

Risk Factors Associated with Persistent Airflow Limitation in Patients with Severe Asthma

Siavash Abedi¹,
 Reza Mahmoudi²,
 Ali Sharifpour¹,
 Huosein Azadeh¹,
 Masoud Aliyali¹,
 Saeid AbedianKenari³,
 Seyed Jaber Mousavi⁴,
 Fatemeh Najarian Saravi⁵,
 Mehmaz Mehraban⁶,
 Babak Mahmoudi²

¹ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Resident in Internal Medicine, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associate Professor, Immunogenetics Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ BSc in Medical Laboratory Sciences, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁶ Resident in Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

(Received June 10, 2014 ; Accepted February 19, 2015)

Abstract

Background and purpose: Asthma is a widespread chronic inflammatory disease of the airways that may become uncontrollable in severe subtypes, even with radical treatments. The present study attempts to determine the risk factors of the irreversible airway obstruction in severe asthma patients.

Materials and methods: The study population were 72 patients with severe asthma, aged 16-75 year old. Spirometry was performed and after receiving Salbutamol the subjects were divided into two groups (n= 36 per group). Group I included patients with severe reversible asthma and group II had severe irreversible asthma. Clinical risk factors were considered including age of the first onset of asthma, smoking, BMI, aspirin allergy, taking corticosteroids, and history of animals contact. Moreover, the level of total serum IgE, and the percentage of eosinophils in peripheral blood smear and sputum were investigated. Afterwards, a comparison was made between the two groups.

Results: Adult-onset rate was significantly higher in patients with irreversible asthma ($P=0.34$). Smoking rate ($P= 0.003$), serum IgE levels ($P =0.003$), percentage of sputum eosinophil ($P =0.003$) were significantly higher among patients with irreversible asthma. There was no significant difference between the two groups in the use of corticosteroids, BMI, aspirin sensitivity, history of contacts with animals, and peripheral blood eosinophil levels.

Conclusion: Smoking is a great risk factor and its quitting is of great benefit for patients with asthma. Serum IgE and sputum eosinophil levels may be considered as co-factors in patients with irreversible asthma.

Keywords: Severe asthma, reversible, irreversible, risk factor

J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(121): 374-379 (Persian).

بررسی عوامل خطر تنگی برگشت‌ناپذیر راه هوایی در بیماران مبتلا به آسم شدید

سیاوش عابدی^۱
رضا محمودی^۲
علی شریف پور^۱
حسین آزاده^۱
مسعود علیالی^۱
سعید عابدیان کناری^۳
سید جابر موسوی^۴
فاطمه نجاریان ساروی^۵
مهرناز مهربان^۶
بابک محمودی^۲

چکیده

سابقه و هدف: بیماری آسم از بیماری‌های رایج تنفسی است که کنترل نوع شدید آن با وجود درمان تهاجمی در مواردی شکست می‌خورد. هدف از این مطالعه بررسی عوامل خطر تنگی برگشت‌ناپذیر راه هوایی در بیماران مبتلا به آسم شدید می‌باشد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر از نوع مورد - شاهدهی بوده است که در آن ۷۲ بیمار مبتلا به آسم شدید ۱۶ تا ۷۵ ساله با انجام اسپرومتری، قبل و بعد از دریافت سالبوتامول به دو گروه مساوی بیماران با آسم شدید برگشت‌پذیر و برگشت‌ناپذیر تقسیم شدند. سن شروع آسم، سابقه مصرف سیگار، BMI، متوسط سن ابتلا، سابقه حساسیت به آسپرین، سابقه مصرف کورتون، سابقه تماس با حیوانات به عنوان ریسک فاکتورهای بالینی و سطح IgE توتال سرم و درصد ائوزینوفیل خون محیطی و خلط به عنوان ریسک فاکتورهای التهاب راه‌های هوایی دو گروه با هم مقایسه شدند.

یافته‌ها: آسم با شروع در بزرگسالی در گروه برگشت‌ناپذیر به طور معناداری بیش تر از گروه برگشت‌پذیر بوده است ($p=0/034$). میزان مصرف سیگار ($p=0/03$)، سطح IgE سرم ($p=0/003$) و درصد ائوزینوفیل خلط ($p=0/003$) بیماران گروه آسم برگشت‌ناپذیر به طور معنادار بیش تر از گروه برگشت‌پذیر بوده است. میزان مصرف کورتون، BMI، سابقه حساسیت به آسپرین، سابقه تماس با حیوانات، درصد ائوزینوفیل خون محیطی در دو گروه مورد مطالعه تفاوت چندانی با هم نداشته‌اند.

استنتاج: توصیه به قطع سیگار به عنوان فاکتور خطری مهم در بیماران آسمی حائز اهمیت است. سطح IgE سرم و ائوزینوفیل خلط به عنوان شاخص‌های همراه در بیماران مبتلا به آسم برگشت‌ناپذیر مطرح می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: آسم شدید، برگشت‌پذیر، برگشت‌ناپذیر، عوامل خطر

مقدمه

آسم بیماری التهابی رایج مزمن مجاری هوایی با ویژگی‌هایی مثل علائم متغیر و عودکننده، انسداد برگشت‌پذیر جریان هوا و اسپاسم برونش می‌باشد (۱،۲). نشانه‌های رایج آن خس‌خس سینه، سرفه و تنگی نفس

E-mail: re_me_m_m@yahoo.com

مؤلف مسئول: علی شریف پور - ساری: مرکز آموزشی درمانی امام خمینی

۱. استادیار، گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۲. رزیدنت بیماری‌های داخلی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۳. دانشیار، مرکز تحقیقات ایمونوزنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۴. استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۵. کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۶. رزیدنت زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ایران
- تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۳/۲۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۳/۱۰/۳۰ تاریخ تصویب: ۱۳۹۳/۱۱/۳۰

مواد و روش ها

مطالعه موردشاهدی حاضر با بررسی ۷۲ بیمار مبتلا به آسم شدید مراجعه کننده به درمانگاه ریه بیمارستان امام(ره) ساری انجام شد. بر اساس مطالعات قبلی و محاسبه فرمول حجم نمونه ($\alpha=0.05$ و $\beta=0.2$) این تعداد حجم نمونه به دست آمد. برای تمام بیماران ۱۶ تا ۷۵ ساله مراجعه کننده به درمانگاه ریه تست عملکرد ریوی حداقل به فاصله ۱۲ ساعت بعد از قطع β_2 آگونیست طولانی اثر انجام شد. سپس در افرادی که مبتلا به تنگی راه هوایی بودند (بر اساس یافته‌های اسپرومتری) تست عملکرد ریوی یک بار دیگر به فاصله ۱۵ دقیقه بعد از دریافت دو پاف برونکودیلاتور گرفته شد تا در مقایسه با تست اولیه برگشت پذیری یا برگشت ناپذیری تنگی راه هوایی مشخص شود. بیماران با بیماری ساختاری ریه (مانند سیستیک فیبروزیس، برونشکتازی و غیره) از مطالعه خارج شدند و از میان اطلاعات ثبت شده تمام بیماران ۳۶ بیمار مبتلا به آسم برگشت پذیر و ۳۶ بیمار مبتلا به آسم برگشت ناپذیر که از نظر جنس و سن همسان سازی شدند، وارد مطالعه شدند.

۱۰ سی سی از نمونه خون بیماران جهت اندازه گیری اتوزینوفیل و نوتروفیل خون محیطی و اندازه گیری سطح IgE سرم گرفته شد و نمونه خلط تمام بیماران جهت بررسی میزان اتوزینوفیل و نوتروفیل خلط توسط پاتولوژیست در ظروف سربسته به آزمایشگاه ارسال شد. متغیرهایی مانند سن شروع آسم، سابقه مصرف سیگار، BMI، متوسط سن ابتلا به آسم، سابقه حساسیت به آسپرین، مصرف کورتون و تماس با حیوانات توسط پرسش نامه در دو گروه مقایسه شدند و داده‌های مطالعه با نرم افزار SPSS نسخه شماره ۱۶، توسط آزمون تی مستقل و مربع کای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و جهت تشخیص نوع توزیع داده‌ها از آزمون kolmogorov-smirnov استفاده شد. سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

می‌باشد (۳) و به علت ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی ایجاد می‌شود (۴). شیوع آسم از دهه ۱۹۷۰ به طور قابل توجهی افزایش یافته و در سال ۲۰۱۱، ۲۳۵ تا ۳۰۰ میلیون نفر در جهان به آن مبتلا بوده‌اند و حدود ۲۵۰۰۰۰ مورد مرگ را سبب شده است (۵). تشخیص آن بر اساس الگوی علائم، پاسخ به درمان در طول زمان و اسپرومتری صورت می‌گیرد (۶). از نظر بالینی با توجه به دفعات علائم، حجم بازدمی با فشار در یک ثانیه (FEV1) و بیشینه میزان جریان بازدمی طبقه بندی می‌شود (۷). برگشت پذیری تنگی راه‌های هوایی به صورت خودبه-خودی یا در اثر درمان با برونکودیلاتور تظاهر تعریف شده آسم است (۱۸). ولی ممکن است زیرگروه‌هایی از بیماران به سمت تنگی برگشت ناپذیر راه‌های هوایی یا (PAL) (Persistant Airflow Limitation) که با خطر مرگ همراه می‌باشد، پیشرفت کنند (۹۸).

PAL که به صورت FEV1 یا نسبت FEV1 به FVC کم تر از ۷۰ درصد بعد از مصرف برونکودیلاتور تعریف می‌شود (۲)، در برخی از آسمی‌ها رخ می‌دهد و با پیش آگهی بدتری همراه است (۵). هنوز به درستی مشخص نیست، عناصر مختلف Remodeling راه هوایی، چگونه عملکرد ریه را تحت تاثیر قرار می‌دهد. روند طبیعی PAL در آسمی‌ها به درستی شناخته نشده، اما کاهش عملکرد ریه در آغاز بیماری و روند رو به افزایش آن در طی بزرگسالی در این راستا مشارکت می‌کنند. عوامل خطر PAL در بیماران آسمی شامل شروع حمله در بزرگسالی، تشدیدهای مکرر، سیگار، مواجهات شغلی، التهاب اتوزینوفیلیک مداوم، افزایش تحریک پذیری راه‌های هوایی و مصرف نامنظم داروها می‌باشد. فهم سیر عملکرد ریه و الگوی عوامل خطر پیشرفت به سوی PAL در بیماران مبتلا به آسم برای تعیین این که چطور و چه زمانی استراتژی‌های پیشگیری و درمان انجام شود تا عوارض درازمدت بیماری کاهش یابد، با توجه به شیوع نسبتاً بالای آسم در منطقه ما ضرورت انجام این مطالعه را تبیین می‌کند.

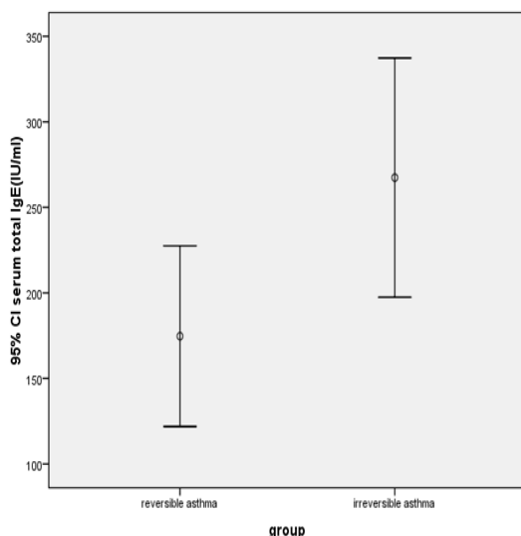
یافته ها و بحث

درصدی از بالغین مبتلا به آسم با وجود درمان مناسب به سمت PAL پیشرفت می کنند (۱۱،۱۰). انسداد راه های هوایی در این بیماران ممکن است از COPD ناشی از سیگار غیر قابل تمایز باشد و شاید ناشی از تغییرات ساختمانی راه های هوایی به صورت Remodeling باشد (۱۲). بیماران مبتلا به PAL پیش آگهی ضعیف تری دارند و FEV1 بعد از برونکودیلاتور پیش گویی کننده مرگ ناشی از آسم و مرگ و میر کلی می باشد (۱۴،۱۳). مطالعه Guerra و همکاران بر روی ۲۵۵۲ بیمار آسمی نشان داد در گروهی که سن شروع آسم در آن ها ۲۵ سال بوده است، ائوزینوفیلی خون به علاوه پیشرفت به سمت PAL به وضوح بیش تر بوده است و در افرادی که سن شروع آسم آن ها بعد از ۲۵ سال بوده است، استعمال سیگار مهم ترین ریسک فاکتور برای ایجاد PAL بوده است (۱۶). در مطالعه حاضر نیز داده هایی در جهت این یافته ها به دست آمد و نشان داده شد که میانگین سن شروع آسم در گروه آسم برگشتناپذیر به طور معناداری پایین تر بوده است و در گروه آسم برگشتناپذیر تعداد افراد سیگاری به طور معناداری بیش تر بوده است (جدول شماره ۱). بنابراین به نظر می رسد که در صورت شروع آسم در سنین پایین تر، احتمال پیشرفت به سمت PAL بیش تر می باشد و سیگار یکی از فاکتورهای مهم دخیل در ایجاد PAL می باشد که توصیه به ترک آن در بیماران آسمی می تواند به طور قابل توجهی از ایجاد عوارض و پیشرفت به سمت تنگی برگشتناپذیر راه های هوایی بکاهد.

در مطالعه ای که توسط Ten Brinke انجام شد سن شروع آسم، سابقه سیگار، وضعیت آتوپی، برگشتناپذیری راه های هوایی با برونکودیلاتور، NO بازدمی، ائوزینوفیل خون، IgE توتال و ائوزینوفیلی یا نوتروفیلی خلط به عنوان فاکتورهای خطر بررسی شدند که عنوان شد، ائوزینوفیلی خلط رابطه مستقیمی با

تنگی برگشتناپذیر راه های هوایی دارد و التهاب ائوزینوفیلیک راه های هوایی در ایجاد تنگی برگشتناپذیر راه هوایی در مبتلایان به آسم شدید نقش دارد (۸). در پژوهش حاضر نیز در جهت تایید داده های حاصل از مطالعات قبلی، میزان IgE سرم و ائوزینوفیل راه های هوایی در نمونه خلط در گروه آسم برگشتناپذیر، به طور معناداری بالاتر از گروه مبتلا به آسم برگشت پذیر بوده است (نمودار شماره ۱). این یافته میزان IgE سرم و ائوزینوفیل خلط را به عنوان ریسک فاکتورهای آسم برگشتناپذیر مطرح می کند که اندازه گیری آن ها در معاینات بالینی می تواند راه آسانی در جهت شناسایی بیمارانی باشد که به سمت آسم برگشتناپذیر پیشرفت می کنند تا درمان تهاجمی تری برای آن ها مدنظر قرار گیرد.

بررسی و مقایسه BMI، سابقه مصرف کورتون، حساسیت به آسپرین، تماس با حیوانات و درصد نوتروفیل خون و خلط به عنوان فاکتورهای خطر احتمالی، ارتباط معناداری را در دو گروه مورد مطالعه نشان نداد و طبق این مطالعه نمی تواند به عنوان فاکتورهای دخیل در آسم برگشتناپذیر محسوب شوند (جدول شماره ۱).



نمودار شماره ۱: نمودار Error Bar سطوح توتال سرمی IgE در دو گروه مورد مطالعه

جدول شماره ۱: جدول مقایسه‌ی خصوصیات فردی و آزمایشگاهی و بالینی در دو گروه مورد مطالعه

###	میتلا به آسم برگشت‌ناپذیر	میتلا به آسم برگشت‌پذیر	سطح معنی داری
مرد	۲۲ نفر	۱۹ نفر	۰/۴۷
زن	۱۴ نفر	۱۷ نفر	۰/۶۸
سن بیماران (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	۴۸/۲۸ $\pm$ ۱۳/۷۵	۴۷/۹۴ $\pm$ ۱۰/۱۸	۰/۰۳۴
سن شروع بیمار (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	۲۹/۷۸ $\pm$ ۱۲/۳۴	۳۵/۶۶ $\pm$ ۱۰/۷۱	۰/۲۴
نمایه توده بدنی (BMI) (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	۲۶/۷۵ $\pm$ ۵/۵۱۵	۲۸/۰۶ $\pm$ ۴/۳۲	۰/۱۱
سابقه حساسیت به آسپرین	۴ نفر	۰ نفر	۰/۵۹
سابقه تماس با حیوانات	۱۱ نفر	۹ نفر	۰/۰۷
سابقه مصرف کورتون	۱۱ نفر	۴ نفر	۰/۰۳
سابقه مصرف سیگار	۱۰ نفر	۳ نفر	۰/۱۹
اوزونوفیل خون محیطی (درصد)	۳/۰۶	۲/۲۲	۰/۰۰۳
اوزونوفیل خلط (درصد)	۹/۴۷	۲/۰۶	۰/۶۳
نوتروفیل خون محیطی (درصد)	۶۵/۸۳	۵۸/۵۳	۰/۰۸۵
نوتروفیل خلط (درصد)	۶۲/۷۵	۴۲/۳۹	

References

- Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, Khaltayev N, Lenfant C, O'byrne P, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy* 2007; 62(2): 102-112.
- Guerra S, Sherrill DL, Kurzius-Spencer M, Venker C, Halonen M, Quan SF, et al. The Course of persistent airflow limitation in subjects with and without asthma. *Respir Med* 2008; 102(10): 1473-1482.
- Network BTSSIG. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2008; 63(Suppl 7): A117-A123.
- Martinez FD. Genes, environments, development and asthma: a reappraisal". *Eur Respir J* 2007; 29(1): 179-184.
- World Health Organization Fact Sheet Fact sheet No 307: Asthma. Retrieved Jan 17th, 2013.
- Lemanske RF, Busse WW. "Asthma: clinical expression and molecular mechanisms". *J. Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl 2): S95-102.
- Yawn BP. Factors accounting for asthma variability: achieving optimal symptom control for individual patients. *Prim Care Resp J* 2008; 17(3): 138-147.
- Ten Brinke A. Risk factors associated with irreversible airflow limitation in asthma. *Curr Opin Allergy clin Immunol* 2008; 8(1): 63-69.
- Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors Associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(5): 744-748.
- Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339(17): 1194-1200.
- Ulrik CS, Lange P. Decline of lung function in adults with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(3): 629-634.
- Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; 58(4): 322-327.
- Panizza JA, James AL, Ryan G, de Klerk N, Finucane KE. Mortality and airflow obstruction in asthma: a 17-year follow-up study. *Intern Med J* 2006; 36(12): 773-780.

14. Hansen EF, Phanareth K, Laursen LC, Kok-Jensen A, Dirksen A. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(4): 1267-1271.
15. James AL, Palmer LJ, Kicic E, Maxwell PS, Lagan SE, Ryan GF, et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(2): 109-114.
16. Guerra S, Martinez FD. Epidemiology of the Origins of Airflow Limitation in Asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6(8): 707-711.
17. Kaminska M, Foley S, Maghni K, Storness-Bliss C, Coxson H, Ghezzo H, et al. Airway remodeling in subjects with severe asthma with or without chronic persistent airflow obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(1): 45-51. e44.