

اثرهای آمیودارون بر سلولهای جدار آلوئولهای ریه خرگوش

© فرشته مهر آئین، Ph.D.*، علیرضا شمس Ph.D.**

* گروه علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی ایران

** گروه علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی قزوین

تاریخ وصول: فروردین ماه ۸۵، تاریخ پذیرش: اردیبهشت ماه ۸۵

چکیده

هدف: بررسی آثار آمیودارون بر بافت ریه و تغییرات مورفولوژیک سلولهای دیواره آلوئولها

مواد و روشها: در این تحقیق که به روش تجربی صورت گرفت، از ۲۱ خرگوش بالغ نر استفاده شد که به یک گروه کنترل و دو گروه تجربی تقسیم شدند. آمیودارون با دوز ۸۰ mg/kg روزانه به مدت یک یا دو هفته به حیوانات گروههای تجربی به روش داخل صفاقی تزریق شد. حیوانات گروه کنترل نیز دوز مشابهی از سرم فیزیولوژی به همان طریق دریافت کردند. سپس حیوانات تحت بیهوشی و پرفیوژن بافتی قرار گرفتند و بافت ریه آنها در مخلوطی از تثبیت کننده گلو تار آلدئید ۲/۵ درصد و پارافرمالدئید ۴ درصد تثبیت شد. پس از انجام روشهای معمول آماده سازی، بافتها در پارافین بلوک گیری و از آنها برشهای ۸ میکرونی تهیه شد. مقاطع بافتی با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی و در نهایت لامهای حاوی مقاطع با میکروسکوپ نوری مطالعه شد.

یافته ها: در بررسی بافت ریه گروههای تجربی و مقایسه آنها با گروه کنترل تغییرات حادی مانند پرخونی موئینه های جدار آلوئولها، هیپرپلازی نوموسیت های II، مرگ و پیکنوز سلولهای آلوئولی، ضخیم شدن غشای آلوئولی و ظهور مواد فیبرین مانند مشاهده شد. به علاوه از نظر آماری میانگین قطر هسته سلولها کاهش و ضخامت غشاء آلوئولی افزایش یافته بود (p<0.05).

نتیجه گیری: این نتایج نشان می دهد که تجویز داخل صفاقی آمیودارون در خرگوشها می تواند آسیبهای جدی بر بافت ریه آنها به جای گذارد.

کلیدواژه ها: آمیودارون، ریه، سمیت

مقدمه

می تواند پیش رونده و کشنده باشد، تشخیص اولیه و میزان تأثیر دارو مهم و ضروری است [۱۱]. علایم آسیب ریوی می تواند به صورت آسیبهای منتشر آلوئولی (diffused alveolar damages)، پنومونی های بینابینی غیراختصاصی (nonspecific)

(interstitial pneumonia، برنشیلولیت (Bronchiolitis))،

خونریزیهای ریوی و ادم بروز کند [۱۲].

آمیودارون دارویی از مشتقات بنزوفوران با فرمول C25 H29 I2

شیوع داروهایی که موجب مسمومیت های ریوی می شوند در حال افزایش است و تاکنون شماری از داروهایی که موجب آسیبهای ریه می شوند شناخته شده است، چون آسیبهای ریه

© تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، گروه علوم تشریح، بخش بافت شناسی، صندوق

پستی ۱۴۴۹۶۱۴۵۲۵

E-mail: femehra@yahoo.com

خرگوش بالغ نر به وزن تقریبی Kg ۱/۵ که از انستیتوپاستور ایران خریداری شده بود به مدت یکماه در شرایط استاندارد تغذیه و نگهداری شدند تا با شرایط حیوانخانه سازگار شدند. سپس حیوانات به یک گروه کنترل و دو گروه تجربی اول و دوم تقسیم شدند. به حیوانات گروه تجربی اول آمیودارون ساخت شرکت EBWE Pharma Ges.m.b.H.Nfg.KG کشور اتریش به طور روزانه با دوز mg/kg ۸۰ به مدت یک هفته بصورت داخل صفاقی تزریق شد. به گروه تجربی دوم نیز آمیودارون با همان دوز بمدت دو هفته تزریق شد. خرگوشهای گروه کنترل بجای دارو، دوز مشابهی از سرم فیزیولوژی دریافت کردند. پس از طی دوره درمان، حیوانات با استفاده از تزریق مخلوطی از کتامین و گزیلازین به مقدار ۱۰۰ gr / ۰/۲ ml تحت بیهوشی عمومی قرار گرفتند و پرفیوژن خرگوشها با استفاده از محلولهای گلو تارآلدئید ۲/۵ درصد و پارافرمالدئید ۴ درصد و سرم فیزیولوژی و هیپارین u/L ۵۰۰۰ انجام شد. بافتهای مختلف بدن از جمله ریه تشریح و در مایع تثبیت کننده پارافرمالدئید ۴ درصد و گلو تارآلدئید ۲/۵ درصد قرار داده شد و در یخچال نگهداری شد. پس از خارج ساختن بافت ریه از فیکساتیو، آب گیری و شفاف سازی آن انجام گرفت و سپس در پارافین بلوک گیری شد و مقاطع ۸ میکرونی از آن تهیه و در نهایت اسلایدهای آماده شده با هماتوکسیلین و ائوزین (H & E) رنگ شد. سپس مقاطع با میکروسکوپ نوری تغییرات مورفولوژیک بافت ریه مورد بررسی قرار گرفت و از قسمتهای مختلف بافت ریه گروههای کنترل و تجربی عکسبرداری شد.

مورفومتری

برای بررسی تغییرات اندازه و شکل هسته سلولهای اپی تلیال،

NO₃ است [۳] که به طور گسترده ای در کنترل آریتمی های بطنی و فوق بطنی به کار می رود. این دارو در اروپا مورد استفاده و مطالعه زیادی قرار گرفته است در حالیکه در آمریکا و ایران مطالعات چندانی در مورد آن انجام نشده است. آمیودارون با دوز درمانی ۰/۶ تا ۳ میکروگرم در میلی لیتر تجویز می شود و در درمان آریتمیها و تاکی کاردیهای دهلیزی ۸۰-۹۵ درصد و آریتمی های بطنی ۷۰-۸۰ درصد مؤثر بوده است [۵]. این دارو به آهستگی و به صورت ناقص جذب بدن می شود و در بافت چربی ذخیره می شود و دارای نیمه عمر ۴۵-۱۵ روز است که این موجب عوارض زیادی می شود [۴ و ۵]. آسیبهای ریوی در ۵ تا ۱۰ درصد بیماران در ماههای اولیه پس از درمان اتفاق می افتد [۲، ۶ و ۷]. هر چند ارتباط بین گسترش آسیبها به علت مسمومیت بافت ریه و زمان درمان و مقدار دارو وجود ندارد ولی بیماران مسنی که روزانه بیش از ۴۰۰ میلی گرم داروی آمیودارون دریافت می کنند ریسک آسیبهای ریه در آنها افزایش می یابد [۲، ۴ و ۶]. شایعترین آسیبهای ریه بعد از درمان با آمیودارون، التهاب پرده جنب و تیرگی (اپاسیتی) یکنواخت ریه در عکسهای سیتی اسکن است [۱۶، ۱۸ و ۱۹]. از علائم دیگر بالینی مسمومیت ریوی با آمیودارون، سرفه، تب، دردهای قفسه سینه، کوتاهی تنفس و کاهش ظرفیت کلی ریه است [۱۱]. از آنجایی که گزارشهای اندکی در ارتباط با آثار آمیودارون در ایجاد تغییرات مورفولوژیک سلولهای بافت ریه به خصوص سلولهای جدار آلوئولها که در تبدلات گازهای تنفسی نقش دارند، وجود دارد؛ بنابراین تحقیق به منظور دستیابی به این هدف انجام گرفته است.

مواد و روشها

برای بررسی آثار داروی آمیودارون روی بافت ریه، تعداد ۲۱

ریوی نشان‌دهنده پرخونی (Congestion) در جدار آلوئولی بود. در بعضی مقاطع، گلبولهای قرمز به درون آلوئولها نفوذ کرده بودند. سیتوپلاسم سلولها دارای اسیدوفیلی غیرطبیعی در مقایسه با سلولهای آلوئولهای گروه کنترل بود. ضخیم شدن غشای آلوئولها و شروع ترشح مواد فیبرینی در درون فضای آلوئولها به چشم می‌خورد (شکل‌های ۲، ۳ و ۴). مطالعات بافتی در گروه دوم تجربی در خرگوشهایی که به مدت ۲ هفته و روزانه آمیودارون دریافت کرده بودند نیز نتایج متفاوتی را نشان می‌داد. در تعدادی از مقاطع به هم‌ریختگی جدار آلوئولها مشاهده شد. هسته سلولهای آلوئولی بصورت متراکم و گرد دیده می‌شد و سیتوپلاسم سلولها دارای رنگ‌پذیری غیرطبیعی بود. سلولهای دژنره شده در فضای آلوئولی مشاهده شد که به نظر می‌رسید ناشی از جدا شدن آنها از دیواره آلوئولی باشد (شکل ۵). نوموسیت‌های II دستخوش هیپرپلازی شده بودند و در فضای آلوئولها به‌طور مجتمع دیده می‌شدند که در داخل سیتوپلاسم آنها وزیکولهایی وجود داشت (شکل ۶). در بسیاری از موارد در مقایسه با گروه کنترل فضای آلوئولها متسع شده بود (شکل ۷). همچنین Giant cell‌هایی در دیواره آلوئولها دیده می‌شد (شکل ۸). غشای آمورف در اطراف آلوئولها نشان از ترشح مواد فیبرینی توسط سلولهای آلوئول داشت (شکل ۹). در گروه تجربی دوم در مقایسه با گروه اول که میزان بیشتری از داروی آمیودارون دریافت کرده بودند، تعداد سلولهای در حال مرگ افزایش چشمگیری داشت و هسته سلولها با نمایی پیکنوزه و کوچک دیده می‌شد. این تغییرات برخلاف سلولهای گروه کنترل بود که هسته‌ای بیضی شکل داشتند. از طرفی هسته سلولها نیز در گروه‌های آزمایشی تغییرات تدریجی را به‌صورت متراکم شدن و تغییر شکل نشان می‌داد.

قطر بزرگ هسته (a) و قطر کوچک هسته (b) در هر لام میکروسکوپی که حاوی برشهای رنگ شده با H & E بود با بزرگنمایی $\times 100$ و با استفاده از image analyzer مدل leica DMLB و نرم افزار leica Qwin مورفومتری شد. تعداد ۵۰ هسته در ۵ میدان دید از لامهای مختلف در هر یک از گروه‌های تجربی ۱، ۲ و کنترل اندازه‌گیری شد سپس میانگین قطر هسته از فرمول $d = \sqrt{a \times b}$ [۱۰] محاسبه و ده ناحیه از غشاهای آلوئولها در ده میدان دید از لامهای مختلف مربوط به سه گروه با image analyzer و نرم افزار فوق اندازه‌گیری شد.

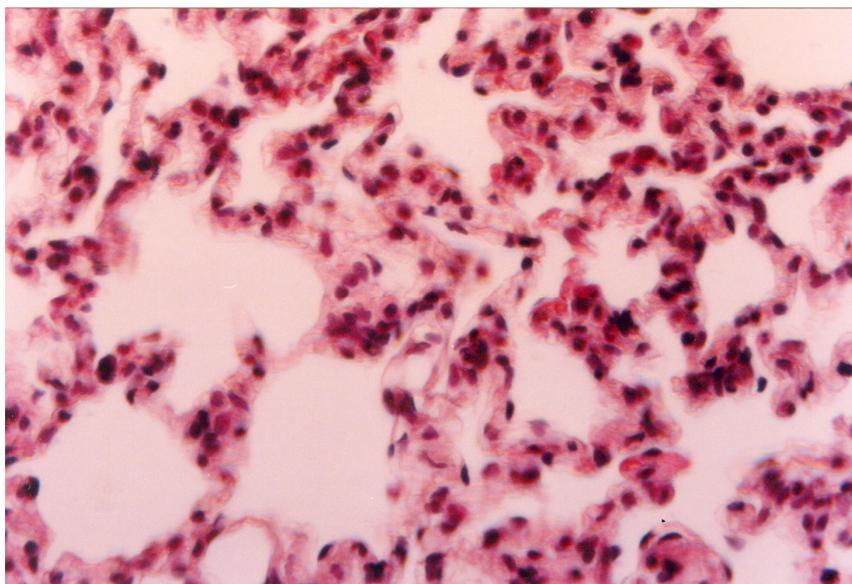
نتایج به‌دست‌آمده از محاسبه ابعاد هسته سلولها و ضخامت غشای آلوئولها با دستگاه image analyzer، به‌وسیله نرم‌افزار SPSS و روش آنالیز واریانس یک طرفه (One Way Anova) تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

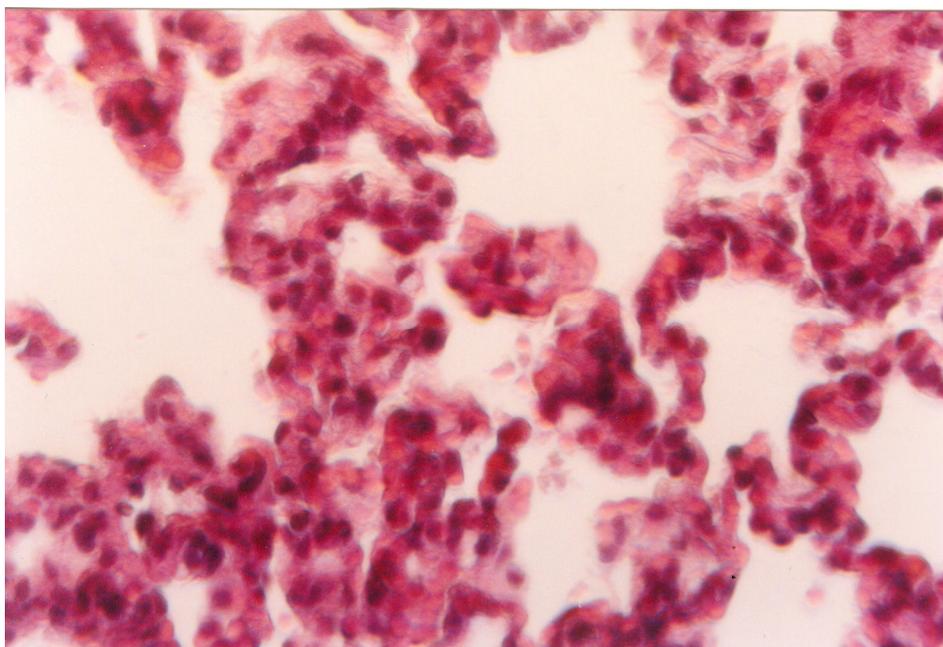
نتایج مورفولوژیک

مطالعه بافت ریه خرگوشهای گروه کنترل که به‌جای آمیودارون فقط سرم فیزیولوژی دریافت کرده بودند نشان داد که سلولهای آلوئولی در قسمتهای مختلف ریه دارای رنگ‌پذیری طبیعی بودند. هسته سلولها به‌صورت بیضی شکل دیده می‌شد، فضای آلوئولها عاری از سلولهای التهابی و مرده‌وکننده‌شده از دیواره آلوئولی بود. تراکم گلبولهای قرمز در موئینه‌های جدار آلوئولی نمایی طبیعی داشت (شکل ۱).

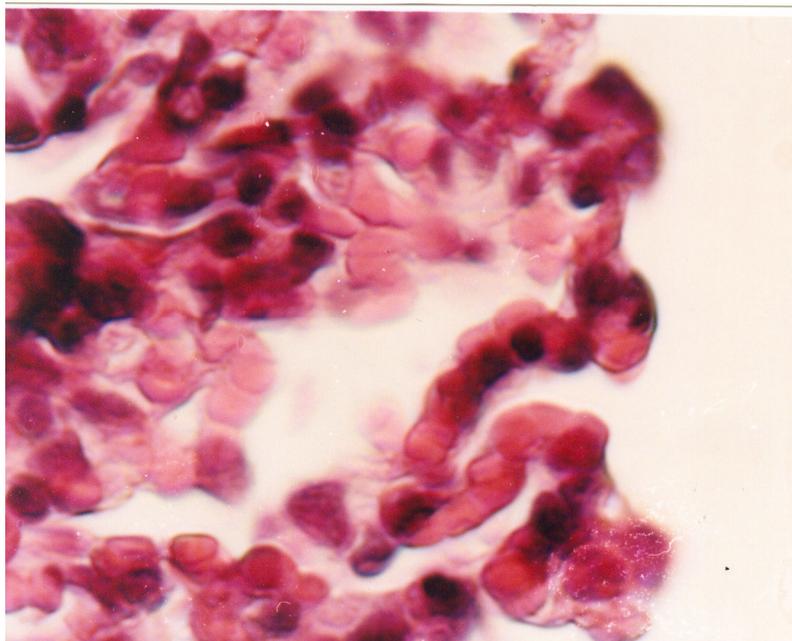
نتایج بررسی مقاطع بافتی در گروه اول تجربی که به مدت یک هفته و به‌طور روزانه با آمیودارون درمان شده بودند تغییرات متفاوتی در مقایسه با بافت ریه گروه کنترل نشان داد به‌طوری‌که افزایش تراکم گلبولهای قرمز در موئینه‌های



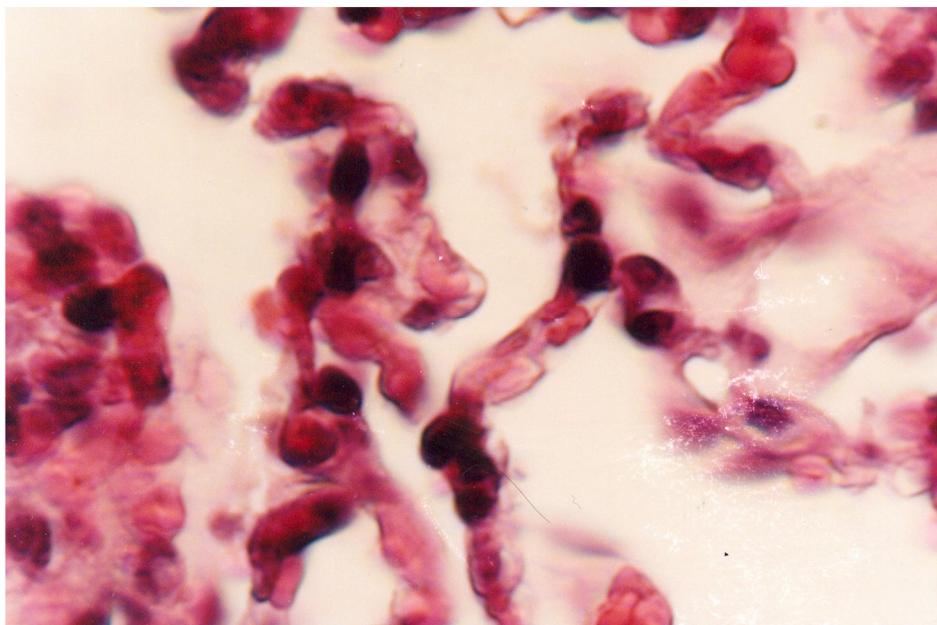
شکل ۱. بافت ریه خرگوشهای گروه تجربی اول که به مدت یک هفته آمیودارون دریافت کرده بودند. بار: $100\mu\text{m}$. در تصویر پرخونی جدار آلوئولها، رنگپذیری غیرطبیعی سلولها، ضخامت غشاء آلوئولها مشاهده می شود. رنگامیزی H&E، بزرگنمایی: $\times 400$.



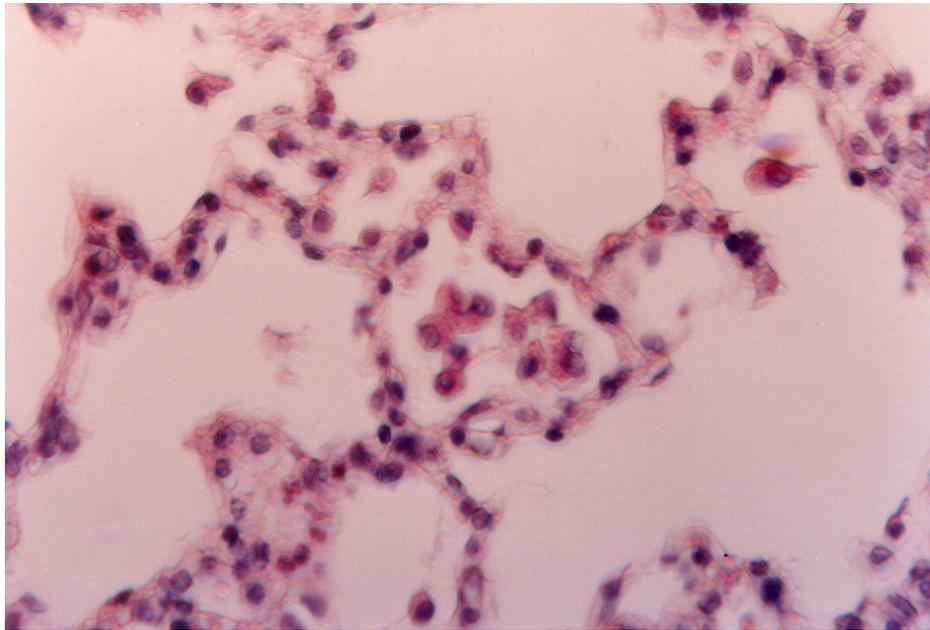
شکل ۲. بافت ریه خرگوشهای گروه تجربی اول که به مدت یک هفته آمیودارون دریافت کرده بودند. بار: $100\mu\text{m}$. در تصویر پرخونی جدار آلوئولها، رنگپذیری غیرطبیعی سلولها، ضخامت غشاء آلوئولها مشاهده می شود. رنگامیزی H&E، بزرگنمایی: $\times 400$.



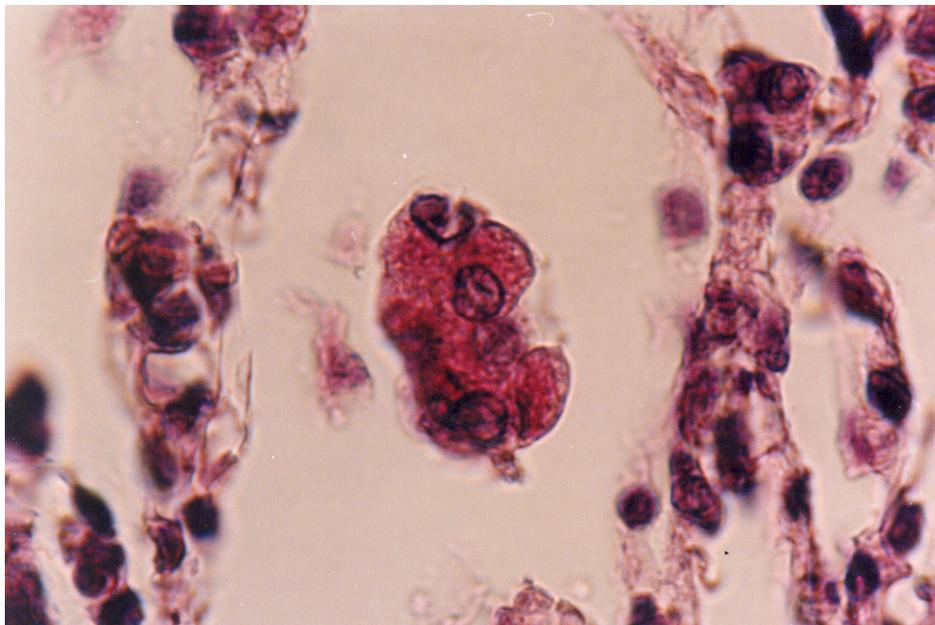
شکل ۳. بافت ریه خرگوشهای گروه تجربی اول که به مدت یک هفته آمیودارون دریافت کرده بودند .
بار: $50\mu\text{m}$. هسته‌های متراکم سلولها و پرخونی جدار آلوئلها و نفوذ گلبولهای قرمز به داخل
فضای آلوئولی قابل ملاحظه است. رنگ‌آمیزی H&E، بزرگنمایی: $\times 1000$.



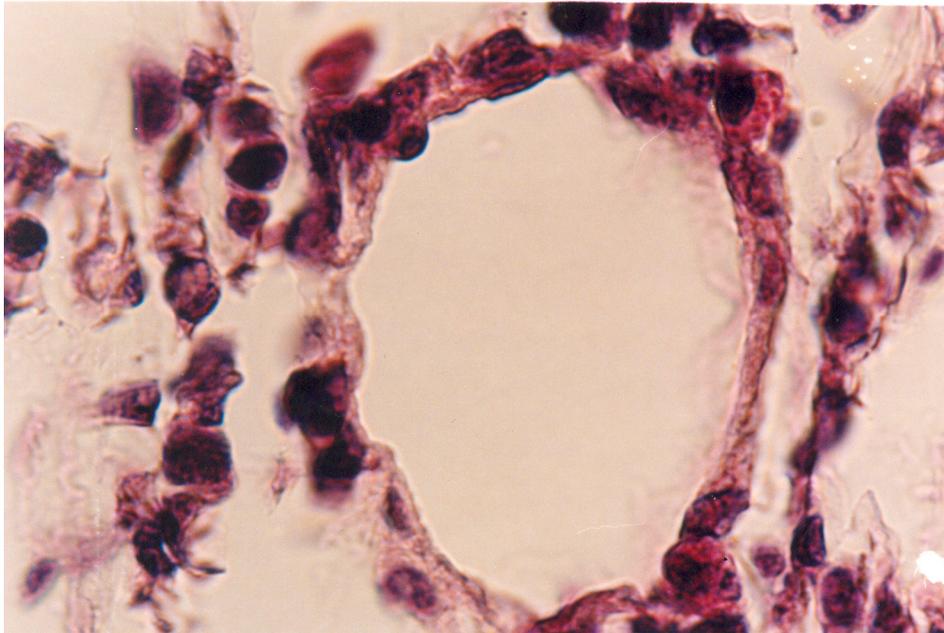
شکل ۴. بافت ریه خرگوشهای گروه تجربی اول که به مدت یک هفته آمیودارون دریافت کرده بودند .
بار: $50\mu\text{m}$. فلش ترشحات فیبرین مانند در داخل فضای آلوئولها را نشان می‌دهد. رنگ‌آمیزی H&E، بزرگنمایی: $\times 1000$.



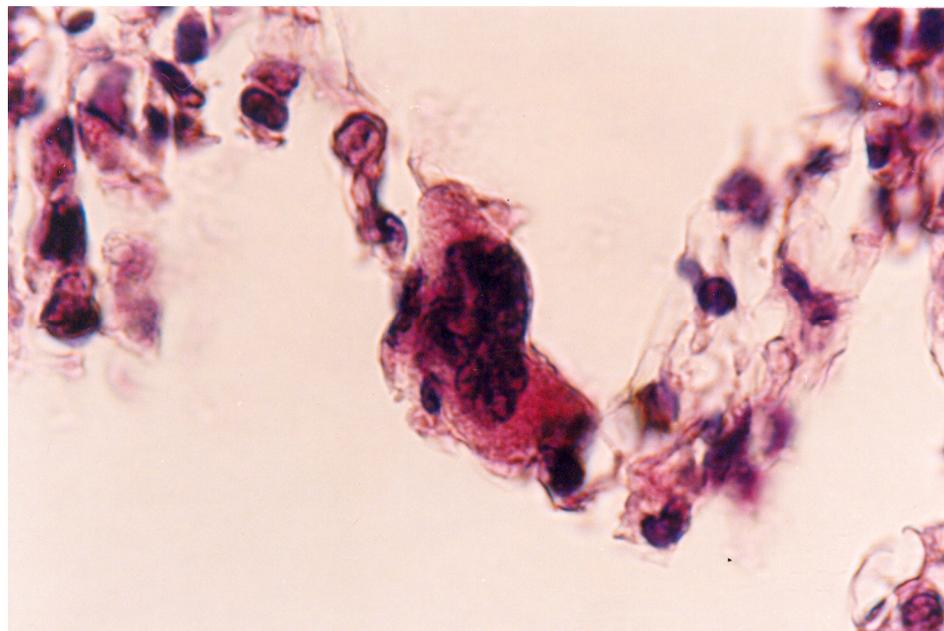
شکل ۵. بافت ریه خرگوشهای گروه تجربی دوم که به مدت دو هفته آمیودارون دریافت کرده بودند .
 بان: $100\mu\text{m}$. در تصویر سلولهای جدا شده از دیواره آلوئول به درون فضای آلوئول مشاهده می شود. رنگامیزی H&E ، بزرگنمایی : $\times 400$.



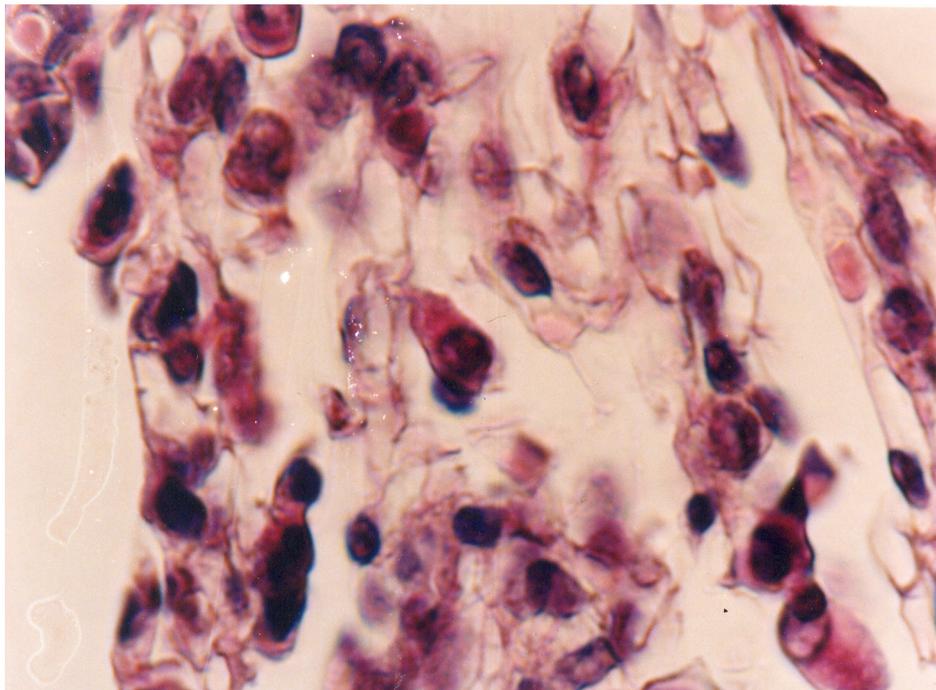
شکل ۶. بافت ریه خرگوشهای گروه تجربی دوم که به مدت دو هفته آمیودارون دریافت کرده بودند .
 بان: $100\mu\text{m}$. در تصویر هیپرپلازی نوموسیتهای II و وجود وزیکولها در سیتوپلاسم آنها مشاهده می شود. رنگامیزی H&E ، بزرگنمایی : $\times 1000$.



شکل ۷. بافت ریه خرگوشهای گروه تجربی دوم که به مدت دو هفته آمیودارون دریافت کرده بودند. بار: $50\ \mu\text{m}$. در تصویر یک آلوئول متسع دیده می‌شود. رنگامیزی H&E، بزرگنمایی: $\times 1000$.



شکل ۸. بافت ریه خرگوشهای گروه تجربی دوم که به مدت دو هفته آمیودارون دریافت کرده بودند. بار: $50\ \mu\text{m}$. در تصویر یک Giant cell در دیواره آلوئول دیده می‌شود. رنگامیزی H&E، بزرگنمایی: $\times 1000$.



شکل ۹. بافت ریه خرگوشهای گروه تجربی دوم که به مدت دو هفته آمیودارون دریافت کرده بودند. بار: $50 \mu\text{m}$. در تصویر غشاء آمورف آلوئولها قابل ملاحظه است. رنگامیزی H&E، بزرگنمایی: $\times 1000$.

نتایج مورفومتریک

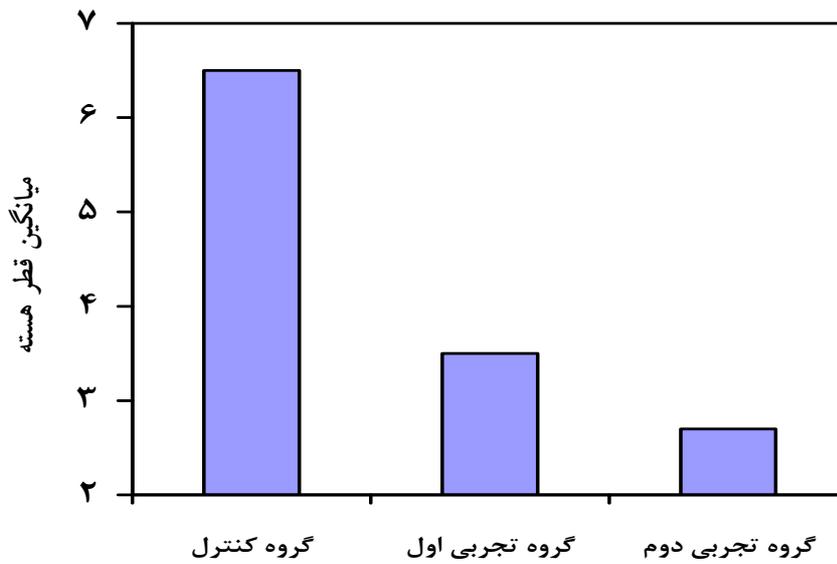
در بخش دیگری از مطالعات، ابعاد هسته سلولهای دیواره آلوئولهای ریه گروههای کنترل و تجربی اول و دوم بررسی شد.

آنالیز آماری نشان داد که تفاوت‌های مشاهده شده در مورد میانگین اقطار هسته سلولها میان گروههای کنترل و تجربی اول و دوم با دقت $P < 0.05$ معنی دار است. بدین صورت که آمیودارون باعث کوچکتر شدن هسته سلولها در گروه تجربی اول نسبت به گروه کنترل شده بود که این میزان کاهش قطر هسته در گروه تجربی دوم نسبت به گروه کنترل بیشتر بود (نمودار ۱).

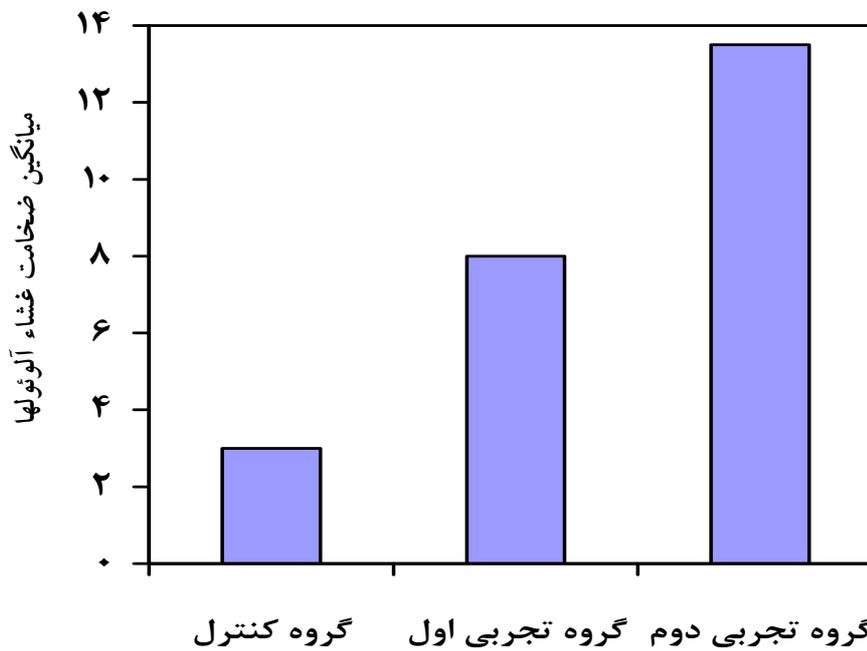
برای ارزیابی ضخامت غشای آلوئولها نیز از image analyzer استفاده شد. بررسیها نشان داد که میانگین ضخامت غشای

آلوئولها در گروه تجربی اول نسبت به گروه کنترل از نظر آماری ($P < 0.05$) اختلاف معنی داری دارد. افزایش ضخامت آلوئولها در گروه تجربی دوم در مقایسه با گروه کنترل و گروه تجربی اول نیز اختلاف معنی داری با $p < 0.05$ وجود داشت (نمودار ۲).

محاسبات آماری نشان می‌دهد که با افزایش تعداد سلولهای از بین رفته ضخامت غشای آلوئولها بیشتر می‌شود. به طوری که گروه تجربی اول دارای غشای آلوئولی ضخیمتری نسبت به گروه کنترل بود و ضخامت غشای آلوئولها در گروه تجربی دوم نسبت به گروه اول بیشتر شده بود. به نظر می‌رسد که با مرگ تعداد بیشتری از سلولها و ترشح مواد شبه فیبرینی، غشای آلوئولی ضخیمتر می‌شود.



نمودار ۱. نسبت میانگین قطر هسته در خرگوشهای گروههای کنترل و تجربی اول که به مدت یک هفته آمیودارون دریافت رده بودند. و گروه تجربی دوم که به مدت دو هفته آمیودارون دریافت کرده بودند



نمودار ۲. نسبت میانگین ضخامت غشای آلوئولها در خرگوشهای گروههای کنترل و تجربی اول (expa) که به مدت یک هفته آمیودارون دریافت کرده بودند و گروه تجربی دوم (expb) که به مدت دو هفته آمیودارون دریافت کرده بودند

بمط

مسمومیت‌های دارویی به صورت فزاینده‌ای به عنوان یکی از علل بیماری‌های ریوی حاد و مزمن شناخته شده است. داروهای مختلفی شامل داروهای سمی و غیرسمی توانایی ایجاد مسمومیت‌های ریوی را دارند [۶]. از داروهای سایتوتوکسیک می‌توان به بلیومایسین، متوترکسات و سیکلوفسفوماید و از داروهای غیرتوسمی به نیتروفوران توئین، سولفاسالازین و آمیودارون اشاره کرد. در این تحقیق آثار داروی آمیودارون بر بافت ریه خرگوش بررسی شد. نتایج بررسی مقاطع بافتی در حیواناتی که تحت درمان با آمیودارون قرار گرفتند تغییرات مورفولوژیک مشخصی در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. از جمله این تغییرات التهاب و پرخونی در دیواره آئولوها بود به طوری که گاهی گلبول‌های قرمز در درون آئولوها نیز مشاهده شد. این یافته‌ها مشابه نتایج جفری (Jeffrey) و همکاران در سال ۲۰۰۳ است. وی آمیودارون را بر روی هامستر به عنوان یک مدل آسیب ریوی به کار برد. نتایج وی نشان داد که درمان اینتراتراکئال آمیودارون در هامستر موجب بروز آسیب‌های ریوی می‌شود. او به التهاب ریه بعد از گذشت یک روز پس از درمان و افزایش میزان مرگ و میر ماکروفاژها در دیواره آئولوی اشاره کرده است [۱۱]. همچنین در تحقیق دیگری پس از تیمار موش آزمایشگاهی با آمیودارون در مطالعه با میکروسکوپ نوری، تجمع ماکروفاژها و التهاب بافت ریه گزارش شده است [۱۲]. جاراند (Jarand) و همکاران در سال ۲۰۰۵ نیز التهاب بینابینی ریه را بر اثر آسیب ناشی از آمیودارون گزارش داده‌اند [۱]. منشاء ایجاد التهاب چندان واضح نیست. در بعضی از مطالعات، مسمومیت ریوی به علت مصرف آمیودارون را به صورت علائم کلینیکی سرفه و تب گزارش کرده‌اند. اینفیلتراسیون سلول‌های پارانشیمی که همراه با تغییرات مورفولوژیک به صورت تجمع اجسام مولتی لاملار در سیتوپلاسم سلول‌ها و التهاب بوده است نیز گزارش شده است [۱۳ و ۱۴].

به نظر می‌آید که این اجسام به علت افزایش تجمع فسفولیپیدها به وجود آمده باشد زیرا آمیودارون مهارکننده فسفولیپازهای

لیوزومی است [۱۵ و ۱۶]. محققین دیگر نقش سیستم ایمنی را در تولید آسیب‌های ریوی مؤثر می‌دانند [۱۷ و ۱۸]. براساس این فرضیه آمیودارون باعث فعال شدن NK سل‌ها شده و موجب تغییر الگوی ترشح سیتوکین به وسیله ماکروفاژهای آئولوی می‌شود اما مشخص نیست که تغییرات مشاهده شده شروع آسیب است یا تغییرات متوالی است که بعد از آسیب مستقیم ریه در اثر آمیودارون بوجود آمده است. در مطالعه دیگر وجود واکنش‌های سیتوپلاسمی و افزایش اجسام انکلوزیونی گزارش شده است [۳].

روسسی (Rossi) و همکاران در سال ۲۰۰۰ به آسیب‌های منتشر آئولوی‌های ریه (diffused alveolar damages) ناشی از نکروز سلول‌های نوموسیت II و سلول‌های اندوتلیال ریه در اثر مصرف دارو اشاره نمودند [۲].

از دیگر نتایج تحقیق حاضر تغییرات در هسته سلول‌ها به صورت افزایش تراکم و کوچک‌تر شدن ابعاد هسته و پیدایش هسته‌های پیکنوتیک و در نهایت سلول‌های دژنره شده و مرده بود. مقایسه گروه‌های آزمایشی که تحت درمان با دوزهای متفاوت از آمیودارون بودند در مقایسه با گروه کنترل نشان داد که سیتوپلاسم سلول‌های دیواره آئولوی دارای رنگ‌پذیری غیرطبیعی بود. در نتایج مورفومتریک، بررسی میانگین قطر هسته سلول‌های آئولوها نیز کاهش معنی‌داری ($P < 0.05$) در ابعاد هسته سلول‌ها در گروه‌های متفاوت درمان شده با آمیودارون در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌داد.

تغییر و کاهش در میزان قطر متوسط هسته سلول‌ها، پیکنوزه شدن و افزایش هتروکروماتین سلولی نشان‌دهنده افزایش میزان آسیب و مرگ و میر سلول‌های مختلف ریوی است. در توجیه این حالت به نظر می‌رسد که آمیودارون قادر به ایجاد آسیب مستقیم بر بافت ریه است. این تأثیر در اثر تجمع دارو در لیوزومها به وقوع می‌پیوندد که متعاقب آن روندهای اساسی متابولیسم سلول و خواص فیزیکی غشای سلول تغییر می‌یابد. به علاوه عده‌ای از محققین کاهش فعالیت میتوکندری و تغییر در بتا اکسیداسیون، هموستاز کلسیم کاهش فعالیت پمپ‌های یونی و تأثیر بر فعالیت پروتئین G یا فسفولیپازها را

بینابینی در ریه گزارش شده است [۱۲]. تغییرات ناشی از آثار آمیودارون در بافت ریه می‌تواند ناشی از اختلال در مکانیسمهای حیاتی سلول باشد، ممکن است تداخل و تبدیل سورفاکتانت تغییر یابد زیرا نشان داده شده که آمیودارون موجب هیپرپلازی نوموسیتهای II و ذخیره سورفاکتانت در آلوئولها می‌شود [۲۵].

در نهایت باید ذکر کرد که آمیودارون دارویی است که امروزه به‌طور گسترده‌ای در کنترل آرتیمی‌های بطنی و فوق بطنی بکار می‌رود و آثار درمانی آن به خوبی شناخته شده است اما کاربردهای آن دارای محدودیت‌هایی به علت بروز عوارض مختلف در سایر بافتها مانند ریه، غده تیروئید، چشم، سیستم عصبی و غیره است [۳]. با توجه به عوارض جانبی آمیودارون، عدم استفاده از آن به عنوان یک داروی استاندارد برای درمان بیماریهای قلبی پیشنهاد می‌شود. به‌خصوص در هنگام تداخل داروی آمیودارون با داروهایی مانند وارفارین و دی‌گوکسین که باعث بروز فیبروزهای ریوی می‌شوند باید مورد توجه جدی قرار گیرد [۴].

هرچند که تاکنون اطلاعات زیادی در مورد آثار آمیودارون وجود ندارد اما یک روش درمانی مناسب ضدالتهابی و آنتی‌فیبروتیک [۲۴] برای پیشگیری از آسیبهای ریوی ناشی از مصرف آمیودارون می‌تواند مؤثر باشد.

References

1. Jarand J, Minion J, Lee A. Amiodaronnoma: one of multiple form of amiodarone pulmonary toxicity. *Chest*. 2005; 128 (4): 446-8.
2. Pulmonary drug toxicity: Radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000 ; 20 : 1245- 59.
3. Aldo baritussio , Stefano Marzini. Marco Agostini. Amiodarone inhibits lung degeneration of SPA and

علت بروز تغییرات مورفولوژیک و بالاخره القای آپوپتوز و مرگ سلولی می‌دانند [۱۶، ۱۹، ۲۰ و ۲۱].

از دیگر نتایج تحقیق حاضر هیپرپلازی نوموسیت‌های II در گروههای آزمایشی در مقایسه با گروه کنترل بود. به‌علاوه در بسیاری از موارد فضاهای آلوئولی متسع و در قسمتهای مختلف به‌هم‌ریختگی جدار آلوئولهای تنفسی مشاهده شد.

گروهی از محققین نیز به‌دنبال آسیب بافت ریه در اثر داروها، بروز علائم بیماری را به‌صورت افزایش تعداد نوموسیتهای II و هیپرپلازی آنها بعد از یک تا دو هفته گزارش کرده‌اند [۲]. از جمله داروهایی که قادر به ایجاد آسیب و به‌دنبال آن هیپرپلازی سلولها می‌شود، می‌توان به بوسولفان کارموستین، سیکلوفسفوماید، میتومایسین و نمک‌های طلا اشاره کرد [۲۲ و ۲۳]. گزارشهایی نیز مبنی بر تغییرات مورفولوژیک ریه به‌دنبال درمان با آمیودارون در انسان به‌صورت هیپرپلازی نوموسیتهای II وجود دارد [۶].

در مقاطع بافتی حیواناتی که تحت درمان با آمیودارون قرار گرفته‌اند در مقایسه با گروه کنترل، پیدایش غشای هیالینی در فضای آلوئولی و سپس ترشح مواد فیبرینی مشاهده شد. به‌علاوه مقایسه افزایش ضخامت غشای آلوئولها با گروه کنترل از نظر آماری تفاوت معنی‌دار داشت ($p < 0.05$). در بررسی آسیبهای منتشر آلوئولهای ریه در مرحله حاد آگزوداتیو، ادم اینتراتراکتال و آلوئولها همراه با تشکیل غشای هیالینی پس از مصرف آمیودارون گزارش شده است. علائم فیبروز شدن نیز پس از گذشت دو هفته از درمان مشاهده شده است که مشابه با نتایج تحقیق حاضر است [۲].

لاسکی (Lasky) و همکاران نیز در سال ۲۰۰۱ پاتورژن بیماریهای فیبروز ریه و آسیبهای ریوی را شامل التهاب و تکثیر سلولهای مزانشیمی ریه و تجمع ماتریکس بینابینی مانند کلاژن و فیبرونکتین را گزارش کرده‌اند که با بخشی از نتایج این تحقیقات مشابهت دارد [۲۴].

در تحقیق دیگری که مطالعه بافت ریه حیوانات درمان‌شده با آمیودارون به کمک میکروسکوپ نوری انجام شده افزایش ضخامت دیواره آلوئولی و درجات مختلفی از فیبروزهای

- perturbs the distribution of enzymes. *AJP-lung Cell Mole Physiol* 2001; 281: 1189-99.
4. Canada AT, Lesko LJ, Haffajee CI, B Johnson. Amiodarone for tachyarrhythmias pharmacology , kinetics and efficacy. *Drug intelligence Clin Pharm.* 1983; 17:2 100-4.
 5. Ashrafian H, Patrik Davery MD. Is amiodarone and underrecognized course of acute respiratory failure in the ICU. *Chest* 2001; 120-275.
 6. Naccarelli GV, Rikenberger RL, Dougherti G. Amiodarone : pharmacology and antiarrhythmic and adverse effects. *Pharmacotherapy* 1985; 5 (6) : 298-313.
 7. Kennedy J , Myer J , Plumb V , Fulmer J. Amiodarone pulmonary toxicity : Clinical,radiologic and pathologic correlations. *Arch Intern Med .*1987;147:50– 5.
 8. Kuhlman JE, Teigenc, Ren H, et al. Amiodarone pulmonary toxicity: CT findings in symptomatic patients. *Radiology* 1990; 177: 121 – 125.
 9. Foresti V, Corini L, Lovagnini scher CaA, Parisio F , Scolari N et al. Amiodarone lung toxicity : role of pulmonary function tests. *Int J Clin Pharmacol Res* 1987; 7(5): 373-80.
 10. Myers JL, Kennedy JL , Plumb VJ. Amiodarone lung toxicity : pathologic finding in clinically toxic patients. *Hum Pathol* 1987; 18(4) : 349-54.
 11. Jeffery W, William J, James F, Soloman B, Margolin E, Thomas E. Differential effects of pirfenidone on acute pulmonary injury and ensuing fibrosis in the hamster model of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Toxicol Sci* 2003; 75, 169-80.
 12. Vereckei A, Blazovics A, Gyorgy I, Fecher E, et al. The role of free radicals in the pathogenesis of amiodarone toxicity. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1993 ; 4(2): 161-77.
 13. Kennedy JI. Clinical aspects of amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 1990; 11: 119-129 .
 14. Pollak PT, Sami M. Acute recrotizing pneumonitis and hyperglycemia after amiodarone therapy. Case reports and review of amiodarone associated pulmonary disease. *Am J Med.* 1984; 76: 935-9.
 15. Health MF, Costa-Jussa FR , Jacobs JM, Jacobson W. The induction of pulmonary phospholipidosis and the inhibition of lysosomal phospholipases by amiodarone. *Br J Exp Pathol* 1985; 66: 391-7.
 16. Hostetler KY , Giordano JR, Jellison EJ. Invitro inhibition of lysosomal phospholipase A of rat lung by amiodarone and desethyl amiodarone. *Biochem Biophys Acta.* 1988; 959: 316-321.
 17. Karpel JP, Mitsudo S, Norin AJ. Natural killer cell activity in a rat model of amiodarone induce interstitial lung disease. *Chest.* 1991; 99: 230-4.
 18. Reasor MJ, Mcclcloud CM , Dimatte M , Charter R, et al. Effects of amiodarone-induced pulmonary phospholipidosis on pulmonary host defense functions in rats. *Proc Sog Exp Biol Med.*1996; 211: 346-52.
 19. Reasor M, Kacew. An elevation of possible mechanisms underlying amiodarone – induced pulmonary toxicity. *Proc Soc Exp Bio Med.* 1996 ; 212 : 297 – 304.
 20. Leeder RC , Rafeiro E, Briew JF, Mondin CC, Massey TE. Evaluation of reactive oxygen species involvement in amiodarone pulmonary toxicity invitro and invivo. *J Biochem Toxicol* 1996; 11: 147-170.
 21. Bargout R, Jankov A, Duicer E, wang R, et al. Amiodarone induces apoptosis of human and rat alveolar epithelial cells. *AM J lung cell Mol Physiol .* 2000; 278: 1039-44.
 22. Kay JM. Drug induced lung disease. 5 th ed. Newyork , NY : Mc Graw – Hill. 1996 ; 551 – 595.
 23. Michael D Taylor ,Jenny R. Roberts , Ann F.

- Hubbs , Mark J, Reasor et al. Quantitative image analysis of drug induced lung fibrosis using laser scanning confocal microscopy. Toxicological Sciences. 2002 ; 67, 295-302.
24. Lasky Joseph A, MD, Ortiz , Luis A. MD. Antifibrotic therapy for the treatment of pulmonary fibrosis. American journal of the medical sciences. Oct 2001 ; 332 (4) : 213-21.
25. Nagata N, Suematsu R. et al. characterization of amiodarone pneumonitis as related to inflammatory cells and surfactant apoprotein. Chest. 1997 ; 112 : 1068 – 1077.