

نقش سیگار به عنوان یک ریسک فاکتور در مرگ و میر بیماران مسلول ریوی

دکتر سید مهدی میرسعیدی^۱، دکتر آناهیتا هیرمن پور^۱، دکتر سعید زارعی^۲، دکتر محمد افشار اردلان^۲، دکتر سید داود منصوری^۱،
مهدی کاظم پور دیزجی^۱، دکتر محمدرضا مسجدی^۱

سابقه و هدف: سل یک عامل تهدید کننده حیات انسان در جهان خصوصاً در کشورهای در حال توسعه می باشد. سیگار نیز به عنوان یک عادت اجتماعی، یک ریسک فاکتور مهم در ایجاد این بیماری و پیشرفت آن محسوب میشود. هدف از این مطالعه، تعیین بررسی رابطه سیگار با مرگ و میر بیماران مسلول ریوی میباشد.

مواد و روشها: افراد مورد مطالعه، از بین بیماران بستری در بخش سل بیمارستان دکتر مسیح دانشوری که در سالهای ۸۱-۱۳۸۰ تشخیص سل داشته اند، انتخاب شدند. گروه مورد شامل کلیه بیماران مسلول ریوی فوت شده و گروه شاهد، تعداد مساوی از بیماران مسلول ریوی زنده (که به صورت اتفاقی انتخاب شدند) می باشد. داده های مورد نیاز هر دو گروه جمع آوری و با آزمونهای آماری مناسب آنالیز شد. **یافته ها:** در طی دو سال، ۵۳ مورد بیمار مسلول فوت شده وارد مطالعه گردید. متوسط سن گروه مورد 53 ± 18 سال و در ۵۷ نفر گروه شاهد، متوسط سن برابر 20 ± 50 سال بود. در گروه مورد، ۲۶ نفر (۴۹٪) و در گروه کنترل، ۲۲ نفر (۳۹٪) مرد بوده اند. در بین گروه مورد ۴۷٪ افراد سیگاری بودند که این میزان در گروه شاهد برابر ۱۷٪ بود. دو گروه از نظر سنی و توزیع جنسی، تفاوت معنی دار نداشتند. ولی در خصوص عادت مصرف سیگار بین دو گروه تفاوت معنی داری وجود داشت ($P = 0/001$). Odd's ratio مصرف سیگار برابر $4/19$ (۱۰/۰۱ و $CI 95\%: 1/75$) میباشد که خطر مرگ بیش از ۴ برابر را در گروه مسلول سیگاری، برآورد می نماید. **نتیجه گیری و توصیه ها:** این مطالعه نشان داد که سیگار، یک ریسک فاکتور مهم در مرگ و میر بیماران مسلول ریوی میباشد. بر اساس نتایج، شانس مرگ افراد مسلول ریوی سیگاری بیش از ۴ برابر افراد مسلول غیر سیگاری است. هر چند نیازمند مطالعات آینده نگر با همسانی عوامل مرگ دیگر نیز میباشد. **کلمات کلیدی:** سل، سیگار، مرگ و میر.

مقدمه:

سل همچنان یکی از عوامل مهم مرگ در سطح جهان می باشد (۱). کشورهای کم درآمد ۹۵٪ بار جهانی سل را متحمل شده اند و این در حالیست که کشورهای پردرآمد در حذف سل حرکت می کنند (۲). با اینکه سل منجر به بسیاری از مرگها شده است ولی خود بیماری عموماً کشنده نمی باشد و مطالعاتی در جهت علل متعدد مرگ ناشی از سل بعمل آمده است (۳). به طور تقریبی، دو میلیون نفر در سال به علت سل می میرند (۴). سیگار نیز همچون سل یک تهدید قابل توجه برای سلامت جهانی می باشد (۵). مطالعات متعدد، نقش سیگار را به عنوان یک ریسک

فاکتور در بیماری های ریوی شامل: سرطان ریه (۶ و ۷)، بیماریهای انسدادی ریه (COPD) (۸ و ۹)، آسم (۱۰ و ۱۱)، آمفیزم (۱۲)، بیماریهای بینابینی ریه (۱۳) و سل ریوی (۱۴ و ۱۵) نشان داده اند. در سطح جهان سیگار به عنوان یک مشکل اصلی در سلامت عمومی مطرح است و مانعی مهم در جهت پیشرفت بسیاری از کشورهای در حال توسعه می باشد (۱۶). ولی باید تاکید کرد که سیگار به عنوان یک ریسک فاکتور مرگ، عاملی قابل پیشگیری می باشد (۱۷). با توجه به اهمیت مرگ و میر مرتبط با سیگار، این مطالعه جهت پاسخ به این سؤال که آیا سیگار بعنوان یک ریسک فاکتور در مرگ و میر مسلولین ریوی مطرح است، انجام گرفته

۱-دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماریهای ریوی مسیح دانشوری
۲-دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران

است.

مواد و روش ها:

این مطالعه در بیمارستان تخصصی بیماران مسلول مسیح دانشجویی به عنوان یک مرکز ریفرال (ارجاعی) انجام شد. کلیه بیماران بستری در بخش های سل بیمارستان که طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO) بعنوان مورد قطعی توبرکلوزیس (کشت خلط مثبت از نظر مایکوباکتریوم) و یا منطبق با سل (تطابق بالینی و رادیولوژیکی) (۱۸) طبقه بندی شده اند و فوت نموده اند بعنوان مورد (Case) وارد مطالعه گردیدند. این مطالعه در طی ۲ سال از فروردین ۸۰ تا پایان ۸۱ انجام گرفته است. فرد سیگاری نیز طبق تعریف WHO هر فردی که در طول حیاتش هر گونه محصول تنباکو را چه به طور دائم چه گهگاه مصرف کرده باشد در نظر گرفته شده است (۱۹). افراد با سابقه مصرف هر گونه مواد اعتیاد آور از جمله تریاک و هروئین به صورت استنشاقی، خوراکی یا وریدی به عنوان معتاد در نظر گرفته شدند. مرگ و میر به هر علت مرتبط با بیماری سل (عوارض همچون هموپتیزی، هیپوکسمی شدید و...) در طول مدت بستری در بیمارستان با تشخیص سل به عنوان فوت در نظر گرفته شد. طی ارزیابی گروه مورد (افراد فوتی)، تعداد مشابه از بیماران مسلول ریوی ثابت شده (کشت مثبت از نظر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس) که در طی این دو سال در بیمارستان بستری و زنده ترخیص شده بودند، به طور اتفاقی به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند در هر دو گروه مورد و یا شاهد، پرونده هایی که حاوی اطلاعات سیگار نبودند حذف شدند و مواردی که بیماری عمده دیگر همچون ایدز و نارسایی مزمن کلیه (CRF) و بقیه موارد مشابه را داشتند در هر دو گروه حذف نمودیم. اطلاعات اختصاصی هر دو گروه در پرسشنامه ها جمع آوری گردید و سپس برای مقایسه میانگین و واریانس به ترتیب از آزمون T-test و Levene's استفاده شد. داده ها با استفاده از آزمون های Chi-square و Fisher's Exact Test آنالیز شد و Odd's ratio نیز به روش Mantel - Haenszel محاسبه گردید.

یافته ها:

در طی سالهای ۸۱-۸۰، ۶۳ بیمار با تشخیص TB در بخشهای مایکوباکتریولوژی بالینی فوت نمودند که اطلاعات ۵۳ نفر به صورت کامل موجود بود که وارد مطالعه شدند. از بین ۵۳ نفر، ۲۷ نفر (۵۱٪) زن و ۲۶ نفر (۴۹٪) مرد بودند. متوسط سن فوت شدگان مسلول ۱۷/۲ + ۵۳ سال و میانه ۵۱ سال بود. محدوده سنی این دو گروه بین ۸۲-۱۶ سال

بود. ۳۸ نفر (۷۲٪) ایرانی، ۱۴ نفر (۲۶٪) افغانی و ۱ نفر (۲٪) پاکستانی بودند. ۲۵ نفر (۴۷٪) سابقه مثبت و ۲۸ نفر (۵۳٪) سابقه منفی مصرف سیگار داشتند. در خصوص میزان مصرف سیگار فقط از پرونده ۶ بیمار (۹/۵٪) اطلاعات کامل بدست آمد به طوریکه میزان مصرف آنان pack/year ۶۰-۱۰ بود. ۱۶ نفر (۳۰٪) معتاد و ۳۷ نفر (۷۰٪) غیر معتاد بودند. کلیه معتادان این گروه به تریاک اعتیاد داشتند. در گروه کنترل: از ۶۳ مورد بیمار انتخاب شده، اطلاعات ۵۷ نفر به صورت کامل در پرونده موجود بود که وارد مطالعه شدند. در بررسی ۲۲ نفر (۳۹٪) مرد و ۳۵ نفر (۶۱٪) زن بودند. متوسط سن بیماران ۲۰ + ۵۰ و میانه ۵۱ سال بود. محدوده سنی این گروه ۸۲-۱۱ سال بود. ۴۰ نفر (۷۰٪) ایرانی و ۱۷ نفر (۳۰٪) افغانی بودند. ۱۰ نفر (۱۷٪) سابقه مثبت و ۴۷ نفر (۸۳٪) سابقه منفی مصرف سیگار داشتند. در مورد میزان مصرف سیگار از پرونده ۴ نفر (۶/۳٪) اطلاعات کامل بدست آمد که بیانگر مصرف سیگار pack/year ۶۰-۸ بود. ۶ نفر (۱۰/۵٪) از این افراد اعتیاد به مواد مخدر داشتند که ۵ نفر آنان (۸۳/۳٪) تریاک و یک نفر (۱۶/۷٪) هروئین مصرف می کردند. در بررسی آماری بین دو گروه در خصوص سن تفاوت معنی داری بین مورد و شاهد مشاهده نشد ($Pv = ۰/۵۵$) تفاوت جنسی نیز بین دو گروه وجود نداشت ($Pv = ۰/۸۱$). در مقایسه عادت مصرف سیگار بین دو گروه تفاوت معنی داری مشاهده شد ($Pv = ۰/۰۰۱$) که در گروه غیر زنده ها به مراتب فراوانی بالاتری داشته است. در بررسی Odd's Ratio تقریب ۴/۱۹ با سطح اطمینان ۹۵٪، ۱/۷۵ تا ۱۰/۰۱ بدست آمد ($CI ۹۵\%: ۱۰/۰۱-۷۷۵$).

بحث و نتیجه گیری:

سیگار ریسک فاکتور شناخته شده ای برای حدود ۲۵ بیماری جداگانه است (۲۰) و از طرفی سیگار تنها عامل قابل پیشگیری از بسیاری از بیماریها و مرگ زودرس می باشد (۲۱). در این مطالعه نشان داده شد که مرگ و میر بیماران مسلول ریوی سیگاری به مراتب بیش از غیر سیگاریهای مسلول می باشد که با اثبات غیر تصادفی بودن نتایج، OR، بالایی حدود ۴ بدست آمد ($P = ۰/۰۰۱$). این نتیجه نشان دهنده شدت آسیبهای ریوی و غیر ریوی در دسته مسلولین سیگاری می تواند باشد. بر اساس مطالعات مختلف نشان داده شده که سیگار اثرات عمده ای بر ایمنی ریوی دارد. Tomito و همکاران (۲۲) نشان دادند که ماکروفاژهای ریوی در ریه افراد سیگاری افزایش معنی داری پیدا می کنند که در ارتباط با التهاب مزمن راههای هوایی و کاهش آپتوزیس می باشد.

نیاز می باشد. مطالعه ما متأسفانه بعلت عدم اطلاعات کافی از مدت زمان مصرف سیگار قدرت قضاوت در خصوص اثر دوز و زمان در افزایش شانس مورتالیتی ندارد که باید در مطالعات دیگر رابطه مقدار و مدت مصرف نیز بررسی گردد.

تشکر و قدردانی:

بدین وسیله از زحمات کارکنان محترم بایگانی و مدارک پزشکی بیمارستان مسیح دانشوری که در جمع آوری اطلاعات مورد نیاز این مطالعه، ما را یاری دادند و سرکار خانم دوستعلی به خاطر تایپ این مقاله سپاسگزاری می نمایم.

REFERENCES:

- 1- Alimuddin Zumla, John Grange. Tuberculosis, clinical Review. BMJ 1998; 316: 1962-1964.
- 2- Bastia I, Stapledon R, Colebunders R. Current thinking on the management of tuberculosis. Curr Opin Pulm Med. 2003 May; 9(3): 186 – 92.
- 3- Ordoñas M, Gandarillas A. Mortality and tuberculosis: analysis of multiple causes in the Community in Madrid. Rev Esp Salud Publica. 2003 Mar-Apr; 77(2): 189-200.
- 4- Tuberculosis, Fact sheet. Geneva, World Health Organization. 2002 Aug; No. 104.
- 5- Yach D. Partnering for better lung health: improving tobacco and tuberculosis control. Int J Tuberc Lung Dis. 2000 Aug; 4(8): 693-7.
- 6- Sadik A, Khuder, Anand B. Effect of smoking cessation on major histologic types of lung cancer. Chest. 2001 Nov; 120(5): 1577-1582.
- 7- Zhang H, Cai B. The impact of tobacco on lung health in china. Respirology. 2003 Mar; 8(1): 17-21.
- 8- Van der Meer RM, Wegena EJ, Ostelo RW. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (2): CD 002999.
- 9- Domagala – Kulawik J, Maskey – Warzechowska M, Kraszewska I. The cellular

Zappacosta و همکاران (۲۳) نیز نشان دادند که سیگار با horseradish peroxidase سبب مهار luminal oxidation می گردد که این اختلال سبب مهار chemiluminescence قوی پلی مورفونوکلرها می گردد. آنها نشان دادند که ترشح پروتئین یک - آلفای التهابی ماکروفاژی (MIP - 1 α) (Macrophage inflammatory protein - 1 α)، و (IL - 2، IL - 1 α ، IL - 1 β ، IL - 6، TNF - در سیگارها افزایش می یابد (۲۴ و ۲۵). با مصرف طولانی مدت سیگار، آنژی سلولهای لنفوسیتی تیموسی (T - cells) نیز بروز می نماید. این اختلال با نقص در راههای انتقال سیگنال وابسته به گیرنده آنتی ژنی و کاهش (Ca 2+) inositol - 1,4,5 triphosphate sensitive رخ می دهد (۲۶). تاثیرات سیگار بر ایمنی توسط محققین دیگر نیز نشان داده شده است (۲۷ و ۲۸). در جریان سل ریوی نیز ایمنی ریه نقش اصلی دفاعی را بازی می کند. در مطالعه Law و همکاران (۲۹) نشان داده شده که در افراد مسلول با کاپوته ریوی سطح TNF - α بالاتر می باشد که می تواند به علت اثر ترمبوژنیک این ماده باشد و همانگونه که قبلاً نیز مشاهده شد در جریان مصرف سیگار نیز این افزایش رخ می دهد.

سیگار هم چنین بر خود مایکوباکتریوم توبرکلوزیس نیز تاثیر دارد. اینکه سبب تغییر در قدرت مهاجم آن می شود مشخص است اما نشان داده شده که با تغییر در وضعیت اسید آمینه های دیواره، تغییرات آناتومیک در آن به وجود می آورد (۳۰). هر چند که نیاز به بررسی بیشتر احساس می شود. محققین روسی نشان دادند که سیگار ارتباط نزدیکی با بروز COPD (chronic obstructive pulmonary disease)، ریوی و بقیه عفونتهای ریوی دارد (۳۱). Alcaide و همکاران (۳۳) این ارتباط مثبت را در اسپانیا نیز دوباره تائید نمودند (۳۲). سپس kallopan و همکاران (۳۳) در مطالعه ای در هندوستان ارتباط سل ریوی و مصرف سیگار را با $OR = 2/84$ به اثبات رساندند. همین مطالعه نشان داده که میزان مصرف سیگار نیز با افزایش شانس ابتلا مرتبط است. ارتباط مثبت مصرف سیگار و بروز سل ریوی توسط محققین دیگر نیز نشان داده شده است (۳۴ و ۳۵).

در خصوص مورتالیتی در بیماری سل ریوی نشان داده شده بود که افراد با سرپوزیتیوی HIV (HIV - Seropositivity)، سن بالا، عدم تکمیل دوره درمانی و لنفوپنی مورتالیتی بالاتری از بقیه مسلولین دارند (۳۸). به نظر می رسد که مصرف سیگار نیز به عنوان ریسک فاکتور غیر وابسته باید به لیست فوق اضافه گردد. هر چند که انجام مطالعات بیشتر مورد

- composition and macrophage phenotype in induced sputum in smokers and ex-smokers with COPD. *Chest*. 2003 Apr, 123(4): 1054-9.
- 10-** Suzuki K, Tanaka H, Zaneko S. Respiratory symptom and cigarette smoking in 3197 pulmonologist based asthmatic patients with a highly prevalent use of inhaled corticosteroid. *J Asthma*. 2003 May; 40 (3): 243 – 50.
- 11-** Precht DH, Keiding L, Madsen M. Smoking pattern among adolescents with Asthma attending upper secondary schools: a community – based study. *Pediatrics*. 2003 May; 111(5pt 1): e 562-8.
- 12-** Kimberely D, Clarck. Pattern of lung disease in a “Normal” smoking population. *Chest* 2001 Sep; 120 (3): 743-747.
- 13-** Desai SR, Ryan SM, Colby TV. Smoking – related interstitial lung diseases: histopathological and imaging perspectives. *Clin Radiol*. 2003 Apr; 58(4) : 259 – 68.
- 14-** Mavrya V, Vijayan VK, Shah A. Smoking and tuberculosis: an association over looked. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002 Nov; 6(11): 942 – 51.
- 15-** Dong B, Ge N, Zhou Y. Smoking and Alcohol consumption as risk factors of pulmonary tuberculosis in Chengdu: a matched case- control study. *Hva Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2001 Mar; 32(11): 104 – 6.
- 16-** Maziak W, Mzayek F, Al – Moushareff M. Smoking behaviour among school teachers in the north of syrian Arab Republic. *Eastern Mediter Health J*. 2000; 6: 352 –58.
- 17-** Igc R. Doctor and smoking. *Med Pregl*. 2000 Mar; 53(3-4): 117 – 27.
- 18-** Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. Genova, World Health Organization, 2003 (document WHO / CDs / TB / 2003.313).
- 19-** Guildline for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva, World Health Organization. 1998. pp: 76-77.
- 20-** .int/archives/tohalert/4-96/e/ta 3. Htm. Tobacco use: a public heathth disaster.
- 21-** Factsheet. World Health Organization. Regional office for the uestern pacific. 28 May 2002; WP/NP/17.
- 22-** Tomito K, Caramori G, Lim S. Increased P21 (CIP 1/WAF 1) and B cell lymphoma leukemia – XL expression and reduced apoptosis in alveolar macrophages from smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Sep 1; 166 (5): 724 –31.
- 23-** Zappacosta B, Persichilli S, Giardina B. Effect of aqueous extract of cigarette smoke on peripheral blood polymorphonuclear leukocytes chemiluminescence. *Luminescence*. 2000 May- Jun; 15(3): 165-8.
- 24-** Therriault MJ, Proulx LI, Castonguay A. Immunomodulatory effect of the tobacco-specific carcinogen, NNK, on alveolar macrophages. *Clin Exp Immunol*. 2003 May; 132(2): 232 – 8.
- 25-** Zeidel A, Beilin B, Ya deni I. Immune response in asymptomatic smoders. *Acta Anaesthe siol Scand*. 2002 Sep; 46(8): 959-64.
- 26-** Karla R, Singh SP, Savage SM. Effect of cigarette smoke on immune response: chronic exposure to cigarette smoke impairs antigen-mediated signaling in T cells and depletes IP3-sensetive Ca(2+) stores. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Apr; 293(1): 166-71.
- 27-** Ruszuak C, Sapsford RJ, Devallia JL. Cigarette smoke decreases the expression of secretory component in human bronchial

- epithelial cells, in vitro. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2001; 48(1): 81-94.
- 28-** Goud SN, Kaplan AM. Inhibition of natural killer cell activity in mice treated with tobacco specific carcinogen NNK. *J Toxicol Environ Health A.* 1999 Jan 22; 56(2): 131-44.
- 29-** Law KF, Jugirdar J, Weiden MD. Tuberculosis in HIV-positive patients: Cellular response and immune activation in Lung. *Am J Respir Crit Med.* 1996; 153: 1377 – 1384.
- 30-** Shprykov AS, Zhdanov VZ, Lazovskaia AL. Tobacco smoke condensate- induced structural changes in *Mycobacteria tuberculosis*. *Probl Tuberk.* 2002; (2): 39-41.
- 31-** Zaridze DG, Karpov RS, Kiseleva SM. Smoking: the main cause of mortality rate among Russian population. *Vestn Ross Akad Med Nauk:* 2002; 40-5.
- 32-** Alcaide J, Altet MN, Plans P. Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: a case-control study. *Tuber Lung Dis.* 1996 Apr; 77(2): 112-6.
- 33-** Kaloppan C, Gopi PG. Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis *Thorax.* 2002 Nov; 57(11) 964-6.
- 34-** Yu GP , Hsieh CC, Peng J. Risk factors associated with the prevalence of pulmonary tuberculosis among sanitary workers in Shanghai. *Tubercle.* 1988; 69: 105-12.
- 35-** Adelstein AM, Rimmingston J. Smoking and pulmonary tuberculosis: an analysis based on a study of volunteers for mass miniature radiography. *Tubercle.* 1967; 48: 219-26.
- 36-** Garin B, Galziou P, Kassa-kelembho E. High mortality rates among patients with tuberculosis Bangui, Central African Republic. *Lancet* 1997, 1: 248 - 350.

Smoking as a risk factor in pulmonary tuberculosis mortality.

Seied Mehdi Mirsaeidi¹, Anahita Hirmanpour¹, Saeid Zarei², Mohammad Afshar Ardalan², Seied Davood Mansouri¹, Mehdi Kazempour¹, Mohammad Reza Masjedi¹

1- Masih Daneshvari Hospital, Research Center of TB and Pulmonary Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences
2- Army University of Medical Sciences

Abstract:

Background: Tuberculosis is a considerable life threat to global health in developing countries. Smoking, as a social habit, is also an important risk factor for TB and its development. The aim of this study is to find the role of smoking in pulmonary tuberculosis mortality.

Materials and Methods: The patients with documented history of tuberculosis in Dr. Masih Daneshvari Hospital were enrolled into this study. Case group included all deceased patients due to pulmonary tuberculosis and Control group was chosen randomly from alive TB patients (same in number). The necessary information was gathered and the data were analyzed using Chi-square and Fisher's Exact. Odd's Ratio was also calculated using Mantel- Haenszel Method.

Results: During two years, 53 cases of died TB patients were enrolled into this study. Mean age in Case group was 53 ± 18 years and in 57 patients in Control group, mean was 50 20 years. In case group, 26(49%) and in control group, 22(39%) were male. Among Case group 47% has positive smoking habit while 17% in Control group. According to the statistical study, it wasn't any significant difference regarding age and sex between two groups. There was greater percent of smoking habit in case group ($P = 0.001$). Odd's ratio of smoking habit in case-control was 4.19 (CI 95%: 1.75, 10.01).

Conclusion: This study appears that smoking is an important risk factor on mortality due to pulmonary tuberculosis. According to the results, mortality risk in smoker with pulmonary TB is more than 4 time in non-smokers.

Although it needs cohort studies Considering other mortality risk factors.

Keywords: Mortality, Smoking, Tuberculosis.