

Evaluating Installation of Local Steroids in Lung Volumes and Airway Resistance in Bronchiectasis Due to Mustard

Reza Gharemohammadlou*, Ali Emad

Department of Pulmonary Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Received: 22 Jan, 2013 Accepted: 18 Mar, 2013

Abstract

Background and objectives: Bronchiectasis is a late complication of mustard gas exposure with disturbing symptoms in its victims. There are some reports of successful treatment with prolonged effect of the symptoms by local steroid installation. In this study we evaluated the efficacy of local steroid installation in a group of mustard gas victims during the IRaql war.

Material and method: This was an interventional pre – post treatment exposure study. We evaluated the effects of local steroids in 10 bronchiectasis patients by installation of steroid via bronchoscope. We measured lung volumes and airway resistance before procedure and again two weeks and three months after treatment implementation. Then we compared the results of three consecutive measurements. Friedman analysis was used for statistical analysis.

Results: There was no important improvement in airway resistance; lung volumes and airflows after procedure, although treatment of bronchiectasis with local installation of steroids had no important complications. Of spirometric indices, only SReff was followed the substantial and significant increase

Conclusion: Local steroids are not effective treatment for mustard gas induce bronchiectasis.

Key words: Bronchiectasis, Mustard, Local steroids

*Corresponding author:

E-mail: r_gmlo@yahoo.com

مقاله پژوهشی

تاثیر استروئید لوکال در برونشکتازی ناشی از گاز مستارد در بهبود حجمهای ریوی و مقاومت راههای هوایی

رضا قره محمد لو: گروه داخلی ریه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران، نویسنده رابط:

E-mail: r_gmlo@yahoo.com

علی عماد: گروه داخلی ریه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

دریافت: ۹۱/۱۱/۳ پذیرش: ۹۱/۱۲/۲۸

چکیده

زمینه و اهداف: برونشکتازی به عنوان یک عارضه تاخیری از مواجهه با گاز خردل مطرح می‌باشد که با علائم آزاردهنده متعدد همراه است. این درحالی است که مطالعات درمان موفقیت آمیز و طولانی اثر علائم با استفاده از استروئید موضعی گزارش شده است. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی اثر استروئید موضعی بر روی بیماران قربانی استنشاق گاز خردل که دچار برونشکتازی شده بودند، انجام شد.

مواد و روش‌ها: مطالعه از نوع مداخله‌ای قبل و بعد بود که بر روی ۱۰ بیمار دارای برونشکتازی انجام شد، مداخله اجرا شده شامل تزریق استروئید از طریق برونکوسکوپ بود. جهت بررسی اثر مداخله، حجم‌های ریوی و مقاومت راههای هوایی با استفاده از شاخص‌های استاندارد اسپرومتری اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری در سه مقطع زمانی قبل از مداخله، ۲ هفته بعد از مداخله و ۳ ماه بعد از مداخله انجام شد. جهت تحلیل از آزمون ناپارامتریک فریدمن در spss19 استفاده شد.

یافته‌ها: در مطالعه حاضر استفاده از استروئید موضعی تاثیر قابل توجهی بر افزایش حجم ریه و مقاومت راه‌های هوایی نداشت، هر چند استفاده از آن عوارض مهمی نیز در پی نداشت. از بین شاخص‌های اسپرومتری فقط SReff افزایش قابل توجه و معنی داری را به دنبال داشت.

نتیجه‌گیری: استفاده از استروئید موضعی در درمان برونشکتازی ناشی از گاز خردل پیشنهاد نمی‌شود.

کلید واژه‌ها: برونشکتازی، گاز خردل، استروئید موضعی

مقدمه

تنفسی حتی پس از بهبود آسیب اولیه همچنان ادامه دارد در یک مطالعه تجربی انجام شده در ۲۰۰۰ سرباز ایرانی که با گاز خردل در طول جنگ ایران و عراق آسیب دیده بودند، مشکلات تنفسی در طی ۲ سال پس از مواجهه همچنان تداوم داشت. شایع‌ترین مشکلات عبارت بودند از: برونشیت مزمن در ۵۸٪ موارد (شایع‌ترین)، آسم در ۱۰٪، فیبروز ریوی در ۱۲٪ و برونشکتازی در ۸-۱۷٪. علاوه بر این، التهاب غشاء مخاطی بینی و حلق، التهاب برونش‌ها و تراشه، التهاب حنجره، ذات‌الریه مکرر و شدید و تنگی پیشرونده تراشه نیز جزو شکایات جانبازان شیمیایی بود (۸-۱۱).

هر چند اطلاعات بسیار محدودی از پاتوژنز عوارض تنفسی گاز خردل وجود دارد اما احتمالاً مواجهه با آن به ایجاد زخم در حنجره و نای و ایجاد انقباض در محل منجر می‌شود. این آسیب به نوبه خود، فعالیت‌های طبیعی مزگانی را متوقف کرده و نهایتاً ناهنجاری‌های آناتومیک فرد مصدوم را مستعد برونشکتازی در لوب‌های درگیر خواهد نمود (۱۶-۱۲).

سلاح‌های شیمیایی به علت ویژگی‌هایی مثل سهولت در کاربرد و کشتارهای دسته جمعی، در اغلب کشورها نقش مهمی در پروژه‌های نظامی و برنامه‌های تولیدی بازی می‌کنند. به رغم این واقعیت که خردل مهم‌ترین سلاح‌های شیمیایی در طول ۷۵ سال گذشته می‌باشد، مکانیسم اثر آن به خوبی شناسایی نشده است لذا هیچ درمان خاصی برای عوارض آن وجود ندارد (۶-۱). دو مکانیسم احتمالی برای عمل گازخردل، الکیله شدن DNA و واکنش با گلوپروتئین است (۷). واکنش‌های التهابی وابسته به دوز در راه‌های هوایی فوقانی و تحتانی، چند ساعت پس از مواجهه روی می‌دهد و در روزهای بعدی پیشرفت می‌کند. درد و سوزش، خونریزی از بینی، درد سینوس، التهاب حنجره، سرفه، خس خس سینه و تنگی نفس ممکن است رخ دهد. علاوه بر این نکروزه شدن اپی‌تلیوم تنفسی می‌تواند به تشکیل غشاء کاذب و تنگ شدن راه‌های هوایی منجر گردد، بنابراین استنشاق بخارگاز خردل باعث آسیب به غشاء مخاط حنجره و نای می‌گردد و اختلال

SReff (Specific Resistance Effective Airway), FEV1 (Forced Expiratory volume After 1 S), FVC (Forced Vital Capacity), ITGV (Intra Thoracic Gas Volume), FEV1/FVC, PEF (Peak Expiratory Flow) و TLC (Total lung capacity)

بودند. جهت تحلیل به علت عدم شرایط نرمالیتی، از آزمون ناپارامتریک فریدمن در spss19 استفاده شد.

یافته‌ها

یکی از شاخص‌های عملکرد ریه تعیین و مقایسه شاخص Specific Effective Airway Resistance (SReff) در بیماران در زمان قبل از مداخله، دو هفته پس از مداخله و ۳ ماه پس از مداخله بود. میانگین شاخص SReff در بیماران قبل و بعد از مداخله بدین ترتیب بود: قبل از مداخله: $1/38$ ، $SD=1/14$ ؛ ۲ هفته بعد از مداخله $1/7$ ، $SD=1/5$ ، ۳ ماه بعد از مداخله: $1/9$ ، $SD=1/7$ بود (نمودار ۱). در تحلیل آماری فریدمن تفاوت آماری معنی‌داری در سه مقطع زمانی مشاهده شد به نحوی که مداخله روند بهبود دهنده و پیشرفت در بهبودی بیمار را بر اساس شاخص SReff بیماران نشان داد (P -value= $0/045$ ، $\chi^2=6/2$) شاخص دوم تعیین عملکرد ریه بر اساس Intra Thoracic Gas Volume (ITGV) بود. میانگین شاخص ITGV در بیماران قبل و بعد از مداخله بدین ترتیب بود: قبل از مداخله: $3/5$ ، $SD=1/15$ ؛ ۲ هفته بعد از مداخله $3/8$ ، $SD=1/6$ ؛ ۳ ماه بعد از مداخله $3/7$ ، $SD=1/3$ (نمودار ۱). به دنبال بررسی نقش مداخله درمانی حاضر تفاوت آماری معنی‌داری در شاخص ITGV مشاهده نشد (P -value= $0/51$ ، $\chi^2=1/3$)

شاخص بعدی اندازه‌گیری شده Total Lung Capacity (TLC) بود، میانگین TLC قبل از مداخله: $5/5$ ، $SD=1/7$ ؛ ۲ هفته بعد از مداخله $5/9$ ، $SD=1/2$ ؛ ۳ ماه بعد از مداخله $5/7$ ، $SD=1/07$ (نمودار ۱). با مقایسه ظرفیت کل ریه در بیماران قبل و بعد از مداخله، تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (P -value= $0/45$ ، $\chi^2=1/6$) شاخص ۴ جهت بررسی عملکرد ریه استفاده از شاخص Forced Expiratory Volume After 1 S (FEV1) بود. میانگین FEV1 قبل از مداخله: $1/3$ ، $SD=1/04$ ؛ ۲ هفته بعد از مداخله $1/1$ ، $SD=0/97$ ؛ ۳ ماه بعد از مداخله $1/2$ ، $SD=0/88$ (نمودار ۲). با مقایسه این شاخص در بیماران قبل و بعد از مداخله تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (P -value= $0/74$ ، $\chi^2=0/6$). نسبت FEV1 به FVC (Forced Vital Capacity) یکی دیگر از شاخص‌های اندازه‌گیری شده در بررسی تأثیر مداخله درمانی مطالعه بود. با مقایسه وضعیت عملکرد ریه بیماران بر اساس این شاخص، تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (P -value= $0/47$ ، $\chi^2=0/79$) (نمودار ۲). آخرین شاخص مورد اندازه‌گیری Peak Expiratory Flow (PEF) بود. میانگین PEF قبل از مداخله: $2/2$ ، $SD=1/6$ ؛ ۲ هفته بعد از مداخله $2/0$ ، $SD=1/7$ ؛ ۳ ماه بعد از مداخله $2/7$ ، $SD=1/4$ (نمودار ۳). در این مورد نیز تفاوت آماری معنی‌داری بین PEF بیماران قبل از مداخله و بعد از مداخله مشاهده نشد (P -value= $0/8$ ، $\chi^2=0/67$).

هدف از مطالعه حاضر تلاش برای کاهش نیاز بیماران به کورتیکواستروئید سیستمیک یا استنشاقی و بهبود حجم ریه و مقاومت راه هوایی با استفاده از استروئیدهای موضعی جهت کنترل علائم و عملکرد بهتر به صورت طولانی‌اثر بود.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع مداخله‌ای قبل و بعد بود که در بین ۱۲ بیمار که در معرض گاز خردل قرار گرفته بوده و دارای پرونده پزشکی کامل در بنیاد جانبازان بودند انجام شد. روش نمونه‌گیری از نوع نمونه‌گیری در دسترس بود. این افراد همگی مرد بوده و از جانبازان حمله شیمیایی در منطقه فاو در سال ۱۹۸۵ بوده و دارای علائم ریوی از جمله تنگی نفس و سرفه بودند. قبل از مداخله درمانی، تمام بیماران مورد معاینه توسط پزشک قرار گرفتند و در صورت داشتن معیارهای زیر با رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند: ۱- عدم داشتن نشانه‌های تب و علائم تنفسی در طی یک هفته گذشته؛ ۲- عدم مصرف آنتی‌بیوتیک ۴۸ ساعت قبل از مداخله؛ ۳- عدم عادت به سیگار در حال حاضر یا گذشته؛ ۴- عدم داشتن اختلالات کلیوی یا متابولیکی و ۵- تایید اختلال برونشکتازی با استفاده از CT اسکن با وضوح بالا. لازم به ذکر است ورود به مطالعه کاملاً اختیاری بوده و به افراد داوطلب اطلاعات کامل در این زمینه داده می‌شد. جهت اجرای مداخله ابتدا حجم ریه بیمار و مقاومت راه هوایی با استفاده از دستگاه پلتیسوموگرافی (یاگر-آلمان) اندازه‌گیری شد. در مرحله بعد برونکوسکوپی انجام شده و سپس ترشحات شستشو داده شد (هر دو لوب پایین با 150 cc نرمال سالین (۷۵ سی‌سی در هر طرف شسته شد) بعد از wedging برونکوسکوپ هر سگمان با ۲۰-۱۵ سی‌سی نرمال سالین شسته شد. به‌طور تقریبی میزان برگشت مایع تزریق شده ۵۰٪ بود. در مرحله بعد، تریامسینولون استوناید 160 mg در ۱۸ میلی‌لیتر رقیق‌کننده حل و از طریق کانال برونکوسکوپ در هر لوب پایین تزریق شد. از آنجا که مقداری از داروها به بیرون از ریه نشت می‌کند به‌طور تقریبی نفوذ ۴-۲ میلی‌گرم دارو در بافت احتمال می‌رفت. شستشوی ترشحات جهت دفع سلول‌های التهابی انجام شد. لازم به ذکر است برای کاهش اثرات زیان‌بار برونکوسکوپی داکسی‌سیکلین 100 mg هر ۱۲ ساعت برای ۱۴ روز تجویز شد. مراحل ذکر شده هیچ عارضه عمده‌ای به دنبال نداشت، البته احتمال هیپوکسی گذرا و خفیف در تعدادی از بیماران وجود داشت که با اکسیژن مکمل رفع گردید. در طی دوره پیگیری وضعیت بیماران به‌طور کامل تحت کنترل بوده علائم بیماران مورد ارزیابی قرار می‌گرفت و در صورت نیاز از گشادکننده‌های برونش استفاده می‌شد.

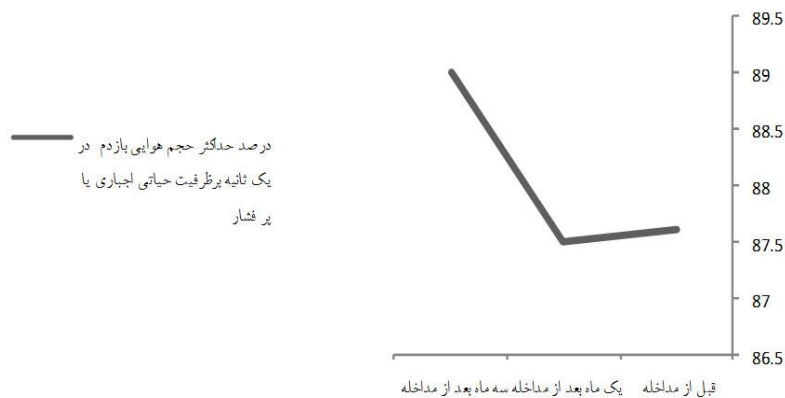
بعد از ۲ هفته و مجدداً ۳ ماه بعد از مداخله درمانی، حجم ریه و مقاومت راه هوایی اندازه‌گیری شد. لازم به ذکر است در اندازه‌گیری شاخص‌های کارکرد ریه‌ها، اصل یکسان بودن روش و دستگاه‌ها رعایت شد. در طی انجام این مطالعه ۲ بیمار پس از انجام مداخله به علت عدم رضایت جهت ادامه مطالعه از مطالعه حذف شدند. شاخص‌های اندازه‌گیری شده شامل:



نمودار ۱: توزیع میانگین ITGV (حجم گاز داخل قفسه سینه)، SReff (مقاومت راه هوایی اثربخش) و FEV1 (حداکثر حجم هوایی بازدم، یک ثانیه)



نمودار ۲: توزیع میانگین TLC (حجم کل ریه) و PEF (حداکثر جریان هوایی بازدمی) درصد قبل و بعد از مداخله در بیماران شیمیایی



نمودار ۳: درصد FEV1 به FVC (حداکثر حجم هوایی بازدم، یک ثانیه به ظرفیت حیاتی اجباری) قبل و بعد از مداخله در بیماران شیمیایی

بحث

توسط سطح موکوسیلیاری ریه منجر به گیر افتادن مخاط و عفونت می‌گردد. این عفونت به نوبه خود منتهی به وخامت عملکرد ریه می‌گردد (۱۷ و ۱۸).

برونشکتازی به تغییرات و اتساع برونش به علت تخریب دیواره آنها اطلاق می‌گردد، که در آن هیپرتروفی و هیپرپلازی غدد موکوسی و هیپرپلازی سلول‌های گابلت دیده می‌شود. صدمه به سلول‌های اپیتلیال و اختلال در مژه‌ها، آسیب به عملکرد انتقال

10. Sidell FR. The medical management of chemical casualty course in CONUS and Europe during desert storm. *J US Army Med Dept* 1992; **3**(3): 10-12.
11. US Army, US Navy, US Air force. Vesicants blister agents). Section 1-mustard and nitrogen mustard in: NATO Hand book on the medical aspects of NBC Defensive Operation: Washington DC, US Army, US navy and US Air force: 1973. A Med P-6.
12. Fox M, Scott D. The genetic toxicology of nitrogen and sulfur mustard. *Mutat Res* 1980; **75**: 131-168.
13. Sasser LB, Miller RA, Kalkwarf DR, Buschbom RL, Cushing JA. Toxicology studies on lewisite and sulfur mustard agent: Two-cooperation reproduction study of sulfur mustard (HD) in Rats. Richard Wash: Pacific North-West laboratory: 1989.
14. Somani SM, Babu SR. Toxic dynamics of sulfur mustard in: *Clin Pharm Therap* 1989; **9**: 19-35.
15. Miccadei S, Keyle ME, Gilfor D, Farber JL. Toxic consequences of the abrupt depletion of glutathione in cultured rat hepatocytes. *Arch Biochem Biopsy* 1988; **265**: 311-320.
16. Zhang B WUY. Toxic kinetics of sulfur mustard. *Chinese J Pharm Toxico* 1999; **1**: 188-194.
17. Prescott WA Jr, Johnson CE. Anti-inflammatory therapies for cystic fibrosis: past, present and future. *Pharmacotherapy* 2005; **25**(4): 555-573.
18. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides -an underappreciated benefit in the treatment of community acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrobial Chemotherapy* 2005; **55**(1): 10-21.
19. Tsang KW, Tan KC, Ho PL, Ooi GC, Khong PL, Leung R. Exhaled nitric oxide in bronchiectasis: the effects of inhaled corticosteroid therapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; **8**(11): 1301-1307.
20. Martinez FJ, Simon RH. Clinical implication of macrolide therapy in Chronis Sino pulmonary disease. *Curr pharm Des* 2004; **10**(25): 3095-3110.
21. Watt AP, Brown V, Courtney J, Kelly M, Garske L. Neutrophil apoptosis, pro inflammatory mediators and cell counts in bronchiectasis. *Thorax* 2004; **59**(3): 231-236.
22. Rubin BK, Henke MO. Immuno modulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease. *Chest* 2004; **125** Suppl 1: 70-78.
23. Greenstone M. Changing paradigms in the diagnosis and management of bronchiectasis. *Am J Respir Med* 2002; **1**(5): 339-347.
24. Morrissey BM, Evans SJ. Severe bronchiectasis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; **25**(3): 233-247.
25. Gaga M, Bentley AM, Humbert M, Barkans J. Increases in CD4+ T lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis. *Thorax* 1998; **53**(8): 685-691.
26. Carry KW, Alwin A, Danziger LH, Rubinstein I. Tissue reparative effects of macrolidse antibiotics in chronic inflammatory Sino pulmonary disease. *Chest* 2003; **123**(1): 261-265.
27. Lesserson T, Holt K, Greenstone M. Oral steroids for bronchiectasis (stable and acute exacerbations). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; **4**: 2162.
28. Tsang KW, Lam WK, Sun J, Ooi GC. Regression of bilateral bronchiectasis with inhaled steroid therapy. *Respirology* 2002; **7**(1): 77-81.
29. Biernacki WA, Kharitanav SA, Barnes PJ. Exhaled carbon mono oxide in patients with lower respiratory tract infection. *Respir Med* 2001; **95**(12): 1003-1005.
30. Jaffe A, Buth A. Anti-inflammatory effects OF macrolides in lung disease. *Pediatric Pulmonology* 2001; **31**(6): 464-473.