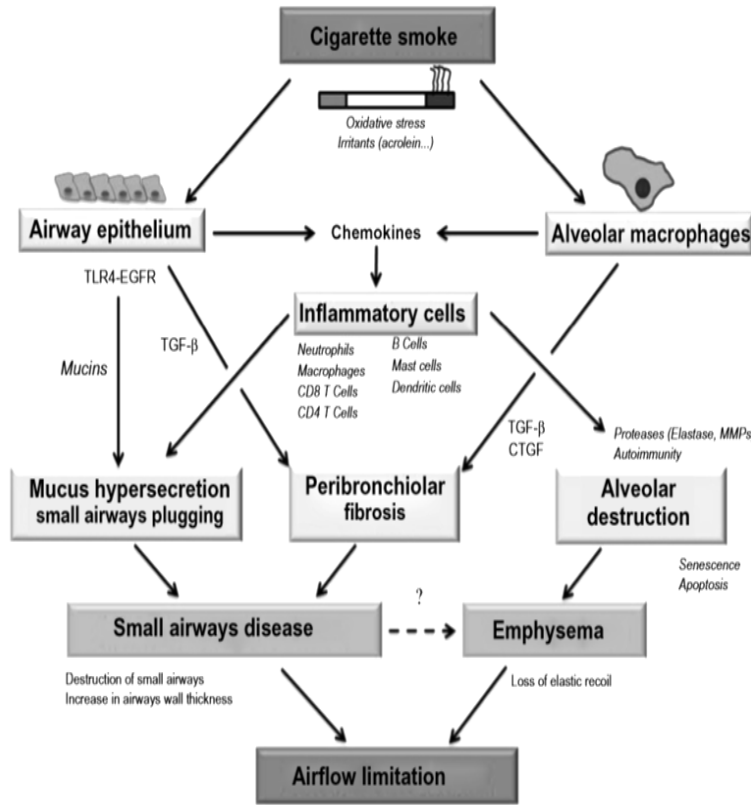
هناك أدلة دامغة لفقد التوازن في رئتي مرضى COPD بين البروتيازات التي تحطم النسيج الضام ومضادات البروتياز التي تحمي ضدها [٢]، ينتج عن تدخين السجائر والالتهاب بحد ذاته الشدة التأكسدية التي تحث عدة خلايا التهابية على تحرير مجموعة من البروتيازات و تؤدي إلى تعطيل عدة مضادات للبروتياز عبر أكسدتها [٢٣].

يمكن أن يسبب التعرض لدخان السجائر أو الوقود البيولوجي إلى تعطيل مضادات البروتياز الداخلية، وتفعيل البالعات السنخية وتعزيز تدفق العدلات إلى الرئتين، حيث تحرر البالعات والعدلات العديد من البروتيازات التي تشطر مكونات المطرق خارج الخلوي وألياف الإيلاستين والكولاجين منتجةً شدة الإيلاستين أو ببتيدات الكولاجين، تلعب هذه الشدة الببتيدية كجاذب كيميائي وتسبب التراكم الدائم للبالعات والمفاويات وتخرب الرئتين [٢٥]. يعتقد أن تحطيم الإيلاستين المتواسط بالبروتيازات يشكل سمةً هامةً للنفاخ الذي يحتمل أن يكون غير عكوس [٢٥-٢]. يظهر الشكل (٢) مخططاً للآليات المحتملة المؤدية لتحدد المجرى الهوائي عبر الشذوذات البنيوية في السبل الهوائية الموصلة الصغيرة والأسناخ.

#### ٤-٥. الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology:

##### ٤-٥-١. فرط إفراز المخاط وخلل وظيفة الأهداب:

ينتج عن فرط إفراز المخاط سعال منتج للبلغم مزمن، يحدث فرط الإفراز المخاطي نتيجةً لزيادة عدد الخلايا الكأسية وتحفيز زيادة حجم الغدد تحت المخاطية القصيبية بوساطة الوسائط الالتهابية [٢٣-٢٣-٣١]. ويحدث الخلل الوظيفي الهدبي نتيجة الحؤول الحرشفي للخلايا الظهارية مما يؤدي لخلل وظيفي في آليات التصفية الهدبية وصعوبة في طرد البلغم [٢٣-٣١]، تشكل هذه التغيرات الشذوذات الأولى التي تتطور في COPD [٣١].



الشكل ٢: الآليات المحتملة المؤدية لتحدد المجرى الهوائي عبر الشذوذات البنيوية في السبل الهوائية الموصلة الصغيرة والأسناخ [٣٠].

#### ٤-٥-٢ تحدد المجرى الهوائي وفرط الانتفاخ/ حبس الهواء:

يشكل تحدد المجرى الهوائي الزفير السمة المميزة للتغير الفيزيولوجي في COPD، يحدث التحدد غير العكوس بدايةً بسبب إعادة التشكيل remodeling والتليف وتضيق السبل الهوائية الصغيرة مما ينتج تحدد دائم للسبل الهوائية الموصلة الصغيرة التي يكون قطرها الداخلي أقل من ٢ مم وزيادة في مقاومتها [٢-٢٣-٣١]. يرتبط مدى الالتهاب والتليف والنضحات اللمعية في السبل الهوائية الصغيرة مع انخفاض FEV1 ( Forced Expiratory volume in one second) المميز لـ COPD [٣٢].

يشارك النفاخ في تحدد المجرى الهوائي الزفير وزيادة مقاومة السبل الهوائية بطرق عدة، حيث يثبط تخرب الاتصالات السنخية قدرة السبل الهوائية الصغيرة للمحافظة على فاعليتها ويترافق التخرب السنخي مع فقدان الارتداد المرن للرئة مما يقلل الضغط داخل السنخي الدافع للزفير [٢-٢٣-٣١]. يصبح التدفق الزفيري محدوداً خلال التنفس مع زيادة وخامة

تحدد المجرى الهوائي مما ينتج عنه فرط الانتفاخ للرئتين، يحدث هذا في البداية فقط خلال الجهد لكنه يتطور لاحقاً خلال الراحة، يقلل فرط الانتفاخ من السعة الشهيقية نتيجةً لانخفاض خواص المرونة للرئتين وانغلاق السبل الهوائية المبكر خصوصاً خلال الجهد، تتسبب هذه العوامل في ازدياد الزلة التنفسية وتحديد السعة الجهدية [٣٣].

#### ٤-٥-٣ شذوذات التبادل الغازي:

يقلل كلاً من انسداد السبل الهوائية المحيطة وتخرب متن الرئة والشذوذات الوعائية الرئوية مع تقدم المرض من قدرة الرئتين على التبادل الغازي مما يؤدي إلى نقص تأكسج الدم إضافةً لفرط ثنائي أكسيد الكربون في المرض المتقدم، يشكل التوزيع غير السوي لنسب التهوية/الإرواء (VA/Q) ventilation/perfusion نتيجةً للتغيرات التشريحية الآلية الأساسية وراء التبادل الغازي غير السوي بغض النظر عن مرحلة المرض [٢٣]، حيث يكون الارتباط بين اختبارات الوظيفة الرئوية وغازات الدم الشرياني ضعيفاً [٣١-٣٤].

#### ٤-٥-٤ فرط ضغط الدم الرئوي:

يتطور فرط الضغط الرئوي في المراحل المتأخرة من COPD بالتزامن مع حدوث شذوذات التبادل الغازي، يحدث هذا بشكل أساسي نتيجة تضيق الأوعية الشريانية الصغيرة ناقص التأكسج حيث يؤدي أخيراً إلى فرط تنسج بطانة الشرايين ومن ثم فرط تنسج وضخامة العضلات الملساء [٢-٢٣-٣١]. تساهم خسارة السرير الشعري الرئوي بسبب النفاح في زيادة الضغط الرئوي، يشكل فرط الضغط الرئوي المترقي أحد الاختلالات الوعائية القلبية الرئيسية التي تترافق مع تطور القلب الرئوي وإنذار سيء [٢-٣١].

#### ٤-٥-٥ التأثيرات المجموعية systemic effects:

يلاحظ بشكل متزايد أن مرضى COPD لديهم مراضة مشتركة لها تأثير كبير على نوعية حياتهم والبقاء، يؤثر انسداد المجرى الهوائي وخصوصاً فرط الانتفاخ على الوظيفة القلبية والتبادل الغازي. قد تساهم الوسائط الالتهابية في الدوران بحدوث الهزال العضلي الهيكلي والدفن cachexia، كما قد تبتدئ أو تسوء المراضة المشتركة كما في الداء القلبي الإقفاري والفشل القلبي وتخلخل العظام والسكري والمتلازمة الاستقلابية والاكنتاب [٢].



## ٥- تشخيص الداء الرئوي المسد المزمن:

يجب إجراء التشخيص السريري لـ COPD لأي مريض يبلغ ٤٠ سنة أو أكثر ويعاني من الزلة التنفسية والسعال المزمن أو إنتاج القشع، ولديه قصة عن التعرض لعوامل الخطورة، حيث يتطلب قياس التنفس spirometry لإجراء التشخيص في هذه الحالة السريرية، يؤكد وجود  $FEV1/FVC < 0.70$  ( Forced Expiratory volume in one second/ ) ووجود ( Forced Vital Capacity) بعد إرذاذ الموسع القصي وجود تحدد مستديم للمجرى الهوائي وهكذا COPD [٣٥-٣٦]، ويلخص الجدول ٣ المؤشرات المفتاحية لتشخيص COPD. يعد معيار قياس التنفس لتحديد المجرى الهوائي-النسبة الثابتة FEV1/FVC الأقل من 0.70 بعد إرذاذ الموسع القصي- بسيطاً ومستقلاً [٣٦].

الجدول ٣ المؤشرات المفتاحية للنظر في تشخيص COPD [٣٦].

المؤشر	سمات المؤشر
الزلة التنفسية	متروقية - تسوء خلال الجهد - مستديمة
سعال مزمن	قد يكون متقطع أو غير منتج
إنتاج مزمن للقشع	أي نموذج من إنتاج القشع المزمن قد يشير إلى COPD
قصة عن التعرض لعوامل الخطورة	دخان السجائر - دخان الطهي المنزلي ووقود التدفئة - الغبار والكيميائيات المهنية
قصة عائلية عن COPD	

## ٥-١. الأعراض السريرية:

تشمل أعراض الداء الرئوي المسد المزمن الزلة التنفسية المتروقية والمزمنة والسعال وإنتاج القشع التي قد تختلف من يوم لآخر [٣٥-٣٦-٣٧]، قد يسبق السعال المزمن وإنتاج القشع تطور تحدد المجرى الهوائي بسنوات عديدة، وبشكل معاكس قد يتطور تحدد المجرى الهوائي بشكل ملموس دون السعال المزمن أو إنتاج القشع [٣٦]، قد لا يشتكي المرضى من كل الأعراض حتى في المرض المتقدم [٣٧].

رغم أن COPD يعرف على أساس تحدد المجرى الهوائي إلا أنه عملياً يتم تحديد المساعدة الطبية عادةً اعتماداً على مدى تأثير الأعراض على حياة المريض اليومية، حيث يتطلب الشخص الاهتمام الطبي إما نتيجةً للأعراض المزمنة أو السورة الأولى [٣٦-٣٧]، وتكون العلاقة بين الأعراض وشدوذ الوظيفة الرئوية ضعيفة جداً [٣٦-٣٧].

### ٥-١-١ الزلة التنفسية **Dyspnea**:

تشكل الزلة العرض الرئيسي لـ COPD وهي السبب الأساسي للعجز والقلق المترافق مع المرض، تترافق مع إنذار أسوأ وتشكل سبباً شائعاً لطلب المساعدة الطبية [٣٥-٣٦-٣٧].

تعرف الزلة التنفسية كازدياد في الجهد التنفسي [٣٧]، وتتطور خلال عدة سنوات وتحد تدريجياً النشاطات اليومية، يشتكي المرضى من الزلة التنفسية غالباً بعمر فوق ٤٠ سنة ويكون لديهم تحدد بالمجرى الهوائي متوسط أو وخيم، يجب تقييم الزلة التنفسية والاستطاعة الجهدية بأسئلة ترتبط بالنشاطات اليومية [٣٨]، وتكون قياسات السعة الشهيقية (IC) inspiratory capacity الأنسب من أجل تقييم شدة الزلة. يعاني المريض في الداء الوخيم جداً من الزلة عند أدنى جهد يبذله لكن بسبب الارتباط الضعيف للزلة مع FEV1 يكون لدى بعض المرضى مستويات عالية من النشاط بشكلٍ مفاجئ حتى في المراحل المتأخرة من الداء [٣٥].

### ٥-١-٢ السعال **Cough**:

يشكل السعال المزمن عادةً العرض الأول لتطور COPD، يُهمل كثيراً من المرضى كونه من العواقب المتوقعة للتدخين و/أو التعرضات البيئية المحيطة ويكون صعب القياس [٣٥-٣٦-٣٧]. قد يكون السعال متقطعاً في البداية يسوء في الصباح منتجاً للقشع غالباً إلا أنه يصبح يومياً فيما بعد وطوال اليوم [٣٦-٣٧-٣٨]، يمكن أن يكون السعال غير منتج للقشع لدى بعض المرضى، كما قد يتطور في بعض الحالات تحدد هام في المجرى الهوائي دون وجود السعال، يبدو أنه لا يوجد علاقة بين السعال ووخامة العيب الوظيفي [٣٦-٣٨].

### ٥-١-٣ إنتاج القشع **Sputum Production**:

يشكل القشع شكوى متكررة خصوصاً في المراحل المبكرة من COPD، لكن يكون القياس الدقيق لحجمه صعباً، يكون القشع عادةً عديم اللون لزجاً قليل الحجم، يعكس التحول إلى

اللون الأخضر تحطم العدلات مشيراً إلى ازدياد التهاب السبيل الهوائي [٣٧]. قد تقدم كمية وصفة القشع معلومات مفيدة خاصةً عند ازدياد الحجم أو التقيح، وقد تشير الكميات الكبيرة الدائمة مثل ٣٠ مل في اليوم إلى توسع القصبات [٣٨]، كما يعكس وجود القشع القحي ازدياد الوسائط الالتهابية وقد يعرف ظهوره بدء السورة الجرثومية [٣٩].

#### ٥-١-٤ الأزيز وضيق الصدر Wheezing and Chest Tightness:

يشكل الأزيز وضيق الصدر أعراضاً غير نوعية تختلف بين الأيام وعلى مدار اليوم الواحد، قد ينشأ الأزيز المسموع في المستوى الحنجري لكن يجب ألا يترافق مع شذوذات تسمعية، بدلاً عن ذلك قد يتواجد الأزيز الشهيق والزفيري المنتشر عند الاستماع للصدر [٣٦]. يكون الأزيز الليلي غير شائع ويقترح وجوده الربو و/أو القصور القلبي، يتبع ضيق الصدر عادةً الإجهاد ويكون عضلياً وقد ينشأ من تقلص العضلات بين الأضلاع [٣٥-٣٦].

#### ٥-٢. التاريخ الطبي Medical History:

يجب أن يقيم التاريخ الطبي لمريض مصاب أو يشك بإصابته ما يلي [٣٥-٣٦]:

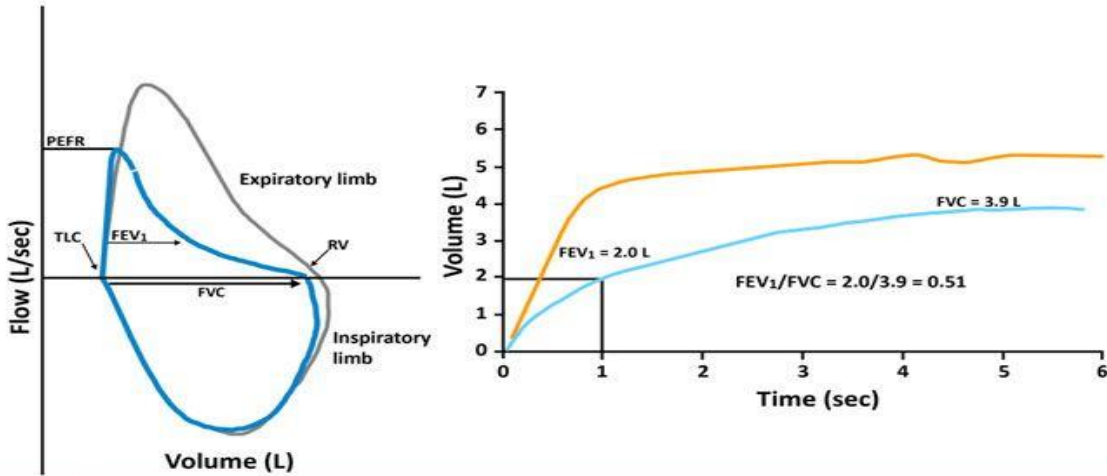
- التعرض لعوامل الخطورة.
- التاريخ الطبي متضمناً الربو أو الحساسية أو التهاب الجيوب أو السلانل الأنفية والأخماج التنفسية في الطفولة وغيرها من الأمراض التنفسية.
- قصة عائلية للـ COPD أو أي مرض تنفسي مزمن.
- نموذج تطور الأعراض و تأثير المرض على حياة المريض.
- قصة لسورات سابقة أو دخول للمستشفى سابق بسبب اضطراب تنفسي.
- وجود أمراضات مشتركة.

#### ٥-٣. قياس التنفس Spirometry:

يشكل قياس التنفس القياس الأكثر موضوعية المتوافر لتحديد المجرى الهوائي، لا يمكن استخدام peak expiratory flow بشكل موثوق كاختبار تشخيصي وحيد بسبب نوعيته الضعيفة على الرغم من حساسيته الجيدة [٣٦]، ولذلك مازال البحث مستمراً عن واصم

نوعي للداء الرئوي المسد المزمن يمكن مقايسته مع قياس التنفس للمساعدة في التشخيص وتقييم العلاج، لا يزال دور SP-D كواصم لـ COPD مبهماً إلا أنه يبقى واصماً نوعياً واعداً [٢٦].

يقيس قياس التنفس حجم الهواء الذي يتم زفره بشكل قسري ابتداءً من نقطة الشهيق الأعظمي maximal inspiration (السعة الحيوية القسرية Forced Vital Capacity (FVC) وحجم الهواء الذي يتم زفره خلال الثانية الأولى من المناورة (الحجم الزفيري القسري خلال الثانية الأولى Forced Expiratory volume in one second (FEV1) وتحسب النسبة بين هذين القياسين (FEV1/FVC) ويطبق الحد الفاصل cut-off point المساوي لـ 0.7، تقييم قياسات التنفس مع قيم مرجعية تعتمد على العمر والطول والجنس والعرق [٣٦]. يبدي مرضى COPD عادةً انخفاضاً في كل من FEV1 و FVC [٣٦]، يبين الشكل (٣) مثلاً عن منحنيات لقياس التنفس لمرريض بداء انسدادى.



Medscape

الشكل ٣: منحنى لقياس التنفس لمرريض مصاب بداء انسدادى [٤٠].

(PEFR = peak expiratory flow rate; TLC = total lung capacity; RV = residual volume)

يكون دور اختبارات الوظيفة الرئوية هاماً وأساسياً من أجل التشخيص وتقييم الوخامة والإنذار إضافةً إلى مراقبة دورة المرض [٣٥]. تبين أن قياس التنفس قد يكون مشعراً جيداً لأمراض الجهاز التنفسي والأمراض القلبية الوعائية، واقتراح كاختبار تحري للصحة روتيني، حيث سيزداد عدد الحالات المشخصة كلما ازداد تطبيقه [٣٧].

## ٦- سورات الداء الرئوي المسد المزمن:

### ٦-١. تعريف سورات الداء الرئوي المسد المزمن:

السورة هي حدث حاد تتسم بازدياد سوء الأعراض التنفسية للمريض التي تختلف عن التغيرات الطبيعية من يوم لآخر وتؤدي إلى تغيير الدواء [٤١]. يشكو مرضى السورات عادةً من ازدياد السعال وتغير حجم القشع وتقيحه وسوء الزلة التنفسية والأزيز وضيق الصدر، يشكل سوء الزلة التنفسية العرض الأبرز في السورات الحادة والذي يمكن تفسيره بتضيق السبيل الهوائي أو شدوذ نسبة التهوية والإرواء [٤٢]. تترافق السورات مع التهاب موضعي في السبل الهوائية والتهاب مجموعي مما يؤدي إلى انسداد أكبر في المجرى الهوائي وشدوذ التهوية/الإرواء وازدياد الحاجة إلى الأكسجين وارتفاع الضغط الشرياني الرئوي والنتاج القلبي [٤٣].

تعد السورات مسبباً هاماً للمراضة ومعدل الوفيات المترافق مع COPD، وتشكل سبباً شائعاً للاستشفاء وتؤثر سلباً على نوعية حياة المريض والإنذار [٤٤]، كما تؤثر على الأعراض والوظيفة الرئوية حيث تستلزم عدة أسابيع للشفاء منها وتسرع معدل انخفاض الوظيفة الرئوية [٤١-٤٥]، كما تزيد السورات العبء الاقتصادي لمرضى COPD [٤٦]. يصل معدل الوفيات للمرضى الذين دخلوا إلى المستشفى بحماض تنفسي حتى 10%، ويصل إلى 40% بعد سنة من تخريج المرضى، تشكل الوقاية والتحري المبكر والمعالجة الفورية عوامل حياتية هامة لخفض عبء المرض [٤١]. تشمل عوامل الخطورة للسورات المتكررة (< سورتين/سنة) لمرضى COPD مايلي [٤٥]:

- ازدياد العمر.
- وخامة اعتلال FEV1 و سورات سابقة متكررة.
- فرط إفراز مخاطي قصبي مزمن و سعال وأزيز يومي.
- أعراض دائمة لالتهاب القصبات.

### ٦-٢. المرضيات والإمراض والفيزيولوجيا المرضية للسورات:

تنجم السورات عادة لدى مرضى COPD عن خمج بكتيري أو فيروسي (أو كلاهما) أو ملوثات بيئية أو عوامل غير معروفة، يمتلك المرضى ذوي النوب الجرثومية أو الفيروسية

استجابة مميزة بزيادة الالتهاب [٢]. تترافق السورات الشديدة مع سوء التبادل الغازي الرئوي نتيجةً لزيادة تفاوت التهوية/الإرواء وتعب العضلات التنفسية اللاحق [٤٧]، حيث تجند الاستجابات الالتهابية والمكتسبة للتعامل مع العوامل الميكروبية المتكاثرة في السبل الهوائية السفلية، يحدّث ازدياد مستويات الخلايا والسيتوكينات الالتهابية إفراسات السبل الهوائية والتضييق القصبي والوذمة المخاطية التي تؤدي بدورها لسوء شذوذ التهوية/الإرواء وفرط الانتفاخ [٤٥]. تقلل هذه العوامل التهوية وتسبب تضيق الشريينات الرئوية واعتلال الإرواء. يساهم تعب العضلات التنفسية ونقص التهوية السنخية بحدوث الحمض التنفسي مما يؤدي لفشل تنفسي وخيم والموت، يزيد نقص التأكسج وتضييق الأوعية الرئوية الحمل على البطين الأيمن إضافةً إلى حدوث تغيرات هرمونية كلوية قد تؤدي إلى وذمة محيطية [٤٣]. تكون بعض الحالات الأخرى كالالتهاب الرئوي والانصمام الخثاري والفشل القلبي الحاد محاكية لهجمات COPD أو تفاقمها [٤١].

### ٦-٣. أسباب السورات:

تكون العوامل العدوائية متضمنةً الجراثيم والفيروسات والممرضات اللانموزجية مسؤولة عن ٨٠% من حالات السورات الحادة [٤٥]، حيث تسبب العدوى التنفسية من ٢٤،٠ حتى ٣ مرات استشفاء سنوياً للداء الرئوي المسد المزمن اعتماداً على المحيط ووخامة الداء [٤٨]. كما قد تحت الملوثات البيئية حدوث زيادة حادة في التهاب السبل الهوائية مشاركةً في حدوث السورات [٤٥]، ويبقى السبب الفعلي مجهولاً في العديد من الحالات [٤٣]، يبين الجدول ٤ أسباب سورات الداء الرئوي المسد المزمن.

أظهرت دراسات تنظيف القصبات أن لدى ٥٠% من المرضى على الأقل جراثيم في السبل التنفسية السفلية خلال السورات، إلا أن نسبة هامة من هؤلاء المرضى لديها جراثيم تستعمر سبلهم التنفسية السفلية خلال الهدأة أيضاً بالتالي قد لا يؤكد وجود الجراثيم دورها المسبب للسورات [٤١-٤٩]. وجد معدلات عالية لاكتساب أنواع جديدة من الجراثيم المسببة للعدوى خلال السورات، إلا أن الجراثيم المكتسبة قد لا تسبب السورات مباشرةً، وإنما هناك عوامل بين المضيف والممرضات تحدد نتيجة العدوى الجرثومية [٤٩]. لا يتم اكتساب جراثيم جديدة خلال كل السورات حيث توجد بعض المؤشرات عن زيادة الحمل الجرثومي لجراثيم موجودة مسبقاً خلال السورات [٤١-٤٩].

الجدول ٤ : أسباب سورات الداء الرئوي المسد المزمن [٤٣].

الفيروسات	الجراثيم	مكروبات لانموذجية	التلوث الهوائي
الفيروسات الأنفية	المستدميات النزلية	المتدثرات الرئوية	الأوزون
الفيروس المخلوي التنفسي	العقديات الرئوية	المفطورات الرئوية	ثاني أكسيد الكبريت
فيروس الانفلونزا	المستدميات نظيرة النزلية	ثاني أكسيد النتروجين	
فيروس نظير الانفلونزا	الموراكسيلا النزلية	عوادم الديزل	
فيروس كورونا	العنقوديات الذهبية	دخان السجائر	
الفيروسات الغدانية	الزائفة الزنجارية		

تترافق حوالي ٥٠% من السورات مع عداوى السبيل التنفسي العلوي الفيروسي [٥٠]، قد يعاني مرضى العداوى المشتركة الجرثومية والفيروسية سورات أكثر وخامة [٥٠]. تشير الدراسات الوبائية إلى أن زيادة تلوث الهواء بثاني أكسيد النتروجين وثاني أكسيد الكبريت تؤدي إلى تغير الأعراض التنفسية وزيادة معدلات الوفيات في COPD [٤٢].

#### ٤-٦. تشخيص السورات:

يعتمد تشخيص السورات حالياً بشكلٍ خاص على الاستعلان السريري للمريض الذي يشتكي من التغير الحاد للأعراض (الزلة التنفسية و/أو السعال و/أو إنتاج القشع) التي تختلف عن التغيرات الطبيعية من يوم لآخر، لذلك سيكون إيجاد واصم حيوي يسمح بتشخيص أكثر دقة مرغوباً مستقبلاً [٤١]، حيث لا ينصح بإجراء قياس التنفس خلال السورات لأنها تكون صعبة الإجراء والقياسات غير دقيقة بشكلٍ كافٍ، وقد أشارت الدراسات إلى ارتفاع مستويات SP-D المصلية خلال السورات [٥١-٥٢]. يمكن اعتبار الفحوص التالية لتقييم وخامة السورات [٤١]:

- قياس التأكسج النبضي: يكون مفيداً لتوجيه و/أو ضبط العلاج بالأكسجين التكميلي.
- التصوير الشعاعي للصدر وتخطيط كهربية القلب.
- العد الدموي الكامل.

## ٧- تقييم الداء الرئوي المسد المزمن COPD Assessment of COPD:

تشمل أهداف تقييم COPD تحديد وخامة المرض وتأثيره على الحالة الصحية للمريض وخطورة الحوادث المستقبلية كالسورات وذلك من أجل توجيه العلاج [٣٦].

### ٧-١. تقييم الأعراض:

سابقاً كان يعتبر القياس البسيط للزلة التنفسية كافياً لتقييم الأعراض كاستبيان مجلس البحوث الطبية البريطانية المعدل Modified British Medical Research Council (mMRC) (الجدول ٥)، حيث يرتبط mMRC بشكل جيد مع القياسات الأخرى للحالة الصحية ويتنبأ بخطورة الوفيات المستقبلية [٣٥-٣٦]، لكن يوصى الآن بإجراء تقييم شامل للأعراض أكثر من تقييم عسر التنفس لوحده [٣٦].

الجدول ٥ استبيان مجلس البحوث الطبية البريطانية المعدل لتقييم وخامة عسر التنفس [٣٥].

سمات الزلة	درجة الزلة التنفسية mMRC
الشعور بعسر التنفس عند الجهد الشديد	الدرجة 0 Mmrc
الشعور بضيق في التنفس عند المشي مسرعاً على طريق مستوٍ أو عند المشي صعوداً على تلة طفيفة	الدرجة 1 Mmrc
المشي أبطأ من الأشخاص بنفس العمر على طريق مستوٍ بسبب عسر التنفس أو التوقف من أجل التنفس عند المشي بوتيرة المريض الخاصة على طريق مستوٍ	الدرجة 2 mMRC
التوقف من أجل التنفس بعد المشي لحوالي ١٠٠ م أو عدة دقائق على طريق مستوٍ.	الدرجة 3 Mmrc
عسر التنفس لدرجة كبيرة تمنع المريض من مغادرة المنزل أو عسر التنفس عند ارتداء أو نزع الملابس.	الدرجة 4 Mmrc

### ٧-٢. تقييم قياس التنفس Spirometric Assessment:

يظهر الجدول ٦ تصنيفاً لوخامة تحدد المجرى الهوائي في COPD، حيث يتم استخدام حدود فاصلة محددة لقياس التنفس من أجل البساطة، ينبغي إجراء قياس التنفس بعد إعطاء



جرعة ملائمة من موسع قصبي استنشاق قصير المفعول لتقليل التغير إلى الحد الأدنى. يوجد فقط علاقة ضعيفة بين FEV1 والأعراض واعتلال نوعية حياة المريض المرتبطة بصحته [٣٦]، ولذلك يعد إيجاد واصم نوعي يرتبط بشكل جيد مع نوعية الحياة مرغوباً ورُشح SP-D كأحد الواصمات النوعية لدراسته.

الجدول ٦: تصنيف وخامة تحدد المجرى الهوائي في COPD (بالاعتماد على FEV1 بعد الموسع القصبي) لدى المرضى ذوي النسبة  $FEV1/FVC > 0.7$  [٣٦].

درجة الوخامة	قيمة %FEV1
GOLD1 خفيف	$FEV1 \leq 80\%$ من القيمة التنبؤية
GOLD2 متوسط	$50\% \leq FEV1 < 80\%$ من القيمة التنبؤية
GOLD3 وخيم	$30\% \leq FEV1 < 50\%$ من القيمة التنبؤية
GOLD4 وخيم جداً	$FEV1 < 30\%$ من القيمة التنبؤية

### ٣-٧. تقييم خطورة السورات :Assessment of Exacerbation Risk

يختلف معدل حدوث السورات بشكل كبير بين المرضى، تعتبر القصة لوجود حوادث سابقة معالجة المنبئ الأفضل لحدوث سوررات متكررة (سورتين أو أكثر خلال السنة)، وبترافق الاستشفاء من أجل السورات مع إنذار سيء وزيادة خطورة الوفاة [٥٠]. يعتمد تواتر السورات على وخامة الداء وعدد السورات السابقة [٤٥]، سيكون إيجاد واصم حيوي يرتبط مع تواتر السورات منبئاً جيداً للسورات، وقد سجلت إحدى الدراسات ارتباطاً بين مستويات SP-D المصلية مع خطورة حدوث السورات [٥٣].

### ٤-٧. تقييم الداء الرئوي المسد المزمن المشترك:

يتضمن فهم تأثير COPD على الشخص المريض تقييم الأعراض مع تصنيف قياس التنفس للمريض و/أو خطورة السورات [٣٦]، ينصح باختبار COPD Assessment Test 'CAT' كمقياس شامل للأعراض حيث يشير حرز  $CAT \leq 10$  لمستوى عالٍ من الأعراض، يفضل التقييم الشامل للأثر الأعراض لكن بغيابه تؤمن أحرار mMRC تقيماً للزلة التنفسية [٣٦].

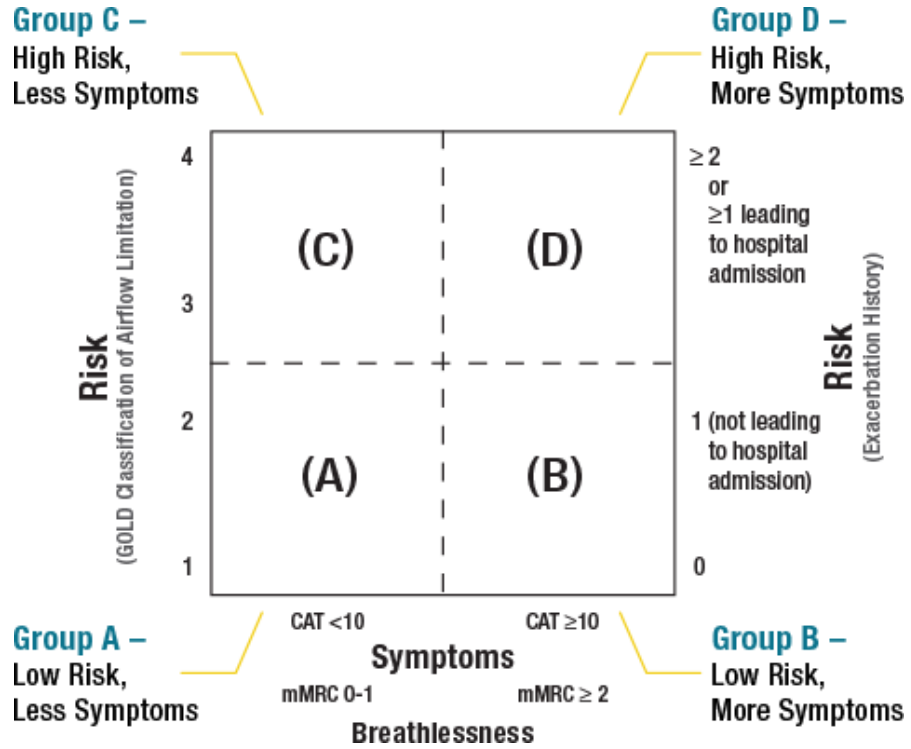
هناك ثلاثة طرق لتقييم خطورة السورات، تعتمد الأولى على تصنيف GOLD لقياس التنفس، حيث تشير فئات GOLD3 أو GOLD4 للخطورة العالية، بينما تعتمد الثانية على تاريخ المريض الفرد من السورات حيث يشير حدوث سورتين أو أكثر خلال السنة السابقة لخطورة عالية، وتعتمد الثالثة على قصة الإدخال إلى المستشفى نتيجة السورات خلال السنة السابقة (إذا كان هناك تعارض بين هذه المعايير فيجب أن يستخدم التقييم الذي يشير إلى الخطورة الأعلى) [٣٦]، وهذا ما يشرح في نهج تقييم COPD المتعدد في الشكل (٤) حيث يمكن أن تلخص المجموعات كما يلي [٣٦]:

أولاً: مجموعة المرضى A: خطورة منخفضة – أعراض أقل

عادةً تحدد المجرى الهوائي خفيف أو متوسط، و/أو 0-1 سورات خلال السنة ولا يوجد إدخال إلى المستشفى من أجل السورات، وحرز  $CAT > 10$  أو درجة 0-1 mMRC

ثانياً: مجموعة المرضى B: خطورة منخفضة – أعراض أكثر

عادةً تحدد المجرى الهوائي خفيف أو متوسط، و/أو 0-1 سورات خلال السنة ولا يوجد إدخال إلى المستشفى من أجل السورات، وحرز  $CAT \leq 10$  أو درجة  $mMRC \leq 2$ .



الشكل ٤: تقييم الداء الرئوي المسد المزمن المشترك [٣٦].

### ثالثاً: مجموعة المرضى C: خطورة عالية – أعراض أقل

عادةً تحدد المجرى الهوائي وخيم أو وخيم جداً، و/أو  $2 \leq$  سورات خلال السنة أو  $1 \leq$  إدخال إلى المستشفى من أجل السورات، وحرز  $CAT > 10$  أو درجة  $0-1$  mMRC

### رابعاً: مجموعة المرضى D: خطورة عالية – أعراض أكثر

عادةً تحدد المجرى الهوائي وخيم أو وخيم جداً، و/أو  $2 \leq$  سورات خلال السنة أو  $1 \leq$  إدخال إلى المستشفى من أجل السورات، وحرز  $CAT \leq 10$  أو درجة  $2 \leq$  mMRC.

### ٥-٧. الاستقصاءات الإضافية:

تشمل الاستقصاءات الإضافية لتقييم COPD كلاً من [٣٨]:

- التصوير وحجم الرئتين وسعة الانتشار Diffusing Capacity.
- قياس التأكسج Oximetry وقياس غازات الدم الشريانية.
- تحري عوز ألفا١-أنتي تريبيين.
- اختبار الجهد Exercise Testing.
- طريقة BODE: (Body mass index, Obstruction, Dyspnea and Exercise)

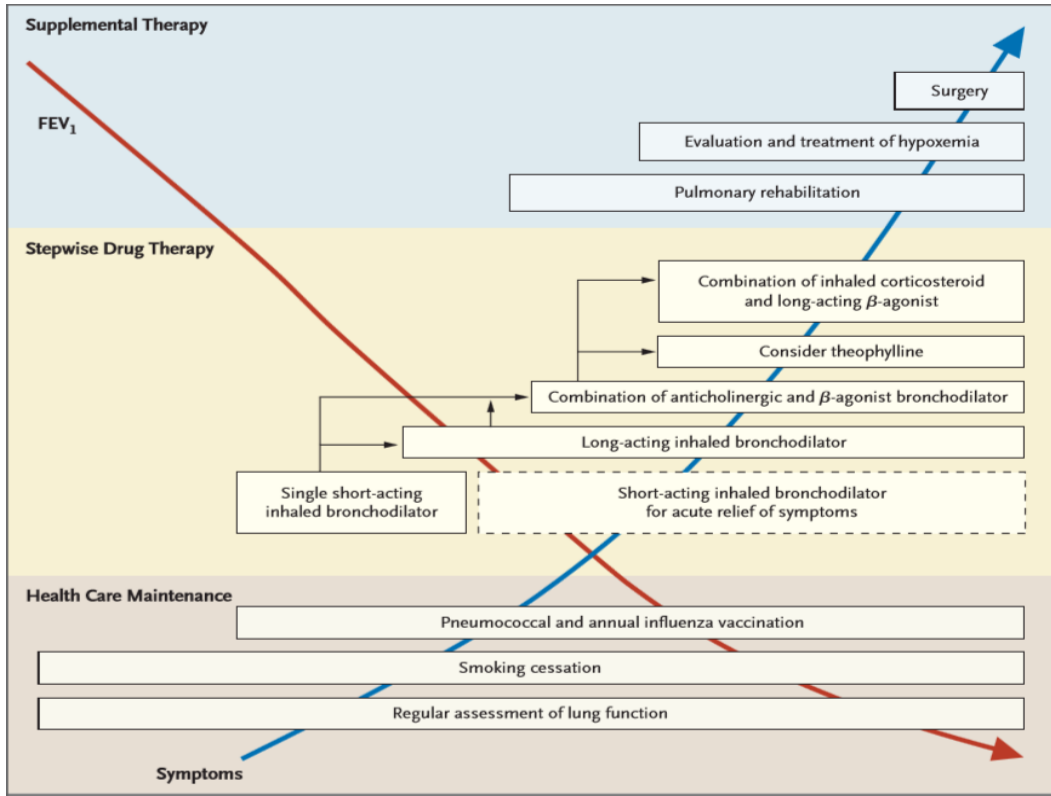
### ٨- التدابير العلاجية للداء الرئوي المسد المزمن.

### ٨-١. التدابير العلاجية للداء الرئوي المسد المزمن خلال الهدأة:

تشمل الأهداف الرئيسية لمعالجة الداء الرئوي المسد المزمن الإقلاع عن التدخين وتخفيف الأعراض وتحسين الوظيفة الفيزيولوجية والحد من المضاعفات [٤٧-٥٤].

تتضمن معالجة COPD المداومة على الرعاية الصحية والمعالجة الدوائية والداعمة، يجب أن يبدأ العلاج عندما يثبت انخفاض الوظيفة الرئوية مع أو دون وجود الأعراض، ينبغي السعي إلى الإقلاع عن التدخين من قبل المرضى مهما كانت وخامة المرض، كما يكون إعطاء لقاح الانفلونزا والمكورات الرئوية هاماً [٤٧-٥٤]، قد يحتاج المرضى بدايةً للعلاج فقط بأحد مضادات الكولين قصير المفعول أو ناهض  $\beta$  قصير المفعول، يتطلب مرضى

الداء متوسط الوخامة حتى الوخيم موسعات قصبية استنشاقية طويلة المفعول ويفضل المشاركة بين مضاد كوليني قصير أو طويل المفعول مع ناهض  $\beta$ ، يوصف للمرضى المعالجين بالموسعات القصبية الاستنشاقية طويلة المفعول موسع قسبي قصير المفعول في نفس الوقت من أجل المعالجة السريعة للأعراض الحادة. كما قد تؤمن إضافة التيوفيلين أو الستيروئيدات القشرية الاستنشاقية أو كلاهما إلى المعالجة بالموسعات القصبية الاستنشاقية منافع إضافية [٤٧-٥٤]. يبين الشكل (٥) مخططاً علاجياً للداء الرئوي المسد المزمن.



الشكل ٥: مخطط علاجي للداء الرئوي المسد المزمن [٤٧].

## ٨-٢. التدبير العلاجي لسورات الداء الرئوي المسد المزمن:

يهدف التدبير العلاجي للسورات إلى تقليل تأثير السورة الحالية ومنع حدوث سورات لاحقة، يتم تدبير السورات كمرض داخلي أو خارجي اعتماداً على وخامة السورات و/أو وخامة الداء الكامن وراء هذه السورات، يتم تدبير المرضى الخارجيين بالاعتماد على العلاجات الدوائية من الموسعات القصبية التي تقلل فرط الانتفاخ الديناميكي والستيروئيدات القشرية الجهازية لخفض الالتهاب الرئوي كما أنها تقلل فشل العلاج والمضادات الحيوية لمعالجة العوامل الممرضة الجرثومية المحتملة [٣٨-٤١]. يبين الجدول ٧ المكونات

العلاجية لمرضى السورات الحادة المدخلين إلى المستشفى. تشمل المؤشرات المحتملة للتقييم أو الإدخال إلى المستشفى مايلي [٤١]:

- زيادة ملحوظة في شدة الأعراض مثل التطور المفاجئ للزلة التنفسية عند الراحة.
- COPD المستبطن الوخيم.
- بدء علامات جسمية جديدة ( مثل الزراق والوذمة المحيطية).
- فشل استجابة السورة للتدبير العلاجي البدئي والسورات المتكررة.
- وجود امراض مشتركة خطيرة (مثل فشل القلب أو اضطراب النظم حديثاً)

الجدول ٧: المكونات العلاجية لتدبير السورات في المستشفيات [٤١].

الدعم التنفسي	العلاج بالأكسجين Oxygen therapy.
Respiratory support	دعم التهوية Ventilation support: غير جائر noninvasive: عبر قناع أنفي أو وجهي، جائر invasive: عبر أنبوب فموي رغامي أو فغر الرغامي
العلاج الدوائي	الموسعات القصيبية: زيادة جرعات أو تكرار الموسعات القصيبية قصيرة المفعول ومشاركة ناهض $\beta_2$ قصير المفعول مع مضاد كوليني قصير المفعول.
	الستيروئيدات القشرية: فموياً أو وريدياً.
	الصادات الحيوية: فموياً أو وريدياً عند وجود علامات العدوى الجرثومية.
	العلاجات المساعدة.

## ٩- البروتين "د" الفاعل بالسطح (SP-D) Surfactant Protein D

٩-١. النظام الفاعل بالسطح الرئوي وأهمية البروتين د الفاعل بالسطح:

يعتمد التكامل البنيوي والوظيفي للنظام الفاعل بالسطح الرئوي pulmonary surfactant system على عدة بروتينات نوعية فاعلة بالسطح surfactant proteins هي: SP-A – SP-B – SP-C – SP-D [١٨]. عرف النظام الفاعل بالسطح الرئوي بدايةً كمعقد بروتيني شحمي يخفض التوتر السطحي على السطح البيئي

هواء/سائل للرئة، حيث تبطن الأسناخ بطبقة سائلة متضمنةً المكونات الفاعلة بالسطح ويؤدي التوتر السطحي دون وجود هذه المكونات إلى انخماص الأسناخ [١٨-٥٥]. يتألف النظام الفاعل بالسطح بمعظمه من الشحوم الفوسفورية التي تخفض التوتر السطحي، بينما تشكل البروتينات ١٠% من تركيبه [١٨-٥٥].

يتألف SP-A من 18-mer لسلاسل عديدة الببتيد (٢٦ كيلو دالتون) والتي تتضمن قليات السكريد مرتبطة بالنهاية الأمينية N-linked oligosaccharides. يتصف بنيوياً بأنه هجين من الكولاجين والليكتين، يساهم كلاً من SP-A و SP-B و SP-C في قلب البروتينات الفاعلة بالسطح المفترزة إلى الميالين الأنثوبي في البطانة السنخية، كما يقوم SP-A بتنظيم إفراز وإعادة قبط الشحوم الفاعلة بالسطح من قبل الخلايا الرئوية نمط II، ويحفز كلاً من SP-A و SP-D البالعات السنخية [١٩-٥٥].

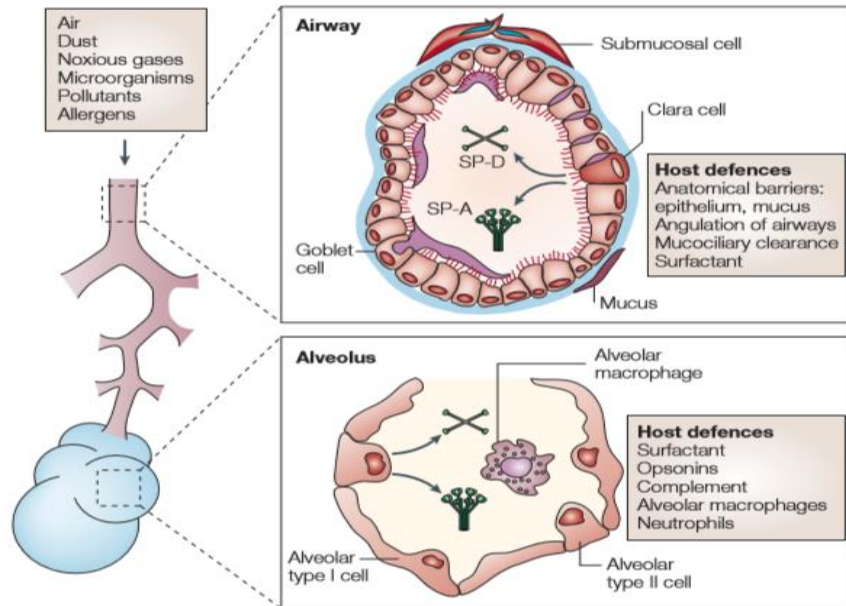
أما SP-B هو عبارة عن سلسلة عديدة الببتيد مؤلفة من ٧٩ ثمانية وتتضمن ثلاث جسور ثنائية السلفيد داخل السلسلة، يتواجد بشكل مثنوي متجانس إيجابي الشحنة، وقد يعمل على إزالة أنواع الشحوم غير المشبعة والأنثيوبينة من الطبقة الفاعلة بالسطح السنخية مما يؤدي إلى زيادة الضغط السطحي [١٩-٥٥].

بينما يتشكل SP-C من سلسلة عديدة الببتيد حلزونية مؤلفة من ٣٥ حمض أميني وترتبط بها مجموعات البالموتيل تساهمياً، ينغرس الجزء الحلزوني ضمن الطبقة الشحمية الثنائية الفاعلة بالسطح، يسرع SP-C امتزاز الطبقة الشحمية الثنائية إلى طبقة وحيدة وجيهية [١٩-٥٥].

تم إعادة تقييم تعريف النظام الفاعل بالسطح في ضوء الدراسات الحديثة التي أظهرت دور هذا النظام في الدفاع الرئوي للمضيف وأنه يتم التعبير عن بعض البروتينات الفاعلة بالسطح خارج الرئة [٥٥]. يتواسط الوظيفة الدفاعية للنظام الفاعل بالسطح كلاً من SP-A و SP-D اللذان يحفزان البالعات السنخية وقد يكون لهما تأثير قاتل للجراثيم مباشر [١٨-٥٥].

يمتلك SP-D بعض الخواص المختلفة عن باقي النظام الفاعل بالسطح، حيث لا يرتبط بالشحوم الفوسفورية المكونة للمادة الفعالة سطحياً بقوة، معظمه منحل في السائل السنخي ويمكن إزالته بسهولة من النظام الفاعل بالسطح بواسطة التنفيل [٥٦]. يوجد SP-D

(وأيضاً SP-A) بشكل رئيسي في الشبكة الهيولية الباطنة للخلايا الرئوية النمط II وفي الحبيبات الإفرازية لخلايا كلارا Clara cells أو الخلايا القصبية غير المهذبة، بينما تتواجد باقي البروتينات الفاعلة بالسطح (SP-A, SP-B, SP-C) في الأجسام الصفاحية للخلايا الرئوية نمط II و الميالين الأنبوبي. لذلك يلاحظ التعبير الأعلى عن SP-D في الأنسجة البشرية في السبل الهوائية القاصية والأسناخ الرئوية، وتكون تراكيزه الأعلى في السائل القصبي السنخي Bronchoalveolar lavage Fluid (BALF) [٥٣-٥٦-٥٧]. يبين الشكل ٦ أماكن إنتاج SP-D ودوره في المناعة الطبيعية الرئوية. يتواجد SP-D في السائل القصبي السنخي والمصل والسائل السلوي، وتشكل الرئة المكان الأساسي لإنتاجه، ويبدو أن التعبير غير الرئوي عنه يقتصر على الخلايا المبطنة للسطوح الظهارية أو الأنابيب وبعض الخلايا الظهارية الغدية، إضافةً إلى القلب والدماغ والبنكرياس والخصيتين، لكن لا يعرف إذا كانت هذه الأعضاء تعبر عن كميات كافية من البروتين ليكون فعالاً فيزيولوجياً وأيضاً إن كان يتم تخليقه ضمن هذه الأعضاء أو يشتق من الرئتين عبر طريق السائل السلوي [٥٥-٥٩]، لا يعرف منشأ SP-D في الأوعية الدموية لكن يفترض أنه يتحرر من الرئتين إلى مجرى الدم، وهذا يتوافق مع ارتفاع مستوياته في الدم عند حدوث أنواع معينة من الأذية الرئوية [٥٥-٥٩].



الشكل ٦: آليات الدفاع الطبيعية الرئوية وإنتاج SP-D من كل من الخلايا الرئوية النمط II وخلايا كلارا [٥٥].

## ٢-٩. بنية البروتين د الفاعل بالسطح:

يشكل البروتين د الفاعل بالسطح (SP-D) Surfactant Protein D جزءاً من عائلة الكوليكتين collectin family للبروتينات الرابطة للسكريات التي تنتمي لمجموعة الليكتين C-type Lectin [٥٣-٥٧-٦٠-٦١].

يتكون SP-D من موحودات (43 كيلودالتون) تتجمع بشكل بنية حلزونية مثلوثية، تخضع أربعة من هذه البنى المثلوثية لارتباط تصالبي لتشكل بنية معقدة صليبية الشكل اثنا عشرية dodecamer [٥٣-٥٧-٥٨-٥٩]. يبين الشكل ٧ البنية المثلوثية والاثنا عشرية لـ SP-D.

يبلغ طول سلسلة SP-D عديدة الببتيد لدى البشر ٣٧٥ ثمانية، ويمتلك كل موحود أربع ميادين مميزة مرتبة من النهاية الأمينية باتجاه النهاية الكربوكسيلية كما يلي [٥٦-٥٨-٥٩]:

- القسم الانتهائي الأميني وهو قصير نسبياً (٢٥ حمض أميني) يتضمن ثمالات السيستئين التي تشكل روابط تصالبية ثنائية السولفيد داخل السلسلة لتشكيل البنى التساهمية قليلة القسيمات oligomers.

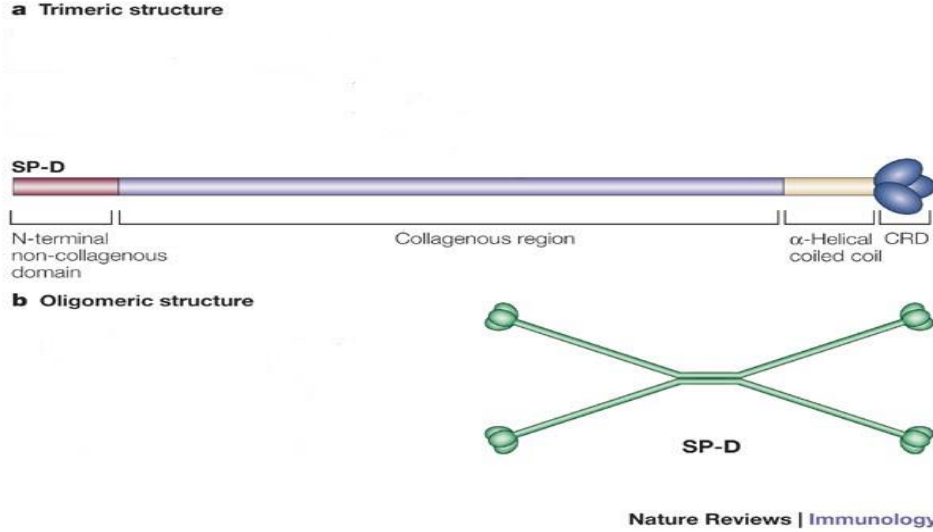
- المنطقة الكولاجينية طويلة نسبياً (١٧٧ حمض أميني) وهي تعزز تشكيل البنى المثلوثية غير التساهمية بين الموحودات، كما تضيف المنطقة الكولاجينية بنية طولانية صلبة للجزئيات وتنظم التوزع الفراغي للنهاية الكربوكسيلية، يشكل هيدروكسي ليزين وجليكوزيدات هيدروكسي ليزيل معظم الكولاجين في المعقد المثلوثي.

- منطقة العنق متقابلة الزمر شديدة الالتفاف (٢٨ حمض أميني) والتي تلعب دوراً هاماً في طي وتنظيم النهاية الكربوكسيلية.

- تشكل النهاية الكربوكسيلية (١٢٥ حمض أميني) ميدان الليكتين نمط C للتعرف على الكربوهيدرات C-type lectin carbohydrate recognition domain (CRD) التي تضم المواقع الرابطة للكالسيوم والكربوهيدرات، حيث يرتبط مع العديد من اللجان كالكربوهيدرات والليبيدات والنكليوتيدات بألية معتمدة على شوارد الكالسيوم  $Ca^{+2}$ . تتألف بنية CRD من عروة مزدوجة (عروة داخل عروة)، وتثبت هذه البنية عبر جسرين من ثنائي السولفيد وتفاعلات قطبية وكارهة للماء، تتضمن العروة الثانية مواقع ربط الكالسيوم والتعرف على اللجان، كما



يساهم Glu321 و Asn32 ضمن CRD في التعرف على النمط غلوكوز/مانوز. تزيد بنية SP-D المتلوثية الوظيفية من تكافؤ CRD مما يعطيه ألفة عالية لربط اللجائن.



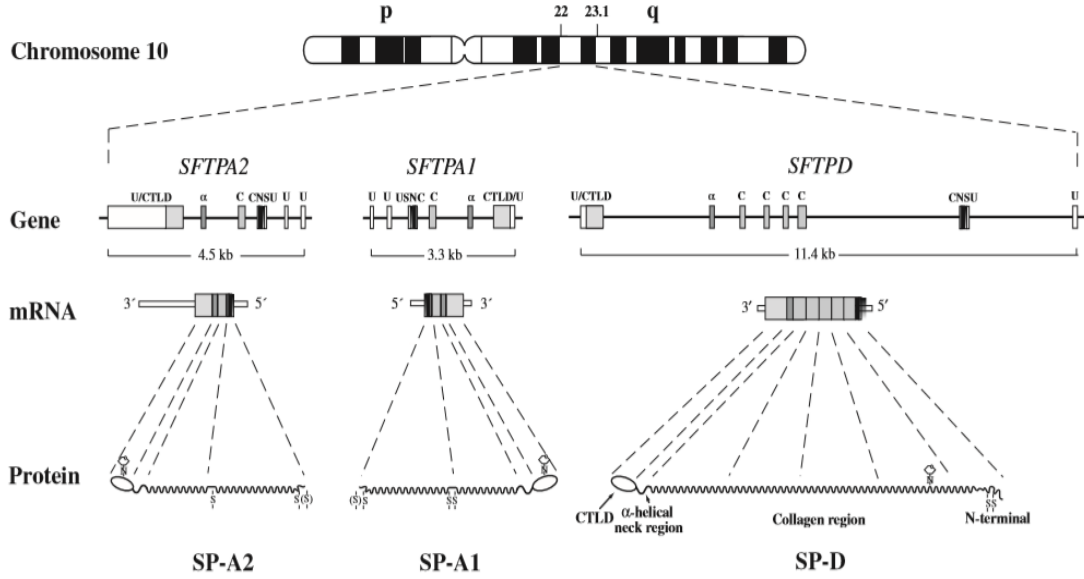
الشكل ٧: بنية البروتين د الفاعل بالسطح [٥٥].  
يكون تكامل هذه البنية الرباعية هاماً من أجل وظائفه، حيث يشارك SP-D في استتباب البنية السطحية الرئوية ويلعب دوراً هاماً في المناعة الرئوية السليقية كجزء من خط الدفاع الأول ضد العدوى الرئوية [٥٨-٦٢-٦٣].

### ٣-٩. التنظيم الجيني للبروتين د الفاعل بالسطح:

يرمز SP-D جين وحيد SFTPD gene على الذراع الطويل للصبغي البشري العاشر بالقرب من جينين آخرين يرمزان لبروتينين من عائلة C-type Lectin أيضاً هما SP-A و البروتين الرابط للمانوز Mannose Binding Lectin "MBL" [١٨-١٩]. تتألف جينة SP-D من 5'-UTR وسبع إكسونات مرمزة للبروتين و 3'-UTR وهذا ما يوضحه الشكل (٨) [١٩].

تتضمن التعديلات على SP-D شطر بيتيد الإشارة signal peptide وهدر كسلة جزئية لثمالات البرولين والليزين في المنطقة الكولاجينية، كما يبدي SP-D ارتباطاً غليكوزيلياً - O (غليكوزيل - غلاكتوزيل) على ثمالات الليزين المهدركسلة، تعد هدر كسلة ثمالات البرولين والليزين المتبوعة بالارتباط الغليكوزيل في الكولاجين حيث تزيد

الهدر كسلة ثبات الحزون الثلاثي، يحدث الارتباط الغليكوزيلي N- في المنطقة الكولاجينية SP-D (Asn-70) ضمن. تكون هذه التعديلات جزئية ولذلك قد تؤدي إلى اختلاف في الوزن الجزيئي ما بين ٣٧ و ٤٣ كيلودالتون [١٩-٦٤-٦٥].



الشكل (٨): التنظيم الجيني والانتساخ والترجمة لـ SP-A و SP-D [١٩]. تشير الشرائط الرفيعة في mRNA إلى تسلسلات mRNA غير المترجمة، تمثل ثمالات السيستينين في البروتينات الناتجة ك-S-، يشار إلى الارتباط الغليكوزيلي-N عبر رمز ارتباط السكريد-N، تمثل ثمالات السيستينين الإضافي على النهاية الأمينية في SP-A1 و SP-A2 ك-S-.

U, untranslated sequence; USNC, untranslated, signal peptide/N-terminus/first part of the collagen region; C, collagen region; a, a-helical neck region; CTLD/U, CTLD/untranslated sequence.

تؤدي إحدى SNP في جينة SP-D rs721917 إلى استبدال الميثيونين Met بالثريونين Thr وذلك عند الثمالة ١١ من القسم الانتهائي الأميني في البروتين الناضج مما أدى إلى انخفاض تركيز SP-D في المصل إضافة إلى تأثيرها على SP-D oligomerization وخفض قدرة SP-D على الارتباط مع الجراثيم كما أنه يشكل عامل خطورة للإصابة بـ COPD، كما ترافقت كل من SNP rs2245121 و SNP rs911887 و SNP rs6413520 مع زيادة الاستعداد للإصابة بـ COPD، كما ترافقت SNP rs7078012 مع COPD في دراسة ECLIPSE و Bergen [١٩-٦٤-٦٥].

#### ٩-٤. السبيل الخلوي لإفراز البروتين د الفاعل بالسطح وتدركه:

أظهرت الدراسات على SP-D المأشوب ضمن خلايا CHO-K1 أنه يتم كلاً من طي CRD وتجمع الموحودات بشكل بنى مثلوثية وتشكيلها الحلزون المثلوثي وارتباط النهايات الأمينية ضمن البنى المثلوثية وتشكيل الروابط التصالبية ثنائية السولفيد في الشبكة الهيولية الباطنة الخشنة، بينما يتم نضجه وإضافة قليلات السكاريد ضمن جهاز غولجي مباشرةً قبل إفرازه، وتعمل منطقة العنق على تنظيم السلاسل عديدة الببتيد الثلاث للبروتين قبل طي الحلزون الكولاجيني وتشكيل الروابط ثنائية السولفيد داخل السلاسل [٦٦].

يتواجد SP-D ضمن حويصلات الجسيمات الداخلية endosomal vesicles وحببيات الجسمات الحالة للبالعات السنخية مما يشير إلى قدرة البالعات على استبطان SP-D، كما يمكن للبالعات السنخية أن تدرك SP-D الموسوم شعاعياً في الزجاج بواسطة البروتيازات، إلا أنه لا يمكن تحطيم جزيئات SP-D الاثنى عشرية بواسطة الإيلاستاز والعديد من البروتيازات الأخرى بوجود التراكيذ الفيزيولوجية من الكالسيوم عند درجة الحرارة 37 مئوية [٦٦].

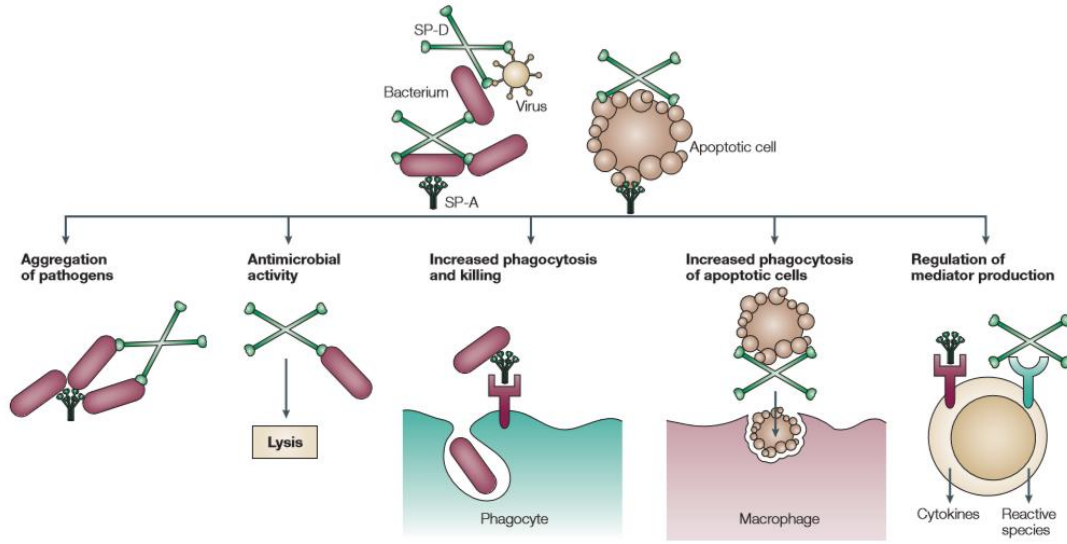
#### ٩-٥. الدور الحيوي للبروتين د الفاعل بالسطح:

يعرف SP-D كمنظم هام للمناعة الطبيعية حيث يعزز SP-D إزالة العوامل الممرضة عبر التعرف على البنى السكرية على سطح عدد كبير من الجراثيم والفيروسات والفتور، ويلعب دوراً كطاهية opsonins لتعزيز قبط هذه الخلايا وبلعمتها، كما لديه القدرة على قتل جراثيم وفتور محددة بشكل مباشر [٥٥-٦١-٦٤].

يرتبط SP-D مع العديد - إن لم يكن معظم - أنواع الجراثيم سلبية الغرام متضمنةً العوامل الممرضة الرئوية الهامة كالزائفة الزنجارية والكلبيسيلا الرئوية والمستدميات النزلية، كما يرتبط مع متعضيات إيجابية الغرام معينة كالعقديات الرئوية والعنقوديات الذهبية والمتفطرات [٥٩]. يمتلك SP-D تأثيرات مباشرة على الخلايا المناعية ويعدل إنتاج السيتوكينات والوسائط الالتهابية [٥٥]، ويقلل إنتاج البروتيازات والمؤكسدات، كما أنه يرتبط مع الخلايا المستماتة كالخلايا الالتهابية ويعزز بلعمتها وإزالتها من الرئتين عبر ربط الأجزاء الكربوهيدراتية والليبيدية على سطحها مما يخول البلاعم لإزالتها، تكون هذه الخطوة حدية من أجل الميز الطبيعي للالتهاب [٥٣-٦٥-٦٧]. تمتلك الفئران عديمة SP-D

مستويات أعلى من البالعات المستماتة في الفراغات السنخية تصل لحوالي خمس إلى عشرة أضعاف، وأدى معالجة هذه الفئران بـ SP-D بشري مأشوب إلى انخفاض الخلايا المستماتة وتصحيح جزئي لتراكم الشحوم الملاحظ لدى هذه الفئران [٥٥].

يتداخل SP-D أيضاً مباشرةً مع أكسدة الشحوم عبر تثبيط تشكل الجذور الشحمية أو عبر عمله كمنه لسلسلة الجذور الحرة، مما يمنحه خواصاً مضادة للأكسدة، ويساهم فقدان هذه الخواص في الأذية الرئوية التأكسدية [٦١]. يبين الشكل (٩) وظائف كلاً من البروتينين SP-A و SP-D.



الشكل ٩: الدور المناعي للبروتينات السطحية SP-A و SP-D [٥٥].

قد يؤمن ارتباطاً هاماً بين المناعة الطبيعية والمكتسبة عبر تعديل وظائف الخلايا التغصنية والخلايا التائية كما أنه يرتبط مع العديد من الغلوبولينات المناعية، حيث يعزز SP-D في الفراغات السنخية قبط العوامل الممرضة من قبل الخلايا التغصنية غير الناضجة التي تحتشد في الفراغ الهوائي السنخي خلال العدوى أو الالتهاب، وقد يكبح SP-D تفعيل الخلايا التائية في الفراغ السنخي التي يمكن أن تؤدي في حال تفعيلها إلى شلال التهابي قد يؤدي الرئة واعتلال التبادل الغازي. يتطلب المزيد من الدراسات لتوضيح دور النظام الفاعل بالسطح في تنظيم الاستجابات المناعية المكتسبة داخل الجسم الحي [٥٥-٦٤]. يلخص الجدول ٨ كافة الأدوار الوظيفية لـ SP-D.

الجدول ٨: الأدوار الوظيفية المحتملة للبروتين د الفاعل بالسطح المقترحة من الدراسات المنشورة في الزجاج وداخل الجسم الحي [٥٩].

تنظيم الاستجابة الالتهابية للكائنات الحية الدقيقة والمنتجات الجرثومية.	-	مضاد للالتهاب
استئصال عديد السكريد الشحمي LPS/تغيير تقديم LPS إلى الخلايا المضيفة.	-	<b>Anti-inflammatory</b>
تنظيم الاستقلاب التأكسدي الرئوي.	-	
يعزز طهي وقتل بعض المتعضيات.	-	مضاد للمكروبات
ينقص الاستئطاب لبعض العوامل الممرضة داخل الخلية.	-	<b>Antimicrobial</b>
يعزز تراص الميكروبات مع تعزيز التصفية الخلوية.	-	
يعزز الاستجابة الالتهابية لمعدتات الميكروبات/SP-D	-	
يغير النمو الميكروبي.	-	
إنقاص الاستجابة لتكاثر اللماويات لبعض محدثات الانقسام.	-	التعديل المناعي
تغيير تقديم المستضدات لخلايا معينة	-	<b>Immunomodulatory</b>
يحفز الهجرة المباشرة أو الاحتفاظ بالبالعات في الفراغ الهوائي.	-	<b>Proinflammatory/repair</b>
يغير إنتاج البالعات لـ metalloproteinases	-	
تغيير التنظيم المكاني للأقسام الفرعية الغنية بالفوسفاتيديل إينوزيتول (PI) من الشحوم الفاعلة بالسطح.	-	استئباب النظام الفاعل بالسطح
القطب الخلوي الطبيعي واستقلاب الشحوم الفاعلة بالسطح.	-	<b>Surfactant homeostasis</b>

#### ٦-٩. آلية ارتباط البروتين د الفاعل بالسطح مع لجائنه:

يرتبط SP-D مع السكريدات البسيطة والمعقدة المتضمنة على المانوز والغلوكون والإينوزيتول، كما يتفاعل مع مكونات النظام الفاعل بالسطح كالفوسفاتيديل إينوزيتول و

جليكوزيل سيراميد glucosylceramide، يرتبط SP-D مع glucosylceramide عبر تفاعل التسلسل الرابط للكربوهيدرات ضمن CRD و القسم الغليكوزيلي، بينما يتضمن التفاعل مع SP-D تفاعلات مع الليبيد إضافة لتفاعل الإينوزيتول مع CRD [١٩-٥٥].

تكون البنية المثلوثية لـ SP-D ضرورية من أجل الألفة العالية لـ CRD اتجاه اللجانين الكربوهيدراتية، حيث يسمح التوزع الفراغي لـ CRD ضمن البنية المثلوثية بالارتباط مع اثنين أو ثلاثة من القرائن السكرية الموجودة على سطح لجين معين، حيث تكون ألفة الموحد من SP-D أقل بعشرة أضعاف من SP-D المثلوثي اتجاه اللجانين متعددة التكافؤ. يساهم التفاعل بين منطقة العنق والنهاية الكربوكسيلية في تنظيم التوزع الفراغي لـ CRD ضمن SP-D المثلوثي. هناك على الأقل نمطي ارتباط لـ SP-D مع خلايا المضيف host cells إحداهما بالاعتماد على CRD و بشكل مستقل عنه، يرتبط SP-D مع البالعات بالاعتماد على CRD حيث يتبط الارتباط بوجود EDTA أو سكريدات منافسة في الزجاج وداخل الجسم [١٩-٥٥-٥٩].

#### ٩-٦-١. الارتباط الخلوي لـ SP-D بالاعتماد على ميدان الليكتين CRD:

تعتمد قدرة SP-D على بدء الجذب الكيميائي للوحيدات والعدلات على فعالية الليكتين لـ SP-D. يرتبط SP-D مع sCD1 المأشوب عبر التفاعلات مع N-linked oligosaccharides، حيث يتم التعبير عن CD14 على سطح العديد من أغشية خلايا المضيف، بالتالي قد يفيد CD14 كموقع ارتباط على البالعات والأنواع الخلوية الأخرى.

يتنشط قبط جراثيم معينة من قبل العدلات عبر خلب الكالسيوم أو جود سكاكر منافسة، قد يكون هذا بسبب تثبيت التراص الميكروبي أكثر من التفاعلات المعتمدة على الليكتين مع البالعات. كما يرتبط SP-D مع اللمفاويات بألية تعتمد على الليكتين أيضاً، حيث يتم التعبير عن غيكوزيل سيراميد - وهو أحد لجائن SP-D في الزجاج - بشكل كبير على سطح الخلايا اللمفاوية [٥٥-٥٩-٦٦].

#### ٩-٦-٢. الارتباط الخلوي لـ SP-D بشكل مستقل عن ميدان الليكتين CRD (مستقبلات

البروتين د الفاعل بالسطح):

لا يتضمن هذا الارتباط مستقبلات C1q أو مستقبلات الليكتين، يبدو أن هذا الارتباط لا يعتمد على فعالية الليكتين حيث يتم الارتباط بوجود EDTA. قد يعتمد هذا الارتباط على

بروتين رابط للبروتين د الفاعل بالسطح (GP-340) وهو بروتين كبير الحجم شبيه بالموسين، يشكل بروتين GP-340 فرداً من عائلة المستقبلات الكاسحة scavenger receptors ويلعب دوراً في إزالة العوامل الممرضة وتنظيم نمو الظهارة وربط المناعة السليقية بالمكتسبة، يرتبط GP-340 مع منطقة العنق في SP-D بطريقة تعتمد على الكالسيوم ولا تتطلب فعالية الليكتين من SP-D، ويعملان معاً في المناعة السليقية ضمن النسيج المخاطية، يتوضع GP340 على سطح البالعات السنخية وينتشر مع SP-D في النسيج البشرية، إلا أنه لم يثبت دوره بتوسطه الارتباط مع البالعات أو المشاركة في تنبيغ الإشارة الخلوية [١٩-٥٥-٥٩-٦٦].

يتوافر البروتين بكثرة في السائل القصي السنخي، يتبلر gp-40 بشكل كبير مما يجعله يحتوي على العديد من الميادين الرابطة للجائن، قد يتشارك gp-340 مع SP-D في استعدال وإزالة لجائن معينة أكثر من توسطه تفاعلات SP-D مع خلايا المضيف [٦٦].

#### ٧-٩. تأثيرات البروتين د الفاعل بالسطح مع المكروبات:

يستخدم الجهاز المناعي مستقبلات تعرف النمط pattern recognition receptors (PRRs) لتحديد المكروبات من أجل قتلها إما عن طريق حلها بشكل مباشر أو انحلالها المحدث بالمتمة أو بلعمتها، يعمل SP-D كمستقبل PRR عبر ارتباطه بشكل انتقائي مع سطوح الجراثيم والفيروسات والفطور وتعزيز بلعمتها والقتل داخل الخلوي، كما يعمل SP-D على تثبيط نمو الجراثيم سلبية الغرام والفطور عبر زيادة نفوذيتها الغشائية، وقد أوجدت الدراسات في الزجاج تأثيرات قبل التهابية proinflammatory effects - SP-D، حيث يرتبط SP-D مع عدة مستقبلات واقترح أنه يعمل بطريقة مزدوجة مؤدياً إلى تعزيز أو كبح الالتهاب وذلك اعتماداً على توجه ارتباط جزيئة SP-D [١٩-٦٦].

#### أولاً: الجراثيم سلبية الغرام:

يرتبط SP-D مع عديد السكريد الشحمي lipopolysaccharide (LPS) المعزول من أنواع عديدة من المتعضيات سلبية الغرام، حيث يفضل SP-D الارتباط مع جزيئات LPS التي تتسم بالمستضدات O-antigens القصيرة أو الغائبة، كما يفضل أن يقوم بتكديس سلالات الجراثيم التي يغلب فيها التعبير عن LPS الخشن (O-antigen rough LPS).

غائب). تتضمن اللجائن الأخرى المحتملة ميدان O-antigen من LPS و عديدات سكريد  
محفظية محددة والبروتينات السكرية الغشائية [٥٩-٥٥].

#### ثانياً: الجراثيم إيجابية الغرام:

لم تتوضح الآلية الدقيقة لتأثرات SP-D مع المتعضيات إيجابية الغرام، حيث أن الشحوم  
السكرية الأساسية التي يتم التعبير عنها على الجدار الخلوي للمتعضيات إيجابية الغرام " Lipoteichoic acids " لا تنافس LPS على الارتباط مع SP-D، بينما ينافس كل من  
المانوز و/أو EDTA جزئياً المتعضيات إيجابية الغرام على الارتباط مع SP-D مما  
يقترح آلية أكثر تعقيداً من المتعضيات سلبية الغرام [٥٩-٥٥].

#### ثالثاً: المتفطرات والفطور:

يتفاعل SP-D مع قليلات السكريد mannosyl-oligosaccharides الانتهائية من  
lipoarabinomannan glycolipid الموجود على جدار المتفطرات السلية [٦٦-٥٩].  
يتفاعل SP-D مع الفطور عبر تراصها agglutination، هناك معلومات قليلة عن آلية  
ارتباط SP-D مع الفطور، لكن يرتبط SP-D بالاعتماد على CRD مع السكاكر N-  
linked sugars لبروتينات سكرية معينة في الجدار الخلوي كالبروتينات السكرية  
allergens لفطور الرشاشيات الدخناء Aspergillus fumigatus [٦٦-٥٩-٥٥].

#### رابعاً: الفيروسات التنفسية:

يثبط SP-D البشري قدرة فيروس النزلة الوافدة influenza A virus (IAV) على  
الإعداء وفعاليته في التراص الدموي في الزجاج، يتم هذا التثبيط بالاعتماد على الكالسيوم  
وذلك بارتباط SP-D مع قليلات سكريد غنية بالمانوز والتي تتواجد في الميدان HA1 من  
جزئية الراصة الدموية hemagglutinin (HA)، كما يرتبط SP-D مع إنزيم  
نورامينيداز neuraminidase من IAV مثبطاً فعاليته الإنزيمية. كما يستطيع SP-D  
أيضاً تثبيط فيروسات تنفسية أخرى بالاعتماد على CRD وليس على تكديس  
aggregation الفيروسات [٦٦-٥٩-١٩].



## ٨-٩. علاقة البروتين د الفاعل بالسطح مع الداء الرئوي المسد المزمن:

لا يعرف سوى القليل عن دور SP-D في الداء الرئوي المسد المزمن البشري رغم الأدلة العديدة التي تقترح دوره الأساسي في الدفاع المناعي الطبيعي الرئوي [٦٨]. حيث تبدي الفئران المعوزة له تراكمًا شاذًا للبلاعم المستماتة، وزيادةً في تفعيل السيتوكينات المرافق لارتشاح اللمفاويات وتطور النفاخ، مما يقترح الدور المحصن لـ SP-D في إمراض الداء الرئوي المسد المزمن [٧٠-٦٩-٥٣].

أظهرت دراسات متعددة ارتباطاً بين single nucleotide polymorphisms (SNPs) في جين SP-D و COPD، كما أظهرت الدراسات ارتفاعاً في مستويات SP-D المصلية لدى مرضى COPD مقارنةً مع المدخنين الحاليين والسابقين التي ترتبط عكساً مع مستويات SP-D في السائل القصي السنجي bronchoalveolar lavage fluid (BALF)، وقد ترافقت مستوياته مع وخامة المرض (FEV1%) بشكل مستقل عن حالة SP-D SNP [٦٩-٦١]، إضافةً إلى وجود ارتباط بين مستويات SP-D المصلية المرتفعة وازدياد خطورة السورات [٥٨]، وزيادة تراكيزه المصلية خلال السورات مقارنةً بهدأة المرض، لكن تبقى الآلية التي تعدل فيها مستوياته المصلية بعد براء السورة غير معروفة [٦٩-٦١].

تشمل العوامل التي ترافق زيادة SP-D في الأفراد الأصحاء العمر ومنسب كتلة الجسم والذكورة، قد أظهرت الدراسات ارتباطاً بين SP-D المصلي وانخفاض الوظيفة الرئوية لدى مدخني التبغ، مما يقترح أن SP-D يمكن أن يفيد كواصم للضرر الرئوي تحت السريري المحدث بدخان السجائر، حيث يقلل التدخين الفاعل كمية SP-D في كل من السائل القصي والسائل القصي السنجي BALF، وتنخفض مستوياته بشكل أكبر مع كبر السن، إلا أن مستوياته تزداد في الدم لدى المدخنين وترتبط إيجاباً مع حالة التدخين الحالية [٧١-٦٩-٦١].

يرتبط SP-D الجائل مع مجموعة من المرضيات الرئوية، أظهرت القليل من الدراسات المقارنة فقط أن SP-D المصلي لا يمكنه تمييز COPD عن المرضيات الرئوية الأخرى [٦٩]. رغم كون الآليات التي تربط ترافق SP-D مع ازدياد خطورة COPD غير معروفة، إلا أنه قد ينتج عن انخفاض مستوياته في السائل المبطن للرئتين انخفاضاً في الوظيفة المناعية وزيادة الاستعداد للعدوى [٦١].

تفتقر الأبحاث السريرية في الداء الرئوي المسد المزمن للواصفات الحيوية الدموية الموثقة، حيث اعتمد أخصائيي الأمراض التنفسية طويلاً على الأعراض والوظائف الرئوية لتشخيص وتدبير أمراض السبيل التنفسي، إلا أن طبيعة الأعراض تكون شخصية صعبة القياس وغالباً غير نوعية، كما أن قياس التنفس يكون محدوداً بتلك القياسات التي تعكس وخامة المرض أكثر من نشاطه وترتبط بشكل ضعيف فقط مع النتائج السريرية كالسورات والحالة الصحية ومعدل الوفيات [٧٢-٧٣-٧٤].

تسعى الدراسات العالمية الحديثة لإيجاد واصم حيوي نوعي للرتتين من أجل الداء الرئوي المسد المزمن وسوراته، يمكن قياسه في الدوران المجموعي لتجنب غزوانية إجراء التنظير القصي للحصول على السائل القصي السنخي BALF، وقد أوصى داود وزملاؤه [٧٥-٨٩] باستخدام RANTES كواصم حيوي مناعي مساعد في تشخيص سورات الداء واستخدام 'IL-8' Interleukin-8 والبروتين الإيوزيني الكاتيوني Eosinophil 'ECP' cationic protein كواصمات حيوية مناعية لتقييم الحالة الالتهابية لدى مرضى COPD، كما أوصت الكيال وزملاؤها [٧٦-٩٠] باستخدام Heat Shock Proteins "HSP27, HSP70" كواصمات حيوية في التقييم السريري لـ COPD، واستخدام IL-6 و CRP و ECP للدلالة على الحالة الالتهابية المترافقة مع الداء، ويعد البروتين «د» الفاعل بالسطح SP-D من أكثر البروتينات دراسةً بسبب نوعيته العالية للرتتين حيث قد ترتفع الواصمات الحيوية المناعية في حالات التهابية أخرى.

تهدف دراستنا بشكل رئيسي إلى إيجاد واصم حيوي نوعي من أجل تشخيص سورات الداء الرئوي المسد المزمن، حيث لا ينصح بإجراء الوظائف الرئوية خلال السورات لأنها تكون صعبة الإجراء والقياسات غير دقيقة بشكلٍ كافٍ، كما أن السورات قد تحاكي بعض الحالات الأخرى كالتهاب الرئوي والانصمام الخثاري والفشل القلبي الحاد.

يعتقد أن SP-D يلعب دوراً هاماً في أمراض COPD كونه جزء من نظام المناعة الطبيعي للمضيف، حيث يرتبط مع عدد كبير من اللجائن الداخلية والخارجية متضمنةً العديد من المكروبات والمستضدات العضوية والخلايا المستماتة، ويحمي الرتتين من الشدة التأكسدية والالتهابية، إضافةً إلى ارتفاع مستوياته المصلية أثناء السورات الحادة [٧٤]. ترشح هذه العوامل مجتمعةً البروتين «د» الفاعل بالسطح SP-D لأن يكون الواصم الحيوي الواعد من أجل الداء الرئوي المسد المزمن وسوراته.

# الدراسة العملية

## ١- هدف البحث Aim of the study:

- تقييم الفائدة التشخيصية لمقايسة مستويات البروتين «د» الفاعل بالسطح المصلي لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن COPD أثناء هدأة وسورة المرض.
- دراسة علاقة البروتين «د» الفاعل بالسطح المصلي مع التدخين كونه يمثل عامل الخطورة الأهم للداء الرئوي المسد المزمن.
- استقصاء دور البروتين «د» الفاعل بالسطح المصلي لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن COPD تبعاً لترقي المرض حسب تصنيف GOLD والتقييم المشترك للداء الرئوي المسد المزمن.

## ٢- المواد والطرق **Materials and Methods**:

### ٢-١. تصميم الدراسة **Study design**:

استباقية مقطعية عرضية Prospective cross-sectional study

### ٢-٢. الاعتيان:

جمعت العينات في الفترة الواقعة ما بين تشرين الثاني 2014 ونيسان 2015 وذلك من المراكز التالية:

مستشفى المواساة – الشعبة الصدرية.

مستشفى المواساة – العيادة الصدرية.

مستشفى الأسد الجامعي – الشعبة الصدرية.

مستشفى الأسد الجامعي – العيادة الصدرية.

شملت دراستنا ٨٤ فرداً بعد الحصول على الموافقة المستنيرة من كل فرد، ترواحت أعمارهم بين ٤٣-٧٥ سنة.

### ٢-٢-١. المجموعات المدروسة:

أولاً: مجموعة المرضى: تتألف من ٥٦ مريضاً تم تشخيصهم بالداء الرئوي المسد المزمن وفقاً لمعايير المبادرة العالمية GOLD وتقسّم إلى مجموعتين:

- مجموعة الهدأة: ٢٨ مريضاً ممن لديهم الأعراض التنفسية من سعال مزمن وإنتاج القشع وأبدوا انسداداً في المجرى الهوائي عند إجراء قياس التنفس (FEV1/FVC) > ٠,٧ بعد إرذاذ الموسع القصبي)، حيث استبعد من هذه المجموعة أي مريض قد عانى من تغير في الأعراض التنفسية أو تلقى أي علاج لسورات الداء الرئوي المسد المزمن من قبل طبيبهم المعالج أو في المستشفى (صادات حيوية أو ستيرويديات قشرية فموية) وذلك خلال الأربع أسابيع السابقة لأخذ العينة، وقد شخص COPD لبعض هؤلاء المرضى حديثاً بينما قدم الآخرون لمتابعة حالتهم الصحية.

ثم قسمت هذه المجموعة حسب حالة التدخين إلى ١٦ مدخن حالي (مدخن لـ ١٠ علبه/سنة أو أكثر) و ٩ مدخنين سابقين (مدخن لـ ١٠ علبه/سنة أو أكثر ومتوقف منذ أكثر من سنة) و ٣ مرضى فقط غير مدخنين (مدخن أقل من علبه/سنة).

- مجموعة السورة: ٢٨ مريضاً ممن كان لديهم زيادة في سوء أحد أو كل الأعراض الثلاث الرئيسية (الزلة النفسية – حجم القشع – لون القشع) والتي تختلف عن التغيرات الطبيعية اليومية، حيث تم تشخيصهم بالسورات الحادة لـ COPD عبر الفحص السريري من قبل الأطباء وأخذت العينة فور إدخالهم إلى المستشفى، كان بعض المرضى يعانون من سورتهم الأولى ولم يسبق تشخيصهم بالداء الرئوي المسد المزمن، بينما كان الآخريين مشخصين مسبقاً بـ COPD ومنهم من عانى عدة سورات خلال السنة السابقة لأخذ العينة.

قسمت هذه المجموعة أيضاً حسب حالة التدخين إلى ١٦ مدخن حالي ( $\leq 10$  علبه/سنة) و ١١ مدخن سابق ( $\leq 10$  علبه/سنة ومتوقف منذ أكثر من سنة) ومريض غير مدخن ( $> 10$  علبه/سنة).

ثانياً: مجموعة الشاهد: شملت ٢٨ فرداً أصحاء ظاهرياً [١٤ أصحاء غير مدخنين ( $> 10$  علبه/سنة) – ١٤ أصحاء مدخنين ( $\leq 10$  علبه/سنة)] متناسبين عمرياً مع مجموعة المرضى، ولم يبدوا انسداداً في المجرى الهوائي عند إجراء قياس التنفس ( $FEV1/FVC < 0.7$  و  $FEV1 < 85\%$  من القيمة التنبؤية).

تم إعادة توزيع المرضى حسب تصنيف GOLD لوخامة انسداد المجرى الهوائي على الشكل التالي:

- ٢٤ مريض GOLD1+GOLD2.

- ١٨ مريض GOLD3.

- ١٤ مريض GOLD4.

كما تم توزيعهم تبعاً للتقييم المشترك للداء الرئوي المسد المزمن (كما ورد في الشكل ٤) إلى:

- ١١ مريض من الدرجة A (أعراض أقل – خطورة منخفضة).

- ١٤ مريض من الدرجة B (أعراض أكثر - خطورة منخفضة).

- ١٤ مريض من الدرجة C (أعراض أقل - خطورة مرتفعة).

- ١٧ مريض من الدرجة D (أعراض أكثر - خطورة مرتفعة).

### ٢-٢-٢. معايير الاستبعاد من الدراسة:

استبعد من الدراسة المجموعة العمرية دون ٤٠ سنة أو الأشخاص المصابين بأحد الأمراض التالية:

- الربو أو الأمراض التنفسية الأخرى.

- الأمراض الكلوية والكبدية المرافقة.

- خبائة أو جراحة حديثة.

- الأمراض الإنتانية العامة.

- فرط التحسس.

### ٢-٣. المتثاببات المدروسة:

جرى توثيق عدد من البيانات عن الأفراد المشاركين بالدراسة وهي: العمر، الجنس، حالة التدخين ومنسب التدخين، قياس التنفس، نسبة إشباع الأكسجين، درجة الزلة التنفسية، تواتر السورات لدى المريض خلال السنة السابقة لأخذ العينة وتاريخ تشخيص المرض.

جمع ٥ مل من الدم المحيطي الوريدي من كل فرد مشارك بالدراسة على أنبوب جاف، وثقلت كل عينة لمدة ١٥ دقيقة (٣٠٠٠ rpm)، ثم حفظ المصل في الدرجة (-٨٠°) ضمن ثلاثة أنابيب ابيندروف إلى حين إجراء المقايسة.

أجري جمع الدم وقياس التنفس في نفس الوقت من أجل المجموعة الشاهدة ومرضى الهدأة وذلك للحصول على ارتباط دقيق بين الوظيفة الرئوية وتراكيز SP-D المصلية، أما بالنسبة لمرضى السورات الحادة المدخلين إلى المستشفى فقد تم جمع الدم خلال اليوم الأول من السورة الحادة بينما أجري لهم قياس التنفس بعد سبعة إلى عشرة أيام من بدء السورة

حتى تصبح حالتهم الصحية مستقرة بما فيه الكفاية لإجراء قياس التنفس، حيث لا ينصح بإجرائه خلال السورات لصعوبة القيام به من قبل المرضى وعدم دقة القياسات الناتجة.

تم إجراء كامل القسم العملي في كلية الصيدلة – جامعة دمشق. حيث جرت مقايضة البروتين «د» الفاعل بالسطح المصلي بطريقة الامتزاز المناعي المرتبط بالإنزيم ELISA باستخدام عتيدة Human SP-D ELISA Kit لشركة SunRed الصينية ضمن جهاز Elysis Uno لشركة الألمانية وفقاً لتعليمات الشركة المصنعة.

كما تمت مقايضة الألبومين بطريقة القياس اللوني باستخدام عتيدة Albumin BCG Monoreagent لشركة Greiner الألمانية ضمن جهاز spectrophotometer لشركة Rayto الصينية.

## ٢-٤. التحاليل الإحصائية Statistical analysis:

أنجزت التحاليل الإحصائية باستخدام برنامجي Excel 2013 و SPSS 22 (Statistical Package for the Social Sciences)، استخدم اختبار Shapiro-Wilk لتحديد طبيعية التوزيع، كانت النتائج متوزعة بشكل طبيعي وتم التعبير عنها بالمتوسط الحسابي  $\pm$  الانحراف المعياري (mean  $\pm$  standard deviation SD)، تم استخدام اختبار Independent Student t test لمقارنة المتثابتات بين مجموعتي المرضى والشاهد، كما تم استخدام اختبار التباين one-way ANOVA لمقارنة المتثابتات بين ثلاث مجموعات أو أكثر، ثم طبق اختبار Bonferroni للمقارنات البعدية المتعددة بين المجموعات. وقد أجري نموذج التحوف الخطي المتعدد multiple linear regression لتحديد العلاقة المستقلة بين السورات ومستويات SP-D المصلية مع إحكام المتغيرات المرافقة متضمنةً العمر والجنس وحالة التدخين ومنسب التدخين. كما استخدم معامل ارتباط بيرسون Pearson's correlation وسبيرمان Spearman's correlation لدراسة الارتباط بين المتثابتات المختلفة. حددت القيمة المثالية للحساسية والنوعية لـ SP-D باستخدام منحنى ROC (receiver operating characteristics). اعتبرت  $p < 0.05$  كقيمة معتمد بها إحصائياً.



### ٣- النتائج Results:

بلغ عدد المشاركين في البحث ٨٤ فرداً ويُلخص الجدول ٩ البيانات الأساسية لهم تبعاً لمجموعاتهم.

الجدول ٩: البيانات الأساسية للأفراد المشاركين بالبحث\*

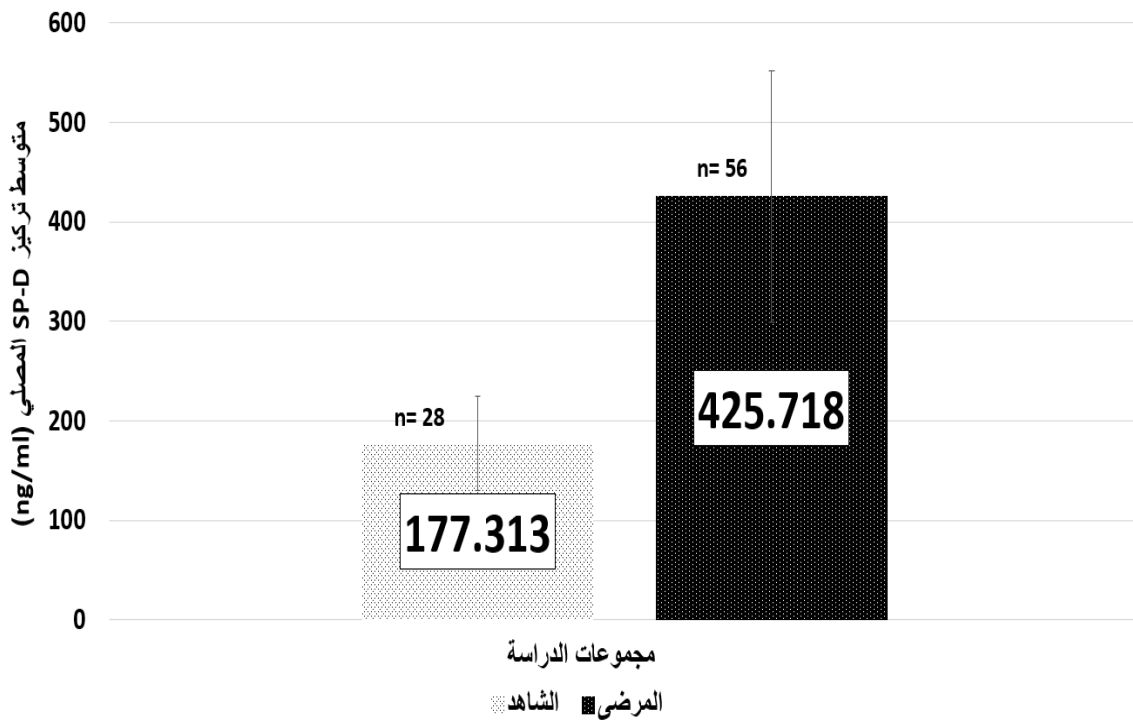
المتغير	مجموعة الشاهد n= ٢٨	مجموعة الهدأة n= ٢٨	مجموعة السورة n= ٢٨
العمر (سنة)*	٧,٦٥±٥٨,٧١	٨,٣٤ ± ٥٨,٧	٨,١٧ ± ٦٤,٥٣
الجنس ذكر/أنثى	٥/٢٣	٦/٢٢	٥/٢٣
منسب كتلة الجسم *BMI	٢,٠٤±٢٦,٥	٤,٠٩±٢٦,٧٥	٢,٩٢±٢٥,١
حالة التدخين			
غير مدخن	١٤	٣	١
مدخن	١٤	١٦	١٦
مدخن سابق	٠	٩	١١
منسب التدخين علية/سنة*	٢٧,٦١ ± ٣٠,٤٨	٢٧,٩٨ ± ٤٦,٨٩	٤٠,٢٥ ± ٤٩,٥٩
*FEV1% pred	٨,٠٤ ± ١٠١,٣١	١٣,٢٦ ± ٥٣,٠٧	١٤,٥٩ ± ٣٦,٦٤
*FVC% pred	٧,٥٦ ± ١١٠,٩٤	١٩,٧١ ± ٧٥,٣٥	١٨,١٤ ± ٥١,٢٢
*FEV1/FVC	٠,٠٤ ± ٠,٧٨	٠,١١ ± ٠,٥٧	٠,٠٩ ± ٠,٥٨
تواتر السورات**	—	(٣-٠)١	(٦-١)٢
عدد سنوات الإصابة**	—	(٦-٠)٢	(١٠-٠)٤,٥
إشباع الأكسجين %*	٠,٩٩ ± ٩٧,١١	١,٣٩ ± ٩٤,٢١	٥,١٥ ± ٨٣,٥٧

\*يعبر عن هذه البيانات بـ (المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري)

\*\* يعبر عن هذه البيانات بـ الوسيط (القيمة الأصغر - القيمة الأكبر)

٣-١. دراسة مستويات SP-D المصلية لدى مجموعتي مرضى الداء الرئوي المزمن والشاهد:

كان هناك زيادة كبيرة في مستويات SP-D المصلية لدى مقارنة كامل مجموعة المرضى (٤٢٥,٧١٨ ± ١٢٦,٢٧٩ نغ/مل; المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري) مع مجموعة الشاهد الأصحاء (١٧٧,٣١٣ ± ٤٦,٩٩٨ نغ/مل; المتوسط الحسابي + الانحراف المعياري) بقيمة إحصائية ( $p < 0,001$ ) كما يظهر في الشكل (١٠).

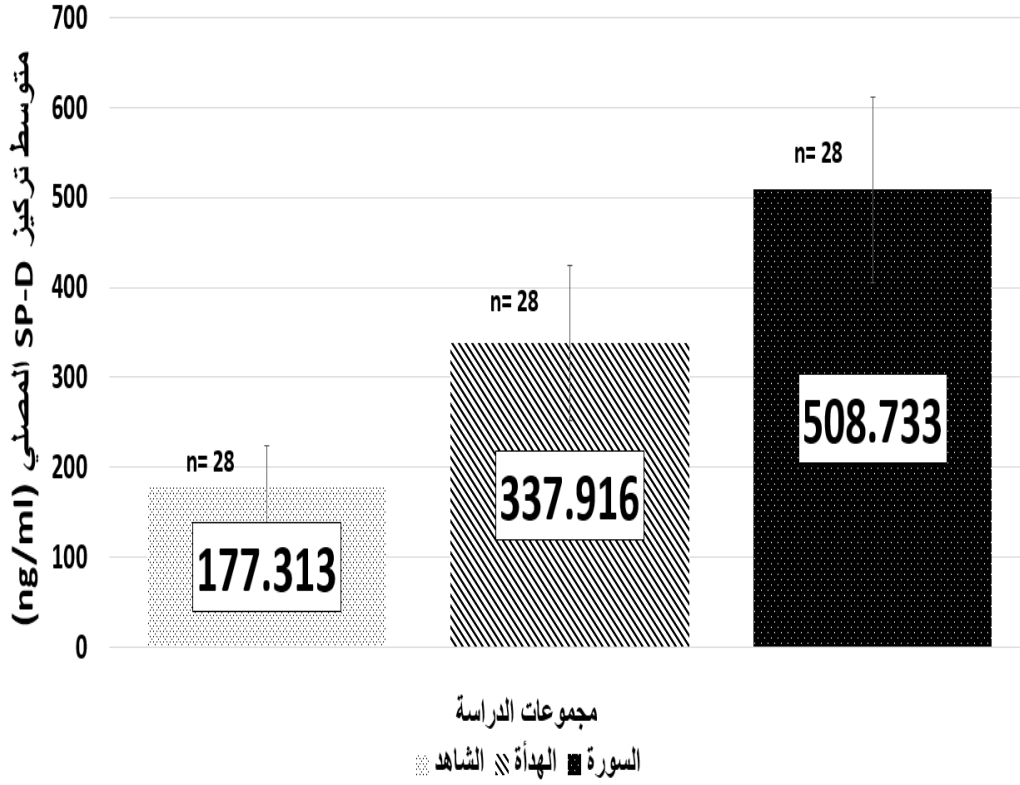


الشكل ١٠: مقارنة مستويات SP-D المصلية بين مجموعتي مرضى الداء الرئوي المزمن والشاهد ( $p < 0,001$ ).

٣-٢. دراسة مستويات SP-D المصلية لدى كل من الشاهد ومرضى الداء الرئوي المزمن خلال هدأة المرض والسورات:

عند مقارنة مستويات SP-D المصلية بين كل من الشاهد ومرضى الداء الرئوي المزمن خلال هدأة المرض والسورات كانت المستويات الأعلى لدى مرضى السورات الحادة (٥٠٨,٧٣٣ ± ١٠٢,٨١٣ نغ/مل; المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري) ثم

مرضى الهدأة ( $337,916 \pm 86,265$  نغ/مل; المتوسط الحسابي  $\pm$  الانحراف المعياري) والأقل عند مجموعة الشاهد ( $177,313 \pm 46,998$  نغ/مل; المتوسط الحسابي  $\pm$  الانحراف المعياري) بقيمة إحصائية ( $p < 0,001$ ) كما يوضح في الشكل (١١).



الشكل ١١: مقارنة مستويات SP-D المصلية بين كل من مجموعة الشاهد ومرضى الداء الرئوي المسد المزمن خلال الهدأة والسورات الحادة ( $p < 0,001$ ).

يبين الجدول ١٠ مقارنة تراكيز SP-D المصلية بين كل مجموعتين من المجموعات الثلاث ودلالاتها الإحصائية.

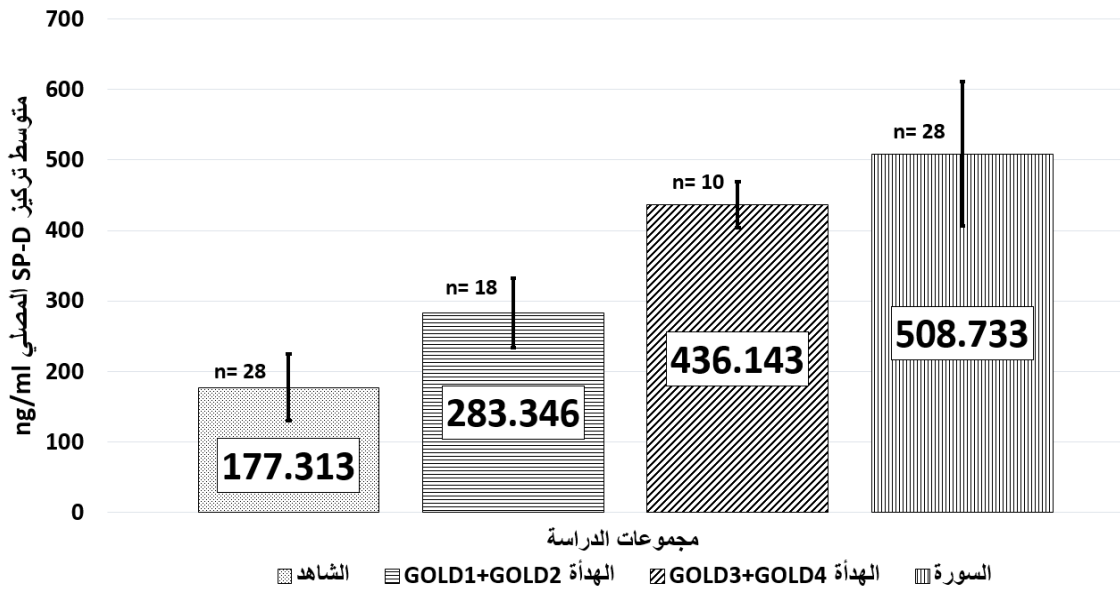
الجدول ١٠: مقارنة تراكيز SP-D المصلية بين كل مجموعتين من مجموعات الدراسة الثلاث (الشاهد - مرضى الهدأة - مرضى السورات) ودلالاتها الإحصائية

مجموعات الدراسة		الفرق بين القيمة الاحتمالية الدلالة المتوسطات
مجموعة الشاهد	مجموعة الهدأة	٣٣١,٤٢٠* < ٠,٠٠١ الفرق دالة
مجموعة الهدأة	مجموعة الشاهد	١٧٠,٨١٧* < ٠,٠٠١ الفرق دالة
مجموعة الهدأة	مجموعة الشاهد	١٦٠,٦٠٤* < ٠,٠٠١ الفرق دالة

\* الفرق دالة عند مستوى الدلالة ٠,٠٥

٣-٣. دراسة مستويات SP-D المصلية لدى مجموعتي مرضى السورات والهدأة بعد توزيع مرضى الهدأة تبعاً لتصنيف الوخامة حسب GOLD:

كانت مستويات SP-D المصلية أعلى لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن خلال سوررات المرض (٥٠٨,٧٣٣ ± ١٠٢,٨١٣ نغ/مل; المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري) عند مقارنتها مع مرضى الداء السورتي والوخيم جداً خلال الهدأة GOLD3+GOLD4 (٤٣٦,١٤٣ ± ٣٢,٨٦١ نغ/مل; المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري) ثم مرضى الداء المتوسط والخفيف خلال الهدأة (٤٩,١٧٨ ± ٢٨٣,٣٤٦ نغ/مل; المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري) والأقل عند مجموعة الشاهد (١٧٧,٣١٣ ± ٤٦,٩٩٨ نغ/مل; المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري) بقيمة إحصائية (p < ٠,٠٠١) كما يوضح في الشكل (١٢).



الشكل ١٢: مقارنة تراكيز SP-D المصلية بين مرضى السوروات الحادة ومرضى الهدأة تبعاً لتصنيف الوخامة GOLD ( $p < 0.001$ ).

يبين الجدول ١١ مقارنة تراكيز SP-D المصلية بين مرضى السوروات ومرضى الهدأة تبعاً لتصنيف الوخامة GOLD ودلالاتها الإحصائية.

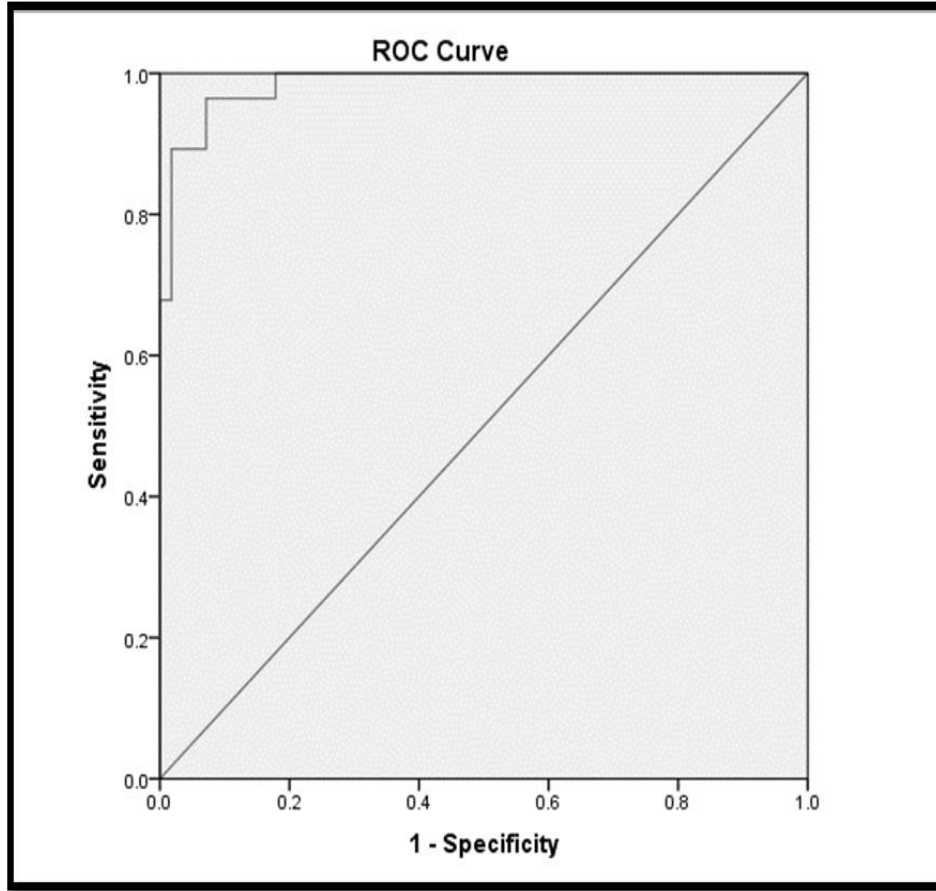
الجدول ١١ : مقارنة تراكيز SP-D المصلية بين مرضى السوريات ومرضى الهدأة تبعاً لتصنيف الوخامة GOLD ودلالاتها الإحصائية.

الفرق بين القيمة الدلالة الإحصائية المتوسطات الاحتمالية		مجموعات الدراسة	
الفروق دالة لصالح مجموعة السوريات	٠,٠٣٨	٧٢,٥٨٩*	مجموعة الهدأة GOLD3+ GOLD4
الفروق دالة لصالح مجموعة السوريات	٠,٠٠١>	٢٢٥,٣٣٨*	مجموعة الهدأة GOLD1+ GOLD2
الفروق دالة لصالح مجموعة السوريات	٠,٠٠١>	٣٣١,٤٢*	مجموعة الشاهد
الفروق دالة لصالح GOLD3+ GOLD4	٠,٠٠١>	١٥٢,٧٩٩*	مجموعة الهدأة GOLD1+ GOLD2
الفروق دالة لصالح GOLD3+ GOLD4	٠,٠٠١>	٢٥٨,٨٣١*	مجموعة الشاهد
الفروق دالة لصالح GOLD1+ GOLD2	٠,٠٠١>	١٠٦,٠٣٣*	مجموعة الشاهد
			مجموعة الهدأة GOLD3+GOLD4
			مجموعة الهدأة GOLD1+GOLD2

\* الفروق دالة عند مستوى الدلالة ٠,٠٥

### ٣-٤. تعيين القيم المثالية لتركيز SP-D المصلي لتشخيص COPD:

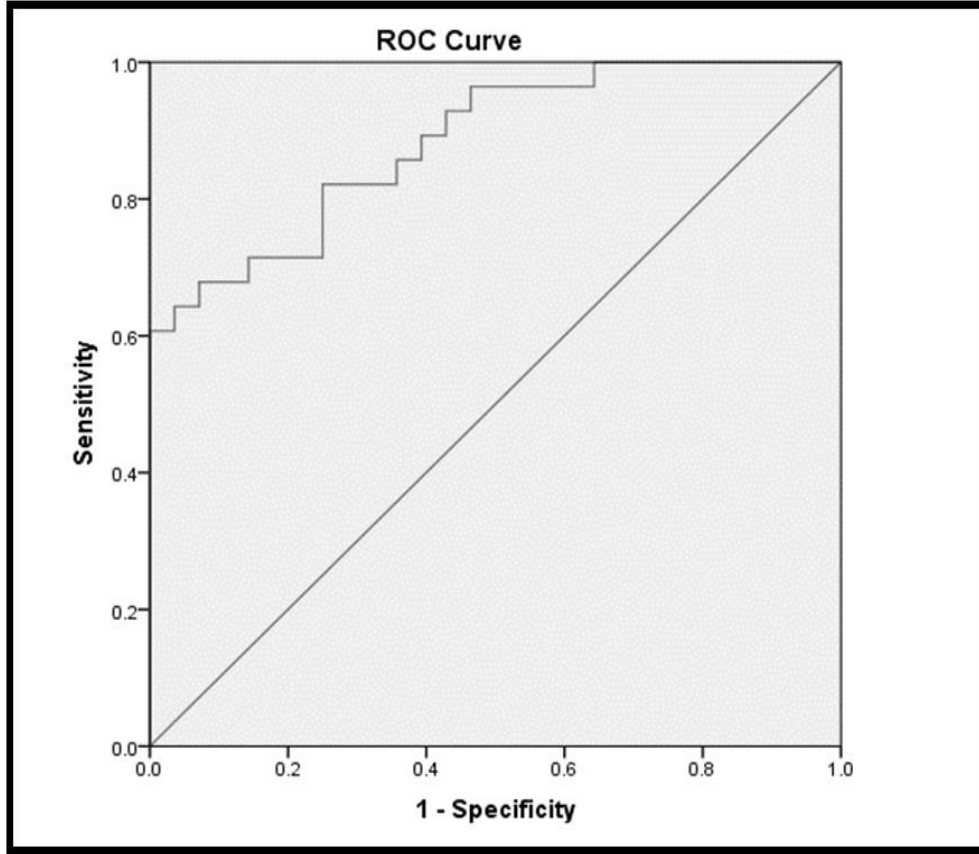
استخدم منحنى ROC (receiver operating characteristics curve) لتقييم مستويات SP-D المصلية القادرة على تمييز مرضى COPD عن الأصحاء باستخدام كافة الأفراد المشاركين في البحث، فكانت المساحة تحت المنحنى  $AUC = 0.985$  (95% CI, 0.965, 1.000;  $p < 0.001$ )، والقيمة الأمثل لنقطة القطع cutoff value (294,00 ng/ml) عندما تكون النوعية 100% والحساسية 82%، يبين الشكل (١٣) منحنى ROC لكامل أفراد الدراسة.



الشكل ١٣: منحنى ROC الشامل لكامل أفراد الدراسة من أجل قيم SP-D لتشخيص الداء الرئوي المسد المزمن ( $AUC = 0.985$ ).

٣-٥. تعيين القيم المثالية لتركيز SP-D المصلي للتنبؤ بسورات الداء الرئوي  
المسد المزمن:

استخدم منحنى ROC لتقييم مستويات SP-D المصلية القادرة على تمييز مرضى السورات الحادة عن مرضى الداء الرئوي المسد المزمن خلال الهدأة باستخدام مجموعة المرضى فقط، فبلغت المساحة تحت المنحني  $AUC = 0.883$  (95% CI, 0.798, 0.967;  $p < 0.001$ ) والقيمة المثلى لنقطة القطع cutoff value مساوية لـ (446.55 ng/ml) عند أفضل حساسية ونوعية حيث بلغت الحساسية والنوعية 71,4% و 85,7% على الترتيب، يبين الشكل (١٤) منحنى ROC لمجموعة المرضى فقط.



الشكل ١٤: منحنى ROC لمجموعتي المرضى فقط من أجل قيم SP-D المصلية للتنبؤ بالسورات عند أفضل قيم للنوعية والحساسية ( $AUC = 0.883$ ) (cutoff value= 446.55 ng/ml).



### ٦-٣. نموذج التحوف الخطي المتعدد Multiple Linear Regression

#### :Modelling

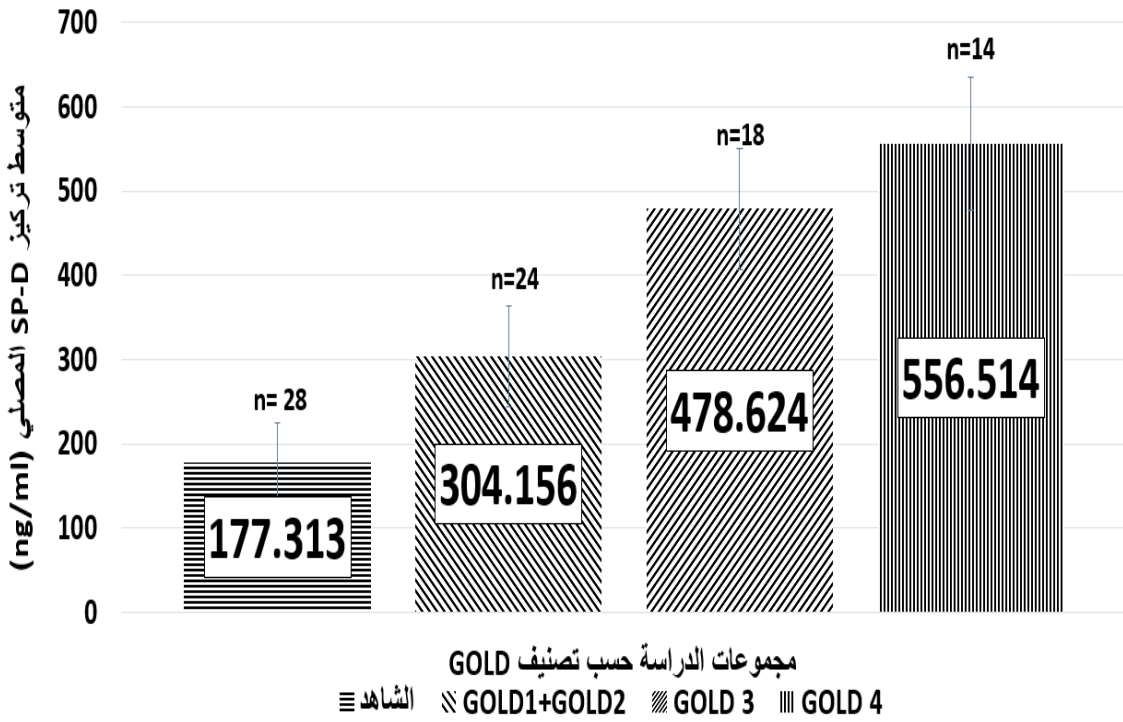
أظهر تحليل التحوف الخطي المتعدد أن السورات هي المنبئ الأهم المعتد به لارتفاع مستويات SP-D المصلية ( $\beta = 0,474, p > 0,001$ ) وذلك بعد إحصاء حالة التدخين ومنسب التدخين والعمر والجنس، أظهر العمر أيضاً ارتباطاً ( $\beta = 0,397, p > 0,001$ ).

Model summary: R= 0.814, R square= 0.663, Adjusted R square= 0.629.

### ٧-٣. دراسة مستويات SP-D المصلية لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن

#### تبعاً لتصنيف الوخامة حسب GOLD:

كانت مستويات SP-D المصلية أعلى لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن الوخيم جداً GOLD4 ( $78,780 \pm 556,514$  نغ/مل؛ المتوسط الحسابي  $\pm$  الانحراف المعياري)، تتلوا في الارتفاع مستوياته عند مرضى الداء الوخيم GOLD3 ( $72,023 \pm 478,624$  نغ/مل) ثم مرضى الداء المتوسط والخفيف GOLD1+GOLD2 ( $59,612 \pm 304,156$  نغ/مل) وأخيراً لدى مجموعة الشاهد ( $46,998 \pm 177,313$  نغ/مل) حيث ( $p < 0,001$ )، يبين الشكل (١٥) مقارنةً لمستويات SP-D حسب تصنيف GOLD.



الشكل ١٥: مقارنة مستويات SP-D المصلية لدى الشاهد ومرضى COPD تبعاً لتصنيف وخامة المرض GOLD ( $p < 0,001$ ).

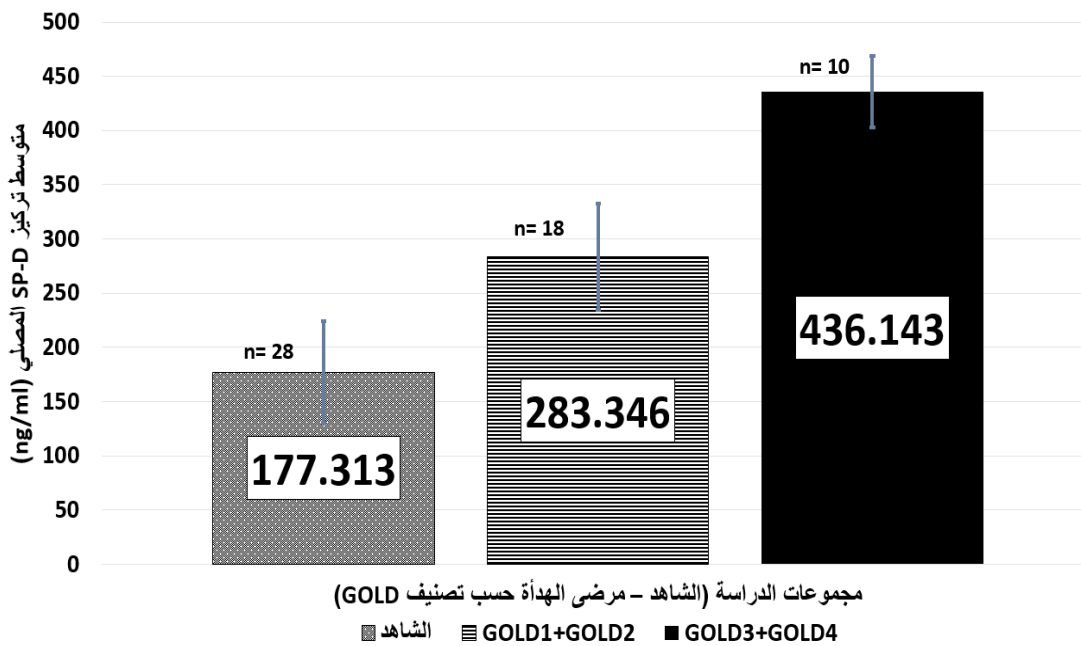
يبين الجدول ١٢ مقارنة لتراكيز SP-D المصلية بين كل مجموعتين من مجموعات المرضى تبعاً لتصنيف وخامة المرض GOLD ودلالاتها الإحصائية.

الجدول ١٢ مقارنة تراكيز SP-D المصلية بين كل مجموعتين من مجموعات المرضى تبعاً لتصنيف وخامة المرض GOLD ودلالاتها الإحصائية.

مجموعات الدراسة		الفرق بين القيمة المتوسطات الاحتمالية	الدلالة الإحصائية
مجموعة GOLD4	مجموعة الشاهد	٣٧٩,٢١١*	الفروق دالة لصالح مجموعة GOLD4
	مجموعة GOLD1+ GOLD2	٢٥٢,٣٥٧*	الفروق دالة لصالح مجموعة GOLD4
	مجموعة GOLD3	٧٧,٨٩*	الفروق دالة لصالح مجموعة GOLD4
مجموعة GOLD3	مجموعة الشاهد	٣٠١,٣١١*	الفروق دالة لصالح مجموعة GOLD3
	مجموعة GOLD1+ GOLD2	١٧٤,٤٦٧*	الفروق دالة لصالح مجموعة GOLD3
مجموعة GOLD1+ GOLD2	مجموعة الشاهد	١٢٦,٨٤٣*	الفروق دالة لصالح مجموعة GOLD1+ GOLD2

\* الفروق دالة عند مستوى الدلالة ٠,٠٥

أجريت مقارنة لمستويات SP-D المصلية لدى مرضى الهدأة فقط تبعاً لتصنيف GOLD لوخامة المرض حيث أجري لهم قياس التنفس مباشرةً بالتزامن مع أخذ عينة الدم مما يعطي دقة أكبر، تم تقسيمهم إلى ١٨ مريض GOLD1+GOLD2 و ١٠ مرضى GOLD3+GOLD4، كانت تراكيز SP-D المصلية أعلى لدى مرضى الداء الوخيم GOLD3+GOLD4 (٤٣٦,١٤٣ ± ٣٢,٨٦١ نغ/مل) مقارنةً مع مرضى الداء الخفيف والمتوسط GOLD1+GOLD2 (٢٨٣,٣٤٦ ± ٤٩,١٧٨ نغ/مل);  $p > ٠,٠٠١$  كما يظهر في الشكل (١٦).

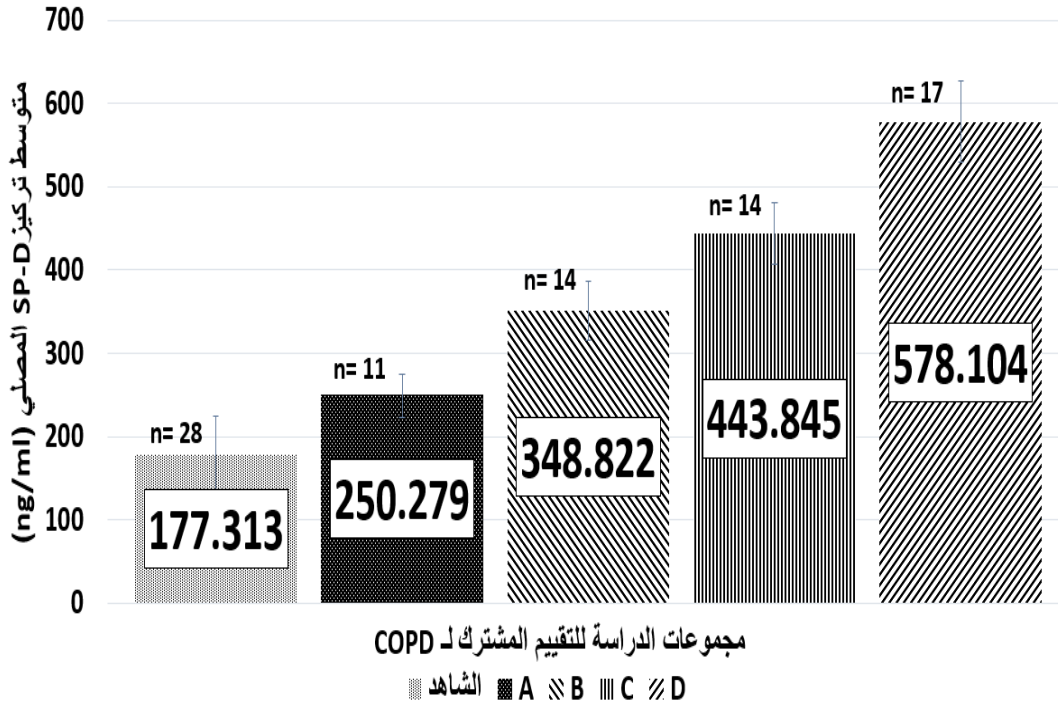


الشكل ١٦: مقارنة مستويات SP-D المصلية لدى الشاهد ومرضى COPD في طور الهدأة تبعاً لتصنيف وخامة المرض GOLD ( $p < ٠,٠٠١$ ).

٣-٨. دراسة مستويات SP-D المصلية لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن تبعاً للتقييم المشترك لهم:

قورنت مستويات SP-D المصلية لدى مرضى COPD بعد تقسيمهم تبعاً لتقييمهم المشترك فكانت التراكيز الأعلى لدى المجموعة D (٥٧٨,١٠٤ ± ٤٨,٤٥٥ نغ/مل; المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري) ثم المجموعة C (٣٧,٣٣٠ ± ٤٤٣,٨٤٥ نغ/مل) وينخفض تدريجياً حتى المجموعة B (٣٥,٩٥٤ ± ٣٤٨,٨٢٢ نغ/مل) ثم المجموعة A

(٢٧٩, ٢٥٠ ± ٢٤,٨٨٢ نغ/مل) والتراكيز الأخفض لدى مجموعة الشاهد  
 (٣١٣, ١٧٧ ± ٤٦,٩٩٨ نغ/مل) كما يوضح الشكل (١٧).



الشكل ١٧: مقارنة مستويات SP-D المصلية لدى الشاهد ومرضى COPD تبعاً للتقييم المشترك للداء الرئوي المسد المزمن ( $p < 0,001$ ).

كما يبين الجدول ١٣ مقارنةً لتراكيز SP-D المصلية بين كل مجموعتين من مجموعات المرضى تبعاً لتقييمهم المشترك ودلالاتها الإحصائية.

الجدول ١٣: مقارنة تراكيز SP-D المصلية بين كل مجموعتين من مجموعات المرضى تبعاً للتقييم المشترك للداء الرئوي المسد المزمن ودلالاتها الإحصائية.

مجموعات الدراسة		الفرق بين القيمتين المتوسطات	الدلالة الإحصائية
المجموعة D	مجموعة الشاهد	٤٠٠,٧٩١*	٠,٠٠١ >
	المجموعة A	٣٢٧,٨٢٥*	٠,٠٠١ >
	المجموعة B	٢٢٩,٢٨٢*	٠,٠٠١ >
	المجموعة C	١٣٤,٢٥٩*	٠,٠٠١ >
المجموعة C	مجموعة الشاهد	٢٦٦,٥٣٣*	٠,٠٠١ >
	المجموعة A	١٩٣,٥٦٦*	٠,٠٠١ >
	المجموعة B	٩٥,٠٢٣*	٠,٠٠١ >
المجموعة B	مجموعة الشاهد	١٧٥,٥٠٩*	٠,٠٠١ >
	المجموعة A	١٠٢,٥٤٣*	٠,٠٠١ >
المجموعة A	مجموعة الشاهد	٧٢,٩٩٦*	٠,٠٠١ >

\* الفروق دالة عند مستوى الدلالة ٠,٠٥

### ٩-٣ . علاقة تراكيز SP-D المصلية مع التدخين:

يبين الجدول ١٤ قيم SP-D المصلية لدى الأفراد المشاركين في البحث تبعاً لحالة التدخين لديهم.

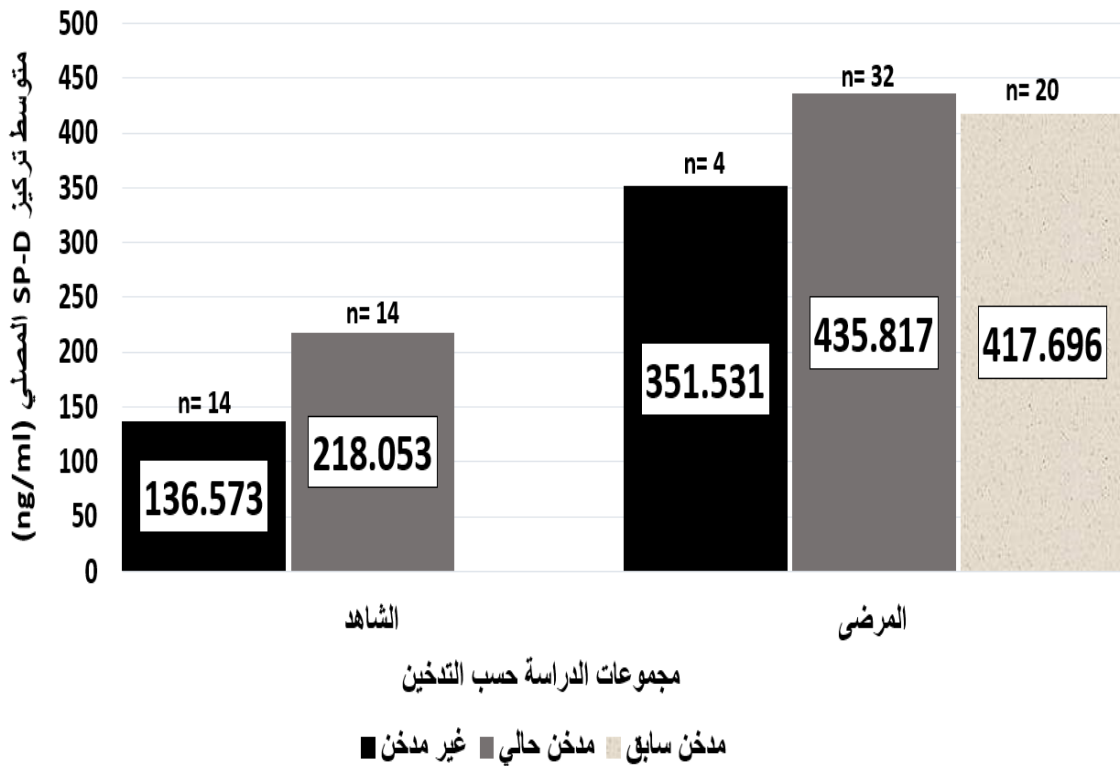
الجدول ١٤ : المتوسطات الحسابية والانحرافات المعيارية لتركيز البروتين د الفاعل بالسطح SP-D المصلي لدى مجموعة الشاهد (غير مدخنين، مدخنين) ومرضى الداء الرئوي المسد المزمن (غير مدخنين، مدخنين سابقين، مدخنين حاليين)

مجموعات الدراسة		العدد n	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
مجموعة الشاهد	غير مدخنين	١٤	١٣٦,٥٧٣	١٥,٨٧٧
	مدخنين	١٤	٢١٨,٠٥٣	٢٧,٥٧٨
مجموعة المرضى	غير مدخنين	٤	٣٥١,٥٣١	١٣٨,٥٠٨
	مدخنين سابقين	٢٠	٤١٧,٦٩٦	١١٢,١٧١
	مدخنين حاليين	٣٢	٤٣٥,٨١٧	١٣٥,٨٣٢

لوحظ عند مقارنة مستويات SP-D المصلية بين الأفراد المدخنين وغير المدخنين من مجموعة الشاهد ارتفاعاً هاماً في مستوياته لدى المدخنين (٢١٨,٠٥٣ ± ٢٧,٥٧٨ نغ/مل; المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري) مقارنةً مع غير المدخنين (١٣٦,٥٧٣ ± ١٥,٨٧٧ نغ/مل; المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري) بقيمة إحصائية ( $p > ٠,٠١$ ).

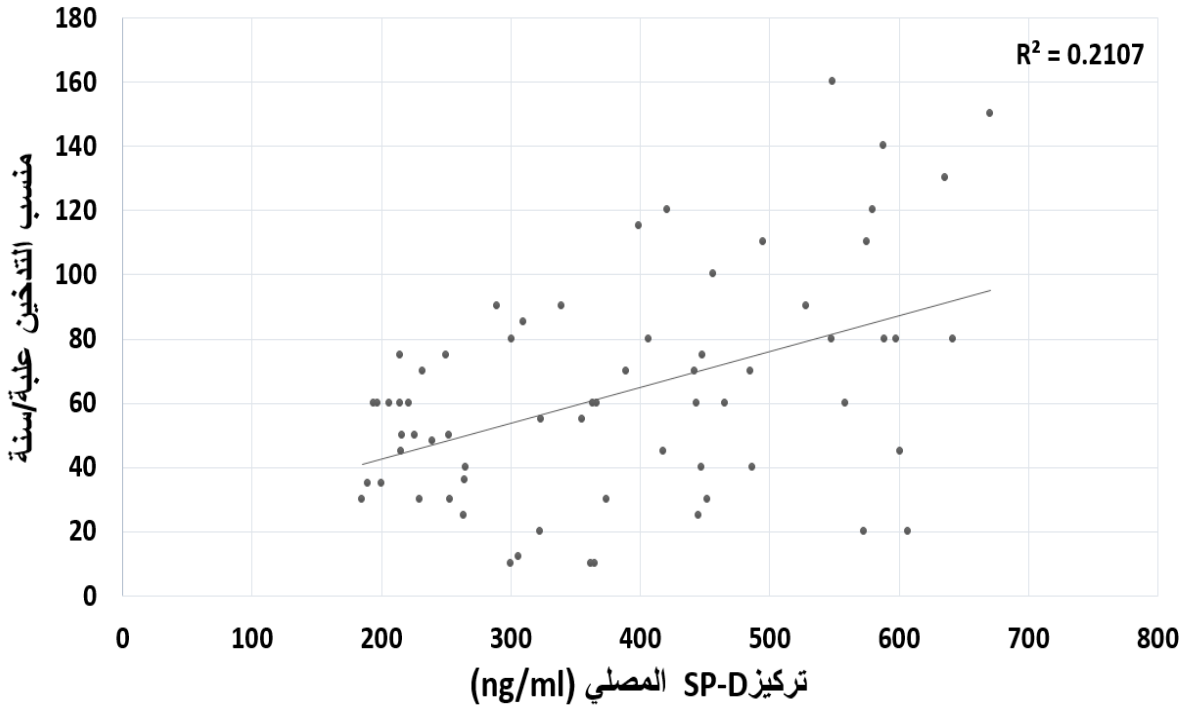
كما كان هناك فرقاً هاماً في تركيز SP-D المصلي بين المرضى المدخنين الحاليين والسابقين وغير المدخنين (٤٣٥,٨١٧ ± ١٣٥,٨٣٢ نغ/مل ، ٤١٧,٦٩٦ ± ١١٢,١٧١ نغ/مل ، ٣٥١,٥٣١ ± ١٣٨,٥٠٨ نغ/مل على الترتيب) مع كل من مجموعتي الشاهد المدخنين أو غير المدخنين ( $p > ٠,٠١$ )، يبين الشكل (١٨) مقارنة تراكيز SP-D المصلية حسب حالة التدخين.

لم يكن هناك فرقاً يُعتد به إحصائياً في تركيز SP-D المصلي لدى مجموعات المرضى الثلاث سواءً بين المدخنين الحاليين والسابقين أو غير المدخنين، ووجد ارتباطاً إيجابياً بين تراكيز SP-D المصلية ومنسب التدخين (علبة/سنة) لدى الأفراد المدخنين المشاركين في الدراسة ( $r = 0,459$ ;  $p > 0,01$ ) كما يظهر في الشكل (١٩).



الشكل ١٨: مقارنة تراكيز SP-D المصلية بين الشاهد ومرضى الداء الرئوي المسد المزمن تبعاً لحالة التدخين ( $p < 0,01$ ).

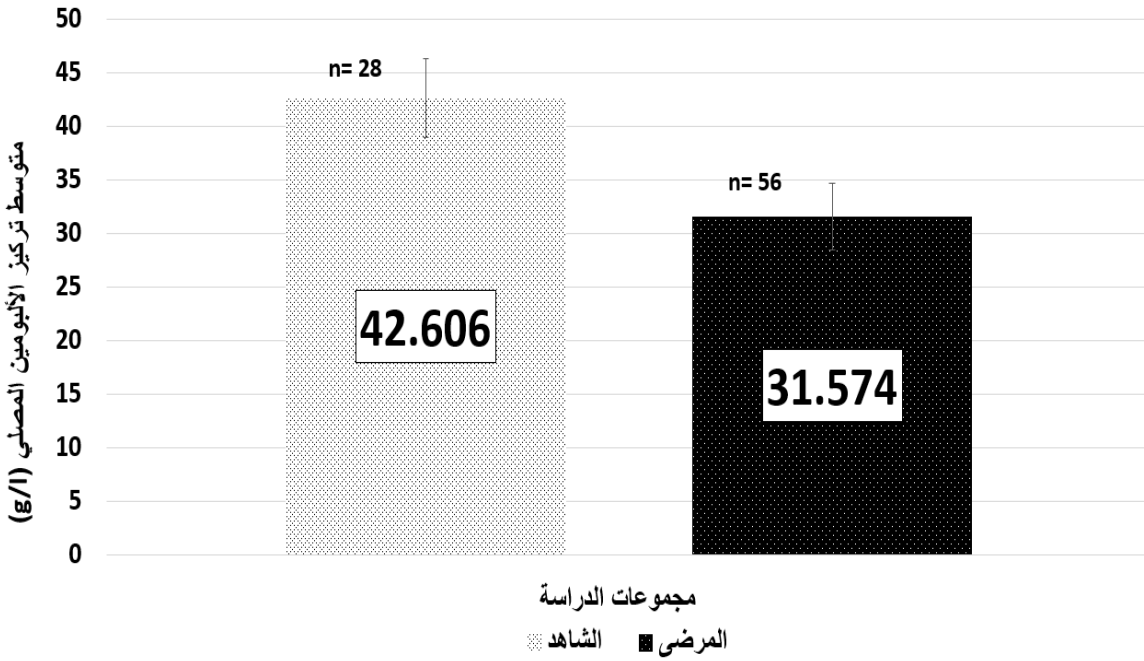




الشكل ١٩: علاقة ارتباط تراكيز SP-D المصلية مع منسب التدخين لدى المدخنين فقط  
 $(r = 0.459; p > 0.01)$ .

### ٣-١٠. دراسة مستويات الألبومين المصلية لدى مجموعتي مرضى الداء الرئوي المسد المزمن والشاهد:

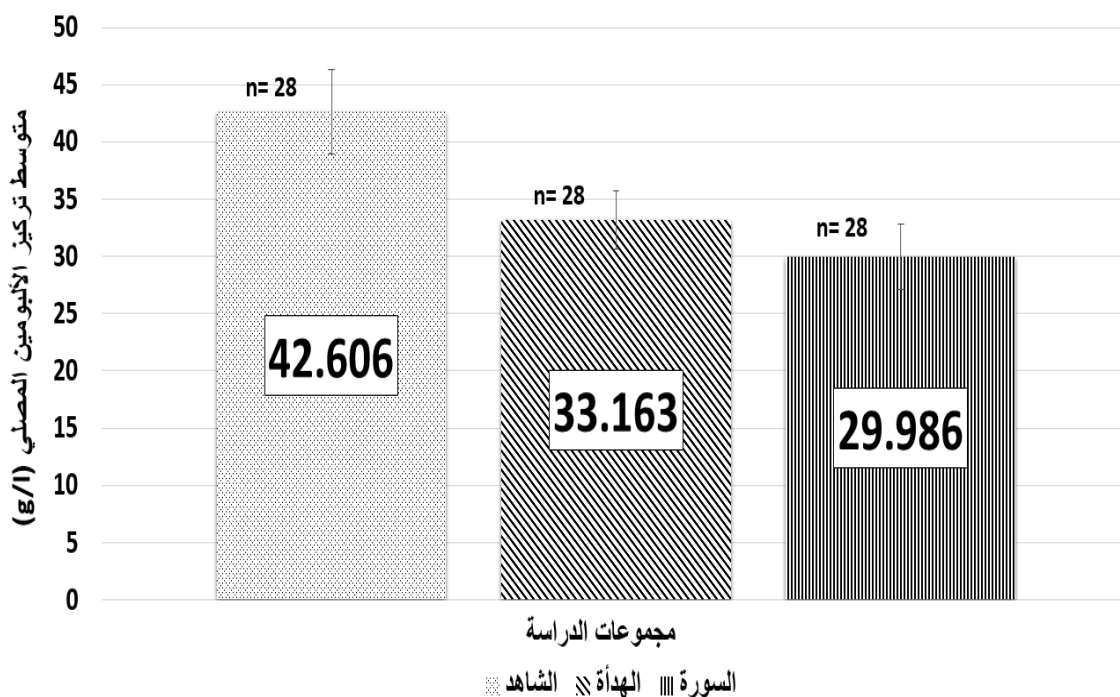
أبدت مستويات الألبومين المصلية انخفاضاً لدى مقارنة كامل مجموعة المرضى (٣١,٥٧٤  $\pm$  ٣,١١٩ غ/ل; المتوسط الحسابي  $\pm$  الانحراف المعياري) مع مجموعة الشاهد الأصحاء (٤٢,٦٠٦  $\pm$  ٣,٦٨٦ غ/ل; المتوسط الحسابي + الانحراف المعياري) بقيمة إحصائية ( $p < 0.001$ ) كما يظهر في الشكل (٢٠).



الشكل ٢٠: مقارنة مستويات الألبومين المصلية بين مجموعتي مرضى الداء الرئوي المسد المزمن والشاهد ( $p < 0,001$ ).

### ٣-١١. دراسة مستويات الألبومين المصلية لدى كل من الشاهد ومرضى الداء الرئوي المسد المزمن خلال هدأة المرض والسورات:

لوحظ عند مقارنة مستويات الألبومين المصلية بين كل من الشاهد ومرضى الداء الرئوي المسد المزمن خلال هدأة المرض والسورات أن المستويات الأخفض كانت لدى مرضى السورات الحادة ( $29,986 \pm 2,869$  غ/ل؛ المتوسط الحسابي  $\pm$  الانحراف المعياري)، ارتفعت مستويات الألبومين لدى مرضى الهدأة ( $33,163 \pm 2,521$  غ/ل؛ المتوسط الحسابي  $\pm$  الانحراف المعياري) لكنها بقيت منخفضة عن القيم الحدية الطبيعية للألبومين ( $37-55$  غ/ل) التي تمثلت فقط في المجموعة الشاهد ( $42,606 \pm 3,686$  غ/ل؛ المتوسط الحسابي  $\pm$  الانحراف المعياري) بقيمة إحصائية ( $p < 0,001$ ) كما يوضح في الشكل (٢١).



الشكل ٢١: مقارنة مستويات الألبومين المصلية بين كل من مجموعة الشاهد ومرضى الداء الرئوي المسد المزمن خلال الهدأة والسورات الحادة ( $p < 0.001$ ).

يبين الجدول ١٥ مقارنة تراكيز الألبومين المصلية بين كل مجموعتين من المجموعات الثلاث ودلالاتها الإحصائية.

الجدول ١٥: مقارنة تراكيز الألبومين المصلية بين كل مجموعتين من مجموعات الدراسة الثلاث (الشاهد - مرضى الهدأة - مرضى السورات) ودلالاتها الإحصائية.

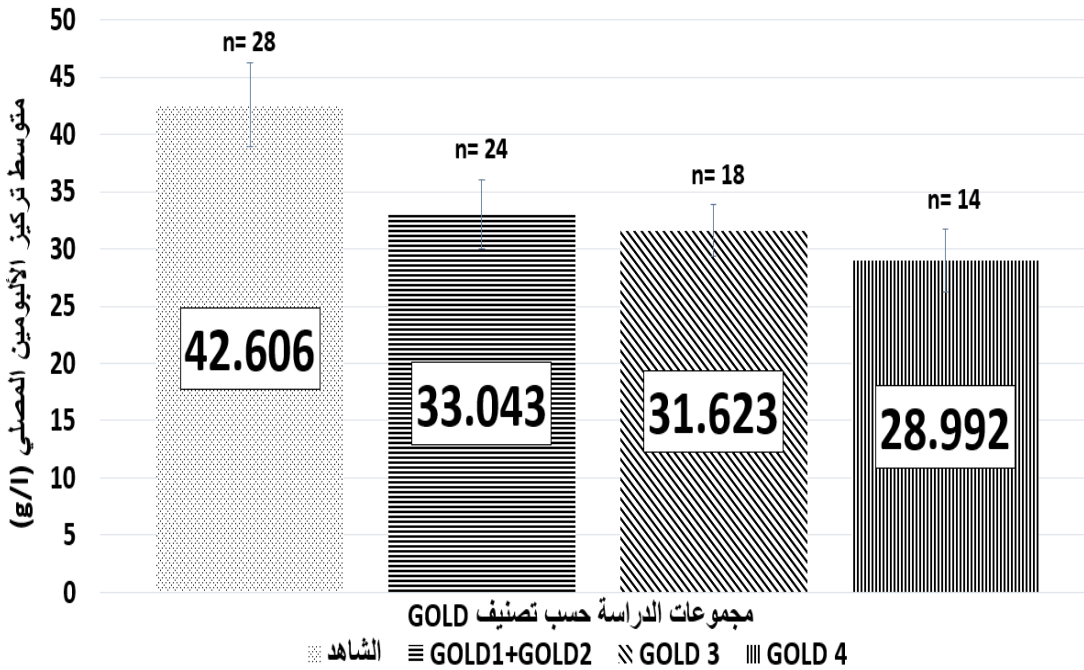
مجموعات الدراسة		الفرق بين المتوسطات	القيمة الاحتمالية	الدلالة
مجموعة السورة	مجموعة الشاهد	١٢,٦٢٠*	<٠,٠٠١	الفروق دالة
	مجموعة الهدأة	٩,٤٤٣*	<٠,٠٠١	الفروق دالة
مجموعة الهدأة	مجموعة الشاهد	٣,١١٧*	<٠,٠٠١	الفروق دالة

\* الفروق دالة عند مستوى الدلالة ٠,٠٥

١٢-٣ . دراسة مستويات الألبومين المصلية لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن

تبعاً لتصنيف الوخامة حسب GOLD:

لوحظت مستويات الألبومين المصلية الأخفض لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن الوخيم جداً GOLD4 (متوسط الحسابي  $\pm 28,992$  غ/ل؛ المتوسط الحسابي  $\pm 2,779$  غ/ل) (المعياري)، ترتفع تراكيز الألبومين تدريجياً لدى مرضى الداء الوخيم GOLD3 (متوسط الحسابي  $\pm 31,623$  غ/ل) ثم مرضى الداء المتوسط والخفيف GOLD1+GOLD2 (متوسط الحسابي  $\pm 33,043$  غ/ل) لكنها تبقى أقل من القيم الحدية الطبيعية لتراكيز الألبومين المتمثلة في مجموعة الشاهد (متوسط الحسابي  $\pm 42,606$  غ/ل) حيث ( $p < 0,001$ )، يبين الشكل (٢٢) مقارنةً لمستويات الألبومين حسب تصنيف GOLD.



الشكل ٢٢: مقارنة مستويات الألبومين المصلية لدى الشاهد ومرضى COPD تبعاً لتصنيف ووخامة المرض GOLD ( $p < 0,001$ ).

يبين الجدول ١٦ مقارنة لتراكيز الألبومين المصلية بين كل مجموعتين من مجموعات المرضى تبعاً لتصنيف ووخامة المرض GOLD ودلالاتها الإحصائية.

الجدول ١٦ مقارنة تراكيز الألبومين المصلية بين كل مجموعتين من مجموعات المرضى تبعاً لتصنيف وخامة المرض GOLD ودالاتها الإحصائية.

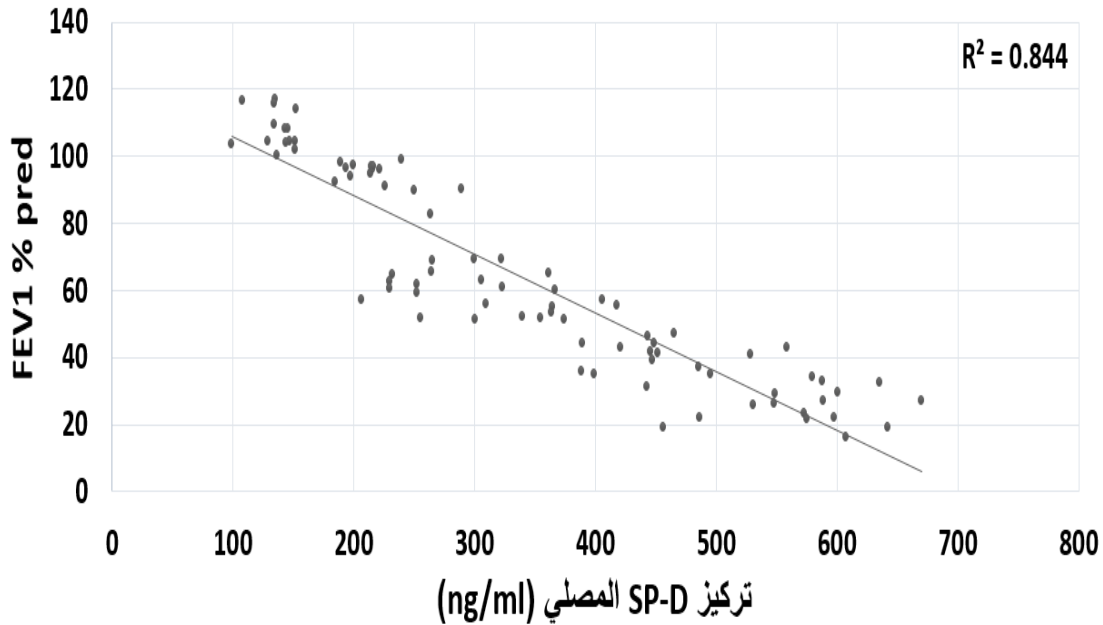
مجموعات الدراسة		الفرق بين القيم المتوسطات الاحتمالية	الدلالة الإحصائية
مجموعة الشاهد	مجموعة GOLD1+ GOLD2	9.562*	الفروق دالة لصالح مجموعة الشاهد > ٠,٠٠١
	مجموعة GOLD3	10.982*	الفروق دالة لصالح مجموعة الشاهد > ٠,٠٠١
	مجموعة GOLD4	13.613*	الفروق دالة لصالح مجموعة الشاهد > ٠,٠٠١
مجموعة	مجموعة GOLD3	1.420	لا توجد فروق دالة > ٠,٨٦٥
	مجموعة GOLD1+GOLD2 GOLD4	4.051*	الفروق دالة لصالح GOLD1+ GOLD2 > ٠,٠٠١
مجموعة GOLD3	مجموعة GOLD4	2.631	لا توجد فروق دالة > ٠,١١٢

\* الفروق دالة عند مستوى الدلالة ٠,٠٥

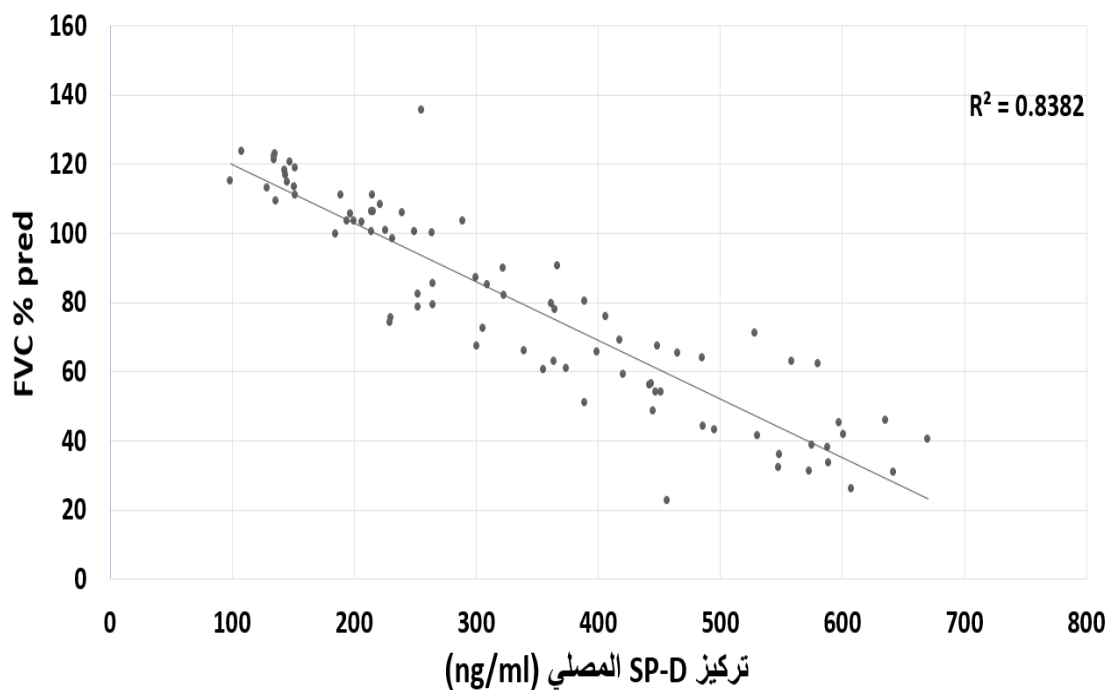
١٣-٣. دراسة علاقات الارتباط بين تراكيز SP-D المصلية والمنتثبات الأخرى لدى أفراد الدراسة:

١-١٣-٣. دراسة علاقة الارتباط بين تراكيز SP-D المصلية وقياس التنفس لدى أفراد الدراسة:

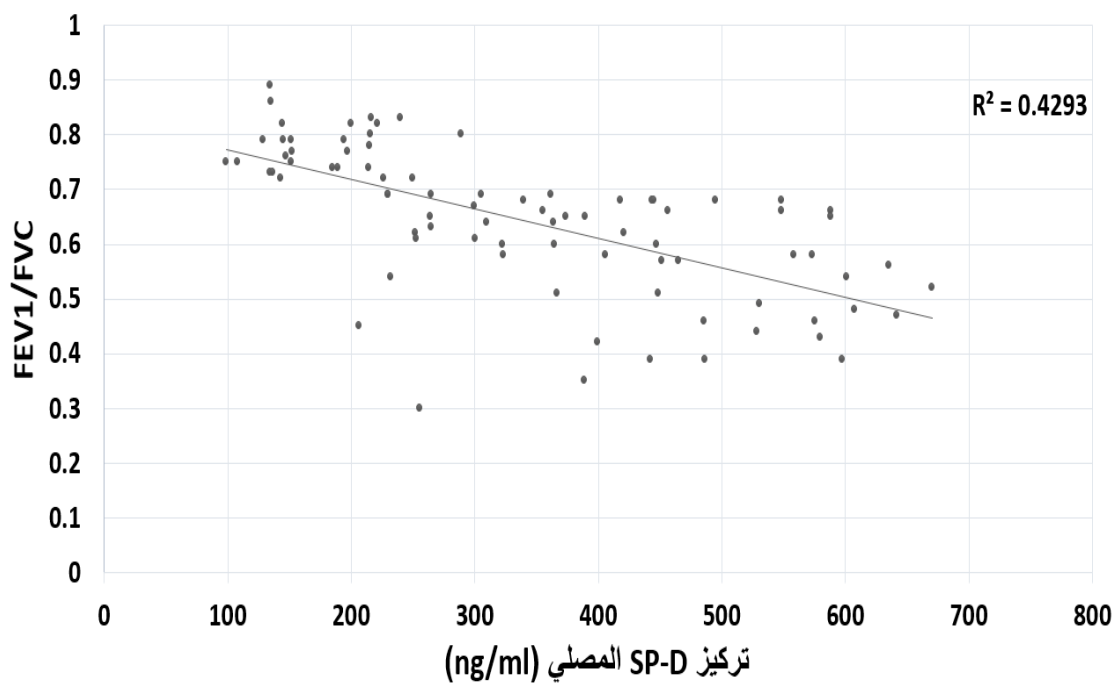
درست علاقة الارتباط بين تراكيز SP-D المصلية والوظائف الرئوية، يرتبط تركيز SP-D المصلي عكساً مع كلٍ من FEV1%pred ( $r = -0.919$ ;  $p > 0.001$ ) (الشكل ٢٣) و FVC%pred ( $r = -0.916$ ;  $p > 0.001$ ) (الشكل ٢٤) والنسبة بينهما FEV1/FVC ( $r = -0.650$ ;  $p > 0.001$ ) (الشكل ٢٥) لدى أفراد الدراسة.



الشكل ٢٣: علاقة ارتباط تراكيز SP-D المصلي مع FEV1%pred ( $r = -0.919$ ;  $p > 0.001$ ).



الشكل ٢٤: علاقة ارتباط تركيز SP-D المصلي مع FVC%pred  
 $(r = -0.916; p > 0.001)$ .

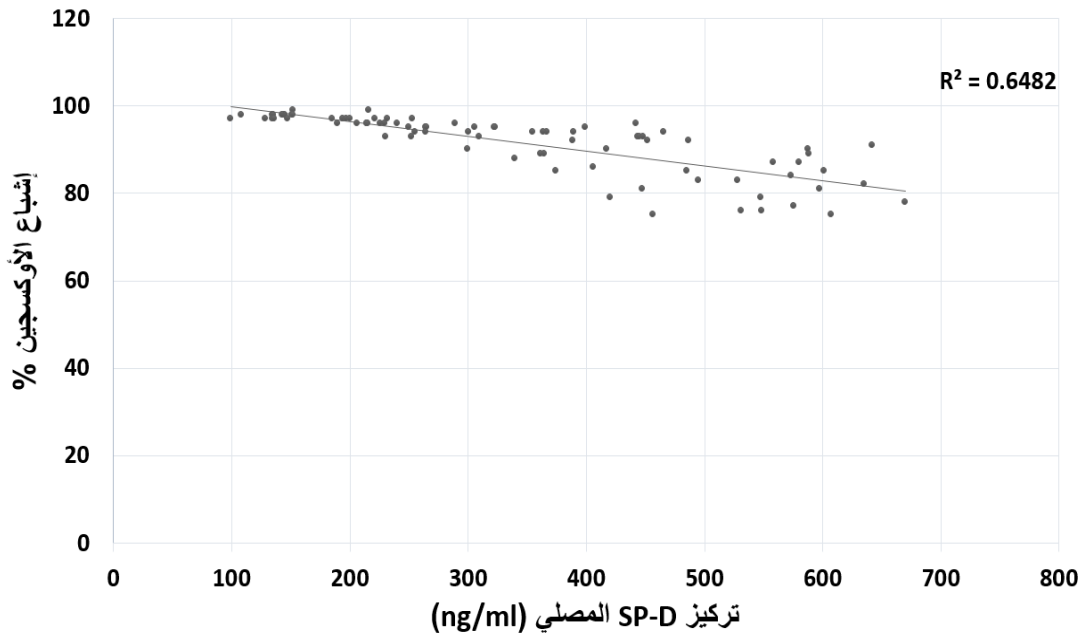


الشكل ٢٥: علاقة ارتباط تركيز SP-D المصلي مع FEV1/FVC  
 $(r = -0.655; p > 0.001)$ .

كما تم حساب علاقات الارتباط بين تراكيز SP-D المصلية والوظائف الرئوية لدى الشاهد ومرضى COPD خلال هدأة المرض فقط، حيث أجري جمع الدم وقياس التنفس في نفس الوقت مما يعطي ارتباطاً أكثر دقة، وقد ارتبطت هذه المستويات عكساً مع كل من FEV1%pred ( $r = -0.902$ ;  $p > 0.001$ ) و FVC%pred ( $r = -0.848$ ;  $p > 0.001$ ) والنسبة بينهما FEV1/FVC ( $r = -0.664$ ;  $p > 0.001$ ).

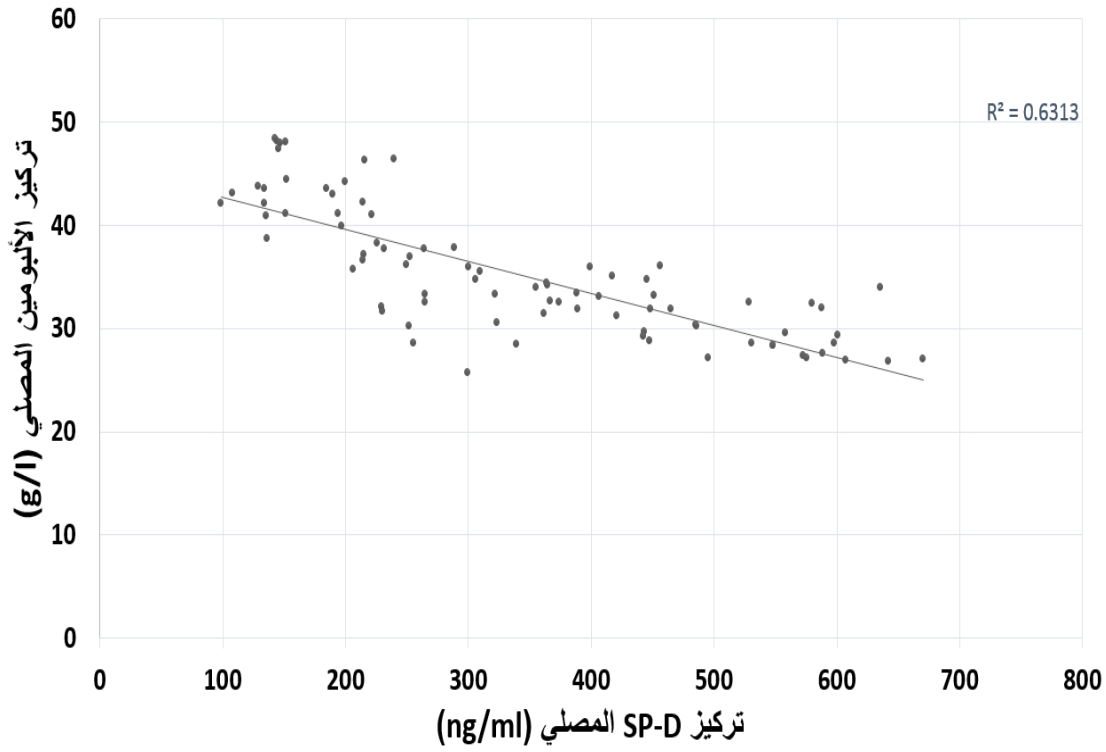
٢-١٣-٣. دراسة علاقة ارتباط تراكيز SP-D المصلية مع كلاً من النسبة المئوية لإشباع الأكسجين في الدم – الألبومين – تواتر السورات خلال السنة السابقة لأخذ العينة – عدد سنوات الإصابة بالداء الرئوي المسد المزمن:

يرتبط تركيز SP-D المصلي عكساً مع كلاً من درجة إشباع الأوكسجين في الدم O<sub>2</sub>% ( $r = -0.805$ ;  $p > 0.001$ ) (الشكل ٢٦) وتركيز الألبومين المصلي ( $r = -0.795$ ;  $p > 0.001$ ) (الشكل ٢٧) لدى أفراد الدراسة، بينما يرتبط إيجاباً مع تواتر السورات لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن خلال السنة السابقة لأخذ العينة ( $r = 0.812$ ;  $p > 0.001$ ) وعدد سنوات إصابة المرضى بالداء الرئوي المسد المزمن ( $r = 0.728$ ;  $p > 0.001$ ).



الشكل ٢٦: علاقة ارتباط تركيز SP-D المصلي مع درجة إشباع الأوكسجين في الدم O<sub>2</sub>% لدى أفراد الدراسة ( $r = -0.805$ ;  $p > 0.001$ ).

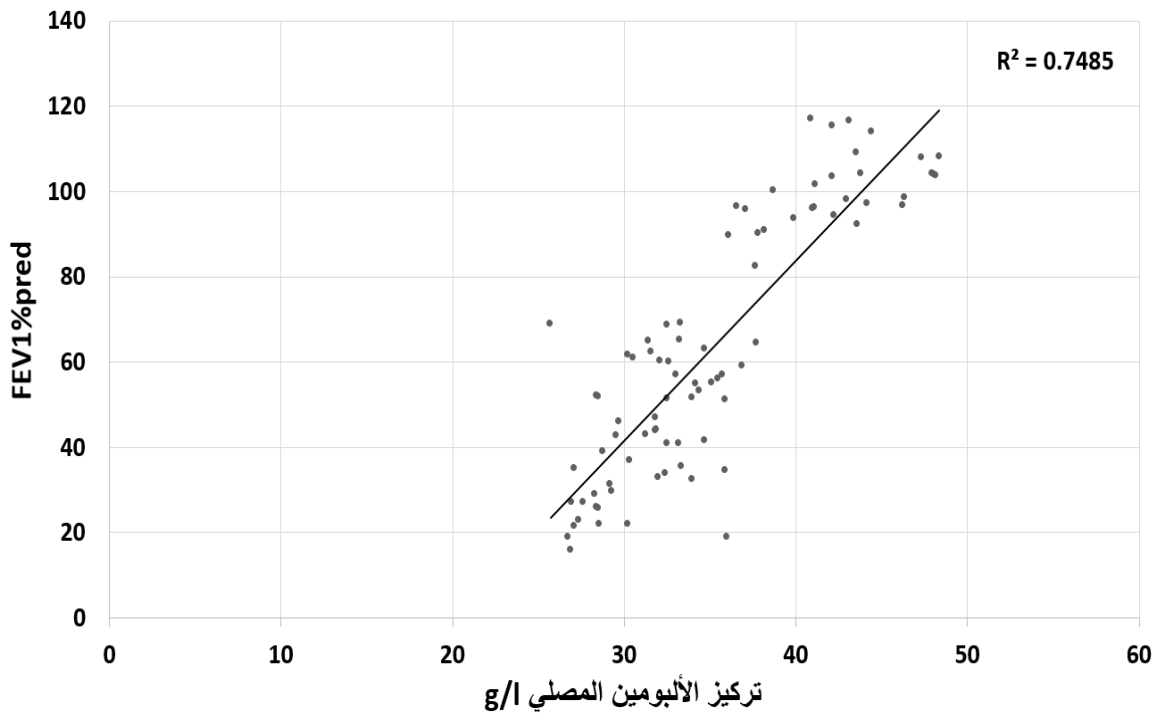




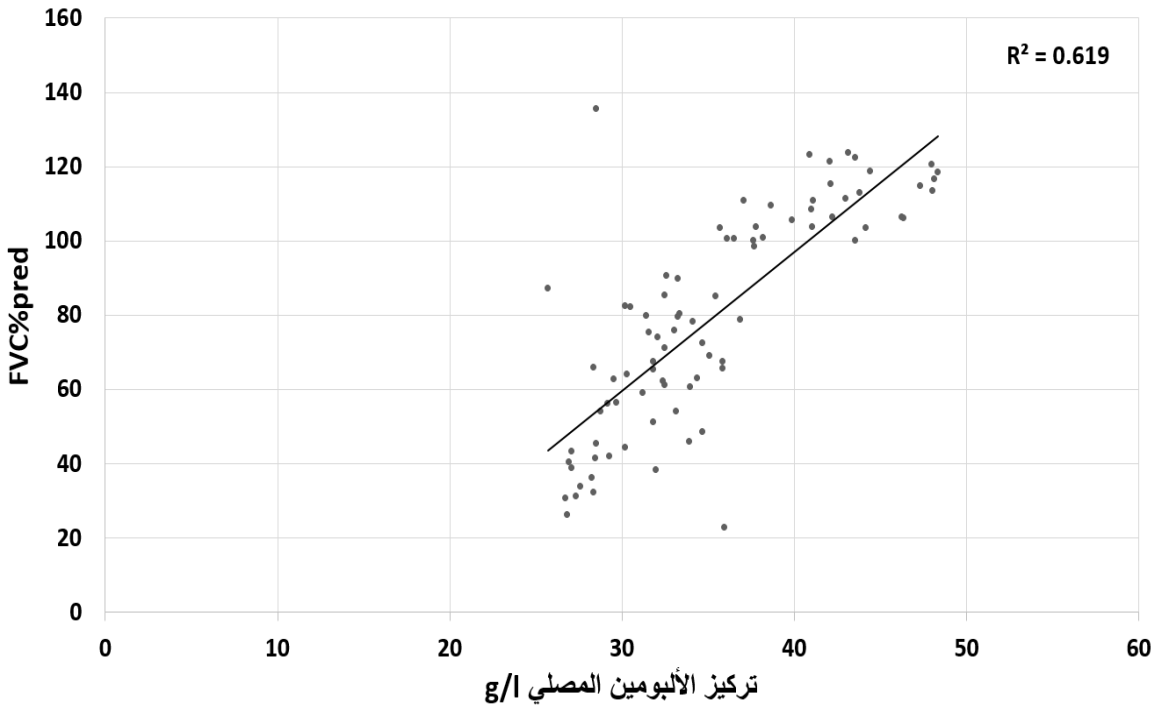
الشكل ٢٧: علاقة ارتباط تركيز SP-D المصلي مع تركيز الألبومين المصلي لدى أفراد الدراسة  
( $r = -0.795$ ;  $p < 0.001$ ).

### ٣-١٤. دراسة علاقات الارتباط بين تراكيز الألبومين المصلية والمنتثبات الأخرى لدى أفراد الدراسة:

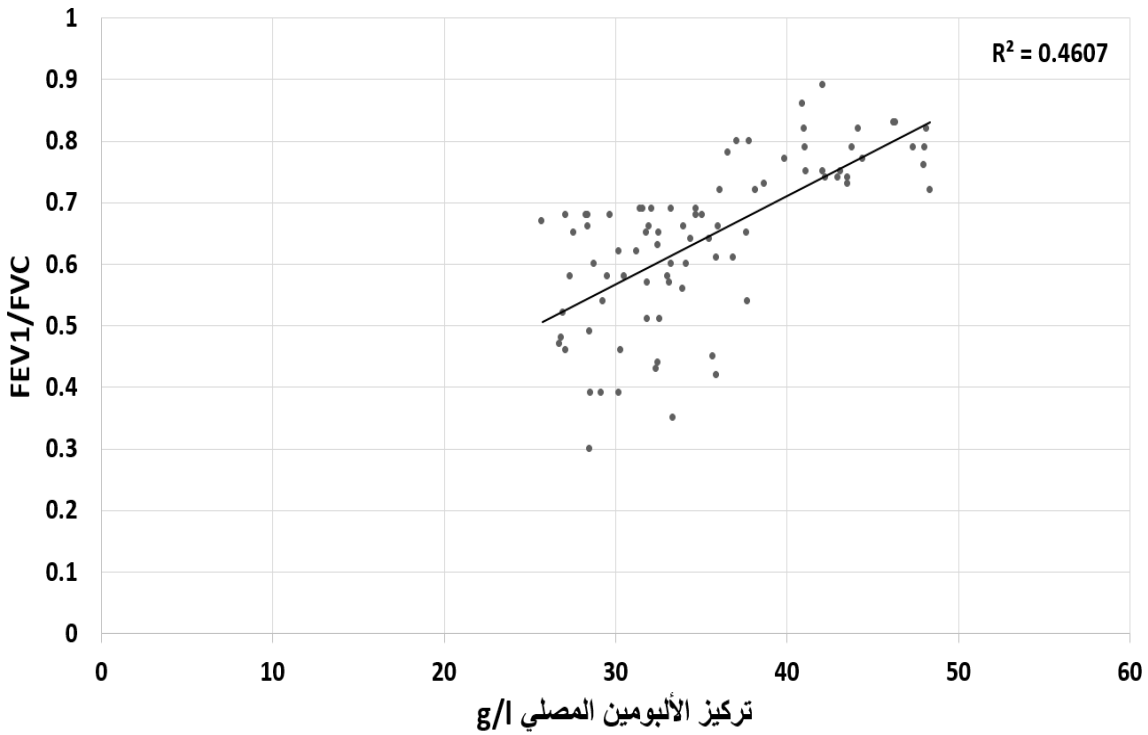
درست علاقة الارتباط بين تراكيز الألبومين المصلية والوظائف الرئوية، يرتبط تركيز الألبومين المصلي إيجابياً مع كلاً من FEV1%pred ( $r = 0.865$ ;  $p < 0.001$ ) (الشكل ٢٨) و FVC%pred ( $r = 0.787$ ;  $p < 0.001$ ) (الشكل ٢٩) والنسبة بينهما FEV1/FVC ( $r = 0.679$ ;  $p < 0.001$ ) (الشكل ٣٠).



الشكل ٢٨ : علاقة ارتباط تركيز الألبومين المصلي مع FEV1%pred  
 $(r = 0.865 ; p > 0.001)$ .



الشكل ٢٩: علاقة ارتباط تركيز الألبومين المصلي مع FVC%pred.  
 $(0.001 > p ; 0.787 = r)$ .



الشكل ٣٠: علاقة ارتباط تركيز الألبومين المصلي مع FEV1/FVC.  
 $(0.001 > p ; 0.679 = r)$ .

بينما يرتبط تركيز الألبومين المصلي عكساً مع كلاً من تواتر السورات لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن خلال السنة السابقة لأخذ العينة ( $r = -0,508$ ;  $p > 0,01$ ) وعدد سنوات إصابة المرضى بالداء الرئوي المسد المزمن ( $r = -0,552$ ;  $p > 0,001$ ).

#### ٤- المناقشة Discussion:

كان متوسط مستويات SP-D المصلية لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن أعلى بشكل يعتد به مما هو لدى الأصحاء الشاهد، تتوافق نتيجتنا هذه مع كل من دراسة Lomas وزملاؤه (بريطانيا - ٢٠٠٩) [٥٣] ودراسة Winkler وزملاؤها (ألمانيا - ٢٠١١) [٦٢] ودراسة عقيقي (لبنان - ٢٠١٤) وزملاؤها [٧٧] حيث وجدوا ارتفاعاً ملحوظاً لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن مقارنةً مع الأصحاء المدخنين وغير المدخنين، لذلك اقترح SP-D المصلي كواصم حيوي قد يساعد في تشخيص الداء الرئوي المسد المزمن وحُددت مستوياته المصلية التي تميز المرضى عن الشاهد الأصحاء باستخدام منحنى ROC، حيث كانت القيمة الحدية الأمثل ٢٩٤,٥٥ نغ/مل عند النوعية ١٠٠% لتقليل الإيجابية الكاذبة وبحساسية جيدة ٨٢%، ولكن يبقى قياس التنفس المقياس الأفضل المتوافر لتحديد المجرى الهوائي.

إلا أن أهم ما توصلنا إليه في هذه الدراسة هو الارتفاع الهام في مستويات البروتين د الفاعل بالسطح المصلية بشكلٍ مبكرٍ لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن الذين يعانون من السوروات الحادة وذلك عند مقارنتهم مع مرضى الداء الوخيم جداً والوخيم خلال هدأة المرض وكذلك مرضى الداء المتوسط والخفيف، وهذا ما قد يجعل SP-D المصلي منبئاً هاماً لحدوث سوروات الداء الرئوي المسد المزمن. تتوافق نتيجتنا هذه مع كل من دراسة Shakoori وزملائها (باكستان - ٢٠٠٩) [٥١] ودراسة Ju وزملائه (الصين - ٢٠١٢) [٥٢] حيث وجدوا ارتفاعاً في تراكيز SP-D المصلية بشكلٍ ملحوظٍ خلال السوروات الحادة مقارنةً مع مرضى الداء الرئوي المسد المزمن خلال الهدأة وارتفاعها لدى المرضى خلال الهدأة مقارنةً مع الأصحاء. وقد حُدد تركيز SP-D المصلي في دراستنا الذي قد يتنبأ بحدوث السوروات باستخدام منحنى ROC، حيث كانت القيمة الحدية المثلى للتمييز بين مرضى السوروات الحادة والمرضى خلال الهدأة مساويةً لـ ٤٤٦,٥٥ نغ/مل وذلك عندما تكون النوعية ٨٥,٧% والحساسية ٧٤,٤١%، هناك فرقٌ واضح بين القيم الحدية لتركيز SP-D المصلي الذي يميز مرضى COPD ومرضى السوروات الحادة للداء، يمكن أن يزيد هذا الفرق من احتمالية استخدام SP-D المصلي كواصم حيوي في السوروات الحادة للداء الرئوي المسد المزمن.

ما زالت الآلية الدقيقة لزيادة مستويات SP-D المصلية غير واضحة [٦٢]، حيث ترتفع مستوياته في الدوران استجابةً للمرضيات الرئوية [٧٣] مما قد يفسر ارتفاعه إلى مستويات أعلى خلال نوبات السورات الحادة نتيجةً لزيادة التهاب السبيل الهوائي حيث تتبع وخامة السورات مدى الالتهاب داخل الرئوي [٥٣].

وجد Lomas وزملاؤه (بريطانيا - ٢٠٠٩) ارتباطاً بين مستويات البروتين د الفاعل بالسطح المصلية المرتفعة وازدياد خطورة السورات [٥٣]، كما وجد بعض المتحريين علاقةً عكسيةً بين تركيز SP-D في الدم والسائل القصي السنخي BALF لكن الآلية ما زالت غير واضحة، حيث اقترح Sin وزملاؤه أن المستويات الأخفض لـ SP-D BALF قد تكون نتيجةً لزيادة مهاجرة SP-D من الحيز السنخي إلى الدم، قد يكون هذا بسبب تمزق الكداسات متعددة القسيمات لـ SP-D في الرئتين إلى أشكال أقل وزناً جزيئياً تستطيع أن تعبر بشكلٍ أسهل إلى الدم أو بسبب ازدياد نفوذية الرئتين نتيجةً للالتهاب، لكن توجد بيانات قليلة تدعم أو تدحض هذه النظرية [٦١-٦٥]، لذلك ننصح بدراسته في السائل القصي السنخي لاحقاً.

هناك نظريةً أخرى قد تفسر ارتفاع مستويات SP-D المصلية خلال السورات الحادة ناتجة عن الدور المناعي له، واحتمالية ازدياد التعبير الرئوي عنه لمكافحة محفزات العدوى وتنسيق الاستجابة الالتهابية في السبل الهوائية بحيث تعكس التراكيز المصلية ازدياد التعبير عنه [٥١]، إلا أننا لم نقم بدراسة التعبير الجيني الرئوي عن SP-D خلال السورات ونحن بحاجة لدراسات أوسع لقياس التعبير الجيني الرئوي عنه وتقييم هذه النظرية.

بالتالي قد يرتبط ارتفاع مستويات SP-D المصلية لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن في دراستنا مع النظرية الأكثر شيوعاً وقبولاً التي تفسر هذا الارتفاع بانتقال SP-D البروتين المحب للماء من الحيز الرئوي إلى الدوران المجموعي، حيث ينظم هذا الانتقال بالنفوذية الشعرية السنخية التي تزداد نتيجةً للالتهاب المرافق للداء الرئوي المسد المزمن [٥٣-٦٢-٧٤].

لوحظ أيضاً ارتفاع مستويات SP-D المصلية مع ازدياد وخامة الداء الرئوي المسد المزمن تبعاً لتصنيف GOLD لدرجة انسداد المجرى الهوائي، حيث كانت المستويات أعلى بشكلٍ كبيرٍ لدى مرضى الداء الوخيم جداً GOLD4 وانخفضت بالتدرج حتى بلغت

المستويات الأقل لدى مرضى الداء المتوسط والخفيف GOLD1+GOLD2، وقد انفتحت هذه النتيجة مع كل من دراسة الديك وزملاؤها (مصر – ٢٠١٣) [٧٨] وزكي وزملاؤها (مصر – ٢٠١٤) [٧٩] حيث أبدت كل من الدراستين ارتفاعاً في تركيز SP-D المصلي لدى مرضى COPD الوخيم جداً مقارنةً مع مرضى COPD الوخيم والمتوسط والخفيف مع وجود فارق يعتد به إحصائياً بين مرضى COPD حسب تصنيف GOLD بين كل من هذه المجموعات وبالمقارنة مع الأصحاء.

اختلفت دراستنا مع دراسة ECLIPSE (بريطانيا – ٢٠٠٩) حيث لم يسجل Lomas وزملاؤه اختلافاً في تركيز SP-D المصلي تبعاً لوخامة الداء أو ارتباطاً بين SP-D المصلي وFEV1 [٥٣]، قد يعود هذا إلى اختلاف جمهرة المرضى كما أن عدد المرضى في دراستنا محدود مقارنةً بتلك الدراسة الضخمة (n= ١٨٨٨)، كما اختلفنا مع دراسة Akinci Ozyurek وزملائه (تركيا – ٢٠١٣) [٨٠] التي سجلت ارتفاعاً في تركيز SP-D المصلي لدى مرضى COPD الوخيم والوخيم جداً مقارنةً مع مرضى COPD المتوسط والخفيف وارتفاعه لدى المرضى مقارنةً مع أسوياء مدخنين لكن الفارق غير معتد به إحصائياً (p= ٠,٠٩٩)، يمكن أن يعود ذلك إلى أن تلك الدراسة لا تتضمن مجموعة أسوياء غير مدخنين، إضافةً إلى كون عدد المرضى أقل (n= ٤٠).

لقد تبين أيضاً عند مقارنة مستويات البروتين د الفاعل بالسطح المصلية لدى المرضى تبعاً إلى التقييم المشترك للداء الرئوي المسد المزمن - اعتماداً على كلٍ من درجة انسداد المجرى الهوائي FEV1%pred ودرجة الزلة التنفسية وتواتر السورات خلال السنة السابقة لأخذ العينة - أن التراكيز الأكبر كانت لدى مجموعة المرضى D (أعراض أكثر - خطورة عالية) ثم المجموعة C (أعراض أقل - خطورة عالية)، من ثم المجموعة B (أعراض أكثر - خطورة منخفضة)، وأخيراً المجموعة A (أعراض أقل - خطورة منخفضة)، وهذه هي الدراسة الأولى التي تبرز ذلك حيث لا توجد دراسات عن مستويات SP-D المصلية تبعاً للتقييم المشترك لـ COPD، ولكن قد اقترح Ju وزملاؤه [٥٢] دور SP-D المصلي كواصم حيوي لتقييم وخامة الداء الرئوي المسد المزمن لدى مرضى COPD خلال الهدأة بعدما لاحظ ارتباطاً بين تراكيز SP-D المصلية و BODE index ( BMI - airflow Obstruction - Dyspnea - Exercise )

(capacity) حيث تشكل كلاً من درجة انسداد المجرى الهوائي والزلة التنفسية إحدى مقاييسه.

يمكن أن يشير ارتفاع تراكيز SP-D المصلية لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن حسب تصنيف GOLD لدرجة انسداد المجرى الهوائي والتقييم المشترك لهم إلى ارتباط تركيز SP-D المصلي مع سوء الحالة الصحية ووخامة الداء مما يقترح دوره كواصم جيد لانخفاض الوظيفة الرئوية ومتابعة ترقي المرض.

يمكن أن تقترح البيانات السابقة أن مستويات البروتين د الفاعل بالسطح المصلية قد تعكس نشاط الداء الرئوي المسد المزمن ووخامته، حيث اقترح SP-D كواصم حيوي محتمل لسلامة الظهارة الرئوية في الداء الرئوي المسد المزمن [٥٣-٦٢].

يشكل التدخين أحد أهم عوامل الخطورة للإصابة بالداء الرئوي المسد المزمن [٧١]، وقد توصلت دراستنا إلى ارتفاع مستويات SP-D المصلية لدى المرضى (غير مدخنين – مدخنين سابقين – مدخنين حاليين) مقارنةً مع الأصحاء المدخنين وغير المدخنين، وارتفاع مستوياته أيضاً لدى الأصحاء المدخنين مقارنةً مع الأصحاء غير المدخنين، إضافةً لارتباط مستوياته مع منسب التدخين إيجاباً، وقد توافقت هذه النتيجة مع كل من دراسة Lomas وزملاؤه (بريطانيا – ٢٠٠٩) [٥٣] ودراسة Winkler وزملاؤها (ألمانيا – ٢٠١١) [٦٢] ودراسة الديك وزملاؤها (مصر – ٢٠١٣) [٧٨]، فقد سجلت كل من هذه الدراسات ارتفاعاً في تركيز SP-D المصلي لدى أصحاء مدخنين مقارنةً مع أصحاء غير مدخنين، كما أظهرت أيضاً أن مستويات SP-D تبقى أعلى لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن مقارنةً مع الأصحاء المدخنين وغير المدخنين. بينما اختلفت هذه النتيجة مع دراسة Akinci Ozyurek وزملائه (تركيا – ٢٠١٣) [٨٠] حيث وجد ارتفاعاً في تركيز SP-D المصلي لدى مرضى COPD مقارنةً مع أسوياء مدخنين لكن الفارق غير معتدٍ به إحصائياً، ولكنه سجل ارتباطاً إيجابياً بين منسب التدخين (علبة/سنة) وتركيز SP-D المصلي كما لوحظ في دراستنا، قد يعود هذا الاختلاف إلى أن الدراسة لا تتضمن مجموعة أسوياء غير مدخنين، كما أن عدد المرضى أقل ( $n= ٤٠$ )، إضافةً إلى كون القسم الأكبر من المرضى مدخنين سابقين.



لا يوجد في دراستنا الحالية فرقاً يعتد به إحصائياً بين المرضى المدخنين (حالي – سابق) وغير المدخنين وقد يعود ذلك إلى صغر مجموعة المرضى غير المدخنين (4 مرضى فقط).

يتوافق التدخين مع انخفاض مستويات BALF SP-D وارتفاع مستويات SP-D المصلية، قد ينزاح البروتين د الفاعل بالسطح من الرئتين إلى الدوران نتيجةً للضرر الذي يلحقه التدخين في السطح البيئي الشعري السنخي ، بينما يعيد الإقلاع عن التدخين سلامة هذا السطح [٦١-٧٤]، وربما يعكس SP-D الالتهاب داخل الرئوي [٥٣] مما يفسر ارتفاعه لدى مرضى COPD مقارنةً مع الأسوياء ولدى الأسوياء المدخنين مقارنةً مع الأسوياء غير المدخنين.

وقد اقترحت Johansson وزملاؤها (الدنمارك – ٢٠١٤) [٨١] في دراستها للبروتين د الفاعل بالسطح عند المدخنين في عامة السكان أن SP-D يتوافق ظاهرياً وجينياً مع قياسات الوظيفة الرئوية عند التأثر مع دخان السجائر، واقترح البروتين د الفاعل بالسطح المصلي واصماً مرشحاً لتقييم خطورة الإصابة بالضرر الرئوي دوين السريري المحدث بدخان السجائر.

سجلت مستويات الألبومين المصلية انخفاضاً يعتد به لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن مقارنةً مع الشواهد الأصحاء، علاوةً على ذلك كانت مستويات الألبومين أكثر انخفاضاً لدى المرضى الذين يعانون من السوربات الحادة مقارنةً مع المرضى خلال هدأة المرض، وعند مقارنة مستويات الألبومين المصلية لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن تبعاً لتصنيف GOLD لانسداد المجرى الهوائي كان هناك فرقاً يعتد به بين مرضى الداء الوخيم جداً GOLD4 والداء المتوسط والخفيف GOLD1+GOLD2، لم يكن هناك فرقاً بين مرضى الداء الوخيم جداً GOLD4 والوخيم GOLD3 وبين مرضى الداء الوخيم GOLD3 والمتوسط والخفيف GOLD1+GOLD2. يبين الجدول (١٧) مقارنةً بين مستويات الألبومين المصلي لدى مرضى COPD في دراستنا ودراسات عالمية أخرى.

الجدول ١٧: مقارنة مستويات الألبومين المصلية لدى مرضى الداء الرئوي المسد في دراستنا ودراسات عالمية أخرى.

المقارنة	النتيجة	الدراسة
توافق النتائج	انخفاض مستويات الألبومين المصلية لدى مرضى COPD الوخيم والوخيم جداً مقارنةً مع مرضى COPD المتوسط والخفيف ونقص مستوياته لدى كل من المجموعتين مقارنةً مع الأسوياء.	دراسة زكي وزملاؤه (مصر – 2014) [٧٩]
توافق النتائج	انخفاض مستويات الألبومين المصلية لدى مرضى COPD المدخلين إلى المستشفى بحالة السورات.	دراسة Gunen وزملاؤه (تركيا – 2005) [٨٢]
توافق النتائج	انخفاض مستويات الألبومين المصلية لدى مرضى COPD بحالة الهدأة مقارنةً مع الأسوياء.	دراسة Deveci وزملاؤه (تركيا – 2005) [٨٤]
		دراسة DİLEKTAŞLI وزملاؤه (تركيا – 2009) [٨٥]
توافق النتائج	انخفاض مستويات الألبومين المصلية لدى مرضى COPD المدخلين إلى المستشفى بحالة السورات.	دراسة Ying Wang وزملاؤه (النرويج – 2014) [٨٣]
النتيجة متوافقة	انخفاض مستويات الألبومين المصلية لدى مرضى COPD مقارنةً مع الأسوياء.	دراسة YE وزملاؤه (الصين – 2012) [٨٦]
اختلفت دراستنا مع هذه النتيجة وقد يعود ذلك إلى أن عدد المرضى أكبر من دراستنا الحالية (n=١٢٤)	لا يوجد فارق هام إحصائياً بين مستويات الألبومين لدى مرضى السورات والهدأة.	

وجدت إحدى الدراسات أن كلاً من انخفاض منسوب كتلة الجسم BMI وانخفاض مستوى الألبومين المصلي لدى مرضى السوربات الحادة المدخلين إلى المستشفى قد يشكلان منبئاً قوياً لسوء البقاء طويلة الأمد، وكانت الآليات المقترحة لدورهما في زيادة معدل الوفيات ضعف العضلات التنفسية واعتلال التبادل الغازي واعتلال الاستجابة المناعية. وكانت العتبة الهامة سريرياً لمستويات الألبومين من أجل معدل الوفيات ٢,٥ غ/دل حيث ينبغي على الأطباء مناقشة خيارات علاجية أكثر تحفظية مع المرضى [٨٢].

وفي دراسةٍ أخرى وجد أن انخفاض مستويات الألبومين المصلية لدى مرضى سوربات الداء الرئوي المسد المزمن الحادة المدخلين إلى المستشفى ترافقت مع طول مدة الإقامة في المستشفى [٨٣].

يعتبر الألبومين جزءاً من استجابة بروتينات الطور الحاد، لذا قد تعكس مستوياته المنخفضة في الدوران تدهور الحالة السريرية للمرضى أو زيادة الالتهاب المستديم خلال سوربات الداء الرئوي المسد المزمن [٨٢-٨٣].

كما تعتبر مستويات الألبومين المنخفضة مؤشراً جيداً للحالة الصحية طويلة الأمد لدى المرضى المزمنين، مما قد يفسر انخفاضه لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن حيث يكون المرض مزمناً، كما قد يفسر انخفاض مستوياته بشكلٍ أكبر لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن الوخيم والوخيم جداً [٨٢].

ارتبطت مستويات الألبومين إيجاباً مع كلٍ من الوظائف الرئوية FEV1%pred و FVC%pred و FEV1/FVC، وسلباً مع تواتر السوربات خلال السنة السابقة لأخذ العينة وعدد سنوات الإصابة بالمرض، مما يشير إلى أن الألبومين قد يعكس تدهور الحالة الصحية والوظائف الرئوية لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن، وقد توافقنا في هذه النتيجة مع دراسة زكي وزملائها (مصر – 2014) [٧٩] من حيث الارتباط الإيجابي لتركيز الألبومين المصلي مع FEV1%pred، كما توافقنا مع دراسة Dilektasli وزملائه (تركيا – 2009) [٨٥] بارتباط تركيز الألبومين المصلي مع الوظائف الرئوية (FEV1 – FVC) إيجابياً.

لذا نستطيع الاستفادة من نتائجنا والتوصية باستخدام الألبومين عند سوء الحالة الصحية لمرضى COPD المدخلين إلى المستشفى، لكن من الجدير بالذكر أن الألبومين لا يشكل

واصماً نوعياً ويتأثر بالحالة التغذوية للمريض حيث قد يعكس سوء التغذية لدى المرضى خصوصاً عند المرضى المدخلين إلى المستشفيات، كما أنه يعتمد على التخليق الكبدي له إضافةً إلى المنسب الاستقلابي وحالة التمييه [٨٣-٨٤-٨٧]، إلا أن الالتهاب الحاد أو المزمن لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن يبقى السبب الأكثر شيوعاً لانخفاض مستويات الألبومين، حيث ارتبطت مستويات الألبومين المصلية مع الوظائف الرئوية المعتلة.

يمكن أن يفسر الارتباط العكسي بين تراكيز البروتين د الفاعل بالسطح المصلية والوظائف الرئوية ( $FEV1/FVC - FVC\% pred - FEV1\% pred$ ) ونسبة إشباع الأكسجين في الدم بترافق SP-D مع وخامة الداء الرئوي المسد المزمن، حيث اقترح أن البروتينات الفاعلة بالسطح تنتشر من الأسناخ إلى الدوران بطريقة تعكس أكسجة الدم وتأذي الرئتين [١٩].

إن المنبئ الأفضل الحالي لحدوث السورات المتكررة هو تاريخ المريض من السورات المعالجة السابقة [٣٦]، وقد أوجدنا علاقة ارتباط إيجابية بين مستويات SP-D المصلية وتواتر السورات خلال السنة السابقة لأخذ العينة وأيضاً مع عدد سنوات الإصابة، وقد أوجد Lomas ارتباطاً بين ارتفاع مستويات SP-D المصلية وزيادة الخطورة لحدوث السورات [٥٣]، إضافةً إلى ذلك يوجد فقط علاقة ارتباط ضعيفة بين FEV1 واعتلال نوعية حياة المريض الصحية [٣٦]، بالتالي قد يترافق SP-D المصلي مع سوء الحالة الصحية للمرضى.

وقد توافقنا مع دراسة Winkler وزملائها (ألمانيا - ٢٠١١) [٦٢] التي سجلت ارتباطاً سلبياً بين تركيز SP-D المصلي وكلاً من FEV1%pred وEFV1/FVC لدى مرضى COPD والأسوياء المدخنين، ودراسة Sin وزملائه (كندا - ٢٠٠٧) [٢٦] الذي سجل ارتباطاً مع FEV1 لدى مرضى COPD بمراحل متقدمة، ودراسة Ju وزملائه (الصين - ٢٠١٢) [٥٢] حيث أظهرت ارتباطاً سلبياً مع FEV1%pred لدى مرضى COPD خلال الهدأة، ودراسة Shakoori وزملائها (باكستان - ٢٠٠٩) [٥١] التي أوجدت أيضاً ارتباطاً لتركيز SP-D المصلي مع كلٍ من FEV1%pred و FEV1/FVC، ودراسة الديك وزملائها (مصر - ٢٠١٣) [٧٨] حيث ارتبط SP-D المصلي عكساً مع كلٍ من FEV1%pred و FVC%pred و FEV1/FVC ونسبة إشباع الأوكسجين لدى مرضى COPD بحالة الهدأة، ودراسة Akinci Ozyurek

وزملائه (تركيا - ٢٠١٣) [٨٠] الذي أوجد ارتباطاً بين مستويات SP-D المصلية و FEV1%pred. لدى أفراد عينة البحث، توافقنا أيضاً مع دراسة زكي وزملائها (مصر - ٢٠١٤) [٧٩] من حيث الارتباط العكسي بين تركيز SP-D المصلي وكلاً من FEV1% والألبومين لدى مرضى COPD، إلا أن تلك الدراسة لم تسجل ارتباطاً بين مستويات SP-D المصلية وكلاً من FEV1/FVC و FVC% لدى مرضى COPD، قد يعود هذا إلى كون عدد المرضى أقل في دراسة زكي (n= ٣٠) و وكل المرضى بحالة هداة، إضافةً إلى انخفاض قيم FVC% بشكل أكبر.

كما اختلفت دراستنا مع دراسة Lomas وزملائه (بريطانيا - ٢٠٠٩) [٥٣] الذي لم يسجل ارتباطاً بين SP-D المصلي و FEV1، قد يعود هذا إلى أن المرضى في دراسة Lomas كانوا بحالة هداة، إضافةً إلى أن المرضى في دراستنا يعانون انخفاضاً في الوظيفة الرئوية أكثر وخامةً وعددهم محدود مقارنةً بتلك الدراسة (n= ١٨٨٨).

تشكل سورات الداء الرئوي المسد المزمن سبباً هاماً للاستشفاء وارتفاع معدل الوفيات عالمياً، لا يطلب معظم المرضى المساعدة الطبية إلا عندما تحد الزلة التنفسية من قدرتهم على ممارسة نشاطاتهم اليومية، أو عندما يعانون من الأحمال المتكررة أو سورتهم الأولى حيث لا يمكن إجراء قياس التنفس لصعوبة إجرائه وعدم دقة القياس، وبالتالي لا يمكن تحديد حالة هؤلاء المرضى [٣٦-٣٧-٤٧]، لذلك كان إيجاد واصم حيوي نوعي في سورات الداء الرئوي المسد المزمن مرغوباً. ورغم كون FEV1 الواصم الأكثر استخداماً لتقييم وخامة COPD وتقدم المرض، إلا أنه لا يعكس نشاط المرض المستبطن، ويرتبط ارتباطاً ضعيفاً مع الأعراض واعتلال الحالة الصحية، كما أنه لا يميز بين أسباب انسداد المجرى الهوائي (داء السبل الهوائية الصغيرة أو النفاخ) [٣٦-٧٦-٨٨].

لعلّ أهم ما يميز البروتين د الفاعل بالسطح SP-D أنه ينتج بشكل رئيسي من الرئتين مما يكسبه نوعيةً عاليةً، حيث يزداد كلاً من الالتهاب الرئوي والمجموعي خلال سورات الداء الرئوي المسد المزمن، وتترافق وخامة التهاب السبل الهوائية مع ارتفاع العديد من الوصمات الالتهابية في الدوران التي قيست بشكل كبير خلال السورات ك- C 'CRP' reactive protein و tumor necrosis factor-alpha 'TNF-alpha' والسيوكينات إلا أنها قد ترتفع في أي حالة التهابية أو عدوى إضافةً لكونها غير نوعية للرئتين وتنتج من خارجها [٢٦-٥١-٥٢]، ولا تعكس النتائج الصحية التنفسية أو معدل

انخفاض الوظيفة الرئوية [٢٦]، بالتالي قد يشكل البروتين د الفاعل بالسطح SP-D واصماً واعدأ في التنبؤ بسورات الداء الرئوي المسد المزمن وتشخيصها وانخفاض الوظيفة الرئوية و تتبع تقدم المرض وسوء الحالة الصحية للمرضى، إلا أننا ما زلنا بحاجة لمزيد من الدراسات لتأكيد دوره في الداء الرئوي المسد المزمن إضافةً إلى دراسة دور الألبومين في تقييم الاستشفاء ووخامة المرض.

هناك دراستين سابقتين فقط عن دور البروتين د الفاعل بالسطح المصلي كواصم حيوي في سورات الداء الرئوي المسد المزمن [٥١-٥٢]، نحتاج إلى دراسات في المستقبل لتقييم مستويات البروتين د الفاعل بالسطح المصلية خلال عدة أيام من السورات الحادة للداء الرئوي المسد المزمن وبعد الشفاء من هذه النوبات، وكيف يمكن أن يستخدم SP-D في الممارسة السريرية للداء الرئوي المسد المزمن وتنبؤ السورات، كما أننا بحاجة إلى تقييمه في الأمراض الرئوية الأخرى مثل الربو.

## ٥- الاستنتاجات Conclusions:

- ارتفاع مستويات SP-D المصلية لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن مما يقترح دوره كواصم حيوي في تأكيد تشخيص COPD.
- ارتفاع مستويات SP-D المصلية مبكراً خلال سورات الداء الرئوي المسد المزمن بشكل أكبر من الهدأة مما يقترح دوره كواصم حيوي في التنبؤ بحدوث السورات.
- ارتفاع مستويات SP-D المصلية مع ازدياد وخامة الداء الرئوي المسد المزمن حسب تصنيف GOLD والتقييم المشترك للـ COPD يقترح دوره في متابعة ترقى الداء.
- الارتباط العكسي لتركيز SP-D المصلي مع قياس التنفس ونسبة إشباع الأكسجين والارتباط الإيجابي مع تواتر السورات خلال السنة السابقة وعدد سنوات الإصابة يشير إلى ارتباط تركيز SP-D المصلي مع سوء الحالة الصحية للمرضى.
- ارتفاع تركيز SP-D المصلي لدى المرضى والأسوياء المدخنين مقارنةً مع الأسوياء غير المدخنين وارتباطه مع منسب التدخين قد يقترح دوره كواصم حيوي في التدخين.
- انخفاض مستويات الألبومين المصلية لدى مرضى COPD، وانخفاضه بشكل أكبر خلال السورات، إضافةً إلى ارتباطه العكسي مع مستويات SP-D المصلي وارتباطه الإيجابي مع قياس التنفس يشير إلى أن الألبومين قد يتشارك مع مستويات SP-D المرتفعة في عكس تدهور الوظائف الرئوية لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن.

## ٦- المقترحات والتوصيات :Suggestions and Recommendations

- مقايسة مستويات SP-D المصلية لدى مرضى COPD عند الشك بحدوث السورة وذلك لصعوبة إجراء قياس التنفس لهم.
- مقايسة مستويات SP-D المصلية لدى مرضى COPD مع قياس التنفس لتقييم وخامة المرض.
- مقايسة مستويات SP-D المصلية لدى المدخنين لتقييم تأذي الرئتين دوين السريري.
- مقايسة مستويات الألبومين لدى مرضى COPD المدخلين إلى المستشفى لتقييم سوء الحالة الصحية.
- يقترح مستقبلاً إجراء دراسات تركز على أهمية SP-D كهدف علاجي للداء الرئوي المسد المزمن، إضافةً إلى معايرته في السائل القصي السخي BALF.
- يقترح أيضاً مقايسة مستويات SP-D في المصل والسائل القصي السخي في الأمراض الرئوية الأخرى كالربو.



## الملخص Summary

**المقدمة:** يعد البروتين د الفاعل بالسطح SP-D واصماً واعدأ في الداء الرئوي المسد المزمن COPD، نوعياً للرئة ويمكن تحريه في المصل.

**هدف البحث:** تقييم مستويات SP-D المصلية لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن خلال هدأة وسورة المرض ودراسة ارتباطه مع وخامة المرض والتدخين.

**المواد والطرائق:** الدراسة استباقية مقطعية عرضية تتألف من مجموعة الأصحاء ظاهرياً (n=28) التي تشمل 14 مدخناً و14 غير مدخن، ومجموعة مرضى COPD خلال الهدأة (n=28) والمرضى الذين يعانون من السورات (n=28)، تم توزيعهم تبعاً لتصنيف GOLD لوخامة انسداد المجرى الهوائي والتدخين، قمنا بإجراء الوظائف الرئوية ومقايسة تراكيز SP-D المصلية عبر مقايسة الممتر المناعي المرتبط بالإنزيم ELISA والمقايسة اللونية للألبومين، ثم قورنت هذه التراكيز عبر تحليل التباين.

**النتائج:** كانت مستويات SP-D المصلية أعلى بشكل هام لدى مرضى سورات الداء الرئوي المسد المزمن (508,733 ± 102,813 نغ/مل) مقارنةً مع المرضى خلال الهدأة (337,916 ± 86,265 نغ/مل) والأصحاء (46,998 ± 177,313 نغ/مل؛ p<0,001)، ارتبطت مستويات SP-D المصلية مع وخامة COPD حيث كانت المستويات الأعلى لدى المرضى الأكثر وخامة حسب تصنيف GOLD والتقييم المشترك وانخفضت بشكل يعتد به لدى المرضى الداء المتوسط وخفيف الوخامة (p<0,001). كانت مستويات SP-D أعلى لدى الأصحاء المدخنين (218,053 ± 27,078 نغ/مل) مقارنةً مع غير المدخنين (136,073 ± 10,877 نغ/مل؛ p<0.01)، ولدى المرضى المدخنين الحاليين والسابقين وغير المدخنين (435,817 ± 135,832 نغ/مل، 417,696 ± 112,171 نغ/مل، 351,031 ± 138,008 نغ/مل على الترتيب؛ p<0.01) مقارنةً مع الأصحاء المدخنين وغير المدخنين. ارتبطت مستويات SP-D المصلية عكساً مع كل من وظائف الرئة FEV1%pred و FVC%pred و FEV1/FVC والألبومين. انخفضت مستويات الألبومين المصلية لدى المرضى عن القيم الطبيعية، وكانت تراكيزه لدى مرضى السورات الحادة أقل منها خلال الهدأة (29,986 ± 2,869 غ/ل، 33,163 ± 2,021 غ/ل على الترتيب؛ p<0,001).

**الاستنتاج:** ارتفاع مستويات SP-D المصلية مبكراً خلال سورات الداء الرئوي المسد المزمن، وقد ازدادت هذه المستويات ترافقاً مع ازدياد وخامة الداء مما يقترح دوره كواصم حيوي مبكر في تشخيص سورات الداء الرئوي المسد المزمن ومتابعة ترقى المرض، كما قد يلعب دوراً كواصم حيوي في التدخين، قد يشارك الألبومين المنخفض في عكس سوء الحالة الصحية لدى مرضى الداء الرئوي المسد المزمن.

**كلمات مفتاحية:** الداء الرئوي المسد المزمن – البروتين د الفاعل بالسطح – السورات – تشخيص الداء الرئوي المسد المزمن – التدخين.

**العنوان المختصر:** البروتين د الفاعل بالسطح كواصم حيوي في الداء الرئوي المسد المزمن.

## **Abstract:**

**Introduction:** Surfactant protein D 'SP-D' is a promising biomarker in chronic obstructive pulmonary disease 'COPD', it is lung-specific and can be detected in serum.

**Aim of the study:** This study aims to estimate and compare the concentrations of serum SP-D in patients with stable COPD and during the exacerbation, and to assess its association with disease severity and smoking.

**Materials and Methods:** In a prospective cross-sectional study composed of 28 apparently healthy controls (14 smokers-14 nonsmokers), 28 patients with stable COPD, and 28 patients experiencing acute exacerbations. The patients then divided by GOLD classification of severity of airflow limitation and smoking status. Spirometry was performed for all groups. Serum SP-D was measured using ELISA. Serum albumin was measured using colorimetric assay. These concentrations were compared by analysis of variance.

**Results:** Serum SP-D levels were significantly elevated in patients with exacerbations ( $508.733 \pm 102.813$  ng/ml) as compared to stable COPD patients ( $337.916 \pm 86.265$  ng/ml) and controls ( $177.313 \pm 46.998$  ng/ml;  $p < 0.001$ ). It was associated with COPD severity, the highest level was in very severe patients and significantly decreased in patients with moderate and mild severity ( $p < 0.001$ ). SP-D levels were increased in healthy smokers ( $218.053 \pm 27.578$  ng/ml) as compared to non-smokers ( $136.573 \pm 15.877$  ng/ml;  $p < 0.01$ ), and in current and former smokers or nonsmokers COPD patients as compared to controls ( $435.817 \pm 135.832$  ng/ml,  $417.696 \pm 112.171$  ng/ml,  $351.53 \pm 138.508$  ng/ml respectively;  $p < 0.01$ ). SP-D correlated inversely with spirometry and albumin. Serum albumin in patients was less than normal values, and the concentrations during exacerbations were lower than stable patients ( $29.986 \pm 2.869$  g/l,  $33.163 \pm 2.521$  g/l respectively;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Serum SP-D levels are raised early during acute exacerbations of COPD, and associated with disease severity. Serum SP-D may be a potential early diagnostic biomarker for COPD exacerbations which track disease progression. Additionally, it may have a role as a biomarker in smoking. The low albumin may contribute in tracking poor health status in patients with COPD.

**Keywords:** COPD – SP-D – exacerbations – COPD diagnosis – smoking.

**Running title:** SP-D as a biomarker in COPD.

## :References المراجع

1. Devereux GS. Definition, Epidemiology and Risk factors. In: Currie GP, ed. ABC of COPD. 2<sup>nd</sup> edition. *Wiley-Blackwell*, United Kingdom 2011; 1-9.
2. Global Strategy for the Diagnosis, management, and prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 'GOLD' Update 2015. Definition and Overview; 1-8. Available at: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
3. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels R a. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J*. 2003;22(4):672–688.
4. Chapman KR. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27(1):188–207.
5. Halbert RJ, Natoli JL, Gano a., Badamgarav E, Buist a. S, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28(3):523–532.
6. Burden of COPD. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>
7. Eisner MD, Balmes J, Katz PP, Trupin L, Yelin EH, Blanc PD. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health*. 2005;4(1):7-15.
8. Pandolfi P, Zanasi A, Musti MA, Stivanello E, Pisani L, Angelini S, et al. Socio-Economic and Clinical Factors as

- Predictors of Disease Evolution and Acute Events in COPD Patients. *PLoS One*. 2015;10(8):1371-80.
9. Lopez a. D. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27(2):397–412.
  10. Mannino D M, Sonia A B. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007; 370: 765–773.
  11. Melville a. M, Pless-Mullooli T, Afolabi O a., Stenton SC. COPD prevalence and its association with occupational exposures in a general population. *Eur Respir J*. 2010;36(3):488–493.
  12. Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010;65(1):14–20.
  13. Narang I, Bush A. Early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(2):112–120.
  14. Bruce N. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bull World*. 2000;78(9):1078–92.
  15. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An Official American Thoracic Society Public Policy Statement: Novel Risk

- Factors and the Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):693–718.
16. Kim S R, Rhee YK. Overlap Between Asthma and COPD: Where the Two Diseases Converge.
  17. Baraldo S, Turato G, Saetta M. Pathophysiology of the small airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2012;84(2):89–97.
  18. Johansson J, Curstedt T, Robertson B. The proteins of the surfactant system. *Eur Respir J*. 1994;7:372–391.
  19. Sorensen GL, Husby S, Holmskov U. Surfactant protein A and surfactant protein D variation in pulmonary disease. *Immunobiology*. 2007;212(4-5):381–416.
  20. [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/Respiratory\\_system\\_complete\\_en.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/Respiratory_system_complete_en.svg). [cited 2015 December].
  21. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. The multiple components of COPD. In: Hanania NA, Sharafkhaneh A ,eds. COPD: A guide to diagnosis and chinical management. Humana Press, Springer Sience+Bussiness Media, New York, USA 2011; 1-20.
  22. Hogg JC, Timens W. The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2009;4(1):435–459.
  23. MacNee W. Pathology and pathogenesis. In: Currie GP, ed. ABC of COPD. 2<sup>nd</sup> edition. *Wiley-Blackwell*, United Kingdom 2011; 10-20.

24. MacNee W. Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Thorac Soc.* 2005;2(4):258–266.
25. Fischer BM, Pavlisko E, Voynow J a. Pathogenic triad in COPD: Oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. *Int J COPD.* 2011;6:413–421.
26. Sin DD, Leung R, Gan WQ, Man SP. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study. *BMC Pulm Med.* 2007;7:13-19.
27. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2004;364(9435):709–721.
28. Kirkham P, Rahman I. Oxidative stress in asthma and COPD: Antioxidants as a therapeutic strategy. *Pharmacol Ther.* 2006;111:476–494.
29. Tuder RM, Petrache I. Review series Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest.* 2012;122(8):2749–55.
30. Martin C, Frija J, Burgel PR. Dysfunctional lung anatomy and small airways degeneration in COPD. *Int J COPD.* 2013;8:7–13.
31. Kaul S. pathophysiology. In: Blackler L, Jones Ch, Mooney C, eds. *Managing Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* John Wiley and Sons, England 2007; 1-12.

32. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson H, and Paré PD. The Nature of small airway obstruction in COPD. *N Engl J Med*. 2004;350:2645-53.
33. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD*. 2007;4:225–236.
34. Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez D a, Roca J, Barberà JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol*. 2009;106:1902–8.
35. Vestbo J. Clinical Assessment of COPD. In: Hanania NA, Sharafkhaneh A ,eds. *COPD: A guide to diagnosis and clinical management*. Humana Press, Springer Science+Business Media, New York, USA 2011; 21-32.
36. Global Strategy for the Diagnosis, management, and prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 'GOLD' Update 2015. Diagnosis and Assessment; 9-18. Available at: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
37. Georgopoulos D, Calverley P. Chronic obstructive pulmonary disease: symptoms and signs. *Eur Respir Monogr*. 2006;38:7–23.
38. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and

- management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J*. 1995;8(8):1398–420.
39. Stockley R a, Brien CO, Pye A, Hill SL. Relationship of Sputum Color to Nature and Outpatient Management of Acute Exacerbations of COPD. *CHEST*. 2000; 117(6): 1638-45.
  40. Implementing Best Practices in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Available from: [www.Medscape.com/viewarticle/741196](http://www.Medscape.com/viewarticle/741196)
  41. Global Strategy for the Diagnosis, management, and prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 'GOLD' Update 2015. Management of Exacerbations; 39-46. Available at: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
  42. Papi A, Luppi F, Franco F, Fabbri LM. Pathophysiology of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:245-251.
  43. Currie GP, Wedzicha JA. Exacerbations. In: Currie GP, ed. ABC of COPD. 2<sup>nd</sup> edition. *Wiley-Blackwell*, United Kingdom 2011; 108-120.
  44. Bahadori K, FitzGerald JM. Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation-systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(3):241–251.



45. Anzueto A, Sethi S, Martinez FJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(7):554–564.
46. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Pharmacoeconomic Evaluation of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis and COPD. *CHEST.* 2002;121(5):1449–55.
47. Ferguson GT, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 1993;328:1017–22.
48. Benfield T, Lange P, Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. *Chest.* 2008;134(1):46–53.
49. Beasley V, Joshi P V., Singanayagam A, Molyneaux PL, Johnston SL, Mallia P. Lung microbiology and exacerbations in COPD. *Int J COPD.* 2012;7:555–569.
50. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2007;29(6):1224–38.
51. Shakoori TA, Sin DD, Ghafoor F, Bashir S, Bokhari SNH. Serum surfactant protein D during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Dis Markers.* 2009;27(6):287–294. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20075511>
52. Ju C-R, Liu W, Chen R-C. Serum surfactant protein D: biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Dis Markers.* 2012;32(5):281–287. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3826904>

53. Lomas D a., Silverman EK, Edwards LD, Locantore NW, Miller BE, Horstman DH, et al. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2009;34(1):95–102.
54. Global Strategy for the Diagnosis, management, and prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 'GOLD' Update 2015. Management of Stable COPD; 31-38. Available at: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
55. Wright JR. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(1):58–68.
56. Mason RJ, Greene K, Voelker DR. Surfactant protein A and surfactant protein D in health and disease. *Am J Physiol.* 1998;275(1):1–13.
57. Sin DD, Pahlavan PS, Man SFP. Surfactant protein D: a lung specific biomarker in COPD? *The adv respir dis* 2008;2(2):65–74.
58. Winkler C, Atochina-Vasserman EN, Holz O, Beers MF, Erpenbeck VJ, Krug N, et al. Comprehensive characterisation of pulmonary and serum surfactant protein D in COPD. *Respir Res.* 2011;12(1):29-39.
59. Crouch EC. Surfactant protein-D and pulmonary host defense. *Respir Res.* 2000;1(2):93–108.

60. Moreno D, Garcia A, Lema D, De Sanctis JB. Surfactant protein D in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2014;8(1):42–47.
61. Bowler RP. Surfactant protein D as a biomarker for chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2012;9(6):651–653.
62. Barrow AD, Palarasah Y, Bugatti M, Holehouse AS, Byers DE, Holtzman MJ, Vermi W, Skjødt K, Crouch E, Colonna M. 2015, OSCAR is a receptor for surfactant protein D that activates TNF- $\alpha$  release from human CCR2+ inflammatory monocytes. *J Immunol.* 194(7):3317-26.
63. Sorensen GL, Hoegh S V., Leth-Larsen R, Thomsen TH, Floridon C, Smith K, et al. Multimeric and trimeric subunit SP-D are interconvertible structures with distinct ligand interaction. *Mol Immunol.* 2009;46(15):3060–9.
64. Foreman MG, Kong X, DeMeo DL, Pillai SG, Hersh CP, Bakke P, et al. 2011 Polymorphisms in surfactant protein-D are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 44(3):316–322.
65. Shakoory T a., Sin DD, Bokhari SNH, Ghafoor F, Shakoory a. R. SP-D polymorphisms and the risk of COPD. *Dis Markers.* 2012;33(2):91–100.
66. Crouch EC. Structure, biologic properties, and expression of surfactant protein D (SP-D). *Biochimica et Biophysica Acta.* 1998;1408:278-289.

67. Litvack ML, Djiadeu P, Sri Renganathan SD, Sy S, Post M, Palaniyar N. Natural IgM and innate immune collectin SP-D bind to late apoptotic cells and enhance their clearance by alveolar macrophages in vivo. *Mol Immunol*; 2010;48(1-3):37–47.
68. Sims MW, Tal-Singer RM, Kierstein S, Musani AI, Beers MF, Panettieri R a, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and inhaled steroids alter surfactant protein D (SP-D) levels: a cross-sectional study. *Respir Res*. 2008;9:13-21.
69. Lock-Johansson S, Vestbo J, Sorensen G. Surfactant protein D, Club cell protein 16, Pulmonary and activation-regulated chemokine, C-reactive protein, and Fibrinogen biomarker variation in chronic obstructive lung disease. *Respir Res*. 2014;15(1):147-156.
70. Dahl M. Biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease: Surfactant protein D and C-reactive protein. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1177–8.
71. Jaw JE, Sin DD. Unifying thoracic biomarkers: surfactant protein-D and beyond. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(2):147–154.
72. Leung JM, Sin DD. Biomarkers in airway diseases. *Can Respir J*. 2013;20(3):180–182.
73. Mannino DM. Biomarkers in COPD: the search continues! *Eur Respir J*. 2015;45(4):872–874.
74. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania N a, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and

- management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011;155(3):179–191.
75. Daud R, Kwatly Kh, Al-Zain A, Elevated serum levels of ECP in acute exacerbations of COPD. *J. Chem. Pharm. Res.* 2015; 7(9):401-406.
76. Kayal H, Abou Abass H, Ramadan, Khashfe H, Kwatli Kh, Joumaa W. Can HSP27 and HSP70 be Used as Biomarkers for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis?. *The FASEB Journal.* 2015;29(1):7-38.
77. Akiki Z, Fakh D, Jounblat R, Chamat S, et al. SP-D as a biomarker for COPD in the Lebanese population. *Eur Respir J.* 2014;44(58):47-67.
78. El-Deek SE, Makhlof H a., Saleem TH, Mandour M a., Mohamed N a. Surfactant Protein D, Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 and High-Sensitivity C-Reactive Protein as Biomarkers of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Princ Pract.* 2013;22(5):469–474.
79. Zaky DSE, Naiem M, Eid H a., Adawy ZR, Abd-Elraheem SE, Mohamed Z a. Z. Circulating surfactant protein-D as a biomarker of severity in stable chronic obstructive pulmonary diseases. *Egypt J Chest Dis Tuberc;* 2014;63(3):553–559.

80. Ozyurek BA, Ulasli SS, Bozbas SS, Bayraktar N, Akcay S. Value of serum and induced sputum surfactant protein-D in chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med.* 2013;8(1):36-43. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3670831&tool=pmcentrez&rendertype>
81. Lock Johansson S, Tan Q, Holst R, Christiansen L, Hansen NC, Hojland AT, et al. Surfactant Protein D is a candidate biomarker for subclinical tobacco smoke-induced lung damage. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014;887–895. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24610936>
82. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol.* 2005;26(2):234–241.
83. Wang Y, Stavem K, Dahl F, Humerfelt S, Haugen T. Factors associated with a prolonged length of stay after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:99–105
84. Deveci F, Erden E, Muz MH. Plasma Leptin Concentrations in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Turk Thorac J.* 2005;6(3):139–144.
85. Görek Dilektaşlı A, Ulubay G, Bayraktar N, Eminsoy I, Oner Eyüboğlu F. The effects of cachexia and related

- components on pulmonary functions in patients with COPD. *Tuberk Toraks*. 2009;57(3):298–305. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19787469>
86. Ye M, Yu H, Yu W Zhang G, Xaio L, Zhang X, Wu J. Evaluation of the significance of circulating insulin-like growth factor-1 and C-reactive protein in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res*. 2012;40(3):1025–35.
87. Giron R, Matesanz C, Garcla-Rlo F, de Santiago E, Mancha A, Rodriguez-Salvanes F, Ancochea J. Nutritional State during COPD Exacerbation: Clinical and Prognostic Implications. *Ann Nutr Metab*. 2009;54(1):52–58.
88. Dickens J a, Miller BE, Edwards LD, et al. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2011;12, 146-155.
89. داود ر، القوتلي خ، الزين ع. دور بعض الكيموكينات في الداء الرئوي الانسدادي المزمن. جامعة دمشق-كلية الصيدلة ٢٠١٥.
90. الكيال ح، القوتلي خ، جمعة و. تحري دور بروتين الصدمة الحرارية في الآلية الإمبراضية وتشخيص الداء الرئوي الانسدادي المزمن. جامعة دمشق - كلية الصيدلة ٢٠١٥.



QScience.com | Qatar Medical Journal

www.qscience.com

Ref.: Ms. No. QMJ-D-15-00036R2

Qatar Medical Journal

Dear Mrs Zien Alaabden,

This is to confirm that your manuscript "**The role of serum surfactant protein D as a biomarker of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease**" has been published in the December 2015 issue of *Qatar Medical Journal*.

Your article is available to view and download at the following link: <http://www.qscience.com/doi/abs/10.5339/qmj.2015.18>

You can cite your paper as: Alaa Zien Alaabden, Yousser Mohammad, and Sahar Fahoum. The role of serum surfactant protein D as a biomarker of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Qatar Medical Journal*. 2015;2:18.

Thank you for choosing to publish with QScience.com and we look forward to working with you again in future.

With best wishes,

Saffiyah

**Saffiyah Al-Nuaimi**

Managing Editor

Qatar Medical Journal

HBKU Press

Tornado Tower – Doha, Qatar

www.qscience.com

[salnuaimi@qf.org.qa](mailto:salnuaimi@qf.org.qa)

