

مقاله پژوهشی

## تعیین دانسیته استخوان در کودکان مبتلا به آسم دریافت کننده کورتیکواستروئید استنشاقی طولانی مدت

فاطمه بهمنش<sup>۱</sup>، عبدالرضا شاکری<sup>۲\*</sup>، زهرا موسوی عمادی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> فوق تخصص ایمونولوژی و آلرژی کودکان، دانشیار دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
<sup>۲</sup> متخصص کودکان، استادیار دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران  
<sup>۳</sup> متخصص کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
<sup>\*</sup> نویسنده مسئول: بجنورد، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، دانشکده پزشکی  
پست الکترونیک: abd.shakeri@yahoo.com

وصول: ۹۲/۱۲/۲۶ اصلاح: ۹۳/۲/۱۹ پذیرش: ۹۳/۳/۵

### چکیده

**زمینه و هدف:** آسم به عنوان یک بیماری التهابی مزمن، برای درمان مراحل متوسط و شدید، نیاز به داروهای ضد التهابی استنشاقی، دارد. استفاده طولانی مدت از کورتیکواستروئیدهای استنشاقی با دوز بالا ممکن است با عوارضی مثل کاهش رشد یا کاهش تراکم استخوان همراه باشد. هدف از این مطالعه، مقایسه تراکم استخوان در بیماران مبتلا به آسم دریافت کننده کورتیکواستروئید طولانی مدت (مساوی یا بیشتر از ۶ ماه) با تراکم استاندارد مشخص شده برای کودکان سالم بر طبق سن، جنس، قد، وزن و نژاد و ناحیه استخوانی است. همچنین تعیین سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D<sub>3</sub> در کودکانی که در طی بررسی کاهش تراکم استخوانی داشتند. **مواد و روش کار:** در ۳۰ کودک مبتلا به آسم در سن ۵ تا ۱۵ ساله که به مدت بیش از ۶ ماه تحت درمان با اسپری فلوتیکازون پروپیونات به میزان بیش از ۴۰۰ میکروگرم در روز بوده و سطح سرمی نرمال کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز داشتند سنجش تراکم استخوانی به روش Dual energy Xray absorptiometry (DXA) انجام شد. همچنین در کودکان مبتلا به کاهش تراکم استخوانی سطح ویتامین D<sub>3</sub> سرم به روش Electrochemiluminescence بررسی شد. **یافته ها:** در مقایسه با تراکم استخوان کودکان سالم استاندارد شده و بر طبق سن، جنس، نژاد و قد و وزن و ناحیه استخوانی ۱۸ بیمار (۶۰٪) کاهش تراکم استخوان داشتند؛ (-2/5 z-score -1) در کودکانی که کاهش تراکم استخوانی داشتند سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D<sub>3</sub> تعیین شد که ۱۷ بیمار سطح نرمال و یک بیمار سطح ویتامین D<sub>3</sub> کاهش یافته داشت. **نتیجه گیری:** در تمامی کودکانی که کورتیکواستروئید با دوز بالای استنشاقی می گیرند توصیه به انجام سنجش تراکم استخوانی می شود. **واژه های کلیدی:** آسم، کورتیکواستروئید استنشاقی، تراکم استخوانی.

### مقدمه

تنفسی شبها بدتر می شود. عواملی مانند فعالیت فیزیکی، مواجه با هوای سرد یا خشک، افزایش تعداد تنفس و افزایش تهویه (مثلاً در مواقع خنده) و تماس با عوامل آلوده کننده التهاب مانند ویروسها و آلرژن های استنشاقی باعث ایجاد علائم آسم میشوند. در حمله شدید، توکسیدگی عضلات بالای جناغ و بین دنده ای، لرزش پره های بینی و استفاده از عضلات فرعی تنفس همراه با ویزینگ شدید یا

آسم به انسداد موقت جریان هوا به دلیل التهاب مزمن راههای هوایی گفته می شود که این التهاب، باعث انسداد راههای هوایی و افزایش تحریک پذیری آنها می شود [۱]. میزان بروز آسم در سنین پائین بیشتر است و با پیشتر شدن سن بیماری کمتر می شود به طوری که تقریباً ۸۰٪ موارد آسم قبل از ۶ سالگی گزارش شده است [۱]. علائم

با از بین رفتن ویزینگ دیده می شود. درمان آسم شامل ویزیت منظم بیماران تا کنترل علائم، کنترل فاکتورهای دخیل در تشدید آسم، درمان بیماری‌های همراه با آسم و درمان دارویی است. کورتیکواستروئیدهای استنشاقی هفته ها تا ماهها بصورت روزانه برای رسیدن به اثربخشی ایده آل تجویز می شود. در مبتلایان به آسم پایدار شدید باید دوز بالای inhaled corticosteroid (ICS) با یک برونکودیلاتور طولانی اثر و در صورت نیاز کورتیکواستروئیدهای خوراکی دریافت کنند [۱]. عوارض جانبی کورتیکواستروئیدهای استنشاقی به ۲ دسته موضعی و سیستمیک تقسیم می شود: توقف رشد [۲] پوکی استخوان [۳]، مهار تشکیل استخوان در کودکان [۴] ساپرس آدرنال، آب مروارید، تغییرات پوست، کبودی و میوپاتی نمونه‌هایی از عوارض سیستمیک مصرف کورتون می باشد. پوکی استخوان (استئوپروزیس) یک بیماری رایج با مشخصات کاهش توده استخوانی با تخریب ساختارهای ریز استخوان و شکنندگی اسکلتی و منتهی به افزایش ریسک شکستگی می باشد. مارکرهای استخوان در استئوپروز طبیعی هستند و بهترین وسیله تشخیص آن سنجش تراکم استخوان (Bone Mineral density) می باشد. با توجه به اینکه رسیدن به حداکثر توده استخوانی در سنین کودکی و نوجوانی بهترین راه پیشگیری از پوکی استخوان در سنین بالایی باشد لذا ارزیابی تاثیر مصرف کورتیکواستروئیدهای استنشاقی بر تراکم استخوان می‌تواند بر سلامت استخوانها در سالهای بعد تاثیر بسزایی داشته باشد. از آنجایی که بررسی تراکم استخوان در کودکان مبتلا به آسم دریافت کننده ICS در مشهد انجام نشده این مطالعه طرح ریزی و اجرا شد.

### روش کار

در این مطالعه ۳۰ کودک مبتلا به آسم پایدار شدید دریافت کننده کورتیکواستروئید استنشاقی طولانی مدت، مراجعه کننده به کلینیک آسم و آلرژی بیمارستان دکتر شیخ مشهد مورد بررسی قرار گرفتند. این کودکان در سنین ۵ تا ۱۵ سال و مبتلا به آسم پایدار شدید بوده و از نظر رشدی نرمال بودند. میزان مصرف فلوتیکازون پروپیونات به صورت استنشاقی به مدت بیشتر و مساوی ۶ ماه و دوز بیشتر از ۴۰۰ میکروگرم روزانه بوده است. ابتدا

پرسشنامه برای تمام کودکان تکمیل شد و سپس اندازه گیری قد، وزن، منحنی رشد و BMI کودکان ثبت گردید. برای کودکانی که وارد طرح می شدند سطح کلسیم، فسفر و آلکالن فسفاتاز اندازه گیری و در صورت نرمال بودن آنها تراکم استخوان به روش Dual (DXA) energy Xray absorptiometry انجام گرفت. سنجش تراکم استخوان بر اساس سن، جنس، وزن، قد و نژاد در ۲ ناحیه استخوانی هیپ و مهره های کمری انجام شد. در صورتی که  $-1 \leq \text{score} \leq -2/5$  بود با تشخیص استئوپنی، سطح ویتامین D به روش ECL (Electrochemiluminescence) اندازه گرفته شد.

### یافته‌ها

از ۳۰ کودک ۲۲ مورد پسر و ۸ مورد دختر بودند. میانگین سنی کودکان ۸/۳ سال بود. متوسط زمان مصرف کورتیکواستروئید با دوز بالا، ۱۲ ماه بود. از ۳۰ کودک، ۱۸ نفر کاهش تراکم استخوان داشتند (۶۰٪). از ۲۲ مورد پسر، ۱۱ مورد ۵۰٪ کاهش تراکم استخوان داشتند، ۶ مورد در هر دو ناحیه مهره های کمری و هیپ و سه مورد فقط در یک ناحیه کاهش تراکم استخوانی داشتند. مقایسه کاهش تراکم استخوان در دو جنس تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه پسر و دختر نبود ( $p=0/007$ ) که به دلیل حجم کم نمونه می باشد. ۱۳ بیمار در ناحیه مهره های کمری و ۱۲ بیمار در ناحیه هیپ و ۹ بیمار در هر دو ناحیه کاهش تراکم استخوان داشتند. در ۱۸ موردی که کاهش تراکم استخوان داشتند، سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D<sub>3</sub> اندازه گیری شد که یک مورد زیر سطح نرمال و ۱۷ مورد سطح نرمال داشتند.

### بحث

کاهش تراکم استخوان در کودکان مبتلا به آسم، در برخی مطالعات وجود داشته است. در مطالعه بوت<sup>۱</sup> (۱۹۹۷) اثر بودزونايد به مدت ۸-۳ سال روی ۴۰ کودک [۵] آلن<sup>۲</sup> (۲۰۰۰) اثر بودزونايد و بکلومتازون روی ۵۰ بیمار آسماتیک و ۷ مورد سالم برای یک سال [۶] کورار<sup>۳</sup> (۲۰۰۰) روی ۱۶۳ مورد ۴۶٪ استئوپنی داشتند [۷]. در

1-BOOT

2-Allen

3-Corar

مطالعه کامپ<sup>۱</sup> (۲۰۰۸) در پیگیری ۷ ساله، در ناحیه لومبر برای ۵۳۱ پسر و ۳۴۶ دختر استفاده از ICS با دوز بالا با کاهش رشد استخوان در پسرها همراه بود. در مطالعه ما نیز ۳۰ بیمار مبتلا به آسم شدید دریافت کننده ICS به مدت بیش از ۶ ماه، ۶۰٪ کاهش تراکم استخوان داشتند. در مطالعات انجام شده در بیماران مبتلا به کاهش تراکم استخوان، مارکرهای استخوانی نرمال بودهمچنین در کلیه بیماران ما نیز که قبل از انجام BMD، سطح کلسیم، فسفر و آلکالن فسفاتاز اندازه گیری شد نرمال بود. در مطالعات گذشته بررسی سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D3 در بیمارانی که کاهش تراکم استخوانی داشتند انجام نشده بود. در مطالعه مابه جز یک مورد، در بقیه موارد میزان ویتامین D سرم، نرمال بود.

### نتیجه گیری

بهتر است سنجش تراکم استخوان در تمام کودکان مبتلا به آسم دریافت کننده کورتیکواستروئید استنشاقی طولانی مدت انجام شود. برای تمام کودکان که کاهش تراکم استخوان داشتند، ویتامین D و کلسیم تجویز شود. بهتر است جهت کنترل بیماری آسم از حداقل دوز دارویی استفاده شود. توصیه می شود آموزش دقیق و مکرر به والدین جهت نحوه صحیح مصرف دارو جهت کاهش جذب سیستمیک انجام شود. توصیه می شود مطالعه در سطح وسیع تر و با مدت زمان طولانی تر جهت بررسی اثر کورتونهای استنشاقی بر روی رشد استخوان در کودکانی با سنین بالاتر انجام شود.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از آقای دکتر محمدرضا هائف استاد محترم روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که در انجام این تحقیق همکاری داشتند تشکر می نمایند. شماره پایمان نامنه: ۲۵۰۳-ت

**References**

1. Liu A, Cover R, Leung D, Childhood asthma, In: Kliegman R, Behrman R, Jensen H, Stariton B, Nelson Textbook of pediatrics, 18<sup>th</sup>ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2007. P. 953-97.
2. Wolthers OD, Pedersen S, Effect of long-term Treatment with inhaled budsonide of adult height of children with asthma, *BMJ* 1991 Jul 20;303(6795): 163-5.
3. Efthimiou J, Barnes PJ, Effect of inhaled corticosteroids on bones and growth, *Eur Respir J*. 1998 May; 11:1167-77.
4. Sorva R, Turpenien M, Juntunen-Bachman K, Karonen SL, Sorva A, Effect of inhaled budsonide on serum markers of bone Metabolism in children with asthma, *J Allergy Clin Immunol* 1992 Nov; 90(5): 808-15.
5. Boot AM, de Jongste JC, Verberne AA, Pols HA, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density and bone metabolism of prepubertal children with asthma after long-term treatment with inhaled corticosteroids *Pediatr Pulmonol*, 1997 Dec; 24(6): 379-84.
6. Allen HD, Thong IG, Clifton-Bligh P, Holmes S, Nevy L, Wilson KB, Effects of high-dose inhaled corticosteroids on bone metabolism in prepubertal children with asthma, *Pediatr Pulmonol*, 2000 Mar; 29(3): 188-93.
7. Corar RA, Leung DY, McCormick D, Steelman J, Zeitler P, Spahn JD, Risk factors associated with glucocorticoid-induced adverse effects in children with severe asthma, *J Allergy Clin Immunol*, 2000 Oct; 106(4): 651-.

Original Article

## Effect of long term inhaled corticosteroid on bone density in asthmatic children

Behmanesh F<sup>1</sup>, Shakeri A<sup>2\*</sup>, Mousavi Emadi Z<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Associate Professor of Clinical Immunology and Allergy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>2</sup>Assistant Professor of Pediatrics, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

<sup>3</sup>Pediatrician, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

**\*Corresponding Author:**

North Khorasan University of  
Medical Sciences, Bojnurd,  
Iran

Email:

abd.shakeri@yahoo.com

---

**Abstract**

**Background & Objectives:** Asthma as a chronic inflammatory process, for management of moderate to severe asthma, needs to use of inhaled anti inflammatory agent, including inhaled corticosteroids. Long term use of corticosteroids may be associated with subtle or potential side effects, including growth suppression or decreased bone mineral density. The purpose of this study was to compare bone density in asthmatic children, receiving long term ICS (longer than 6 month), with standardized bone mass values for healthy children adjusting for age, ethnicity, gender, height and weight and bone area.

**Material & Methods:** In 30 asthmatic children, 5 to 15 years of age, prescribed long-term Fluticasone propionate 400 microgram/day (longer than 6 month) and normal level of serum calcium, phosphorus, Alkaline phosphatase, scheduled for bone density test by DXA and results were compared with bone mass reference values of healthy children.

**Results:** 18 Patients (60%) had significantly lower Z SCORE compared to standardized bone mass values of healthy group ( $-1 < ZSCORE < -2.5$ ), with no significant difference between girls and boys.

In low bone mass children, assessed serum 25 (OH) D by ECL (Electrochemiluminescence), in 17 was normal and 1 child (despite normal calcium, phosphorus and Alkaline phosphatase, and no clinical finding) was lower than normal range.

**Conclusion:** in children with asthma receiving high dose corticosteroids, early detection of BMD is essential. This finding warrants investigation with the ultimate goal to promote bone health by increase number and time of study, for children with asthma receiving long term ICS who at risk for compromised bone mass.

**Key words:** Asthma, Bone density, Inhaled corticosteroid.

---

**Submitted:** 17 Mar 2014

**Revised:** 29 Apr 2014

**Accepted:** 26 May 2014