

اختلال آزمون عملکرد ریوی در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده مراجعه‌کننده به یک درمانگاه خصوصی در سال ۸۳

دکتر نرگس رزاقی^۱، دکتر ناصر ابراهیمی دریانی^۲، دکتر غلامرضا درخشان دیلمی^۳
^۱ دستیار بیماریهای داخلی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۲ استاد، بخش گوارش، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۳ دانشیار بخش ریه، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه و هدف

شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند احتمالاً عملکرد ریوی در مبتلایان به بیماری التهابی روده (IBD) مختل است. در این مطالعه مورد-شاهد قصد بر آن است تا میزان اختلال عملکرد ریوی در بیماران IBD با گروه کنترل مقایسه شود.

روش بررسی

آزمون عملکرد ریوی در ۳۷ بیمار مبتلا به IBD (۲۹ نفر مبتلا به کولیت اولسرو و ۸ نفر مبتلا به بیماری کرون) که بیماری شناخته‌شده ریوی به علت مشخص نداشتند و ۳۰ نفر افراد سالم که از نظر سن و جنس و مصرف سیگار و معیار توده بدن با گروه بیمار همسان شده بودند، انجام شد. فعالیت بیماری کولیت اولسرو بر اساس «معیار فعالیت ترولو» و فعالیت بیماری کرون بر اساس «معیار فعالیت بیماری کرون» تعیین شد. طول مدت بیماری از زمان اولین جواب پاتولوژی منطبق بر بیماری محاسبه شد. وسعت درگیری دستگاه گوارش بر اساس آندوسکوپی و بررسی رادیوگرافی موجود در پرونده بیمار، تعیین شد.

یافته‌ها

حدود ۱۹٪ از مبتلایان به IBD اختلال عملکرد ریوی با طرح انسدادی، محدودیتی و مختلط داشتند؛ در حالی که در گروه کنترل تنها ۳٪ اختلال عملکرد ریوی وجود داشت. میانگین جریان بازدمی با فشار در ۷۵-۲۵ درصد از بازدم (FEF25-75%) و حجم بازدمی با فشار طی ثانیه اول (FEV1) به طور معنی داری در مبتلایان به IBD کمتر از گروه کنترل بود (به ترتیب $p=0/02$ و $p=0/036$). ارتباط همبستگی معکوس بین وسعت درگیری کولون در مبتلایان به کولیت اولسرو با FEV1 ($R=-0/528$, $p=0/003$) و FEF25-75% ($R=-0/532$, $p=0/002$) مشاهده شد. همچنین ارتباط همبستگی معکوس بین مدت ابتلا به IBD و FEF25-75% ($R=-0/336$, $p=0/042$) یافت شد.

نتیجه‌گیری

درگیری تحت بالینی ریوی به عنوان عارضه خارج روده‌ای IBD نسبتاً شایع است و مشخص نیست درگیری ریوی ناشی از خود فرآیند بیماری IBD است یا مصرف داروها.

کلید واژه: آزمون عملکرد ریوی، بیماری التهابی روده، بیماری کرون، کولیت اولسرو

گوارش / دوره ۱۱، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۵، ۲۱۱-۲۱۸

تاریخ پذیرش: ۸۵/۷/۳۰

تاریخ اصلاح نهایی: ۸۵/۷/۲۷

تاریخ دریافت: ۸۵/۴/۲۳

زمینه و هدف

گزارشهای متعددی از درگیری ریوی به عنوان عضوی خارج روده‌ای که در جریان IBD گرفتار می‌شود، در دست است. (۱)، تظاهرات بیماری ریوی گزارش شده در مطالعات مختلف تاکنون نوع خاصی از درگیری نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی، بخش گوارش

تلفن: ۸۸۷۹۹۴۴۶ نمابر: ۸۸۷۹۹۸۴۰

E-mail: nebrahim@sina.tums.ac.ir

ریوی را مطرح نکرده‌اند؛ درعوض درگیری ریوی به صورتهای اختلال عملکرد راههای هوایی بزرگ و کوچک، اختلالات ریوی انسدادی و بینابینی، افزایش واکنش‌دهی برونشیل (hyperresponsiveness)، افزایش واکنش‌دهی برونشیل (bronchial hyperresponsiveness)، برونشیت و برونشکتازی (۲)، برونشیلولیت (۳ و ۴)، تنگی التهابی نای (inflammatory tracheal stenosis)، پنومونیت بین‌نسجی، برونشیلولیت انسدادی و پنومونی ارگانیزان (bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia)، گرانولوماتوز و گنرو سروزیت گزارش شده است.

جز اطلاعات دموگرافیک، سابقه مصرف سیگار، میزان و مدت آن پرسیده شد. طول مدت بیماری از زمان اولین جواب پاتولوژی منطبق بر بیماری محاسبه شد. وسعت درگیری دستگاه گوارش براساس آندوسکوپی و بررسی رادیوگرافی موجود در پرونده بیمار، تعیین شد. فعالیت بیماری کولیت اولسرو (UC) و کرون (CD) به ترتیب براساس «معیار فعالیت ترولاو»^{***} (۶) و «معیار فعالیت بیماری کرون»^{***} (CDAI) (۷) تعیین شد. «معیار فعالیت ترولاو» برای بیماری کولیت اولسرو با تعیین موارد زیر مشخص شد: تعداد دفعات اسهال در روز، تب، تکیکاردی، آنمی و میزان رسوب گلبول قرمز (ESR). عوارض خارج رودهای کولیت و کرون از بیمار پرسیده و موارد ثبت شده در پرونده بیمار نیز مرور شد.

کلیه داروهای مصرفی در گذشته و حال و متوسط میزان مصرف آنها با توجه به گفته‌های بیمار و پرونده او ثبت شدند. از بیمار راجع به وجود علائم ریوی مثل سرفه، خلط، تنگی نفس، هموپتیزی و ارتوپنه پرسیده شد. در صورتی که علائم باعث بستری بیمار شده بود، در ردیف شدید علامت زده شد. در صورتی که علائم باعث جست و جوی درمان شده ولی مانع کار نشده بود، متوسط و در صورتی که بیمار علامت دار بود ولی علائم او قابل تحمل بودند، خفیف در نظر گرفته شد.

از ۳۷ بیمار مبتلا به IBD و ۳۰ نفر گروه شاهد پلتیسموگرافی^{****} با دستگاه Autobox sensormedix Vmax 229 series model 6200 محصول مشترک آمریکا و هلند به عمل آمد. اندازه‌گیری پارامترهای PFT طبق معیارها و دستورالعمل‌های انجمن قفسه سینه آمریکا (ATS, American Thoracic Society) انجام شد و نتایج به صورت درصد مقدار نرمال برای جنس، سن، قد و وزن بیان شد. پارامترهای PFT (متغیرهای وابسته) توزیع نرمال داشتند. این پارامترها عبارتند از: میانگین جریان بازدمی با فشار در ۷۵-۲۵ درصد از بازدم:

FEF25-75%= Forced Expiratory Flow in 25-75%

حجم بازدمی با فشار طی ثانیه اول:

FEV1=Forced Expiratory Volume in 1s

ظرفیت حیاتی با فشار: FVC = Forced Vital Capacity

حجم باقیمانده: RV = Residual Volume

ظرفیت کل ریه: TLC = Total Lung Capacity

ظرفیت حیاتی: VC = Vital Capacity

معیار غیرطبیعی بودن پارامترهای TLC و FEV1 کمتر از ۸۰٪، FEF25-75% کمتر از ۶۵٪، و $\frac{FEV1}{FVC} < 70\%$ و $\frac{RV}{TLC} < 45\%$ در نظر گرفته شد.

* Body Mass Index

** Truelove activity

*** Crohn's disease activity

**** Body box plethysmography

به علت آنکه تاکنون بر ارتباط بیماری IBD با بیماریهای ریوی تأکیدی نشده است، پزشکان ممکن است بیماری ریوی مبتلایان به IBD را تشخیص ندهند یا حداقل کمتر تشخیص دهند و از طرفی ممکن است ارتباطی بین تظاهرات رودهای ریوی که ماهها یا سالها بعد از آن بروز می‌کنند، نیابند.

در تحقیقات مختلف که در آنها آزمون عملکرد ریوی (PFT) در بیماران IBD انجام شده، نتایج ضد و نقیضی ارائه شده است. در حالی که تعدادی از محققان، اختلافی از نظر اختلال در PFT بین بیماران مبتلا به IBD و گروه شاهد نیافته‌اند، سایر محققان افزایش شیوع اختلال PFT در بیماران مبتلا به IBD (به خصوص IBD فعال) را در مقایسه با گروه شاهد نشان داده‌اند. همچنین نشان داده شده است که شیوع اختلال PFT در بیماران بدون علائم ریوی، در IBD شایعتر از گروه شاهد است.^(۵) هدف مطالعه حاضر تعیین شیوع اختلال ریوی و نوع آن در مقایسه با گروه شاهد است.

روش بررسی

در این مطالعه مورد-شاهد (Case-Control) بیماران شناخته شده IBD مراجعه‌کننده به یک درمانگاه خصوصی در شهر تهران که براساس علائم بالینی، آندوسکوپی و پاتولوژی بیماری آنها محرز شده بود و دارای معیارهای ورود به شرح زیر بودند، پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی وارد مطالعه شدند:

۱- بیماری IBD (بر اساس علائم بالینی، یافته‌های کولونوسکوپی، پاتولوژی و رادیولوژی)

۲- سن بین ۱۵ تا ۷۰ سال

از کلیه بیماران عکس ساده قفسه سینه گرفته شد و بیماران توسط متخصص ریه معاینه و موارد زیر حذف شدند:

۱- در صورت وجود شواهد قانع‌کننده‌ای مبنی بر ابتلای فرد به بیماری ریوی حاد یا مزمن ناشی از یکی از علل زیر:

عفونت، بدخیمی، بیماری شغلی، ریفلکس علامت‌دار مری، اختلال آناتومیک و عملکردی دیواره قفسه سینه

۲- بیماری قلبی شامل: نارسایی احتقانی قلب، بیماری دریچه‌ای به جز پرولاپس خفیف دریچه میترال، کاردیومیوپاتی

۳- زنان باردار

۴- سابقه جراحی قفسه سینه

۵- عدم همکاری بیمار جهت انجام PFT

۶- مصرف فعلی متوترکسات یا سابقه مصرف آن

۷- سینوزیت فعلی یا سابقه سینوزیت طی سه ماه گذشته

مطالعه از اردیبهشت تادی ماه ۱۳۸۳ (جمعاً طی ۹ ماه) انجام شد. به

سال بود که تفاوت معنی داری نداشتند ($p = 0/69$). در گروه بیمار ۲۴ نفر و در گروه شاهد ۲۰ نفر زن حضور داشتند. ۴ نفر از گروه بیمار (۱۰/۸٪) و سه نفر از گروه شاهد (۱۰٪) سیگاری بودند. مصرف کنندگان سیگار در گروه بیمار به طور میانگین ۱۱ py و در گروه شاهد ۱۰ py سیگار مصرف می کردند. میانگین معیار توده بدن در گروه بیمار ۲۶ و در گروه شاهد ۲۶/۵ بود (جدول ۱).

میانگین طول مدت بیماری در مبتلایان به UC، ۶۱ ماه و در مبتلایان به کرون ۴۹ ماه بود. فعالیت بیماری کرون بر اساس CDAI از صفر تا ۲۲۶ در بیماران متغیر بود. تنها یک نفر $CDAI > 200$ داشت ($Mean \pm SD = 75.05 \pm 99.5$). مبتلایان به کولیت اولسرو ۲ نفر بیماری خفیف (بر اساس معیار ترولاو)، ۶ نفر بیماری متوسط و یک نفر بیماری شدید داشتند.

در بیماران مبتلا به UC، ۶ نفر پان کولیت، ۱۲ نفر درگیری سمت چپ کولون، ۵ نفر رکتوسیگموئیدیت و ۶ نفر پروکتیت داشتند. در بیماران مبتلا به کرون، ۱ نفر فقط درگیری روده کوچک، ۴ نفر فقط درگیری روده بزرگ، ۲ نفر درگیری روده کوچک و بزرگ و یک نفر علاوه بر آن درگیری قسمت فوقانی دستگاه گوارش نیز داشتند.

عوارض خارج روده ای در ۸ بیمار (۴ نفر مبتلا به کرون و ۴ نفر مبتلا به UC) وجود داشت. آرتروپاتی محیطی در ۲ بیمار و یووئیت، ساکروایلئیت، کلانژیت اسکروزان و ترومبوز وریدهای عمقی نیز هر کدام در یک بیمار مشاهده شد.

۳۰ نفر از افراد سالم که علائم یا سابقه بیماری ریوی نداشتند و دارویی مصرف نمی کردند، گروه کنترل را تشکیل دادند. آنها از نظر سن، جنس، سیگار و معیار توده بدن (BMI^*) با گروه بیمار همسان شدند.

روش تجزیه و تحلیل داده ها: آنالیز آماری توسط برنامه آماری SPSS 11.5 برای ویندوز و توسط متخصص آمار انجام شد. داده ها از منحنی نرمال پیروی می کرد. آنالیز رگرسیون ساده برای بررسی ضریب همبستگی (correlation coefficient) به کار رفت. از آنالیز رگرسیون لجستیک، آزمون کلموگروف-اسمیرنوف، آنالیز واریانس یک طرفه و student t-test استفاده شد. مقادیر به صورت میانگین به اضافه و منهای انحراف معیار ($mean \pm SD$) بیان شدند و $p < 0/05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی: لزوم انجام طرح برای کلیه بیماران شرکت کننده شرح داده شد و سپس از آنها رضایت گرفته شد. مداخله خاصی، که ضرری برای بیمار داشته باشد، در مطالعه وجود نداشت. انجام CXR با توجه به مدت رادیاسیون و دوز اشعه بی اشکال بود ولی با وجود این از بیمار رضایت نامه گرفته شد.

یافته ها

جمعاً از ۳۷ نفر بیمار مبتلا به IBD و ۳۰ نفر افراد سالم پلتیسموگرافی به عمل آمد. در میان بیماران ۸ نفر مبتلا به کرون و ۲۹ نفر مبتلا به کولیت اولسرو بودند. میانگین سنی بیماران ۳۵/۸ سال و گروه شاهد ۳۷/۲

جدول ۱: متغیرهای مستقل در جمعیت مورد مطالعه (بیماران مراجعه کننده به یک درمانگاه خصوصی در سال ۸۳ و گروه شاهد)

Control (n=۳۰)	UC (n=۲۹)	CD (n=۸)	IBD (n=۳۷)	
۳۷/۱ ± ۱۳/۹	۳۸	۲۶	۳۵/۸ ± ۱۳/۳۲	*سن
۲۰/۱۰	۱۸/۱۱	۶/۲	۲۴/۱۳	زن/مرد
۱۰ (n=۳)	۱۰ (n=۳)	۱۲/۵ (n=۱)	۱۰/۸ (n=۴)	تعداد سیگاری ها
** ۲۶/۵ ± ۴/۰۳	۲۶/۲ ± ۵/۳	۲۵/۶ ± ۵/۲	** ۲۶/۰۶ ± ۵/۲	معیار توده بدن *
	۶۱/۵	۴۸/۹	۵۸/۸ ± ۶۳/۷	طول مدت بیماری (ماه) *
	۲۴/۱ (n=۷)	۱۲/۵ (n=۱)	۲۱/۶ (n=۸)	مصرف کنندگان پردنیزولون
	۲۴/۱	۳۷/۵	۲۷ (n=۱۰)	مصرف کنندگان آزاتیوپرین
		۱۲/۵ (n=۱)	۲۱/۶ (n=۸)	CDAI < ۲۰۰ (%)
	۲۴/۱ (n=۷)			معیار متوسط و شدید ترولاو
	۱۴ (n=۴)	۵۰ (n=۴)	۲۱/۶ (n=۸)	تظاهرات خارج روده ای
	۳۷/۹ (n=۱۱)	۱۲/۵ (n=۱)	۳۲ (n=۱۲)	علائم ریوی

*مقادیر داده شده بیانگر میانگین ± انحراف معیار هستند.

** $p=0/71$ (-1/88, 2/74)

بودند و ۱۰ نفر آزاتیوپرین مصرف می‌کردند.

آزمون عملکرد ریوی در بیماران IBD در مقایسه با گروه شاهد: در جدول ۲ میانگین و انحراف معیار پارامترهای مختلف PFT در بیماران و گروه شاهد آمده است. اگرچه در گروه بیمار پارامترهای $\frac{RV}{TLC}$, FVC, TLC, FEF25-75%, $\frac{FEV1}{FVC}$, FEV1, VC شاهد بود، اما فقط کمتر بودن FEV1 و FEF25-75% در گروه بیماران از نظر آماری معنی دار بود ($R=0/95$, $p=0/036$; $R=0/97$, $p=0/02$). با حذف گروه سیگاریها از دو گروه همچنان FEV1 و FEF25-75% در بیماران کمتر از گروه شاهد بود ($R=0/97$, $p=0/024$); $R=0/96$, $p=0/046$).

علائم ریوی شامل: تنگی نفس، سرفه و خلط در حد خفیف (علامت در بیمار وجود دارد ولی در حدی نبوده است که به پزشک مراجعه کند) در ۳۲٪ بیماران IBD (۲ نفر) وجود داشت. در هیچ یک از ۳۷ بیمار مبتلا به IBD علائم متوسط تا شدید وجود نداشت. از افراد گروه شاهد هیچ یک شکایتی نداشتند. سایر علائم ریوی مثل ارتوپنه هموپتیزی در هیچ بیماری وجود نداشت. بیماران، سابقه ابتلا به بیماری شناخته شده ریوی را عنوان نکردند.

در زمان مطالعه ۱۴ نفر از بیماران با سولفاسالازین، ۹ نفر با مزالمین، ۱۳ نفر با آساکول و بالاخره تنها یک نفر با پنتاسا تحت درمان بودند. از ۳۷ بیمار مبتلا به IBD، ۸ نفر تحت درمان با کورتیکواستروئید خوراکی

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار پارامترهای PFT در مبتلایان به IBD مراجعه‌کننده به یک درمانگاه خصوصی در سال ۸۳ و گروه شاهد

$\frac{RV}{TLC}$	TLC	FEF25-75%	$\frac{FEV1}{FVC}$	FEV1	VC	FVC	
۲۵/۲±۹/۶	۹۵/۶±۱۲/۵	۸۴/۳±۲۶/۴**	۸۲/۸±۸	۹۷/۵±۱۲/۴*	۹۸/۲±۱۹	۱۰۱/۴±۱۳/۴	IBD
۲۰/۷۵±۹	۹۵/۴±۹	۸۸/۱±۱۷	۸۴±۵/۳	۹۸/۴±۴/۷	۱۰۲±۸/۶	۱۰۲/۶±۸/۳	CD
۲۶/۵±۹/۵	۹۵/۶±۱۳/۵	۸۳/۳±۲۸/۶	۸۲/۵±۸/۶	۹۷/۲±۱۳/۸	۱۰۱/۱±۱۴	۱۰۱±۱۴/۶	UC
۲۶/۴۳±۱۱/۴	۹۶/۳±۱۲/۶	۹۵/۵±۲۲/۹**	۸۴/۵±۵/۳	۱۰۳/۸±۱۵/۶*	۱۰۲/۲±۱۳/۷	۱۰۴/۸±۱۴/۹	شاهد
* p = 0/036	OR = 0/95	** p = 0/02		OR = 0/97			

بودند، PFT مختل داشتند. ۴ نفر طرح انسدادی، یک نفر طرح محدودیتی و ۲ نفر طرح مختلط داشتند. یک نفر از گروه شاهد طرح انسدادی خفیف داشت. در آنالیز واریانس یک طرفه نوع بیماری IBD بر اختلال PFT بی‌اثر بود.

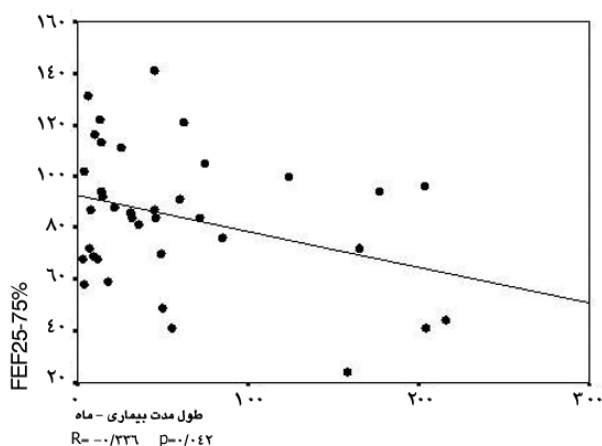
اثر فعالیت، وسعت و مدت بیماری بر پارامترهای PFT: بیماران مبتلا به UC با مقیاس فعالیت بیماری ترولاو، در سه دسته خفیف شامل ۲۲ نفر، متوسط ۶ نفر و شدید یک نفر جای گرفتند. موارد متوسط و شدید به عنوان بیماری فعال در نظر گرفته شد.

در جدول ۳ فراوانی پارامترهای مختل PFT در بیماران به تفکیک CD و UC و گروه شاهد آمده است. بیشترین فراوانی اختلال در میان پارامترهای مختلف PFT مربوط به FEV1 و FEF25-75% با تعداد ۷ نفر بوده است. در گروه شاهد نیز یک نفر اختلال FEF25-75% داشت. جمعاً ۹ بیمار از ۲۹ بیمار مبتلا به UC حداقل یک اختلال PFT داشتند. هیچ یک از بیماران مبتلا به کرون اختلال PFT نداشتند. دو نفر از گروه شاهد حداقل یک اختلال PFT داشتند. اما در جمع بندی کلی از PFT مربوط به بیماران، ۷ نفر از ۳۷ بیمار مبتلا به IBD که همگی دچار UC

جدول ۳: فراوانی پارامترهای مختل PFT در مبتلایان به IBD مراجعه‌کننده به یک درمانگاه خصوصی در سال ۸۳ و گروه شاهد

$\frac{RV}{TLC} > 45\%$	TLC < 80%	FEF < 65%	$\frac{FEV1}{FVC} < 70$	FEV1 < 80%	VC < 80%	FVC < 80%	
۲	۳	۷	۳	۴	۲	۲	IBD
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	CD
۲	۳	۷	۳	۴	۲	۲	UC
۱	۰	۱	۰	۰	۰	۰	شاهد

ریوی با FEV1 ($R = -0.283$, $p = 0.037$)، FEF25-75% ($p = 0.01$)
 $R = -0.342$ و $R = -0.283$, $p = 0.037$) $\frac{FEV1}{FVC}$ (شکل ۳).
 اثرات داروها بر عملکرد ریوی در مبتلایان به IBD: با انجام t-test مشخص شد که مصرف‌کنندگان پردنیزولون با بیماران مبتلا به IBD که پردنیزولون مصرف نمی‌کنند، از نظر پارامترهای PFT تفاوت معنی‌دار آماری ندارند. این مطلب در مورد آزاتیوپرین نیز صحیح است. کلیه بیماران ترکیبات 5-ASA (۵-آمینوسالیسیلات) مصرف می‌کردند و تفاوت آماری در اختلال PFT بین مصرف‌کنندگان انواع مختلف ترکیبات ۵-آمینوسالیسیلات وجود نداشت.



شکل ۲: ارتباط مدت ابتلا به IBD و FEF25-75%

بحث

در این مطالعه اختلال PFT در مبتلایان به IBD با شیوع بیشتری نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (۱۸/۹٪ در مقابل ۳/۳٪). در میان پارامترهای مختلف PFT هم FEF25-75% و FEV1 به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بودند. این یافته‌ها با یافته‌های محققان دیگر منطبق است. از جمله هرلینگر* و همکاران (۱) FEV1، FVC و DLCO کمتری در بیماران مبتلا به IBD در مقایسه با گروه شاهد به دست آوردند. دیرکس-گلوبیش** و همکاران (۵) نیز VC، FVC و FEV1 کمتری را در بیماران IBD در مقایسه با گروه شاهد گزارش کردند. سونگور*** و همکاران (۸)، DLCO کمتر و $\frac{RV}{TLC}$ بیشتری را در مبتلایان به IBD در مقایسه با گروه شاهد نشان دادند. در یک مقاله مروری که توسط استورچ**** و همکاران (۹) نوشته شده است، بیش از ۶۰۰ بیمار IBD در مطالعات مختلف تحت PFT قرار

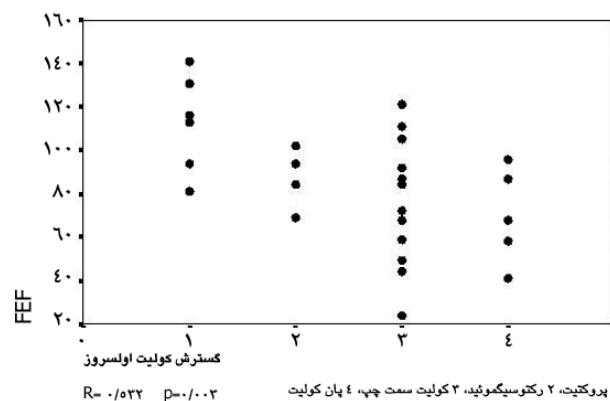
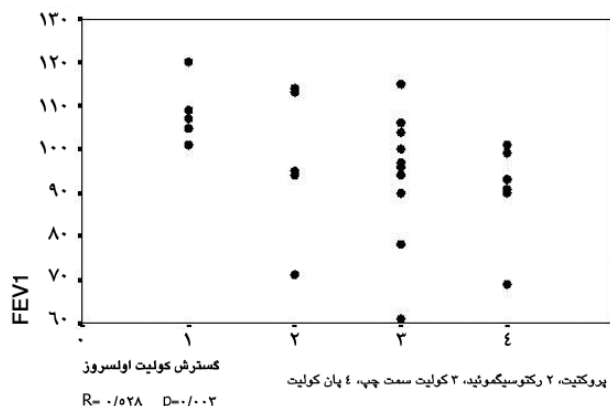
* Herrlinger
 ** Dierkes-Globisch
 *** Songur
 **** Storch

فعالیت بیماری افراد مبتلا به کرون با مقیاس CDAI اندازه‌گیری شد. یک نفر CDAI بالای ۲۰۰ داشت که به عنوان بیماری فعال در نظر گرفته شد. بدین ترتیب ۷ نفر از مبتلایان به کولیت اولسرو فعال و یک نفر مبتلا به کرون فعال به عنوان IBD فعال و سایر بیماران مبتلا به IBD، به عنوان غیرفعال در نظر گرفته شدند و توسط آنالیز واریانس یک‌طرفه از نظر پارامترهای مختلف PFT با هم و با گروه شاهد مورد مقایسه قرار گرفتند. میانگین پارامتر FEF25-75% در گروه IBD فعال ۷۴/۸۸، در IBD غیرفعال ۸۶/۹۷ و در گروه شاهد ۹۵/۴۷ با $p = 0.056$ به دست آمد. سایر پارامترها اختلاف معنی‌داری در سه گروه نداشتند.

با انجام آزمون آماری همبستگی ناپارامتری (non parametric correlation) در بیماران مبتلا به UC، مشخص شد که ارتباط همبستگی معکوس بین وسعت درگیری کولون با FEF25-75% و FEV1 وجود دارد (به ترتیب $p = 0.003$; $R = -0.528$, $p = 0.003$; $R = -0.532$) (شکل ۱).

آزمون آماری همبستگی پیرسون نشان داد که ارتباط همبستگی معکوس بین مدت ابتلا به IBD و FEF25-75% وجود دارد ($p = 0.042$) (شکل ۲).

با آزمون همبستگی ناپارامتری، ارتباط همبستگی معکوس بین علائم



شکل ۱: ارتباط وسعت UC با FEV1 و FEF25-75%

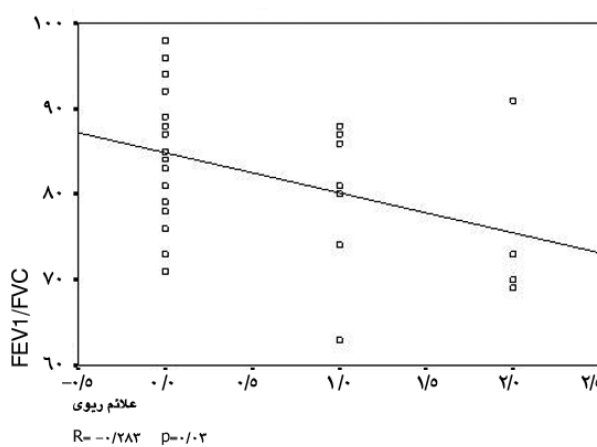
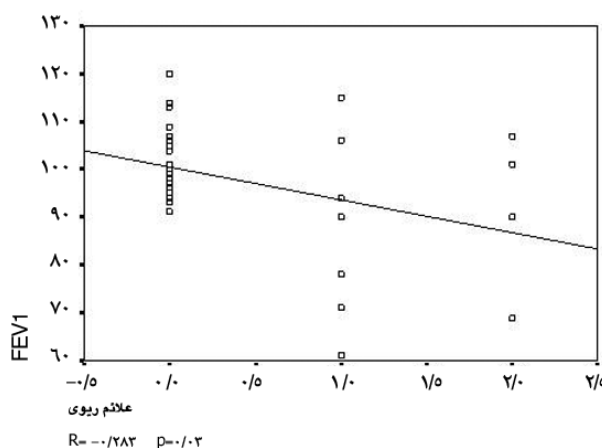
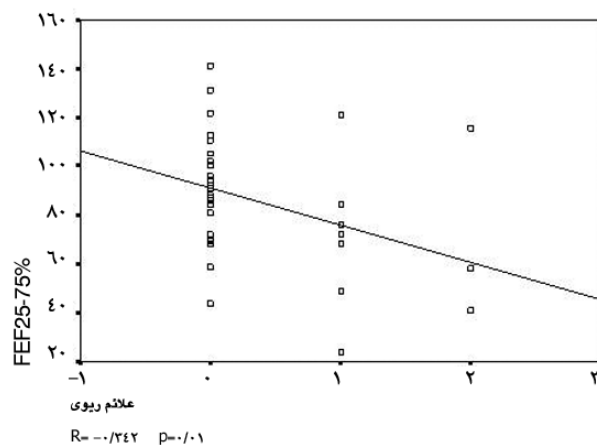
بیماران IBD نشان داد.

مطالعه تزاناکیس ** و همکاران (۱۱) تفاوت قابل ملاحظه‌ای در میانگین پارامترهای مختلف PFT در گروه بیمار و شاهد نشان داد؛ با وجود این تعداد و درصد PFT غیرطبیعی در گروه بیماران بیشتر از گروه شاهد بود. مبتلایان به UC و CD هر دو نسبت به گروه شاهد کاهش DLCO داشتند ($p < 0.05$). نیلی *** و همکاران (۱۲) ۲۹ بیمار مبتلا به کرون را نسبت به گروه شاهد، از نظر عملکرد ریه مورد بررسی قرار دادند. میانگین FEV1 در مبتلایان به کرون و گروه شاهد متفاوت نبود ولی VC در بیماران مبتلا به کرون به طور معنی داری کمتر از گروه شاهد بود ($p < 0.01$) که توسط نویسنده مقاله به بیماری گذشته و حال درگیرکننده قفسه سینه در بیماران کرون نسبت داده شده است. ارتباط معنی داری بین RV و CDAI وجود داشت ($R = 0.44$, $p < 0.05$).

در مطالعه بارتولوو **** و همکاران (۱۳) و نیز لوئیس ***** و همکاران (۱۴) پاسخ‌دهی بیش از حد برنش‌ها در بیماران IBD نسبت به گروه شاهد مشاهده شده است. در مطالعه مشابه مانسی ***** و همکاران (۱۵) نیز پاسخ‌دهی بیش از حد برونش در کودکان و نوجوانان مبتلا به IBD نسبت به گروه شاهد نشان داده شده است. در مطالعه دیگر تزاناکیس و همکاران (۱۶) عملکرد راه‌های هوایی کوچک در بیماران IBD نسبت به گروه شاهد مختل بود.

بنابراین به نظر می‌رسد که ممکن است درگیری تحت بالینی ریوی در بیماران مبتلا به IBD، به صورت اختلال PFT و پاسخ‌دهی بیش از حد برونش وجود داشته باشد که ممکن است به علت فرآیند خودایمنی یا داروهای مصرفی باشد. آمینوسالیسیلات‌ها در درمان استاندارد مرحله فعال و نیز درمان نگهدارنده بیماری IBD به کار می‌روند. عوارض ریوی آنها نادر هستند و به صورت موارد منفرد حین مصرف سولفاسالازین و مزالامین گزارش شده‌اند. در مقاله استورچ و همکاران (۹) که پیشتر به آن اشاره شد، کلاً ۴۷ بیمار با عارضه ریوی ناشی از سولفاسالازین گزارش شده است. هرلینگر و همکاران (۱۱) تأثیر آمینوسالیسیلات‌ها را در PFT با انجام آنالیز واریانس رد کرده‌اند. دیگر محققان نیز نقش آمینوسالیسیلات‌ها را در اختلال PFT کم اهمیت دانسته‌اند. در مطالعه حاضر کلیه بیماران ترکیبات آمینوسالیسیلات (5-ASA) مصرف می‌کردند. بنابراین بررسی اینکه خود بیماری IBD بر PFT مؤثر است یا ترکیبات 5-ASA مقدور نشد. از آنجا که عوامل مخدوش‌کننده‌ای مانند وضعیت تغذیه‌ای بر عملکرد ریوی مؤثرند (۱۷)، BMI به عنوان معیاری از

گرفته‌اند که انواع مختلف طرح‌های درگیری ریوی را داشته‌اند. اگرچه دو مطالعه نتایج منفی داشتند، سه مطالعه بزرگ نشان دادند که بیش از ۵۰٪ بیماران UC در مقایسه با گروه شاهد اختلال PFT دارند که شایعترین آنها کاهش DLCO است. مطالعه کاراداغ * و همکاران (۱۰)، اختلال PFT، HRCT، BAL و TBLB را به ترتیب در ۷٪، ۲۶٪، ۵۰٪ و ۸۰٪



شکل ۳: ارتباط تعداد علائم ریوی در بیماران با $\frac{FEV1}{FVC}$ ، FEV1، FEF25-75%

* Karadag
** Tzanakis
*** Nilly
**** Bartholo
***** Louis
***** Mansi

همین فرضیه است.

ارتباط مدت ابتلا به بیماری و اختلال PFT ممکن است نشانگر تأثیر بلندمدت استفاده از داروها (به خصوص ترکیبات 5-ASA) باشد یا اینکه فرآیند التهابی مزمن سیستمیک بر ریه اثر گذاشته باشد.

اختلال PFT در سایر بیماریهای خودایمنی که مستقیماً ریه را درگیر نمی‌کنند، شرح داده شده است، مثل: آرتریت روماتوئید، سندرم شوگرن و اسپوندیلیت انکیلوزان. مکانیسم درگیری ریوی در بیماریهای خودایمنی ناشناخته است. سیتوکین‌های در گردش که در مبتلایان به IBD بالا می‌روند، ممکن است عامل اختلال PFT باشند. شایان ذکر است همین سیتوکین‌ها در پاتوژنز سارکوئیدوز که یک اختلال مشابه کرون است، نقش دارند. در مطالعه زی. فایرمن $*****(22)$ با تحریک تولید خلط در مبتلایان به کرون نشان داده شد که $\frac{CD4}{CD8}$ به صورت غیرطبیعی بالا است (یافته‌ای که در سارکوئیدوز نیز وجود دارد). در مطالعه ای. فایرمن $*****(23)$ با تحریک تولید خلط در مبتلایان به کرون و سارکوئیدوز و گروه شاهد عوامل نشانگر تغییر شکل بافت ریه در گروه اول بالاتر از گروه دوم بود.

در این مطالعه مبتلایان به IBD که دارای علائم ریوی بودند، از مطالعه حذف نشدند؛ چرا که ممکن است علائم ریوی نشانه‌ای از درگیری ریوی ناشی از IBD باشند. همچنان که انتظار می‌رفت بین تعداد علائم ریوی و اختلال PFT ارتباط مستقیم وجود داشت.

اختلال PFT مطرح‌کننده نوعی درگیری تحت بالینی (latent) ریوی در بیماران IBD است که با سایر روشهای بررسی از جمله اندازه‌گیری نیتریک اکسید بازدمی (۲۴)، لاواژ برونکوآلوپولار (BAL)، بیوپسی ریه از راه برنش (TBLB)، سی‌تی اسکن با دقت بالا (HRCT)، تحریک خلط (IS) و غیره در مطالعات دیگر تأیید شده است.

نتیجه‌گیری

از آنجایی که استفاده از روشهای تهاجمی مثل TBLB، BAL و روشهای گران مثل HRCT در بیماران IBD که علامت بیماری ریوی ندارند یا کم‌علامت هستند، مقرون به صرفه نیست، استفاده از روشهای ساده‌تر مثل PFT یا IS می‌تواند اطلاعات ارزشمندی به دست دهد. احتمالاً بررسی اینکه مبتلایان به IBD با درگیری ریوی، گروه خاصی از بیماران IBD را تشکیل می‌دهند یا نه و اینکه این گروه از بیماران

وضعیت تغذیه‌ای در بیماران و گروه شاهد با هم مقایسه شد که تفاوت معنی داری به دست نیامد.

در مطالعه حاضر تفاوت معنی داری در اختلال PFT بین مبتلایان به کرون و UC مشاهده نشد که به علت کم بودن تعداد مبتلایان به کرون نمی‌توان نتیجه‌گیری نمود که بین UC و کرون در اختلال PFT تفاوتی وجود ندارد. اما در سایر مطالعات از جمله مطالعه دیرکس - گلوبیش (۵) و هرلینگر (۱) و غیره نیز تفاوتی بین دو گروه کرون و UC از نظر اختلال PFT وجود نداشت.

نوع اختلال PFT در مطالعه حاضر شامل انواع انسدادی، محدودیتی و مختلط بوده است که این یافته نیز منطبق بر سایر مطالعات است که در آنها نیز انواع مختلف درگیریهای ریوی در بیماران IBD گزارش شده است؛ به خصوص مختل بودن 75%-FEF25 که نشانه درگیری راههای هوایی کوچک است، با مطالعه تراناکیس (۶) منطبق می‌باشد.

بیماران با IBD فعال نسبت به افراد با IBD غیرفعال اختلال PFT بیشتری داشتند که این اختلاف در مورد 75%-FEF25 به سمت اختلاف معنی دار نزدیکتر بود. سایر پارامترها اختلاف معنی داری نداشتند.

در مطالعات مختلف راجع به ارتباط فعالیت بیماری با اختلال PFT نتایج ضد و نقیضی ارائه شده است. در حالی که بعضی از مطالعات از جمله مطالعه هرلینگر (۱) ارتباط مستقیمی بین فعالیت بیماری و اختلال PFT گزارش نمودند، در مقاله استورچ و همکاران (۹) که یک مقاله مروری است، ذکر شد که فعالیت بیماری بر اختلال PFT بی‌اثر است و در مطالعه دیرکس - گلوبیش (۵) نیز همین نکته تأیید شده است. در مطالعه مانک * و همکاران (۱۸) شیوع بیشتری از اختلال DLCO در کودکان با کرون فعال، در مقایسه با کرون غیرفعال گزارش شده است. در مطالعات مختلف علت کاهش DLCO در IBD، احتمالاً یک آلئولیت خفیف، واسکولیت ریوی یا آمبولی مکرر ریوی است.

در مطالعه آید * * و همکاران (۱۹) و همین طور مطالعه بونیر * * * و همکاران (۲۰)، کاهش DLCO در بیماران IBD گزارش شده است. در این مطالعات کاهش DLCO ارتباطی با محل و فعالیت IBD و نیز داروهای مصرفی نداشته است. در عوض پاسکوئیس * * * * و همکاران (۲۱)، افزایش FRC را حین فاز فعال بیماری (CDAI بالا) گزارش کرده‌اند. در صورتی که ثابت شود فعالیت بیماری IBD و اختلال PFT مرتبط هستند، می‌توان فرض کرد که مکانیسم‌های ایمنی که در هنگام IBD فعال در کارند، همزمان باعث آسیب ریوی و اختلال تحت بالینی عملکرد ریوی می‌شوند.

ارتباط وسعت درگیری کولون در بیماران UC و اختلال PFT هم مؤید

* Munk
 ** Eade
 *** Bonniere
 **** Pasquis
 ***** Fireman Zvi.
 ***** Fireman E.

IBD در نظر گرفته شود.

سیاسگزاری

با سپاس از جناب آقای دکتر مازیار مرادی و جناب آقای دکتر احمدرضا شمشیری که در انجام تحلیل آماری مساعدت بی دریغ فرمودند.

نیازمند درمانی متفاوت نسبت به بقیه بیماران IBD هستند و پاسخ آنها به درمان متفاوت است یا نه، سودمند خواهد بود. بهتر است مطالعاتی چندمرکزی در کودکان و بالغین مبتلا به IBD برای بررسی درگیری ریوی انجام شود. انجام مطالعاتی که در طول زمان بیماران را در فاز فعال و غیرفعال بیماری بررسی می‌کنند نیز سودمند است. و در نهایت: بیماری ریوی باید به‌عنوان عارضه خارج‌روده‌ای بیماری

References

- Herrlinger KR, Nofzt MK, Dalhoff K, Ludwig D, Stange EF, Fellermann K. Alterations in pulmonary function in inflammatory bowel disease are frequent and persist during remission. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 377-81.
- Eaton TE, Lambie N, Wells AU. Bronchiectasis Following colectomy for crohn's disease. *Thorax* 1998; 53: 529-31.
- Bentur L, Lachter J, Koren I, Ben-Izhak O, Lavy A, Bentur Y, et al. Severe pulmonary disease in association with Crohn's disease in a 13-year-old girl. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 151-4.
- Vandenplas O, Casel S, Delos M, Trigaux JP, Melange M, Marchand E. Granulomatous bronchiolitis associated with Crohn's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1676-9.
- Dierkes-Globisch A, Mohr HH. Pulmonary function abnormalities in respiratory asymptomatic patients with inflammatory bowel disease. *Euro. J Int Med* 2002; 13: 385-8.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 4947: 1041-8.
- Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.
- Songur N, Songur Y, Tuzun M, Dogan I, Tuzun D, Ensari A, et al. Pulmonary function tests and high-resolution CT in the detection of pulmonary involvement in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 292-8.
- Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2003; 9: 104-15.
- Karadag F, Ozhan MH, Akcicek E, Gunel O, Alper H, Veral A. Is it possible to detect ulcerative colitis-related respiratory syndrome early? *Respirology* 2001; 6: 341-346.
- Tzanakis N, Bouros D, Samiou M, Panagou P, Mouzas J, Manousos O, et al. lung function in patients with inflammatory bowel disease. *Respir Med* 1998; 92: 516-22.
- Neilly JB, Main AN, McSharry C, Murray J, Russell RI, Moran F. Pulmonary abnormalities in Crohn's disease. *Respir Med* 1989; 83: 487-91
- Bartholo RM, Zaltman C, Elia C, Cardoso AP, Flores V, Lago P, et al. Bronchial hyperresponsiveness and analysis of induced sputum cells in Crohn's disease Brazilian *J. Med. And Biological Research* 2005; 38: 197-203.
- Louis E, Louis R, Shute J, Lau L, Franchimont D, Lamproye A, et al. Bronchial eosinophilic infiltration in Crohn's disease in the absence of pulmonary disease. *Clinical and Experimental Allergy* 1999; 29: 660-6.
- Mansi A, Cucchiara S, Greco L, Sarnelli P, Pisanti C, Franco MT, et al. Bronchial hyperresponsiveness in children and adolescents with Crohn's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1051-4
- Tzanakis N, Samiou M, Bouros D, Mouzas J, Kouroumalis E, Siafakas NM. Small airways function in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 382-6.
- Qasim A, McLoughlin R, Buckley M, O'Morain C. Re Herrlinger et al. Pulmonary function abnormalities in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2920-1.
- Munck A, Murciano D, Pariente R, Cezard JP, Navarro J. Latent pulmonary function abnormalities in children with Crohn's disease. *Eur Respir J* 1995; 8: 377-80.
- Eade OE, Smith CL, Alexander JR, Whorwell PJ. Pulmonary function in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1980; 73: 154-6.
- Bonniere P, Wallaert B, Cortot A, Marchandise X, Riou Y, Tonnel AB, et al. Latent pulmonary involvement in Crohn's disease: biological, functional, bronchoalveolar lavage and scintigraphic studies. *Gut* 1986; 27: 919-25.
- Pasquis P, Colin R, Denis P, Baptiste P, Galmiche JP, Hecketsweiler P. Transient pulmonary impairment during attacks of Crohn's disease. *Respiration* 1981; 41: 56-9
- Fireman Z, Osipov A, Kivity S, Kopelman Y, Sternberg A, Lazarov E, et al. The Use of Induced Sputum in the Assessment of Pulmonary Involvement in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 730-4.
- Fireman E, Kraiem Z, Sade O. Induced sputum-retrieved matrix metalloproteinase 9 and tissue metalloproteinase inhibitor 1 in granulomatous diseases. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 331-7
- Koek GH, Verleden GM, Evenepoel P, Rutgeerts P. Activity related increase of exhaled nitric oxide in Crohn's disease and ulcerative colitis: a manifestation of systemic involvement? *Respiratory Medicine* 2002; 96: 530-5.

Pulmonary Function Abnormalities in Patients with Inflammatory Bowel Disease

ABSTRACT

Background: There is evidence that pulmonary function abnormalities are present in patients with inflammatory bowel disease (IBD). The aim of this case-control study was to assess the frequency of pulmonary dysfunction in patients with IBD.

Materials and Methods: Pulmonary function of 37 patients with IBD (8 with CD and 29 with UC) without any known pulmonary disease was tested by body-box plethysmograph. As control 30 healthy subjects who were adjusted with patient group for age, sex, cigarette smoking and body mass index were also tested. Disease activity in IBD patients was assessed by the CD activity index for CD and the Truelove index for UC, respectively. Extension of gastrointestinal tract involvement was determined by endoscopic and radiographic findings which had been documented before.

Results: A total of 19% of patients with IBD had restrictive, obstructive or mixed pattern of pulmonary dysfunction in compare with 3% in control group. Forced expiratory flow 25-75% (FEF25-75%) and forced expiratory volume in 1s (FEV1) mean were significantly lower in inflammatory bowel disease compared with control group ($p=0.02$ and $p=0.036$, respectively). Inverse correlation between extension of involvement of colon in patients with ulcerative colitis and FEV1 ($R=-0.528$, $p=0.003$) and FEF25-75% ($R=0.532$, $p=0.003$) was observed. There was also inverse correlation between duration of inflammatory bowel disease and FEF25-75% ($R=-0.336$, $p=0.042$).

Conclusion: Pulmonary involvement is a relatively frequent extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease, it's not known whether it is due to disease process itself or other factors such as drugs. *Govaresh/* Vol. 11, No. 4, Winter 2006; 211-218

Keywords: Pulmonary Function Test (PFT), Inflammatory Bowel Disease (IBD), Crohn's Disease (CD), Ulcerative Colitis (UC)

Razzaghi N

Imam Khomeini Hospital,
Tehran University of Medical
Sciences

Ebrahimi Daryani N

Imam Khomeini Hospital,
Tehran University of Medical
Science

Derakhshan Deilamy GR

Imam Khomeini Hospital,
Tehran University of Medical
Sciences

Corresponding Author:

Nasser Ebrahimi Daryani
MD, Department of
Gastroenterology, Imam
Khomeini Hospital, Keshavarz
Blvd, Tehran, Iran.
Tel: +98 21 88799446
Fax: +98 21 88799840
E-mail:
nebrahim@sina.tums.ac.ir