

## مطالعه فاکتورهای التهابی در بیماران مبتلا به انسداد مزمن ریوی

محمد اسدی شیرکدهی<sup>۱</sup>، دکتر محسن رضایی<sup>۲</sup>، دکتر ابراهیم نادی<sup>۳</sup>، امیر ساسان توتونچی<sup>۴</sup>، حسین محجوب<sup>۵</sup>، محمد تقی گودرزی<sup>۶</sup>

تاریخ دریافت: 1391/06/25 تاریخ پذیرش: 1391/09/16

## چکیده

**پیش زمینه و هدف:** COPD به وسیله انسداد غیر قابل برگشت مجاری هوایی مشخص می‌شود. بسیاری از تظاهرات سیستمیک بیماری COPD به افزایش سیستمیک سطح پروتئین‌های التهابی ارتباط داده می‌شود. استرس اکسیداتیو و التهاب مشخصه اصلی COPD و فاکتورهای التهابی می‌توانند به عنوان بیومارکر جهت بررسی خطر بیماری‌های مزمن مورد استفاده قرار گیرند. این مطالعه با هدف ارزیابی وضعیت بعضی فاکتورهای التهابی انجام گردید.

**مواد و روش‌ها:** سطح فاکتورهای التهابی (اینترلوکین-۶، hs-C-Reactive Protein (hs-CRP) و فیبرینوژن) در ۲۹ بیمار مبتلا به COPD و ۲۹ نفر از افراد سیگاری و ۲۹ نفر از افراد غیر سیگاری اندازه‌گیری گردید. اینترلوکین-۶ و CRP به روش الایزا و فیبرینوژن به روش انعقادی کلاووس اندازه‌گیری گردید.

**یافته‌ها:** سطح فیبرینوژن در گروه بیماران COPD به طور معنی داری بالاتر از کنترل سیگاری و کنترل غیر سیگاری بود ( $P < 0.05$ ). اندازه‌گیری سطح CRP و IL-6 در گروه بیماران COPD افزایش معنی داری را در مقایسه با گروه کنترل سیگاری و کنترل غیر سیگاری نشان می‌دهد ( $p < 0.001$ ).

**نتیجه‌گیری:**

نتایج این مطالعه وجود التهاب و استرس اکسیداتیو را در بیماران مبتلا به COPD تأیید می‌کند. جهت کاهش عوارض این بیماری مصرف مواد آنتی‌اکسیدان و اجتناب از تماس با ترکیبات اکسیدان مثل سیگار و آلوده‌کننده‌های محیطی توصیه می‌گردد. جهت تأیید اثر این فاکتورها مطالعات بیشتری نیاز است.

**کلید واژه‌ها:** بیماری انسداد مزمن ریوی، فیبرینوژن، استرس اکسیداتیو، التهاب

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و سوم، شماره ششم، ص ۵۹۰-۵۸۴، بهمن و اسفند ۱۳۹۱

آدرس مکاتبه: مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، تلفن: ۰۸۱۱-۸۳۸۰۴۶۲

Email: mtgoodarzi@yahoo.com

## مقدمه

بیماری مزمن انسدادی ریه COPD در دهه‌های اخیر پیوسته در حال افزایش است و در حال حاضر چهارمین علت مرگ و میر در آمریکا می‌باشد (۲). علت افزایش شیوع COPD، کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی در کشورهای صنعتی و بیماری‌های عفونی در کشورهای در حال توسعه از یک طرف و از طرف دیگر به علت فزونی یافتن افراد سیگاری و آلودگی‌های محیطی می‌باشد (۳).

بیماری مزمن انسداد ریوی<sup>۷</sup> یا یک بیماری التهابی مزمن پیچیده ریه‌ها است که انواع مختلفی از سلول‌های التهابی و انواع واسطه‌های التهابی در آن دخیل می‌باشند. ارتباط بین این نوع از سلول‌ها، سیتوکین‌ها و توالی وقایعی که منجر به محدود شدن پیش‌رونده مجاری هوایی و تخریب پارانشیم ریه می‌گردد، به مقدار زیادی ناشناخته مانده است (۱). میزان شیوع مرگ و میر

<sup>۱</sup> کارشناس ارشد بیوشیمی، گروه بیوشیمی و تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

<sup>۲</sup> استادیار، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

<sup>۳</sup> دانشیار گروه داخلی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

<sup>۴</sup> دانشجوی دکتری بیوشیمی، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

<sup>۵</sup> استاد، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان

<sup>۶</sup> استاد بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی همدان (نویسنده مسئول)

<sup>۷</sup> Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

همچنین نقش مهمی در تشکیل سلول‌های خون ایفا می‌نماید سنتز بیش از حد طبیعی آن باعث ترمبوسیتوز و لکوسیتوز می‌شود (۱۶).

CRP به عنوان یک ترکیب پیش التهابی<sup>۲</sup> قوی شناخته می‌شود (۱۷). در شرایط آلوده شدن به عفونت‌ها و صدمات بافتی پروتئین‌های فاز حاد به شدت افزایش می‌یابند، به طوری که سطح CRP در کبد در موارد ذکر شده به خصوص در عفونت‌های حاد به سبب تحریک تولید آن توسط واسطه‌های التهابی مانند (IL-6, IL-18) به ۱۰۰۰ برابر مقادیر طبیعی افزایش یافته و وارد جریان خون می‌گردد (۱۷). اطلاعات بدست آمده از مقالات پیشنهاد نموده‌اند که hs-CRP ممکن است یک بیومارکر سودمند در تشخیص التهاب ریه نیز محسوب گردد (۱۸). CRP یک نشان گر التهابی است که نقش مهمی در پاتوژنز آترواسکروزیس و بیماری قلبی عروقی ایفا می‌نماید، از طرف دیگر بیماری‌های قلبی عروقی یکی از شایع‌ترین علت مرگ و میر در تمام مراحل بیماری COPD می‌باشد (۱۹).

فیبرینوژن یک واکنش گر فاز حاد و یک فاکتور انعقاد خون است که توسط سلول‌های کبد سنتز و به مقادیر زیاد در پاسخ به تحریک اینترلوکین-6 در خون رها می‌گردد (۲۰). همچنین از فیبرینوژن می‌توان به عنوان یک شناساگر غیرتهاجمی در التهاب‌های مجاری هوایی در حال پیشرفت و یا از بین رفتن بافت‌های ریوی استفاده نمود. در بین کلیه فاکتورهای التهابی، شناساگر هائی که می‌توانند در راه تشخیص COPD از اهمیت بیشتری برخوردار باشند از hsCRP و فیبرینوژن نام برده می‌شود (۲۱).

اگرچه شواهدی دال بر افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب در تعدادی از بیماری‌های تنفسی به ویژه COPD موجود می‌باشد (۲۲)، اما مطالعات انجام شده در جهت نشان دادن رابطه بین فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو و عملکرد دستگاه تنفسی بسیار محدود می‌باشد. با توجه به آمار بدست آمده از مرکز آمار ایران (۲۳) که نشان‌دهنده فراوان بودن افراد مبتلا به COPD در ایران می‌باشد، و با توجه به ماهیت التهابی این بیماری هدف از این تحقیق بررسی و اندازه گیری مقادیر فاکتورهای پیش التهابی و التهابی در مبتلایان به COPD و مقایسه آن با افراد سالم در مرکز آموزشی درمانی شهید بهشتی همدان بود، تا شاید انجام این تحقیق و نتایج حاصل از آن بتواند ضمن روشن ساختن تداخل استرس اکسیداتیو در پاتوژنز بیماری COPD و کاهش عملکرد

سیگار مهم‌ترین عامل خطر در پیشرفت COPD است که وابسته به مقدار سیگارهای مصرف شده است (۴). هر سیگاری که مصرف می‌شود، حاوی مقادیر فراوانی ماده اکسید کننده هم در قسمت فاز گازی و هم در قسمت ذرات خشک آن می‌باشد (۵). دود سیگار محتوی مخلوط پیچیده‌ای از بیش از ۴۷۰۰ ترکیب شیمیایی شامل رادیکال‌های آزاد و دیگر اکسیدان‌ها در غلظت بالا می‌باشد (۶). علی‌رغم نقش ثابت شده مصرف سیگار در ایجاد COPD، تاکنون عوامل مداخله کننده در پاتولوژی این بیماری روشن نشده است (۷). در اکثر بیماران مبتلا به COPD (اگرچه نه در همه آن‌ها) یک آمفیزم ریوی با الگوی معین تخریب آلونل‌های ریوی و وجود التهاب مجاری هوایی که حتی سال‌ها پس از ترک سیگار بهبود نخواهد یافت، مشاهده می‌گردد (۸). تئوری‌های پاتوژنیک متداول توسعه یافتن COPD را در عدم تعادل بین سیستم‌های پروتئازی و آنتی پروتئازی و تنظیم نشدن فعالیت اکسیدکننده‌ها و آنتی اکسیدان‌ها و التهاب مزمن مجاری هوایی دانسته و این فرایندها را سبب از بین رفتن تدریجی و ترمیم نشدن ماده زمینه‌ای بافت همبند ریوی می‌دانند (۳).

در مطالعات اخیر نشان داده شده است که COPD نه تنها با اختلال در پاسخ التهاب ریوی همراه است بلکه همچنین با التهاب سیستمیک شامل استرس اکسیداتیو، فعال شدن سلول‌های التهابی گردش خون و افزایش سیتوکین‌های گردش خون نیز همراه می‌باشد (۹).

از آنجایی‌که فرآیند التهاب نقش مهمی در ایجاد بیماری COPD ایفا می‌نماید، لذا اندازه گیری سطح فاکتورهای التهابی و پیش التهابی می‌تواند در تشخیص و درمان این بیماری موثر باشند. اعتقاد بر این است که خیلی از تظاهرات سیستمیک COPD از طریق افزایش سیستمیک پروتئین‌های التهابی مثل اینترلوکین-۶ (IL-6) فاکتور نکروز کننده تومور (TNF) و CRP اعمال می‌شود (۱۰). IL-6 یک محرک قوی تولید CRP<sup>۱</sup> در کبد بوده (۱۱) و همچنین با افزایش سطح CRP در بیماران COPD همراه است (۱۲). اینترلوکین-۶ (IL-6) مهم‌ترین محرک تولید پروتئین‌های فاز حاد در پاسخ به تحریکات گوناگون می‌باشد (۱۳). اینترلوکین-۶ در ریه توسط فیبروبلاست‌های بینابینی، ماکروفاژهای آلونلی، رگ‌های بزرگ و سلول‌های اپتلیال برونش‌ها تولید می‌گردد (۱۴). مطالعات قبلی نشان داده است که افزایش سطح اینترلوکین-۶ (IL-6) و التهاب با پیشرفت COPD همراه می‌باشد (۱۵). اینترلوکین-۶ اولین سایتوکاینی است که بیوسنتز فیبرینوژن و CRP را در کبد تنظیم می‌کند. اینترلوکین-۶

<sup>2</sup> Pro inflammatory

<sup>1</sup> C-reactive protein

ریه در تشخیص زودرس و درمان و بهبود وضعیت بیماری فوق‌الذکر مفید باشد.

## روش کار

بیماران از افراد سیگاری مبتلا به COPD مراجعه کننده به درمانگاه ریه بیمارستان شهید بهشتی از ابتدای تیر ۱۳۸۹ انتخاب گردیدند. وجود بیماری COPD در این افراد با نظر پزشک متخصص ریه و از بین بیمارانی که با شکایت سرفه، دفع خلط، تنگی نفس و یا سابقه‌ای از تماس با عوامل خطرناک مانند سیگار و آلاینده‌های شغلی موجود در هوا مراجعه می‌نمودند پس از تکمیل پرسشنامه در صورت شک به بیماری COPD بر اساس شرح حال اخذ شده و معاینه بیماران با نظارت پزشک معالج جهت تایید تشخیص از بیماران انتخاب شده به روش پیشنهادی انجمن توراکس آمریکا (ATS) و با رعایت معیارهای استاندارد برای همه بیماران تست اسپیرومتری به عمل آمد (۲۴). در صورتی که نسبت FEV1/FVC کمتر از ۷۰ درصد و Forced (FEV1) expiratory volume in 1 s کمتر از ۸۰ درصد مقدار پیش بینی شده بود به عنوان موارد مبتلا به COPD منظور شده و جهت تایید تشخیص در اسپیرومتری، FEV1 ۱۵ دقیقه بعد از استنشاق دو پاف داروی برونکودیلاتور آل‌بوتروپول بررسی می‌شد و در صورتی که برگشت پذیری مجاری تنفسی کامل نبود به این صورت که FEV1 ۱۵ دقیقه بعد از استنشاق اسپری کمتر از ۲۰۰ سی سی و همچنین کمتر از ۱۲ درصد در مقایسه با FEV1 قبل از استنشاق اسپری افزایش یافته بود به عنوان برگشت پذیری ناکامل مجاری تنفسی در نظر گرفته می‌شد و بیماری COPD مورد تایید قرار می‌گرفت و بر اساس میزان کاهش FEV1 به چهار کلاس تقسیم شدند (۲۵). دو گروه به عنوان شاهد در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند که گروه اول سیگاری نبودند ولی گروه دوم سیگار مصرف می‌نمودند. ۲۹ نفر از افراد سالم داوطلب که در زمان نمونه برداری عفونت‌های ریوی، پنومونی، بیماری‌های سرطان، اتوایمی، قلبی عروقی، کلیوی، کبدی، غدد داخلی و اختلالات متابولیکی و دیابت... نداشتند و دارو نیز مصرف نمی‌کردند و سیگاری نیز نبودند انتخاب شدند. همچنین ۲۹ نفر با شرایط مشابه ولی با مصرف سیگار نیز انتخاب شدند. گروه شاهد از نظر سن و جنس با بیماران به صورت فردی همسان سازی شدند. از کلیه افراد مورد و شاهد ۵ میلی لیتر خون به صورت وریدی و بعد از ده ساعت ناشتا اخذ گردید. لازم به ذکر است که نمونه خون گرفته شده در دو لوله آزمایش مجزا از هم تقسیم گردید. در یک ویال با مخلوط نمودن مقدار ۱/۸ ml خون با ۰/۲ ml تری سدیم سیترات ۰/۱۰۹ مولار (۳/۸٪) و پس از سانتیفریژ نمودن به مدت ۱۰ دقیقه در دور

۳۰۰۰ پلاسما جدا شده و در منهای ۷۰ درجه سانتی‌گراد تا زمان آزمایش فریز کرده و جهت اندازه گیری فیبرینوژن نگه داری شد. در لوله دیگر که بدون ضد انعقاد بوده بعد از لخته شدن به مدت ۱۰ دقیقه در دور ۳۰۰۰ سانتیفریژ نموده و سرم را از آن جدا شد و تا زمان انجام آزمایش در منهای ۷۰ درجه برای اندازه گیری سایر فاکتورها مثل hs-CRP و اینترلوکین-۶ نگهداری شد. نوع مطالعه مورد/شاهدی بوده و نتایج با استفاده از آزمون t.test مقایسه گردید، برای مقایسه بین گروه‌هایی که در تست ANOVA تفاوتشان بین سه گروه معنی دار شد از آزمون Post Hoc Sheffe استفاده شد. آنالیز نتایج افراد مورد مطالعه در این مطالعه با استفاده از نرم افزار SPSS13 انجام گرفت. برای سنجش مقادیر hsCRP از کیت IBL و اینترلوکین-۶ از کیت ID lobs biotechnology استفاده شد که به روش الایزا و بر اساس دستورالعمل ارائه شده در کیت اندازه گیری شد. جهت اندازه گیری فیبرینوژن از کیت MAHSA-YARAN استفاده شد، که بر اساس روش Clauss (انعقادی) می‌باشد. که بر اساس دستورالعمل ارائه شده در کیت انجام گردید.

## یافته‌ها

در این بررسی ۸۷ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند که همگی مرد بودند. تمامی بیماران COPD سابقه مصرف سیگار داشتند و از ۲۹ نفر افراد مبتلا به COPD، ۱۶ نفر سیگار را ترک کرده و ۱۳ نفر دیگر در هنگام نمونه گیری سیگار<sup>۱</sup> می‌کشیدند. میانگین Forced expiratory volume in 1 s (FEV1) در بیماران مبتلا به COPD، 39.03±14.40 و میانگین نسبت FEV1/FVC، 52.62±11.62 بود. تعداد ۷ نفر از بیماران در Stage IV بیماری، ۱۵ نفر در Stage III بیماری و ۷ نفر نیز در Stage II بیماری بودند. افراد کنترل سالم سیگاری نیز همگی سابقه مصرف سیگار داشتند و از ۲۹ نفر آن‌ها ۱۵ نفر سیگار را ترک کرده بودند و ۱۴ نفر دیگر در هنگام نمونه گیری سیگار می‌کشیدند. افراد کنترل سالم غیر سیگاری هیچ سابقه مصرف سیگار نداشتند. با استفاده از آزمون ANOVA معلوم شد که تفاوت معنی داری از نظر سن بین سه گروه COPD، کنترل سیگاری و کنترل غیر سیگاری نبود (P=0.892). و همچنین تفاوتی از این نظر بین افراد COPD و مجموع افراد کنترل سیگاری و غیرسیگاری نبود (p=0.814). همچنین از نظر مقدار مصرف سیگار<sup>۲</sup> بین افراد مبتلا

<sup>1</sup> Ex-smokers

<sup>2</sup> current smokers

<sup>3</sup> Pack-years

افراد کنترل سیگاری ( $P < 0.001$ )، کنترل غیر سیگاری ( $P < 0.001$ ) و مجموع کنترل سیگاری و غیرسیگاری ( $P < 0.001$ ) نشان داد و همچنین مقدار اینترلوکین-۶ در افراد کنترل سیگاری نسبت به کنترل غیر سیگاری افزایش معنی داری نشان داد ( $P < 0.001$ ). نتایج اندازه گیری IL-6 نیز در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

نتایج اندازه گیری hsCRP: سطح hsCRP در افراد مبتلا به بیماری COPD نسبت به افراد کنترل سیگاری ( $P < 0.001$ )، کنترل غیر سیگاری ( $P < 0.001$ ) و مجموع کنترل سیگاری و غیر سیگاری ( $P < 0.001$ ) افزایش معنی داری نشان داد. ولی تفاوت بین افراد کنترل سیگاری و افراد کنترل غیر سیگاری معنی دار نبود ( $P = 0.937$ ) (جدول ۱).

به بیماری COPD و افراد کنترل سیگاری تفاوت معنی دار بود ( $P = 0.000$ ). مشخصات بیماران در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

غلظت فیبرینوژن: در افراد مبتلا به بیماری COPD مقدار فیبرینوژن به طور معنی داری نسبت به افراد کنترل سیگاری ( $P = 0.028$ )، افراد کنترل غیر سیگاری ( $P = 0.003$ ) و مجموع کنترل سیگاری و غیرسیگاری ( $p = 0.003$ ) افزایش نشان داد، ولی تفاوتی معنی داری در این فاکتور بین افراد کنترل سیگاری و افراد کنترل غیر سیگاری دیده نشد ( $P = 0.755$ ) نتایج اندازه گیری فیبرینوژن در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

نتایج اینتر لوکین-6 (IL-6): نتایج آزمایش مقدار اینترلوکین-۶ در افراد مبتلا به بیماری COPD افزایش معنی داری نسبت به

جدول ۱: ویژگی‌های افراد مورد مطالعه و میزان سه فاکتور اندازه گیری شده در بیماران مبتلا به COPD و گروه‌های کنترل.

گروه‌های مورد مطالعه				
فاکتور	COPD (n=29)	کنترل سیگاری (n= 29)	کنترل غیر سیگاری (n=29)	مجموع سیگاری و غیر سیگاری (n=58)
سن (سال)	۷,۶±۶۴,۸	۶۴,۱ ± ۵	۶۴,۷ ± ۶,۷	۶۴,۴±۵,۸
میزان مصرف سیگار (Pack-years)	۳۸,۷ ± ۱۹,۸	۱۷,۶ ± ۲۱,۵	--	--
فیبرینوژن (mg/dl)	۳۴۱,۳۱± ۵۵,۶۷ <sup>a</sup>	۳۰۹,۶۲ ± ۳۹,۱۲	۳۰۰,۹۳±۳۴,۵۲	۳۰۵,۲۸±۳۶,۸۳
IL-6 (pg/ml)	۹,۸۰ ± ۲,۸۱ <sup>b</sup>	۴,۱۵ ± ۱,۲۱	۰,۷۹ ± ۰,۱۰	۲,۴۷±۱,۹۰
hs-CRP (mg/ml)	۱,۶۹ ± ۰,۲۶ <sup>c</sup>	۱,۲۸ ± ۰,۱۷	۱,۳۰ ± ۰,۱۳	۱,۲۹ ± ۰,۱۵

a)  $p = 0.028$  در مقایسه با گروه کنترل سیگاری و  $p = 0.003$  در مقایسه با کنترل غیر سیگاری و مجموع سیگاری و غیر سیگاری.

b)  $P < 0.001$  در مقایسه با گروه‌های کنترل سیگاری و غیر سیگاری و مجموع.

c)  $P < 0.001$  در مقایسه با گروه‌های کنترل سیگاری و غیر سیگاری و مجموع.

## بحث

مشاهدات ما در راستای نتایج سایر مطالعات است که افزایش سطح CRP را در بیماران نسبت به افراد سالم سیگاری و افراد سالم غیر سیگاری نشان دادند (۲۸-۲۶).

اگرچه به نظر می‌رسد مصرف سیگار نقش مهمی در شروع التهاب در بیماران COPD ایفا می‌نماید اما نمی‌تواند باعث افزایش سایر مارکرهاى التهابی گردد. همچنین قابل توجه است که در تمام افراد سیگاری، مصرف سیگار منجر به گسترش واکنش‌های

نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان داد که تفاوت معنی داری از نظر مقادیر hs-CRP بین افراد مبتلا به COPD نسبت به افراد کنترل سیگاری، افراد کنترل غیر سیگاری و مجموع کنترل سیگاری و غیر سیگاری وجود دارد. به نظر می‌رسد افزایش مقادیر CRP در بیماران مبتلا به COPD به علت وجود التهاب سیستماتیک به عنوان مشخصه اصلی این بیماری می‌باشد. نتایج

مبتلا به بیماری COPD نسبت به افراد سالم افزایش می‌یابد که نشان دهنده وجود التهاب در این بیماری است به نظر می‌رسد در بین فاکتورهای اندازه گیری شده اندازه گیری سطح اینترلوکین-6 شاخصه مهم‌تری نسبت به سایر مارکرها باشد. چون این عارضه یک بیماری سیستماتیک التهابی و همراه با استرس اکسیداتیو می‌باشد. بر اساس یافته‌های این بررسی این فرضیه را می‌توان پیشنهاد نمود که داروهای مناسب ضد التهابی به همراه ترکیبات آنتی‌اکسیدانی مثل برخی از ویتامین‌ها می‌تواند در درمان موثر باشد. اگر چه در جهت تایید این پیشنهاد مطالعات مداخله‌ای با هدف تأثیر مصرف ترکیباتی مثل ویتامین‌های C و E بر فاکتورهای التهابی باید صورت گیرد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی همدان به جهت تأمین منابع مالی اجرای این مطالعه کمال تشکر را دارند. این مقاله مستخرج از بخشی از نتایج پایان نامه آقای اسدی شیرکدهی می‌باشد.

### References:

- Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22:672-88.
- Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM, Bengali ZH. The definition of emphysema: report of the National Heart and Blood Institute, Division of Lung Diseases, workshop. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:183-5.
- Barnes PJ. Medical progress: chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343:269-80.
- Sethi JM, Rochester CL. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21: 67-86.
- Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyhydrate, and peroxyhydrate. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 686: 12-27.
- Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke: radicals hydrogen peroxides peroxyhydrate and peroxyhydrate. *Annals N Y Acad Sci* 1993; 686: 12-28.
- Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of COPD. *Eur Respir J* 2004; 23:932-46.
- Hogg JC, Chu F, Utokaparach S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
- Agusti AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21:347-60.
- Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61(1):17-22.
- Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74(1):1-10.
- Yende S, Waterer GW, Tolley EA, Newman AB, Bauer DC, Taaffe DR, et al. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation

- and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax* 2006; 61: 10-16.
13. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(Suppl 2): 3
  14. Park CS, Chung SW, Ki SY, Lim GI, Uh ST, Kim YH, et al. Increased levels of interleukin-6 are associated with lymphocytosis in bronchoalveolar lavage fluids of idiopathic non-specific interstitial pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162:1162-8.
  15. Yasuda N, Gotoh K, Minatoguchi S, Asano K, Nishigaki K, Nomura M, et al. An increase of soluble Fas, an inhibitor of apoptosis, associated with progression of COPD. *Respir Med* 1998; 92: 993-9.
  16. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine-40 years in immunology. *Annu Rev Immunol* 2005; 23:1-21
  17. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992; 4: 361-68.
  18. Carlson CS, Aldred SF, Lee PK, Tracy RP, Schwartz SM, Rieder M, et al. Polymorphisms within the C-reactive protein (CRP) promoter region are associated with plasma CRP levels. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 64-77.
  19. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107 (11): 1514- 9.
  20. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54.
  21. Jakobsson P, Jorfeldt L, Brundin A. Skeletal muscle metabolites and fiber types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 1990; 3: 192-96.
  22. Rahman I, van Schadewijk AA, Crowther AJ, Hiemstra PS, Stolk J, MacNee W, et al. 4-Hydroxy-2-nonenal, a specific lipid peroxidation product, is elevated in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 490-5.
  23. Taghavi M. view of morbidity and mortality in 18 states of Iran. Tehran: Tandis Publisher; 2003. P. 90-3. (Persian)
  24. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319-38.
  25. Gold Executive committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2009). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2009. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
  26. de Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lo'pez-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 902-7
  27. Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006; 61:23-8.
  28. Valipour A, Schreder M, Wolzt M, Saliba S, Kapiotis S, Eickhoff P, et al. Circulating vascular endothelial growth factor and systemic inflammatory markers in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)* 2008; 115: 225-32.
  29. Karadag F, Karul AB, Cildag O, Yilmaz M, Ozcan H. Biomarkers of Systemic Inflammation in Stable and Exacerbation Phases of COPD. *Lung* 2008 186:403-9.

30. Yanbaeva DG, Dentener MA, Spruit MA, Houwing - Duistermaat JJ, Kotz D, Passos VL, et al. IL6 and CRP haplotypes are associated with COPD risk and systemic inflammation: a case-control study. *BMC Med Genet* 2009; 10:23
31. Polatli M, Cakir A, Cildag O, Bolaman AZ, Yenisey C, Yenicerioglu Y. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 26: 97-102.