



۱۸۹۷۴.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین

دانشکده پزشکی شهید بابایی

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکترای عمومی

موضوع:

بررسی علائم تنفسی و اختلالات اسپرومتری

در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

استاد راهنما:

دکتر مهناز عباسی

استاد مشاور:

دکتر محمد علی زحل

مشاور آماری:

دکتر زهره یزدی

نگارش: علی راثی قائمی

سال تحصیلی: ۱۳۸۹-۹۰

شماره پایان نامه: ۸۵۹



IRANDOC

وزارت علوم، تحقیقات و فناوری

پروژه‌های علوم و فناوری اطلاعات ایران

مرکز اطلاعات و مدارک علمی ایران

۱۵۹۶۴۰

۱۳۹۰ / ۳ / ۲۶

باشکر از استاد کرامی

سرکار خانم دکتر مهناز عباسی

که در تمامی مراحل انجام این پایان نامه، همسای و همراهم بودند.

و با سپاس از تلاش های بی دریغ اساتید ارجمند

جناب آقای دکتر محمد علی زحل

و

سرکار خانم دکتر زهره یزدی

تقدیم به:

پدر و مادر عزیزم

که هرچه دارم و هرچه هستم، حاصل عشق و حمایت آنهاست.

تقدیم به خواهرانم:

پریسا و ثریا

امید که در تمامی عرصه‌های زندگی موفق و پیروز باشند.

خلاصه

مقدمه: درگیری ریوی در بیماران آرتریت روماتوئید شیوع زیادی دارد. هدف از این مطالعه تعیین شیوع درگیری ریوی در بیماران آرتریت روماتوئید (RA) به وسیله شرح حال و آزمون عملکرد ریه (PFT) و مقایسه آن با گروه کنترل بود.

مواد و روش ها: این مطالعه مورد-شاهدی، بر روی بیماران آرتریت روماتوئید مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی قزوین در نیم سال اول ۱۳۸۹ انجام شد. ۹۹ بیمار RA تحت ارزیابی کلینیکی (داروهای مصرفی، شدت بیماری، مارکهای بیماری RA) و PFT (اسپرومتری) قرار گرفتند. ۶۵ فرد سالم نیز که از نظر سن و جنس با گروه بیماران match بودند، به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند.

یافته ها: PFT در ۹۹ نفر از بیماران و همچنین گروه کنترل انجام شد. میانگین سنی بیماران $46/03 \pm 10/56$ سال بود و میانگین طول مدت بیماری $4/8 \pm 5/4$ سال بود. میانگین DAS28 در گروه بیماران $2/5 \pm 1/18$ سال بود. شایع ترین یافته بر اساس شرح حال دیس پنه بود (۶/۱٪). تعداد PFT مختل در گروه بیماران (۶/۱٪)، بیشتر از گروه کنترل (۱/۵٪) بود که از نظر آماری معنی دار بود. مقادیر میانگین FEF25-75, FEF75, FEF50, FEF25 در گروه بیماران کمتر از گروه کنترل بود ($P < 0.05$) که این نشان دهنده درگیری راههای هوایی کوچک (Small airway involvement) در افراد مبتلا به RA می باشد. در این مطالعه هیچ رابطه معنی داری بین اختلالات PFT و اندکس های موجود در اسپرومتری با جنس و سن بیماران، طول مدت بیماری، سن بیماران،

شدت بیماری بر حسب DAS28، تستهای پاراکلینیکی (Anticcp, ANA, CRP, ESR) و نوع داروهای مصرفی در بیماران مبتلا به RA وجود نداشت.

نتیجه گیری نهایی: جهت تشخیص زود هنگام درگیری ریوی و در نتیجه کنترل هر چه زودتر این درگیری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید توصیه می شود که در این بیماران PFT سریال و معاینات بالینی انجام گیرد. یکی از شایع ترین درگیری های ریوی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، درگیری راههای هوایی کوچک بود.

واژه های کلیدی: آرتریت روماتوئید، اسپرومتری، PFT، Small airway involvement، DAS28

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: مقدمه و بیان مسئله

مقدمه و بیان مسئله ۹

تاریخچه ۱۱

هدف اصلی ۱۲

اهداف فرعی ۱۲

اهداف کاربردی ۱۳

فرضیه‌ها ۱۳

فصل دوم: بررسی متون و مروری بر مقالات

بررسی متون ۱۵

مروری بر مقالات ۳۱

فصل سوم: مواد و روش کار

روش مطالعه ۴۵

حجم نمونه ۴۵

روش کار ۴۶

ملاحظات اخلاقی ۴۸

فصل چهارم: یافته‌ها و نتایج

یافته‌ها ۵۰

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

بحث و نتیجه گیری ۷۰

پیشنهادات ۷۴

منابع ۷۵

ضمائم

چکیده لاتین

فهرست جداول و نمودارها

عنوان	صفحه
جدول ۱- توزیع فراوانی مدت ابتلا به RA در گروه بیماران	۵۶
جدول ۲- توزیع فراوانی مصرف دارو و مدت زمان آن در گروه بیماران	۵۷
جدول ۳- توزیع فراوانی سن ابتلا به بیماری RA	۵۸
جدول ۴- متوسط سن بیماران، مدت زمان بیماری و سن ابتلا و ESR و DAS ₂₈	۵۹
جدول ۵- نتایج حاصل از آزمایشات Anti CCP, ANA, RF و CRP	۶۰
جدول ۶- توزیع فراوانی بیماران از جهت Functional class	۶۱
جدول ۷- توزیع فراوانی بیماران در محدوده‌های تعیین شده DAS ₂₈	۶۲
جدول ۸- میانگین پارامترهای موجود در اسپرومتری در گروه کنترل و بیماران	۶۳
نمودار ۱- توزیع فراوانی سن ابتلا به بیماری RA	۶۴
نمودار ۲- مقایسه میانگین FEF ₂₅ در دو گروه مورد بررسی	۶۵
نمودار ۳- مقایسه میانگین FEF ₅₀ در دو گروه مورد بررسی	۶۶
نمودار ۴- مقایسه میانگین FEF ₇₅ در دو گروه مورد بررسی	۶۷
نمودار ۵- مقایسه میانگین FEF ₂₅₋₇₅ در دو گروه مورد بررسی	۶۸

فصل اول:

مقدمه و بیان مسئله

مقدمه

درگیری ریوی نقش قابل توجهی در مورتالیته و موربیدیته بیماران آرتریت روماتوئیدی دارد، و بعد از عفونت‌ها دومین علت مرگ در بیماران آرتریت روماتوئید می‌باشد. با وجود اینکه در سال‌های اخیر در درمان آرتریت روماتوئید پیشرفت‌های زیادی حاصل شده که باعث بهبودی کیفیت زندگی و دوره فعال بیماری شده است ولی بیماران آرتریت روماتوئید که همزمان مشکلات ریوی دارند از فوائد این پیشرفت‌ها سود زیادی نبرده‌اند. از این جهت ما بر آن شدیم که با انجام اسپرومتری در بیماران آرتریت روماتوئید که روشی مقرون به صرفه است در تشخیص زود هنگام درگیری ریوی و در نتیجه کنترل هر چه زودتر این درگیری بتوانیم به این بیماران کمک کنیم.

تاریخچه و اولین‌ها

کلمه Rheuma اولین بار در کتاب Corpus بقراط، در فصل مواضع بدن انسان آورده شده است. معمولاً اولین توصیف آرتریت روماتوئید را به AJ- Lander Beavais (۱۷۷۲ تا ۱۸۴۰) نسبت می‌دهند. او در ترمسال ۱۸۰۰ خود در پاریس ۹ زن را که به نظر وی مبتلا به نوعی نفرس بوده‌اند شرح داده و به همین جهت بیماری را goutasthenique primitive نام گذاری نمود. (Kakani ۱۹۹۰)

در سال ۱۸۵۸ AB Garrod اصطلاح آرتریت روماتوئید را بکار برد. او در سال ۱۸۹۲ چنین نوشت: (بررسی ابتلا مفاصل در ۳۰ سال پیش مرا به این نتیجه رسانده که اکثریت مواردی که در آن موقع «نقرس روماتیک» نامیده می‌شدند ارتباطی به نفرس واقعی و روماتیسم واقعی نداشتند بلکه این بیماری پاتولوژی خاص خود را داشتند و چنانچه این موضوع صحیح باشد اصطلاح نفرس روماتیک یک اشتباه مضاعف است..... من نام «آرتریت روماتوئید» را پیشنهاد می‌کنم، نامی که هیچ نوعی اشتباه ندارد و مبین آن است که بیماری عبارت از یک ناراحتی مفصلی است که بعضی از تظاهرات خارجی روماتیسم را نیز دارد..... (Arent ۱۹۸۷).

اولین بار علائم رادیوگرافی مفاصل مبتلا به آرتریت توسط GA Bannatyne انتشار یافت (۱۸۹۶- لندن) و بالاخره frank billings (۱۸۵۴-۱۹۳۲)، که می‌گفت آرتریت روماتوئید در اثر واکنش نسبت به عوامل عفونی مزمن مختلف بوجود می‌آید (۱۹۱۲- شیکاگو) و منجر به کشف فاکتور روماتوئید شد (Arent ۱۹۸۷).

اهداف و فرضیات

الف- هدف اصلی طرح

بررسی علائم تنفسی و اختلالات اسپرومتری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئیدی

ب- اهداف فرعی

۱- بررسی میزان شیوع علائم تنفسی (سرفه، خلط، نفس، خس خس سینه) در بیماران مبتلا به RA

۲- بررسی میزان شیوع الگوی انسدادی در PFT بیماران مبتلا به RA

۳- بررسی میزان شیوع الگوی restrictive در PFT بیماران مبتلا به RA

۴- تعیین ارتباط مدت شروع بیماری با اختلالات PFT

۵- تعیین ارتباط شدت RA با اختلالات PFT

۶- بررسی ارتباط وجود علائم تنفسی با وجود اختلالات PFT در بیمار مبتلا به RA

۷- بررسی ارتباط بین مدت شروع بیماری با وجود علائم تنفسی در بیماران مبتلا به RA

۸- بررسی ارتباط بین شدت بیماری با وجود علائم تنفسی در بیماران مبتلا به RA

ج- اهداف کاربردی

تعیین میزان علائم تنفسی و اختلالات اسپرومتری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئیدی

د- فرضیه‌ها یا سؤال‌های پژوهش:

- ۱- شیوع علائم تنفسی در بیماران مبتلا به RA چقدر است؟
- ۲- شیوع الگوی انسدادی در PFT بیماران مبتلا به RA چقدر است؟
- ۳- شیوع الگوی restrictive در PFT بیماران مبتلا به RA چقدر است؟
- ۴- بین مدت شروع بیماری با اختلالات PFT ارتباط وجود دارد؟
- ۵- بین شدت RA با اختلالات PFT ارتباط وجود دارد؟
- ۶- بین وجود علائم تنفسی با وجود اختلالات PFT ارتباط وجود دارد؟
- ۷- بین مدت شروع بیماری با علائم تنفسی در بیماران مبتلا به RA ارتباط وجود دارد؟
- ۸- بین شدت بیماری با وجود علائم تنفسی در بیماران مبتلا به RA ارتباط وجود دارد؟

فصل دوم:

بررسی متون و مروری بر مقالات

بررسی متون

آرتریت روماتوئید:

آرتریت روماتوئید یک بیماری التهابی مزمن سیستمیک با علت ناشناخته است. هرچند طیف وسیعی از تظاهرات سیستمیک وجود دارد، وجه مشخصه بیماری سینویت التهابی مداوم است که به صورت متقارن، مفاصل محیطی را مبتلا می‌سازد. (۱)

التهاب سینویال و ایجاد تخریب غضروفی، تخریب لیگامان، تاندون، کپسول مفصلی و آروزیون‌های استخوانی و متعاقباً دفورمینه مفصلی مشخص‌ترین علامت این بیماری است. علی‌رغم توان تخریبی بالقوه آرتریت روماتوئید سیر آن می‌تواند گوناگون باشد. (۲)

شیوع سالیانه آرتریت روماتوئید در حدود ۳۰ نفر در ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده است. شیوع بیماری در حدود ۱٪ در نژاد قفقازی می‌باشد که البته بین ۱/۰ درصد در آفریقایی‌ها تا ۵ درصد در هندی‌ها متغیر است. (۳)

زنان ۲ تا ۳ برابر بیشتر از مردان مبتلا می‌شوند. آرتریت روماتوئید ممکن است در تمامی سنین ظاهر شود ولی شایع‌ترین سن ابتلا بین ۳۰ تا ۵۵ سالگی می‌باشد.

شیوع آرتریت روماتوئید در زنان بالای ۶۵ سال ۵ درصد می‌باشد. (۴)

علت بیماری ناشناخته است. البته پیشتهاد شده که ممکن است تظاهراتی از پاسخ به یک عامل عفونی در میزبانی که از نظر ژنتیکی استعداد آنرا دارد، باشد. در ایجاد بیماری عوامل متعدد ژنتیکی و محیطی نقش دارند. مطالعات فامیلی انجام شده نشان دهنده پیش‌زمینه‌ی ژنتیکی در ایجاد بیماری

می‌باشد. برای مثال آرتریت روماتوئید شدید تقریباً ۴ بار بیشتر از مورد انتظار در بستگان درجه یک افراد مبتلا به بیماری سروپوزیو مشاهده می‌شود.

علاوه بر این ۳۰ درصد از دو قلوهای یک تخمکی به طور همزمان دچار آرتریت روماتوئید می‌شود، حال آنکه این حالت در دو قلوهای دو تخمکی ۵ درصد است. (۵)

بین ظهور $HLADR_4$ و افزایش ریسک آرتریت روماتوئید رابطه مشخصی وجود دارد. البته طبق مطالعات انجام شده فقط برخی از زیرگروه‌های $HLA-DR_4$ با پیدایش آرتریت روماتوئید ارتباط دارند، از جمله DW_4 و DW_{14} و DW_{15} . اما ارتباطی بین $HLA-DW_{13}$ و $HLA-DW_{10}$ گزارش نشده است. (۶)

اتوآنتی بادی از جنس IgM نقش مهمی در پاتوژنز این بیماری دارد. تهاجم سلول‌های التهابی احتمالاً به علت رسوب آنتی بادی‌هایی از جنس IgM شروع شده و در نتیجه باعث ایجاد جراحت و التهاب می‌شود که ناشی از لکوسیت‌ها و مجموعه‌ای از سیتوکین‌ها می‌باشد. این روند یک چرخه معیوب را تشکیل می‌دهد که در ادامه تنوع سلول‌های التهابی افزایش می‌یابد و سلول‌های لنفوسیت T، پلازما و هیستوسیت‌ها با لنفوسیت‌های پلی مرفونوکلوثر در آن شاخص می‌شود. التهاب می‌تواند باعث درجات مختلفی از فیروزه، تخریب بافتی و تشکیل پانوس (Pannus) شود. (۷)

تظاهر بالینی آرتریت روماتوئید بسیار فراوان است، و بطور کلاسیک معمولاً با درد و سفتی و تورم بسیاری از مفاصل شروع می‌شود. (۲)

که بطور تپیک مفاصل metacarpophalangeal و phalangeal proximal inter انگشتان دست، مفصل inter phalangeal انگشت شست، مچ دست و مفاصل metacarpophalangeal پنجه پا محل‌هایی هستند که به طور زودرس در این بیماری دچار آرتریت می‌شوند. بقیه مفاصل اندام تحتانی و فوقانی از قبیل شانه، آرنج، مچ پا و زانو نیز ممکن است تحت تأثیر قرار بگیرند. (۸-۹)

خشکی صبحگاهی علامت شایع بیماری در زمان فعال بودن آن است که اینگونه تعریف می‌شود: آهستگی و سختی در حرکت دادن مفاصل زمان بیدار شدن و بلند شدن از تخت هنگام صبح یا بعد از ماندن در یک حالت به مدت طولانی، که هر دو طرف بدن را درگیر می‌کند و با حرکت دادن مفاصل کم‌کم بهتر می‌شود. بیشتر از $\frac{1}{3}$ بیماران در زمان حمله بیماری، پلی آرتریت را همراه با میالژیا، خستگی، تب پائین، کاهش وزن و افسردگی دارند. (۱۰)

معیارهای تجدید نظر شده انجمن روماتیسم آمریکا برای طبقه‌بندی آرتریت روماتوئید:

۱- خطوط راهنمای طبقه‌بندی

الف) چهار تا از هفت معیار نیاز هستند تا بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید در نظر گرفته شود.
ب) بیماران با دو یا تعداد بیشتری تشخیص بالینی وارد طبقه‌بندی می‌شوند.

۲- معیارها

الف) خشکی صبحگاهی: خشکی در مفاصل و اطراف آنها که بهبود کامل آن ۱ ساعت طول می‌کشد.

ب) آرتریت در سه یا تعداد بیشتری ناحیه مفصلی: دست کم سه ناحیه مفصلی که بطور همزمان توسط یک پزشک مشاهده شده باشند. دارای تورم بافت نرم یا افیوژن مفصلی نه فقط رشد بیش از حد استخوانی هستند.

۱۴ ناحیه مفصلی که احتمال درگیری آنها وجود دارد عبارتند از: مفصل بین بندی پروگزیمال انگشتان راست یا چپ، متاکارپوفالانژیال، مچ دست، آرنج، مچ پا و متاتارسوفالانژیال.

ج- آرتریت مفاصل دست (از مچ به پایین): آرتریت مچ دست، مفصل متاکارپوفالانژیال یا مفاصل بین بندی پروگزیمال.

د- آرتریت متقارن: درگیری هم زمان یک ناحیه مفصلی در هر دو سمت بدن.

درگیری دو طرفه مفاصل بین بندی پروگزیمال انگشتان دست، متاکارپوفالانژیال و متاتارسوفالانژیال بدون تقارن مطلق قابل قبول است.

ه) ندول‌های روماتوئید: ندول‌های زیرپوستی روی برآمدگی‌های استخوانی، سطوح اکستانسور یا مناطق جنب مفصلی که توسط یک پزشک مشاهده شده باشند.

و) فاکتور روماتوئید سرم: تشخیص میزان ناهنجار فاکتور روماتوئید سرم توسط هر روشی که نتیجه آن در کمتر از ۵٪ آزمودنی‌های شاهد طبیعی، مثبت بوده است.

ز) تغییرات رادیوگرافیک: تغییرات تپیک آرتریت روماتوئید در عکس‌های خلفی-قدامی دست و مچ دست که باید شامل ساییدگی‌ها یا دکلسیفیکاسیون آشکار و غیر مبهم استخوان متمرکز در مفاصل مبتلا باشند یا در نزدیکی آنها از بیشترین وضوح برخوردار باشند.

* معیارهای الف و د باید دست کم ۶ هفته وجود داشته باشند. معیارهای ب و ه باید توسط یک پزشک مشاهده شده باشند.

در آرتریت روماتوئید بسیاری از ارگان‌ها نیز درگیر می‌شود بخصوص در بیمارانی با درگیری شدید مفاصل. (۱۱)

تظاهرات غیرآرتریتی آرتریت روماتوئید شامل، ندول ساب کوتانئوس، واسکولیت، پریکاردیت، منونوریت مولتیپلکس و اپی اسکلریت، ناهنجاری‌های ریوی و پلورال می‌باشد.

ناهنجاری‌های ریوی و پلورال در بیماران آرتریت روماتوئید رایج است اما ممکن است علائم واضحی نداشته باشد. (۱۲)

تشخیص‌های افتراقی مشکلات ریوی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید وسیع است ولی تشخیص افتراقی‌های عمده عبارتند از:

۱- بیماری‌های ریوی وابسته به آرتریت روماتوئید.

Interstitial	Interstitial pneumonitis/ fibrosis (RA-ILD) Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia Rheumatoid nodules Rheumatoid pneumoconiosis (caplan s syndrome) Apical fibrobullous disease
Airway	Cricoidy tenoid arthritis/ central airway obstruction obliterative bronchiolitis Bronchiectasis Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia chronic small airway obstruction
Pleural	Pleuritis, pleural effusion, pleural thickening, chyloform effusion
Chest wall	Thoracic cage immobility
Pulmonary vascular	Pulmonary hypertension vasculitis
Other	Infection Drug- related Lung cancer