جامعة دمشق

كلية الطب البشري

التخلخل العظمي بين المدخنين مع أو بدون المرض الرئوي الساد المزمن و ارتباط الكثافة العظمية عند هؤلاءالمرضى بدرجة انسداد الطرق الهوائية،مشعر كتلة الجسم،البروتين الارتكاسيC،الستيروئيدات الانشاقية

Osteoporosis between smokers with or without chronic obstuctive pulmonary disease, and correlation between bone density in those patients and FEV١,BMI,CRP, inhaled steroids

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في الأمراض الصدرية

بإشراف أ.د عمار الزين

إعداد د. فاتن سعيدكشور

٢٠١٣-٢٠١٤

الإهداء

إلى التي رآني قلبها قبل عينيها

وحضنتني أحشاءها قبل يديها

بحر من حنانٍ لا ينضب .. وحبّ لا يزول.... **أمي**

إلى من أشعل لي أول شمعة

إلى قدوتي الأولى

إلى من أعطاني .. ولم يزل يعطيني بلا حدود.... **أبي**

إلى من سمحوا لي بان أسرق لحظات فرح منهم وأنا في قمة الحزن

إلى من قضيت معهم أجمل أيام حياتي.... **إخوتي**

إلى من لا يزال قلبي يناديه ليخبره أنه أجمل وأغلى ما أملك.... **زوجي الغالي**

إلى رفيقاتي دربي

يا من لأحاديثهم جمال لا تمل منها أوقاتي.... **صديقاتي**

منكم تعلمنا أن للنجاح قيمة ومعنى

ومنكم تعلمنا كيف يكون التفاني والإخلاص في العمل

لكم منا كل الثناء والتقدير.... **أساتذتي**

مخطط البحث

- أهمية وخلفية البحث
- الدراسة النظرية
- الدراسة العملية

أهمية وخلفية البحث

وهن العظام عند مرضى الداء الرئوي الساد المزمن(COPD)
Osteoporosis in COPD patients

الداء الرئوي الساد المزمن **"COPD"**هو مرض شائع قابل للوقاية والعلاج، يتميز بتحدد ثابت في الجريان داخل الطرق الهوائية، والذي يكون مترقيا، ويترافق مع استجابة التهابية مزمنة في الطرق الهوائية والنسيج الرئوي اتجاه الغازات والجزيئات سامة. تتدخل الهجمات الحادة و**الأمراض المرافقة خارج الرئوية بخطورة وشدة المرض**[١].

يعتبر الـ **COPD** من أكثر الأمراض الرئوية شيوعا، وتختلف نسبة انتشاره باختلاف المناطق، فضلا عن اختلاف معايير وأساليب التشخيص، وتبلغ هذه النسبة عالميا بحسب مراجعة منهجية إلى ما يقارب١٠%، بل ومن المتوقع ارتفاع معدلات الإنتشار هذه بسبب زيادة التعرض لعوامل الخطورة كالتدخين والوقود الحيوي(الفحم)[٢].

يعد الـ **COPD** واحدا من أهم أسباب الوفيات عالميا، حيث صنف ضمن الأسباب الستة الرئيسية للوفيات في عام ١٩٩٠ ، و يتوقع أن **يتصدر السبب الثالث للوفيات في العالم بغضون عام** ٢٠٣٠[٣].

لا يعتبر المرض الرئوي الساد المزمن مرضا رئويا بحتا، فالتظاهرات خارج الرئوية الشائعة التي تلازم المريض المصاب به، تزيد احتمال كونه من **الأمراض الجهازية** التي تصيب أعضاء متعددة، وإن الإرتكاس الإلتهابي بالطرق الهوائية والأسناخ والأوعية الدموية الرئوية المرافق للتبدلات البنيوية في الجهاز التنفسي لديهم ، يتعدى الرئتين إلى الدوران الجهازي، والذي يعتبر من أهم الآليات المسؤولة عن التظاهرات الجهازية للمرض بالإضافة إلى عوامل أخرى قد تكون مشاركة[٤،٥]. هذا ويعتبر الوهن العظمي واحدا من أهم وأشيع هذه التظاهرات الجهازية للـ **COPD**، والذي غالبا ما **يغفل تشخيصه واستقصائه لكونه لا يحدث أعراضا حتى يتسبب بالكسور العظمية**، وإن معدل انتشاره بين هؤلاء المرضى **أعلى بـ ٢-٥مرات** مقارنة مع المدخنين الأصحاء (بدون اضطراب بوظائفالرئتين)[٦،٧]، وإن المتوسط العام لانتشار وهن العظام في احدى المراجعات المنهجية (١٣دراسة) عند مرضى الـ **COPD** تقدربحوالي٣٥.١%[٨].

يوجد العديد من العوامل التي تترافق مع زيادة خطر حدوث الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD**، والتي تم الإشارة إليها في العديد من الدراسات، فتقدم شدة الإنسداد في الطرق الهوائية[٩،١٠]، ونقص مشعر كتلة الجسم

BMI [٨،١١]، بالاضافة إلى استعمال الستيروئيدات الجهازية (وربما الجرعات العالية جدا من الستيروئيدات الانشاقية) تعتبر **من العوامل الهامة التي ترفع احتمالية اصابة هؤلاء المرضى بخلل في كثافتهم العظمية، وتدق ناقوس الخطر للحث على التشخيص المبكر** لهذا الخلل وعلاجه.

يكمن الإهتمام المتزايد بضرورة الكشف المبكر عن الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD**، من العواقب التي يمكن أن تخلفها الكسور العظمية التالية لهذا الخلل في كتلتهم العظمية، وما يفضي إليه من إمراضية هامة وتزايد في نسب الوفيات، فكسور الفقرات (خاصة الصدرية) وما قد تسببه من ألم وتراجع في في النشاط الحركي، يكون معيقا لمرضى الـ **COPD**الذين يبذلون أصلا **مجهودا تنفسيا عاليا**، فضلا عن دور الحدب المترقي بسبب هذه الكسور في انقاص الحجوم الرئوية مسببا بذلك خللا رئويا حاصرا **وتدهورا في وظائف الرئتين**، يضاف إلى ما يسببه المرض نفسه من اضطراب فيها، فيزيد من مجهودهم التنفسي ويساهم **بانخفاض نوعية حياتهم**[١٢]. كما وتسبب كسور الورك **اختلاطات هامة، وارتفاع في نسبة الوفيات** والعبء الإقتصادي والإجتماعي بما يعقبها من درجات مختلفة من العجز والاعتماد على الآخرين، أضف إلى ذلك خطورة التخدير العام والعمل الجراحي لدى مرضى الـ **COPD** [١٣].

وعلى ذلك، فإن تزايد نسب انتشار مرض كالـ **COPD**، واغفال كونه مرضا جهازيا يتعدى الرئتين، وارتفاع معدلات اصابتهم بالوهن العظمي، وما يسببه لاحقا من كسور عظمية تؤثر على نوعية حياة المريض وتزايد اعاقتهم حتى التنفسية منها، وما يعقبها من عبء اقتصادي واجتماعي، بالاضافة إلى ضرورة الإشارة للعوامل التي قد تتزايد معها احتمالات الخلل بالكثافة العظمية لدى هؤلاء المرضى بهدف الكشف المبكر وعلاج هذا الخلل، كل ذلك دفعنا إلى الاهتمام بهذه النقاط وإجراء هذه الدراسة.

الدراسة النظرية

أولا : لمحة عن المرض الرئوي الساد المزمن

- التعريف ومعدل الإنتشار
- المراضة والوفيات
- العوامل المؤثرة في تطور وترقي المرض
- الآلية الإمراضية
- الأعراض وتشخيص وتقييم المرض
- لمحة عن أساسيات تدبير المرض المستقر و الهجمات الحادة
- التظاهرات خارج الرئوية للمرض والآليات المتحملة

ثانيا : لمحة عن التخلخل العظمي

ثالثا : التخلخل العظمي عند مرضى الـ COPD

- أهمية التخلخل العظمي عند هؤلاء المرضى
- الآلية الامراضية والعوامل المسؤولة
  ١. التدخين
  ٢. تراجع النشاط البدني
  ٣. نقص الكتلة العضلية ونقص الوزن
  ٤. نقص الهرمونات الجنسية
  ٥. عوز الفيتامين د
  ٦. الإلتهاب المزمن الجهازي
  ٧. دور الكورتيكوستيروئيدات
- نسبة الانتشار
- العوامل المرتبطة بحدوث التخلخل العظمي عند مرضى الـ **COPD**
  ١. العمر والجنس
  ٢. شدة انسداد الطرق الهوائية (**FEV١%**)
  ٣. مشعر كتلة الجسم (**BMI**)

٤. استعمال الكورتيكوستيروئيدات

٥. الإلتهاب الجهازي

المرض الرئوي الإنسدادي المزمن

COPD

التعريف:

الداء الرئوي الساد المزمن**"COPD"**هو مرض شائع قابل للوقاية والعلاج، يتميز بتحدد ثابت في الجريان داخل الطرق الهوائية، والذي يكون مترقيا، ويترافق مع استجابة التهابية مزمنة في الطرق الهوائية والنسيج الرئوي، ناجمة عن استنشاق الغازات والجزيئات سامة. تتدخل الهجمات الحادة والأمراض المرافقة بخطورة وشدة المرض[١].

ينجم تحدد الجريان المزمن المميز للCOPDعن مزيج من إصابة الطرق الهوائية الصغيرة (التهاب قصيبات إنسدادي) مع تخرب في النسيج الرئوي (نفاخ)، ويتنوع هذا المزيج من شخص لآخر[٣].

يسبب الإلتهاب المزمن تبدلات بنيوية وتضيق في الطرق الهوائية الصغيرة مع زيادة قابليتها للانخماص خلال الزفير[١٤]، ويؤدي تخرب النسيج الرئوي الناجم عن العملية الإلتهابية إلى فقدان الإرتباط بين الأسناخ و الطرق الهوائية الصغيرة مع نقصان عود الإرتداد المرن للرئة[١٥].

معدل الإنتشار:

يعد الـ **COPD** من أكثر الأمراض الرئوية شيوعا، وتختلف نسبة انتشاره باختلاف المناطق، فضلا عن اختلاف معايير وأساليب التشخيص، ولا توجد حتى الآن نسبة انتشار محددة، بل ومن المتوقع زيادة معدلات الإنتشار بسبب زيادة التعرض لعوامل الخطورة مثل التدخين والوقود الحيوي(الفحم)، ولكن وبحسب مراجعة منهجية**Systematic Review** اشتملت على٦٠دراسة، فإن نسبة الإنتشار عالميا وذلك بإجراء اختبار قياس النفس البسيط **Spirometry** تقدر بحوالي٩-١٠%،وتكون نسبة الإنتشار أعلى عند المدخنين قياسا بغير المدخنين وعند الذكور مقارنة بالإناث، كما يزداد الانتشار بتقدم العمر[٢].

كانت نسبة الإنتشار وفقا لدراسة (**The BREATHE Study**) والتي أجريت في دول الشرق الأوسط (١٠ دول) منها سوريا, وذلك حسب الأعراض (سعال منتج مستمر أو زلة تنفسية أو كليهما) حوالي١٤.٣% (٧.٢%بالإمارات –١٩.١% بالجزائر) بينما تتراوح هذه النسبة حسب التعريف الوبائي (تشخيص مع تدخين أكثر من ١٠ باكيت/سنة)٣.٦%(١.٩%بالإمارات – ٦.١%بسوريا)[١٦].

المراضة والوفيات:

يعتبر الـ **COPD** سببا هاما للمراضة ومراجعة الأطباء، فضلا عن القبولات في المشافي والتردد الى قسم الإسعاف مما يترتب عليه زيادة التكلفة والعبء الإقتصادي والإجتماعي، خاصة خلال الهجمات الحادة .

تزداد المراضة بازدياد العمر، وتتأثر بالحالات المرضية المزمنة المرافقة للـ **COPD** (مثل الأمراض القلبية والضعف العضلي والداء السكري) والتي تتعلق بالمرض نفسه وتؤثر على الحالة الصحية للمريض فضلا عن التداخل مع علاجات المرض.

يعتبر الـ **COPD** واحدامن أهم أسباب الوفيات عالميا، حيث صنف ضمن الأسباب الستة الرئيسية للوفيات في عام ١٩٩٠ ، و يتوقع أن يتصدر السبب الثالث للوفيات في العالم بغضون عام ٢٠٣٠[٣].

العوامل المؤثرة في تطور وترقي المرض:

يعتبر التدخين من أهم عوامل الخطورة المسببة للـ **COPD** [١]، إلا أنه قد يتطور عند غير المدخنين، وينجم المرض عن تداخل جيني_ بيئي، حيث تساهم العديد من العوامل بتطوره:

- العوامل الجينية:مثل عوز ألفا١أنتي تربسين [١٧]، جينات**MMP١٢(Matrix Metalloproteases)** [١٨].
- العمر والجنس : فالرجال هم الأكثر تأثرا، ولكن أظهرت بعض الاستبيانات الحديثة حدوث تكافؤ بين الجنسين بنسب الإنتشار(زيادة نسبة التدخين عند النساء) [١٩].
- نمو وتطور الرئتين[٢٠].
- التعرض للجزيئات والغازات السامة : على رأسها التدخين إذ أن اكثر من**٩٠%**من مرضى الـ **COPD**هم من المدخنين، بالإضافة إلى التعرض المهني و التلوث البيئي[٢١].
- الحالة الاقتصادية والاجتماعية: هناك علاقة عكسية بين تطور المرض والحالة الاقتصادية والاجتماعية للمريض، وقد يعكس ذلك كثرة التعرض للملوثات والإنتانات وغيرها من عوامل الخطورة بالإضافة لسوء التغذية [٢٢].
- الربو وفرط الإرتكاس القصبي [٢٣].
- التهاب القصبات المزمن [٢٤].
- الأخماج : خاصة الإنتانات التنفسية الشديدة بفترة الطفولة[٢٥].

ويظهر الجدول التالي العوامل المؤثرة بتطور وترقي المرض:

العوامل المؤثرة بتطور داء الـ COPD	
العوامل المتعلقة بالمريض	**العوامل البيئية**
العوامل الجينية	التدخين
الربو/فرط الارتكاس بالطرق الهوائية	التعرض المهني
	التلوث الهوائي
	أخماج الطرق التنفسية أثناء الطفولة
	تدني الحالة الإقتصادية والاجتماعية

الجدول١: عوامل الخطورة لمرض **COPD**

الآلية الإمراضية:

تنتج الآلية المرضية عن وجود تأهب جيني عند المريض بالإضافة للتعرض المزمن إلى واحد أو أكثر من عوامل الخطورة (وعلى رأسها التدخين)، مما يؤدي إلى إستجابة إلتهابية غير طبيعية تجاه الأذية المحدثة بهذه الجزيئات والغازات السامة. تحدث درجة من الإلتهاب في الرئتين وخاصة بالطرق الهوائية الصغيرة لدى جميع المدخنين، إلا أن هذه الإستجابة الإلتهابية تكون مضخمة وغير طبيعية بحال تطور المرض، مما ينجم عنها هدم في الأنسجة، وخلل في آليات الدفاع التي تحد من هذا التخرب، بالإضافة إلى تعطل آليات الإصلاح بعد حدوث الأذية، وتزداد شدة هذه التبدلات البنوية والإلتهابية في الطرق الهوائية بتقدم المرض وازدياد شدته وتستمر مطولا حتى بعد إيقاف التدخين[١٤,٢٥] .

بالإضافة إلى الإلتهاب المزمن في الطرق الهوائية، هناك أيضا آليتان مهمتان تشاركان في الإمراضية وهما: عدم التوازن بين الجهاز الحال للبروتين والجهاز المضاد له، وكذلك بين المؤكسدات ومضادات الأكسدة (الشدة التأكسدية) في الرئتين[٢٦].

تتضمن الخلايا التي تشارك في هذه العملية الإلتهابية عند مرضى الـ**COPD** كلا من العدلات والبالعات الكبيرة (وحيدات الخلية)، بالإضافة إلى الخلايا اللمفاوية، والتي تكون بدورها مسؤولة عن إنتاج العديد من الوسائط الإلتهابية مثل السيتوكينات بأنواعها(**Cytokines**) والكيموكينات (**Chemokines**) وعوامل الجذب الكيميائي(**Chemoattractants**)، والتي تؤدي إلى استدامة وتكريس المزيد من الالتهاب(**Inflammation**) وبالتالي شلال غير مضبوط من الحدثية الإلتهابية[٢٧].

تنتج العدلات(**Neutrophils**) مجموعة من الإنترلوكينات(**IL-٨**) واللوكوترينات(**LTB٤**)،حيث تساهم في جذب المزيد من العدلات، فضلا عن إنتاج الأنزيمات الحالة للبروتين مثل الإيلاستاز(**Elastase**)

والبروتيناز (**Proteinase-٣**)، الكاتبسين(**Cathepsin C, Cathepsin B**) والـ **MMPs** (**Matrix Metalloproteases**) والتي تسبب أذية النسيج المرن في الرئتين، وتحرض أيضا إنتاج المزيد من الكيموكينات(**Chemokines**)وعوامل النمو (**Activating Growth Factor**) [٢٦,١٤].

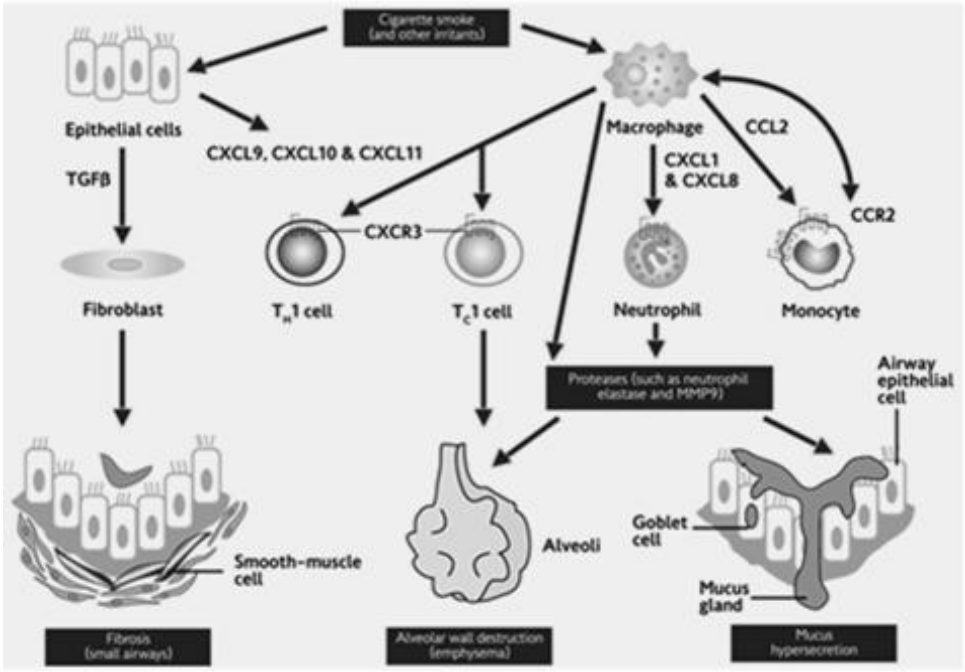
تطلق كذلك الخلايا البالعة (**Macrophage**) العديد من الستوكينات والكيموكينات وجزيئات الأوكسجين الفعالة(**IL-٦,IL-٨,IL-١٠, TNF-a,LTB٤**)والتي تجند أيضا المزيد من الخلايا الإلتهابية، كما أن إنتاجها لسلسلة من البروتياز(**Proteinases**) وخاصة(**MMP-٢,MMP-٩,MMP-١٢,MMP-١٤**) بالإضافة إلى الكاتبسين(**Cathepsin K,L,S**) يكون مسؤولا و كما ذكر سابقاعن الأذية والتخرب النسيجي[٢٧,٢٦].

تلعب المناعة اللمفاوية الخلطية والخلوية دورا هاما بإمراضية المرض، ويعتقد أن مصدر المستضدات هي المواد الموجدة في دخان السجائر، والجراثيم، والببتيدات المتحررة من تخرب النسيج الرئوي [٢٥].

تحرر الخلايا المفاوية التائية **CD٨** (والتي تغلب نسبتها عند مرضى الـ**COPD**على الخلايا **CD٤**) مجموعة من الأنزيمات المخربة مثل(**Perforin,Granzyme**) والتي لها قدرة على تفعيل الموت الخلوي المبرمج للخلايا الظهارية السنخية، كما وتحرض الخلايا التائية **CD٤** استجابة مناعية ذاتية تجاه الأنسجة الرئوية المتأذية، وتكون الخلايا التائية مسؤولة عن انتاج سيتوكينات تحرض إفراز البالعات لأنزيمات الـ**MMPs**(**Matrix Metalloproteases**)[٢٦,٢٥].

تؤدي المؤكسدات الموجودة في دخان السجائر أو التي يتم إطلاقها من الخلايا الإلتهابية كاستجابة لأذيات التدخين (**Reaction Oxygen and Nitrogen Species**) إلى زيادة الشدة التأكسدية، وبالتالي تعديل وتعطيل عمل مجموعة من البروتينات ومثبطات البروتياز (**Protease**)، بالإضافة الى إنزيم **HDAC٢** (**Histone Deacetylase ٢**) والتي تلعب دورا رئيسا في الإستجابة المضادة للإلتهاب، كما وتعزز هذه المؤكسدات من حدوث الإلتهاب وتحرض الموت الخلوي المبرمج وإنتاج الأنزيمات الحالة للبروتين، بتعزيز العوامل الناسخة مثل (**Nuclear Factor κB**) ، بالإضافة الى زيادة التعبير الجيني للوسائط ما قبل الإلتهابية مثل عامل النخر الورمي ألفا (**TNF-a**)، وبالنتيجة تفعيل التخرب النسجي[٢٧,٢٥].

يوضح الشكل التالي الحدثية الالتهابية عند مريض الـ **COPD:**



الشكل١: الحدثية الإلتهابية عند مرضى**COPD**

تؤدي مجموع الآليات المرضية السابقة الى التغيرات المرضية المميزة لمرض الـ**COPD**،وما ينجم عنها من تبدلات فيزيولوجية كالتالي:

- تخرب في النسيج الرئوي وحدوث النفاخ، وما يتلوه من خلل في التبادل الغازي [٢٨].
- إعادة بناء(**Remodelling**) الطرق الهوائية وما يتلوها من تليف، مما يؤدي إلى تضيق ثابت فيها وحدوث تحدد في الجريان والاحتباس الهوائي [١٤].
- زيادة الإفراز المخاطي وسوء وظيفة الأهداب الكانسة [٢٩].
- زيادة الضغط في الأوعية الرئوية وارتفاع التوتر الرئوي وخاصة بالمراحل المتقدمة من المرض [٣٠].
- التأثيرات الجهازية للمرض (والتي سنتحدث عنها لاحقا بشيء من التفصيل) [٣١] .

الأعراض وتشخيص وتقييم المرض:

يجب أن يؤخذ تشخيص الـ**COPD** بعين الإعتبار وبالتالي إجراء اختبار النفس البسيط(**spirometry**) لكل شخص بعمر أكثر من٤٠سنة ولديه واحد من المؤشرات التالية (وهي أهم المظاهر الرئيسية للمرض)، والتي

لا تعتبر مشخصة بحد ذاتها، ولكن وجود عدد منها عند المريض يزيد من احتمالية وجود **COPD** لديه، وبالتالي لابد من إجراء اختبار النفس البسيط لتأكيد التشخيص [١]:

- الزلة التنفسية: وتتميز بأنها مستمرة ومترقية وتزداد بالجهد.
- السعال المنتج المزمن: وقد يكون متقطعا،أو جافا غير منتج للقشع.
- القشع المزمن : قد يتواجد أي شكل من أشكال القشع لدى مريض الـ**COPD**.
- قصة التعرض لعوامل الخطورة :مثل تدخين السجائر،المواد والأغبرة المتعلقة بالمهنة،استنشاق الغازات والأغبرة الناجمة عن وقود الطهي داخل المنزل.
- قصة عائلية لوجود **COPD**.

يعتبر إختبار النفس البسيط (**Spirometry**) المعيار الذهبي للتشخيص، ويكون ذلك عندما تكون نسبة **FEV١/FVC**أقل من ٧٠%بعد التوسيع باستخدام الموسعات القصبية قصيرة الأمد [٣٢،١].

يجب عند تقييم حالة مريض **COPD** تحديد شدة المرض، ومدى تأثيره على الحالة العامة للمريض بالإضافة إلى تحديد خطورة تطور هجمات حادة بالمستقبل أو قبولات المشافي أو الوفيات، ليكون ذلك موجها لإختيار العلاج الأمثل.

ولتحقيق هذه الأهداف لابد من اعتبار النقاط التالية عند تقييم المريض [١]:

- شدة أعراض المريض الحالية.
- شدة الإنسداد بالطرق الهوائية بإجراءاختبار النفس البسيط (**Spirometry**).
- خطر تطور الهجمات الحادة.
- وجود الأمراض الجهازية المرافقة.

يتم تقييم مستوى الأعراض بإستخدام أشكال مختلفة من الاستبيانات أو المقاييس،مثل **mMRC Scale** (**Modified Medical Research Council Dyspnea Scale**)،الذي يحدد درجة الزلة التنفسية لدى المريض كالتالي [٣٣]:

مقياس مجلس البحوث الطبية المعدل لتحديد درجة الزلة التنفسية	
الدرجة	**التوصيف**
٠	لا يوجد صعوبة في التنفس إلا على الجهد الشديد
١	صعوبة في التنفس عند الإسراع على مستو أو صعود ارتفاع طفيف
٢	المشي أبطء من شخص يماثله بالعمر وعلى نفس المستوى بسبب الصعوبة بالتنفس ، أو الإضطرار للتوقف بسبب الصعوبة بالتنفس عندما يمشي على مستو
٣	التوقف بسبب صعوبة التنفس بعد مشي حوالي ١٠٠يارد (أقل من ١٠٠متر)، أو بعد عدة دقائق من المشي على مستو
٤	لا يستطيع مغادرة المنزل بسبب الصعوبة الشديدة بالتنفس،أو صعوبة بالتنفس عند تبديل الملابس

الجدول٢: مقياس الـ**ScalemMRC** لتحديد درجة الزلة التنفسية

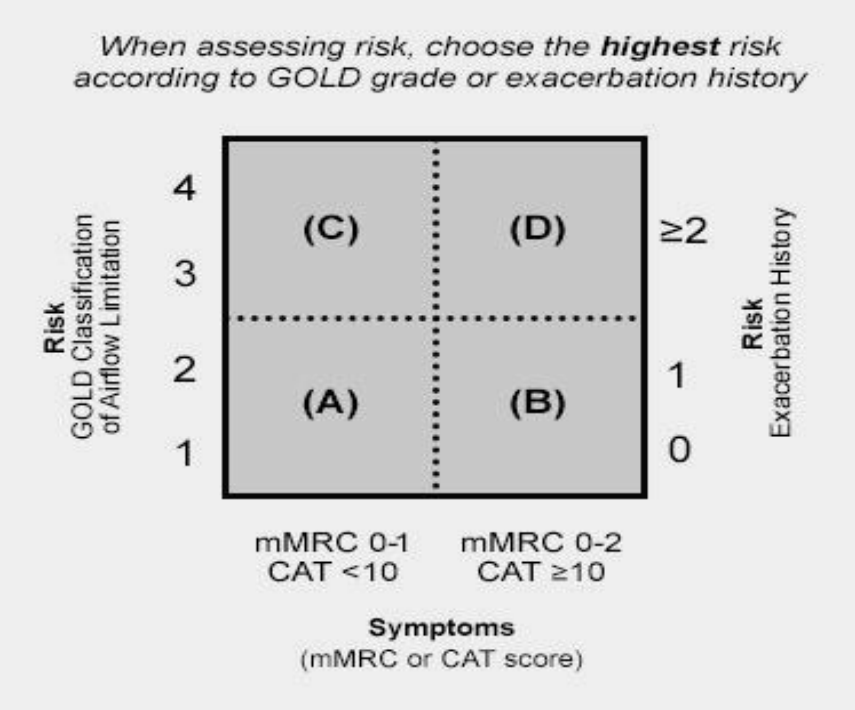
أما تقييم شدة التبدلات بالطرق الهوائية بإجراء اختبار النفس البسيط، فيكون بتحديد درجة الانسداد في هذه الطرق باستخدام قيمة الـ**FEV١**، كما هو موضح بالجدول أدناه حسب توصيات الـ **GOLD**لعام ٢٠١٤ [١]:

تصنيف شدة الـCOPD		
المرحلة		**المميزات**
I.	**COPD** خفيف	**FEV١**٨٠% من المتوقع
II.	**COPD**متوسط	**FEV١**بين ٥٠-٧٩%من المتوقع
III.	**COPD**شديد	**FEV١**بين ٣٠-٤٩%من المتوقع
IV.	**COPD**شديد جدا	**FEV١**أقل من ٣٠% من المتوقع أو أقل من ٥٠% من المتوقع مع **Pa**o_2 أقل ٦٠ملم بهواءالغرفة

الجدول٣ : درجة الإنسداد بالطرق الهوائية

وأخيرا فإن المنبأ الأفضل لحدوث هجمات حادة متكررة (هجمتان او أكثر سنويا) لدى المريض، هو وجود قصة سابقة لتلك التفاقمات التنفسية الحادة والتي استوجبت العلاج، كما أن التدهور السريع بالجريان الهوائي يترافق مع زيادة خطر حدوث هذه الهجمات الحادة، وارتفاع الوفيات [٣٤].

بالتالي يمكن تحديد مدى شدة المرض وتأثيره على المريض من خلال المشاركة بين التقييم السريري (باستخدام مثلا **mMRC Scale**)،مع درجة تحدد الجريان الهوائي (باستخدام قيمة الـ **FEV١**) ،أو خطورة تكرار الهجمات الحادة (يؤخذ بعين الاعتبار الأشد خطورة)، وهذا موضح بالشكل التالي حسب توصيات الـ **GOLD** لعام٢٠١٤ [١]:



الشكل٢: تقييم شدة مرض الـ **COPD**حسب الـ **GOLD ٢٠١٤**

وأخيرا من الأهمية بمكان ألا يتم إغفال التظاهرات خارج الرئوية للـ **COPD**، كالأمراض القلبية الوعائية، إصابة الجهاز العضلي الهيكلي، المتلازمة الإستقلابية الجهازية وغيرها، حيث تؤثر هذه الأمراض المرافقة على نسبة الوفيات والإستشفاء عند المرضى، وعلى نوعية حياتهم وذلك بشكل مستقل عن درجة الإنسداد في الطرق الهوائية[١].

الخيارات العلاجية عند المريض المستقر:

بالإضافة إلى أهمية الإمتناع عن التدخين وعدم التعرض لعوامل الخطر الأخرى، يوجد العديد من العلاجات المتاحة التي تخفف من شدة الأعراض، وتنقص من تواتر وشدة الهجمات الحادة، وتفيد في تحسين الحالة العامة للمريض وتحمله للجهد. ولكن ولسوء الحظ لم تبد أي من هذه العلاجات قدرتها وبشكل قاطع على

تعديل سير التدهور المترقي في وظائف الرئتين [٣٧,٣٦,٣٥]. يعتمد اختيار العلاج على حالة المريض، وذلك حسب شدة أعراضه، وخطر تكرار الهجمات الحادة، والأدوية المتاحة والإستجابة للعلاج.

لابد من إعطاء لقاح المكورات الرئوية والإنفلونزا، والتي تكون أكثر فعالية عند المرضى كبار السن أو عند وجود إصابة شديدة، وبوجود الأمراض القلبية المرافقة.

تشمل الخيارات العلاجية [١]:

- **الموسعات القصبية:** وهي أساسية للعلاج العرضي (**theophylline , beta٢-agonists anticholinergics**)، وتكون طويلة الأمد منها كال .**LABA**(**Long Acting Beta٢-agonists**) أكثر فعالية من قصيرة الأمدكال **SABA** (**Short Acting Beta٢-agonists**)، وتفضل الأشكال الإنشاقية منها.

- **الستيروئيدات الإنشاقية:**يوصى بالعلاج طويل الأمد عند مرضى الـ **COPD** الشديد، والشديد جدا ومن لديهم هجمات حادة متكررة، ولا يوصى باستخدامه كعلاج وحيد بل يفضل اشراكه مع مشابهات بيتا طويلة (**LABA**). لا يوصى باستخدام الستيروئيدات الجهازية الفموية طويلة الأمد عند المرضى المستقرين.
- **الصادات:** وهي غير مستطبة إلا لعلاج الهجمات الحادة والتي يكون سببها إنتان جرثومي.
- **حالات المخاط ومضادات الأكسدة:** يعتبر العلاج بهذه الأصناف ذو فائدة محدودة جدا، وغير موصى باستخدامها بشكل روتيني.
- **مثبطات الفوسفو دي أستراز ٤ :**(**Roflumilaste**) حيث تنقص من تواتر وشدة الهجمات الحادة بالحالات الشديدة.
- **اللقاحات:** لقاح الإنفلونزا والمكورات الرئوية.
- **الأدوية المناعية:** بحاجة للمزيد من الدراسات.
- **إعادة التأهيل:** خاصة مع تقدم المرض وتطوره.
- **العلاج بالأوكسجين:**يحسن البقيا عند مرضى القصور التنفسي المزمن ممن لديهم نقص أكسجة شديد على الراحة.

يوضح الجدول التالي الخيارات العلاجية لمرضى الـ**COPD** وذلك بحسب تصنيف شدة المرض استنادا لتوصيات **GOLD** لعام ٢٠١٤ [١]:

المجموعة	الخيار الأول	الخيار الثاني	خيارات بديلة
A	* المضادات الكولينيرجية قصيرة الأمد * مشابهات بيتا قصيرة الأمد	* المضادات الكولينيرجية طويلة الأمد *مشابهات بيتا طويلة الأمد * المضادات الكولينيرجية قصيرة الأمد & مشابهات بيتا قصيرة الأمد	*التيوفيللين
B	* المضادات الكولينيرجية طويلة الأمد *مشابهات بيتا طويلة الأمد	* المضادات الكولينيرجية طويلة الأمد &مشابهات بيتا طويلة الأمد	* المضادات الكولينيرجية قصيرة الأمد & مشابهات بيتا قصيرة الأمد *التيوفيللين
C	*الستيروئيدات الانشاقية & مشابهات بيتا طويلة الأمد أو المضادات الكولينيرجية طويلة الأمد	* المضادات الكولينيرجية طويلة الأمد & مشابهات بيتا طويلة الأمد	*مثبطات الفوسفودي استراز ٤ * المضادات الكولينيرجية قصيرة الأمد & مشابهات بيتا قصيرة الأمد *التيوفيللين
D	*الستيروئيدات الانشاقية & مشابهات بيتا طويلة الأمد أو المضادات الكولينيرجية طويلة الأمد	*الستيروئيدات الانشاقية & مشابهات بيتا طويلة الأمد و المضادات الكولينيرجية طويلة الأمد * الستيروئيدات الانشاقية & مشابهات بيتا طويلة الأمد ومثبطات الفوسفو دي أستراز ٤ * المضادات الكولينيرجية طويلة الأمد&مشابهات بيتا طويلة الأمد * المضادات الكولينيرجية طويلة الأمد & ومثبطات الفوسفو دي أستراز ٤	*الكاربوسيستئين * المضادات الكولينيرجية قصيرة الأمد & مشابهات بيتا قصيرة الأمد *التيوفيللين

الجدول٤ : توصيات الـ**GOLD٢٠١٤**لعلاج مرض الـ**COPD**المستقر

لمحة عن أساسيات تدبير الهجمات الحادة :

تعرف الهجمة الحادة لل**COPD** بحدوث تدهور حاد في الأعراض التنفسية للمريض، بشكل مختلف عن التبدلات الإعتيادية من يوم لآخر، وتعتبر الإنتانات الفيروسية للطرق التنفسية العلوية من أكثر الأسباب شيوعا والتي تحرض حدوث الهجمات الحادة. يكون الهدف الرئيسي للعلاج هو تقليل تأثير الهجمة الحادة الحالية على الحالة الصحية للمريض والوقاية من تطور هجمات لاحقة[١].

من أهم التدابير والعلاجات :

- **مشابهات بيتا قصيرة الأمد الإنشاقية:SABA (Short Acting Inhaled Beta٢-agonists)** مع أو بدون المضادات الكولينرجية قصيرة الأمد**(Short Acting Anticholinergics)**، وهي المفضلة من بين الموسعات القصبية لعلاج الهجمات الحادة.

- **الستيروئيدات الجهازية:**ممكن أن تسرع الشفاء، وتحسن وظائف الرئة والأكسجة، وتنقص من خطر النكس الباكر لهجمات لاحقة، ومن زمن الإستشفاء. يوصى بإعطاء ٤٠ملغ من **Prednisone** يومياولمدة خمسة أيام في الهجمات الحادة، بالرغم من عدم توافر إثبات قوي يدعم هذه الممارسة.
- **الصادات:**والتي يجب إعطاؤها بالحالات التالية :

المرضى الذين لديهم الأعراض الأساسية التالية مجتمعة : زيادة الزلة التنفسية، كمية البلغم، والقشع القيحي.

أو من لديه اثنان من الأعراض السابقة على أن تكون إحداها هو زيادة في القشع القيحي.

أو لمن يحتاج للدعم التنفسي (التهوية الغازية أو غير الغازية).

- **الإستشفاء والدعم التنفسي:** من الأكسجين والتهوية الآلية الغازية أو غير الغازية وذلك حسب الاستطباب.

وأخيراً فإنه من الممكن الوقاية من هذه الهجمات باتباع الإجراءات التالية: الإمتناع عن التدخين وأخذ اللقاحات، الإلتزام بالأدوية الموصوفة، العلاج بمشابهات بيتا طويلة الأمد **LABA** مع الستيروئيدات الإنشاقية أو بدونها، وكذلك العلاج بمثبطات الفسفودي استراز ٤... يمكنها جميعا أن تنقص من عدد الهجمات والحاجة للإستشفاء[١].

داء الـCOPD وتظاهراته الجهازية:

لا يعتبر المرض الرئوي الساد المزمن مرضا رئويا بحتا، فالتظاهرات الشائعة خارج الرئوية والتي تلازم المريض المصاب به، تزيد احتمال كونه من الأمراض الجهازية التي تصيب أعضاء متعددة، وعلى الرغم أن الأمراض القلبية الوعائية على سبيل المثال والتي تترافق مع الـ **COPD**،تتشارك معه بعضا من عوامل الخطر كالتدخين مثلا، إلا أنه ليس من السهولة أن تعزى إصابات أخرى (كفقدان الكتلة العضلية، الإكتئاب، المتلازمة الإستقلابية) عند مرضى **COPD**إلى التدخين أو غيره من عوامل الخطر كمسبب[٤].

تترافق التبدلات البنيوية في الجهاز التنفسي عند مرضى الـ **COPD** مع ارتكاس التهابي هام بالطرق الهوائية والأسناخ والأوعية الدموية الرئوية، ولكنه من اللافت للنظر أن هذه العملية الإلتهابية تتعدى الرئتين إلى الدوران الجهازي، بل وتعتبر من أهم الآليات المسؤولة عن التظاهرات الجهازية للمرض بالإضافة إلى عوامل أخرى قد تكون مشاركة[٤,٥]. وجد بالعديد من الدراسات أن لدى مرضى الـ **COPD** المستقرين درجة من الإلتهاب الجهازي، حيث يبدون زيادة بعدد الكريات البيض، والتي تطلق كميات أكبر من الوسائط

الإلتهابية وعوامل الجذب الكيماوي، بالاضافة الى وجود خلل بوظيفتها، كنقص القدرة البلعمية للخلايا وحيدات النوى. كما وترتفع لديهم مستويات بروتينات الطور الحاد **(Fibriongen ,CRP)**، وكذلك العديد من السيتوكينات (**TNF-a ,IL-٦**) مقارنة مع غير المدخنين أو حتى مع المدخنين الأصحاء (دون وجود اضطراب بوظائف الرئتين لديهم)[٣٨].

يتورط هذا الإلتهاب الجهازي في إمراضية أغلب (إن لم يكن جميع) التظاهرات الجهازية لـ **COPD** مثل نقص الوزن، سوء وظيفة العضلات الهيكلية، الأمراض القلبية الوعائية، الإضطرابات النفسية ووهن العظام وغيرها من إصابة الأعضاء المتعددة كما هو موضح بالجدول التالي[٣٩,٤]:

التظاهرات خارج الرئوية لـ COPD
ضياع الكتلة العضلية
الدنف
سرطان الرئة
فرط التوتر الرئوي
نقص تروية العضلة القلبية
قصور القلب الاحتقاني
وهن العظام
فقر الدم سوي الكريات
السكري و المتلازمة الاستقلابية
انقطاع التنفس الانسدادي خلال النوم
الاكتئاب والاضطرابات النفسية

الجدول٥: التظاهرات الجهازية عند مرضى **COPD**

يؤدي التداخل بين التظاهرات الرئوية والتظاهرات الجهازية لـ **COPD** إلى عواقب سريرية هامة، حيث يمكن لهذه التظاهرات خارج الرئوية أن تؤثر سلبا في نسبة الوفيات، وحدوث الهجمات الحادة والاستشفاء لدى هؤلاء المرضى، كما قد يسوء الإنذار، وتتدهور الحالة العامة للمريض وأعراضه التنفسية، مما يزيد من عبء وتكلفة هذا المرض ليتعدى كونه مرضا يصيب الرئتين فقط[٤].

يمكن أن يقود فهم الآليات التي تنجم عنها هذه التظاهرات الجهازية نحو خيارات علاجية جديدة لـ**COPD** تساهم بتحسين كلا من أعراضه الرئوية وخارج الرئوية على حد سواء، فعلى سبيل المثال وجد أن للستاتينات التي تستخدم عند مرضى الداء القلبي، تأثير مضاد للإلتهاب، حيث تنقص من نسبة الوفيات

المتعلقة بالهجمات الحادة ونسبة الإستشفاء عند مرضى الـ **COPD**[٤٠]، وبالمقابل فإن جراحة إنقاص الحجوم الرئوية (**LVRS**)عند هؤلاء المرضى يمكن أن تحسن من الكثافة العظمية لديهم[٤١].

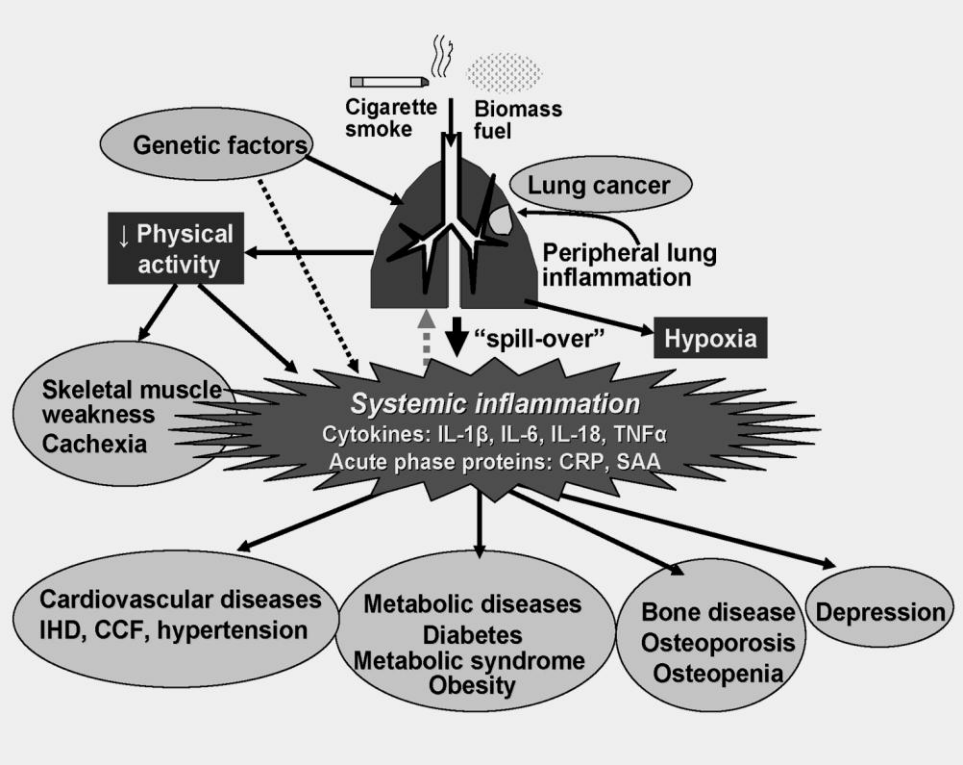
يوجد العديد من الفرضيات التي تفسر منشأ هذا الإرتكاس الإلتهابي بالدوران المحيطي عند مرضى الداء الرئوي الساد المزمن (وبالتالي التظاهرات الجهازية للمرض).

إحدى هذه الفرضيات هو كون الإلتهاب الرئوي المنشأ الناجم عن أذيات التدخين يمتد (**spill-over**) بطريقة أو بأخرى نحو الدوران الجهازي، وعلى الرغم أن العديد من الدراسات (رغم محدودية بعضها) لم تجد علاقة بين مستويات الواسمات الإلتهابية الموجودة بالرئتين وتلك التي توجد بالدوران المحيطي، إلا أن ارتفاع مستويات بروتين السورفاكتانتD (**SP-D**) بالدوران المحيطي عند مرضى الـ **COPD** والذي تعد الخلايا الرئوية النمط الثاني (**Pneumocyte ٢**) هي المطلق الوحيد له، يقدم دليلا جيدا داعما لهذه الفرضية[٤٢].

يوجد في الحقيقة درجة من الإلتهاب الجهازي لدى جميع المدخنين، ولكن لوحظ استمرار هذه العملية الإلتهابية لدى مرضى الـ **COPD** حتى بعد ايقافهم للتدخين، مشيرا بذلك إلى أنه من غير الممكن أن يكون التدخين هو العامل الوحيد المسؤول عن هذه العملية الإلتهابية، كما و ترتفع العديد من الواسمات الإلتهابية عند مرضى الـ **COPD** مقارنة مع المدخنين الأصحاء (نفس مشعر التدخين لدى المجموعتين) [٣٠]، مما يرفع احتمال أن تتضمن الألية المرضية لـ **COPD** مكونا مناعيا ذاتيا.

من ناحية أخرى (الفرضية الثانية)، يعتبر البعض أن التظاهرات الرئوية لمرضى الـ **COPD** ما هي إلا واحدة من أشكال التعبير عن التهاب جهازي يصيب أعضاء متعددة من الجسم، أي أن الإصابة الرئوية عند هؤلاء المرضى تعتبر جزءا من متلازمة التهابية جهازية مزمنة (**Chronic Systemic Inflammatory Syndrome**) تصيب العديد من الأجهزة ومنها الرئتين، حيث أن تطور المرض عند نسبة محدودة من المدخنين (تقريبا ١٥%) يشير لاحتمال تورط عوامل أخرى ربما جينية في الآلية الأمراضية للإصابة، فلوحظ مثلا أن الشذوذات التي تبديها العدلات المحيطية عند هؤلاء المرضى، ربما تعكس تأهبا جينيا يجعلها أكثر حساسية اتجاه سمية التدخين أو المواد السامة الأخرى المستنشقة، حيث تبدي استجابة مفرطة لنفس درجة التحريض (مقارنة مع المدخنين الأصحاء)، وذلك مثلا بزيادة التعبير عن جزيئات الالتصاق السطحية(**Adhesion molecules"CD١١b"**) التي تسهل تجنيدها لموقع الأذية (الرئة) وبالتالي حدوث التخريب الرئوي، ولذلك فمن المحتمل وجود عوامل جهازية تتدخل في تعديل الإستجابة الأولية في الرئتين [٤٣].

يبين الشكل التالي أهم التظاهرات خارج الرئوية للـ **COPD** وتورط الإلتهاب الموجود بالدوران المحيطي لدى هؤلاء المرضى بالآلية الإمراضية لحدوثها:



الشكل٣: دور الالتهاب الجهازي بالتظاهرات خارج الرئوية عند مرضى **COPD**

من الأهمية بمكان أن يتم كشف وعلاج هذه الأمراض المرافقة للـ **COPD** لتأثيرها على سير الداء وإنذاره، فبينما يسهل تشخيص وعلاج بعضها كالأمراض القلبية الوعائية الأكثر ترافقا مع المرض الرئوي الساد المزمن، يهمل تشخيص وعلاج غيرها من الأمراض كالوهن العظمي والإكتئاب، والتي تزيد الأعراض الرئوية والحالة العامة للمريض سوءا، ليدخل بحلقة مفرغة من تفاقم كل من هذه التظاهرات الرئوية وخارج الرئوية، ولذلك لم يعد التركيز في علاج الـ **COPD** محصورا على الأدوية الإنشاقية فقط، بل أصبح يأخذ نهجا متعدد الأبعاد، إذ أن علاج هذه الأمراض المرافقة قد يلقي بأثارها الإيجابية على مسار المرض الرئوي نفسه[٤٠].

لمحة عن الوهن العظمي Osteoporosis

يعتبر وهن العظام من أشيع الأمراض التي تصيب الهيكل العظمي، والذي يتميز بحدوث نقص في الكثافة العظمية، مع تدهور في بنيته المجهرية (**microarchitectural**)، وما يترتب على ذلك من زيادة الهشاشة العظمية وخطر حدوث الكسور[٤٤].

يعد وهن العظام مصدر قلق هام يهدد الصحة العامة، حيث يقدر أن أكثر من ٢٠٠ مليون حول العالم يعانون من هذا الداء، وأن حوالي ٥٠% من النساء و٢٠%من الرجال بعمر أكثر من خمسين عاما يعانون من حدوث الكسور المتعلقة بالترقق العظمي خلال حياتهم، ويتوقع أن تزداد أعداد المصابين بكسور الورك من ١.٣-١.٧ مليون عام ١٩٩٠ إلى ٣مليون بحلول عام ٢٠٢٥[٤٤].

تنشأ إمراضية هذا الداء من ترافقه مع الكسور العظمية، إذ انه يكون لاعرضيا في البداية، حيث يشار إليه بالوباء الصامت (**Silent epidemic**)، وتختلف نسبة هذه الكسور من بلد لآخر وتلعب العوامل البيئية المحيطية دورا في ذلك، ويمكن أن تحدث بأي جزء من أجزاء الهيكل العظمي إلا أن أشيعها تلك التي تصيب الورك، والفقرات والقسم القريب من الساعد[٤٥].

يعتمد تشخيص الوهن العظمي على قياس كثافة العظام المعدنيةBMD(**Bone Mineral Density**)، أوفي حال حدوث كسر بالفقرات أو الورك عند بالغ بدون قصة رض. يوجد العديد من الوسائل التشخيصية ولكن يعتبر مقياس امتصاص الأشعة السينية مزدوج الطاقة **DEXA** (**Dual Energy X-ray Absorptiometry**) للفقرات والورك المعيار الذهبي للتشخيص، والتنبؤ بخطر الكسور المستقبلية، ومراقبة المرضى من خلال إجراء سلسلة متتابعة من قياس الكثافة العظمية.

وقد وضعت منظمة الصحة العالمية التعاريف التالية استنادا على قياس الكثافة العظمية المعدنية (**BMD**) في الورك، العمود الفقري، أو الساعد باستخدام أجهزة الـ **DEXA** [٤٤]:

تعريف WHO لوهن العظام حسب الـ BMD		
التصنيف	**BMD**	**T-score**
طبيعي	ضمن انحراف معياري واحد عن القيم المرجعية لشاب بالغ	≤-١
نقص كتلة عظمية (**osteopenia**)	بين ١-٢.٥انحراف معياري تحت القيم المرجعية لشاب بالغ	بين-١&-٢.٥
وهن عظمي (**osteoporosis**)	تحت ٢.٥أو أكثر انحراف معياري عن القيم المرجعية لشاب بالغ	≤-٢.٥
وهن عظمي شديد	تحت ٢.٥أو أكثر انحراف معياري عن القيم المرجعية لشاب بالغ	≤-٢.٥ مع كسر واحد أو أكثر

الجدول٧: تعريف منظمة الصحة العالمية حسب الـ **BMD**

وهن العظام عند مرضى الداء الرئوي الساد المزمن

Osteoporosis in COPD

مقدمة :

تزداد الأدلة التي تشير إلى أن الداء الرئوي الساد المزمن هو مرض جهازي، إذ أنه لا يصيب الجهاز التنفسي فحسب، بل يترافق مع تأثيرات جهازية خارج رئوية هامة جدا، كما أدرج في تعريف الـ **COPD** (حسب توصيات الـ **GOLD**) [١]. يصعب التمييز بين الأمراض المرافقة للـ **COPD** وتأثيراته الجهازية بسبب عدم وجود تعاريف متفق عليها، ولكن يشار للأمراض المرافقة للداء بتلك التي تتشارك معه بعوامل الخطورة، بينما تعتبر التأثيرات الجهازية لمرض الـ **COPD**، نتيجة سببية لوجود المرض نفسه. ومع ذلك فإن الإضطرابات المختلفة كالوهن العظمي مثلا عند مرضى الـ **COPD** يمكن أن تكون اعتلالا مرافقا لتشارك بعض عوامل الخطورة، وكذلك كتأثير جهازي يسببه المرض نفسه[٤٦,١].

يعتبر وهن العظام واحدا من أهم وأشيع التظاهرات خارج الرئوية للـ **COPD**، وغالبا ما يغفل تشخيصه واستقصائه لكونه لا يحدث أعراضا حتى يتسبب بالكسور العظمية، وقد يسبب ذلك عندئذ تدهورا في حالة المريض حتى الرئوية منها، هذا ويعتبر الوهن العظمي عند مرضى الداء الرئوي الساد المزمن سببا للإعاقة، ولربما بنفس درجة الإعاقة التي يسببها المرض نفسه[٤٦].

أهمية وهن العظام عند مرضى الـ COPD:

يكمن الإهتمام المتزايد بضرورة الكشف المبكر عن الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD**، من العواقب التي يمكن أن تخلفها الكسور العظمية التالية لهذا الخلل في الكتلة العظمية، وما يفضي إليه من إمراضية هامة وتزايد في نسب الوفيات، حيث ترتفع نسبة الكسور عند مرضى الـ **COPD**، فقد بينت إحدى الدراسات أن أكثر من ٤٠% من هؤلاء المرضى لديهم على الأقل كسر فقري واحد [٤٧]، ويمكن أن تسبب هذه الكسور الفقرية (أغلبها بالفقرات الصدرية) مراضة هامة، بما ينجم عنها من ألم وتراجع في النشاط الحركي، وقد تكون هذه الآلام محبطة ومعيقة لمرضى الـ **COPD**، الذين يبذلون أصلا مجهودا تنفسيا عاليا، فضلا عن دور الحدب المترقي بسبب هذه الكسور في انقاص الحجوم الرئوية مسببا بذلك خللا رئويا حاصرا وتدهورا في وظائف الرئتين. وقد بينت إحدى الدراسات أن السعة الحيوية القسرية **FVC**(**Forced Vital Capacity**) تنقص حوالي١٠% لكل كسر فقري واحد عند النساء المصابات بالوهن العظمي، مع تأثير تراكمي لعدد هذه الكسور على انخفاض الـ **FVC** [٤٨]. قد تكون هذه التبدلات في الحجوم الرئوية أقل تأثيرا

عند من يمتلكون وظائف رئوية طبيعية، ولكنهاتمتلك تأثيرا هاما عند أولئك الذين لديهم بالأصل اضطراب بهذه الوظائف كمرضى الـ **COPD**، مما يضيف خللا هاما فيها، وعجزا إضافيا بالتأثير على نوعية الحياة عند مرضى الإصابات الرئوية المزمنة[٤٩].

تعتبر كذلك كسور الورك من العواقب الهامة لحدوث الوهن العظمي، وخاصة عند مستخدمي الستيروئيدات، والتي تتطلب غالبا الإستشفاء بما تسببه من درجة عالية من المراضة والوفيات، ويعتمد ذلك على عمر المريض، العلاج المقدم، والأمراض المرافقة، فضلا عن زيادة خطر الإختلاطات الناجمة عن انعدام الحركة كالخثارات وذوات الرئة، وازدياد خطر تكرار كسور لاحقا، ويصبح الإنذار أكثر سوءا عندما تتأخر الجراحة، ويموت أكثر من ٢٠% من المرضى خلال السنة الأولى عقب كسر الورك، على الأغلب بسبب الحالات المرضية الموجودة مسبقا، هذا ويعود فقط ثلث الناجين إلى حالتهم الوظيفية ما قبل الكسر، وسيحتاج أكثر من ٢٠% منهم لعناية تمرضية لفترات طويلة بما يسببه من درجات مختلفة من العجز وبالتالي زيادة العبء الإقتصادي للمرض نفسه، أضف إلى ذلك الخطورة العالية عند مرضى الـ **COPD**لاجراء التخدير العام والتداخل الجراحي على هذه الكسور[٣٦]. و لقد اعتبر وجود الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD** في إحدى الدراسات، من العوامل المستقلة التي تترافق مع نتائج أقل كفاءة في برنامج إعادة التأهيل الرئوي لديهم، وخاصة فيما يتعلق بتحمل الجهد (اختبار المشي لست دقائق **٦MWD**)[٥٠].

نسبة الإنتشار:

يكون التركيز الأولي في رعاية مرضى الـ **COPD** على الأعراض الصدرية، ولكن في الحقيقة مع ترقي الإصابة يصبح هؤلاء المرضى عرضة لفقدان الكتلة العظمية لديهم وبنسبة لا يمكن الإستهانة بها أبدا، حيث يكون انتشار الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD** أعلى بـ ٢-٥ مرات مقارنة مع أصحاء وبنفس العمر وبدون انسداد بالطرق الهوائية[٣٤,٧].وفي محاولة لتطوير أداة مسح لتقدير مخاطر الوهن العظمي عند الذكور، كان الـ **COPD** واحدا من العوامل التي تزيد هذا الخطر أربع مرات تقريبا[٥١].

قدرت نسبة انتشار الوهن العظمي في مراجعة منهجية لـ ١٣ دراسة، ضمت بمجملها أكثر من ٧٠٠ مريض**COPD**، بحوالي٩-٦٩% ، استنادا إلى صفات المرضى المشتركين بالدراسة، والطريقة المتبعة لتقدير الكثافة العظمية المعدنية لديهم، وكان المتوسط العام لانتشار الهشاشة العظمية في هذه الدراسات مجتمعة حوالي ٣٥,١% [٨]. ولقد قارنت ثلاثة من هذه الدراسات نسبة الإنتشار بين مرضى الـ **COPD** بالمقارنة مع مجموعة الشاهد التي ضمت أصحاء وبأعمار مطابقة، فكان المعدل الوسطي العام لإنتشار الوهن العظمي بين مجموعة المرضى ومجموعة الشاهد، حوالي ٣١,٧% و ٥,٨%على التوالي [٥٢,٧,٦]. ولقد نال مرضى الـ

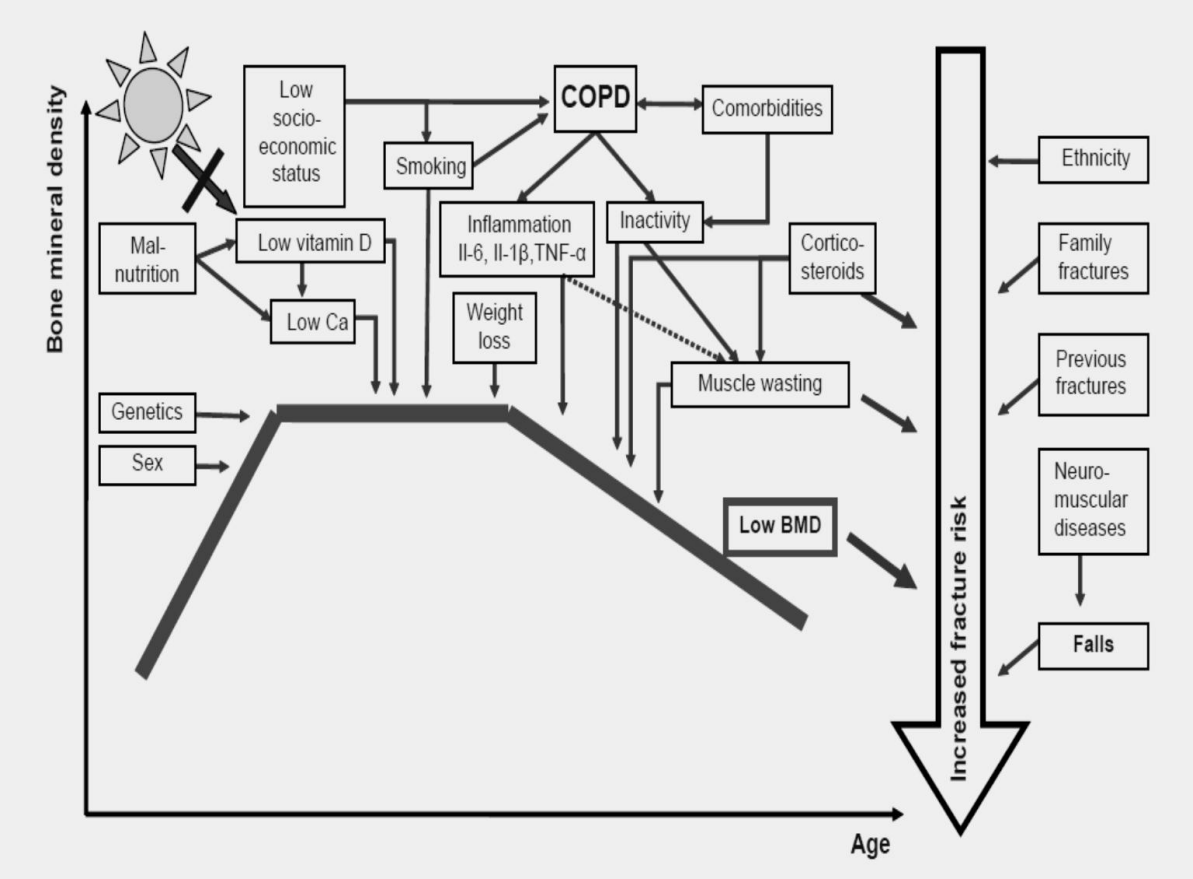
COPD في دراسات أخرى قارنت نسبة انتشار الوهن العظمي لديهم مع آخرين لديهم أمراض رئوية مزمنة أخرى، الحظ الأوفر بتلك النسبة، فكانت ٥٠%مقابل ٢١% لمرضى الربو[٥٣]، و ٦٩%مقارنة مع ٤٣%عند مرضى التليف الرئوي مجهول السبب (**IPF**)[٥٤]، بل وفي دراسة ضمت عدة أمراض رئوية مزمنة مثل عوز ألفا١ أنتي تربسين، الساركوئيد، التليف الرئوي مجهول السبب والتوسع القصبي، كانت نسبة الإنتشار لدى مرضى الـ **COPD**٥٩% مقابل ٣٢% لمجموعة الشاهد التي اشتملت الأمراض السابقة[٥٥].

تنوعت نسبة انتشار نقص الكتلة العظمية (**Osteopenia**) عند مرضى الـ **COPD** في ٨ دراسات، ضمن مراجعة منهجية (**systematic review**) بين ٢٧-٦٧% ، مع معدل انتشار وسطي يقدر بحوالي ٣٨,٤% عند هؤلاء المرضى[٨].

الآلية المرضية والعوامل المرتبطة بحدوثها:

لا يزال الجدل مستمرا حول الآليات المسؤولة عن حدوث وهن العظام عند مرضى الـ **COPD** والخيارات العلاجية الممكنة، إذ تعتبر الآلية الإمراضية لحدوث الإصابة العظمية عند هؤلاء المرضى معقدة، ويمكن أن يشارك فيها العديد من العوامل، منها تلك التي تعتبر من عواقب المرض نفسه (تراجع النشاط الفيزيائي، نقص الكتلة العضلية، نقص الوزن، الالتهاب الجهازي المرافق للمرض، وغيرها كقصور الأقناد ونقص الفيتامين د)، وأخرى ناجمة عن الأدوية المستخدمة لعلاج الإصابة الرئوية (العلاج بالستيروئيدات)، كما أن التغيرات الطبيعية التي تعقب مرحلة التقدم بالعمر كقصور الأقناد ونقص الكتلة العضلية ونقص النشاط البدني، بالاضافة إلى العوامل المحيطية يمكن أن تساهم مجتمعة في إمراضية الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD**. وفيما يلي سنلقي الضوء بشيء من التفصيل على مجموع هذه العوامل[٤٦].

ويظهر الشكل ٥ العوامل المتعلقة بإمراضية الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD**:



الشكل٥: العوامل المتعلقة بامراضية الوهن العظمي عند مرضى الـ**COPD**

- **التدخين:** من المثبت أن التدخين يترافق مع نقص الكثافة العظمية المعدنية **BMD**عند الذكور والنساء بعد سن الضهي، وعلى الرغم أنه لم يلاحظ فرق هام بالكثافة العظمية بين المدخنين وغير المدخنين حتى عمر الـ٥٠ سنة، إلا أنه يصبح أكثر وضوحا وأهمية مع التقدم بالعمر[٥٦]، فتنخفض الكثافة العظمية المعدنية **BMD** عند المدخنين بشكل أكبر مما هي عليه عند غير المدخنين. هذا ويعتبر التدخين من عوامل الخطر لحدوث الكسور العظمية وبشكل مستقل جزئيا عن قياس الكثافة العظمية المعدنية عند المرضى، وقد أظهر تحليل راجع (**meta-analysis**) وجود انخفاض بالكثافة العظمية المعدنية **BMD**عند حوالي ٢٣% فقط من مجمل المرضى المصابين بالكسور الوركية المتعلقة بالتدخين، مما يشير لكون التدخين يزيد من خطر الكسور بشكل أبعد مما يفسره قياس الكثافة العظمية المعدنية[٦٧].

يبدل التدخين بما يحتويه من جذور حرة وسموم، من استقلاب الهرمونات المتعلقة باستتباب الكالسيوم، وينقص من امتصاصه المعوي، كما يسبب خللا بانتاج واستقلاب الهرمونات الجنسية (انقطاع طمث باكر مثلا) وكذلك الهرمونات القشرية السكرية، كما يتدخل في إحداث تبدلات بمنشط مستقبل العامل النووي كابا–بيتا **(RANK)** الموجود على سطح سلائف الخلايا الكاسرة ومستقبله **(RANKL)** على الخلايا البانية، بالاضافة إلى انتاج البروتين **OPG(Osteoprotegerin)** مما يؤدي إلى خلل توازن هذا النظام **(RANK/RANKL/OPG)** لصالح زيادة تفعيل الخلايا الكاسرة، وحدوث الارتشاف العظمي، فضلا عن تأثيره المباشر على الخلايا العظمية **(bone cells)**، وإن هذه العوامل بمجلها تؤدي لنقص الكتلة العظمية الذروية وزيادة معدل الإرتشاف لاحقا[٥٨].

وعلى ذلك يمكن أن يكون للتدخين دور بحدوث الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD** على اعتبار أن أغلب المرضى هم من المدخنين، ولكن ارتفاع نسبة حدوث التخلخل عند هؤلاء المرضى نسبة للمدخنين الأصحاء (وظائف رئة طبيعية)، يشير لاشتراك عوامل أخرى غير التدخين تتعلق بالمرض نفسه، ففي دراسة قارنت نسبة حدوث الوهن العظمي عند مجموعتين من المدخنين بعمر > ٥٠ سنة (على الأقل ٢٠باكيت/سنة)، احدى المجموعتين شخص لمرضاها **COPD**، وأخرى كانت وظائف الرئة لدى المشتركين فيها طبيعية، فكانت نسبة الترقق العظمي لدى المجموعة الأولى والمجموعة الثانية٥٢% و ٨% على التوالي، وذلك بعد نفي الأسباب الثانوية للوهن العظمي لديهم[٥٩].

وأظهرت دراسة أخرى ارتفاع معدلات حدوث الوهن العظمي أيضا عند هؤلاء المرضى مقارنة مع مدخنين أصحاء(على الأقل ٥ باكيت/سنة)، حيث كانت نسبة وهن العظام بين مجموعة المرضى ومجموعة الاصحاء حوالي ٢٥%و ١٢%على التوالي[٦].

- **تراجع النشاط البدني:** لم يعد خافيا أن انعدام الحركة يؤدي إلى تسارع تقويض العظام، وبالتالي نقص الكثافة العظمية المعدنية، وإن أهمية ما يحدثه نقص النشاط البدني من فقد للكتلة العظمية يفوق التأثير المفيد للتمارين الإضافية عند الأشخاص ذوي النشاط الحركي الجيد مسبقا[٤٤]. على أية حال لا يكون لدى معظم مرضى الـ **COPD** انعدام مطلق بالحركة، ولكن في الحالات المتقدمة من المرض يحدث نقص هام في النشاط الوظيفي الحركي، وينجم نقص تحمل الجهد عند هؤلاء المرضى عن عدة عوامل، منها تفاقم الزلة التنفسية بالجهد (والذي يحدده فرط نفاخ الرئة السكوني

والحركي **Static-Dynamic Hyperinflation** أكثر من درجة انسداد الطرق الهوائية)، بالإضافة إلى الضعف في العضلات الهيكلية المحيطية. وفي الحقيقة إن تراجع هذا النشاط البدني يفقد المريض لياقته ويؤدي إلى زيادة الشعور بالزلة التنفسية مع درجات منخفضة من الجهد، بالإضافة إلى فقد المزيد من الكتلة العضلية ليدخل المريض بدوامة من هذه الأعراض. إن نقص النشاط الفيزيائي يؤدي إلى خلل التوازن بين الإرتشاف والبناء العظمي، وذلك على حساب زيادة معدل التقويض، كما أن قلة الحركة تزيد من خطر السقوط وبالتالي حدوث الكسور العظمية[٤٩].

- **نقص الكتلة العضلية ونقص الوزن:** يعتبر تراجع الكتلة العضلية عند مرضى الـ **COPD** من التظاهرات خارج الرئوية الهامة للداء، و تؤدي إلى الضعف العضلي، وتؤثر على الحالة العامة للمريض، نشاطه الفيزيائي، وتزيد من نسبة الوفيات عند هؤلاء المرضى (نقص مؤشر كتلة الجسم **BMI**)، وإن حوالي ٤٠%من تراجع النشاط الوظيفي لدى مرضى الـ**COPD** تحدده التبدلات بالكتلة العضلية الهيكلية لديهم أكثر من المشاكل التنفسية ذاتها، وإن أكثر الكتل العضلية تأثرا هي تلك التي توجد بالفخذين والأطراف العلوية، ويمكن أن يفقد مريض الـ **COPD** الشديد أكثر من ٥٠% من قوة العضلة مربعة الرؤوس الفخذية (خاصة خلال الهجمات الحادة)[٦٠].

يوجد العديد من العوامل المسؤولة عن إحداث التبدلات في بنية ووظيفة العضلات الهيكلية عند مريض الداء الرئوي الانسدادي المزمن، فقلة الإستخدام العضلي (بسبب تراجع النشاط الفيزيائي اليومي)، نقص الأكسجة، والتبدلات الهرمونية (نقص الهرمونات الجنسية، هرمونات النمو)، والأدوية المستخدمة في علاج المرضى، بالإضافة إلى التقدم بالعمر واضطرابات التغذية(تنشأ بشكل أساسي عن عن زيادة معدل الإستقلاب أكثر من كونها نتيجة نقص الوارد من السعرات الحرارية)، جميعها يمكن أن تساهم بزيادة تقويض العضلات ونقص بنائها، وإحداث تغييرات في موت الخلية العضلية المبرمج وتمايزها، هذا وإن وجود علاقة عكسية بين القوة العضلية والواسمات الإلتهابية الجهازية خلال فترة الهجمات الحادة، يقترح دور الإلتهاب الجهازي كعامل مهم أيضا في آلية حدوث نقص الكتلة العضلية عند مريض الـ **COPD**، فالشدة التأكسدية والوسائط الالتهابية (**IL٦,TNF-a**) تلعب دورا هاما بتقويض البروتينات والضعف العضلي[٦٠,٤].

من الشائع حدوث نقص الوزن لدى مرضى الـ **COPD**، وخاصة بالمراحل المتقدمة (٢٥%من مرضى الداء الرئوي الانسدادي يتطور لديهم دنف)، وإن فقد الكتلة العضلية (الضمور) يعتبر المسبب الرئيسي لنقص الوزن، بينما يساهم تراجع الكتلة الشحمية بدرجة أقل. إن اضطرابات

التغذية والتي تنجم بشكل أساسي عن ارتفاع معدل الإستقلاب بسبب زيادة المجهود التنفسي لدى المريض، بالاضافة للتفعيل الإلتهابي الجهازي، نقص الأكسجة وغيرها من العوامل، تساهم بحدوث نقص الوزن لدى مريض الـ **COPD**، ويعتبر نقص مؤشر كتلة الجسم (**BMI**) من العوامل التي تنبأ بالإنذار والوفيات وبشكل مستقل عن درجة الإنسداد في الطرق الهوائية[٤٣].

يؤدي فقد الكتلة العضلية وما يتلوه من نقص الوزن عند مريض الـ **COPD**،إلى نقص الأستروجين وباقي الهرمونات الجنسية، مما يحرض فعالية الخلايا الكاسرة العظمية (**osteoclasts**) إما بالتأثير المباشر عليها، أو بشكل غير مباشر عن طريق زيادة مستويات الستوكينات (**IL٦,TNF-a**)، كما وتنقص العديد من عوامل النمو (**IGF-١**) وهرمون اللبتين والتي تتدخل بتمايز وتكاثر الخلايا البانية العظمية، بالإضافة إلى أن نقص الشدة الميكانيكية على الهيكل العظمي (الناجمة عن تراجع النشاط البدني، وخلل التقلص العضلي بسبب التبدلات المرضية فيها) يحرض الموت الخلوي المبرمج للخلايا العظمية (**osteocyts**)، وتمتلك هذه الخلايا كما ذكرنا مسبقا درجة عالية من الحساسية للمحفزات الميكانيكية على الهيكل العظمي، حيث تعدل تجنيد وتمايز ونشاط الخلايا الكاسرة والبانية العظمية، فتحرض الإرتشاف العظمي عند نقص الشدة الميكانيكية، وتساهم ببناءه بزيادتها عند إجراء التمارين الرياضية[٦١].

- **نقص الهرمونات الجنسية:** من الشائع حدوث قصور في الأقناد عند مرضى الـ **COPD**، وهم يحظون بنسبة عالية من نقص الهرمونات الجنسية مقارنة مع مماثليهم الأصحاء، وتختلف نسبة انتشار قصور الأقناد عند مرضى الـ **COPD** الذكور مثلا باختلاف الدراسات، ولكنها تتراوح ما بين ٢٢-٦٩%، وهي نسبة مرتفعة مقارنة مع الأصحاء الذكور(تتراوح النسبة بين ١٠-٢٥%من عموم السكان دون اعتبار الأعراض والعلامات)، كما وقد تصاب النساء اللواتي لديهن المرض بانقطاع طمث باكر(عدة سنوات)[٦٢].

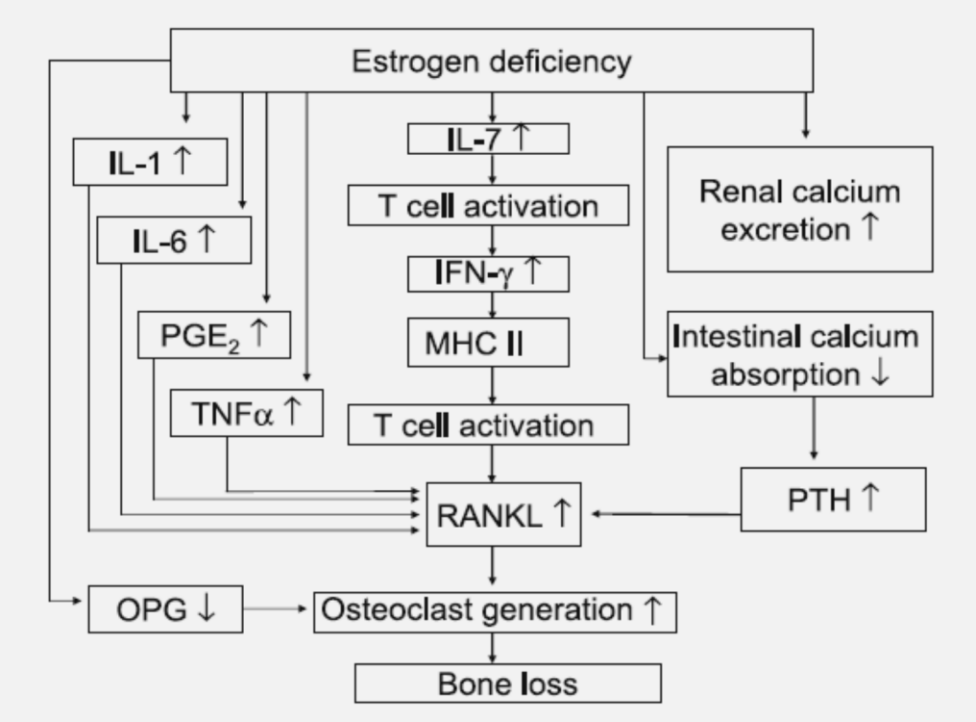
يؤثر المرض الرئوي الساد المزمن على محور ما تحت المهاد-النخامة-الأقناد بمستويات مختلفة، ولكنه وجد أن أغلب المرضى الذكور لديهم قصور أقناد ثانوي (٧٥%) والباقي لديهم قصور أقناد بدئي. وفي الحقيقة أن قصور الأقناد عند هؤلاء المرضى يكون متعدد العوامل، فأغلب المرضى يغلب عليهم التقدم في العمر، فضلا على أن التدخين ونقص الوزن والذي يشيع حدوثه لديهم، جميعها تكون مسؤولة عن تراجع مستويات الهرمونات الجنسية لديهم، أضف إلى ذلك كون الـ **COPD** من الأمراض المزمنة، والتي تؤدي إلى نقص في الهرمونات الموجهة القندية (**LH**)

وبالتالي الهرمونات الجنسية، كما أن الإلتهاب الجهازي المرافق للمرض (**TNF-a ,IL٦ ,IL١**)، بالإضافة إلى حدوث نقص في الأكسجة وفرط ثاني أكسيد الكربون، تتسبب أيضا بتناقص في الهرمونات الموجهة القندية، وبشكل مستقل عن استعمال الستيروئيدات في علاج المرض. وأخيرا فإن هذه الستيروئيدات وخاصة بالجرعات العالية تكبح إفراز هرمونات ما تحت المهاد التي تطلق الموجهات القندية، كما وتمتلك الستيروئيدات تأثيرا مثبطا مباشرا على وظيفة الأقناد، لتكون مسؤولة عن إحداث قصور اقناد بدئي وثانوي مشترك[٦٢].

يؤثر الأستروجين (**estrogen**) بشكل مباشر على الهيكل العظمي من خلال مستقبلاته على سطح الخلايا الكاسرة والبانية العظمية، كما ويمتلك تأثيرا غير مباشرا من خلال مستقبلاته على سطح العديد من خلايا الجهاز المناعي والتي تؤثر في استتباب الإستقلاب العظمي، فنقص الأستروجين يترافق مع انتاج العديد من الستوكينات (**TNF-, IL-٦, IL-١**)، وتفعيل المزيد من الخلايا التائية، مما يؤدي إلى زيادة التعبير عن الـ **RANKL**، بالاضافة إلى نقص تواجد بروتين الـ **OPG**، وبالتالي زيادة تفعيل الخلايا الكاسرة العظمية الناضجة. كما أن للأستروجين تأثيرا على الأنسجة خارج الهيكل العظمي، فيزيد عوزه من إطراح الكلس الكلوي، ونقص الامتصاص المعوي له، مما يؤدي إلى فرط نشاط جارات درق ثانوي (نقص الكلس) وارتفاع بمستويات هرمون (**PTH**)، ومن ناحية أخرى يزيد من حساسية العظام اتجاه هرمون (**PTH**)[٦٣].

يؤثر التستوسترون على تكاثر وتمايز الخلايا البانية والكاسرة، ولكن نقصه عند مرضى الـ **COPD** وما يرافقه من تأثير على الكتلة العظمية لديهم، يعود بمعظمه إلى نقص مستويات الأستروجين (الذي ينجم عن تفاعل الـ **aromatization** للتستوسترون)[٦٣].

ويوضح الشكل التالي تأثير عوز الأستروجين على الإستقلاب العظمي:



الشكل٦: تأثير عوز الاستروجين على الاستقلاب العظمي

- **عوز فيتامين د:** تشير الإحصائيات إلى تصاعد في نسبة إنتشار عوز الفيتامين د، ويعتبر داء الـ **COPD** من الأمراض التي تترافق بنسبة عالية من عوز هذا الفيتامين، ففي احدى الدراسات التي أجريت على حوالي ٤١٤ مدخن (بعمر أكبر من خمسين عاما)، كانت نسبة عوز فيتامين د عند المدخنين الاصحاء (بدون تدهور في وظائف الرئة) حوالي ٣١%، بينما ارتفعت هذه النسبة عند مرضى الـ**COPD** المدخنين. كما أظهرت الدراسة وجود علاقة طردية بين مستويات ٢٥ هيدوكسي فيتامين د (**٢٥-OHD**) وشدة المرض (حسب الـ **GOLD**) وذلك بنسب٣٩%، ٤٧%، ٦٠%، ٧٧% عند مجموعات المرضى **I** وحتى **IV** على التوالي[٦٤].

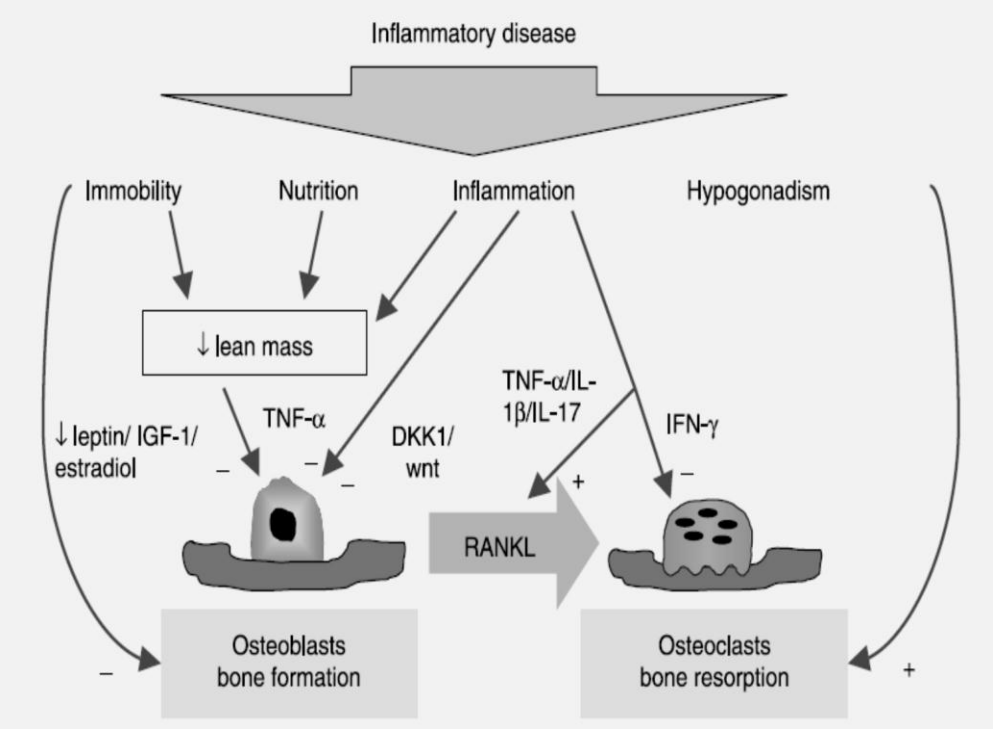
يؤخذ بالحسبان العديد من العوامل التي يمكن أن تفسر عوز الفيتامين د عند مرضى الـ**COPD**، وهي تشمل كافة المراحل المسؤولة عن استتباب هذا الفيتامين (الوارد، التصنيع، التخزين، الهدم والإستقلاب)، فأغلب هؤلاء المرضى يكون لديهم اضطرابات في التغذية، نقص قدرة الجلد(شيخوخته) على اصطناع الفيتامين د، تراجع النشاطات خارج المنزل وبالتالي التعرض لأشعة الشمس، زيادة الإستقلاب والهدم بسبب استعمال الستيروئيدات، بالاضافة إلى تراجع سعة التخزين بالعضلات والنسيج الشحمي بسبب ضياعها[٦٥].

يتدخل الفيتامين د في تنظيم امتصاص الكالسيوم، وافراز هرمون جارات الدرق **PTH**، ارتشاف العظم وتمعدنه، وترتبط مستوياته بشكل مباشر مع الكثافة العظمية المعدنية عند مرضى الـ **COPD**، وتؤدي المستويات المنخفضة منه إلى تحريض غدد جارات الدرق وبالتالي زيادة افرازها من هرمون الـ**PTH** للتعويض عن انخفاض التواجد الحيوي للكلس، كما أنه يعمل على الخلايا البانية العظمية فيحرضها على زيادة انتاج الخلايا الكاسرة العظمية الناضجة، ويكون ذلك من خلال نظام **RANK/RANKL/OPG**، فيزيد التعبير عن الـ **RANKL**، وينقص التعبير عن الـ **OPG**، وبالنتيجة تفعيل الخلايا الكاسرة وزيادة الإرتشاف العظمي. هذا ويترافق عوز الفيتامين د مع ضعف عضلي وبالتالي زيادة خطر الكسور لارتفاع خطر السقوط[٦٥].

- **الإلتهاب الجهازي المزمن:** لقد أصبح جليا أن داء الـ **COPD** لا يقتصر في إصابته على الرئتين فقط، بل إن الإلتهاب المزمن المتأصل في الرئتين يتعداها إلى الدوران المحيطي عند هؤلاء المرضى، ليكون مسؤولا بطريقة أو بأخرى عن التظاهرات خارج الرئوية للمرض، ولقد أثبتت العديد من الدراسات أن مرضى الـ **COPD** لديهم ازدياد في مستويات الواسمات الإلتهابية الجهازية مقارنة مع المدخنين الأصحاء (بدون اضطراب بوظائف الرئتين)، فلقد أشارت مراجعة منهجية لأربع عشرة دراسة إلى ارتفاع مستويات الواسمات الإلتهابية (**TNF-a,Fibrinogen,CRP**)عند مرضى الـ **COPD** مقارنة مع مجموعة الشاهد[٣٨].

يمكن أن يعزى حدوث الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD** جزئيا إلى العديد من عوامل الخطورة التي ترافق المرض، كالتدخين واستعمال الستيروئيدات، تراجع النشاط البدني وغيرها من العوامل، ولكن ارتفاع نسبة وهن العظام عند المرضى الذين لم يتلقوا الستيروئيدات، أو في المرض الأقل شدة، يقترح وجود عوامل جهازية تلعب دورا في الإرتباط بين الآليات المرضية التي تصيب كلا من الرئتين والعظام في مرضى الـ **COPD** المصابين بالوهن العظمي، حيث وجد أن هناك ترافقا بين البروتينات الإلتهابية الجهازية وواسمات الإستقلاب العظمي عند مرضى الـ **COPD** المصابين بالهشاشة العظمية، مشيرا بذلك إلى أن المرض عينه وما يرافقه من التهاب جهازي قد يكون مسؤولا وبدرجة ما (بالاضافة إلى عوامل الخطورة المشتركة) عن حدوث الوهن العظمي عند هؤلاء المرضى، حيث وجد في احدى الدراسات أن هناك علاقة ايجابية بين مستويات بعض الواسمات الالتهابية (**TNF-a ,IL٤ ,IL٢**) ومستويات نواتج الاستقلاب العظمي (**C-telopeptide type١** وهو

واسم للارتشاف العظمي)عند مرضى الـ **COPD**، مشيرة بذلك لتورط الإلتهاب الجهازي أيضاعند هؤلاء المرضى بتحريض حدوث الوهن العظمي[٦٦].



الشكل٧: تورط الإلتهاب الجهازي في الرشف العظمي

يحرض كلا من (**IL١, IL٦, TNF-a**) على زيادة التعبير عن **RANKL** على سطح الخلايا البانية، بالاضافة إلى نقص الـ **OPG**، فيحث بذلك على تمايز الخلايا الكاسرة العظمية، بل إن (**IL١, TNF-a**) لا يحرضان على توليد المزيد من الخلايا الكاسرة الناضجة فحسب، بل يبدو أن هذه الستوكينات تحفز هذه الخلايا الناضجة لإجراء المزيد من عمليات الرشف من خلال تعديل نشاط الـ **RANKL**. كما أنها تعمل كذلك على تثبيط اصطناع الكولاجين في الخلايا البانية، فتعزز بذلك من تحطم المادة الأساسية خارج الخلوية (**ExtracellularMatrix**)، هذا ويشارك **IL١** بمزيد من الإستقلاب العظمي من خلال تفعيل البانيات، التي تفرز المزيد من الـ **RANKL**، كما أنه يعمل (وكذلك الـ **IL٦**) على إطالة عمر الخلايا الكاسرة العظمية عبر تثبيط الموت الخلوي المبرمج لهذه الخلايا. ومن الجدير بالذكر أنه لا يقتصر توليد الـ**RANKL** (وبالتالي انتاج خلايا كاسرة عظمية ناضجة) على الخلايا البانية فقط، بل تساهم كذلك العديد من الخلايا الإلتهابية بإنتاج المزيد منه،

كاللمفاويات والخلايا الليفية (**Fibroblasts**)، ليتكون شلال من الآليات المسؤولة عن الإرتشاف العظمي[٦٧].

لا يحرض الإلتهاب المزمن عمليات الرشف العظمي فحسب، بل و يثبط عمليات البناء أيضا، وبالتالي لا ترتقي إلى مستوى تعاظم درجة الرشف العظمي، ويبدو أن تفسير ذلك ليس واضحا بعد، ولكن من المحتمل أن السيتوكينات ما قبل الالتهابية يمكن أن تثبط وبشكل مباشر عمليات التصنيع، فيوجد أدلة على أن الـ **TNF-a** يثبط مباشرة تمايز الخلايا البانية، كما أن مجموعة من السيتوكينات تتدخل بما يسمى طريق نقل الإشارة **Wnt** (**The signalling pathway**) والذي يقوم بتنظيم عمليات تمايز سلائف الخلايا المزانشيمية إلى خلايا عظمية بانية[٦٨].

ومن الآليات المحتملة والتي تفسر عدم التناسب بين عمليات الرشف والبناء، تغيير اشارات الكورتيكوستيروئيدات، حيث تعمل العديد من السيتوكينات (**IL-١b ,TNF-a**)على زيادة تعرض الخلايا البانية لجرعات عالية من الكورتيزول (بسبب تفعيل أنزيمات فيها تحول الستيروئيدات إلى شكلها الفعال)، فيمنعها وبالتأثير المباشر عليها من اصطناع البروتينات النوعية العظمية (مثل الأوستيوكالسين **Osteocalcin**) والتي تعتبر من مكونات القالب العضوي العظمي، وبالمقابل فإن تأثير الستيروئيدات على نظام الـ **RANKL** يحافظ في الوقت نفسه على اصطناع الخلايا الكاسرة العظمية الناضجة ليزيد من الإرتشاف العظم [٦٨,٦٧].

ترتفع مستويات الـ **MMPs** (**Matrix Metalloproteases**) في مصل مرضى الـ **COPD**، والتي تكون قادرة على تقويض معظم (إن لم يكن جميع) البروتينات المكونة للمادة الأساسية خارج الخلوية، ويلعب الـ **MMP٩** دورا هاما في تقويض الكولاجين من النمط ١، مما يرفع احتمال تعزيزه للإرتشاف العظمي عند هؤلاء المرضى، ولقد أظهرت دراسة حديثة ارتفاع مستويات **MMP٩** و**TNF-a**عند مرضى الـ **COPD** والذين لديهم وهن عظمية **Osteoporosis**، مقارنة مع مرضى لديهم نقص كثافة عظمية **Osteopenia**، أوحتى بدون وجود أي اضطراب بالكثافة العظمية المعدنية[٥٩].

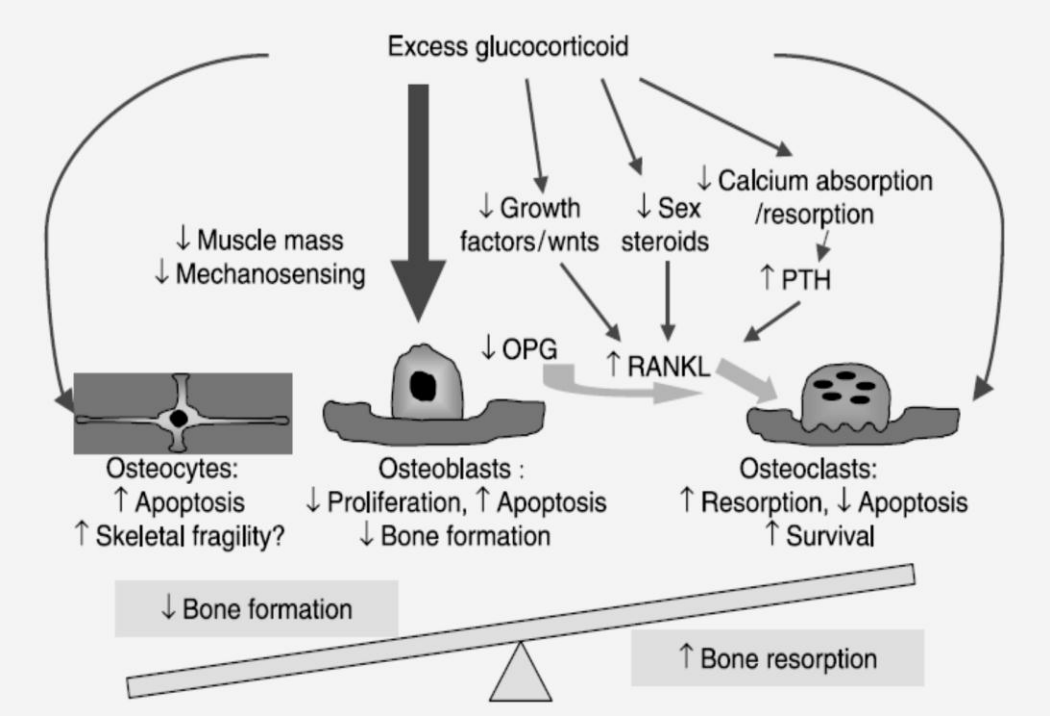
وأخيرا يترافق الإلتهاب المزمن بحالة تغذوية سيئة (والذي ينجم جزئيا عن حالة من فرط الإستقلاب عند هؤلاء المرضى)، بالإضافة إلى فقدان الكتلة العضلية ونقص الوزن، وتراجع مستويات الهرمونات الجنسية، كما ويتدخل في افراز وعمل هرمون جارات الدرق **PTH**، وما ينجم عن ذلك وكما ذكرنا سابقا من تعزيز الإرتشاف العظمي وفقدان الكتلة العظمية.

- **دور الكورتيكوستيروئيدت:** تستعمل الكورتيكوستيروئيدات (الجهازية والإنشاقية) في علاج مرض الـ **COPD** المستقر أو في تدبير الهجمات الحادة للمرض، وعلى الرغم من الفوائد التي يمكن تحقيقها سريريا، إلا أن استخدامها يترافق مع تأثيرات جانبية هامة كفقدان الكتلة العظمية. لا يوجد في الحقيقة جرعات آمنة من الستيروئيدات، فحتى الجرعات الجهازية الصغيرة منها يمكن أن تترافق بزيادة خطر الكسور العظمية[٧٠].

يبدأ تأثير الستيروئيدات على الإستقلاب العظمي بشكل سريع، حيث تنخفض سريعا مستويات الأوستيوكالسين(واسم للتشكل العظمي) بعد استعمال الستيروئيدات (الإنشاقية أو الجهازية)، ولكنها سرعان ما تعود لمستوياتها بعد ايقاف المعالجة، مع استمرار الجدل حول العلاقة بين هذه التبدلات السريعة لواسمات الإستقلاب العظمي، وما بين الفقدان العظمي على المدى الطول[٧١,٤٦]، حيث لم يلاحظ وجود ترافق بين التبدلات بمستويات الأوستيوكالسين والتبدلات بالكثافة العظمية المعدنية (**BMD**) في دراسة استمرت ٣ سنوات بمراقبة هذه التبدلات[٧٢]. يكون الفقدان العظمي أكثر وضوحا خلال الأشهر القليلة الأولى من استخدام الستيروئيدات الجهازية (٣-٦أشهر)، ومن ثم يتباطئ معدل هذه الخسارة مع الإستمرار بالعلاج (ويصبح أكثر ثباتا)، ويعتبر هذا الفقد عكوسا بعد إيقاف هذه الادوية، وتتعلق الجرعة اليومية من الستيروئيدات الجهازية ومدة العلاج وبالتالي الجرعة التراكمية بفقدان الكتلة العظمية، بينما تعتبر الجرعة اليومية منبئا هاما لزيادة خطر حدوث الكسور العظمية (لأن الكسور تحدث باكرا بعد البدء بالعلاج)[١٣]، والتي تحدث بمعظمها بشكل مستقل عن الكثافة العظميةالمعدنية (بسبب تأثير الستيروئيدات على اصطناع الكولاجين والبنية الهندسية الدقيقة للعظام أكثر من تأثيره على تمعدنه)، وهذا ما يفسر زيادة خطر كسور الفقرات العظمية عند مستخدمي الستيروئيدات مقارنة مع الذين لم يتلقوا هذه الأدوية وبنفس مستويات الـ **BMD** [٧٣]، ولكن خطر هذه الكسور يتناقص بسرعة بعد إيقاف الستيروئيدات(حوالي ٣ أشهر) وإن المدة اللازمة ليعود هذا الخطر إلى مستواه القاعدي يعتمد على الجرعة التراكمية من الستيروئيدات[١٢].

لم يترافق استخدام الستيروئيدات الإنشاقية وبالجرعات الموصى بها في معظم الدراسات، مع تأثير هام على الكثافة العظمية المعدنية أو ارتفاع خطر الكسور العظمية[٧٤]، بينماأدى استعمال جرعات عالية من الستيرروئيدات الإنشاقية في بعض الدراسات إلى زيادة نسبة الكسور [٧٥]، وفي دراسة أخرى أشارت إلى أن الجرعات العالية جدا ولفترات طويلة هي من يسبب ذلك التأثير[٧٦].

يوضح الشكل التالي آلية تأثير الستيروئيدات على الهيكل العظمي:



الشكل٨: آلية تأثير الستيروئيدات على الهيكل العظمي

تتحول الستيروئيدات إلى الشكل الفعال استقلابيا من خلال أنزيم ١١ هيدوكسي ستيروئيد دي هيدوجيناز١ **(١١b-hydroxysteroid dehydrogenase type١ ١١b-HSD١)**. تزداد فعالية هذا الأنزيم كما ذكرنا مسبقا ضمن الخلايا البانية العظمية بتحريض من الإلتهاب الجهازي والسيتوكينات الإلتهابية، يؤدي ذلك إلى تعرض الخلايا البانية لجرعات عالية من الستيروئيدات التي تؤثر وبشكل مباشر بفعالتيها وتجنيدها، ويحثها على الموت الخلوي المبرمج. كما يمنع ذلك الخلايا البانية من إنتاج البروتينات العظمية الأساسية (كالأوستيوكالسين)، والكولاجين من النمط١ والتي تشكل المادة الأساسية العظمية.

كما تحرض الستيروئيدات الخلايا العظمية **(Osteocyts)** على الموت الخلوي المبرمج، ويقود الخلايا الحية منها لتعديل بيئتها المجهرية، مما يؤدي بالمحصلة لنقص التشكل العظمي.

تحرض الستيروئيدات على زيادة الإرتشاف العظمي والذي يمكن أن يفسر بدرجة ما بحدوث فرط نشاط جارات الدرق الثانوي والذي يتطور بسبب نقص امتصاص الكلس المعوي المحرض بالستيروئيدات، وزيادة الإطراح الكلوي له، مؤديا إلى حالة من نقص الكلس النسبي. كما تعمل الستيروئيدات على تحريض تمايز سلائف الخلايا الكاسرة العظمية إلى خلايا كاسرة ناضجة بسبب

زيادة التعبير عن الـ**RANKL**، و إحداث نقص هام بمستويات الـ**OPG**، مما يؤدي إلى تجنيد المزيد من الخلايا الكاسرة الناضجة وحدوث الرشف العظمي. وأخيرا تسبب الستيروئيدات نقصا في الهرمونات الجنسية، وتحرض الجرعات العالية منها تراجعا في الكتلة العضلية، وقد ذكرنا مسبقا دور كل منهما في الفقد العظمي [٧٨,٧٧].

العوامل المرتبطة بحدوث وهن العظام عند مرضى الـ COPD:

يوجد العديد من العوامل التي تترافق مع زيادة خطر حدوث الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD**، وقد تم الإشارة إليها بالعديد من الدراسات، كنقص مشعر كتلة الجسم، شدة انسداد الطرق الهوائية، العمر والجنس الأنثوي، استعمال الستيروئيدات. سنتحدث بشيء من التفصيل عن هذه العوامل والدراسات المجراة حولها، بالإضافة إلى الإشارة للعلاقة بين الواسمات الإلتهابية وحدوث وهن العظام عند هؤلاء المرضى.

- **العمر والجنس:** يعتبر التقدم بالسن والجنس الأنثوي من عوامل الخطر الهامة لحدوث الوهن العظمي في عموم السكان[٤٤]. ولكن يبدو أن ارتباط هذه العوامل (العمر والجنس) بحدوث الوهن العظمي عند مرضى **COPD** أقل وضوحا. فقد بينت بعض الدراسات أن العمر والجنس الأنثوي من العوامل المتعلقة بحدوث الوهن العظمي عند هؤلاء المرضى، واعتبر في إحداها أن الإناث، والعمر الأكبر من ٦٥ سنة، من العوامل التي تتعلق وبشكل مستقل بحدوث وهن العظام عند مرضى الـ **COPD**[٧٢]، ووجد في دراسة أخرى أن العمر بين ٥٥-٦٥سنة يزيد من خطر تطور الوهن العظمي لدى هؤلاء المرضى ٦ مرات بالمقارنة مع مرضى بعمر أقل أو يساوي ٥٥ سنة، و١٢ مرة بعمر أكبر أو يساوي ٦٥ سنة[٧٩]. بينما لم يعتبر العمر والجنس في دراسة أخرى أجريت على مرضى الـ **COPD** من العوامل المنبأة الهامة لتطور وهن العظام لديهم[٨]، وفي مراجعة منهجية لـ ١٣دراسة، لم يكن للعمر تأثير على حدوث الوهن العظمي بمجموع هذه الدراسات، بينما كان الجنس الأنثوي يمتلك نسبة أرجحية ١,٩٦ لحدوث وهن العظام عند مرضى الـ **COPD**[٩].
- **شدة انسداد الطرق الهوائية:** أظهرت دراسات متعددة أن قيم الـ **FEV١** المنخفضة تترافق مع زيادة حدوث الوهن العظمي أو انخفاض الكتلة العظمية المعدنية عند مرضى الـ **COPD**. ففي العديد من الدراسات كانت الأغلبية العظمى من المرضى الذين يعانون من الوهن العظمي هم بمراحل متقدمة من المرض (**stage٣ , stage٤**)، بينما قل انتشار وهن العظام بين مرضى المراحل المبكرة من المرض (**stage١, stage٢**)، وبالتالي كلما تقدمت شدة الإنسداد في الطرق الهوائية، يزداد خطر

حدوث الوهن العظمي عند المرضى [٨٠,١٠].وفي دراسة أخرى ارتفعت نسبة الخلل بالكثافة العظمية المعدنية (وهن العظام ونقص الكثافة العظمية) من ٢٨,٦% عند مرضى المرحلة٢ إلى ٧٥%عند مرضى المرحلة ٤، وكان خطر حدوث نقص الكثافة العظمية عند مرضى المرحلة ٤ أعلى بـ ٧,٦ مرة من مرضى المرحلة٢[٩].

إن العلاقة بين وظائف الرئة والكثافة العظمية المعدنية عند مرضى الـ **COPD** معقدة وغير واضحة بعد، ولكن الإلتهاب الجهازي المزمن الذي يلازم المريض يمكن أن يكون عاملا مهما بذلك، حيث لوحظ أن التدهور في وظائف الرئة يترافق مع ارتفاع الواسمات الإلتهابية والتي تشكل عامل خطر لحدوث االتخلخل العظمي كما ذكرنا ذلك مسبقا[٨١,٣٨].كما وجد أن هناك علاقة قوية بين مستويات ٢٥ هيدروكسي فيتامين د (**٢٥-hydroxyvitamin D٣**) ووظائف الرئتين (**FEV١**) في العديد من الدراسات[٨٣,٨٢]، وأخيرا يمكن أن يلعب تراجع النشاط الفيزيائي بسبب الخلل والتدهور بوظائف الرئتين دورا في نقص الكثافة العظمية عند هؤلاء المرضى.

- **مشعر كتلة الجسم (BMI):** يعتبر نقص الوزن أو انخفاض مشعر كتلة الجسم من عوامل الخطر الهامة لحدوث الوهن العظمي في عموم السكان، وقد أدرج من ضمن التوصيات المتعلقة بعوامل الخطر التي يرتفع معها معدل حدوث نقص في الكثافة العظمية المعدنية [٥١,٤٤]. ولا يبدو الأمر مختلفا عماهو عليه عند مرضى الـ **COPD**، حيث بينت العديد من الدراسات المتضمنة لهؤلاء المرضى، أن مقاييس مكونات الجسم، كمشعر كتلة الجسم**BMI (Body Mass Index)**، والكتلة الخالية من الدهون **FFM (Fat-free mass)**، تتعلق وبشكل هام بحدوث وهن العظام أو نقص الكثافة العظمية لديهم. أظهرت مراجعة منهجية لـ ٨ دراسات فيما يتعلق بعلاقة هذه المشعرات مع نقص الكثافة العظمية عند مرضى الـ **COPD**، ارتفاع نسبة الوهن العظمي عند مرضى ناقصي الوزن بالمقارنة مع آخرين لديهم هذه المشعرات طبيعية أو زائدة. وأوصت هذه المراجعة إجراء مسح لكشف الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD** ممن لديهم مشعر كتلة الجسم **BMI** أقل من ٢١ كغ/م^{٢}، ومشعر الكتلة الخالية من الدهون **FFMI** أقل من ١٦ كغ/م^{٢} عند الذكور، و١٥ كغ/م^{٢} عند الإناث [٨]. أشارت إحدى هذه الدراسات (دراسة طولانية) إلى وجود علاقة ذات أهمية احصائية بين زيادة الكثافة العظمية المعدنية وارتفاع مشعر كتلة الجسم **BMI** (بالإضافة إلى **FFM**) وذلك بعد جراحة تصغير الحجوم الرئوية عند هؤلاء المرضى [٨٤]. وفي دراسة حديثة أخرى أجريت لتحديد العلاقة بين الكثافة العظمية المعدنية (**BMD**) و مشعر كتلة الجسم (**BMI**)، كان مرضى الـ

COPD (حوالي ٨٥ مريض) منخفضي الـ **BMI** (الأقل من ٢١كغ/م^{٢})، هم الأكثر انخفاضا بقيم الكثافة العظمية المعدنية والـ **T-score**، والأفر حظا بحدوث التخلخل العظمي[١١].

- **استعمال الكورتيكوستيروئيدات:** تعتبر الستيروئيدات الإنشاقية (بالمشاركة مع الموسعات القصبية طويلة الأمد) من العلاجات الموصى بها ولأمد طويل عند مرضى الـ **COPD**المتقدم (**FEV**١ أقل من ٥٠%)، وفي الحالات التي تتكرر فيها الهجمات الحادة، كما ويمكن استخدام الستيروئيدات الجهازية (جرعات عالية ولفترة قصيرة) خلال تلك الهجمات، في محاولة للتماثل للشفاء بفترة أقصر، وتخفيف تواتر حدوث الهجمات، حيث يوصى باعطاء ٤٠ ملغ من البريدنيزون يوميا ولمدة خمسة أيام[١]. وعلى الرغم من تحقيق العديد من الفوائد السريرية باستخدام هذه الأدوية، إلا أن قد تتسبب بالعديد من التأثيرات الجانبية الهامة، ويعد الوهن العظمي والكسور العظمية واحدا من أهم اختلاطات هذا الإستعمال.

تتعلق الجرعة اليومية للستيروئيدات الجهازية، ومدة العلاج وبالتالي الجرعة التراكمية، بفقدان الكتلة العظمية عند المرضى. بينما تعتبر الجرعة اليومية منبئاً هاما لزيادة خطر الكسور العظمية والتي يمكن أن تحدث بشكل مستقل نسبيا عن الكثافة العظمية المعدنية، ويتناقص هذا الخطر بعد إيقاف المعالجة. يؤدي الإستعمال المستمر للستيروئيدات الجهازية ولأمد طويل إلى زيادة خطر كسور الورك ٥ أضعاف، ويزداد خطر كسور الفقرات ٦ أضعاف[٨٥]. أما فيما يتعلق بالإستخدام المتقطع للجرعات العالية من الستيروئيدات الجهازية ولمدة قصيرة (حتى ١٤ يوم)، فقد بينت العديد من الدراسات أن خطر الفقدان العظمي يتعلق بالجرعة التراكمية، ففي متابعة لمرضى الربو (لأربع سنوات) والذين تلقوا كورسات قصيرة من الستيروئيدات الجهازية**SC-OCS** (**short courses of oral corticosteroids**) في علاج هجماتهم الحادة (بجرعات ٢٠-٤٠ملغ ولمدة تتروح بين٣-١٤يوم)، لوحظ أن المرضى الذين استخدموا كورسات قصيرة متعددة من الستيروئيدات (**frequent SC-OCS**)، أي بمعدل >٢,٥ كورس/سنة، قد أبدوا فقدانا لكتلتهم العظمية أكبر وأكثر أهمية مما هو عليه عند المرضى الذين تلقوا كورسات متفرقة من الستيروئيدات الجهازية (**sporadic SC-OCS**)، أي ما يعادل ٢,٥ كورس/سنة أو أقل، وبالتالي فإن استخدام كورسات متفرقة من الستيروئيدات الجهازية، يبدو آمنا فيما يتعلق بالفقدان العظمي[٨٦].

وفي دراسة مماثلة ضمت ٨٦ مريض **COPD** (جميعهم ذكور)، والذين تم تقسيمهم لأربع مجموعات حسب نظام المعالجة بالستيروئيدات الجهازية، ومن ثم مقارنة الكثافة العظمية لديهم:

المجموعة الأولى: تلقوا علاج يومي بالستروئيدات الجهازية، على الأقل ١٠ ملغ، كما استعمل عدد منهم كورسات إضافية من الستيروئيدات ولكن بجرعة تراكمية لم تتجاوز ١٠٠٠مغ.

المجموعة الثانية: تلقوا عدة أشواط من الـ **prednisolone** لمدة تصل ١٤ يوم تقريبا بسبب الهجمات الحادة المتكررة لديهم، مع جرعة تراكمية على الأقل ١٠٠٠ ملغ أو أكثر، ولم يتم استخدام علاج مستمر بالستيروئيدات.

المجموعة الثالثة: تلقوا عدة كورسات من الستيروئيدات الجهازية، ولكن بجرعة تراكمية أقل من ١٠٠٠ ملغ.

المجموعة الرابعة: لم تتلقى ستيروئيدات جهازية (مرضى **COPD** خفيف إلى متوسط).

وقد بينت الدراسة وبعد تعديل مؤشر كتلة الجسم **BMI** ووظائف الرئتين، أن الكثافة العظمية المعدنية بالفقرات كانت الأخفض في مرضى المجموعة الثانية الذين تلقوا جرعة تراكمية من الستيروئيدات تفوق ١٠٠٠ملغ (ما يعادل ٢-٣كورسات)، وكانت نسب الإصابة بالوهن العظمي بين المجموعات من الأولى وحتى الرابعة٠%(لكن نالت المجموعة الأولى النسبة الأكبر من نقص الكثافة العظمية **Osteopenia**)، ٨٢%، ٢١%، ١٦%على التوالي. وبالتالي فإن الكورسات المتكررة من الستيروئيدات الجهازية يمكن أن يكون لها تأثيرات مؤذية على العظام [٨٧].

أما فيما يتعلق بالستيروئيدات الإنشاقية، والتي تستخدم عادة بجرعات متوسطة إلى عالية عند مرضى الـ **COPD**، فقد تباينت نتائج الدراسات التي أجريت حول تأثيرها على الكثافة العظمية وخطر الكسور العظمية عند هؤلاء المرضى، ففي جزء من دراسة تحليلية تجميعية حول استخدام الستيروئيدات الإنشاقية عند مرضى الـ **COPD**، ضمت ٣ دراسات فيما يتعلق بخطر الكسور العظمية كنتيجة ثانوية لاستعمال الستيروئيدات الإنشاقية، والتي قارنت بين استخدام **Fluticasone**(**FLU**) أو **Budesonide**(**BUD**) مع الدواء الموهم، عند أكثر من ٨٠٠٠ مريض **COPD** وبدرجات مختلفة من شدة المرض (خفيف إلى شديد)، وعلى الرغم من استعمال جرعات عالية نوعا ما من الأدوية (**FLU**بجرعة ١٠٠٠ميكروغرام يوميا، **BUB**٨٠٠ ميكرغرام يوميا) وبمتابعة لثلاث سنوات، إلا أنها لم تجد فرقا في خطر الكسور العظمية بين مجموعات العلاج [٨٨]. بينما أظهرت دراسة أخرى ضمت حوالي٤٠٠٠٠مريض **COPD**، وبعمر وسطي ٦٢عاما لتلقي الستيروئيدات الإنشاقية أو الدواء الموهم، وتم تحويل جرعات مختلف الأدوية الستيروئيدية الإنشاقية إلى ما يكافئها من جرعات البيكلوميتازون**BDP**(**beclomethasone dipropionate**)، أظهرت أن

الإستعمال الحديث للجرعات العالية (ما يكافئ ٧٠٠ميكروغرام أو أكثر يوميا) وبمتابعة لمدة حوالي السنتين وسطيا، يترافق مع زيادة خطر الكسور العظمية اللافقرية [٧٥]، بينما اقترحت دراسة أخرى أن الجرعات العالية جدا من الستيروئيدات الإنشاقية ولفترات طويلة هي التي تزيد هذا الخطر (أكثر من ٢٠٠٠ ميكروغرام يوميا وبمتابعة لـ ٨ سنوات)[٧٦].

تباينت أيضا نتائج الدراسات المتعلقة بقياس الكثافة العظمية المعدنية (**BMD**) عند مرضى الـ **COPD**مع استعمال الستيروئيدات الإنشاقية، فاستخدام الـ **Triamcinolone** بجرعة ١٢٠٠ميكروغرام يوميا وبمتابعة لـ ٣سنوات، ترافق مع نقص الـ **BMD** في عنق الفخذ حوالي ١,٧٨% عند مستخدمي الستيروئيد الإنشاقي مقارنة مع الدواء الموهم، و١,٣٣%في العمود الفقري، إلا أنه لم يكن هناك فرق بين المجموعتين فيما يتعلق باختلاطات نقص الكثافة العظمية كالكسور أو نقص الطول أوحتى تشخيص التخلخل العظمي [٧٢].بينما أظهر تحري هذا التأثير للستيروئيدات الإنشاقية في جزء من دراسة الـ **TORCH**(**TOwards a Revolution in COPD Health**)، والتي ضمت حوالي ٦٥٨ مريض **COPD** بعمر وسطي ٦٥سنة، مع متابعة لـ ٣ سنوات، بعد تقسيمهم لأربع مجموعات لتلقي **SAL**(**salmeterol**) لوحـــــده، أو **FLU** (**fluticasonepropionate**) لوحـــــده، أو **SAL/FLU** (**SAL/FLU combination**)، أو الدواء الموهم، ولم تجد هذه الدراسة فرقا هاما فيما يتعلق بتغير الـ **BMD**أو حدوث الكسور بين مجموعات الدراسة (جرعة الفلوتيكازون ١٠٠٠ميكروغرام يوميا)[٨٩]، وكانت النتائج مشابهة في دراسة أخرى على أكثر من ٩٠٠مريض **COPD**تلقوا الـ **BUD**(**Budesonide**) بجرعة ٨٠٠ ميكروغرام يوميا أو الدواء الموهم، وبمتابعة لحوالي ٣٦شهرا [٩٠]. بل وقد بينت دراسة حديثة أن الجرعات الخفيفة من الستيروئيدات الإنشاقية يمكن أن يبطء معدل الفقدان العظمي السنوي عند مرضى الـ **COPD**وبمتابعة لـ ٤ سنوات، وقد يكون ذلك ناجما عن انقاصها للإلتهاب الجهازي والرئوي المسبب بالمرض[٩١].

- **الإلتهاب الجهازي:** تحدثنا مسبقا أن هناك العديد من العوامل التي تتدخل في الآلية الإمراضية لحدوث التخلخل العظمي عند مرضى الـ **COPD**، كالتدخين وتراجع النشاط الحركي ونقص الوزن وغيرها، فضلا عن دور الإلتهاب الجهازي الذي يرافق حدوث المرض والذي يؤثر على الإستقلاب العظمي وبنيته ويقود إلى تراجع في كثافته المعدنية، وقد لوحظ أن العديد من الواسمات الإلتهابية (**IL-٦, TNF-a**) تكون أكثر ارتفاعا بمستوياتها عند مرضى الـ **COPD**ممن لديهم نقص في الكثافة العظمية المعدنية **BMD**، بالمقارنة مع مرضى ذوي كثافة عظمية طبيعية [٩٢].

يعتبر الـ **CRP** من بروتينات الطور الحاد، و يتم تصنيعه بالخلايا الكبدية بتحريض من بعض العوامل الالتهابية مثل الـ **IL-٦**، وذلك كاستجابة لحدوث أذية نسيجية أو حدثية خمجية أو التهابية، فيرتبط بالأنسجة المتأذية ويؤدي إلى تفعيل المتممة وتحريض المزيد من الإلتهاب وإعادة تنظيم إنتاج السيتوكينات ما قبل الالتهابية، وهو يعكس العبء الجهازي الكلي من الإلتهاب في أمراض متعددة، فترتفع مستوياته وبشكل هام عند مرضى الـ **COPD**مقارنة مع المدخنين الأصحاء[٩٣].

تضاربت نتائج الدراسات المجراة على عموم السكان حول العلاقة بين الـ **CRP** والكثافة العظمية المعدنية **BMD** أو الكسور، ولقد تعدى هذا الإختلاف إلى الدراسات التي ضمت مرضى الـ **COPD**، ففي دراسة أجريت لتحري العوامل المتعلقة بحدوث التخلخل العظمي عند ٥٥٤ مريض **COPD** بين متوسط إلى شديد جدا وبعمر وسطي ٦٥ عاما، لم يعتبر الـ **CRP** في هذه الدراسة من العوامل المستقلة التي تتعلق بحدوث الوهن العظمي لدى هؤلاء المرضى، ولم تجد علاقة بين مستوياته مع الكثافة العظمية المعدنية **BMD**، وربما يعود ذلك لارتفاع مستويات الـ **CRP** أصلا لدى مرضى الـ **COPD** مقارنة مع الأصحاء، والذي يعكس درجة من الإلتهاب الجهازي لديهم، فكانت نسبة الأرجحية (**OR**) ٠,٧٩ (**٠.١٤٨ = p ;١.٠٠٨ -٠.٩٥٢ ;CI ٩٥٪**) [٧٦]. بينما في دراسة مقطعية عرضية أخرى ضمت حوالي ١٠٠ مريض **COPD** مستقرين (جميعهم ذكور)، لتقدير نسبة الوهن العظمي لديهم والعوامل المتعلقة بحدوثه، فكان كلا من مشعر كتلة الجسم **BMI** والـ **CRP** من العوامل التي ترتبط وبشكل هام بحدوث الهشاشة العظمية لدى هؤلاء المرضى، وإن القيم التنبؤية لمشعر كتلة الجسم **BMI** الأقل من ٢٠,٥مغ/م٢، وللبروتين الإرتكاسي **CRP** الأكثر من ٢,٣ مغ/ل ترافقت مع خطر حدوث وهن العظام عند مرضى الـ **COPD**، حيث كانت نسبية الأرجحية المعدلة ٧,٢(**٠.٠٠١ = p ;٢٣.٣ -٢.٢ ;CI ٩٥٪**) و ٤,١(**٠.٠١٩ = p ;١٣.١ -١.٣ ;CI ٩٥٪**) على التوالي، وخلصت هذه الدراسة إلى أن الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD** يرتبط مع وجود **BMI** منخفضة، ومستويات عالية من الـ **CRP** [٩٤].

الدراسة العملية:

أولا: أهداف الدراسة

ثانيا: المواد وطرائق الدراسة

ثالثا: النتائج

رابعا: المناقشة والمقارنة مع النتائج العالمية

خامسا: التوصيات

أولا: أهداف الدراسة

١. مقارنة نسبة حدوث التخلخل العظمي عند المدخنين الأصحاء (بدون اضطراب بوظائف الرئتين) مع المدخنين بوجود داء رئوي ساد مزمن (**COPD**).
٢. تقدير نسبة التخلخل العظمي عند مرضى الـ **COPD** المراجعين لمشافي التعليم العالي.
٣. تقييم العوامل التي قد تزيد من احتمالية وجود التخلخل العظمي عند مرضى الـ **COPD** (شدة انسداد الطرق الهوائية **FEV١**، مشعر كتلة الجسم **BMI**، البروتين الارتكاسي **C**).
٤. تأثير الستيروئيدات الانشاقية على الكثافة العظمية عند مرضى الـ **COPD**.

ثانيا: المواد وطرائق الدراسة

<u>تصميم الدراسة</u>

نوع الدراسة:دراسة مراقبة حشدية**Observational Cohort Study**.

مكان الدراسة:مشفى المواساة الجامعي– مشفى الأسد الجامعي بدمشق

زمن الدراسة:٢٠١١-٢٠١٢

<u>حجم العينة وطريقة أخذ العينة</u>

- بلغ حجم العينة الكلي حوالي ١٣٨ مريض

وتم حساب حجم العينة عن طريق موقع WWW.OpenEpi.com

- أجريت الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج **SPSS v١٩.**

تم ادراج المتغيرات بين مجموعات المرضى كنسب مئوية، أو كمتوسط مع انحراف معياري. وكل قيم الـ P-value الأقل من ٠.٠٥ استخدمت للإشارة لوجود اهمية إحصائية. كما تم استخدام اختبار كاي مربع (Chi-square)، أو اختبار t (*t*-tests) لتحديد العلاقة بين المتغيرات حسب نوعها، كما تم حساب نسبة الارجحية (OR) بفاصل ثقة ٩٥%. كما استخدم حساب معامل الإرتباط بييرسون لتقدير درجة الإرتباط الخطي بين متغيرين كميين.

- طريقة أخذ العينة:

شملت الدراسة جميع المدخنين (لا يقل عن ٢٠ باكيت/ سنة ، حيث لا يقل مشعر التدخين عند أغلب مرضى الـ **COPD** عن ٢٠ باكيت/سنة) ومن كلا الجنسين، بدون اضطراب بوظائف الرئتين، وكذلك من لديهم داء رئوي ساد مزمن **COPD**، المقبولين أو المراجعين لمشافي التعليم العالي بدمشق.

معايير الاشتمال:

كل مدخن أكثر من ٢٠ باكيت/سنة (حيث لا يقل مشعر التدخين عند أغلب مرضى الـ **COPD** عن ٢٠ باكيت/سنة) ومن كلا الجنسين، الأصحاء منهم (بدون اضطراب بوظائف الرئتين) وكذلك من لديهم داء رئوي ساد مزمن **COPD**، المقبولين أو المراجعين لمشافي التعليم العالي خلال الفترة ٢٠١١-٢٠١٢، مرشح للدخول بالدراسة على أن يكون العمر بين ٥٠-٨٠ سنة (حيث لا يقل عمر مرضى الـ **COPD** المدخنين عن ٥٠ عاما، كما تم اعتماد هذه الفئة العمرية من قبل اغلب الدراسات العالمية) وذلك بعد الموافقة المستنيرة.

معايير الاستبعاد:

يستبعد من هذه الدراسة كل مدخن لديه:

١. الأمراض الغدية المشخصة سابقا أو ما يوجه لها (الإنسمام الدرقي- فرط نشاط الدرق- متلازمة كوشينغ- داء أديسون- داء سكري معتمد على الأنسولين).
٢. الأمراض الهضمية (تشمع كبدي- استئصال المعدة- متلازمات سوء الامتصاص).
٣. الخباثات .
٤. الكحوليين .
٥. قصور كلوي مزمن (**Cr**<٢) .
٦. الأمراض المفصلية الإلتهابية المزمنة (الداء الرئياني، التهاب الفقار المقسط) .
٧. استعمال الأدوية (الستيروئيدات الجهازية [الاستعمال المستمر أو الكورسات المتكررة لأكثر من ٢.٥ كورس/سنة]- الأدوية الحاوية على الكلس- الفيتامين د- البيسفوسفونات- التيروكسين- الأدوية السامة خلويا- مضادات الإختلاج).

طرق الدراسة:

تشمل الدراسة المدخنين المراجعين لمشافي جامعة دمشق (على الأقل ٢٠ باكيت/ سنة) مع تقسيمهم لفئتين:

* مدخنين ليس لديهم اضطراب بوظائف الرئتين.

* مدخنين لديهم **COPD** حسب تعريف الـ **GOLD** [١].

يتم تأكيد تشخيص الـ **COPD** (بوجود توجه سريري) باستخدام اختبار قياس النفس البسيط (**spirometry**)، و ذلك في حال كانت نسبة الـ **FEV١/FVC** أقل من ٧٠%بعد التوسيع باستخدام الموسعات القصبية قصيرة الأمد (حسب الـ **GOLD**).

يعبر مشعر التدخين عن حاصل جداء كمية التدخين اليومية (مقدرا بعدد الباكيتات)، بعدد سنوات التدخين (باكيت/سنة)

يتم إجراء ما يلي لكل المشاركين بالدراسة:

- ✓ أخذ قصة تفصيلية مع فحص سريري لتحري الأمراض أوالسوابق الدوائية التي قد تؤثر على نتيجة الكثافة العظمية لدى المشارك.
- ✓ إجراء اختبار قياس النفس البسيط(**spirometry**) لإثبات تشخيص الداء الرئوي الساد المزمن (**COPD**) وتصنيف شدة الانسداد بالطرق الهوائية (**FEV١**).
- ✓ قياس الكثافة العظمية المعدنية باستخدام مقياس امتصاص الأشعة السينية مزدوج الطاقة **DEXA**(**Dual Energy X-ray Absorptiometry**).
- ✓ بعض التحاليل المخبرية التي تخدم في استبعاد وجود بعض الأمراض التي قد تؤثر على نتيجة الكثافة العظمية مثل:**TSH, Cr, Ca, P, ALP, PT, Alb, Na, K, CBC, GPT**لكل المشاركين، بالاضافة الى**CRP**لمرضى الـ **COPD**.
- ✓ حساب مشعر كتلة الجسم (**BMI**) (وزن الجسم مقدرا بالكيلوغرام مقسوما على مربع طول المريض مقدرا بالمتر).
- ✓ تحديد جرعات مختلف الأدوية الستيروئيدية الإنشاقية **ICS**عند مرضى الـ **COPD**، وتحديد مدة استخدامها لكل مريض.

يتم تشخيص الوهن العظمي أو نقص الكثافة العظمية حسب التصنيف الذي وضعته منظمة الصحة العالمية فيما يتعلق بقياسات الـ **T-score**وتشخيص وهن العظام، اعتمادا على قياس الكثافة العظمية المعدنية **BMD**، وذلك باستخدام مقياس امتصاص الأشعة السينية مزدوج الطاقة **DXA**،كما في الجدول:

تعريف WHO للوهن العظمي حسب الـ BMD		
التصنيف	**BMD**	**T-score**
طبيعي	ضمن انحراف معياري واحد عن القيم المرجعية لشاب بالغ	≤-١
نقص كتلة عظمية **(osteopenia)**	بين١-٢.٥ انحرافمعياري أقل من القيم المرجعية لشاب بالغ	بين-١&-٢.٥
وهن عظمي **(osteoporosis)**	تحت ٢.٥أو أكثر انحراف معياري عن القيم المرجعية لشاب بالغ	≥-٢.٥
وهن عظمي شديد	تحت ٢.٥أو أكثر انحراف معياري عن القيم المرجعية لشاب بالغ	≥-٢.٥

وتم قياس الكثافة العظمية المعدنية في كل من الفقرات القطنية والورك، واعتماد القيمة الأدنى لتشخيص الخلل بالكثافة العظمية المعدنية لدى كل مشترك.

<u>السؤال البحثي:</u>

هل تفوق نسبة الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD**، تلك النسبة عند المدخنين الأصحاء وبنفس العمر، وماهي العوامل التي تقترح وجود احتمال أعلى للوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD**، وهل تؤثر الستيروئيدات الإنشاقية وبشكل هام على كثافتهم العظمية.

<u>الفرضية البحثية:</u>

ارتفاع نسبة الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD**، مقارنة مع النسبة عند المدخنين بنفس العمر ولديهم وظائف رئة طبيعية. كما ويعتبر نقص الوزن، ترقي الإنسداد بالطرق الهوائية، والحالة الإلتهابية من العوامل التي يرتفع معها احتمال وجود وهن عظمي عند مرضى الـ **COPD**، بينما لا تؤثر الستيروئيدات الإنشاقية بشكل هام على الكثافة العظمية عند هؤلاء المرضى.

ثالثا: النتائج

تم إدراج الـ ١٣٨مشترك (جميعهم مدخنين على الأقل ٢٠باكيت سنة) بناء على نتائج اختبار النفس البسيط (**Spirometry**) في مجموعتين:

- مجموعة المدخنين الأصحاء (بدون اضطراب بوظائف الرئتين) و الذين بلغ عددهم ٦٨مشاركمن أصل ١٣٨ (**٤٩.٣%**)، وبلغ عدد الذكور بهذه المجموعة ٥٥ (٨٠%).
- مجموعة المدخنين الذين لديهم داء رئوي ساد مزمن (**COPD**) وبلغ عددهم ٧٠مريضا من أصل ١٣٨ (**٥٠.٧%**)، وبلغ عدد الذكور بهذه المجموعة ٦٠مريض (٨٦%).

يوضح الجدول التالي أهم الخصائص الرئيسية والفروقات بين مجموعتي المرضى (**COPD**) والشاهد (الأصحاء) من حيث الجنس ومتوسط كل من العمر ومشعر التدخين (باكيت/سنة) ومشعر كتلة الجسم **BMI**(كغ/م^2) وكذلك حجم الهواء المزفور القسري في الثانية الاولى **FEV١**(%):

	مجموعة الأصحاء (٦٨)	**مجموعة الـ COPD** (٧٠)	**Pvalue**
الجنسذكور اناث	٥٥(٨٠%) ١٣ (٢٠%)	٦٠ (٨٦%) ١٠ (١٤%)	٠.٤٤
العمر ذكور اناث	٥٩.٧٢(±٦.١٠) ٥٨.٧٣ (±٦.٣٩) ٥٩.٦٩ (±٤.٨٧)	٦١.٦٧(±٧.١٧) ٦١.٦٠ (±٧.١٩) ٦٢.١٠ (±٧.٤٦)	٠.٠٨ ٠.١٤ ٠.٣٩
التدخينباكيت/سنة	٥٦.٣١(±٣٥.٠١)	٦١.٢٠(±٢٦.٩٨)	٠.٢٧
BMI كغ/م^2	٢٥.٥٠ (±٣.٣٠)	٢٣.٤٦ (±٤.٤٤)	**٠.٠٣**
FEV١ %	٩٣.٥٦ (±٩.٦٤)	٤٤.٢٧ (±٢١.٢٨)	**٠.٠٠١**

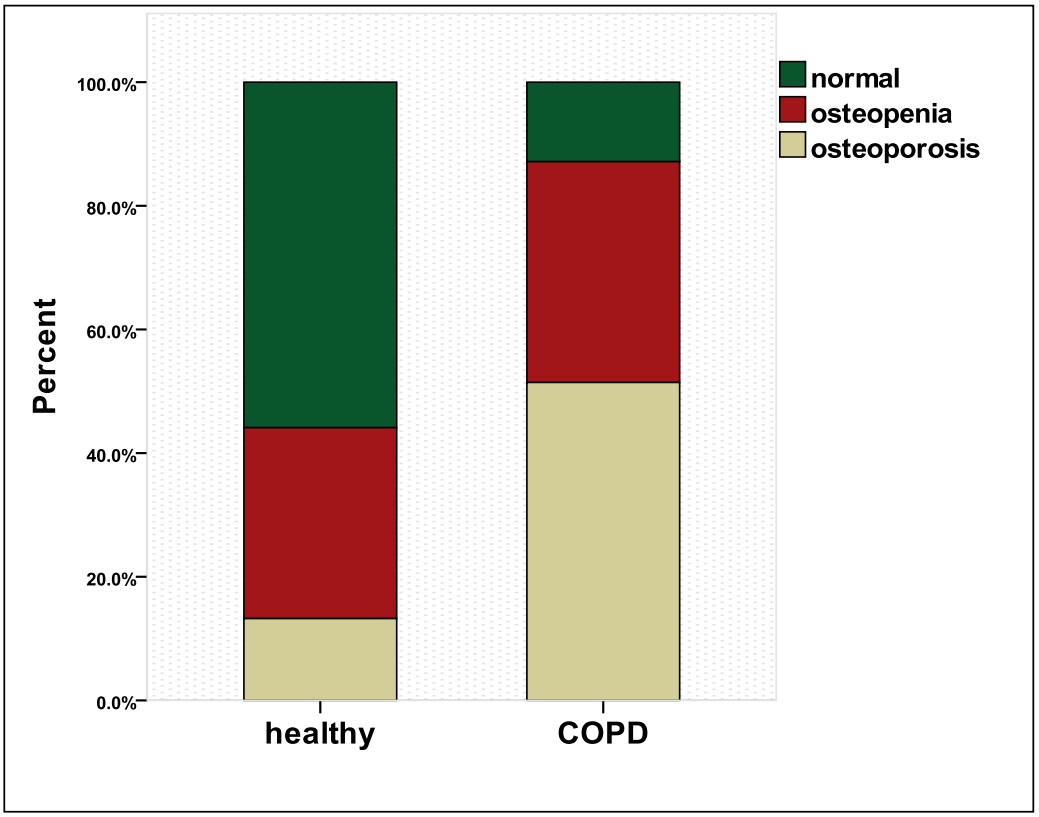
الجدول٨: أهم المتغيرات بين المجموعتين والفروق بين متوسطات هذه المتغيرات

كما هو ملاحظ من الجدول لا يوجد فروق إحصائية هامة بين المجموعتين فيما يتعلق بمتوسطات المتغيرات التالية (العمر، مشعر التدخين) والجنس، بينما كان متوسط مشعر كتلة الجسم**BMI**عند مجموعة مرضى الـ **COPD**أخفض من متوسط مشعر كتلة الجسم عند المدخنين الأصحاء (**P value** = ٠.٠٣).

مقارنة نسبة الوهن العظمي بين المجموعتين:

بلغت نسبة المصابين بنقص الكثافة العظمية (**osteopenia**) بين مجموعة المدخنين الأصحاء (بدون اضطراب بوظائف الرئتين) حوالي **٣٠.٩%**(٢١ مشترك من أصل ٦٨)، ومجموعة المرضى (**COPD**) حوالي **٣٥.٧%**(٢٥ مريض من أصل ٧٠)، بينما بلغت نسبة المصابين بالوهن العظمي (**osteoporosis**) بين مجموعة المدخنين الأصحاء **١٣.٢%** (٩مشتركين من أصل ٦٨)، ولدى مجموعة المرضى (**COPD**)**٥١.٤%** (٣٦مريض من اصل ٧٠). بلغت نسبة الذكور المصابين بالوهن العظمي بين مجموعة المدخنين الأصحاء **٩%**(٥ مرضى من أصل ٥٥مريض ذكر)، بينما كانت نسبة الذكور المصابين بالوهن العظمي في مجموعة الـ (**COPD**)**٥١.٦%** (٣١مريض من أصل ٦٠)، مع فارق إحصائي هام بين المجموعتين (**P value** = ٠.٠٠١).

بلغت نسبة الإناث المصابات بالوهن العظمي بين مجموعة المدخنات بدون اضطراب بوظائف الرئتين**٣٠%**(٤من ١٣)، و كانت نسبة الإناث المصابات بالوهن العظمي في مجموعة المرضى (**COPD**) **٥٠%**(٥ مريضة من أصل ١٠)، مع (**P value** = ٠.٣٤).



الشكل١٠: نسب توزع الخلل بالكثافة العظمية المعدنية بين المجموعتين

وفيما يلي جدولا يلخص ما سبق مع ملاحظة وجود فرق إحصائي هام (**P value** = ٠.٠٠١) بين المجموعتين (مجموعة الأصحاء، ومجموعة مرضى الـ **COPD**) فيما يتعلق بوجود خلل في الكثافة العظمية المعدنية، وبالتالي يوجد علاقة هامةإحصائيا بين وجود مرض الانسداد الرئوي المزمن (**COPD**) وتطور الوهن العظمي.

وعلى ذلك فإن مرضى الداء الرئوي الساد المزمن (**COPD**) لديهم خطر أعلى بـ ٧ مرات لتطور خلل بالكثافة العظمية المعدنية (وهن عظمي **Osteoporosis** ونقص كثافة عظمية **Osteopenia**) مقارنة مع المدخنين الأصحاء (بدون اضطراب بوظائف الرئتين) [**OR: ٦.٩٤, CI ٩٥٪ = ٢.٩٨–١٦.١;p=٠.٠٠١**].

	كثافة طبيعية Normal	**نقص كثافة عظمية Osteopenia**	**وهن عظمي Osteoporosis**	**P value**
مجموعة الأصحاء % (العدد) **Healthy**	**٥٥.٩%**(٣٨)	**٣٠.٩%** (٢١)	**١٣.٢%**(٩)	٠.٠٠١
مجموعة المرضى% (العدد) **COPD**	**١٢.٩%**(٩)	**٣٥.٧%** (٢٥)	**٥١.٤%**(٣٦)	

الجدول٩: نسب التخلخل العظمي ونقص الكثافة العظمية بين المجموعتين

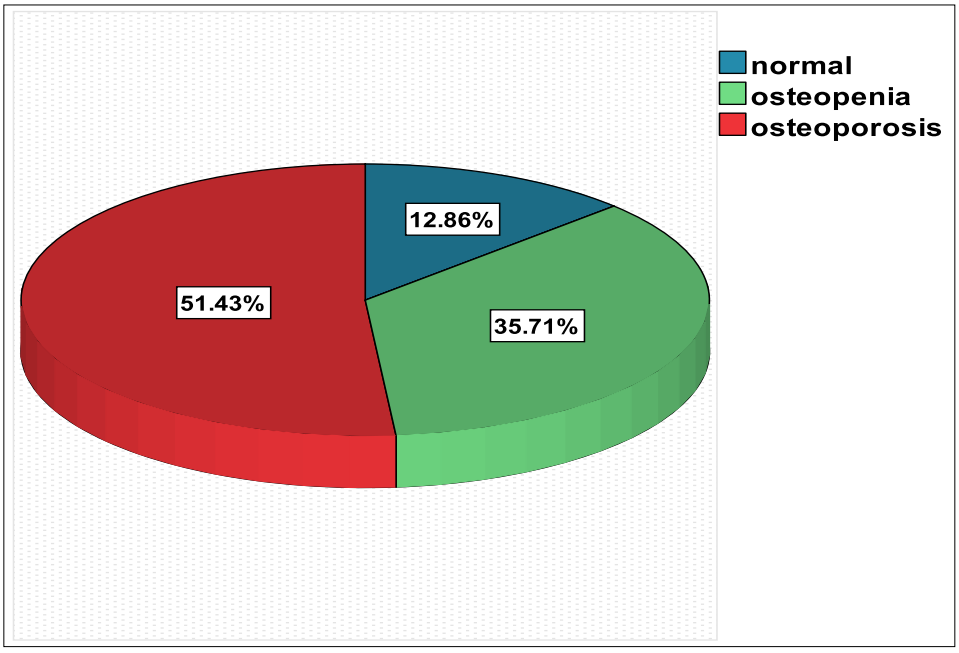
نسبة انتشار الوهن العظمي عند مرضى الـ COPD:

بلغ عدد مرضى الداء الرئوي الساد المزمن ٧٠ مريضا، نسبة الذكور منهم **٨٦%**(٦٠مريض)، ونسبة الإناث **١٤%**(١٠ مريضة)، متوسط أعمار المرضى **٦١,٦٧**(±٧.١٧)، متوسط مشعر التدخين لديهم **٦٢.٢٠** (±٢٦.٩٨)، متوسط الـ **BMI** مشعر كتلة الجسم **٢٣.٤٦** (±٤.٤٤)، متوسط الـ **FEV١** لدى مجمل المرضى **٤٤.٢٧** (±٢١.٢٨)، ويوضح الجدول التالي أهم هذه المتوسطات، بالإضافة إلى نسب توزع المرضى حسباستعمال الستيروئيدات الإنشاقية (**ICS**) وكورسات الستيروئيدات الفموية (**OCS**)، و درجة انسداد الطرق الهوائية اعتمادا على النسب المئوية للـ**FEV١**:

الجنس ذكور/اناث	١٠/٦٠ (١٤/٨٦%)
العمر	٦١.٦٧ (± ٧.١٧)
التدخين	٦٢.٢٠ (± ٢٦.٩٨)
BMIكغ/م٢	٢٣.٤٦ (٤.٤٤)
FEV١%	٤٤.٢٧ (٢١.٢٨)
التصنيف حسب FEV١%	
١(FEV١>٨٠)	٥ (٧.١٤%)
٢(FEV١ بين ٧٩-٥٠)	٢٤ (٣٤.٢٨%)
٣(FEV١ بين ٤٩-٣٠)	١٥ (٢١.٤٢%)
٤(FEV١<٣٠)	٢٦ (٣٧.١٤%)
استعمال **ICS** نعم/لا	٤٢/٢٨ (٦٠/٤٠%)
استعمال **OCS** نعم/لا	٤٥/٢٥ (٦٤.٣/٣٥.٧%)

الجدول١٠: نسب توزع ومتوسطات العديد من المتغيرات عند مرضى الـ **COPD**

بلغت نسبة انتشار الوهن العظمي(**osteoporosis**) بين المرضى **٥١.٤%** (٣٦مريض من أصل٧٠)، ونسبة انتشار نقص الكثافة العظمية (**osteopenia**) **٣٥.٧%** (٢٥مريضمن أصل٧٠).



الشكل١١: نسبة انتشار الوهن العظمي ونقص الكثافة العظمية بين مرضى الـ **COPD**

العوامل المتعلقة بحدوث الوهن العظمي عند مرضى الـ COPD:

في محاولة لتحديد العوامل التي قد تزيد من خطورة تطور الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD**، تم تقسيم مرضى الـ **COPD** والبالغ عددهم ٧٠ مريضا في مجموعتين، وذلك حسب قياس الكثافة العظمية المعدنية لديهم، بناء على ما اعتمدته منظمة الصحة العالمية:

- المجموعة الأولى **non-osteoporosic group:** الذين لم تصل كثافتهم العظمية المعدنية إلى حد الوهن العظمي اعتمادا على الـ **T-score** (**T-score**>-٢.٥) وبلغت نسبتهم ما يقارب **٤٨.٦%** (٣٤مرضى من أصل ٧٠).
- المجموعة الثانية **osteoporosic group:** الذين لديهم وهن عظمي (**T-score**≤-٢.٥) وبلغت نسبتهم **٥١.٤%** (٣٦مريضمن أصل ٧٠).

ويبين الجدول التالي أهم الفروقات بين هاتين المجموعتين من حيث الجنس، استعمال الستيروئيدات الانشاقية (**ICS**)، واستعمال كورسات الستيروئيدات الجهازية (**OCS**)، ومتوسطات العديد من المتغيرات كالعمر، مشعر التدخين، حجم الهواء المزفور القسري في الثانية الأولى (**FEV١**)، مشعر كتلة الجسم، البروتين الارتكاسي **C** (**CRP**).

	لا يوجد وهن عظمي no-osteoporosis (٣٤)	وهـــــن عظمـــــي Osteoporosis (٣٦)	P value
الجنس ذكور اناث	٢٩ (٨٥.٣%) ٥ (١٤.٧%)	٣١ (٨٦.١%) ٥ (١٣.٩%)	٠.٩٣
العمر	٥٩.٥٠(٦,٣٤±)	٦٣.٧٢ (٧.٣٩ ±)	٠.٠١
التدخينباكيت/سنة	٥٤.٢١ (٢٤.٧٣±)	٦١.٧٥ (٢٧.٧٩ ±)	٠,٢٣
BMIكغ/م٢	٢٥.٩٧ (٤.٣٧ ±)	٢١.٨٥ (٣.٢٨±)	<٠.٠٠١
%FEV١	٥٤.٥٦(٢٠.٧٩ ±)	٣٤.٥٧ (١٦.٩٨ ±)	<٠.٠٠١
CRPمغ/ل	٦.٦٣ (٥.٢٦±)	٧.٣١ (٦.٣٦±)	٠.٦٣
استعمالICS نعم (%) لا (%)	١٠ (٢٩.٤%) ٢٤ (٧٠.٦%)	١٨ (٥٠%) ١٨ (٥٠%)	٠.٠٨
استعمالOCS نعم (%) لا (%)	٩ (٢٦.٥%) ٢٥ (٧٣.٥%)	١٦ (٤٤.٤%) ٢٠ (٥٥.٦%)	٠.١١

الجدول١١: اهم الفروقات بين المجموعتين (الوهن العظمي،لا وهن عظمي) عند مرضى الـ **COPD**

كما هو ملاحظ بالجدول يوجد فرق هام إحصائيا (**Pvalue** <٠.٠٥) بين متوسطات مجموعتي مرضى الـ **COPD**(مجموعة المرضى الذين لم تصل كثافتهم العظمية إلى حد الوهن العظمي، مجموعة المرضى الذين لديهم وهن عظمي) وذلك فيما يتعلق بالعمر، مشعر كتلة الجسم**BMI**، والـ **FEV١**، بينما لم يكن هناك فرق هام احصائيا بين هاتين المجموعتين فيما يتعلق بالجنس، مشعر التدخين، البروتين الإرتكاسي **C**، واستعمال الستيروئيدات الإنشاقية (**ICS**)، وكورسات الستيروئيدات الفموية (**OCS**).

<u>علاقة العمر بحدوث الوهن العظمي عند مرضى الـ COPD:</u>

تم تقسيم المرضى إلى ثلاث فئات عمرية (تم اعتماد هذا التقسيم في أغلب الدراسات العالمية، وجميع الإناث لديهن انقطاع طمث): الفئة العمرية الأقل من ٥٥ عاما(بلغ عددهم ٩ مرضى من أصل ٧٠ أي بنسبة ١٢.٨%)، والفئة العمرية بين ٥٥-٦٥ عاما(بلغ عددهم ٤٢ مريض من أصل ٧٠ أي بنسبة ٦٠%)، والفئة العمرية الأكبر من ٦٥عاما (بلغ عددهم ١٩ مريض أي بنسبة ٢٧.٢%). وتم توزيع المرضى بكل فئة عمرية

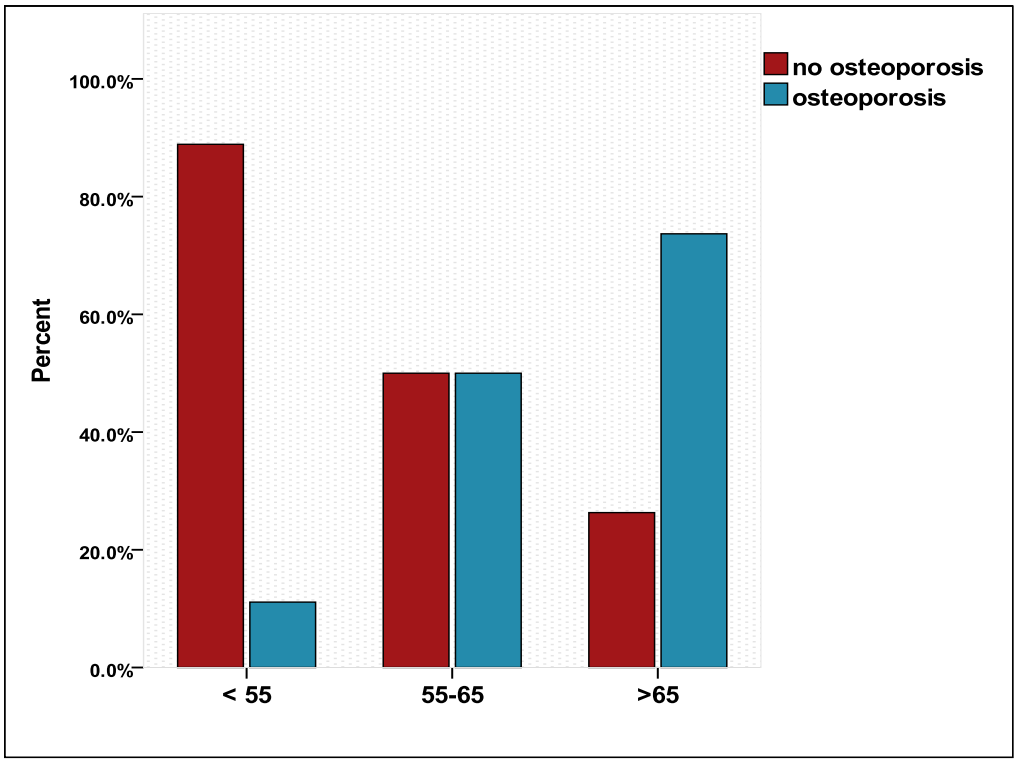
حسب كثافتهم العظمية المعدنية إلى مجموعتين: مجموعة ليس لديها وهن عظمي **non-osteoporosic group** (حيث>**T-score**-٢.٥)، ومجموعة أخرى لديها وهن عظمي **osteoporosic group** (حيث-**T score**≤-٢.٥). كما في الجدول:

الفئة العمرية	لا يوجد وهن عظمي no-osteoporosis	وهن عظمي osteoporosis	P value
< ٥٥(٩)العدد(%)	٨ (٨٨.٩%)	١ (١١.١%)	٠,٠٠٨
٥٥-٦٥(٤٢)العدد(%)	٢١ (٥٠%)	٢١ (٥٠%)	
> ٦٥(١٩)العدد(%)	٥ (٢٦.٣%)	١٤ (٧٣.٧%)	

الجدول١٢: توزع المرضى بكل فئة عمرية حسب الكثافة العظمية المعدنية

يلاحظ وجود فرق هام إحصائيا بين المجموعات الثلاث من ناحية توزع المرضى بكل مجموعة،وذلك حسب كثافتهم العظمية. حيث لم يكن لدىالنسبة العظمى من مرضى الفئة العمرية الأقل من ٥٥ عاما تخلخل عظمي **٨٨.٩%**(٨ مرضى من اصل ٩)، بينما كانت نسبة الذين لديهم تخلخل عظمي **١١.١%**(مريض واحد من اصل ٩)، مع وجود فرق احصائي هام بين هاتين النسبتين(**P value** = ٠.٠٠٢).

لم يلاحظ فرق بين مرضى الفئة العمرية ٥٥-٦٥ عاما من ناحية توزعهم حسب كثافتهم العظمية المعدنية، بينما كانت النسبة الأعلى لمرضى الفئة العمرية الأكبر من ٦٥ عاما **٧٣.٧%**(١٤ مريض من اصل ١٩) لديهم وهن عظمي، والباقي ليس لديهم تخلخل عظمي**٢٦.٣%**(٥ مرضى من أصل ١٩) مع فرق هام احصائيا (**P value** = ٠.٠٣). وعلى ذلك يوجد علاقة هامة إحصائيا بين العمر (خاصة العمر الأكبر من ٦٥عاما) وحدوث الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD**.



الشكل١٢: نسب توزع الوهن العظمي بين مرضى الـ **COPD**حسب الفئة العمرية

بالتالي فإن مرضى الـ **COPD**الأكبر من ٦٥عاما، هم على خطورة لتطور الوهن العظمي أعلى بـ ٤ مرات تقريبا مقارنة مع المرضى الأقل من ٦٥عاما[**OR: ٣.٧ , CI ٩٥٪= ١.١٥-١١.٧٩; P=٠.٠٠٩**].

إن المرضى الذين ينتمون للفئة العمرية بين ٥٥-٦٥عاما لديهم خطر لتطور الوهن العظمي أعلى بـ ٨مرات مقارنة مع مرضى الفئة العمرية الأقل من ٥٥ عاما،[**OR: ٨, CI٩٥٪= ٠.٩١-٦٩.٧٢;P=٠.٠٦**]، إلا أن ذلك لم يكن هاما إحصائيا. بينما بمقارنة مرضى الفئة العمرية الأكبر من ٦٥عاما مع مرضى الفئة العمرية الأقل من ٥٥عاما، كانت نسبة خطورة تطور الوهن العظمي لدى الفئة العمرية الأولى أعلى بـ ٢٢مرة (هام احصائيا)[**OR٢٢.٤ , CI ٩٥٪= ٢.٢٠-٢٢١.٠٤;P=٠.٠٠٢**].

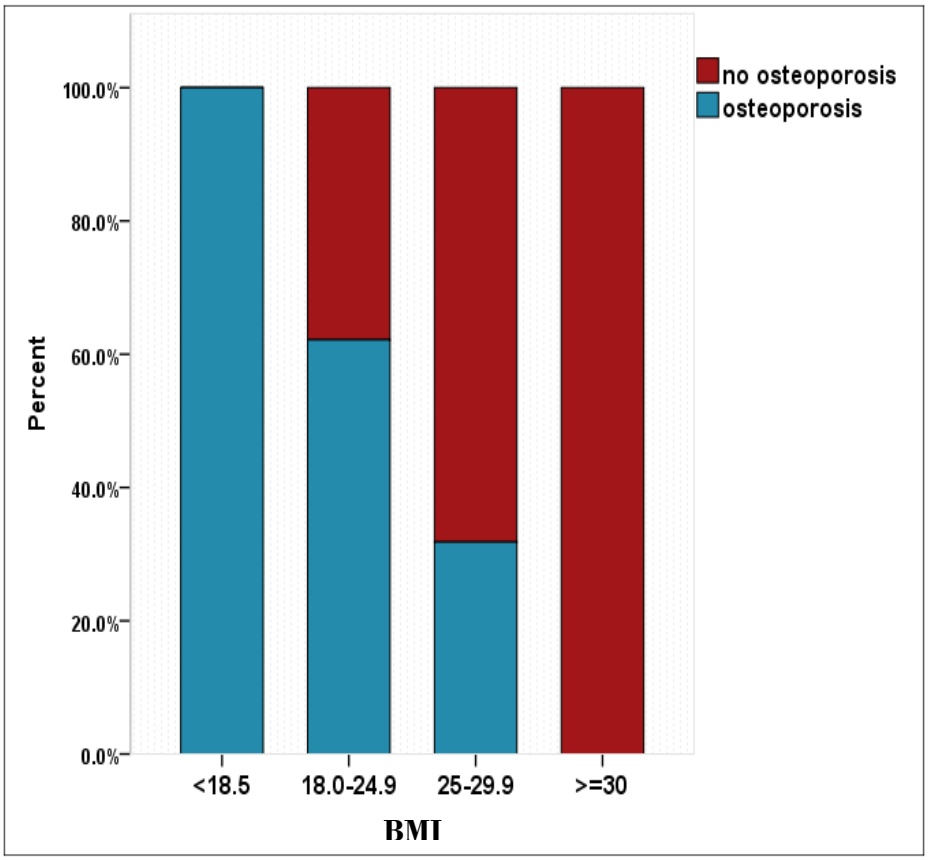
<u>علاقة مشعر كتلة الجسمBMI بحدوث الوهن العظمي عند مرضى الـ COPD:</u>

لتحديد هذه العلاقة أدرج مرضى كل مجموعة (مجموعة الوهن العظمي، لا يوجد وهن عظمي) ضمن عدة فئات حسب مشعر كتلة الجسم **BMI** (كغ/م^2) لديهم (تصنيف **WHO**):منخفض الوزن (**BMI** أقل من ١٨.٥)، طبيعي الوزن (**BMI** بين ١٨.٥-٢٤.٩)، زائد الوزن (**BMI** بين ٢٥-٢٩.٩)، بدانة (**BMI**=> ٣٠).

BMIكغ/م٢	لا يوجد وهن عظمي no-osteoporosis	وهن عظمي osteoporosis	P value
< ١٨.٥ (٦)العدد(%)	٠ (٠%)	٦ (١٠٠%)	٠,٠٠١
١٨.٥-٢٤.٩ (٣٧)العدد(%)	١٤ (٣٧.٨%)	٢٣ (٦٢.٢%)	
٢٥-٢٩.٩ (٢٢)العدد(%)	١٥ (٦٨.٢%)	٧ (٣١.٨%)	
>= ٣٠ (٥)العدد(%)	٥ (١٠٠%)	٠ (٠%)	

الجدول ١١: توزع مرضى التخلخل العظمي حسب مشعر كتلة الجسم **BMI**

يلاحظ من الجدول أنه جميع المرضى منخفضي الوزن (**BMI**<١٨.٥) لديهم وهن عظمي، وعلى العكس فإن جميع مرضى البدانة (**BMI**=>٣٠) لم تصل كثافتهم العظمية إلى حد الوهن العظمي، وإن النسبة الأعلى من المرضى الذين لديهم وزن زائد (**BMI**بين ٢٥-٢٩.٩) **٦٨.٢%** (١٥مريض من أصل ٢٢) لم يكن لديهم وهن عظمي أيضا.



الشكل١٣: نسب توزع مرضى الوهن العظمي حسب الـ **BMI** عند مرضى الـ **COPD**

يعتبر مرضى الـ **BMI** المنخفض والطبيعي على خطورة لتطور الوهن العظمي أكثر بـ ٦مرات تقريبا مقارنة مع مرضى الـ **BMI** الزائد او البدينين [**OR ٥.٩١ , CI ٩٥٪=٢.٢٠-١٧.٢٧;P=٠.٠٠١**].

ينقص خطر تطور الوهن العظمي لدى مرضى الوزن الزائد والبدنين (**BMI**<٢٥)، وذلك بالمقارنة مع المرضى الذين لديهم مشعر كتلة الجسم طبيعي، [**OR ٠.٢١, CI ٩٥٪=٠.٠٧-٠.٦٣;P=٠.٠٠٤**]. وعلى ذلك يعتبر ناقصي الوزن على خطورة لتطور الوهن العظمي، بينما يعتبر الوزن الزائد والبدانة من عوامل الوقاية لتطور الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD**.

<u>دور الستيروئيدات الإنشاقية ICS بحدوث الوهن العظمي عند مرضى الـ COPD:</u>

بلغ عدد مرضى مستعملي الستيروئيدات الإنشاقية٢٧(**٣٩.١%**) من أصل ٦٩مريض **COPD**، وذلك بعد استثناء مريض واحد [المريض الوحيد من هذه المجموعة الذي يستخدم جرعات متوسطة من الـ **ICS** (بيكلو ميتازون ٥٠٠ مكغ/يوم)، **FEV١** ٥٣% (يصنف ضمن الـ **GOLD**٢حسب شدة إنسداد الطرق الهوائية)، ولديه نقص كثافة عظمية]، يستخدم باقي المرضى جرعات عالية من الستيروئيدات الإنشاقية (إما بيكلوميتازون حوالي١٠٠٠مكغ/يوم، أو الفلوتيكازون بجرعة ١٠٠٠مكغ/ يوم) ولفترات متفاوتة(١-٥سنوات). بينما بلغ عدد المرضى الذين لم يستخدموا الستيروئيدات الإنشاقية ٤٢(**٦٠.٩%**) من أصل ٦٩مريض **COPD**.

يوضح الجدول التالي أهم خصائص المرضى في المجموعتين حسب استخدامهم للستيروئيدات الإنشاقية (**ICS**)، ويبين الفروقات بينهما حسب الجنس، والعمر، مشعر التدخين، مشعر كتلة الجسم، حجم الهواء المزفور القسري في الثانية الأولى (**FEV١**)، والبروتين الإرتكاسي **C**:

	استخدام ICS (٢٧)	**عدم استخدام ICS** (٤٢)	**P value**
الجنس ذكور/اناثعدد(%)	**٥/٢٢(١٨.٥/٨١.٥%)**	**٥/٣٧(١٢/٨٨%)**	٠.٣٤
العمر	**٦٢.٠٤ (±٧.٧١)**	**٦١.٥٠ (±٧.٥٨)**	٠.٧٨
التدخينباكيت/سنة	**٦٤.٢٦ (± ٢٦.٤٠)**	**٥٤.٦٧ (± ٢٦.١٠)**	٠.١٤
BMIكغ/م٢	**٢٣.٠١ (± ٤.٢٥)**	**٢٤.٥٩ (± ٤.٥٣)**	٠.١٥
FEV١%	**٣٢.٦٠ (±١٣.٣٧)**	**٥١.٥٥ (٢٢.٤٥)**	**٠.٠٠١**
تخلخل/لا تخلخلعدد (%)	**١٠/١٧(٣٧.١/٦٣.٩%)**	**٢٣/١٩ (٥٤.٨/٤٥.٢%)**	٠.١١

الجدول١٢: أهم الفروقات بين مجموعتي مرضى الـ **COPD**حسب استخدامهم للـ **ICS**

و بسبب وجود فارق إحصائي هام بين مجموعتي مستخدمي وغير مستخدمي الـ **ICS**من ناحية الـ **FEV١**، تم تحديد نسب مرضى الوهن العظمي حسب استعمالهم أو عدم استعمالهم للستيروئيدات الإنشاقية، وذلك بعد فصلهم لمجموعات حسب شدة انسداد الطرق الهوائية (**FEV١**)كما هو موضح بالجدول التالي:

التوزيع حسب استعمال الـ ICS	لا يوجد وهن عظمي no-osteoporosis	وهن عظمي osteoporosis	P value
GOLD ٢ (٢٣) نعم(٥)العدد (%) لا(١٨)العدد (%)	**٣ (%٦٠)** **١٣ (%٧٢)**	**٢ (%٤٠)** **٥ (%٢٨)**	٠.٥٩
GOLD ٣ (١٥) نعم(٧)العدد (%) لا(٨)العدد (%)	**٣ (%٤٢.٨)** **٣ (%٣٧.٥)**	**٤ (%٥٧.٢)** **٥ (%٦٢.٥)**	٠.٨٣
GOLD ٤ (٢٦) نعم(١٥)العدد (%) لا(١١)العدد (%)	**٤ (%٢٦.٧)** **٢ (%١٨)**	**١١ (%٧٣.٣)** **٩ (%٨٢)**	٠.٦١
كل المرضى (٦٩) نعم (٢٧)العدد (%) لا(٤٢)العدد (%)	**١٠ (%٣٧.١)** **٢٣ (%٥٤.٨)**	**١٧ (%٦٣.٩)** **١٩ (%٤٥.٢)**	٠.١١

الجدول١٣: نسب مرضى الوهن العظمي بكل مجموعة (**GOLD٢-٤**) حسب استعمالهم للـ **ICS**

لم يلاحظ وجود فرق إحصائي هام بين مستخدمي أو غير مستخدمي الستيروئيدات الإنشاقية بكل مجموعة (**GOLD٢-٤**) من ناحية وجود أو عدم وجود وهن عظمي لديهم (**P value**<٠.٠٥بكل مجموعة)، بل حتى أن مرضى الإنسداد الشديد جدا في الطرق الهوائية (**GOLD٤**) والأكثر استخداما للستيروئيدات الإنشاقية (**٥٨%**منهم) من باقي المجموعات لم يكن لديهم فرق هام بنسبة الوهن العظمي لديهم بين مستخدمي أو غير مستخدمي الـ**ICS** (**٧٣%**من مستخدمي الـ **ICS** لديهم وهن عظمي،مقابل **٨١%**عند غير المستخدمين لديهم وهن عظمي) وبعبارة أوضح لم يكن هناك تأثير للستيروئيدات الإنشاقية على حدوث الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD**.

بلغ عدد المرضى الذين قد استعملوا الستيروئيدات الإنشاقية **ICS** (جميعهم بجرعات عالية)٢٧ مريضا من أصل ٦٩ مريض **COPD**، وسطي عدد سنوات استعمالها ١.٧سنة(±١.٣٦)، ويبين الجدول التالي نسب مرضى الوهن العظمي عند مستعملي الـ **ICS**، بعد تقسيمهم لمجموعتين حسب مدة استعمالهم للـ **ICS**:

مدة استعمال الـ ICS	لا يوجد وهن عظمي no-osteoporosis	وهن عظمي osteoporosis	P value
<= ٢سنة(٢١)العدد(%)	٩ (٤٢.٨%)	١٢ (٥٧.٢%)	٠,٢٤
>٢سنة(٦)العدد(%)	١ (١٦.٧%)	٥ (٨٣.٣%)	

الجدول١٤: توزع مرضى وهن العظمي حسب مدة استعمالهم للـ ICS

لم يلاحظ أيضا وجود فرق إحصائي هام بين مجموعة مرضى مستعملي الـ ICS لمدة أقل من سنتين، أو مجموعة مستعملي الـ ICS لمدة تزيد عن السنتين، من ناحية وجود أو عدم وجود وهن عظمي، وعلى ما يبدو لم يكن هناك تأثير لإستعمال الستيروئيدات الإنشاقية ولمدة تزيد عن السنتين على حدوث الوهن العظمي عند مرضى الـ COPD بالمقارنة مع مرضى لم يكن لديهم وهن عظمي.

علاقة شدة انسدادالطرق الهوائية بحدوث الوهن العظمي عند مرضى الـ COPD:

تم توزيع المرضى حسب درجة انسداد الطرق الهوائية لديهم، وذلك اعتمادا على الـ FEV١ (حسب تصنيف الـ GOLD)، وتوزعت النسب كالتالي:

GOLD١(FEV١ ٨٠% أو أكثر) ٧.١٤% (٥مرضى من أصل ٧٠).

GOLD٢(FEV١ بين ٥٠-٧٩%)٣٤.٢٨% (٢٤مريض من أصل ٧٠).

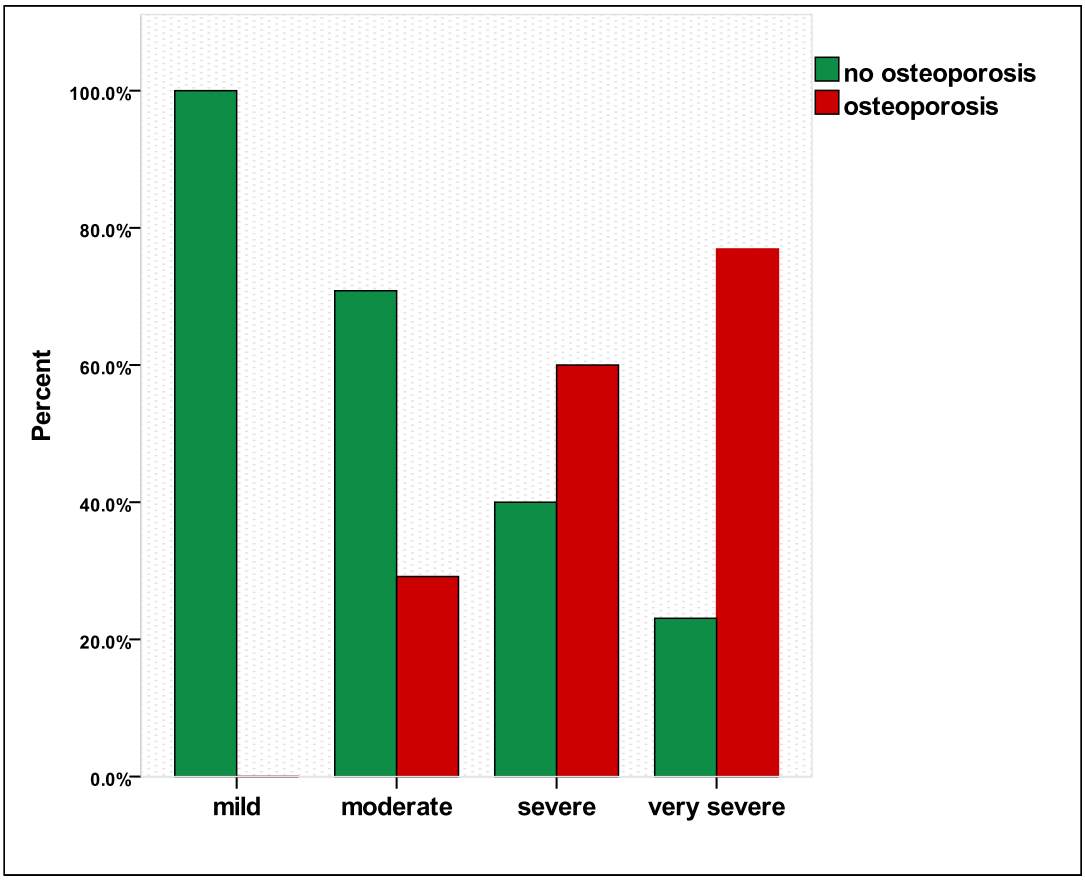
GOLD٣(FEV١ بين ٣٠-٤٩%) ٢١.٤٢% (١٥مريض من أصل ٧٠)

GOLD٤(FEV١ أقل من ٣٠%)٣٧.١٤% (٢٦مريض من أصل ٧٠)، وفيما يلي جدولا يبين نسب توزع مرضى الوهن العظمي (والمرضى الذين لم يكن لديهم تخلخل عظمي) حسب شدة انسداد الطرق الهوائية :

شدة الانسداد في الطرق الهوائية	لا يوجد وهن عظمي no-osteoporosis	وهن عظمي osteoporosis	P value
خفيف(FEV١>=٨٠%) عدد(%)	٥ (١٠٠%)	٠ (٠%)	٠.٠٠١
متوسط(FEV١ ٥٠-٧٩%) عدد(%)	١٧ (٧٠.٨%)	٧ (٢٩.٢%)	
شديد(FEV١ ٣٠-٤٩%) عدد(%)	٦ (٤٠%)	٩ (٦٠%)	
شديد جدا(FEV١<٣٠%) عدد(%)	٦ (٢٣.١%)	٢٠ (٧٦.٩%)	

الجدول١٥: نسب توزع مرضى الوهن العظمي حسب درجة انسداد الطرق الهوائية

يلاحظ تزايد بنسبة الوهن العظمي وبشكل هام إحصائيا مع ازدياد درجة انسداد الطرق الهوائية، حيث ترتفع نسبة الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD** من **٠%** عند مرضى الإنسداد الخفيف (**GOLD١**)، إلى **٢٩.٢%** عند مرضى الإنسداد المتوسط (**GOLD ٢**)، ووصلت إلى **٦٠%** عند مرضى الإنسداد الشديد (**GOLD ٣**)، و **٧٦.٩%** عند مرضى الإنسداد الشديد جدا (**GOLD ٤**)، وعلى ذلك تزداد نسبة انتشار الوهن العظمي وبشكل هام إحصائيا بازدياد شدة انسداد الطرق الهوائية.

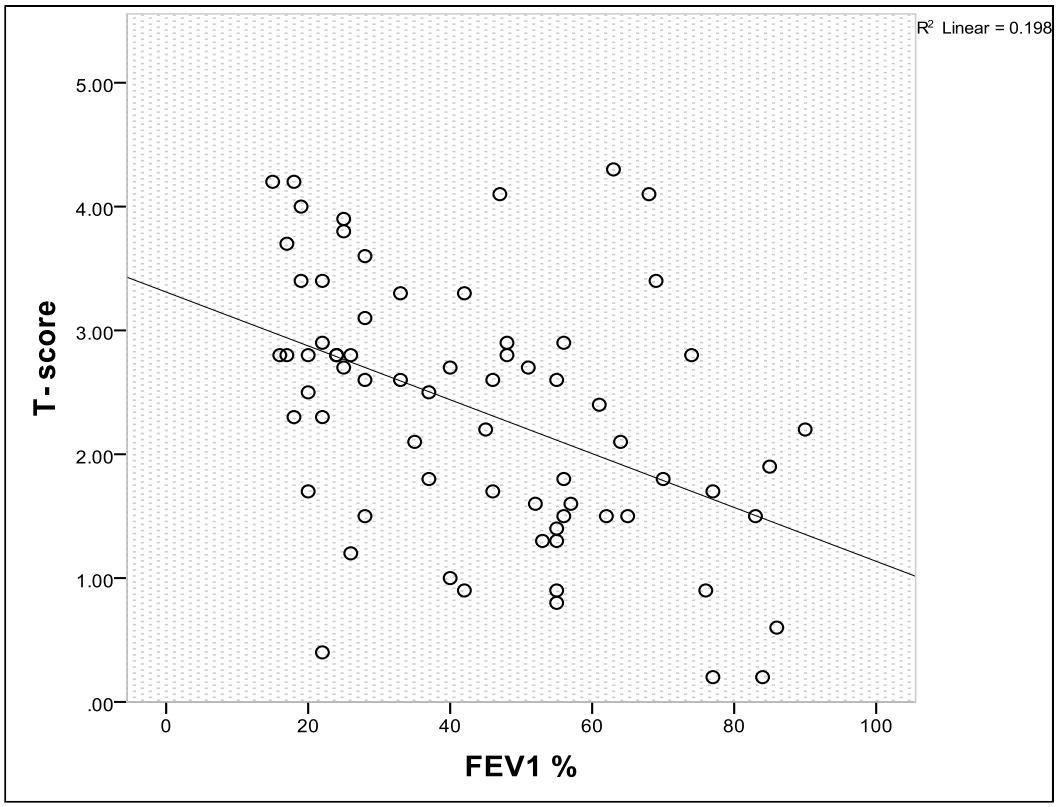


الشكل١٤: توزع مرضى الوهن العظمي حسب الـ **FEV١**

إن مرضى الـ **COPD** الذين لديهم انسداد شديد جدا بالطرق الهوائية (**GOLD٤**)، هم على خطورة لتطور الوهن العظمي أعلى بـ ٨ مرات مقارنة مع مرضى لديهم انسداد متوسط بالطرق الهوائية (**GOLD٢**)، وبشكل هام احصائيا [**OR** ٨.٠٦ **, CI** ٩٥٪=٢.٢٧-٢٨.٧٦;**P**=٠.٠٠١].

عند حساب معامل الإرتباط بيرسون (**Pearson Correlation Coefficient**) بين كل من قيم الـ **FEV١**، وقيم الـ **T-score**، كان معامل الإرتباط **r**(**r** = -٠.٤٥ ، **P value** = ٠.٠٠٠١)، وعلى ذلك يوجد علاقة

عكسية بين شدة انسداد الطرق الهوائية ممثلة بالـ**FEV١**، والكثافة العظمية المعدنية (قيم الـ **T-score** مأخوذة بالقيمة المطلقة)، وهذا ما يوضحه ايضا المخطط التالي:

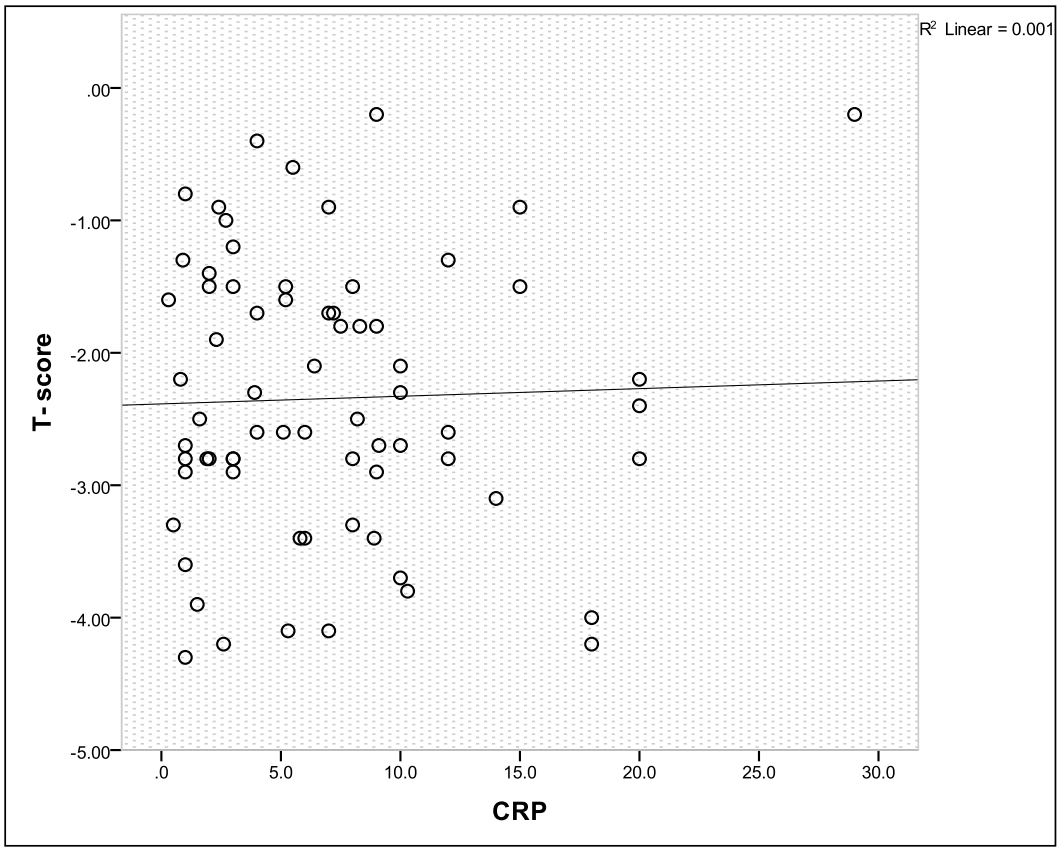


الشكل١٥: العلاقة بين الـ **FEV١** وقيم الـ **T-score** مأخوذة بالقيمة المطلقة

<u>علاقة الـ CRP بالوهن العظمي عند مرضى الـ COPD:</u>

بلـغ متوسط البروتين الإرتكاسي **C(CRP)** عند مرضـى الـ **COPD**الذين وصلت كثافتهم العظمية إلـى حد الوهن العظمي **٧.٣١**مغ/ل (±**٦.٣٦**)، بينما كان متوسط الـ **CRP**عند المرضـى الذين لم يكن لديهم وهن عظمي **٦.٦٣**مغ/ل (±**٥.٢٦**)، بدون فارق احصائي هام(**Pvalue**= ٠.٦٣).

عند حساب معامل الإرتباط بيرسون (**Pearson Correlation Coefficient**) بين كل من قيم الـ **CRP**، وقيم الـ **T-score**، كان معامل الإرتباط **r** (**r =٠.٠٣ ، ٠.٧٩ = P value**)، وعلى ذلك لم يكن هناك علاقة بين كل من البروتين الرتكاسي **C**، والكثافة العظمية المعدنية (قيم الـ **T-score**) ، كما هو ملاحظ أن قيمة الـ **Pvalue<**٠.٠٠٥



الشكل١٦: العلاقة بين الـ **CRP** و الـ **T-score**

رابعا: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية

➢ المناقشة

الوهن العظمي عند المدخنين الأصحاء ومرضى الـ COPD:

بلغت نسبة انتشار نقص الكثافة العظمية **osteopenia** عند المدخنين الأصحاء (بدون اضطراب بوظائف الرئتين) في دراستنا الحالية **٣٠.٩%**، وعند مرضى الـ **COPD** المدخنين **٣٥.٧%**، بينما بلغت نسبة الوهن العظمي **osteoporosis** بين المدخنين الأصحاء **١٣.٢%**، وارتفعت بشكل هام إلى **٥١.٤%**عند مرضى الـ **COPD**. أي أن مدخنا واحدا من كل ٨ مدخنين (ليس لديهم اضطراب بوظائف الرئتين) يحتمل إصابته بالوهن العظمي، بالمقابل فإن مريضا من كل مريضي **COPD** يصاب بالتخلخل العظمي. لوحظ بالتالي ان مرضى الـ **COPD** في هذه الدراسةهم على خطورة لتطور خلل في كثافتهم العظمية المعدنية (نقص كثافة عظمية **osteopenia**،أو تخلخل عظمي **osteoporosis**) أكثر بـ ٧مرات بالمقارنة مع مماثليهم المدخنين الأصحاء (بدون اضطراب بوظائف الرئتين).

كما لوحظ ارتفاع هام بنسبة التخلخل العظمي بين مرضى الـ **COPD** الذكور، مقارنة مع الذكور المدخنين الأصحاء، بينما لم يكن لذلك أهمية عند الإناث، وقد يكون ذلك بسبب ارتفاع نسبة التخلخل العظمي أصلا في عموم الإناث مقارنة مع الذكور.

لم نجد في دراستنا اختلاف بين متوسط مشعر التدخين عند المدخنين الأصحاء، ومرضى الـ **COPD**، وربما يوافق ذلك ما ذكرناه سابقا من وجود عوامل متعددة أخرى غير التدخين، مسؤولة عن حدوث التخلخل العظمي عند مرضى الـ **COPD**، ومن تلك العوامل على سبيل المثال نذكر نقص الوزن الذي يحدث لدى هؤلاء المرضى ، وهذا ما لاحظناه لدى مرضنا بهذه الدراسة، حيث كان متوسط مشعر كتلة الجسم **BMI**لدى المدخنين الأصحاء أعلى (٢٥.٥كغ/م^{٢}) وبشكل هام بالمقارنة مع مرضى الـ **COPD**(٢٣.٤كغ/م^{٢})، وهذا يتماشى مع دور نقص الوزن لدى هؤلاء المرضى كواحد من هذه العوامل التي تتدخل بإمراضية الوهن العظمي لديهم.

وإذا تناولنا مرضى الـ **COPD** على وجه الخصوص في هذه الدراسة، نجد أن **١٢.٩%** منهم فقط كانت لديهم الكثافة العظمية المعدنية طبيعية، **٣٥.٧%**منهم كان لديهم نقص كثافة عظمية معدنية (**osteopenia**)، بينما ارتفعت نسبة المصابين بالوهن العظمي (**osteoporosis**) عند هؤلاء المرضى إلى **٥١.٤%**، أي أن مريضا من كل مريضين **COPD**، يحتمل أن يكون لديه وهن عظمي.

من الجدير بالذكر إلى أنه على الرغم من ارتفاع نسبة مرضى الـ **COPD** المصابين بالوهن العظمي في دراستنا، إلا أنه في الحقيقة قد تكون هذه النسبة أقل تقديرا ، وبعبارة أخرى قد تكون نسبة الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD** أكثر ارتفاعا مما وجدناه بين مرضانا، إذ أنه وعلى الرغم من كون مقياس امتصاص الأشعة السينية مزدوج الطاقة (**DXA**) الوسيلة المفضلة والمعيار الذهبي لقياس الكثافة العظمية، إلا أن التدهور في البنية الدقيقة للعظام والتي لا يستطيع الـ **DXA** كشفها، يمكن تقييمه عمليا باجراء صورة بسيطة للعمود الفقري لكشف كسور الهشاشة، والتي قد تكون موجودة عند مريض لم يتم تشخيص الوهن العظمي لديه باستخدام الـ **DXA**، وبالتالي من المحتمل فيما لو شاركنا استخدام الـ **DXA** و الصورة البسيطة الجانبية للعمود الفقري لكشف الوهن العظمي لدى مرضانا، أن نجد نسبة انتشار الخلل بالكثافة العظمية عند مرضى الـ **COPD** أكثر ارتفاعا.

<u>العوامل المتعلقة بحدوث الوهن العظمي عند مرضى الـ COPD:</u>

- **أولا: الجنس**

لم نجد في دراستنا فرقا بين الجنسين عند مرضى الـ **COPD**، فيما يتعلق بنسبة اصابتهما بالوهن العظمي، حيث أن مريضا من كل مريضي **COPD** ذكرا كان أو أنثى يحتمل اصابته بالوهن العظمي.

قد يكون صغر حجم العينة في دراستنا، وخاصة الإناث منهم (١٠من أصل ٧٠)، وكن أقل تدخينا من الرجال (متوسط مشعر التدخين عند الإناث ٣٩.٥باكيت/سنة بالمقابل عند الذكور ٦١.٢ باكيت/سنة) سببا في عدم ايجادنا للعلاقة بين الجنس وحدوث الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD**.

- **ثانيا: العمر**

لوحظ في الدراسة الحالية وجود علاقة للعمر مع حدوث الوهن العظمي لدى مرضانا، فكانت نسبة الوهن العظمي بين المرضى الأكبر من ٦٥عاما أعلى وبشكل هام من نسبة الذين لم تصل كثافتهم العظمية إلى حد التخلخل العظمي. حيث أن خمسة مرضى **COPD** من كل سبعة وبعمر أكبر من ٦٥ عاما يحتمل أن يكون لديهم وهن عظمي، بالمقابل فإن مريضا واحدا فقط من كل تسعة مرضى **COPD**، وبعمر أقل من ٥٥عاما يحتمل إصابته بالوهن العظمي.

إن تعرض مرضى الـ **COPD** الأكبر سنا لعوامل الخطورة المتعددة لتطور الوهن العظمي لديهم، ولفترات طويلة مع التقدم بالعمر قد يكون له دور في ارتفاع نسبة الوهن لديهم نسبة للمرضى الأصغر سنا، إضافة إلى التبدلات الفيزيوجية المصاحبة للإزدياد في العمر. كما لا يمكن اغفال صغر حجم العينة في دراستنا

وخاصة مرضى الفئة العمرية الأقل من ٥٥عاما (٩ مرضى فقط من أصل ٧٠)، والذي قد يكون سببا هاما أيضا في تلك النسبة الصغيرة منهم المصابة بالوهن العظمي مقارنة مع المرضى الأكبر سنا.

- **ثالثا: مشعر كتلة الجسم BMI**

وجد في دراستنا الحالية أن جميع مرضى الوزن المنخفض (**BMI**< ١٨.٥) لديهم وهن عظمي، وعلى العكس من ذلك فإن جميع مرضى البدانة (**BMI**> =٣٠) لم تصل كثافتهم العظمية إلى حد التخلخل العظمي، كما لوحظ أن مرضى الوزن الطبيعي والمنخفض علىخطورة لتطور التخلخل العظمي أعلى بـ ٦ مرات تقريبا مقارنة مع مرضى الوزن الزائد والبدانة. وعلى ذلك اعتبر انخفاض الوزن من عوامل الخطر للفقدان العظمي عند مرضى الـ **COPD**، وبالمقابل فإن الوزن الزائد والبدانة من عوامل الوقاية لتطور الوهن العظمي لديهم (بشكل هام إحصائيا) . إن ما سبق يمكن تفسيره أن نقص الوزن وما يسببه من زيادة الإلتهاب الجهازي، زيادة الهدم البروتيني، وتراجع في مستويات الهرمونات الجنسية، بالإضافة إلى نقص الشدة الميكانيكية على الهيكل العظمي، يشكل عامل خطر هام لفقد الكتلة العظمية عند مرضى الـ **COPD**. بينما يفسر زيادة افراز الهرمونات الفعالة عظميا كهرمون اللبتين المفرز من الخلايا الشحمية، بالإضافة إلى زيادة الحمل الميكانيكي على الهيكل العظمي، كون الوزن الزائد والبدانة عاملا وقاية لتطور الوهن العظمي عند هؤلاء المرضى.

رابعا: شدة انسداد الطرق الهوائية

ترافق ترقي الإنسداد في الطرق الهوائية لدى مرضانا، مع ازدياد فقدان كتلتهم العظمية، إذ أن مريضين من كل سبعة مرضى لديهم انسداد متوسط بالطرق الهوائية (**GOLD٢**) يحتمل اصابتهما بالوهن العظمي، بينما يصاب خمسة مرضى تقريبا من كل سبعة لديهم انسداد شديد جدا بالطرق الهوائية (**GOLD٤**) بالوهن العظمي.

أشار حساب معامل الإرتباط بيرسون بين قيم الـ **FEV١** لدى مرضانا، وقيم الـ **T-score**، إلى وجود علاقة متوسطة عكسية ولكن بشكل هام إحصائيا، بين درجة انسداد الطرق الهوائية والكثافة العظمية المعدنية لدى مرضى الـ **COPD**. وكان مرضى الإنسداد الشديد جدا في الطرق الهوائية (**GOLD٤**) على خطورة لتطور الوهن العظمي أعلى بـ ٨ مرات مقارنة مع مرضى الإنسداد متوسط الشدة (**GOLD٢**).

- **خامسا: استعمال الستيروئيدات الإنشاقية ICS**

لم يلاحظ في دراستنا وجود فرق إحصائي هام بين مستخدمي أو غير مستخدمي الستيروئيدات الإنشاقية **ICS**، من ناحية وجود أو عدم وجود وهن عظمي لديهم، حتى بعد تقييم كل مجموعة على حدى حسب شدة الإنسداد بالطرق الهوائية لديهم (٢ **GOLD** حتى ٤ **GOLD**). لم يكن هناك أيضا تأثير لإستخدام

الستيروئيدات الإنشاقية لمدة تزيد عن السنتين على حدوث الوهن العظمي بين مرضانا، مقارنة مع مستخدمي هذه الأدوية لمدة أقل. بالرغم من عدم قدرتنا على ايجاد تأثير لإستخدام الستيروئيدات الإنشاقية بجرعات عالية، ولمدة قد تزيد عن السنتين، على نسب التخلخل العظمي عند مرضانا في هذه الدراسة، إلا أنه لا يمكن الإعتماد على هذه النتائج بشكل كبير ولعدة أسباب: صغر حجم العينة الأصلية، و صغر عدد المرضى المستعملين للستيروئيدات الإنشاقية (٢٧مريض فقط)، كما أنه وعلى الرغم من محاولتنا تقييم الطريقة الصحيحة لأخذ كل مريض على حدى لدوائه الإنشاقي عند جمع العينات، إلا أنه كان من الصعوبة بمكان تقييم هذه الطريقة في الفترات الماضية (فنسبة عالية من مرضانا لا يجيد استعمال الأدوية الإنشاقية)، أضف إلى ذلك مطاوعة كل مريض لتناول أدويته بانتظام، والإنقطاع عن تناول الأدوية لفترات زمنية ولأسباب مختلفة، كل ذلك كان من الصعوبة تقييمه وبدقة بين مرضانا، وأخيرا فإن مدة استعمال الستيروئيدات الإنشاقية بين أغلب مرضانا، كانت أقل من سنتين، وكان عدد مستعملي الـ **ICS** لفترات تزيد عن السنتين (٢.٥-٥سنوات) قليلا جدا (٦ مرضى فقط).من الجدير بالذكر أيضا أنه لم يكن هدف دراستنا فقط تقييم دور الستيروئيدات الإنشاقية على الكثافة العظمية المعدنية، وإلا فإنه من الأنسب ربما تقييم تغيرات الكثافة العظمية عند مستعملي وغير مستعملي الستيروئيدات الإنشاقية بجرعاتها المختلفة (ليس فقط الجرعات العالية)، ولفترات زمنية أطول.

- **سادسا: البروتين الإرتكاسي C**

لم نلاحظ وجود فرق بين متوسط الـ **CRP** عند مرضانا المصابين بالوهن العظمي و المرضى الذين لم يكن لديهم وهن عظمي، كما أننا لم نجد علاقة بين مستويات الـ **CRP**، وقيم الـ **T-score** باستخدام معامل الإرتباط بيرسون.

على الرغم من ترافق التراجع بالكتلة العظمية لدى النساء ما بعد سن الضهي مع ارتفاع مستويات الـ **CRP** في عموم السكان، إلا أن عدم وجود ارتفاع ملحوظ بالـ **CRP** عند مرضى الـ **COPD** المصابين بالوهن العظمي، قد يفسر بارتفاع قيم الـ **CRP**أصلا عند هؤلاء المرضى مقارنة بالأصحاء، بسبب وجود درجة من الإلتهاب الجهازي لديهم، كما أن الـ **CRP** قد لا يعكس الإلتهاب الجهازي عند هؤلاء المرضى، ولربما من الأفضل إستخدام الإنترلوكينات كواسم للإلتهاب الجهازي لديهم.

➢ المقارنة مع الدراسات العالمية

تم نشرمراجعة منهجية (**a systematic review**)عام ٢٠٠٩ في المجلة الأوربية لأمراض الصدر، فيما يتعلق بالوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD**(الإنتشار ومقارنة النسبة مع الأصحاء أو الأمراض الصدرية الأخرى، العوامل المتعلقة بحدوث الوهن العظمي لدى المرضى، المعالجة)[٨]:

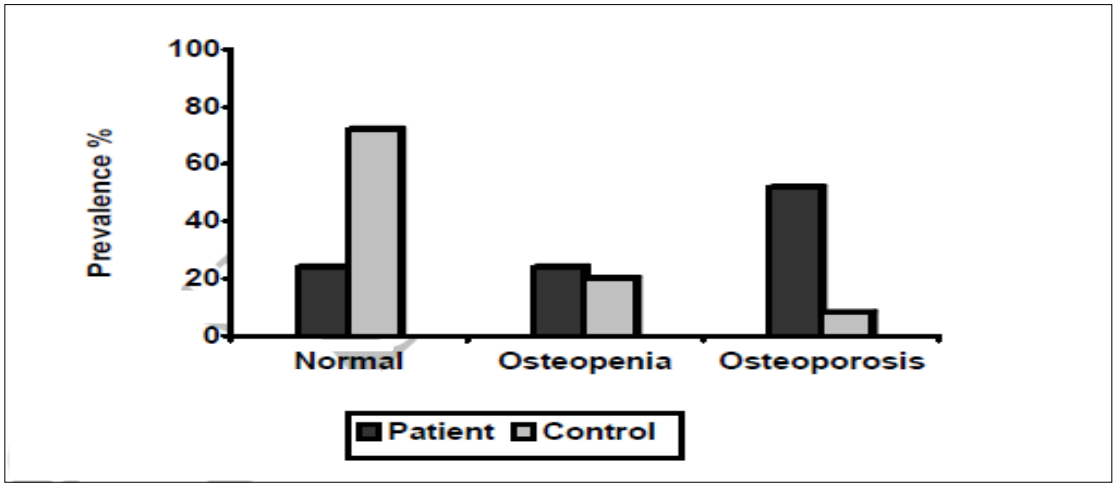
وقد ضمت ما يقارب ١٣ دراسة فيما يتعلق بإنتشار الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD**، و ١٢ دراسة فيما يتعلق بالعوامل التي تؤثر على نسبة الوهن العظمي عند هؤلاء المرضى.

❖ مقارنة نسبة الوهن العظمي عند المدخنين الأصحاء ومرضى الـ COPD:

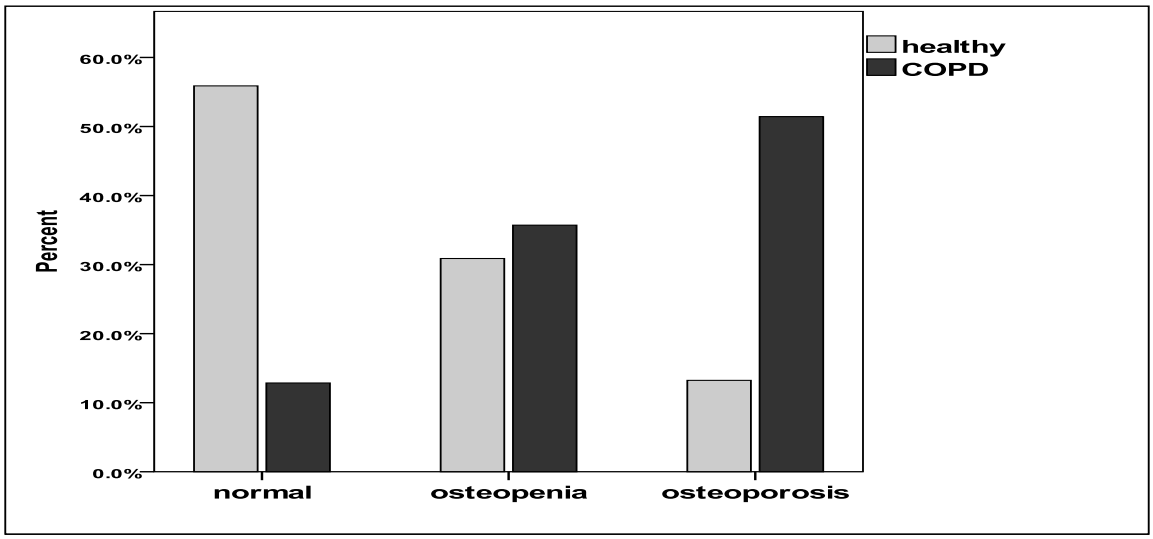
ضمت المراجعة المنهجية ثلاثة دراسات (٢ دراسة بريطانية، ١دراسة أمريكية)، فيما يتعلق بمقارنة نسبة انتشار الوهن العظمي بين مرضى الـ **COPD** والأصحاء (جميعهم مدخنين في دراستين ، و١٦% فقط مدخنين في الدراسة الثالثة)، وسطي عدد مرضى الـ **COPD** في كل دراسة من هذه الدراسات الثلاث ٧٥ مريض، ووسطي عدد الأصحاء ٤٠ مشاركا:

وكان وسطي إنتشار الوهن العظمي بين مرضى الـ **COPD** في تلك الدراسات مجتمعة **٣١.٧%**، وعند الأصحاء **٥.٨%**(**P value** = ٠.٠٠١)، بينما بلغت نسبة التخلخل العظمي في دراستنا **٥١.٤%**عند مرضى الـ **COPD**، و**١٣.٢%**عند المدخنين الأصحاء (**P value** = ٠.٠٠١). قد يعود سبب ارتفاع نسبة الوهن العظمي بين مرضى الـ **COPD** في دراستنا مقارنة بالدراسات السابقة، إلى كون مرضانا لديهم **BMI** أقل (الوسطي ٢٣.٤كغ/م^{٢} مقارنة مع وسطي **BMI** في دراستين ٢٥، و٢٧كغ/م^{٢})، كما أن وسطي الـ **FEV١**لدى مرضانا كان أقل (٤٤.٢%في دراستنا، مقابل ما يقارب ٥٦%في دراستين)، أيضا كان وسطي مشعر التدخين بين مرضانا أعلى وبشكل واضح (٦١باكيت/سنة بين مرضانا، مقابل ٣٢، ٣٩باكيت/سنة في دراستين)، كما أن قياس الكثافة العظمية المعدنية في احدى الدراسات أجري للقسم البعيد من الساعد باستخدام التصوير المقطعي الكمي، وكما ذكرنا مسبقا أن الـ **T-score**المقاس هنا لا يستخدم وفقا لتصنيف منظمة الصحة العالمية، لأنه لا يعادل قيمة الـ **T-score** المستمدة من الـ **DXA**، أضف إلى ذلك اختلاف العوامل الجينية والمحيطية بين مرضانا ومرضى الدراسات الأخرى والتي تلعب دورا في الإستقلاب والفقدان العظمي.

وفي دراسة ايرانية نشرت عام ٢٠٠٤[٥٩]: وكان هدفها الأساسي مقارنة نسبة الوهن العظمي بين المدخنين الذكور (على الأقل ٢٠باكيت/سنة) مع أو بدون **COPD**، والتي ضمت ٥٠ مريض **COPD**، و٥٠ مدخنا بدون اضطراب بوظائف الرئتين، كانت نسبة انتشار الوهن العظمي بين مرضى الـ **COPD** ما يقارب **٥٢%**، و**٨%** بين المدخنين الأصحاء:



توزع مرضى الـ**COPD** والمدخنين الأصحاء حسب الكثافة العظمية في الدراسة الإيرانية (**P**<٠.٠٠١)



توزع مرضى الـ**COPD** والمدخنين الأصحاء حسب الكثافة العظمية في دراستنا الحالية (**P**<٠.٠٠١)

قد يعود سبب ارتفاع نسبة الوهن العظمي بين مرضانا الأصحاء لكونهم أكثر تدخينا (من عوامل الخطر لتطور الوهن العظمي)، حيث كان متوسط مشعر التدخين في دراستنا ٦٢.٢٠ (±٢٦.٩٨) مقارنة مع٢٩.٦٢ (±٧.٠١) في الدراسة الإيرانية، أضف إلى ذلك إلى أن جميع المرضى في الدراسة الإيرانية هم من الذكور،

بينما ضمت دراستنا من كلا الجنسين، مما جعل نسبة الوهن العظمي بين مرضانا المدخنين الأصحاء أعلى، بسبب ارتفاع نسبة الوهن أصلا عند الجنس الأنثوي في عموم السكان.

وأخيرا عند تقييم نسبة انتشار الوهن العظمي بين مرضى الـ **COPD** في المراجعة المنهجية والتي شملت ١٣دراسة، حيث ضمت في مجملها ٧٧٥ مريض **COPD**، وفيما يلي جدولا يوضح متوسطات عدة متغيرات بين مرضى دراستنا ومرضى دراسات المراجعة المنهجية، بالإضافة إلى نسبة انتشار الوهن العظمي ونقص الكثافة العظمية بين المرضى:

	مرضى الدراسة الحالية	**مرضى المراجعة المنهجية**
الجنس ذكور/اناث	**%١٤/٨٦**	**%٣٣/٦٧**
العمر	**٦١.٦٧(± ٧.١٧)**	**٦٣.٤ (± ٥.٢)**
التدخينباكيت/سنة	**٦٢.٢٠(± ٢٦.٩٨)**	
BMIكغ/م٢	**٢٣.٤٦(±٤,٤٤)**	**٢٤,٩ (± ٢.٣)**
FEV١ %	**٤٤.٢٧ (٢١.٢٨)**	**٤٦,٧ (± ١٣.٥)**
نسبة الوهن العظمي	**%٥١.٤**	**%٣٥.١**
نسبة نقص الكثافة	**%٣٥.٧**	**%٣٨.٤**

الفرق بين متوسطات المتغيرات عند مرضى دراستنا ومرضى دراسات المراجعة المنهجية

بالتالي حسب هذه الدراسات مجتمعة، كان معدل انتشار الوهن العظمي**osteoporosis** بين مرضى الـ **COPD** بين٩-٦٩% (وسطيا ٣٥.١%مقابل ٥١.٤% في دراستنا)، ونسبة انتشار نقص الكثافة العظمية بين٢٧-٦٧% (وسطيا ٣٨.٤% مقابل ٣٥.٧% بين مرضانا).

❖ العوامل المتعلقة بحدوث الوهن العظمي عند مرضى الـ COPD:

شملت المراجعة المنهجية على ١٢دراسة (مقطعية عرضية، او طولانية) فيما يتعلق بالعوامل التي تترافق بحدوث الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD** فقط ، ضمت في مجملها أكثر من ٢٥٠٠مريض **COPD**، يوضح الجدول التالي وبالتحليل لهذه الدراسات مجتمعة، أهم العوامل التي تتعلق بحدوث الوهن العظمي عند هؤلاء المرضى والتي كان لها أهمية احصائية، ومقارنتها مع ما يقابلها في دراستنا ومدى الأهمية الإحصائية:

الدراسة السورية				**مجموع الدراسات في المراجعة المنهجية**		
	لا وهن عظمي No-osteoporosis (٣٤)	**وهن عظمي** Osteoporosis (٣٦)	**Pvalue**	**لا وهن عظمي** no-osteoporosis (١٩١٤)	**وهن عظمي** Osteoporosis (٩٧٦)	**Pvalue**
الجنس ذكور/اناث	%١٤.٧/٨٥.٣	%١٣.٩ /٨٦.١	٠.٩٣	%٢٣/٧٧	%٣٧/٦٣	٠.٠٠١
العمر	٥٩.٥٠ (٦,٣٤±)	٦٣.٧٢ (٧.٣٩ ±)	٠.٠١	٦٣.٤ (٤.١ ±)	٦٣.٤ (٦.٧ ±)	٠.٩١٧
التدخين باكيت/سنة	٥٤.٢١ (٢٤.٧±)	٦١.٧٥ (٢٧.٧٩ ±)	٠.٢٣			
BMI كغ/م٢	٢٥.٩٧ (٤.٣٧ ±)	٢١.٨٥ (٣.٢٨ ±)	٠.٠٠١	٢٥.٥ (٢.١ ±)	٢٣.٧ (٢.٣ ±)	٠.٠٠١
FEV١%	٥٤.٥٦ (٢٠.٨ ±)	٣٤.٥٧ (١٦.٩٨ ±)	٠.٠٠١	٤٧.٥ (١٢ ±)	٤١.١ (١٥.٨ ±)	٠.٠٠١
CRP مغ/ل	٧.٣١ (٦.٣٦ ±)	٦.٦٣ (٥.٢٦ ±)	٠.٦٣			
استعمال ICS نعم (%)	١٠ (٢٩.٤%)	١٨ (٥٠%)	٠.٠٨			
لا (%)	٢٤ (٧٠.٦%)	١٨ (٥٠%)				

المقارنة بين الدراسة السورية ومجموع دراسات المراجعة المنهجية فيما يتعلق بالعوامل المرتبطة بالوهن العظمي

وجدت دراسة واحدة من بين هذه الدراسات علاقة للعمر (>٦٥عاما) بحدوث التخلخل العظمي عند مرضى الـ **COPD** (تتوافق مع دراستنا) ، بينما كان الجنس الأنثوي وبمجموع هذه الدراسات من عوامل الخطر لحدوث الوهن العظمي (لم يتوافق مع دراستنا)، وقد فسر ذلك في تلك المراجعة المنهجية لصغر حجم العينات في بعض الدراسات، احتواء بعضها على الجنس الأنثوي فقط، أو الذكور فقط، أو اختيار فئة عمرية محددة (كما أن حجم دراستنا كان قليلا نسبيا، بالإضافة إلى صغر حجم عينة الإناث ١٤%من مجمل العينة). ولم يتم التركيز في مجمل هذه الدراسات على دور الستيروئيدات الإنشاقية أو البروتين الإرتكاسي **C**في حدوث التخلخل العظمي عند هؤلاء المرضى.

وفي دراسة هولندية نشرت بمجلة**Respiratory Medicine** عام ٢٠٠٩[٧٩]:

شملت هذه الدراسة ما يقارب ٥٥٤ مريض **COPD**، وكان الهدف الأساسي للدراسة تحديد العوامل المتعلقة بحدوث الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD**، وفيما يلي جدولا يوضح متوسط المتغيرات المختلفة بين المرضى ومقارنتها مع متغيرات مرضى دراستنا:

	الدراسة السورية	**الدراسة الهولندية**
الجنس ذكور/اناث	**%١٤/٨٦**	**%٣٨/٦٢**
العمر	**٦١.٦٧ (٧.١٧ ±)**	**٦٥.٦ (٠.٤ ±)**
التدخين	**٦٢.٢٠ (٢٦.٩٨ ±)**	**٣٩.٧ (٠.٨ ±)**
BMIكغ/م٢	**٢٣.٤٦ (٤.٤٤)**	**٢٤.٧ (٠.٢±)**
FEV١%	**٤٤.٢٧ (٢١.٢٨)**	**٤٢.١ (٠.٤ ±)**
التصنيف حسب FEV١%		
١(FEV١≥٨٠)	**%٧.١٤**	
٢(FEV١ بين ٧٩-٥٠)	**%٣٤.٢٨**	**%٢٢ (١+٢)**
٣(FEV١ بين ٤٩-٣٠)	**%٢١.٤٢**	**%٣٤**
٤(FEV١<٣٠)	**%٣٧.١٤**	**%٤٤**
استعمال **ICS** نعم/لا	**%٦٠/٤٠**	**%٢٥/٧٥**
CRP	**٦.٩٦ (٥.٧٦±)**	**٨.٤ (٠.٥ ±)**

أهم متوسطات ونسب المتغيرات بين مرضى الدراستين

وتم تحديد العوامل التي تتعلق بحدوث الوهن العظمي لدى مرضى الـ **COPD** وذلك بعد استثناء المرضى الذين تلقوا الأدوية لعلاج الوهن العظمي لديهم (١٨%فقط) وكانت كالتالي:

- كان للعمر دور بحدوث الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD**، حيث كان مرضى الفئة العمرية بين ٥٥-٦٥عاما على خطورة لتطور التخلخل العظمي أكثر بـ ٦ مرات مقارنة مع مرضى بعمر أقل من ٥٥ عاما **[OR ٦.٠٢ , CI ٩٥٪=٢.٢٢٦-١٦.٨٢;P<٠.٠٠٠١]**، بينما كان مرضى العمر الأكبر من ٦٥ عاما على خطورة لتطور الوهن العظمي أكثر بـ ١٢مقارنة مع مرضى بعمر أقل من ٥٥ عاما **[OR ١١.٧٠ , CI ٩٥٪=٤.١٤٠-٣٣.٠٨;P<٠.٠٠٠١]**. بالمقارنة مع مرضى دراستنا، فقد كان مرضى العمر الأكبر من ٦٥عاما هم على خطورة لتطور الوهن العظمي أكثر بـ ٢٢ مرة مقارنة مع المرضى بعمر أقل من ٥٥عاما.
- الجنس: لم يكن الجنس عامل خطر هام لحدوث الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD** في كلا الدراستين، وقد فسر ذلك في الدراسة الهولندية بأن الإناث كانوا أصغر سنا من الذكور وبشكل هام (متوسط العمر عند الإناث ٥٩عاما، مقابل ٦٦عند الذكور)، بينما كان عدد الإناث في دراستنا قليلا بالمقارنة مع الذكور (١٤%اناث، مقابل ٨٦%ذكور).
- مشعر كتلة الجسم **BMI**: وجد في الدراسة الهولندية[٧٦] فرق احصائي هام بين متوسطات مشعر كتلة الجسم بين المرضى اعتمادا على كثافتهم العظمية المعدنية، حيث كان متوسط مشعر كتلة الجسم عند مرضى الكثافة العظمية المعدنية الطبيعية ٢٧.١ كغ/م^{٢} (٢٨.١ بدراستنا)، وعند مرضى نقص الكثافة العظمية المعدنية ٢٤.٣كغ/م^{٢} (٢٥.١ بدراستنا)، وعند مرضى التخلخل العظمي ٢١.٢ كغ/م^{٢} (٢٢ بدراستنا) (**P value**<٠.٠١ بكلتا الدراستين).

اعتبر في كلتا الدراستين أن الوزن المنخفض يشكل عامل خطورة للوهن العظمي، بينما كان الوزن الزائد والبدانة من العوامل التي قد تقي مريض الـ **COPD** من حدوث الوهن العظمي.

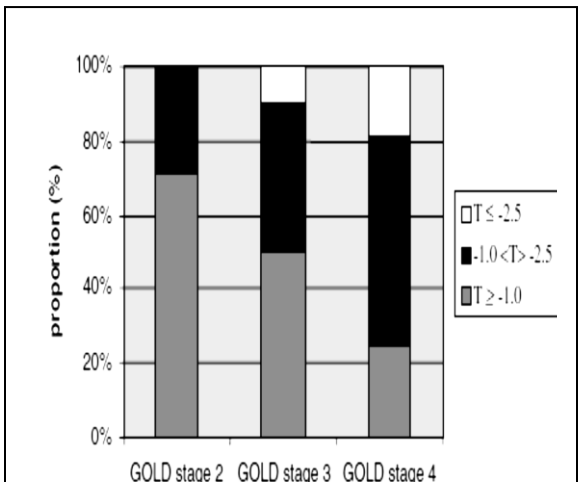
- البروتين الإرتكاسي **C**: لم يكن هناك فرق احصائي هام في الدراسة الهولندية[٧٦]والدراسة السورية بمتوسط الـ **CRP** بين مجموعة مرضى الـ **COPD** الذين لديهم تخلخل عظمي ومجموعة المرضى الذين لم يكن لديهم تخلخل عظمي، حيث كان متوسط الـ **CRP**بين مرضى التخلخل العظمي في الدراسة الهولندية ٧.٥مغ/ل، مقابل ٨.١مغ/ل عند مرضى الكثافة الطبيعية (**Pvalue**<٠.٠٥)، وكان متوسط الـ **CRP** في دراستنا ٦.٦ مغ/ل و ٧.٣مغ/لعند مجموعة مرضى التخلخل العظمي،

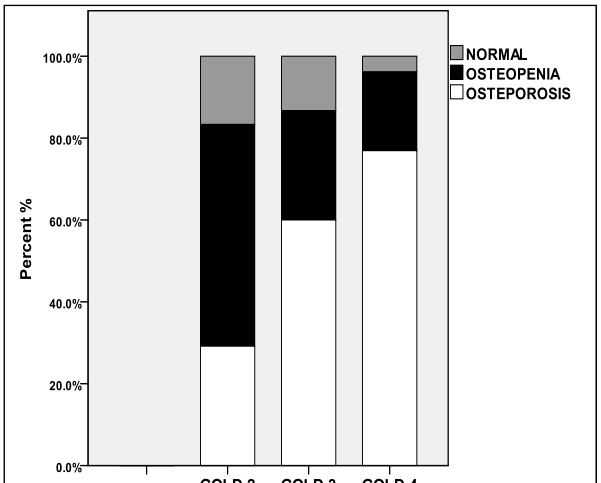
ومجموعة مرضى الذين لم يكن لديهم تخلخل عظمي على التوالي (**P value**= ٠.٦٣). وعلى ذلك لم يعتبر الـ **CRP** من العوامل التي تتعلق بحدوث التخلخل العظمي بكلا الدراستين.

- درجة انسداد الطرق الهوائية (**FEV١**):

لم تعتبر درجة الإنسداد في الطرق الهوائية من عوامل الخطر لحدوث الوهن العظمي في الدراسة الهولندية، بل أشارت إلى أن العمر الأكبر من ٥٥عاما والمدنفين هم على خطورة للتخلخل العظمي بغض النظر عن درجة الإنسداد في الطرق الهوائية. قد يكون السبب في عدم ايجاد علاقة بين شدة انسداد الطرق الهوائية والكثافة العظمية المعدنية في الدراسة الهولندية هو صغر نسبة المرضى الذين كان لديهم انسداد خفيف ومتوسط بالطرق الهوائية (**GOLD١+GOLD٢**)، حيث كانت النسبة **٢٢%** بالدراسة الهولندية، بينما كانت ما يقارب **٤١.٥%**بين مرضانا، كما أن الدراسة الهولندية اعتمدت في قياس الكثافة العظمية المعدنية لدى المرضى على استخدام مقياس امتصاص الأشعة السينية المزدوج **DXA** بمسح كامل الجسم بدلا من المسح الموضع للورك والفقرات، ويعتبر مسح كامل الجسم أقل تقديرا لنسبة الوهن العظمي من المسح الموضع عند هؤلاء المرضى. ولكن توافقت نتائج دراستنا مع العديد من الدراسات الأخرى، ففي المراجعة المنهجية (ضمت أربع دراسات فيما يتعلق بعلاقة شدة انسدادا الطرق الهوائية مع الكثافة العظمية المعدنية) كان هناك فرق احصائي هام بين متوسط قيم الـ **FEV١**بين مجموعة مرضى الوهن العظمي، والمرضى الذين لم تصل كثافتهم العظمية إلى حد الوهن العظمي، وقد نشرت إحدى هذه الدراسات (دراسة هولندية) في **Osteoporos Int**عام ٢٠٠٧[٩]:

ضمت هذه الدراسة ما يقارب **١١٥**مريض **COPD**، متوسط أعمار المرضى ٦٠ (±١٠.٨)، متوسط الـ **BMI** ٢٦.٤ (±٦.٤)، متوسط الـ **FEV١** ٤٣.٤(±١٦.٩)، ازدادت نسبة الوهن العظمي من **٠%** بين مرضى الإنسداد المتوسط **GOLD٢**، إلى **٩.٦%**عند مرضى الإنسداد الشديد **GOLD٣**، و **١٧.٩%** بين مرضى الإنسداد الشديد جدا **GOLD٤** وبشكل هام احصائيا.





قد يعود سبب انخفاض نسبة الوهن العظمي بشكل عام بين المرضى في هذه الدراسة الهولندية نسبة لدراستنا هو استخدامها للأمواج فوق الصوتية لتقييم الكثافة العظمية المعدنية، والذي يعتبر أقل تقييما مقارنة باستخدام الـ **DXA**، بالإضافة إلى ارتفاع متوسط مشعر كتلة الجسم **BMI** بين مرضاها (٢٦.٤كغ/م^{٢}) نسبة لمرضانا (٢٣.٥كغ/م^{٢}).

- الستيروئيدات الإنشاقية **ICS:** لم يؤثر استخدام الستيروئيدات الإنشاقية عند مرضى الـ **COPD** في الدراسة الهولندية [٧٩]على نسبة حدوث التخلخل العظمي لديهم، بما يتوافق مع دراستنا أيضا، ولكن في الحقيقة لم تحدد الدراسة الهولندية جرعة ومدة استخدام الـ **ICS** بين مرضاها، ولكن دراستنا كانت موافقة أيضا لعدد من الدراسات الأخرى، والتي كان هدفها الأساسي دراسة تأثير الـ **ICS**على الكثافة العظمية المعدنية عند مرضى الـ **COPD**، والتي لم تجد تأثيرا هاما لهذه الأدوية على الكثافة العظمية عند هؤلاء المرضى مقارنة مع الدواء الموهم، ففي جزء من دراسة الـ **TORCH**والتي نشرت في المجلة الصدريةعام ٢٠٠٩[٨٩]:

والتي ضمت ما يقارب ٦٥٨مريض **COPD**، لتلقي الفلوتيكازون لوحده، او السالميتيرول لوحده، أو المشاركة بينهما، أو الدواء الموهم، لمدة ما يقارب الثلاث سنوات، وباستخدام جرعات عالية من الفلوتيكازون (١٠٠٠ميكروغرام يوميا)، وكانت هذه المجموعات متماثلة فيما يتعلق العمر والجنس و **FEV**١، مؤشر كتلة الجسم، وعددالهجمات الحادة وتلقيها للستيروئيدات الجهازية.

لم تجد هذه الدراسة فرقا بين المجموعات الأربعة من ناحية التغيرات في الكثافة العظمية المعدنية بعد ثلاث سنوات من العلاج (بالستيروئيدات الإنشاقية أو الدواء الموهم).ولم نجد أيضا في دراستنا فرقا بين مستخدمي و غير مستخدمي الستيروئيدات الإنشاقية **ICS**من ناحية وجود أو عدم وجود وهن عظمي، وكذلك الحال بالنسبة لمدة إستخدامها (أقل أو أكثر من سنتين).

خامسا: التوصيات

يعتبر وهن العظام من التظاهرات خارج الرئوية الهامة عند مريض الـ **COPD**، بما يسببه من مراضة واختلاطات هامة تؤثر في الحياة العامة للمريض، بل وفي أعراضه الصدرية والتي قد يزيدها سوءا، وعلى ذلك تؤخذ النقاط التالية بعين الإعتبار:

١. الإنتباه إلى أن مرضى الـ **COPD** على خطورة لتطور الوهن العظمي لديهم، مقارنة مع المدخنين الأصحاء (بدون اضطراب في وظائف الرئتين)، وضرورة التشخيص والعلاج المبكر.

٢. توعية أطباء الصدرية على وجه الخصوص إلى ارتفاع نسبة الوهن العظمي عند مرضى الـ **COPD**، وضرورة تقصي هذه التظاهرات خارج الرئوية والإهتمام بها بنفس درجة الإهتمام بتقصي وعلاج الأعراض الصدرية.

٣. يوصى بقياس الكثافة العظمية المعدنية باستخدام مقياس امتصاص الأشعة السينية المزدوج **DXA**

٤. لمرضى الـ **COPD**، وخاصة بالأعمار التي تفوق ٦٥عاما، منخفضي الوزن، ومن لديهم انسداد متقدم في الطرق الهوائية، والتي يمكن اعتبارها من عوامل الخطر التي تزيد معها نسبة تطور الخلل بالكثافة العظمية المعدنية عند هؤلاء المرضى.

٥. ضرورة التشخيص المبكر وعلاج الوهن العظمي لدى هؤلاء المرضى ومتابعتهم على المدى البعيد، إذ أن نسبة كبيرة منهم يغفل تشخيص وعلاج الخلل بالكثافة العظمية لديهم، وذلك تفاديا من حدوث الكسور وما يعقبه من اختلاطات هامة.

٦. يوصى بعدم الإستخدام المتكرر للستيروئيدات الجهازية عند هؤلاء المرضى (> ٢-٣ كورسات سنويا)، وبسبب الخلاف حول تأثير الستيروئيدات الإنشاقية على الكثافة العظمية وحدوث الكسور

عند هؤلاء المرضى،يوصى بإعطاء الجرعات الأدنى من الستيروئيدات الإنشاقية التي يستفيد منها المريض، والموازنة بين الفائدة والتأثيرات الجانبية لهذه الأدوية.

٧. من المفيد اقتراح بعض الدراسات المكملة :

- دراسة تأثير العمر والجنس عند مرضى الـ **COPD**على كثافتهم العظمية، وذلك على عدد كبير من المرضى.
- دراسة التبدلات التي تطرأ على الكثافة العظمية المعدنية عند مستخدمي وغير مستخدمي الستيروئيدات الإنشاقية بجرعاتها مختلفة ولفترات زمنية طويلة.
- دراسة بعض الواسمات الإلتهابية (غير البروتين الإرتكاسي **C**) مثل الـ **IL٦** ومدى علاقتها بحدوث الوهن العظمي عند هؤلاء المرضى.

المراجع :

1-Marc decramer, Jorgen vestbo, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD ,Updated 2014.

2- R. J. Halbert, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. ERJSeptember 1, 2006vol. 28 no. 3 523-532.

3- Colin D. Mathers, Dejan Loncar,et al.Projections of Global Mortality and Burdenof Diseas from 2002 to 2030. PloS Med, November 28, 2006 ,3(11): e442.

4- P.J. Barnes and B.R. Celli,et al. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J 2009; 33: 1165–1185.

5- Alvar Agustı,et al. Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease .ATSjournal 2007; Vol 4. Pp 522–525.

6- Ramsey Sabit, et al. Arterial Stiffness and Osteoporosis in Chronic obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med, 2007,Vol 175. pp 1259–1265.

7- Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bonemineral density in chronic obstructive pulmonarydisease. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 1286–1293.

8 -L. Graat-Verboom, E.F.M. Wouters, et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. Eur Respir J 2009; 34: 209–218.

9- Vrieze A, de Greef MH, Wijkstra PJ, et al. Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass. Osteoporos Int 2007; 18: 1197–1202.

10- Gajanan S. Gaude, et al. Bone mineral density among elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease patients in India.Niger Med J. 2013 Sep-Oct; 54(5): 295–301.

11- Zorica Ciric, Ivana Stankovic,et al. Osteoporosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Med Arh. 2012 Dec; 66(6): 385-387.

12- de Vries F, Bracke M, et al. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy.Arthritis Rheum.2007;56(1):208–214.

13- van Staa TP , Leufkens HG , et al. The epidemiologyof corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis .Osteoporos Int .2002 ; 13 (10): 777 - 787 .

14- Hogg JC, Chu F, et al. the nature of small airway obstruction in COPD.N Engl 2004; 350: 2645-53.

15- Hogg JC, et al. Phathophsiology of airflow limitation in COPD.Lancet 2004; 364: 709-721.

16- Tageldin, et al. Distribution of COPD-related symptoms in the Middle East and North Africa: Results of the BREATHE study.Respir Med December 2012 Volume 106, Supplement 2, Pages S25–S32.

17- Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha 1-antitrypsine deficiency. Lancet 2005; 365: 2225-2236.

18- Hunninghake GM, Cho MH, et al. MMP12; lung function, and COPD in high risk population. N Engl J Med 2009; 361: 2599-608.

19- National Heart, Lung, and Blood Institute. Mobidity and mortality chartbook on cardiovascular, Lung and blood disease. Bethesda, Maryland; US Department of Health and human services.Accessed at: http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm;2009.

20- Stern DA, Morgan WJ, et al. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. Lancet 2007; 370:758-64.

21- Trupin L, Earnest G, et al. The occupational burden of COPD.Eur Respir J 2003;22:462-9.

22- Prescott E, Lange P, et al. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD.Eur J 1999; 13:1109-14.

23- Silva GE, Sherrill DL, et al. Asthma as risk factor for COPD in longitudinal study. Chest 2004;126:59-65.

24- Guerra S, Sherrill DL, et al. Chronic bronchitis before age 50 year predicts incident airflow limitation and mortality risk. Thorax 2009; 64:894-900.

25-Fishman's PulmonaryDiseases and Disorders/FourthEditionDOI:10.1036/0071457399 year 2010.

26- Bill B Brashier, Rahul Kodgule,et al.Risk Factors and Pathophysiology ofChronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Supplument to JAPI,February2012,VOL 60: 17-21.

27- William MacNee, et al .ABC of chronic obstructive pulmonary diseasePathology,pathogenesis, and pathophysiology.BMJ 20 MAY, 2006; VOL 332(7551): 1202-1204.

28- Rodriguez- roisin R, Dralulovic M, et al. ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity.J Appl Physiol 2009;106: 1902-8.

29- Burgel PR,Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair mucin production in airway epitheliu. Thorax 2004;59: 992-6.

30- Peinado VI, Pizarro S, et al. Pulmonary vascular involvement in COPD. Chest 2008;134: 808-14.

31- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestation and comorbidities of COPD.Eur Respir J 2009;33 :1165-85.
32- Zwar NA, Marks GB, et al. Predictors of accuracy of diagnosis of COPD in general practice. Med J Aust 2011 Aug 15; 195(4): 168-71.
33- Bestall JC, Paul EA, et al. Usefulness of medical research council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patient with COPD. Thorax 1999; 54:581-6.
34- Hurst JR, Vestbo J, et al. Suscepility to exacerbation in COPD. Engl J Med 2010; 363: 1128-38.
35- Burge PS, Calverley PM, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe COPD: the ISOLDE trial. BMJ 2000; 320: 1297-303.
36- Anthonisen NR, Connett JE, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. JAMA 1994;272: 1497-505.
37- Pauwels RA, Lofdahl CG, et al. Long term treatment with inhaled budesonide in persons with mild COPD who continue smoking. European respiratory society study on COPD. N Engl J Med 1999; 340: 1948-53.
38- WQ Gan, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. Thorax 2004;59:574–580.

39- Martin J Sevenoaks and Robert A Stockley,et al.Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and co-morbidity – a common inflammatory phenotype?. *Respiratory Research* 2006, 7:70 doi:10.1186/1465-9921-7-70.

40- Yvonne Nussbaumer, et al. Systemic Manifestations of COPD.Chest 2011;139;165-173.

41- Steinbuch M, Youket TE, Cohen S, et al. Oral glucocorticoid use is associatedwith an increased risk of fracture. Osteoporos Int. 2004;15(4):323–328.

42- -Alvar Agusti,et al.Chronic Obstructive Pulmonary Disease; A Systemic Disease. Atsjournals 2006; Vol 3. Pp 478–483.

43- A.G.N. Agustı, A. Noguera, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 21: 347–360.
44- WHO Technical Report Series.Prevention and management of osteoporosis.Geneva 2003.
45-National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2013.

46- A.A. Ionesc, E. Schoon, et al. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 22: Suppl. 46, 64s–75s.

47- R. Nuti &P. Siviero, et al. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. Osteoporos Int (2009) 20:989–998.
48-Leech JA, Dulberg C,et al. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. AmRev Respir Dis 1990; 141: 68–71.
49- Diane M. Biskobing, et al. COPD and Osteoporosis. CHEST 2002; 121:609–620.
50- Crisafulli E, Gorgone P, et al. Efficacy of standard rehabilitation in COPD outpatients with co-morbidities.Eur Respir J 2010; 36: 1042–1048.
51- Shepherd AJ, Cass AR, Carlson CA, et al. Development andinternal validation of the male osteoporosis risk estimation score.Ann Fam Med 2007; 5: 540–546.
52- Dimai HP, Domej W, Leb G, et al. Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia. J BoneMiner Res 2001; 16: 2132–2141.
53-Katsura H, Kida K, et al. A comparison of bone mineral density inelderly female patients with COPD and bronchial asthma.Chest 2002; 122: 1949–1955.
54- Tschopp O, Boehler A, Speich R, et al. Osteoporosis before lung transplantation: association with low body mass index, but not with underlying disease. Am J Transplant 2002; 2: 167–172.
55- Forli L, Mellbye OJ, Halse J, et al. Cytokines, bone turnover markers and weight change in candidates for lung transplantation. Pulm Pharmacol Ther 2008; 21: 188–195.
56- Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. British Medical Journal, 1997, 315:841–846.

57- J. A. Kanis,et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis.Osteoporos Int (2005) 16: 155–162.

58- Yoon V, Maalouf NM,et al. The effects of smoking on bone metabolism.Osteoporos Int. 2012 Aug;23(8):2081-92.

59-Roozbeh Naghshin, et al. Comparison of the Osteoporosis between Male Smokers with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Tanaffos (2004) 3(9), 13-18.

60- Rob CI Wüst and Hans Degens, et al. Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. Sep 2007; 2(3): 289–300.
61- Sue A. Shapses and Claudia S. Riedt.Bone, Body Weight, and Weight Reduction: What Are the Concerns?. J. Nutr2006, 136:1453–1456.
62-Vijay Balasubramanian, et al. Hypogonadism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Curr Opin Pulm Med. 2012;18(2):112-117.

63- Wolfgang Sipos, et al. Pathophysiology of osteoporosis.Wien Med Wochenschr (2009) 159/9–10: 230–234.

64- Janssens W , Bouillon R , Claes B , et al . Vitamin D defi ciency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene .Thorax .2010 ; 65 (3): 215 - 220 .

65- Christian Herr, et al. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer.Respiratory Research 2011, doi:10.1186/1465-9921-12-31.

66- Jessica M Bon, et al. Plasma inflammatory mediators associated with bone metabolism in COPD. NIHPA Author Manuscripts Jun 2010; 7(3): 186–191.

67- R Hardy and M S Cooper, et al. Bone loss in inflammatory disorders,review. Journal of Endocrinology (2009) 201, 309–320.

68- Lia Ginaldi, et al. Osteoporosis, inflammation and ageing. Immunity &Ageing 2005, doi:10.1186/1742-4933-2-14.

69- Zhang, Pei-fang, et al. Interrelationship of Circulating Matrix Metalloproteinase-9, TNF-α, and OPG/RANK/RANKL Systems in COPD Patients with Osteoporosis. COPD: Journal of COPD,December 2013 , pp. 650-656(7).

70- van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 2000;15(6):993–1000.

71- K Meeran, A Hattersley, et al . Oral and inhaled corticosteroids reduce bone formation as shown by plasma osteocalcin levels.Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 333–336.

72- Paul D. Scanlon, John E. Connett, et al. Loss of Bone Density with Inhaled Triamcinolone in Lung Health Study II. Am J Respir Crit Care Med , 2004, Vol 170. pp 1302–1309.

73- van Staa TP, Laan RF, Barton IP, et al.Bone density threshold and other predictors of vertebral fracturein patients receiving oral glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum.2003;48(11):3224–3229.

74- Jones A, Fay JK, et al. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(1):CD003537.

75-Lee TA, Weiss KB, et al. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:855–859.

76- Suissa S, Baltzan M, et al. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:83–88.

77- Arnulf Langhammer, et al. Long-term therapy in COPD: any evidence of adverse effect on bone? (review). International Journal of COPD 2009:4 365–380.

78-Jean-Pierre Devogelaer, et al. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Mechanisms and Therapeutic Approach. Elsevier Inc (2006) 733–757.

79- Lidwien Graat-Verboom, et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: An underestimated systemic component. Respiratory Medicine (2009) 103, 1143e1151.

80- Kjensli A, Mowinckel P, Ryg MS, et al. Low bone mineral density is related to severity of chronic obstructive pulmonary disease. Bone 2007; 40: 493–497.

81-Davood Attaran, Shahrzad M Lari, et al. Interleukin-6 and airflow limitation in chemical warfare patients with chronic obstructive pulmonary disease. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2010:5 335–340.

82-Monadi M, Heidari B, et al. Relationship between serum vitamin D and forced expiratory volume in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Caspian J Intern Med. 2012 Summer;3(3):451-5.

83-Shoaib Afzal, Peter Lange, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D, lung function and risk of chronic obstructive pulmonary disease.Thoraxjnl 2013: 203682.

84-Mineo TC, Ambrogi V, Mineo D, et al. Bone mineral density improvement after lung volume reduction surgery for severe emphysema. Chest 2005; 127: 1960–1966.

85- Steinbuch M, Youket TE, Cohen S, et al. Oral glucocorticoid use is associatedwith an increased risk of fracture. Osteoporos Int. 2004;15(4):323–328.

86-Hisako Matsumoto, Kyosuke Ishihara ,et al. Effects of Inhaled Corticosteroid and Short Courses of Oral Corticosteroids on Bone Mineral Density in Asthmatic Patients; A 4-Year Longitudinal Study. CHEST 2001; 120:1468–1473.

87- Emile F. Dubois, et al. Dual Energy X-ray Absorptiometry Outcomes in Male COPD Patients After Treatment With Different Glucocorticoid Regimens. CHEST 2002; 121:1456–1463.

88-Bradley Drummond, et al. Inhaled Corticosteroids in Patients WithStable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. JAMA. 2008;300(20):2407-2416.

89-Gary T. Ferguson,et al. Prevalence and Progression of Osteoporosis in Patients With COPD, Results From the TORCH. CHEST 2009; 136:1456–1465.

90- O. Johnell, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. ERJ June 1, 2002; 1058-1063.

91-Alexandros G.Mathioudakis, et al. Impact of long-term treatment with low-dose inhaled corticosteroids on the bone mineral density of chronic obstructive pulmonary disease patients: Aggravating or beneficial?.Respirology (2013) 18, 147–153.

92-Peng Bai, Yongchang Sun, et al.Disturbance of the OPG/RANK/RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. Respiratory Research 2011, 12:157.

93-Fisun Karadag, et al. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. European Journal of Internal Medicine 19 (2008) 104–108.

94- Nuttapol Rittayamai, et al. Prevalence of Osteoporosis and Osteopenia inThai COPD Patients. J Med Assoc Thai 2012; 95 (8): 1021-1027.