

بررسی شیوع اختلالات الکترولیتی در بیماران مبتلا به آسم مزمن

چکیده

بیماری آسم یکی از شایع‌ترین بیماری‌ها و از علل مهم ناتوانی و صرف هزینه‌های بالای اقتصادی است. با پیشرفت روش‌های تحقیق و درمان، در حال حاضر اختلالات الکترولیتی موجود در این بیماران مورد توجه قرار گرفته است زیرا از علل مهم تشدید خود بیماری، ایجاد عوارض جدی و حتی مرگ می‌باشد. هم‌چنین به نظر نمی‌رسد تمام این اختلالات، عوارض ناشی از داروهای مصرفی باشد و شاید قسمتی از آن بخشی از طبیعت یا پاتوژنز خود بیماری باشد. بنابراین دستیابی به این اطلاعات در درمان این بیماران، پیدایش روش‌های جدید درمانی، کاهش عوارض و بهبود پیش‌آگهی مؤثر خواهد بود که هدف این مطالعه نیز همین مسئله بوده است. در این مطالعه ۹۶ بیمار مبتلا به آسم مزمن مورد مطالعه قرار گرفتند که هیچ‌یک از آن‌ها سابقه بستری اخیر در بیمارستان، سابقه دریافت آمینوفیلین وریدی، بتا‌آگونیست (خوراکی، نبولایزر، وریدی) و کورتون وریدی را نداشتند، الکترولیت‌ها، سیگار و دیورتیک نیز مصرف نمی‌کردند و به طور هم‌زمان بیماری دیگری نداشتند. الکترولیت‌های سرم شامل سدیم، پتاسیم، کلسیم، فسفر و منیزیم در یک آزمایشگاه معتبر برای تمام بیماران اندازه‌گیری گردید. از ۹۶ بیمار مورد مطالعه ۴۵/۸٪ مرد و ۵۴/۲٪ زن بودند و میانگین سن مردان (۴۹/۸±۳/۵) به صورت معنی‌داری بیش از زنان (۴۱/۲±۳/۱) بود ($P < 0.05$). تنها اختلال الکترولیتی موجود در بیماران هیپومنیزیمی بود (۱۰/۴٪) اما ارتباط بین مصرف داروها و اختلال منیزیم معنی‌دار نبود. میانگین پتاسیم سرم در بیمارانی که بتا‌آگونیست استنشاقی استفاده می‌کردند به طور معنی‌داری کمتر از بیمارانی بود که از این دارو استفاده نمی‌کردند ($P < 0.05$). هم‌چنین کلسیم سرم (۱۰/۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) در بیماران تحت درمان با کورتون خوراکی به طور معنی‌داری بالاتر از بیمارانی بود که این دارو را نمی‌گرفتند (۸/۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) ($P < 0.05$). هیپومنیزیمی شایع‌ترین اختلال الکترولیتی در بیماران مبتلا به آسم مزمن می‌باشد (۱۰/۴٪) که ارتباطی با داروهای مصرفی بیمار ندارد و به نظر می‌رسد که بخشی از پاتوژنز خود بیماری باشد بنابراین شاید در درمان‌های مورد نیاز در این زمینه برای کنترل بهتر آسم و کاهش عوارض آن مؤثر باشد.

*دکتر سیدعلی جواد موسوی I

دکتر آذین علیزاده اصل II

دکتر فاطمه نجاتی فر III

کلیدواژه‌ها: ۱- آسم مزمن ۲- اختلالات الکترولیتی ۳- هیپومنیزیمی ۴- درمان دارویی

مقدمه

شیوع بالای بیماری و ناتوانی ناشی از آن هرگونه مطالعه‌ای را در رابطه با این بیماری، به خصوص در زمینه بهبود روش‌های درمان آن از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌سازد. امروزه با پیشرفت روش‌های تحقیق و درمان، اختلالات الکترولیتی موجود در این

بیماری آسم که با افزایش پاسخ دهی درخت تراشه‌ای - برونشی به تعدادی از محرک‌ها مشخص می‌شود، یکی از مهم‌ترین علل ناتوانی، هزینه‌های بالای اقتصادی و از شایع‌ترین بیماری‌ها است به طوری که ۵-۴٪ جمعیت آمریکا به آن مبتلا هستند (۱).

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان‌نامه دکتر فاطمه نجاتی‌فر جهت دریافت درجه دکتری عمومی به راهنمایی دکتر سیدعلی جواد موسوی، سال ۸۲-۱۳۸۱.

(I) استادیار و فوق تخصص بیماری‌های ریه، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، خیابان ستارخان، نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران* (مؤلف مسئول).

(II) دستیار بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

(III) پزشک عمومی

روش بررسی

در این مطالعه ۹۶ بیمار مبتلا به آسم مزمن که به درمانگاه ریه بیمارستان فیروزگر تهران مراجعه کرده بودند، به روش غیراحتمالی و آسان انتخاب شده و تحت مطالعه قرار گرفتند.

افرادی وارد این مطالعه شدند که سابقه بستری اخیر در بیمارستان، سابقه دریافت آمینوفیلین وریدی و بتا آگونیست (خوراکی، نبولایزر و وریدی)، سابقه بیماری دیابت، فشار خون بالا، بدخیمی، اسهال، پرکاری و کم کاری تیروئید، درگیری قلبی و کلیوی نداشتند. الكل، سیگار و دیورتیک مصرف نمی کردند و حامله نیز نبودند.

بیماران بر اساس جدول شماره ۱ در ۳ گروه خفیف، متوسط و شدید قرار گرفتند.

بیماران مورد توجه قرار گرفته اند زیرا از علل مهم تشدید خود بیماری (۶-۲)، ایجاد عوارض جدی مانند آریتمی های قلبی و حتی مرگ می باشند (۳). از سوی دیگر به نظر نمی رسد که تمام این اختلالات، عوارض ناشی از داروهای مصرفی باشد و شاید بتوان بخشی از آن را به طبیعت یا پاتوژنز خود بیمار نسبت داد (۳ و ۶) در نتیجه، دستیابی به این اطلاعات در درمان این بیماران، پیدایش روش های جدید درمانی، کاهش عوارض و بهبود پیش آگهی این بیماران مؤثر خواهد بود.

هیپوکالمی اولین اختلال الکترولیتی بود که سال ها پیش در بیماران مبتلا به آسم حاد گزارش گردید و بعد ثابت شد که در ارتباط با مصرف بتا آگونیست ها و آمینوفیلین می باشد. اخیراً هیپوفسفاتی و هیپوکلسمی نیز در این بیماران گزارش شده است.

جدول شماره ۱- طبقه بندی بیماران آسمی براساس نیاز به برونکودیلاتور و علائم بالینی

نیاز به برونکودیلاتور	علائم	شدت بیماری
بندرت	فواصل علامت دار شدن بیش تر از ۱ هفته	خفیف
در فواصلی بیش از ۱ روز	فواصل علامت دار شدن بیش تر از ۱ روز	متوسط
روزانه	شبها بیمار به علت تنگی نفس و سرفه بیدار می شود	شدید

الکترولیت های بررسی شده در این مطالعه شامل سدیم، پتاسیم، کلسیم، فسفر و منیزیم بود که براساس محدوده طبیعی گزارش شده از سوی آزمایشگاه پاتوبیولوژی مرکزی (سدیم ۱۴۸-۱۳۴ میلی اکی والان در لیتر، پتاسیم ۵/۵-۳/۵ میلی اکی والان در لیتر، کلسیم ۱۰-۸/۵ میلی گرم در دسی لیتر، فسفر ۴/۵-۲/۵ میلی گرم در دسی لیتر و منیزیم ۲/۵-۱/۵ میلی گرم در دسی لیتر)، در محدوده طبیعی قرار داشتند.

جهت تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار آماری SPSS ۱۰ و از آزمون های آماری t-test و Chi-square استفاده گردید.

سطح معنی داری، مساوی یا کم تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

در بیماران مبتلا به آسم مزمن شایع ترین اختلال الکترولیتی گزارش شده هیپومنیزیمی می باشد (۳).

در مطالعه ای که توسط آقای Alamodi OS در سال ۲۰۰۱ میلادی صورت گرفت، نشان داده شد که علاوه بر شیوع بالای این اختلال، بیماران مبتلا به آن مدت بیشتری در بیمارستان بستری می شوند (۲ و ۳).

همچنین در این مطالعه رابطه ای بین شدت آسم و هیپومنیزیمی گزارش شده است (۳).

از آن جا که جایگاه چنین مطالعاتی در کشور ما خالی است، بر آن شدیم تا مطالعه ای را برای تعیین میزان شیوع اختلال الکترولیت های سرم شامل سدیم، پتاسیم، منیزیم، کلسیم و فسفر در بیماران مبتلا به آسم مزمن انجام داده و تأثیر داروهای مصرفی در آسم را بر این اختلالات بررسی نماییم.

نتایج

از ۹۶ بیمار مورد مطالعه ۴۴ نفر (۴۵/۸٪) مرد و ۵۲ نفر (۵۴/۲٪) زن بودند و میانگین سنی آنها ۴۵/۸ سال بود (حداقل ۱۲ سال و حداکثر ۷۷ سال).

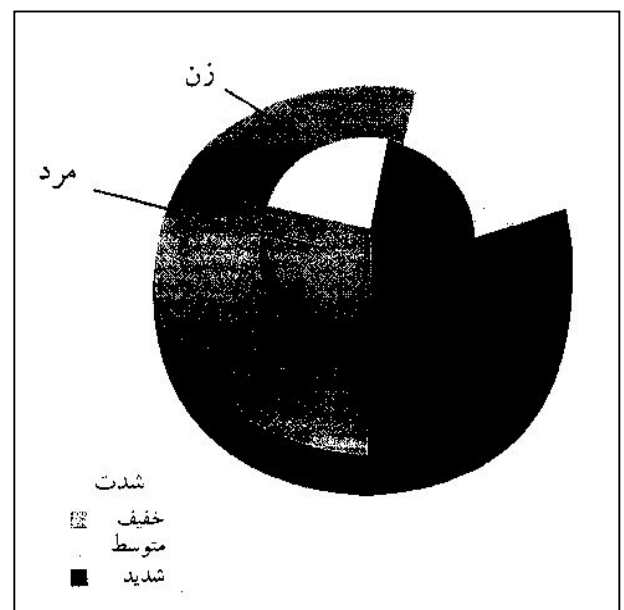
میانگین سنی مردان (۴۹/۸±۳/۱ سال) بیش تر از میانگین سنی زنان (۴۱/۲±۳/۵ سال) به دست آمد (P=۰/۰۰۰۱). میانگین طول مدت بیماری ۶۰ ماه بود (حداقل ۱ ماه و حداکثر ۲۰ سال).

۴۲/۷٪ بیماران آسم خفیف، ۱۸/۸٪ آسم متوسط و ۳۸/۵٪ آسم شدید داشتند.

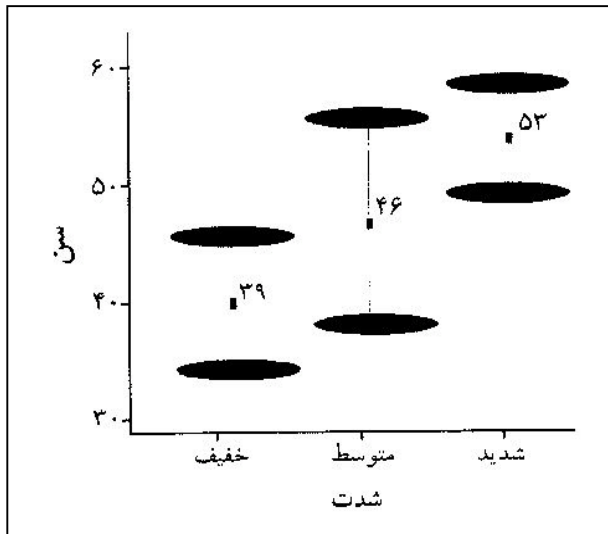
بین سن و شدت بیماری از نظر آماری ارتباط معنی داری وجود داشت به طوری که با افزایش شدت بیماری، میانگین سن افزایش می یافت (P=۰/۰۰۱) (نمودار شماره ۱).

هم چنین با افزایش شدت بیماری، افزایش در طول مدت بیماری مشاهده گردید (P=۰/۰۰۰۱).

بین شدت بیماری و جنس ارتباط آماری معنی داری وجود داشت به طوری که آسم خفیف در خانمها و آسم شدید در آقایان شایع تر بود (P<۰/۰۰۵) (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۱- ارتباط بین میانگین سنی و شدت بیماری آسم در بیماران مورد مطالعه



نمودار شماره ۲- ارتباط بین جنسیت و شدت بیماری در بیماران مورد مطالعه

تنها اختلال الکترولیتی موجود در بیماران هیپومنیزیمی بود (۱۰/۴٪).

ذکر این نکته لازم است که در ۲۶٪ بیماران منیزیم در پایین ترین حد طبیعی قرار داشت (۱/۵ میلی گرم در دسی لیتر). میزان کلسیم، فسفر، سدیم و پتاسیم تقریباً در تمام بیماران در محدوده طبیعی بود.

ارتباط بین مصرف داروها و اختلال منیزیم در این مطالعه معنی دار به دست نیامد (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲- میانگین منیزیم سرم براساس داروهای مصرفی

Pvalue	در آسم مزمن		داروها
	دارو مصرف می کردند	دارو مصرف نمی کردند	
>۰/۰۵	۱/۷۴	۱/۹۰	بتاگونیسست استنشاقی
>۰/۰۵	۱/۹	۲/۰۱	کورتون استنشاقی
>۰/۰۵	۲/۰۴	۱/۸۹	کورتون خوراکی
>۰/۰۵	۱/۹۵	۱/۹۲	تنوفیلین

میانگین الکترولیت های مختلف بر اساس داروهای مصرفی در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. میانگین الکترولیتها در شدت های مختلف آسم، گروه های سنی و ۲ گروه جنسی متفاوت نبود.

جدول شماره ۳- میانگین الکترولیت‌های سدیم، پتاسیم، کلسیم و فسفر براساس داروهای مصرفی در آسم مزمن

فسفر	کلسیم	پتاسیم	سدیم	
۳/۸	۹/۹	۳/۶	۱۳۹*	بتاآگونیست استنشاقی
۴	۱۰/۱	۴/۴۲■	۱۴۱/۸●	
۳/۶	۹/۵	۴/۱۸	۱۴۲/۳	کورتون استنشاقی
۳/۷	۹/۳	۴	۱۴۰/۴	
۳/۸	۱۰/۴	۳/۹۴	۱۳۹/۳	کورتون خوراکی
۳/۷	۸/۸■	۳/۸۳	۱۳۸/۲	
۳/۶	۸/۹	۳/۴	۱۳۷/۴	تئوفیلین
۳/۷	۹/۲	۴/۰۵	۱۴۱/۳	

توضیح: عدد بالایی* در مورد هر الکترولیت مربوط به مصرف دارو و عدد پایینی● مربوط به عدم مصرف می‌باشد که به عنوان مثال در مورد سدیم در ارتباط با بتاآگونیست استنشاقی با حالت‌های* و● نشان داده شده است. ■ $p < 0.05$

بحث

می‌شود بالا رفتن سطح آدرنالین و انسولین بالا رفته و به دنبال آن شیفت پتاسیم و فسفر از خارج سلول و در نتیجه هیپوکالمی و هیپوفسفاتی رخ می‌دهد. آمینوفیلین وریدی نیز می‌تواند موجب افزایش ترشح ادراری فسفر و شیفت آن به داخل سلول شود که توجیه دیگری برای هیپوفسفاتی در آسم حاد است. هم چنین براساس مطالعه آقایان Ritak و همکاران او در سال ۲۰۰۰ (۹) و Haffier GA و همکاران او در سال ۱۹۹۲ (۱۰) آگونیست وریدی بتا دو با مکانیسم شیفت منیزیوم به داخل سلول و افزایش دفع منیزیوم از ادرار، مسئول هیپومنیزیومی می‌باشد که با وجود عدم مصرف بتاآگونیست وریدی توسط بیماران در مطالعه حاضر، هیپومنیزیومی در آنها (مشابه بسیاری از طرح‌های دیگر) این علت زیر سوال می‌رود. در مطالعه حاضر بیماران تنها بتاآگونیست استنشاقی استفاده می‌کردند و براساس میانگین ۱/۷۴ برای منیزیوم در بیمارانی که بتاآگونیست استنشاقی دریافت می‌کردند در برابر میانگین ۱/۹۰ در بیمارانی که این دارو را نمی‌گرفتند تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P < 0.05$) (جدول شماره ۱). از افراد مورد مطالعه ۱۴ نفر از استروئید خوراکی استفاده می‌کردند که میانگین کلسیم در آنها به طور معنی‌داری از بیمارانی که استروئید خوراکی مصرف نمی‌کردند بالاتر بود. در توجیه این مسئله می‌توان به عوارض استروئید خوراکی اشاره کرد. میانگین

در بررسی انجام شده، تنها اختلال الکترولیتی مربوط به منیزیوم بود که از بین افراد مورد مطالعه ۱۰/۴٪ منیزیوم پایین داشتند و در ۲۶٪ نیز منیزیوم حداقل میزان طبیعی بود (۱/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) که این مطلب در مطالعه آماری Alamodi OS در سال ۲۰۰۱ در عربستان (۲) نیز تأیید شده است، با این تفاوت که در آن مطالعه شیوع هیپومنیزیومی ۲۶/۹٪ گزارش شده بود.

علت هیپومنیزیومی در بیماران به خوبی مشخص نیست و به نظر می‌رسد بخشی از پاتوژنز بیماری باشد (۳ و ۶). Picodo C و همکارانش در سال ۲۰۰۱ (۷) و Kakishs در سال ۲۰۰۱ (۸) ارتباط بین منیزیوم پایین و افزایش حساسیت راه‌های هوایی، افزایش ضخامت عروق ریوی و آریتمی بطنی را گزارش کردند. مطالعه دیگر Alamodi OS در سال ۲۰۰۰ (۳) نیز نشان داد که در افراد مبتلا به آسم با منیزیوم پایین تمایل به بستری شدن و تشدید حملات آسم نسبت به افراد مبتلا به آسم با منیزیوم طبیعی بیش‌تر است. آقای Picodo C نیز در سال ۲۰۰۱ (۷) گزارش کرد که افزایش منیزیوم رژیم غذایی در بهبود عمل کرد ریه، کاهش تنگی نفس و ویز مؤثر است. در این مطالعه بین داروهای مصرفی و اختلالات الکترولیتی ارتباط معنی‌داری به دست نیامد. همان طور که انتظار داریم در درمان آسم حاد که بتاآگونیست به صورت نبولایزر و وریدی استفاده

divalent cations in the pathogenesis and clinical picture of bronchial asthma, *Ter Arkh*, 1994, 66(3): 8-12.

6- Zervas E., Papatheodorou G., Psathakis K., Panayou P., Georgatou N., Loukides S. Reduced intracellular Mg concentrations in patients with acute asthma, *Chest*, 2003 Jan, 123(1): 113-8.

7- Picodo C., Deulofeu R. Dietary micronutrients antioxidants and their relationship with bronchial asthma severity, *Alletgy*, 2001, 56(1): 43-9.

8- Baker JC., Ayres JC. Diet and asthma, *Respir Med*, 2000, 94(10): 925-934.

9- Rita K., Haward E. New medication for asthma, *Emerg Med Clin North Am*, 2000, 18(4): 789-801.

10- Haffner GA., Kendall MJ. Metabolic effects of B2agonist, *Clin Pharm Ther*, 1992, 17: 155-164.

11- Murry A., Nadel GL., Mason B. Textbook of respiratory medicine, 3rd edition, Philadelphia, W.B.Saunders Company, 2000, Volume 2, PP: 1247-1278.

12- Knutsen R., Bohmer T. Intravenous theophyllin induced excretion of calcium, magnesium and sodium in patients with recurrent asthma, *N Engl Med J*, 1994, 54: 119-125.

13- Fitz Gerald J., Ernest P., Boulet M. Evidence-bases asthma management. 2nd ed., London, Hamilton B.C. Deker Inc, 2001, PP: 202.

14- Hardman JG., Limbard L. Goodman & Gilmans The pharmacological basis of therapeutics, 10 th edition, NewYork, McGraw-Hill, 2001, PP: 733-750.

15- Andreoli TE., Carpenter CJ., Griggs RC., Loscalzo J. Cecil essential of medicine, 5th edition, Philadelphia, W.B.Saunders Company, 2001, PP: 187.

پتاسیم نیز در افرادی که از بتا آگونیست استنشاقی استفاده می‌کردند به صورت معنی‌داری کمتر از بیمارانی بود که این دارو را مصرف نمی‌کردند. این اثر در ارتباط با مصرف سیستمیک و طولانی مدت بتا آگونیست‌های استنشاقی می‌باشد. با وجود مطالب گفته شده هنوز علل دقیق هیپومنیزیمی در بیماران مبتلا به آسم مزمن مشخص نیست (۶-۲). مطلب قابل توجه این است که در تمام مقالاتی که در این زمینه منتشر شده‌اند و هم چنین در مطالعه حاضر، هیپومنیزیمی شایع‌ترین اختلال الکترولیتی در بیماران با آسم مزمن بوده است (۴، ۸، ۱۱-۱۳). آیا هیپومنیزیمی باعث تشدید حملات آسم یا اثر روی سیر درمان می‌شود یا نه؟ در کتاب سیسیل ۲۰۰۱ و فارماکولوژی Good man & Gil man منیزیم و ریدی از جمله درمان‌های حمله مقاوم آسم معرفی شده است (۱۴ و ۱۵) که این مسئله در عمل نیز مشاهده گردیده است. با وجود این اثبات این موضوع نیاز به انجام دادن مطالعاتی با حجم نمونه بیشتر، امکانات بیشتر همراه با افراد کنترل دارد.

منابع

1- Goerge RB., Light RW., Matthay MA. Chest medicine, Essentials of pulmonary and critical care medicine, 4th edition, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2000, PP: 132-163.

2- Alamodi OS. Electrolytes disturbances in patients with chronic stable asthma, *Chest*, 2001, 2: 431-436.

3- Alamodi OS. Hypomagnesemia in chronic stable asthmatics: prevalence, correlation with severity and hospitalization, *Eur Respir J.*, 2000 Sep, 16(3): 427-31.

4- Falker D., Glauser J., Allen M. Serum Mg levels in asthmatics patients during acute exacerbation of asthma, *Am J Emerg Med*, 1992, 10: 1-3.

5- Fedoseev GB., Emelianov AV., Neskromnyi AG. The role of disorders in the homeostasis of

The Prevalence of Electrolyte Disorders in Patients with Chronic Asthma

*S.A.J. Mousavi, MD^I A. Alizadeh Asl, MD^{II} F. Nejatifar, MD^{III}

Abstract

Asthma is one of the most common diseases and one of the major causes of morbidities which demands high cost. With improvement in research and management methods, electrolyte disorders have been considered in patients with asthma because these disorders may cause exacerbation of asthma and lead to severe complications and even death. However, it does not seem these disorders are side effects of drugs used by these patients and they may be a part of natural history or pathogenesis of the disease. Thus, due to the importance of these disorders in effective management of the patients, creating new treatment methods, decreasing complications and improving outcome of these patients, this study was carried out on 96 patients with chronic asthma to explore the above-mentioned subjects. Patients neither had hospitalization nor received intravenous aminophylline; oral inhaler and intravenous beta-agonist and intravenous corticosteroid. None of the patients used alcohol or diuretics, was smoker and had co-existing disease. Sodium, potassium, calcium, phosphore and magnesium were measured in all of the patients. 45.8% of the patients were males and 54.2% were females. Mean age of males (49.8 ± 3.5) was significantly more than that of females (41.2 ± 3.1 ; $P < 0.05$). The only electrolyte abnormality in this study was hypomagnesemia (10.4%). Mean plasma potassium level in patients that received inhalational beta-agonists (3.6 meq/dl) was significantly less than those who did not receive them (4.21 meq/dl, $P < 0.05$). Also, mean plasma calcium concentration (10.4 mg/dl) in patients who took oral steroids was significantly more than those who did not receive them (8.8 mg/dl, $P < 0.05$). In conclusion, hypomagnesemia is the most common electrolyte disorder in patients with chronic asthma, which is not related to drugs used in these patients and may be a part of pathogenesis of this disease. Thus, treatment of hypomagnesemia may be effective in better control of asthma and decreasing its complications.

Key Words: 1) Chronic Asthma 2) Electrolyte Disorders
3) Hypomagnesemia 4) Medical therapy

This article is a summary of the thesis by F. Nejatifar, MD under supervision of S.A.J. Mousavi, MD, 2002-2003.

I) Assistant Professor of Pulmonary Diseases. Hazrat Rasoul-e-Akram Hospital. Sattarkhan Ave., Niayesh St., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (*Corresponding Author)

II) Resident of Cardiovascular Diseases. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

III) General Practitioner.