

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اراک

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت دریافت دکترای تخصصی داخلی

عنوان:

بررسی اثر تستوسترون بر روی عملکرد ریوی در بیماران مرد مبتلا به انسداد مزمن ریوی

استاد راهنما:

دکتر عبدالطیف معینی

استاد مشاور:

افسانه طلایی

دکتر نوید معصومی

نگارش و پژوهش:

سمیه مرتضوی مقدم

سال تحصیلی ۹۸-۹۷

تأییدیه اعضای هیأت داوران حاضر در جلسه دفاع بعد از دفاع از حوزه پژوهشی دانشکده
دریافت کرده و پس از اسکن در این صفحه قرار دهید



بسمه تعالی

- آیین نامه بهره برداری از پایان نامه های دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی اراک نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه های تحصیلی مبین بخشی از فعالیت های علمی-پژوهشی دانشگاه است، به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، اساتید راهنما و دانشجو به رعایت موارد زیر متعهد می شوند:
- ۱- در صورت اقدام به چاپ پایان نامه خود، مراتب را قبلاً به شورای پژوهشی دانشکده اطلاع دهید.
 - ۲- استفاده از حقوق مادی و معنوی که پایان نامه متضمن آن است (اعم از درج پایان نامه به صورت مقاله یا کتاب یا منافع مالی حاصل از کشف یا استخراج ماده یا ساخت دستگاه جدید و اتخاذ روشی نوین و خاص) برای استاد راهنما، استاد مشاور و دانشجو به صورت مشترک محفوظ است. تبصره: ذکر اسامی در مواردی مثل چاپ مقاله، کتاب و ... به ترتیب شامل استاد راهنما، استاد مشاوره و دانشجو می باشد مگر آن که توافق کتبی دیگری صورت گرفته باشد.
 - ۳- دانشجو و استاد راهنما هنگام ارایه پایان نامه در سایر مجامع علمی و پژوهشی موظف به درج این مطلب می باشند که این پایان نامه در دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام شده است در غیر این صورت حق هر گونه پی گیری بعدی برای دانشگاه محفوظ خواهد بود.
 - ۴- مسئولیت کلیه مطالب مندرج در پایان نامه و ی که انعکاس نتایج پایان نامه متضمن آن است به عهده استاد راهنما می باشد
 - ۵- دانشگاه برای انتشار نتایج پایان نامه، درج اسامی و عناوین، با رعایت حقوق مولفین، در هر جایی که صلاح بداند مجاز است.
 - ۶- مواردی در این آیین نامه ذکر نگردیده است، با صلاح دید شورای پژوهشی دانشگاه یا دانشکده تصمیم گیری و اجرا خواهند شد.

اینجانب دکتر سمیه مرتضوی مقدم دستیار تخصصی رشته داخلی تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده و به آن ملتزم می شوم.

امضا

تاریخ

اینجانب دکتر دکتر عبدالطیف معینی استاد راهنمای دانشجوی فوق و پایان نامه " بررسی اثر تستوسترون بر روی عملکرد ریوی در بیماران مرد مبتلا به انسداد مزمن ریوی " تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده و به آن ملتزم می شوم.

تقدیم به :

این پایان نامه را ضمن تشکر و سپاس بیکران و در کمال افتخار و امتنان تقدیم می نمایم به:

پدر و مادر عزیزم که همچو شمع بی پر نور روشن کردید و گریه های من را برداشتید.

تشکر و قدردانی

از اساتید گرامیم جناب آقای دکتر عبدالطیف معینی و سرکار خانم دکتر افسانه طلایی بسیار سپاسگذارم

چراکه بدون راهنمایی‌های ایشان تاین این پایان نامه بسیار مشکل می‌نمود.

چکیده

زمینه و هدف:

بیماری COPD یکی از علل مزمن ناتوانی و مرگ در سراسر جهان است و پیش بینی می شود که تا سال ۲۰۳۰ به عنوان سومین علت مرگ در جهان شناخته شود. در تحقیقات گذشته مشخص شده که التهاب سیستمیک، مصرف دوز بالای کورتون خوراکی و هیپوکسی با غلظت پایین تستوسترون در گردش بیماران COPD ارتباط دارد. لذا به نظر می رسد مصرف استروئید های انابولیک نظیر تستوسترون در افزایش توده و قدرت عضلات مخطط و عضلات تنفسی، بهبود ظرفیت فعالیت بیمار و کیفیت زندگی موثر باشد.

مواد و روش ها:

در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور ، ۸۰ مرد مبتلا به COPD پس از رد کانسر پروستات، به صورت تصادفی وارد مطالعه شده و در دو گروه ۴۰ تایی تستوسترون و پلاسبو قرار گرفتند. سپس سطح تستوسترون توتال، SHBG، تست PFT, 6min-walk, CAT score, O2saturation, و بررسی BMI بر روی تمامی بیماران انجام شد و به فاصله هر دو هفته و برای 16 هفته ، به گروه مداخله آمپول تستوسترون انانتات ۱۰۰ میلی گرم / دو بار در هفته و به گروه کنترل پلاسبو تزریق شد و نهایتا بعد از 16 هفته مجددا تست های اولیه ارزیابی شد.

یافته ها: پس از گذشت ۴ ماه ، در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل ، افزایش FVC معنی دار نبود اما افزایش معنی داری در FEV1 ، نسبت FEV1/FVC ، O2Saturation و تستوسترون سرم ایجاد شد. و Cat Score نیز در گروه مداخله کاهش معنی داری پیدا کرد. اما در نتایج تست 6-minute walk test (6MWT) و شاخص توده بدن، تغییر معنی داری ایجاد نشد.

نتیجه گیری: نتایج این تحقیق نشان داد که تجویز تستوسترون منجر به بهبود پارامتر های اسپرومتریک و عملکرد ریوی ، بدون تاثیر بر توده عضلانی و قدرت بدنی ، در بیماران COPD و هیپو گنادیسم می گردد. بنابراین ، بررسی و درمان هیپو گنادیسم حتی در بیماران مبتلا به COPD که سوء تغذیه و آتروفی عضلانی ندارند ، هم توصیه می گردد.

کلید واژگان: تستوسترون-بیماری انسدادی مزمن ریوی-عملکرد تنفسی

فهرست مطالب

عنوان

صفحه

	فصل اول: بیان مساله
۱۰.....	بیان مساله.....
۱۳.....	اهداف و فرضیات.....
	فصل دوم: بررسی متون
۱۸.....	بررسی متون.....
	فصل سوم: روش اجرا
۲۳.....	روش اجرا وطراحی تحقیق.....
۲۵.....	روش جمع آوری وتجزیه تحلیل داده ها.....
۲۶.....	ملاحظات اخلاقی:.....
	فصل چهارم: یافته ها
۲۸.....	یافته ها.....
	فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری
۳۶.....	بحث.....
۳۹.....	نتیجه گیری.....
۴۱.....	منابع.....

مقدمه و کلیات

۱. مقدمه:

بیان مساله:

بیماری COPD یکی از علل مزمن ناتوانی و مرگ در سراسر جهان است که خود را به صورت انسداد برگشت ناپذیر راههای هوایی، تنگی نفس، ضعف عضلات تنفسی و عفونت های راجعه برونکیال و کاهش وزن مرتبط با کاهش حجم عضلانی نشان میدهد (۱) و پیش بینی میشود که تا سال ۲۰۳۰ به عنوان سومین علت مرگ در جهان شناخته شود. ضعف عضلانی در بیماران COPD پیشرفته یافته ای شایع است و کاهش حجم عضلات نه تنها با کاهش وزن ایجاد میشود بلکه در بیماران با وزن نرمال یا افزایش یافته نیز مشاهده میگردد. ضعف و کاهش حجم عضلانی با کاهش عملکرد و کیفیت زندگی مرتبط است. بیوپسی عضله تغییراتی را به صورت کاهش سطح آنزیم آیروبیک، کاهش تراکم عروقی و تغییرات فیبروتیک cross sectional نشان میدهد. مکانیسم اختلال عضلانی در COPD مولتی فاکتوریال است که شامل اختلالات تغذیه ای، میوپاتی ناشی از مصرف کورتون، التهاب عضله و شاید میوپاتی های اختصاصی COPD باشد. (۲) کاهش وزن و از دست دادن توده بدون چربی بدن با شدت COPD ارتباط دارد و از دست دادن توده عضلانی در ۲۰٪ بیماران stable غیر بستری و در ۵۰٪ بیماران بستری با نارسایی شدید تنفسی وجود دارد. تحقیقات مختلف برای یافتن دارویی که باعث بهبود قدرت عضلانی در بیماران مزمن تنفسی شود صورت گرفته و تا به امروز دارویی که به طور کامل باعث افزایش ایندوراسیون عضلانی شود یافت نشده است. در تحقیقات گذشته مشخص شده که التهاب سیستمیک، مصرف دوز بالای کورتون خوراکی و هیپوکسی با غلظت پایین تستوسترون در گردش بیماران COPD ارتباط دارد. اختلال عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گنادال و کاهش پاسخ به GHR نیز در بیماران COPD یافت شده است. (۳) با توجه به تستوسترون پایین در بیماران COPD و اثر مستقیم آن روی حجم عضلانی به نظر میرسد مصرف استروئید های آنابولیک مثل تستوسترون و مشتقات آن در افزایش توده و قدرت عضلانی، بهبود ظرفیت فعالیتی بیمار و کیفیت زندگی موثر باشد. مطالعات نشان داده که استروئید های آنابولیک هم در افراد هیپو گنادال و هم در مردان جوان سالم میتواند سبب افزایش mass عضلانی و بهبود در قدرت ارادی عضلات

شود. (۱) اگرچه مطالعات مختلف بر روی اثر استروئیدهای انابولیک بر روی بیماران ریوی صورت گرفته ولی به علت محدود بودن نمونه ها هنوز توافق کلی بر روی فواید این داروها حاصل نشده است. از طرفی به نظر میرسد طول مدت درمان نیز بر روی نتایج حاصله موثر است. با توجه به این شرایط به نظر میرسد بررسی ها بیشتر با حجم نمونه بالاتر و مدت زمان بیشتر جهت ارزیابی این دارو هامورد نیاز باشد. (۴) در این مطالعه قرار است به این سوال پاسخ داده شود که چه ارتباطی بین آندروژن پایین و یافته های بالینی و توان فعالیت فیزیکی و عملکرد تنفسی بیماران COPD وجود دارد و درمان با تستوسترون تا چه حد میتواند این علائم را بهبود ببخشد.

کلیات :

مقدمه

COPD یک معضل بهداشتی برای کلیه جوامع اعم از توسعه یافته و در حال توسعه به شمار می رود. برطبق آمار سازمان بهداشت جهانی در حال حاضر 300 میلیون نفر در جهان به این بیماری مبتلا هستند و در سه دهه گذشته میزان شیوع، بیماری زایی و مرگ و میر ناشی از آن افزایش یافته است. سالانه حدود سه میلیون نفر در اثر این بیماری جان خود را از دست می دهند. (۵) COPD چهارمین علت مرگ ناشی از بیماری در دنیا بوده و پیش بینی می شود که طی یک دهه آینده به سومین علت مرگ در جهان تبدیل گردد. به طور متوسط 10 درصد مردم ایران به این بیماری مبتلا هستند که این میزان در جوامع مختلف با شرایط آب و هوایی متفاوت بین ۱ تا ۴۰ درصد میباشد. (۶)

گزارش ها نشان می دهد شیوع COPD در مردان بیش از زنان است و میزان مرگ و میر آن در افرادی که وضعیت اجتماعی - اقتصادی پایین دارند بیشتر است. (۷) این بیماری بخش عظیمی از بیماران پذیرش شده به اورژانس ها و بخش های بیمارستانی را تشکیل می دهد و همچنین بار اقتصادی و اجتماعی زیادی بر جامعه و خانواده تحمیل می کند. (۸)

مصرف دخانیات مهمترین عامل ابتلا به این بیماری محسوب می شود و متأسفانه در کشور ما طی دو دهه اخیر مصرف دخانیات به ویژه در نوجوانان ، جوانان و زنان افزایش قابل توجهی داشته است. همچنین حدود یک پنجم بیماران در اثر تماس شغلی با مواد محرک و آسیب رسان صنعتی به این بیماری مبتلا شده اند (۹ و ۱۰).

بسیاری از بیماران مبتلا به COPD از بیماری خود مطلع نیستند و این مسئله در کنار تشخیص های نادرست و درمان ناقص بیماری علاوه بر صدمات جانی و ایجاد ناتوانی در زندگی فردی، بار مالی زیادی را به بیمار، خانواده و جامعه تحمیل می کند (۱۱).

از سوی دیگر مطالعات نشان داده است که ۵۶ درصد این بیماران در انجام کارهای روزمره، ۷۰ درصد در فعالیت های فیزیکی، ۵۳ درصد در فعالیت های اجتماعی و ۴۶ درصد در فعالیت های خانوادگی محدودیت داشته اند (۱۳ و ۱۲).

شناسایی به موقع بیماران، درمان فوری بیماری در شرایط حمله، آموزش بیماران جهت دوری از عوامل تشدید کننده و خطرزای بیماری، مصرف صحیح دارو و استفاده از نتایج تحقیقات و مداخلات جدید، نقش بسیار مهمی در کنترل و درمان بیماران COPD، به خصوص پیشگیری از مرگ و میر آنها ایفا می کند.

تعریف COPD

بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) یک بیماری التهابی مربوط به راه های هوایی است که با انسداد برگشت ناپذیر راه های هوایی مشخص می شود. با توجه به پیشرفت های فراوانی که در زمینه درک پاتوژنز این بیماری صورت گرفته است، انجمن جهانی GOLD (Global Institute for chronic obstructive lung diseases) تعریف جامعی از این بیماری به صورت زیر بیان نموده است: بیماری انسدادی مزمن ریوی عبارتست از انسداد راه های هوایی که به طور کامل برگشت پذیر نبوده و این محدودیت راه هوایی ماهیت پیشرونده داشته و با پاسخ التهابی غیرطبیعی ریه در برابر ذرات و گازهای مضر و خطرناک در ارتباط است (۱۴ و ۱۵).

تماس طولانی مدت با دود حاصل از مواد دخانی و یا ذرات و گازهای مضر، موجب تورم و التهاب در اپیتلیوم و افزایش ترشحات راه های هوایی میشود در نتیجه راه های هوایی تنگ و هوای کمتری از آنها عبور می کند که نتیجه آن بروز علائم بیماری به صورت سرفه، تولید خلط، تنگی نفس و خس خس سینه است. در این بیماری انسداد راه های هوایی پیشرونده و تدریجی بوده و حتی در صورت درمان هم به طور کامل برگشت نمی یابد در نتیجه با گذشت زمان علائم بیمار افزایش می یابد.

علل بیماری COPD

در کشورهای پیشرفته، سیگار مسئول ۹۰٪ از موارد بیماری است. افراد سیگاری نسبت به افراد غیرسیگاری دارای شیوع بالاتری از شکایات تنفسی و ناهنجاریهای عملکردی ریه می باشند علاوه بر فرد

مصرف کننده سیگار، سایر افرادی که در تماس با دود سیگار قرار دارند نیز در معرض خطر ابتلا به این بیماری هستند (۱۶).

در کشورهای در حال توسعه علاوه بر سیگار، استنشاق دودهای حاصل از سوخت مواد، به خصوص در زنانی که در خانه هایی با تهویه نامناسب به پخت و پز می پردازند، یکی از علل اصلی ابتلا به این بیماری است (۱۷). با توجه به میزان بالای گزارش این بیماری در زنان غیر سیگاری در بسیاری از کشورهای در حال توسعه، آلودگی هوای منازل در نتیجه استفاده از سوخت های آلی و پخت و پز به عنوان یک عامل خطر ساز بالقوه برای COPD مطرح شده است. تماسهای شغلی خاص مثل کشاورزی، کار در معادن زغال سنگ، طلا، نانوائی به روشهای سنتی و نساجی نیز به عنوان عوامل خطر ساز برای COPD مطرح شده است (۱۸).

از دیگر عوامل خطر اصلی این بیماری، استفاده از سوخت های بیولوژیک و جامد، نظیر فضولات حیوانی، چوب و زغال سنگ است. (۱۹-۲۱) یکی از علل نادر ابتلا به این بیماری اختلال ژنتیکی است که منجر به کمبود آنزیم آلفا-۱ آنتی تریپسین می گردد. این آنزیم از ریه ها در برابر آلاینده ها محافظت نموده و کمبود آن فرد را مستعد ابتلا به این بیماری می کند. در مواردی که فرد سابقه تماس با عوامل خطر فوق را نداشته و یا در سنین کمتر از ۴۰ سال به این بیماری مبتلا شده باید کمبود این آنزیم مد نظر باشد (۲۲).

علاوه بر موارد گفته شده، عوامل زمینه ساز دیگری نیز در پاتوفیزیولوژی این بیماری مطرح شده اند. نظیر بهداشت دهان و دندان که در مطالعه Mojon و همکاران که در دو مطالعه جداگانه صورت گرفت، رابطه بین عفونت مجرای تنفسی و سلامت دهان و دندان در افراد سالمند بررسی شد که نتایج نشان داد که افراد با سابقه بیماری ریوی شاخص پلاک دندانی بالاتری داشتند (۲۳ و ۲۴).

همچنین مطالعات نشان داده اند که بیماری COPD با التهاب سیستمیک که در بیماری های عروق کرونری، دیابت، پرفشاری خون، استئوپروز و ضعف عضلانی دیده می شود، در ارتباط است و این حاکی از آن است که COPD اختصاصی ریه نیست و می توان آن را یک بیماری التهابی سیستمیک نامید (۲۵ و ۲۶).

سیر بیماری COPD

بیماری COPD اغلب در سنین بالای ۴۰ سال و معمولاً در افرادی که سابقه تماس با عوامل خطر ذکر شده را دارند رخ می دهد. همان طور که اشاره شد در مواردی که فرد سابقه تماس با عوامل خطر فوق را نداشته و یا در سنین کمتر از ۴۰ سال به این بیماری مبتلا شده باید کمبود آنزیم آلفا-۱ آنتی تریپسین را مد نظر داشت. انسداد ایجاد شده در راه های هوایی در این بیماری پیشرونده و برگشت ناپذیر است ولی با درمان مناسب و کنترل عوامل خطر نظیر ترک دخانیات می توان سیر پیشرونده بیماری را متوقف نمود.

علائم بیماری COPD

مهم ترین علائم بیماری COPD عبارتند از :

(۱) سرفه مزمن

بیماران COPD معمولاً دارای سرفه مزمن (بیش از ۳ هفته) بوده که این سرفه ها ممکن است مداوم و یا متناوب باشد. همچنین معمولاً سرفه های این بیماران همراه با خلط است هرچند وجود سرفه های بدون خلط رد کننده بیماری COPD نمی باشد.

(۲) تولید خلط مزمن

هر الگوی تولید خلط مزمن می تواند بیماری COPD را مطرح نماید.

(۳) تنگی نفس

در تنفس طبیعی عمل دم و بازدم به راحتی و بدون احساس فشار یا کمبود هوا صورت می گیرد در COPD بیمار دچار اختلال در تنفس به صورت تنگی نفس شده که این تنگی نفس مداوم و پیشرونده می باشد و با ورزش و فعالیت فیزیکی تشدید می گردد که معمولاً این حالت بصورت "افزایش تلاش تنفسی" ، "احساس سنگینی قفسه سینه" ، "عطش هوا" یا "نفس تنگی" بیان می شود(۲۷).

البته همه بیماران علائم فوق را به طور کامل ندارند و شدت و میزان علائم نیز درحالت های مختلف بیماری از جمله حملات حاد آن متفاوت است. ولی وجود چند شاخص با هم در افراد بالای ۴۰ سال که در معرض تماس با عوامل خطرزا بوده اند احتمال بیماری COPD را افزایش می دهد. دو علامت بسیار مهم که از شکایات شایع مبتلایان می باشد، تنگی نفس و خستگی است(۲۸).

۴) خستگی

خستگی یکی از تضعیف کننده ترین علایم در بیماران با اختلالات تنفسی است، به گونه ای که بعد از تنگی نفس دومین علامت شایع در آنان بوده و بسیاری از جنبه های زندگی این بیماران را تحت تاثیر قرار می دهد (۲۹).

تعیین شدت بیماری COPD بر اساس علائم بالینی

- ۱) گروه در معرض خطر: این افراد سابقه تماس با دخانیات و عوامل خطر را دارند و ممکن است سرفه، خلط و تنگی نفس داشته باشند اما نتیجه اسپیرومتری این افراد نرمال است.
- ۲) خفیف: در این گروه از بیماران علایم خفیف بوده، تنگی نفس در صورت فعالیت زیاد بروز می کند، ممکن است عفونت های مکرر تنفسی داشته و سرفه و خلط دارند.
- ۳) متوسط: تنگی نفس این بیماران با فعالیت متوسط ایجاد شده، معمولا دارای عفونت های مکرر تنفسی بوده و دارای سرفه و خلط می باشند و ممکن است در انجام فعالیت های روزمره دچار مشکل شوند.
- ۴) شدید: این بیماران دارای تنگی نفس پیشرونده و تنگی نفس هنگام راه رفتن در سطوح مسطح بوده و معمولا دچار عفونت های تنفسی شدیدتر می شوند و دارای سرفه و خلط فراوان بوده و در انجام فعالیت های روزمره دارای محدودیت می باشند.
- ۵) خیلی شدید: این بیماران حتی با کمترین فعالیت دچار تنگی نفس شدید می شوند و علاوه بر علایم گروه قبلی محدودیت و اختلال شدید در انجام فعالیت های روزانه دارند و علایم نارسایی قلبی در این بیماران بروز می کند.

حمله حاد COPD

حمله حاد COPD وقوع شرایط حاد و بدتر شدن وضعیت کلینیکی در یک بیماری است که قبلا دارای شرایط پایدار بوده و این وضعیت حاد نیازمند تغییر برنامه درمانی بیمار می باشد. همه حملات حاد

COPD مشابه نیستند و شدت های متفاوتی دارند. بعضی از آنها می توانند آنقدر شدید باشند که سبب مرگ گردند. بنابراین حمله حاد COPD از اورژانس های پزشکی است و نیازمند اقدام فوری و جدی است. با کنترل روزانه صحیح بیماری، پیگیری های منظم و دوری از عوامل محرک می توان از حملات بیماری جلوگیری کرد (۳۰).

علائم حمله حاد COPD عبارتند از :

(۱) تشدید علائم قبلی بیمار به صورت افزایش تنگی نفس ، افزایش دفعات و شدت سرفه، افزایش حجم

و یا چرکی شدن خلط (تغییر رنگ و قوام خلط)

(۲) احساس سنگینی و فشار در قفسه سینه

(۳) اختلال خواب به دلیل تشدید علائم شبانه

(۴) تورم دست ها و به خصوص پاها (ادم)

(۵) افزایش نیاز به داروهای سریع الاثر (۳۱)

در صورت وجود علائم زیر بیمار نیاز به اقدام اورژانسی و تهاجمی دارد :

(۱) تنگی نفس شدید ، تنفس سریع، عرق سرد

(۲) استفاده از عضلات فرعی تنفس به صورت داخل کشیده شدن پوست قفسه سینه و عضلات بین

دنده ای

(۳) ناتوانی در بیان حتی یک جمله

(۴) افت سطح هوشیاری

(۵) کبودی زبان و مخاط دهان (سیانوز) (۳۲-۳۴)

این شرایط در بیماران عواقب جدی داشته و با افزایش استفاده از روش های حمایتی با تهویه مکانیکی،

کاهش پیش رونده عملکرد ریه (۳۵) افزایش مراجعه به بیمارستان و حتی مرگ مرتبط است (۳۶).

تشخیص COPD

✓ شرح حال و معاینه فیزیکی

گرفتن شرح حال کامل از بیماران به طور معمول پایه اصلی در تشخیص بیماری است. معاینه فیزیکی مبتلایان به بیماری های مزمن انسدادی ریه ممکن است به تعیین ماهیت و شدت بیماری ریوی کمک کند. اما معمولاً اطلاعاتی را که مشخص کننده علت آن باشد نشان نمی دهد (۳۷).

✓ ارزیابی های تصویربرداری ریوی

پرتونگاری قفسه سینه

رادیوگرافی در ارزیابی بیماری که با شکایتهای تنفسی مراجعه میکند؛ حیاتی است. رادیوگرافی معمول قفسه ی سینه یک گام ضروری در ارزیابی های اولیه بوده و می تواند پارانشیم ، پلور ، ناف ریه و مدیاستن را ارزیابی نماید. از طرفی پرتونگاری قفسه سینه برای ارزیابی و پایش پاسخ ریوی نیز مفید است (۳۸).

سی تی اسکن

سی تی اسکن می تواند بیماری هایی مانند آمفیوزم و فیبروز بینابینی را تشخیص دهد. استفاده وسیع سی تی اسکن در بیماری های مزمن انسدادی ریه ، بیشتر در تشخیص امفیوزم می باشد . با این تکنیک می توان نسبت شریان ریوی به آئورت را سنجید و در پایش بینی فشار شریان ریوی از آن استفاده نمود. (۳۹ و ۴۰)

ارزیابی عملکرد ریوی

تست های عملکرد ریوی کاربرد وسیعی دارند و می توانند پیش بینی کننده ی اطلاعات مهم بالینی باشند. این تست ها برای تعیین میزان نقص در عملکرد دستگاه تنفسی و همچنین پاسخ به موارد زیر طراحی شده اند:

-تعیین نوع آسیبی که منجر به اختلال در عملکرد ریه شده است

-آیا در حال حاضر در راههای هوایی انسداد وجود دارد؟

-آیا مصرف داروهای گشاد کننده ی برونش انسداد را رفع می کنند؟

-آیا قسمت تبادل گاز در ریه آسیب دیده است؟

-آیا در انتشار اکسیژن از آلئول های ریه به مویرگها اختلال وجود دارد؟

-ریسک جراحی بیمار چقدر است؟

....و-

تستهای عملکرد ریوی همچنین می توانند پاسخگوی بسیاری از سوالات بالینی نیز باشند مانند:

-آیا اختلال عملکرد بیمار نتیجه ی عملکرد غیرطبیعی قلب است یا ریه؟

-آیا بیماران با سرفه های مزمن دچار آسم پنهان هستند؟

-آیا اختلال عملکرد ریه به علت چاقی بیمار است؟

-آیا تنگی نفس بیمار به علت ضعف عضلات تنفسی است؟

...و-

این تست ها به تنهایی نمی توانند تشخیص قطعی بالینی مانند فیروز ریوی یا آمفیزم را مسجل کنند . نتایج این تست ها باید با شرح حال ، معاینات فیزیکی ، عکس قفسه سینه ، سی تی اسکن و سایر یافته های آزمایشگاهی تطبیق داده شود.

میزان خطا در تست های عملکرد ریوی اگر همراه با همکاری کامل بیمار و انجام صحیح آن توسط اپراتور آموزش دیده و مجرب باشد بسیار ناچیز است.(۴۱)

اسپیرومتری

اسپیرومتر دستگاهی است که توسط آن حجم ها و ظرفیتهای ریوی اندازه گیری می شود .عمل انجام شده توسط اسپیرومتر را اسپیرومتری می نامند .به برگه ای که دستگاه ؛ شاخص ها را روی آن ثبت می کند اسپیروگرام می گویند .اسپیرومتر را هوچینسون در سال 1846 اختراع کرد .بعضی از حجم های ریه که به حجم استاتیک معروفند با اسپیرومتری ساده قابل اندازه گیری اند .این حجم ها همان حجمهایی هستند که بیمار قادر است آنها را به ریه ی خود داخل و یا از ریه خارج نماید .حجم باقی مانده که بعد از حداکثر فشار بازدمی همچنان در ریه ها باقی می ماند و نیز وابسته های آن مثل ظرفیت کل ریه و ظرفیت عملی باقی مانده با اسپیرومتری ساده قابل اندازه گیری نیستند و برای اندازه گیری آنها باید از سایر آزمونهای عملکرد ریه نظیر پلتیسموگرافی بدنی ، روش ترقیق گاز هلیوم و روش شستشوی نیتروژن و پلانیمتری استفاده

شود (۴۲-۴۴).

در بیماری مزمن انسدادی ریه تنگی نفس زمانی رخ می دهد که انسداد نسبتاً شدیدی در راههای هوایی ایجاد شده باشد. مزیت اسپرومتری نسبت به علایم بالینی در این است که PFT قادر است 5 تا 10 سال قبل از این که تنگی نفس ایجاد شود انسداد در راه هوایی ریه را نشان دهد و این زمان بسیار خوبی برای مداخله ی پزشک جهت درمان موثرتر بیمار خواهد بود. در مقایسه با سایر روش های تشخیصی مانند تعیین گازهای خون شریانی و عکس قفسه ی سینه ، اسپرومتری سریع ترین روش جهت تعیین و تشخیص بیماری COPD می باشد. (۴۲ و ۴۴)

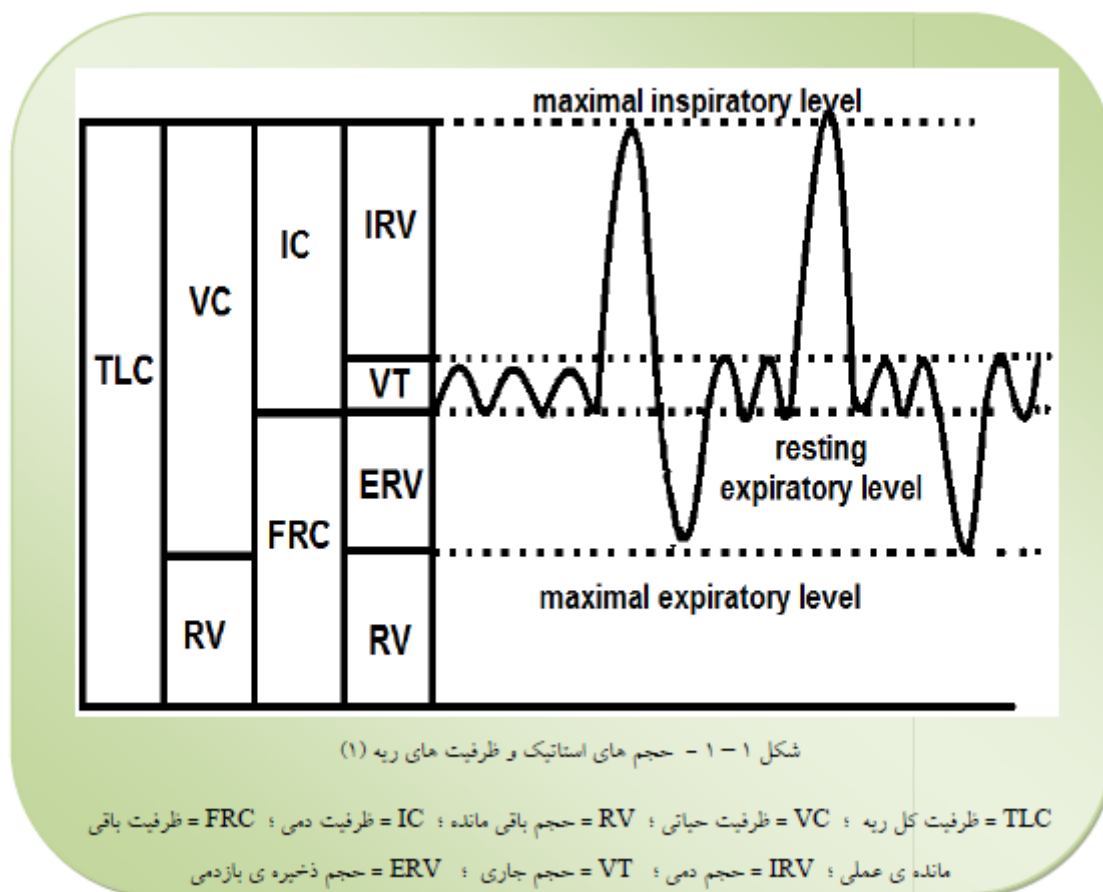
تعریف شاخص های اسپروگرام و عوامل موثر بر مقدار آنها

از طریق انجام اسپرومتری ، شاخص های عملکردی متعددی را در ریه می توان اندازه گیری کرد و اغلب دستگاہهای اسپرومتری مدرن امروزی قادر به سنجش تعداد زیادی از این شاخص ها هستند، ولی در عمل فقط تعداد معدودی از این شاخص ها در کسب اطلاعات مفید از عملکرد ریه کاربرد داشته و سنجش این شاخص ها در بررسی ابتدایی عملکرد ریه کفایت می کنند. (۴۳ و ۴۵)

مهم ترین شاخص های کاربردی برای اندازه گیری در اسپرومتری در زیر آمده است:

FEV1
FVC
$\frac{FEV1}{FVC}$ ratio
PEF
FEF25-75%
VT-Curve (منحنی حجم - زمان)
FV loop (منحنی جریان - حجم)

اسپیرومتری قادر به اندازه گیری FRC, RV, TLC نمی باشد و این شاخص ها توسط روشی به نام پلتیسموگرافی قابل اندازه گیری هستند. مهمترین شاخصها $FVC, FEV1$ و نسبت $FEV1$ به FVC می باشد. اسپرومتری قادر به اندازه گیری حجم باقیمانده TLC و RV نمی باشد. (۴۶) با تنفس معمولی، حجم هوای جاری اندازه گیری می شود. با انجام دم عمیق و پس از آن بازدم عمیق ظرفیت حیاتی سنجیده می شود. بعد از یک بازدم عمیق شخص نمی تواند هوای بیشتری از ریه های خود خارج کند. مقدار هوایی که در ریه ها باقی می ماند، حجم باقی مانده نامیده می شود. مقدار هوایی که بعد از یک بازدم معمولی (نه عمیق)، یعنی بعد از خارج کردن هوای جاری در ریه ها باقی می ماند را ظرفیت عملکردی باقی مانده می نامند که مجموعه ای از حجم باقی مانده RV و حجم ذخیره ی بازدمی ERV است.



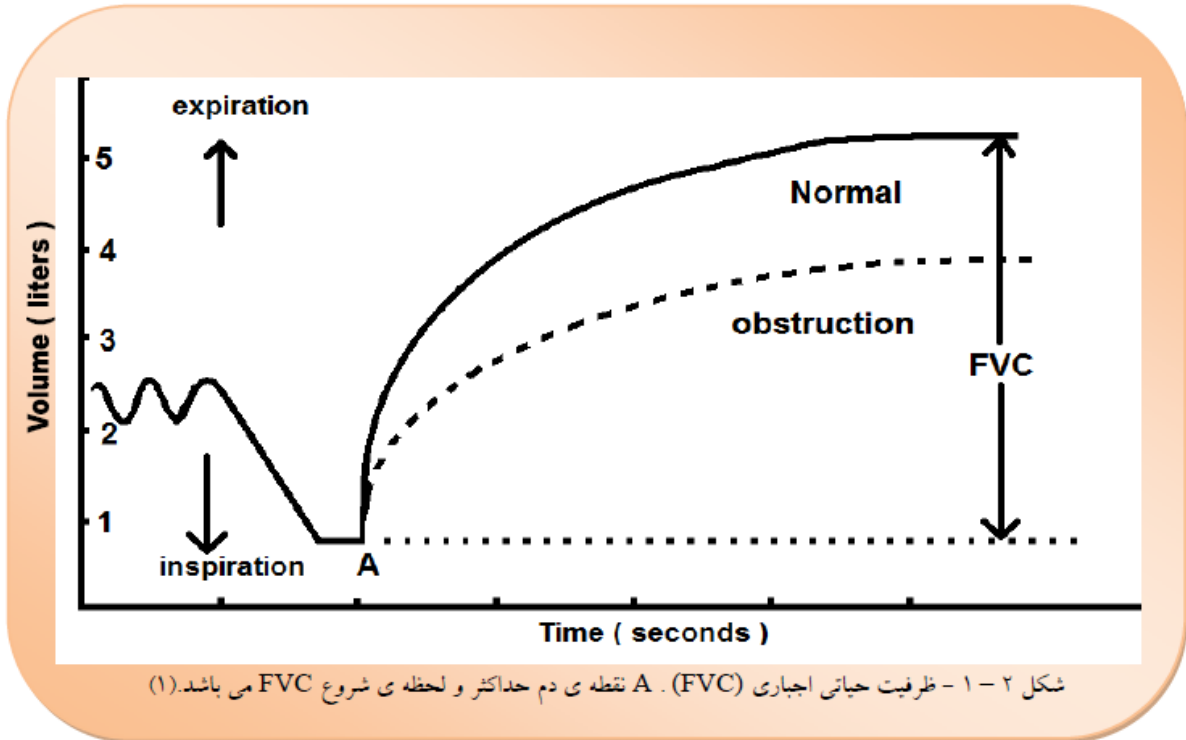
ظرفیت دمی مقدار حجم هوایی است که شخص قادر است بعد از یک دم معمولی استنشاق کند و تقریباً ۷۵ درصد درصد ظرفیت حیاتی را تشکیل می دهد حداکثر هوایی که فرد در انتهای بازدم معمولی می تواند از ریه خارج کند به حجم ذخیره ی بازدمی موسوم است و تقریباً ۲۵ درصد ظرفیت حیاتی را شامل می شود. مجموع VC و RV ظرفیت کل ریه را تشکیل می دهد و عبارت از حداکثر مقدار هوایی است که ریه ها می توانند در خود جای دهند. مقدار هوایی که در ریه ها جای می گیرد بسته به سن، وزن ، قد و جنس فرد متفاوت است (۴۷-۴۹)

اندازه گیری سرعت جریان بازدمی:

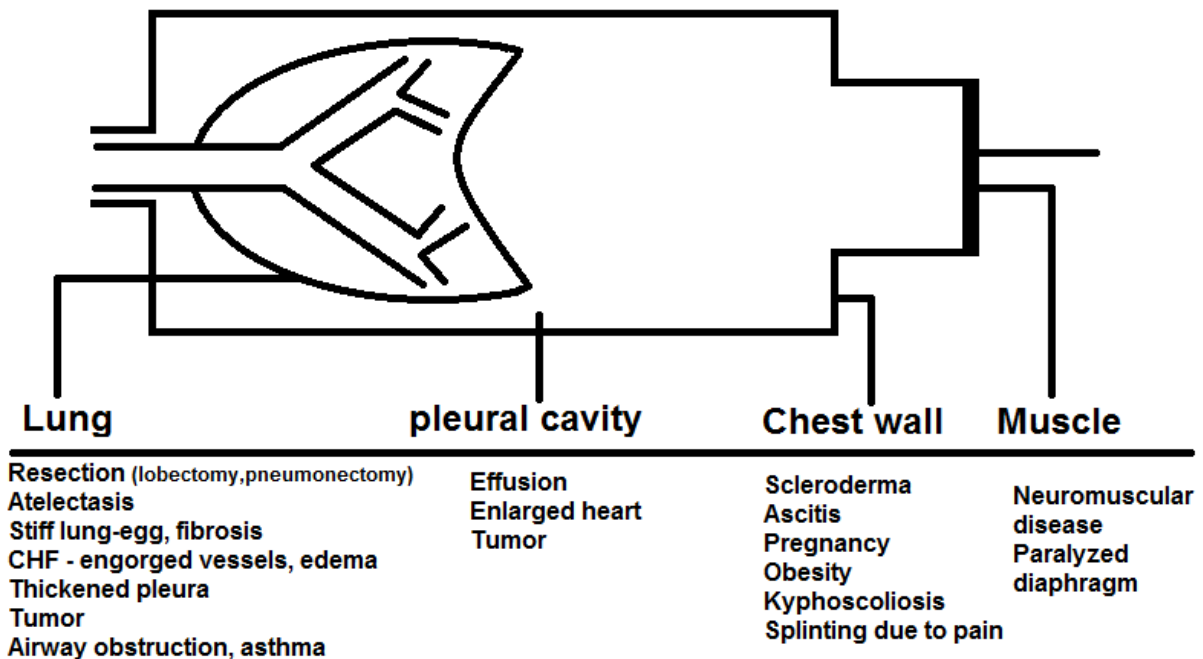
علاوه بر اندازه گیری حجم ها و ظرفیتهای ریه می توان سرعت خروج گازها از ریه را نیز توسط آزمون های عملکردی ریه اندازه گیری نمود. چنین سنجش هایی اطلاعاتی درباره ی باز بودن راههای هوایی ، شدت انسداد راههای هوایی و این که آیا بیمار دچار مشکل راه هوایی کوچک یا بزرگ است ، بدست می دهد و شامل موارد زیر است (۵۰ و ۵۱)

ظرفیت حیاتی اجباری و پرفشار (FVC)

حجم هوایی است که بعد از یک دم عمیق می توان با شدت هر چه بیشتر و با حداکثر توان از ریه ها خارج کرد ولی در بیماری ریوی انسدادی FVC در مقایسه با VC معمولی کاهش می یابد که نشان دهنده ی احتباس هوا همراه بازدم پرفشار است. به عبارت دیگر ، علل زیادی هستند که می توانند باعث کاهش مقدار FVC شوند که از این میان مهمترین آنها بیماری های تحدیدی هستند ولی علل انسدادی هم در موارد متوسط تا شدید می توانند باعث کاهش FVC شوند. دلیل کاهش FVC در بیماری های مختلف تحدیدی عدم اتساع کافی و کامل ریه در طی دم و در نتیجه جمع شدن مقدار کمتری از هوا در ریه و در نتیجه کاهش کل حجم هوای خارج شده از ریه در طی بازدم می باشد. بیماری های ایجاد کننده ی حالت تحدیدی می توانند در داخل ریه یا در خارج ریه (در پلورا یا جدار قفسه ی سینه) باشد.



در شکل زیر مهمترین بیماریهای ایجاد کننده حالت تحدیدی در ریه آورده شده اند.



توجه : آکرومگالی تنها بیماری است که می تواند باعث افزایش غیرطبیعی FVC شود. در این بیماری

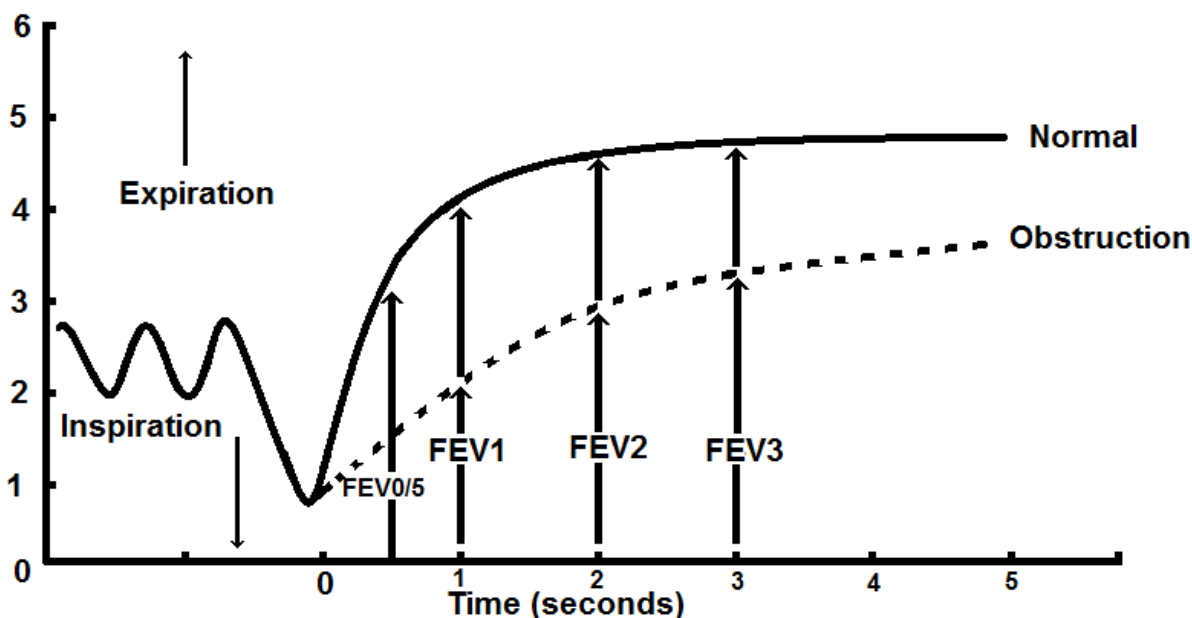
معمولاً سایر پارامترهای اسپرومتری طبیعی هستند (افزایش ایزوله FVC) (۴۲)

حجم زمانهای بازدمی اجباری (FEV)

عبارت است از حداکثر حجم هوایی که ممکن است در یک زمان خاص حین بازدم از ریه ها خارج شود. از منحنی FVC می توان حجم زمانهای بازدمی اجباری را به دست آورد؛ مثلاً FEV₁, FEV₂, FEV_{0/5} و غیره. این ارقام بر حسب ثانیه است. شایعترین حجم زمان بازدم اجباری که اندازه گیری می شود FEV₁ است. FEV₁ مقدار هوایی است که طی اولین ثانیه ی بازدم اجباری و پرفشار که از TLC شروع می شود؛ از ریه ها خارج می گردد. به طور طبیعی درصدهای کل حجم بازدمی در طی این زمانها به شرح زیر است:

$$FEV_3=97\% , FEV_2=94\% , FEV_1=83\% , FEV_{0/5}=60\%$$

در بیماری ریوی انسدادی زمان لازم برای بازدم اجباری حجم معینی از هوا افزایش می یابد. (۵۲-۵۴)



: FEV₁

حجم هوای خارج شده از ریه در طی مانور بازدمی قوی در طی ثانیه ی اول می باشد. مقدار FEV₁ هم در بیماری های انسدادی و هم بیماری های تحدیدی ریه کاهش می یابد. افتراق این که آیا این کاهش به علت بیماری انسدادی است یا تحدیدی با توجه به نسبت FEV₁/ FVC صورت می گیرد. در بیماری های انسدادی خالص به علت اینکه میزان افت FEV₁ بیش از FVC می باشد نسبت FEV₁/ FVC نیز کاهش می یابد ولی در بیماری های تحدیدی خالص میزان افت FEV₁ تقریباً معادل با میزان افت FVC یا کمتر از آن است و این مساله باعث می شود نسبت FEV₁ به FVC طبیعی بوده و یا افزایش یابد.

علل مختلف کاهش **FEV1** در زیر خلاصه شده اند:

- هرگونه کاهش در TLC
- انسداد مجاری هوایی
- کاهش نیروی ارتجاعی و الاستیک ریه (علل تحدیدی)
- ضعف شدید عضلات تنفسی
- اشکالات تکنیکی در دستگاه اسپرومتر
- مانور نامناسب

نسبت **FEV1** به **FVC** (**FEV1** %)

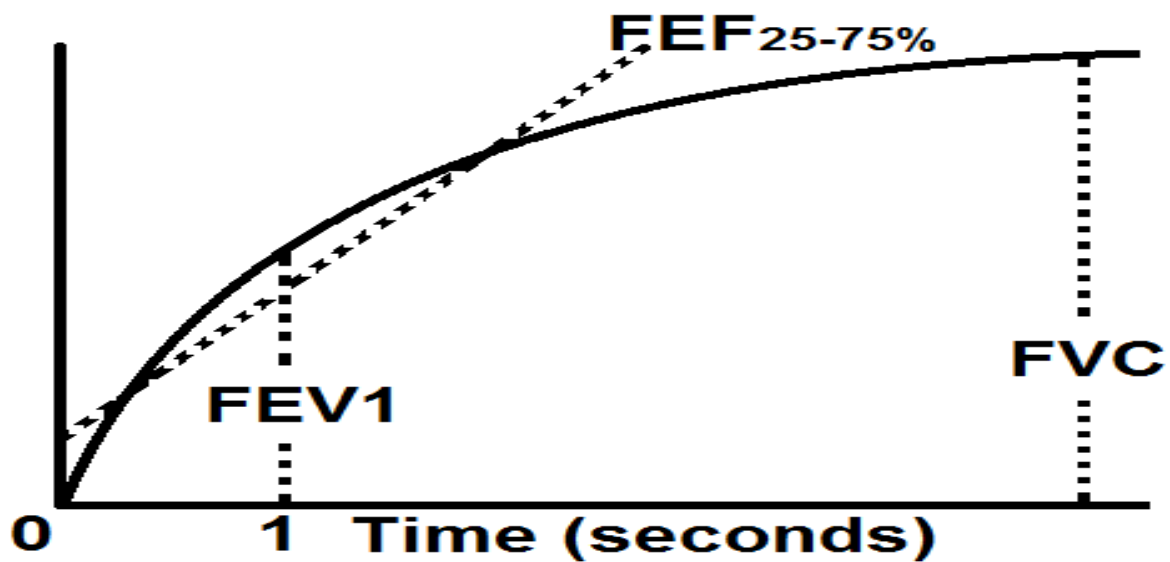
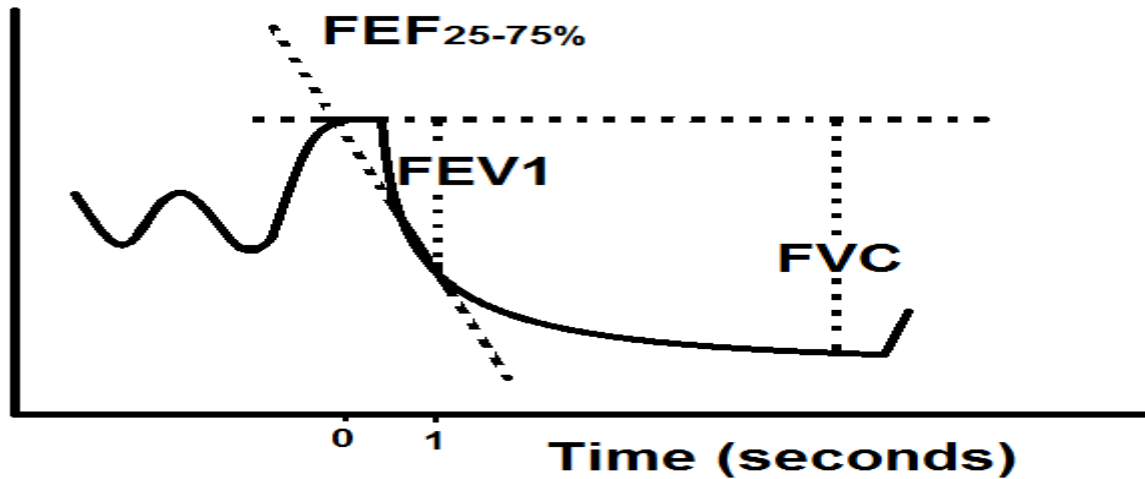
عبارت است از کسری از ظرفیت حیاتی که می توان آن را در ثانیه ی اول و در طی بازدم از ریه خارج کرد. این آزمایش در کشف انسداد مجاری هوایی در مراحل اولیه ؛ از **FEV1** دقیق تر است . در اشخاص سالم و جوان مقدار نسبت نسبت **FEV1** به **FVC** حدود % 85 است که با افزایش سن ، کاهش می یابد . از این رو در یک مرد 80 ساله ی سالم ممکن است مقدار آن به % 65 برسد . پایین ترین حد طبیعی نسبت را 70 تا 75 درصد در نظر می گیرند. در بیماری های انسدادی اغلب **FVC** نرمال یا کمی کاهش یافته است ولی در انسدادهای شدید **FVC** هم به طور قابل توجهی کاهش می یابد.

FEF25-75%

این شاخص بیانگر میزان متوسط جریان هوای بازدمی قوی بر حسب L/S در % 50 میانی مانور **FVC** می باشد. بعضی از صاحب نظران این شاخص را در تشخیص مراحل اولیه و خفیف انسداد مجاری هوایی کوچک (Small airway disease) حساس تر از **FEV1** می دانند ولی مشکل مهم در این شاخص این است که مقدار نرمال آن در افراد مختلف و کاملاً سالم بسیار متغیر است و تعریف یک مقدار ثابت و نرمال برای این پارامتر جهت تفسیر بسیار مشکل است.

FEF50%: میزان جریان هوای بازدمی بعد از خروج %۵۰ **FVCT** از ریه است.

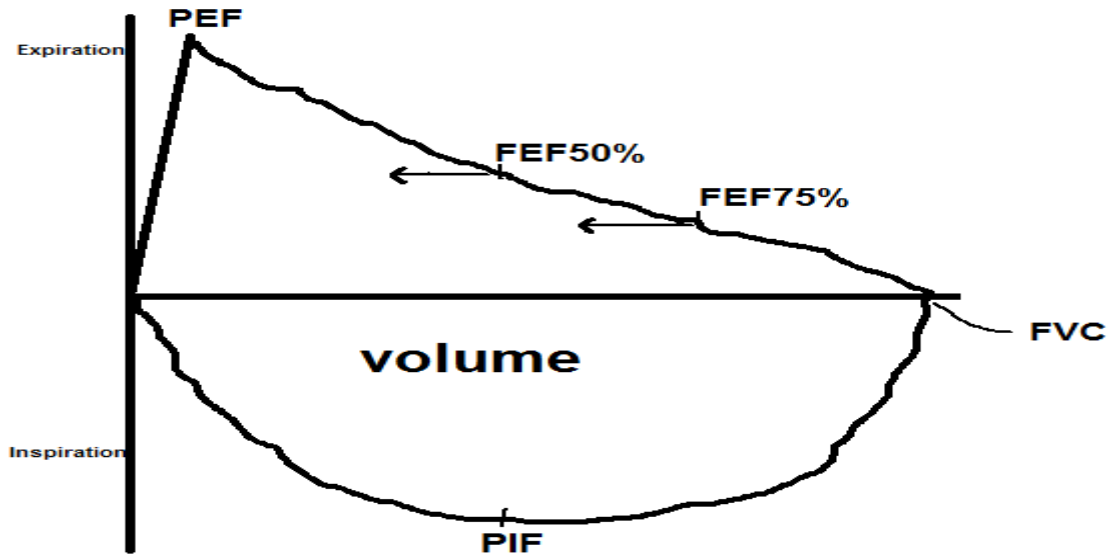
FEF75%: میزان جریان هوا بعد از خروج %۷۵ **FVCT** از ریه است.



:PEF

نام دیگر این پارامتر Maximal Expiratory Flow rate است PEF بیانگر حداکثر میزان جریان هوای بازدمی در طی مانور بازدم قوی است. این پارامتر بیش از سایر پارامترها وابسته به تلاش بیمار و نیروی بازدمی بیمار است و اگر بیمار مانور بازدمی را با حداکثر قدرت انجام ندهد مسلماً PEF به طور

کاذب افت خواهد کرد (۴۲ و ۵۵)



الگوهای اسپرومتری در بیماری های انسدادی مزمن ریه

مشخص ترین ویژگی در الگوی انسدادی کاهش در سرعت های جریان بازدمی است. در بیماری های انسدادی همان طور که در جداول زیر مشاهده می شود؛ FEV_1 و نسبت درصد FEV_1/FVC کاهش یافته اند.

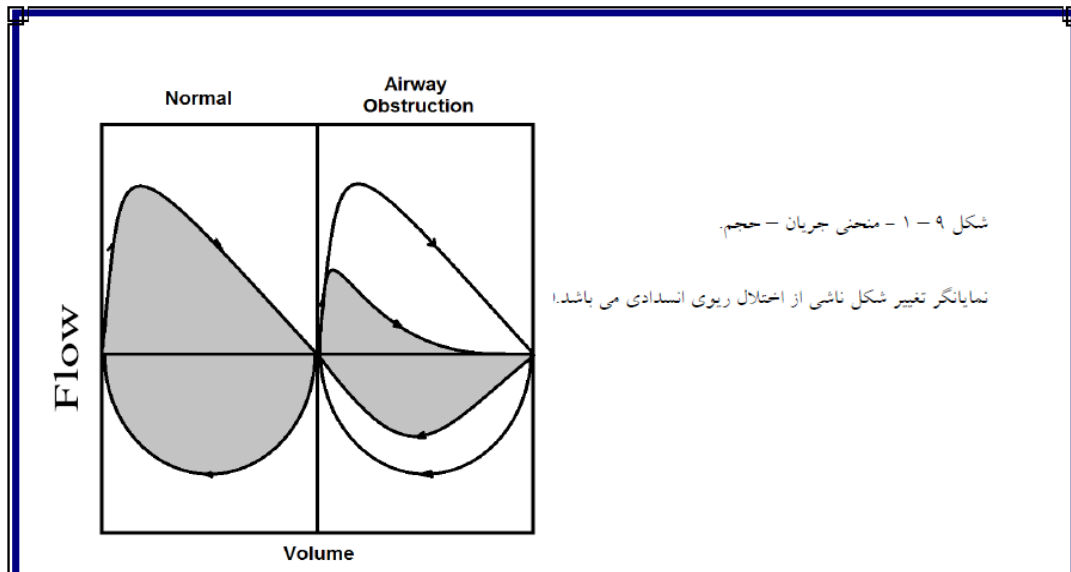
در بیماری انسدادی خفیف مقدار FVC طبیعی است ولی در موارد شدید به علت احتباس هوا FVC کاهش می یابد. در این بیماری ها همچنین مقدار **$FEF_{25-75\%}$** کاسته می شود. در بیماری انسدادی مقدار TLC طبیعی یا افزایش یافته است. همچنین به علت احتباس هوا در حین بازدم، حجم باقیمانده و نسبت RV/TLC افزایش می یابد (۵۶-۵۸)

Type of response	Percent predicted		FEV1/FVC%
	FEV1	FVC	
Normal	$\geq 80\%$	$\geq 80\%$	$\geq 75\%$
Obstructive	$< 80\%$	$\geq 80\%$	$< 75\%$
Restrictive	$\geq 80\%$	$< 80\%$	$\geq 75\%$
Mixed	$< 80\%$	$< 80\%$	$< 75\%$

SEVERITY OF AIRWAY OBSTRUCTION	FEV1 (% of predicted)
Mild	≥ 70
Moderate	≥ 60 and < 70
Moderately Severe	≥ 50 and < 60
Severe	≥ 34 and < 50
Very Severe	< 34

SEVERITY OF CHEST RESTRICTION*	FVC (% of predicted)
Mild	≥ 70 but $< LLN$
Moderate	≥ 60 and < 70
Moderately Severe	≥ 50 and < 60
Severe	≥ 34 and < 50
Very Severe	< 34

*when TLC is not available.
LLN = lower limit of normal.



تغییرات شاخص اسپرومتری در COPD :

- FVC : نرمال یا کاهش

- FEV1 : کاهش

- $\frac{FEV1}{FVC}$: کاهش

- FEF25-75 : کاهش

- PEF : کاهش

- MVV : کاهش

در این بیماری TLC , RV افزایش یافته و ظرفیت انتشار ریوی CO نرمال یا کاهش یافته است.

نکته مهم اینکه :

اسپیرومتری به عنوان یک روش مکمل و تایید کننده در کنار سایر یافته های به دست آمده از شرح حال و

معاینه ی فیزیکی و سایر روش های تصویر برداری (گرافی یا CT-scan قفسه سینه) در تشخیص

بیماری های مختلف ریوی (بیماری های مجاری هوایی یا بیماری های پارانشیمی) بسیار کمک کننده است.

در واقع اسپرومتری به تنهایی نوع بیماری و تشخیص اختصاصی بیماری را مشخص نمی کند ، بلکه فقط

در تایید تشخیص کمک کننده می باشد .همچنین اسپرومتری در تشخیص عوارض ریوی بعضی بیماری

های سیستمیک و یا عوارض ریوی بعضی داروها کمک کننده می باشد(مثل ارزیابی فیبروز ریه در بیماران

مبتلا به اسکلرودرمی و یا مونیتورینگ عوارض ریوی بعضی داروهای فیبروزان ریه). همچنین اسپرومتری

در کنار پیک فلومتری در ارزیابی اثر بخشی درمان در بیماران آسماتیک بسیار مفید است.و اسپرومتری در

ارزیابی اثر بخشی درمان در بیماری های مزمن انسدادی مجاری هوایی(مثل COPD) و بعضی انواع بیماری

های تحدیدی ریه نیز از ارزش برابری برخوردار است(۴۲و۴۴و۵۹)

عوامل مداخله کننده در انجام مانور اسپرومتری

علاوه بر موارد کنتراندیکاسیون ، عوامل متعددی نیز می توانند بر روی انجام مانور صحیح توسط بیمار

تاثیر گذاشته و در نتیجه در نتایج اسپیروگرام تاثیر منفی یا مثبت گذارند .مهمترین این عوامل به شرح زیر

می باشند:

1- بیماری حاد یا سرماخوردگی طی 3 روز گذشته : هر گونه بیماری حاد یا سرماخوردگی اخیر می تواند روی توانایی بیمار جهت انجام دم عمیق و یا انجام مانور قوی تاثیر گذارد. اگر چنین شرایطی موجود باشد ؛ انجام اسپیرومتری بهتر است حداقل 3 روز به تعویق افتد.

2- عفونت تنفسی شدید (آنفلوانزا ، برونشیت ، پنومونی) در طی 3 هفته ی گذشته : این عفونت ها با ایجاد التهاب در مجاری هوایی کوچک و نیز ایجاد سرفه حین مانور ؛ می توانند روی انجام مانور و نتایج ، تاثیر منفی گذارند.

3- سیگار کشیدن در یک ساعت اخیر : می تواند به صورت حاد روی مجاری هوایی کوچک تاثیر گذارد.

4- خوردن غذای سنگین در 1 تا 2 ساعت گذشته : باعث می شود که شخص نتواند دم کاملاً عمیق انجام دهد.

5- استفاده از برونکودیلاتور استنشاقی در یک ساعت گذشته : استفاده از این داروها می تواند به طور حاد روی مجاری هوایی کوچک تاثیر بگذارد. بنابراین در صورت چنین سابقه ای انجام مانور باید حداقل یک ساعت به تعویق افتد. البته در این موارد باید به نوع برونکودیلاتور و مدت اثر آن توجه کرد.

6- سابقه ی عفونت گوش یا مشکل گوش در 3 هفته ی اخیر : در این موارد انجام مانور قوی می تواند باعث تشدید درد و ناراحتی گوش شود و حتی خطر پارگی پرده صماخ وجود دارد (۴۲و۴۵و۵۷و۵۹-۶۱)

درمان COPD

COPD یک بیماری مزمن و پیشرونده است و انسداد راه های هوایی در این بیماری حتی با درمان به طور کامل برگشت نمی یابد، ولی این بیماری را می توان به شکلی درمان و کنترل کرد که از بروز علائم و حملات آن پیشگیری شود. در صورت کنترل مناسب، بیمار می تواند از زندگی مطلوبی برخوردار باشد.

به طور کلی برای رسیدن به کنترل بیماری COPD باید اهداف درمانی را شناخت. اهداف درمان موفق COPD عبارتند از :

(۱) به حداقل رساندن علائم بیماری و بالا بردن سطح کیفیت زندگی

(۲) اطمینان از داشتن یک سبک زندگی فعال

(۳) کاهش تعداد حملات

(۴) کاهش نیاز به پزشک و یا مراجعه به بیمارستان به دلیل بیماری COPD

برای رسیدن به اهداف فوق باید کارهای زیر را انجام داد :

(۱) آموزش بیمار

(۲) درمان دارویی COPD

(۳) مراقبت و پایش بیماری

(۴) تعیین برنامه درمانی برای مواقع حاد COPD (۶۲)

به منظور کنترل مطلوب بیماری و اطمینان از اثر بخشی داروها و پیشگیری از عوارض، لازم است بیمار با فواصل زمانی معین توسط پزشک یا مراقب بهداشتی پیگیری و مراقبت شود. در هر نوبت مراقبت ضمن بررسی مصرف صحیح داروها و استفاده از وسایل کمک درمانی و ارائه آموزش های لازم به بیمار، باید وضعیت بیماری مورد ارزیابی قرار گیرد. برای پایش کنترل بیماری COPD از پرسشنامه CAT استفاده می شود. پرسشنامه CAT میزان کنترل علائم بیماری و کیفیت زندگی بیمار را مورد سنجش قرار می دهد. در صورتی که نتیجه ارزیابی با پرسشنامه CAT، کمتر از ۱۰ باشد کنترل بیماری مطلوب می باشد. اما چنانچه نتیجه حاصل از ارزیابی ۱۰ و یا بالاتر باشد، وضعیت کنترل بیماری نا مطلوب است و باید بیمار جهت بررسی علل کنترل نامطلوب بیماری و در صورت نیاز تغییر رژیم درمانی به پزشک ارجاع گردد. (۷۳)

در موارد پیشرفته، بیماری COPD با کاهش وزن و کاهش قدرت عضلانی همراه است. (۷۴) کاهش دریافت مواد غذایی و نیز افزایش متابولیسم در کاهش وزن این بیماران نقش دارد. (۷۵) در بعضی مطالعات کاهش توده عضلانی و نمایه توده بدنی فاکتور پیش بینی کننده مرگ و میر در این بیماران بوده در حالی که در

بیمارانی که وزن گیری مناسب داشته‌اند میزان مرگ و میر کاهش داشته است. (۷۶) علاوه بر کاهش مصرف مواد غذایی و افزایش متابولیسم کاهش تستوسترون سرم نیز می‌تواند در تحلیل عضلانی بیماران مبتلا به COPD نقش داشته باشد. در مطالعات مختلف کاهش میزان تستوسترون در بیماران مبتلا به COPD گزارش شده است. (۷۷ و ۷۸) در برخی مطالعات با شدت علائم و میزان (volume expiratory forced (FEV1: of first second) ارتباط داشته است. (۷۹)

مطالعات مختلف بیان کننده این نظریه است که بسیاری از بیماری‌های مزمن و تعدادی از داروها سبب ایجاد هیپوگنادیسم می‌شوند (۸۰) و بیماران مبتلا به COPD ممکن است علائمی داشته باشند که با هیپوگنادیسم قابل توجه باشد و از نتایج برخی مطالعات می‌توان حدس زد که در این بیماران شواهدی به نفع آتروفی سلول‌های لایدیگ وجود دارد. (۸۱ و ۸۲) یکی از فرضیات در زمینه آتروفی این سلول‌ها اثر مهارتی هیپوکسی در ترشح گنادوتروپین از هیپوفیز در بیماران مبتلا به COPD است. (۸۳) از طرف دیگر با توجه به مطالعات قبلی به نظر می‌رسد که سطح تستوسترون در بیماران مبتلا به سندرم کوشینگوئید کاهش یافته و استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است بیوسنتز تستوسترون را کاهش دهد. (۸۴ و ۸۵) اما از سوی دیگر طی مطالعاتی که گروهی از محققین در ارتباط با استفاده از مکمل‌های حاوی تستوسترون در بهبود شرایط بالینی این بیماران بکار بردند نشان داد که تغییر معنا داری در مقایسه با گروه کنترل در این بیماران بوجود نیامد و نتایج این مطالعات نقش تستوسترون را در COPD زیر سوال برد. (۸۶)

تستوسترون از هورمونهای استروئیدی بدن است. به طور متوسط مردان ۲۰ برابر بیشتر از زنان، هورمون تستوسترون تولید می‌کنند. که البته به دلیل متابولیسم بیشتر، سطح پلاسمایی این هورمون در مردان تنها هفت برابر زنان است. هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (Gonadotropin-GnRH) به صورت طبیعی در بدن از نورونهای هیپوتا موس ترشح می‌شود. این هورمون باعث آزاد شدن هورمونهای محرکه فولیکولی (Follicle-stimulating hormone) و لوتهینه کننده (LH) از هیپوفیز می‌شود که این هورمونها با تاثیر بر روی سلولهای بیضه، سطح خونی تستوسترون را تنظیم می‌کنند. (۸۰-۸۲) حدود ۷۹

درصد از تستوسترون پس از ترشح از بیضه ها به صورت ضعیف به البومین پلاسما و یا به صورت قوی به گلبولین متصل شونده به هورمون جنسی (Sex hormone-binding globulin-SHBG) اتصال می یابند. (۸۳)

و تنها در حدود ۳۰٪ تستوسترون، به صورت آزاد در سرم وجود دارد. اندازه گیری تستوسترون آزاد، با وجود پیشرفت های تکنیکی، هنوز با مشکلات متعددی همراه است (۸۴ و ۸۵) لذا بصورت آلترناتیو، برای سنجش آن از شاخص (free androgen index - FAI) که نسبت تستوسترون توتال به Sex SHBG (hormone-binding globulin) است استفاده می کنند (۸۶ و ۸۷).

اعتقاد بر این است که، تستوسترون منجر به تقویت بافت عضلانی، و کاهش بافت چربی بدن و در نهایت افزایش قدرت عملکردی می گردد. و در توجیه این رویداد نیز، عموماً به اثر مهارى تستوسترون بر میو استاتین، تکیه نموده اند. میو استاتین یک عضو جدید خانواده بزرگ فاکتور رشدی تغییر شکل دهنده -بتا ($TGF-\beta$) است که بیان آن به طور منفی رشد عضله اسکلتی را تنظیم می کند. میو استاتین پس از سنتز در عضله اسکلتی به گردش خون ترشح می شود و در سطح سلول عضلانی از طریق اتصال به گیرنده سیرین / تره اونین کینازی اکتیوین IIB به افزایش بیان P 21 (مهار کننده سایکلین های چرخه سلولی) (۸۸)، کاهش فاکتورهای تنظیمی میوژنیک (از جمله میوژنین) (۸۹) و در نهایت کاهش تکثیر و تمایز سلولهای اقماری در میوفیبرهای بالغ می انجامد. (۸۸) از طرفی ناحیه تنظیمی در پروموتور ژن میو استاتین حاوی چندین جایگاه اتصالی و پاسخی برای آندروژنها و گلوکوکورتیکوئیدهاست (۹۰) به طوری که بیان میو استاتین در پاسخ به تزریق و افزایش تستوسترون سرمی کاهش می یابد (۹۱) یا اینکه در عضله اسکلتی بیان mRNA میو استاتین به صورت وابسته به گیرنده آندروژن توسط تستوسترون کاهش می یابد. (۹۲) همچنین، شواهد نشان می دهد تزریق گلوکوکورتیکوئیدها، در حالت وابسته به دوز باعث افزایش بیان mRNA میو استاتین و آتروفی عضلانی می شود. (۹۳) لذا در بیماران مبتلا به COPD با کاهش سطح سرمی تستوسترون و مصرف کورتیکوئیدها، انتظار آتروفی عضلانی وجود دارد. بنابراین در این مطالعه به دنبال یافتن این پاسخ هستیم

که جایگزینی تستوسترون تا چه اندازه میتواند از طریق تقویت عضلات در بهبود وضعیت تنفسی بیماران COPD موثر باشد.

اهداف

- هدف اصلی:

تعیین اثر تستوسترون بر روی عملکرد ریوی و پاسخ های هورمونی در بیماران مبتلا به انسداد مزمن ریوی

- اهداف اختصاصی:

- تعیین سطح تستوسترون در بیماران COPD قبل از تزریق دارو
- تعیین سطح تستوسترون در بیماران COPD بعد از تزریق دارو
- مقایسه سطح تستوسترون در بیماران COPD قبل و بعد از تزریق دارو
- تعیین شاخص های اسپیرومتری (FEV1/FVC و FEV1) در بیماران Copd قبل از تزریق آمپول تستوسترون
- تعیین شاخص های اسپیرومتری (FEV1/FVC و FEV1) در بیماران Copd بعد از تزریق آمپول تستوسترون
- مقایسه شاخص های اسپیرومتری (FEV1/FVC و FEV1) در بیماران Copd قبل و بعد از تزریق آمپول تستوسترون

- تعیین میزان اندکس توده بدنی در بیماران Copd قبل از تزریق آمپول تستوسترون
- تعیین میزان اندکس توده بدنی در بیماران Copd بعد از تزریق آمپول تستوسترون
- مقایسه میزان اندکس توده بدنی در بیماران Copd قبل و بعد از تزریق آمپول تستوسترون
- تعیین میزان اشباع اکسیژن خونشریانی در بیماران Copd قبل از تزریق آمپول تستوسترون
- تعیین میزان اشباع اکسیژن خونشریانی در بیماران Copd بعد از تزریق آمپول تستوسترون
- مقایسه میزان اشباع اکسیژن خونشریانی در بیماران Copd قبل و بعد از تزریق آمپول تستوسترون
- تعیین سطح SHBG در بیماران COPD قبل از تزریق دارو
- تعیین سطح SHBG در بیماران COPD بعد از تزریق دارو
- مقایسه سطح SHBG در بیماران COPD قبل و بعد از تزریق دارو
- تعیین شاخص های CAT score در بیماران Copd قبل از تزریق آمپول تستوسترون
- تعیین شاخص های CAT score در بیماران Copd بعد از تزریق آمپول تستوسترون
- مقایسه شاخص های CAT score در بیماران Copd قبل و بعد از تزریق آمپول تستوسترون

-سئوالات و فرضیات:

- سطح تستوسترون در بیماران COPD قبل از تزریق دارو چقدر است؟
- سطح تستوسترون در بیماران COPD بعد از تزریق دارو چقدر است؟
- سطح تستوسترون در بیماران COPD قبل و بعد از تزریق دارو تفاوتی ندارد
- شاخص های اسپرومتری (FEV1/FVC و FEV1) در بیماران Copd قبل از تزریق آمپول تستوسترون چقدر است؟
- شاخص های اسپرومتری (FEV1/FVC و FEV1) در بیماران Copd بعد از تزریق آمپول تستوسترون چقدر است؟
- شاخص های اسپرومتری (FEV1/FVC و FEV1) در بیماران Copd قبل و بعد از تزریق آمپول تستوسترون تفاوتی ندارد
- میزان اندکس توده بدنی در بیماران Copd قبل از تزریق آمپول تستوسترون چقدر است؟

- میزان اندکس توده بدنی در بیماران Copd بعد از تزریق آمپول تستوسترون چقدر است؟
- میزان اندکس توده بدنی در بیماران Copd قبل و بعد از تزریق آمپول تستوسترون تفاوتی ندارد
- میزان اشباع اکسیژن خونشریانی در بیماران Copd قبل از تزریق آمپول تستوسترون چقدر است؟
- میزان اشباع اکسیژن خونشریانی در بیماران Copd بعد از تزریق آمپول تستوسترون چقدر است؟
- میزان اشباع اکسیژن خونشریانی در بیماران Copd قبل و بعد از تزریق آمپول تستوسترون تفاوتی ندارد
- سطح SHBG در بیماران COPD قبل از تزریق دارو چقدر است؟
- سطح SHBG در بیماران COPD بعد از تزریق دارو چقدر است؟
- سطح SHBG در بیماران COPD قبل و بعد از تزریق دارو تفاوتی ندارد
- شاخص های CAT score در بیماران Copd قبل از تزریق آمپول تستوسترون چقدر است؟
- شاخص های CAT score در بیماران Copd بعد از تزریق آمپول تستوسترون چقدر است؟
- شاخص های CAT score در بیماران Copd قبل و بعد از تزریق آمپول تستوسترون تفاوتی ندارد

اهداف کاربردی طرح:

در صورت تایید اثر تستوسترون بر روی بهبود ظرفیت تنفسی بیماران COPD می توان از این دارو به

همراه داروهای اصلی جهت درمان بیماران و بهبود کیفیت زندگی آنها استفاده کرد

جدول متغیرها:

واحد اندازه گیری متغیر	مقیاس متغیر				نوع متغیر						تعریف (کاربرد و علمی)	نام متغیر	
	کمی		کیفی		بر اساس نوع متغیر			بر اساس اهداف تحقیق					
	نسبتی	فاصله ای	رتبه ای	اسمی	کیفی	کمی پیوسته	کمی گسسته	مداخله گر	زمینه ای	وابسته			مستقل
سال	*					*			*				سن
/pred		*				*				*			تست عملکردی ریه
کیلوگرم بر متر مربع		*				*				*			اندکس توده بدنی
میلی گرم				*							*		آمپول تستوسترون ااناتات
نانو گرم در دسی لیتر		*				*				*			تستوسترون توتال
متر		*				*				*			6 min-walk distance
نانو مول در لیتر		*				*				*			گلوبولین متصل به هورمون جنسی
درصد		*				*				*			O2 saturation

بررسی متون

۲. بررسی متون:

✓ در مطالعه ای که توسط Tae Beom kim و همکاران با موضوع ارتباط حجم testis با شاخص های عملکردی ریه در سال ۲۰۱۷ انجام شد ۱۸۱ مرد ۴۰-۷۰ سال بستری در بیمارستان جهت انجام جراحی اورولوژی در کشور کره جنوبی، صرف نظر از تظاهرات بیماری ریوی وارد مطالعه شدند. بیماران قبل از جراحی تحت PFT و اندازه گیری حجم testis با اورکیدومتری قرار گرفتند. سپس بیماران به دو گروه testis با حجم $ml < 35$ و حجم $ml > 35$ تقسیم شدند که نتایج نشان داد بیماران با حجم بیشتر از $ml < 35$ نتایج بهتری از نظر تست های عملکردی ریه داشتند. ($FEV1: 2.92$ vs 2.65 p-0.002 و $FVC: 3.87$ vs 3.66 p-0.037) همچنین نسبت بیماران با $FEV1/FVC < 70\%$ در گروه با testis بزرگتر کمتر بود که نتایج نشان داد که سایر و حجم بزرگتر testis و آندروژن ها با عملکرد بهتر ریوی همراه است. (۱۳۹)

✓ در مطالعه ای که توسط Baillargeon Jacques و همکاران در مورد درمان جایگزینی تستوسترون (Testosterone replacement therapy) و میزان بستری در بیماران مرد مبتلا به COPD در سال ۲۰۱۸ انجام شد دو گروه از بیماران مورد مطالعه قرار گرفتند گروه اول شامل ۴۵۰ مرد ۴۰-۶۳ سال مبتلا به COPD که بین سالهای ۲۰۰۵-۲۰۱۴ تحت درمان با TRT قرار گرفتند و گروه دوم ۲۵۳ مرد بالای ۶۶ سال مبتلا به COPD که بین سالهای ۲۰۰۸-۲۰۱۳ تحت TRT بودند. میزان بستری در بیماران قبل و بعد از درمان TRT در مقایسه با گروه کنترل بررسی شد که نتایج نشان داد که میزان بستری در گروه TRT به ویژه در گروه middle age کاهش بیشتری داشت (۲,۴ در مقایسه با ۱,۸ p-0.03). گروه مسن تر نیز در مقایسه با گروه کنترل کاهش بیشتری را نشان داد. (۰,۸ در مقایسه با ۸,۳ p-0.04). (۱۴۰)

✓ در مطالعه ای که توسط Richard Casaburi و همکاران (۲) در مورد اثر تستوسترون و ورزش های مقاومتی در بیماران COPD در سال ۲۰۰۴ انجام شد اثر تستوسترون انانتیت ۱۰۰ میلی گرمی

با تزریق هفتگی با یا بدون ورزش های مقاومتی (۴۵ دقیقه سه بار در هفته) بر روی شکل بدن و عملکرد عضلانی در ۴۷ مرد مبتلا به COPD با FEV1=40% و تستوسترون پایین (۳۲۰ ng/dl) بررسی شد. افراد مورد مطالعه در ۴ گروه تستوسترون با فعالیت ورزشی، تستوسترون بدون فعالیت ورزشی، پلاسیبو با فعالیت ورزشی و پلاسیبو بدون فعالیت ورزشی قرار گرفتند. تزریق تستوسترون باعث افزایش میزان آن به میانه رنج نرمال در افراد جوان شد و افزایش توده بدنی به صورت افزایش ۲,۳ کیلوگرمی با تستوسترون تنها و افزایش ۳,۳ کیلوگرمی در ترکیب تستوسترون با فعالیت بدنی مشاهده شد. ($p < 0.001$)

✓ در مرور سیستماتیک Atlantis و همکاران (۹۴) در سال ۲۰۱۳ با عنوان سطح تستوسترون داخلی و اثر مکمل تستوسترون بر COPD، ۹ مطالعه انجام شده با حجم نمونه ۲۹۱۸ نفر، بررسی شد که سطح تستوسترون در بیماران مبتلا به COPD از گروه کنترل کمتر بود. با میانگین اختلاف -3.21 nmol/l و حدود اطمینان ($95\% \text{ CI } -5.18 \text{ to } -1.23$). در این مطالعه مرور سیستماتیک، ۶ مطالعه کار آزمایی بالینی با حجم نمونه ۲۸۷ نفر نیز قدرت عضلانی و پیامد های قلبی عروقی را بررسی کرده بودند و ۳ مطالعه کار آزمایی بالینی نیز کیفیت زندگی را مورد بررسی قرار داده بود و در نهایت نتایج نشان داده که تجویز مکمل تستوسترون منجر به بهبود قدرت عضلانی با میانگین اختلاف 0.31 و حدود اطمینان ($95\% \text{ CI } 0.05 \text{ to } 0.56$) می گردد. همچنین peak workload به میزان 0.27 با حدود اطمینان ($95\% \text{ CI } 0.01 \text{ to } 0.52$) بهتر شد. اما VO2 و شاخص کیفیت زندگی HRQOL تفاوت معنی دار پیدا نکرد.

✓ در مطالعه کار آزمایی بالینی Sharma و همکاران (۹۵) در سال ۲۰۰۸ با عنوان تاثیر هورمون های آنابولیک بر بیماران مبتلا به COPD تعداد ۱۶ بیمار با COPD شدید به صورت تصادفی به دو گروه دریافت کننده ناندرولون (۲ بار در هفته تزریق عضلانی) و گروه پلاسیبو تقسیم شدند وزن در گروه کنترل در ابتدای مطالعه 55.32 ± 11.33 کیلو گرم بود و در هفته ۱۶ به

54.15 ± 10.80 کیلو گرم رسید. در گروه ناندربولون نیز وزن از 68.80 ± 6.58 به 67.92 ± 6.73 کیلو گرم رسید. توده بدون چربی بدن تغییر معنی داری نداشت. فاصله پیموده شده در ۶ دقیقه نیز در هفته اول، هشتم و شانزدهم در گروه پلاسبو و ناندربولون تغییر معنی دار نداشت. همچنین تغییر معنی داری در FEV1, FVC و فشار حد اکثر دمی، فشار حد اکثر بازدمی و حد اکثر VO2 بین دو گروه ایجاد نشد.

✓ در مطالعه ای که توسط schools و همکاران (۱) بر روی اثرات فیزیولوژیک مداخلات تغذیه ای و استروئیدهای آنابولیک در بیماران COPD در سال ۱۹۹۵ انجام شد ۲۷۰ بیمار COPD در دو گروه ناندربولون به همراه مداخلات تغذیه ای و گروه مداخلات تغذیه ای به تنهایی قرار گرفتند. برای ۸ هفته ناندربولون عضلانی (۲۵ میلی گرم در زنان و ۵۰ میلی گرم در مردان) در روزهای ۱ و ۱۵ و ۲۹ و ۴۳ تزریق شد. مداخلات تغذیه ای شامل ترکیبات با کالری بالا بود (۴۲۰ کیلو کالری در ۲۰۰ میلی لیتر) هر دو رژیم باعث افزایش قابل توجه وزن بدن (۲,۶ کیلو گرم) شد اما تغییرات در شکل بدن متفاوت بود. در انتهای ۴ هفته وزن گیری گروه تغذیه ای به صورت افزایش توده چربی بدن بود در حال که تغییرات مربوط به توده عضلانی در گروه ناندربولون و مداخلات تغذیه ای مطلوب تر بود (p<0.03) افزایش در MIP در هر دو گروه در هفته چهارم بهبود داشت اما بعد از ۸ هفته تغییرات تنها در گروه ناندربولون-تغذیه مشاهده شد. (p<0.03)

✓ در مطالعه ای که توسط Vliet و همکاران (۳) بر روی هیپو گنادیسم و ضعف کوادری سپس و عدم تحمل فعالیت در بیماران COPD در سال ۲۰۰۵ منتشر شد ارتباط بین هیپوگنادیسم و قدرت عضله کوادری سپس و تست ۶-min و مارکرهای التهابی در این بیماران بررسی شد. به این صورت که سطح سرمی FSH, LH, testosterone و SHBG اندازه گیری و سطح تستوسترون آزاد در ۷۸ بیمار با FEV1=44 محاسبه شد. FSH و LH در بیماران COPD بالاتر بود در حالی که میزان تستوسترون پایین بود (p<0.05). سطح پایین آندروژن به طور مشخصی با ضعف عضله

- کوادری سپس و CRP ارتباط داشت در حالی که با توان فعالیت فیزیکی ارتباطی نداشت.
- ✓ در مطالعه ای که توسط svartberg و همکاران (۹۶) با عنوان تاثیر درمان با تستوسترون بر روی بهبود شکل بدن و فعالیت جنسی در بیماران COPD در سال ۲۰۰۴ منتشر شد اثر تستوسترون با دوز پایین بر روی شکل بدن، عملکرد ریوی، کیفیت زندگی، فعالیت جنسی و علائم سایکولوژیک در بیماران COPD بررسی شد. ۲۰۹ بیمار با COPD متوسط و شدید تحت درمان با تستوسترون عضلانی هر ۴ هفته برای ۲۶ هفته قرار گرفتند. افزایش توده چربی در گروه درمان مشاهده شد و همچنین فانکشن جنسی و کیفیت زندگی بهتر در گروه درمان بعد از ۱۲ هفته مشاهده شد ولی بهبودی در عملکرد ریوی مشاهده نشد.
- ✓ در مطالعه مقطعی زحل و همکاران که با هدف بررسی فراوانی هیپوگنادیسم و رابطه آن با شدت COPD در بیماران ایرانی مبتلا به COPD اجرا شد ۵۷ بیمار سرپایی مبتلا به شدت های مختلف COPD در دو گروه خفیف و شدید بررسی شدند. سطح تستوسترون تام و آزاد سرم، FEV₁، وضعیت مصرف سیگار و کورتیکواستروئید تعیین شد. یافته ها نشان داد که بر اساس معیار تستوسترون آزاد ۲۶,۷٪ در گروه خفیف و ۲۲/۲٪ در گروه شدید مبتلا به هیپوگنادیسم بودند. میانگین تستوسترون تام و آزاد سرم در دو گروه تفاوت معنی دار نداشت (به ترتیب $3/2 \pm 1/5$ و $3/3 \pm 1/1$ نانوگرم بر میلی لیتر و $3/9 \pm 1/6$ پیکوگرم بر میلی لیتر در گروه خفیف و $4/2 \pm 1/7$ نانوگرم بر میلی لیتر در گروه شدید). میانگین تستوسترون تام و آزاد در دو گروه پس از تعدیل با متغیرهای سن، نمایه توده بدنی، مصرف کورتیکواستروئید و سیگار همچنان تفاوت معنی دار نداشت. بنابر این می توان گفت که نسبت قابل توجهی از بیماران مبتلا به COPD مبتلا به هیپوگنادیسم هستند. در بیمارانی که از نظر بالینی پایدار هستند. سطح تستوسترون سرم رابطه ای با شدت COPD ندارد (۹۷).

✓ Podzolkov VI و همکارانش در یک مطالعه که در سال ۲۰۱۲ چاپ شده است پروفایل هورمونی در ۱۲ و ۱۶ بیمار مبتلا به COPD متوسط و نسبتا شدید و ۲۵ بیمار مبتلا به برونشیت مزمن و ۱۳ نفر مصرف کننده سیگار بدون علائم تنفسی را مقایسه کردند. نتیجه مطالعه به این ترتیب بود که در افراد مبتلا به COPD نسبتا شدید سطح تستوسترون آزاد کمتر از سایر افراد مورد مطالعه بود. (۹۸)

✓ A.Kamischke و همکارانش در یک مطالعه بالینی مقطعی که در سال ۱۹۹۸ چاپ شده است ۳۶ بیمار مبتلا به COPD را مورد مطالعه قرار دادند که از بین آنها ۱۶ نفر درمان گلوکوکورتیکوئیدی خوراکی دریافت می‌کردند نتایج مطالعات نشان داد که در بیماران تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید خوراکی در مقایسه با گروه کنترل، سطح سرمی تستوسترون پایین تر از میزان نرمال بود. (۹۹)

✓ A.Javad Mousavi و همکارانش در یک مطالعه مقطعی که در سال ۲۰۱۲ در مجله تنفس به چاپ رسیده است ۱۴۰ بیمار مبتلا به COPD را بر اساس کرایتیریا های GOLD به چهار گروه خفیف، متوسط، شدید و بسیار شدید از نظر شدت بیماری تقسیم و سطح تستوسترون آزاد پلاسما، پزولاکتین و LH اندازه گیری و با هم مقایسه کردند. نتایج مطالعات نشان داد شیوع هیپوگنادیسم ثانویه با شدت بیماری زمینه ای ارتباط مستقیم دارد. (۱۰۰)

مواد و روش اجرا

روش کار :

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی مداخله ای دو سوپیه کور می باشد که در سال ۱۳۹۶ بر روی بیماران مبتلا به COPD در بیمارستان امیر المومنین اراک انجام شد. پس از تصویب و دریافت کد اخلاق و تکمیل فرم رضایت آگاهانه تعداد ۸۰ مرد کمتر از ۸۰ سال مبتلا به COPD به صورت رندوم وارد مطالعه شده و در دو گروه ۴۰ تایی تستوسترون و پلاسبو قرار گرفتند. به طوری که پزشک و بیمار هیچ کدام از نتایج گروه بندی اطلاعی نداشتند. برای تصادفی سازی با استفاده از سایت randomization.com اعداد به صورت تصادفی انتخاب شدند (هر عدد به یک بیمار تعلق دارد) و براساس آن بیماران به دو گروه تقسیم بندی شدند. معیار تشخیص COPD بر اساس علائم بالینی و کاهش برگشت ناپذیر نسبت (FEV1/FVC) بود.

قبل شروع تحقیق بیماران تحت نظر یک متخصص اورولوژی از نظر BPH مورد پرسش، معاینه و توش رکتال قرار گرفته و بر اساس امتیازبندی (I-PSS) Internatoinal Prostate symptom انجمن اورولوژی آمریکا (<https://www.auanet.org/>) به سه گروه mild, moderate و severe تقسیم شدند بیماران moderate و severe از مطالعه خارج شده و گروه mild (امتیاز ۱-۷) بعد از انجام تست PSA و سونوگرافی جهت رد کانسر پروستات وارد مطالعه شدند (امتیاز بندی I_PSS ضمیمه پروپوزال می باشد). سپس دو گروه از نظر برخی از متغیرهای مخدوش کننده نظیر سن، وزن، قد و شاخص توده بدن و مصرف سیگار یا مواد مخدر و همچنین از نظر شدت بیماری براساس طبقه بندی GOLD؛ یکسان شدند و در مرحله بعد، تست تستوسترون توتال، SHBG, CAT score, O2saturation, 6min-walk, PFT, BMI بر روی تمامی بیماران انجام شد (و به فاصله هر دو هفته و برای 16 هفته (8 دوره) به گروه مورد بررسی آمپول تستوسترون انانتات ۱۰۰ میلی گرم و به گروه کنترل پلاسبو تزریق شد. (جهت همکاری بهتر بیماران ۲۰۰ میلی گرم تستوسترون ماهیانه تزریق خواهد شد). با توجه به هماهنگی با شرکت های دارو سازی برای پلاسبو از یک حلال دارویی که عموماً ماده پایه در تمامی داروها (NaCl) و بی ضرر می باشد در ویال های مشابه داروی تزریقی اصلی جهت پلاسبو استفاده شد. طی دوران تزریق بیمار به صورت

تلفنی مورد پیگیری قرار گرفته و مصرف منظم برونکودیلاتورها تزریق به موقع آمپول تستوسترون علائم exacerbation و انسدادی ادرار (frequency, dribbling, nocturia, hesitancy) پرسیده و در صورت ایجاد BPH (ورود بیمار به گروه moderate و severe امتیاز بندی I-PSS)، عدم تزریق دارو و ایجاد exacerbation بیمار از مطالعه خارج شد. موارد خارج شده از مطالعه در تحلیل نهایی وارد شدند. بعد از 16 هفته (2 هفته بعد از آخرین تزریق) تست تستوسترون توتال و SHBG، تست -PFT, 6min, O₂ walksaturation و BMI مجدد تکرار و CAT score مجدداً سنجیده شد.

جهت ارزیابی عملکرد فیزیکی در بیماران از تست ۶ دقیقه راه رفتن (6MWT) استفاده شد. بر اساس پروسه پیشنهاد شده توسط انجمن توراسیک آمریکا، بیمار یک مسافت ۲۵ متری که ابتدا و انتهای آن مشخص شده را در راهروی بیمارستان باید بمدت ۶ دقیقه رفت برگشت طی کند. بیمار می تواند در صورت خسته شدن بایستد یا بنشیند ولی بلافاصله پس از رفع خستگی باید دوباره به راه رفتن ادامه دهد. در صورت توقف بیمار زمان سنج متوقف نمی شود و در انتهای ۶ دقیقه طول مسیر پیموده شده توسط بیمار ثبت می گردد. قبل از انجام تست، فشارخون و تعداد ضربان قلب بیمار در حال استراحت کنترل می گردد و در صورتیکه ضربان قلب در حال استراحت بیش از ۱۲۰ در دقیقه و یا فشار خون سیستول بیش از ۱۸۰ میلی متر جیوه و یا فشار دیاستول بیش از ۱۰۰ میلی متر جیوه باشد تست باید با احتیاط انجام گیرد. در صورت انژین ناپایدار و یا انفارکتوس قلبی طی ۱ ماه گذشته تست نباید انجام گردد (۱۰۲)

اطلاعات جمع آوری و در محیط نرم افزار SPSS ورژن ۱۹، توسط مشاور آماری که نسبت به گروه بندی ها بی اطلاع بود مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

معیار های ورود به مطالعه:

ابتلا به COPD بر اساس سابقه پزشکی و معیار تشخیص COPD بر اساس علائم بالینی و کاهش برگشت ناپذیر نسبت (FEV₁/FVC)

بیمارانی که در یک ماه اخیر تشدید علائم تنفسی (exacerbation) نداشت باشند

بیماران با گروه mild (امتیاز ۱-۷) بر اساس امتیازبندی I-Internatoinal Prostate symptom

(PSS) انجمن اورولوژی آمریکا

معیار های خروج از مطالعه :

بیماری قلبی احتقانی شناخته شده

فشار خون شدید غیر کنترل

ترومبوز وریدی و آمبولی

سابقه اختلالات انعقادی

پلی سیتمی

سابقه مصرف اخیر داروهای آندروژنی یا ضد آندروژن

بیماران با سابقه ناباروری شیمی درمانی پرتودرمانی یا ارکیت عفونی

بیماران با کانسر پروستات

جامعه هدف :

کلیه بیماران مبتلا به COPD بدون سابقه بزرگی پروستات یا BPH درمان شده که در مرحله

متوسط و یا شدید بیماری می باشند .

جامعه آماری و تعداد نمونه (در صورت لزوم):

بیماران مبتلا به COPD مراجعه کننده به بیمارستان امیرالمومنین اراک جامعه آماری مورد مطالعه را تشکیل می دهند. حجم نمونه براساس فرمول زیر ۴۰ نفر برای هر گروه (دارو و کنترل) برآورد گردید. (۳)

$$n = \frac{2 \left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta} \right)^2 (S_1^2 + S_2^2)}{(d)^2}$$

$\alpha = 0.05$

$\beta = 0.2$

$S_1 = 0.46$

$S_2 = 0.32$

$D = 0.25$

$n_1 = n_2 = 40$

روش نمونه گیری: نمونه گیری بصورت تصادفی و با استفاده از جدول اعداد تصادفی در دو گروه مداخله و کنترل قرار گرفت
روش تجزیه و تحلیل داده ها

اطلاعات جمع آوری و با نرم افزار SPSS تحلیل خواهد شد. برای بررسی متغیرها در هر گروه از paired t-test و مقایسه بین گروه ها از mann whitney u test یا students t-test بر حسب توزیع توزیع نرمال یا غیر نرمال متغیرها مورد استفاده قرار گرفت

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه پس از اخذ اجازه از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام شد. کد اخلاق مطالعه می باشد. نام بیماران به صورت کد در پرسشنامه جمع آوری اطلاعات ذکر گردید. از تمامی بیماران شرکت کننده در این پژوهش رضایت نامه شفاهی و کتبی اخذ گردید. و متعهد شدیم که نتایج خام انتشار نیابد. همچنین در صورت بروز هر گونه عفونت مقاوم به درمان، یا بروز عوارض مرتبط با آنتی بیوتیک و یا مقاومت دارویی، بیمار از مطالعه خارج و کلیه اقدامات تشخیصی و درمانی مناسب انجام شد. تمامی اصول و قوانین دستورالعمل هلسینکی رعایت شد.

یافته ها

یافته ها:

این پژوهش یک مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور-تصادفیمی باشد که بر روی ۸۰ بیمار با هدف بررسی اثر تستوسترون بر روی عملکرد ریوی در بیماران مرد مبتلا به انسداد مزمن ریوی انجام گرفت. در طی تحقیق ۴ نفر از گروه کنترل و ۴ نفر از گروه مداخله به علت تشدید علائم تنفسی و عدم پیگیری درمان از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۷۲ بیمار وارد مطالعه شد.

در تجزیه و تحلیل اطلاعات، ابتدا نرمال بودن توزیع داده ها از آزمون $K-S^1$ مورد بررسی قرار می گیرد. برای مقایسه متغیرهای بین دو گروه از آزمون $Mann-Whitney Test$ و $Independent Samples Test$ (به ترتیب در صورت توزیع نرمال و غیر نرمال داده ها) و برای مقایسه متغیرهای داخل گروهی از آزمون $Wilcoxon Paired Samples Test$ (به ترتیب در صورت توزیع نرمال یا غیر نرمال داده ها) استفاده شد.

جدول شماره ۱-۴: آزمون توزیع نرمال متغیرهای کمی مورد مطالعه

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test						
	FEV.FVC4%	FVC4%	FEV.FVC0%	FVC0%	FEV4%	FEV0%
N	72	72	72	72	72	72
Asymp. Sig. (2-tailed)	.139	.129	.055	.066	.326	.118

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

با توجه به آزمون $K-S$ در میابیم که توزیع داده های فوق نرمال می باشد. ($P-V > 0.05$)

¹One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

جدول (۲-۴): بررسی مقایسه میانگین شاخص های آنتروپومتریک بین گروههای کنترل و مداخله (برحسب

میانگین \pm انحراف معیار)

*P-V	گروه مداخله N=36	گروه کنترل N=36	
۰/۰۶	۶۳/۲ \pm ۱۰/۱	۵۸/۹ \pm ۵/۶	سن (سال)
۰/۸	۶۹/۴ \pm ۱۳/۲	۷۱/۴ \pm ۱۳/۳	وزن (کیلو گرم)
۰/۸	۱۶۸/۱ \pm ۷/۶	۱۷۲/۳ \pm ۸/۱	قد (سانتی متر)
۰/۸	۲۴/۵ \pm ۴/۲	۲۴/۲ \pm ۴/۷	BMI (کیلوگرم/متر ^۲)

**Independent Samples Test

با توجه به آزمون تی مستقل ، اختلاف معنادار آماری بین شاخص های آنتروپومتریک در بین گروههای کنترل و مداخله وجود ندارد. همسان سازی انجام شده است. ($P-V > 0/05$)

جدول (۲-۴): بررسی مقایسه میانگین شاخص های مصرف سیگار و اپیوم در گروههای کنترل و

مداخله (برحسب تعداد/درصد)

P-V	گروه مداخله N=36	گروه کنترل N=36	
۰/۱۳	۲۷ (۵۳%)	۳۰ (۶۸%)	Smoker
	۲۴ (۴۷%)	۱۴ (۳۲%)	Opium

*chi-square- test

با توجه به آزمون کای- دو در میابیم که توزیع فراوانی مصرف سیگار و اپیوم در بین گروههای کنترل و مداخله یکسان است. ($p-v > 0/05$)

FVC (%)

- نتایج آزمون تی مستقل نشان میدهد میانگین FVC قبل از مداخله در دو گروه اختلاف معنادار آماری ندارد ($p-v=0/7$).
- میانگین FVC در گروه مداخله بعد از درمان نسبت به قبل از درمان افزایش داشته و از نظر آماری معنا دار میباشد. ($p-v=0/001$)
- میانگین FVC در گروه کنترل در ماه ۴ نسبت به ماه ۰ افزایش داشته و معنادار بوده است. ($p-v=0/001$)
- نتایج آزمون paired test نشان می دهد میانگین FVC در گروه مداخله و کنترل افزایشی و معنادار بوده است.
- میانگین FVC در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل تفاوت آماری معناداری را نشان نداد. ($p-v=0/5$)

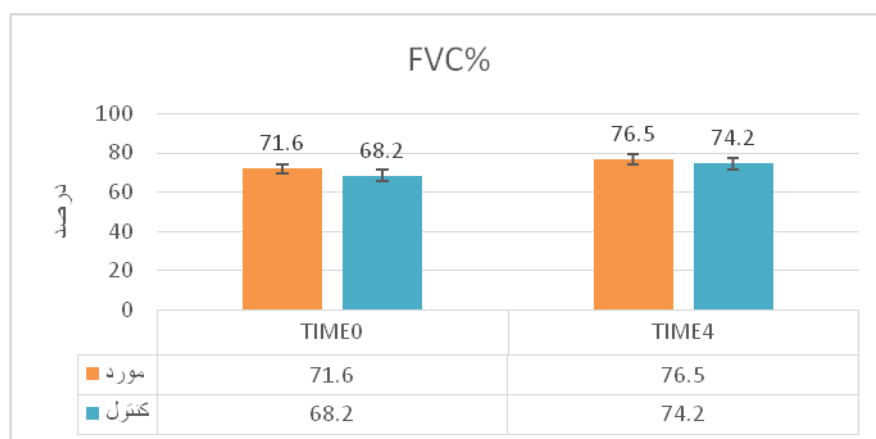
جدول (۳-۴): بررسی مقایسه میانگین FVC قبل و بعد از مداخله در گروههای کنترل و

مداخله (بر حسب درصد/لیتر \pm انحراف معیار)

P-V بین دو گروه	مداخله (دارو)			کنترل (پلاسبو)			FVC
	P-V	ماه 4	ماه ۰	P-V	ماه 4	ماه ۰	
۰/۵	۰/۰۰۱	۷۶/۵ \pm ۱۸/۲	۷۱/۶ \pm ۲۱/۶	۰/۰۰۱	۷۴/۱ \pm ۱۷/۶	۶۸/۲ \pm ۲۲/۷	%
۰/۵۶	۰/۰۰۱	۳/۰۴ \pm ۱/۰۷	۲/۲۸ \pm ۱/۲	۰/۰۰۱	۲/۹۸ \pm ۰/۷	۲/۷ \pm ۰/۹	Lit
۰/۵		۴/۹ (۶/۸%)			۵/۹ (۸/۵%)		اختلاف میانگین (ضریب تاثیر %)

*Paired Samples Test

**Independent Samples Test



FEV1 (%)

- نتایج آزمون تی مستقل نشان می دهد میانگین FEV1 قبل از مداخله در دو گروه اختلاف معنادار آماری ندارد ($p-v=0.13$).
- میانگین FEV1 در گروه مداخله بعد از درمان نسبت به قبل از درمان افزایش معنا داری را نشان میدهد. ($p-v=0/001$)
- میانگین FEV1 در گروه کنترل در ماه ۴ نسبت به ماه ۰ افزایش داشته و معنادار بوده است. ($p-v=0/001$)
- نتایج آزمون paired test نشان می دهد میانگین FEV1 در گروه مداخله و کنترل افزایشی و معنادار بوده است.
- میانگین FEV1 در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل افزایش داشته و تفاوت آماری معناداری را نشان میدهد. ($p-v=0/001$)

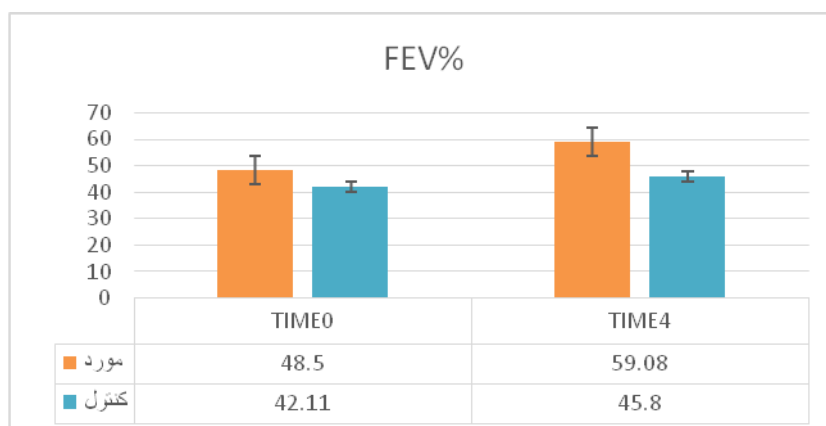
جدول (۴-۴): بررسی مقایسه میانگین FEV1 قبل و بعد از مداخله در گروههای کنترل و

مداخلهبر حسب (درصد/لیتر ± انحراف معیار)

P-V بین دو گروه	مداخله (دارو)			کنترل (پلاسبو)			FEV
	P-V	ماه 4	ماه ۰	P-V	ماه 4	ماه ۰	
۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۵۹/۰۸±۱۲/۷	۴۸/۵±۱۲/۴	۰/۰۰۱	۴۵/۸±۱۳/۷	۴۲/۱۱±۱۴/۷	%
۰,۰۰۱	۰/۰۰۱	۱/۸۷±۰/۵۷	۱/۵۸±۰/۶	۰/۰۰۱	۱/۴۸±۰/۵۳	۱/۳۵±۰/۵	Lit
۰,۰۰۱		۱۰/۵۸ (۲۱/۸%)			۳/۶۹ (۸/۷%)		اختلاف میانگین (ضریب تاثیر %)

*Paired Samples Test

**Independent Samples Test



FEV1/FVC(%)

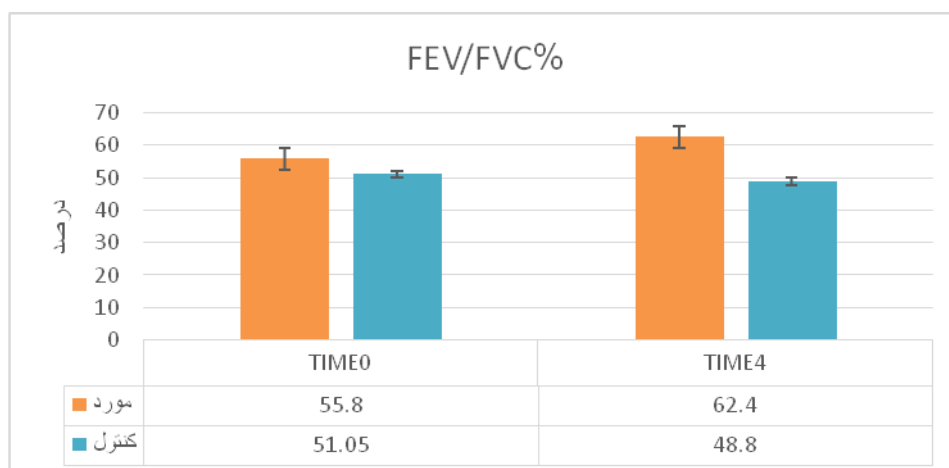
- نتایج آزمون تی مستقل نشان می دهد میانگین FEV1/FVC قبل از مداخله در دو گروه اختلاف معنادار آماری ندارد
- میانگین FEV1/FVC در گروه مداخله بعد از درمان نسبت به قبل از درمان افزایش معنا داری را نشان میدهد. (p-v=0/0001)
- میانگین FEV1/FVC در گروه کنترل در ماه ۴ نسبت به ماه ۰ افزایش داشته ولی معنادار نبوده است.
- نتایج آزمون paired test نشان می دهد میانگین FEV1/FVC در گروه مداخله و کنترل افزایشی و معنادار بوده است.
- میانگین FEV1/FVC در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل افزایش داشته و تفاوت آماری معناداری را نشان میدهد. (p-v=0/001)

جدول (۳-۴): بررسی مقایسه میانگین FEV1/FVC قبل و بعد از مداخله در گروههای کنترل و مداخله (بر حسب درصد \pm انحراف معیار)

P-V بین دو گروه	مداخله (دارو)			کنترل (پلاسبو)			FVC/FEV(%)
	P-V	ماه ۰	ماه ۰	P-V	ماه ۴	ماه ۰	
0/001	0/0001	۶۲/۴±۶/۲	۵۵/۸±۶/۸	0/05	۴۸/۸±۸/۱	۵۱/۰۱±۱۲/۶	%
0/001		۶/۶ (۱۱/۸%)		-۲/۲۱ (۴/۳%)			اختلاف میانگین (ضریب تاثیر %)

*Paired Samples Test

**Independent Samples Test



CAT score

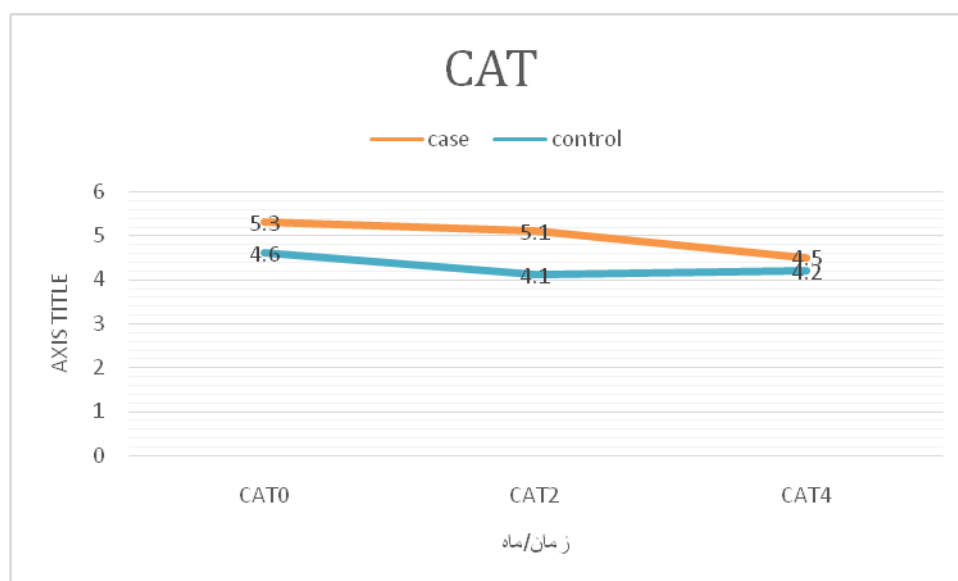
- نتایج آزمون Repeat test نشان می دهد میانگین CAT قبل از مداخله در دو گروه اختلاف معنادار آماری ندارد.
- میانگین CAT در گروه مداخله بعد از درمان نسبت به قبل از درمان کاهش معناداری را نشان میدهد. ($p-v=0/0001$)
- میانگین CAT در گروه کنترل در ماه ۴ نسبت به ماه ۰ کاهش داشته ولی معنادار نبوده است. ($p-v=0/2$)
- میانگین CAT در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل کاهش داشته و تفاوت آماری معناداری را نشان میدهد. ($p-v=0/056$)

جدول (۴-۵): بررسی مقایسه میانگین CAT در زمانهای مختلف در گروههای کنترل و مداخله

P-V	مداخله (دارو)				کنترل (پلاسبو)				CAT
	P-V	ماه 4	ماه 2	ماه 0	P-V	ماه 4	ماه 2	ماه 0	
0/056	0/0001	4/5±1/7	5/1±1/9	5/3±1/5	0/21	4/2±1/4	4/1±1/2	4/6±1/3	میانگین

*Tests of Within-Subjects Effects

**Tests of Between-Subjects Effects



6 minute

- دو نفر از گروه کنترل به علت استوارتریت قادر به انجام صحیح آزمون نبودند که از مطالعه خارج شدند.
- نتایج آزمون تی مستقل نشان می دهد میانگین 6 minute قبل از مداخله در دو گروه اختلاف معنادار اماری ندارد.
- میانگین 6 minute در گروه مداخله بعد از درمان نسبت به قبل از درمان افزایش معناداری را نشان میدهد.
- میانگین 6 minute در گروه کنترل در ماه ۴ نسبت به ماه ۰ افزایش داشته ولی معنادار نبوده است.
- میانگین 6 minute در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل تفاوت اماری معناداری را نشان نمیدهد. ($p-v=0/64$)

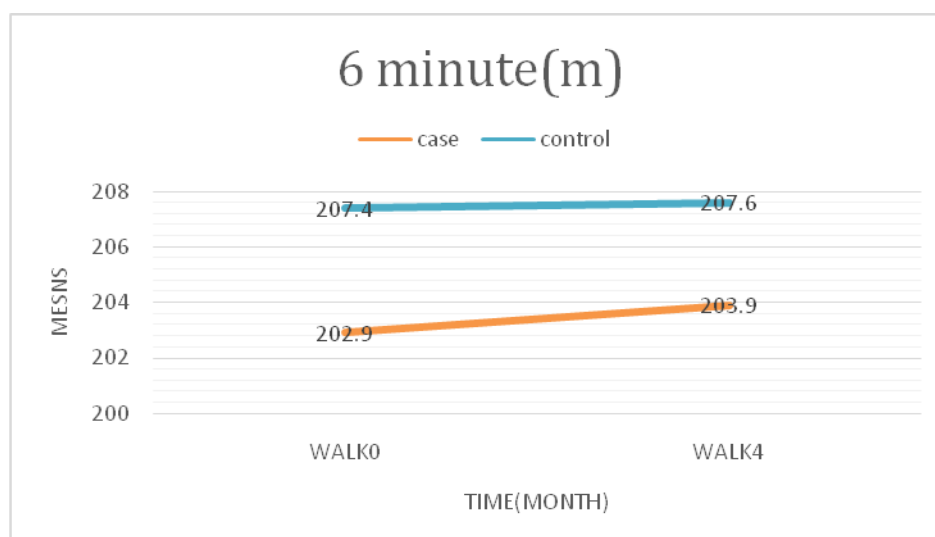
جدول (۶-۴): بررسی مقایسه میانگین 6 minute قبل و بعد از مداخله در گروههای کنترل و

مداخله (بر حسب متر)

مداخله (دارو)				کنترل (پلاسیبو)			6 minute متر
P-V بین دو گروه	P-V	ماه ۴	ماه ۰	P-V	ماه ۴	ماه ۰	
۰/64	۰/048	203/9±16/3	202/9±۱۴/۹	۰/78	207/6±17/1	207/4±14/7	

*Paired Samples Test

**Independent Samples Test



Saturation

- نتایج آزمون تی مستقل نشان می دهد میانگین Saturation قبل از مداخله در دو گروه اختلاف معنادار آماری ندارد ($p-v=0/079$)
- میانگین Saturation در گروه مداخله بعد از درمان نسبت به قبل از درمان افزایش معنا داری را نشان میدهد.
- میانگین Saturation در گروه کنترل در ماه ۴ نسبت به ماه ۰ افزایش داشته ولی معنادار نبوده است. ($p-v=0/06$)
- میانگین Saturation در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل افزایش داشته و تفاوت آماری معناداری را نشان میدهد. ($p-v=0/003$)

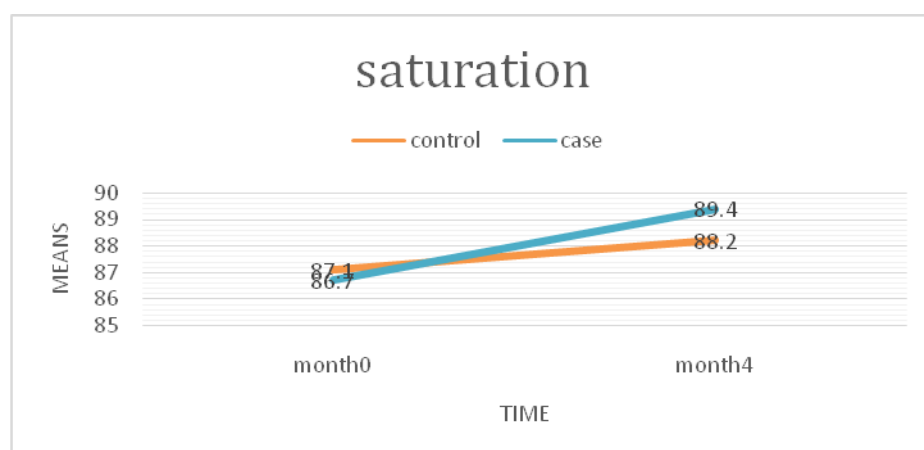
جدول (۴-۷): بررسی مقایسه میانگین Saturation قبل و بعد از مداخله در گروههای کنترل و

مداخله (بر حسب درصد)

مداخله (دارو)				کنترل (پلاسبو)			Saturation
P-V بین دو گروه	P-V	ماه ۴	ماه ۰	P-V	ماه ۴	ماه ۰	
۰/۰۰۳	۰/۰۰۱	۸۹/۴±۳/۶	۸۶/۷±۴/۱	۰/۰۶۲	۸۸/۲±۲/۵	۸۷/۱±۳/۱	درصد

*Paired Samples Test

**Independent Samples Test



BMI

جدول (8-4): بررسی مقایسه میانگین شاخص توده بدنی قبل و بعد از مداخله در گروههای کنترل و مداخله (بر حسب کیلوگرم بر متر مربع)

مداخله (دارو)				کنترل (پلاسبو)			BMI
P-V	P-V	ماه ۴	ماه ۰	P-V	ماه ۴	ماه ۰	
بین دو گروه							
./8	./8	24.5±4.1	24.4±4.1	./8	24.2±4.6	24.3±4.7	Kg/m2

*Paired Samples Test

**Independent Samples Test

نتایج آزمون تی مستقل نشان میدهد میانگین BMI قبل از مداخله در دو گروه اختلاف معنادار آماری ندارد و بعد از

مداخله در دو گروه کنترل و مداخله با یکدیگر اختلاف معنادار آماری ندارد. همچنین نتایج آزمون **paired**

test نشان می دهد تغییرات میانگین BMI در هر گروه (مداخله و کنترل) اختلاف معنادار آماری ندارد.

Testosterone

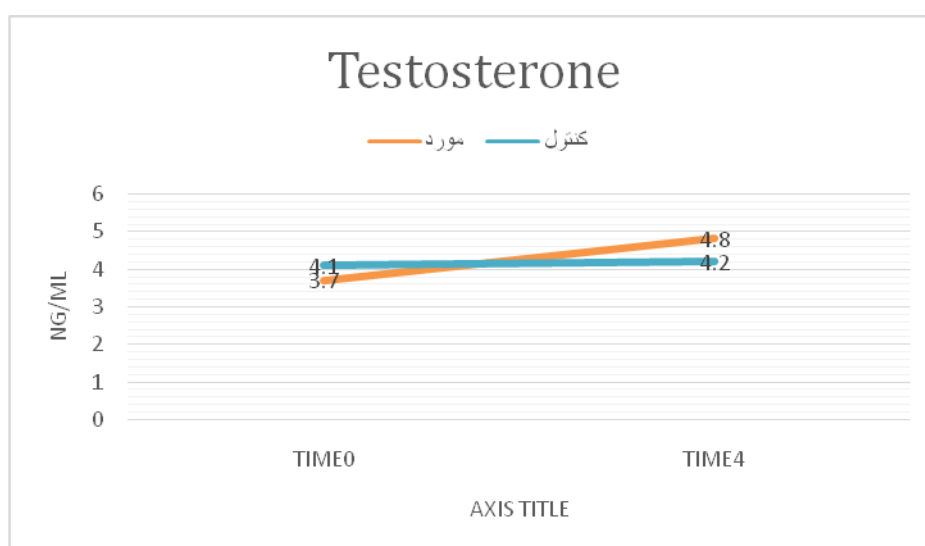
نتایج آزمون تی مستقل نشان می دهد میانگین Testosterone قبل از مداخله در دو گروه اختلاف معنادار آماری ندارد اما بعد از مداخله میانگین Testosterone در گروه کنترل و مداخله با یکدیگر اختلاف معنادار آماری دارد. همچنین نتایج آزمون paired test نشان می دهد تغییرات میانگین Testosterone در گروه مداخله افزایشی و معنا دار است.

جدول (9-4): بررسی مقایسه میانگین Testosterone قبل و بعد از مداخله در گروههای کنترل و مداخله (بر حسب ng/ml)

مداخله				کنترل			testosterone
P-V بین دو گروه	P-V	ماه ۴	ماه ۰	P-V	ماه ۴	ماه ۰	
۰/۰۰۱	۰/۰۲۵	۴/۸±۱/۹	۳/۷±۲/۲	۰/۸	۴/۲±۲/۳	۴/۱±۲/۵	ng/ml

*Paired Samples Test

**Independent Samples Test



جدول (10-ع): بررسی مقایسه میانگین شاخص های اسپرومتری در گروه مداخله براساس FAI >15

p-v	اختلاف میانگین (اثر بخشی %)	Mean and Std. Deviation	تعداد	Spirometry	
				Month 0	Month 4
0.001	-11.9(26%)	44.4±۷,۸	۱۱	Month 0	FEV
		56.3±۱۰,۸	۱۱	Month 4	
0.026	-3.0(4%)	69.0±۲۲,۳	۱۱	Month 0	FVC
		72.0±۱۹,۷	۱۱	Month 4	
0.001	-9.6(18%)	53.7±۵,۱	۱۱	Month 0	FEV/F VC
		63.3±۶,۶	۱۱	Month 4	

جدول (11-ع): بررسی مقایسه میانگین شاخص های اسپرومتری در گروه مداخله براساس FAI >30

p-v	اختلاف میانگین (اثر بخشی %)	Mean and Std. Deviation	تعداد	Spirometry	
				Month 0	Month 4
0.017	-9.7(18%)	53.0±۱۱,۶	۱۰	Month 0	FEV
		62.7±۹,۷	۱۰	Month 4	
0.017	-4.5(5.5%)	78.3±۲۱,۶	۱۰	Month 0	FVC
		82.8±۱۸,۷	۱۰	Month 4	
0.165	-3.7(6.5%)	58.4±۷,۳	۱۰	Month 0	FEV/FV C
		62.1±۵,۲	۱۰	Month 4	

جدول (12-ع): بررسی مقایسه میانگین شاخص های اسپرومتری در گروه مداخله براساس FAI <30

p-v	اختلاف میانگین (اثر بخشی %)	Mean	تعداد	Spirometry	
				Month 0	Month 4
0.001	-11.4(24%)	47.2±۹,۷	۱۵	Month 0	FEV
		58.6±۹,۱	۱۵	Month 4	
0.008	-6.4(9.2%)	69.2±۲۱,۳	۱۵	Month 0	FVC
		75.6±۱۶,۸	۱۵	Month 4	
0.01	-6.2(11%)	55.6±۷,۳	۱۵	Month 0	FEV/FV C
		61.9±۶,۸	۱۵	Month 4	

با توجه به آزمون تی زوجی در میابیم که در گروه FAI <15 بین میانگین شاخص های FEV, FVC ,

اختلاف معنادار آماری قبل و بعد از مداخله وجود دارد. (p-v < ۰/۰۵)

با توجه به ازمون تی زوجی در میابیم که در گروه $15 < FAI < 30$ بین میانگین شاخص های FEV, FVC, اختلاف معنادار آماری از قبل و بعد از مداخله وجود دارد. ($p < 0.05$) بغیر از میانگین FEV/FVC که از نظر اماریمعنادار نبود ($p > 0.05$)

با توجه به ازمون تی زوجی در میابیم که در گروه $FAI > 30$ بین میانگین شاخص های FEV, FVC, اختلاف معنادار آماری قبل و بعد از مداخله وجود دارد. ($p < 0.05$)

در مقایسه میزان اثر بخشی بر روی متغیر FEV1 در میابیم که میزان اثر بخشی در گروه $FAI < 15$, 26٪ و در گروه $FAI > 30$ 24٪ و در مقایسه با سایر گروه ها بیشتر است.

در مقایسه میزان اثر بخشی بر روی متغیر FEV1/FVC در میابیم که میزان اثر بخشی در گروه $FAI < 15$ 18٪ و در مقایسه با سایر گروه ها بیشتر است.

در مقایسه میزان اثر بخشی بر روی متغیر FVC در میابیم که میزان اثر بخشی در گروه $FAI > 30$ 11٪ و در مقایسه با سایر گروه ها بیشتر است.

جدول (13-4): بررسی مقایسه میانگین شاخص های PSA, SHBG, FAI در گروههای کنترل و مداخله در شروع مطالعه (بر حسب میانگین \pm انحراف معیار)

P-V	Std. Deviation	Mean	N	GROUP	متغیر
0.58	0.9	1.80 ± 0.9	36	case	PSA(ng/ml)
	1.5	1.6 ± 1.5	36	control	
0.69	23.3	58.9 ± 23.3	36	case	SHBG(nmol/l)
	22.7	61.1 ± 22.7	36	control	
0.8	13.5	22.9 ± 13.5	36	case	FAI(nmol/l)
	13.3	22.2 ± 13.3	36	control	

با توجه به ازمون تی مستقل در میابیم که بین میانگین متغیر های PSA, SHBG, FAI در بین گروههای مداخله و کنترل اختلاف معنادار آماری وجود ندارد. ($p > 0.05$)

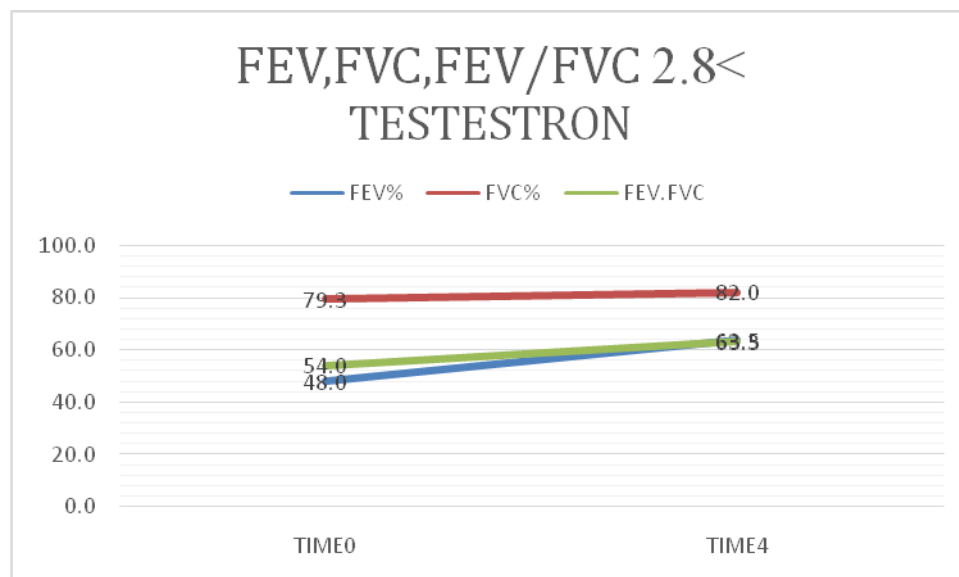
جدول (14-4): بررسی مقایسه میانگین شاخص های اسپیرومتری 6, CAT, saturation

minute, در گروه مداخله برای تستوسترون کمتر از 2,8ng/ml

P-V	N	diff	Mean and Std. Deviation	Spirometry	
0.001	12	۱۵,۵	48.0±9.15	Month 0	FEV
			63.5±11.5	Month 4	
0.۰۵۳	12	۲,۷	79.3±25.7	Month 0	FVC
			82.0±22.4	Month 4	
0.001	12	۹,۳	54.0±3.1	Month 0	FEV/FV C
			63.3±7.0	Month 4	
0.001	12	2	86±2.5	Month 0	SATU
			88±2.3	Month 4	
0.16	12	1.7	193±5.8	Month 0	6MIN
			194.7±6.4	Month 4	
0.001	12	1	6.2±1.7	Month 0	CAT
			5.2±2.3	Month 4	

با توجه به ازمون تی زوجی در میابیم که در گروه testosterone < 2.8 میانگین شاخص های FEV, FEV/FVC, در ماه ۴ در مقایسه با ماه ۰ افزایشی است و اختلاف معنادار آماری را نشان میدهد. (p-v < ۰/۰۵) اما میانگین FVC بعد از مداخله اختلاف معنادار آماری را نشان نمیدهد.

با توجه به ازمون تی زوجی در میابیم که در گروه testosterone < 2.8 میانگین متغیر های Saturation و CAT score بعد از مداخله اختلاف آماری معناداری را نشان میدهد اما در مورد شاخص 6 minute اختلاف آماری معناداری مشاهده نشد.

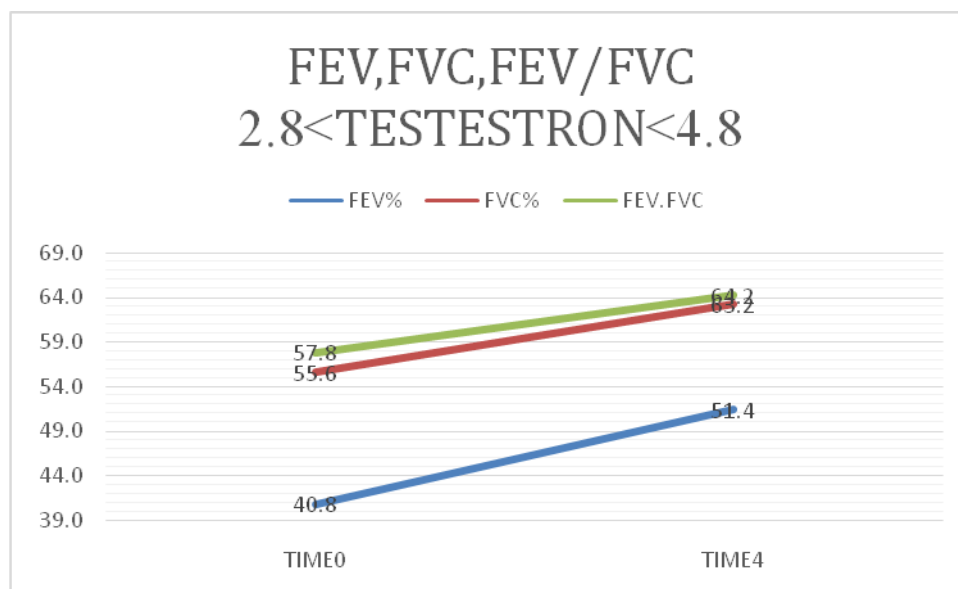


جدول (15-4): بررسی مقایسه میانگین شاخص های اسپرومتری در گروه مداخله برای تستوسترون
بین ۲,۸-۴,۸ng/ml

P-V	N	diff	Mean and Std. Deviation	Spirometry	
				Month 0	Month 4
0.001	15	10.6	40.8±3.7	Month 0	FEV
			51.4±5.3	Month 4	
0.001	15	7.6	55.6±5.7	Month 0	FVC
			63.2±6.5	Month 4	
0.001	15	7.4	56.8±3.9	Month 0	FEV/FVC
			64.2±5.9	Month 4	
0.1	15	۰.6	88.6±3.1	Month 0	SATU
			89.2±3.9	Month 4	
0.3	15	1.4	200.9±29.4	Month 0	6MIN
			202.3±30.1	Month 4	
0.001	15	0.8	5.2±1.2	Month 0	CAT
			4.4±1.4	Month 4	

با توجه به ازمون تی زوجی در میابیم که در گروه $2.8 < \text{testosterone} < 4.8$ میانگین شاخص های $\text{FEV}, \text{FVC}, \text{FEV}/\text{FVC}$ در ماه ۴ در مقایسه با ماه ۰ افزایشی است و اختلاف معنادار آماری را نشان میدهد. ($p < 0.05$)

با توجه به ازمون تی زوجی در میابیم که در گروه $2.8 < \text{testosterone} < 4.8$ میانگین CAT score بعد از مداخله اختلاف آماری معناداری را نشان میدهد اما در مورد شاخص 6 minute و saturation اختلاف آماری معناداری مشاهده نشد.



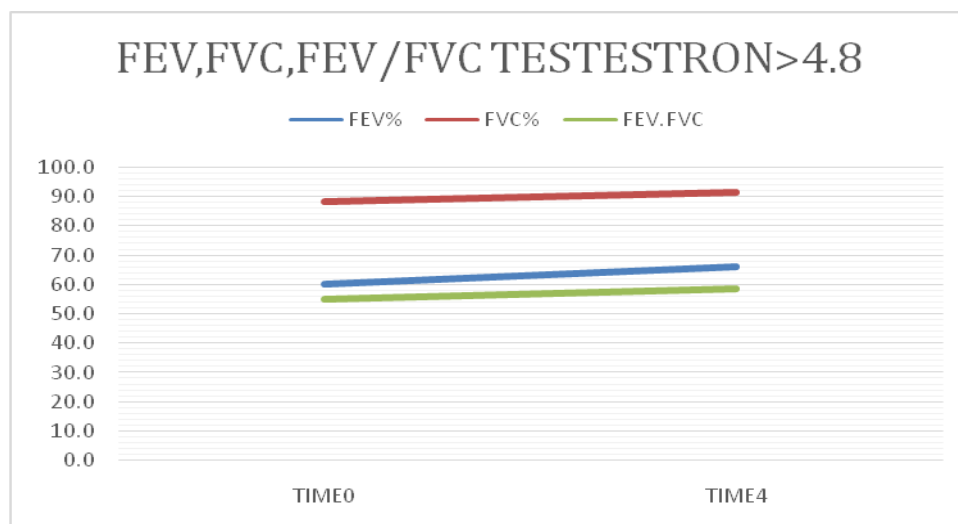
جدول (16-4): بررسی مقایسه میانگین شاخص های اسپیرومتری در گروه مداخله برای تستوسترون بیشتر از

عدد 4,8 ng/ml

P-V	N	diff	Mean and Std. Deviation	Spirometry	
				Month 0	Month 4
0.05	9	6	60.0±6.9	Month 0	FEV
			66.0±2.2	Month 4	
0.16	9	3	88.3±13.4	Month 0	FVC
			91.3±8.3	Month 4	
0.25	9	3.3	55.0±12.2	Month 0	FEV/FVC
			58.3±4.1	Month 4	
.052	9	2.6	88.6±6.5	Month 0	SATU
			91.3±3.5	Month 4	
0.87	9	0.33	198.7±36.6	Month 0	6MIN
			198.4±35.7	Month 4	
0.004	9	0.66	4.3±0.5	Month 0	CAT
			3.6±0.5	Month 4	

با توجه به آزمون تی زوجی در میابیم که در گروه $4.8 < \text{testosterone}$ میانگین شاخص های FEV, FVC, FEV/FVC در ماه 4 در مقایسه با ماه 0 اختلاف معنادار آماری را نشان نمیدهد. ($p < 0.05$)

با توجه به آزمون تی زوجی در می یابیم که در گروه $4.8 < \text{testosterone}$ میانگین CAT score بعد از مداخله اختلاف آماری معناداری را نشان میدهد اما در مورد شاخص 6 minute و saturation اختلاف آماری معناداری مشاهده نشد.



بحث نتیجه گیری و پیشنهادها

۳. بحث:

در این مطالعه کار آزمایشی بالینی تصادفی که با هدف تعیین تاثیر تستوسترون بر عملکرد ریوی بر 72 نفر از بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن (COPD) انجام شد، پس از تجویز ۲۰۰ میلی گرم تستوسترون ماهیانه به مدت ۱۶ هفته در ۳۲ بیمار و تزریق دارونما در ۳۲ نفر کنترل، تجزیه و تحلیل داده های آماری نشان داد که پس از گذشت ۴ ماه، در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل، افزایش FVC معنی دار نبود اما افزایش معنی داری در FEV1، نسبت FEV1/FVC، Saturation، و تستوسترون سرم ایجاد شد. و Cat Score نیز در گروه مداخله کاهش معنی داری پیدا کرد. اما در نتایج تست 6-minute walk test (6MWT) و شاخص توده بدن، تغییر معنی داری ایجاد نشد. به عبارت دیگر، تجویز تستوسترون منجر به بهبود پارامترهای اسپرومتریک و عملکرد ریوی بدون تاثیر بر وزن گردید.

در مقایسه سطوح متفاوت اندکس اندروژن آزاد (تستوسترون آزاد) نیز مشخص شد که در هر سه حالت (FAI کمتر ۱۵، بین ۱۵ تا ۳۰ و بالاتر از ۳۰)، FVC و FEV1 و نسبت FEV1/FVC روند افزایشی داشته است و با کاهش هر چه بیشتر اندکس اندروژن آزاد (FAI)، افزایش پارامترهای اسپرومتریک بیشتر و بارزتر گردید.

همچنین مشخص شد که در بیمارانی که میزان تستوسترون سرم کمتر از ۲,۸ نانوگرم در هر دسی لیتر (ng/dl) بوده است و یا تستوسترون بین ۲,۸ تا ۴,۸ نانوگرم در هر دسی لیتر (ng/dl) داشته اند، هر سه پارامتر FEV1، FVC و نسبت FEV1/FVC افزایش یافت اما در نتیجه تست 6MWT تغییر معنی داری ایجاد نشد. در بیمارانی که میزان تستوسترون سرم بالاتر از ۴,۸ نانوگرم در هر دسی لیتر (ng/dl) (سطح نرمال) داشتند، صرفاً Cat Score کاهش یافت ولی سایر پارامترها تغییر معنی دار نداشتند. به عبارت دیگر، می توان نتیجه گرفت که، تجویز تستوسترون در افراد مبتلا به هیپو گنادیسم منجر به بهبود عملکرد ریوی می گردد ولی در صورت نرمال بودن سطح تستوسترون تام چنین نتایجی را نباید انتظار داشت.

در کل ، نتایج این تحقیق نشان داد که تجویز تستوسترون منجر به بهبود پارامتر های اسپیرومتریک و عملکرد ریوی ، بدون تاثیر بر توده عضلانی و قدرت جسمی ، در بیماران هیپو گنادیسم می گردد.

در مطالعه richard casaburi و همکاران (۲) هم تجویز تستوسترون به همراه فعالیت ورزشی منجر به بهبود عملکرد ریوی و عملکرد عضلانی شد.

بر خلاف آن در مطالعه svartberg و همکاران (۹۶) تستوسترون با دوز پایین فانکشن جنسی و کیفیت زندگی را بهتر نمود اما عملکرد ریوی را تغییر نداد.

که چند علت متفاوت را می توان را برای آن بیان نموده اند ، اولاً ، ممکن است که افزایش بار تنفسی (inspiratory load) منجر به تعادل منفی در خاصیت کاتابولیک گردد (۱۰۳ و ۱۰۴)، ثانیاً اغلب بیماران COPD سوء تغذیه ندارند (۱۰۵) و ثالثاً، عضلات تنفسی حساسیت بالایی به کاهش تستوسترون ، مشابه عضلات اسکلتی، ندارند. (۱۰۶)

چندین عامل خطر می تواند تستوسترون را در بیماران مبتلا به COPD کاهش دهند. مهمترین این عوامل شامل سن بالا، بیماری مزمن، هیپوکسمی، هیپرکاپنی، سیگار کشیدن، تجویز گلوکوکورتيكوئیدها، التهاب سیستمیک و چاقی است.

سن بالا با چند مکانسیم، کاهش حساسیت و پاسخ بیضه ها به هورمون LH، افزایش فیدبک مهاری تستوسترون در محور هیپوفیز-هیپوتالاموس، کاهش پاسخ و حساسیت هیپوفیز به GNRH (gonadotropin releasing hormone) و کاهش ترشح GNRH از هیپوتالاموس، منجر به کاهش سطح سرمی تستوسترون می گردد. همچنین با افزایش سن، پروتئین متصل شونده به هورمون های جنسی افزایش می یابد و در نتیجه دسترسی بیولوژیک تستوسترون کاهش می یابد. (۱۰۷)

در بیماری های مزمنی نظیر دیابت و COPD، به صورت ذاتی سطح خونی تستوسترون کاهش می یابد. (۱۰۸) علت اصلی آنرا اختلال در ترشح و عملکرد GNRH می دانند اما در مورد اینکه

خود COPD به طور مستقیم منجر به کاهش سطح سرمی تستوسترون گردد ، هنوز اختلاف نظر وجود دارد. چرا که در COPD کنترل شده ، اختلاف معنی داری در شیوع هیپو گنادیسم دیده نشده است.(۱۰۹و ۱۱۰) این درحالی است که دوره های تشدید بیماری (exacerbations) و نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی منجر به افزایش هیپو گنادیسم می گردد.(۱۱۱و ۱۱۲)

هیپوکسمی و هیپرکاپنی در COPD نیز از عوامل مهم هیپو گنادیسم هستند . مشخص شده است که زمانی که Pa,O_2 به کمتر از ۵۵ mmHg برسد ، کاهش واضح تستوسترون ایجاد می گردد.(۱۱۳) به همین ترتیب ، همبستگی مثبت و معنی داری بین هیپر کاپنی و کاهش تستوسترون گزارش شده است.(۱۱۴)

در مردان سیگاری ، سطح تستوسترون و گلوبولین متصل به هورمون جنسی بیشتر از افراد غیر سیگاری است، با این حال، سطوح تستوسترون بیولوژیک و در دسترس مشابه هستند. این نتایج نشان می دهد که سیگار کشیدن باعث کاهش تستوسترون از طریق تغییر در غلظت گلوبولین متصل به هورمون جنسی می شود . اما هیچ تاثیر قابل توجهی بر کسر فعال بیولوژیکی تستوسترون ندارد.(۱۱۵)

در مورد اثر گلوکوکورتیکوئیدها بر غلظت تستوسترون اختلاف نظر وجود دارد(۱۱۳و ۱۱۶- ۱۱۷) مکانیسم هایی که ممکن است در مصرف گلوکوکورتیکوئیدها منجر به کاهش تستوسترون گردد شامل کاهش ترشح و عملکرد GnRH یا کاهش پیش ساز های تستوسترون و در نهایت بیوسنتز تستوسترون باشد (۱۱۶). علاوه بر این، ممکن است گلوکوکورتیکوئید ها در بافت های محیطی با برخی از رسپتور های تستوسترون در رقابت باشند. (۱۱۸)

التهاب سیستمیک و واسطه های التهابی نیز منجر به کاهش تستوسترون می گردند، در چند مطالعه گزارش شده است که TNF- α و سایر واسطه های التهابی نظیر سیتوکین ها و IL-1 و IL-6 با واسطه افزایش بیان اروماتاز، انزیمی که باعث تبدیل غیر قابل برگشت تستوسترون به استرادیول می گردد، منجر به کاهش تستوسترون میگردند. (۱۱۹و ۱۲۰)

وزن بدن نیز بر سطح تستوسترون خون موثر است ، چراکه لاغری و کاهش وزن منجر به افزایش لپتین می گردد و سطح لپتین به صورت معکوس با سطح تستوسترون خون مرتبط است.(۱۲۱و۱۲۲)

بیماری مزمن COPD، مخصوص سنین بالا است و اغلب این بیماران سابقه استعمال دخانیات دارند ، همچنین با گذشت زمان و پیشرفت بیماری ، لاغری و کاهش وزن ایجاد شده و در پروسه درمان آنها نیز از کورتیکوئید ها استفاده خواهد شد. بنابر این با مکانیسم های پیش گفته شده احتمال هیپو گنادیسم در این بیماران بالا خواهد بود. و این هیپو گنادیسم نیز به نوبه خود منجر به اختلال عملکرد جنسی(۱۱۶) افت کیفیت زندگی(۱۲۳-۱۲۵) ، افسردگی (۱۲۶-۱۲۸) بیماری های کاردیو واسکولار(۱۲۹و ۱۳۰)، کاهش دانسیته استخوانی (۱۳۱) و اختلال عضلانی خواهد شد.

شاخص 6-minute walk test (6MWT) نیز به عنوان یک مقیاس عملکرد جسمانی با تجویز تستوسترون بهبود نیافت . در مطالعه Snyder و همکاران(۱۳۲) نیز ، در بیماران سالم بالای ۶۵ سال ، استفاده از پیج تستوسترون به میزان ۶ میلی گرم در روز به مدت ۳ سال ، منجر به افزایش ۱ تا ۹ کیلو در توده بدون چربی بدن شد و توده چربی را هم ۳ کیلو گرم کاهش داد اما در قدرت اکستنشن و فلکشن زانو تغییر ی ایجاد نشد و صرفا احساس بهتری در عملکرد فیزیکی ایجاد کرد . در مطالعه Sharma و همکاران (۹۵) نیز تجویز هورمون های انابولیک به مدت ۱۶ هفته ، بر فاصله پیموده شده در ۶ دقیقه تاثیر نگذاشت. بر خلاف آن در مطالعه Tenover و همکاران (۱۳۳) که ان هم بر سالمندان سالم انجام شده بود. تجویز تستوسترون انانتات به میزان ۱۵۰ میلی گرم / دو بار در هفته به مدت ۳ سال ، منجر به افزایش توده بدون چربی ، کاهش توده چربی و در نهایت بهبود عملکرد و قدرت برخی از عضلات اسکلتی شد. در هر دو این مطالعات ، تجویز تستوسترون در بازه زمانی ۲ تا ۳ سال تجربه شده است ، همچنین تکنیک سنجش عملکرد عضلانی ، به درستی بیان نشده است و هر دو این مطالعات بر گروه

سالمندان سالم انجام شده است. نکته حائز اهمیت این است که، توده بدون چربی افزایش و بافت چربی بدن کاهش یافته است که در مطالعه ۱۶ هفته ای ما، هیچگونه تغییری در شاخص توده بدن ایجاد نشد. بنابر این احتمالاً دلیل بروز برخی از اختلافات، مدت و مقدار متفاوت مصرف تستوسترون می باشد.

در مطالعه schools و همکاران (۱) مداخلات تغذیه ای با کالری بالا و استروئیدهای آنابولیک منجر به افزایش توده عضلانی گردید. و به دنبال این افزایش توده عضلانی، بی شک بهبود در عملکرد و قدرت جسمانی نیز انتظار خواهیم داشت. بنابر این، می توان نتیجه گرفت که تجویز تستوسترون، خارج از برنامه های بازتوانی طولانی مدت و بدون توجه به برنامه غذایی و رژیم درمانی، بر عملکرد جسمی تاثیر ندارد.

مشخص شده است که پس از تمرینات ورزشی سطح فاکتور رشد در عضلات اسکلتی که باعث هایپرتروفی عضله می شود حدود ۴۱٪ ارتقا می یابد، همچنین میوستاتین (Myostatin) که از هایپر تروفی عضلات اسکلتی جلوگیری می کند حدود ۵۱ درصد کاهش می یابد. میوستاتین یک عضو خانواده TGE- β است که بطور منفی رشد عضله اسکلتی را تنظیم می کند. میوستاتین بعد از بیان در عضله اسکلتی به گردش خون ترشح می شود و در سطح عضلانی از طریق اتصال به گیرنده اکتیوین IIB (Activin IIB) به افزایش بیان p21 (مهار کننده چرخه سلولی)، کاهش فاکتورهای تنظیمی میوژنیک از جمله میوژنین (Myogenin)

و در نهایت کاهش تکثیر و تمایز سلول های اقماری (Satellite cells) در میوفیبرهای بالغ می

انجامد (۱۳۴) مشخص شده است که مهار میوستاتین باعث افزایش قدرت و توده عضلانی شده (۱۳۵) و بی تحرکی با افزایش بیان میوستاتین و آتروفی عضلانی همراه است (۱۳۶) همچنین مشخص شده است که تجویز تستوسترون منجر به افزایش قابل توجه میواستاتین در جوانان و در سالمندان می

گردد. (۱۳۷ و ۱۳۸) بنابر این هم راستا با نتایج این تحقیق انتظار می رود که در بیماران COPD، تجویز تستوسترون مکمل، قادر به مهار بیان میواستاتین و در نهایت بهبود قدرت عضلانی نباشد و ورزش های مقاومتی، اثر بهتری داشته باشند ولی بر روی شاخص های عملکردی ریه نتایج مثبتی خواهد گذاشت.

Reference:

1. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EF (1995) Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 1268–1274.
2. Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, Porszasz J, Somfay A, et al. (2004) Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 870–878.
3. Vliet M V, Spruit M A, Verleden G, Kasran A, et al (2005) Hypogonadism, Quadriceps Weakness, and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 172. pp 1105–1111.
4. Pan L, Wang M, Xie X, Du C, Guo Y (2014) Effects of Anabolic Steroids on Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *PLoS ONE* 9(1): e84855. doi:10.1371/journal.pone.0084855
- 5- Rubins JB, Raci E, Kunisaki KM. Managing Stable COPD in 2009: Incorporating Results from Recent Clinical Studies into a Goal-Directed Approach for Clinicians. *Postgrad Med.* 2009 Jan; 121(1): 104-12
- 6- Chang AT, Haines T, Jackson C, Yang I, Nitz J, Low Choy N and et al. Rationale and design of the PRSM study: pulmonary rehabilitation or self management for chronic obstructive pulmonary disease (COPD), what is the best approach? *Contemp Clin Trials.* 2008 Sep; 29(5): 796-800.
- 7- Kyung KA, Chin PA. The effect of a pulmonary rehabilitation programme on older patients with chronic pulmonary disease. *J Clin Nurs.* 2008 Jan; 17(1): 118-25.
- 8- Ram F, Wedzicha JA. Does ambulatory oxygen therapy improve breathlessness and quality of life in COPD patients without resting hypoxemia? *Respi med.* 2007; 3: 151-161.
- 9- Kuller LH, Ockene JK, Townsend M, Browner W, Meilahn E, Wentworth DN. The epidemiology of pulmonary function and COPD mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Sep; 140(3 Pt 2): S76-81.
10. Fathi M, Rezaie R. [Investigating and comparison of status deformities in male and female students of primary and secondary schools (Persian)]. *Roshd Journal of Education and Training.* 2011; 11(1):46-53.
11. Houben-Wilke S, Augustin IM, Wouters BB, Stevens RA, Janssen DJ, Spruit MA, Vanfleteren LE, Franssen FM, Wouters EF. The patient with a complex chronic respiratory disease: a specialist of his own life?. *Expert review of respiratory medicine.* 2017 Dec 2; 11(12):919-24.
12. Álvarez-Gutiérrez FJ, Miravittles M, Calle M, Gobartt E, López F, Martín A, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on activities of daily living: results of the multicenter EIME study. *Archivos de Bronconeumología* 2007; 43(2): 64-72.
13. van Gestel AJR, Clarenbach CF, Stöwhas AC, Rossi VA, Sievi NA, Camen G, et al. Predicting daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS ONE* 2012; 7(11): e48081.
- 14- Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Larry Jameson J, Fauci A. *Harrison's Principle of Internal Medicine*,: McGraw- Hill, 2005. 16th ed: 1547-51.
15. Steven D, Shapiro MD, Gordon L, Snider MD, Stephen I, Rennard M. *Chronic Bronchitis and Emphysema*. Murray, Nadel, Mason, *broaddus. Text book of respiratory medicine.* Philadelphia. Elsevier Saunders. 2005. Vol 2 4th ed: 1116-27.
16. Fischer F, Kraemer A. Meta-analysis of the association between second-hand smoke exposure and ischaemic heart diseases, COPD and stroke. *BMC Public Health.* 2015 Dec; 15(1):1202.

17. Assad NA, Balmes J, Mehta S, Cheema U, Sood A. Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. In *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2015 Jun (Vol. 36, No. 03, pp. 408-421). Thieme Medical Publishers.
18. Halvani A, Tavakoli M, Safari Kamalabadi M. Epidemiology of COPD in Inpatients. *JSSU*. 2009; 17 (2) :3-9
19. Moran-Mendoza O, Perez-Padilla JR, Salazar-Flores M, Vazquez-Alfaro F. Wood smoke associated lung disease: a clinical, functional, radiological and pathological description. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 1092-8.
20. Devereux G. *ABC of chronic obstructive pulmonary disease Definition, Epidemiology, and risk factors*. *BMJ* 2006; 332:1142-44.
21. Jaén A, Zock JP, Kogevinas M, Ferrer A, Marin A. *Occupation, smoking and chronic obstructive respiratory disorders :a cross sectional study in an industrial area of catalonia, Spain*. *Environ Health* 2006 Feb 14;5:2.
22. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, Aubry MC, Bamlet WR, Wampfler JA, Thibodeau SN, Katzmann JA, Allen MS, Midthun DE, Marks RS. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Archives of internal medicine*. 2008 May 26;168(10):1097-103.

23. Scannapieco FA, Ho AW. Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Periodontol* 2001; 72(1): 50-6.

24. Mojon P, Budtz-Jorgensen E, Micheal JP, Limeback H. Oral health and history of respiratory tract infection in frail institutionalised elders. *Gerodontology* 1997; 14(1): 9-16.
25. Sin DD, Man SF. Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Can Physiol Pharmacol*. 2007; 85: 141-47.
26. Margretardottir OB, Thorleifsson SJ, Gudmundsson G, et al. Hypertension, systemic inflammation and body weight in relation to lung function impairment an epidemiological study. *COPD*. 2009; 6: 250-55.

27. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *The Lancet*. 2004 Aug 14;364(9434):613-20.
28. Zakerimoghadam M, Shaban M, Kazemnejad A, Tavasoli Kh. [The effect of breathing exercises on fatigue level of COPD patients]. *Hayat, Journal of School of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Sciences*. 2006; 12(3): 17-25. (Persian)
29. Najafi Mehri S, Pashandi Sh, Mahmoodi H, Ebadi A, Ghanei M. [Assessment of fatigue and spirometry parameters in chemical war victims with respiratory disease]. *Iranian Journal of War and Public Health*. 2010; 2(8): 29-35. (Persian)
30. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000 May 1;117(5):398S-401S.
31. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, MacCALLUM PE, Meade TW, Jeffries DJ, Johnston SL, Wedzicha JA. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 Nov 1;164(9):1618-23.
32. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *European Respiratory Journal*. 2003 Jun 1;21(41 suppl):46s-53s.
33. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations· 1: Epidemiology. *Thorax*. 2006 Feb 1;61(2):164-8.

34. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *The Lancet*. 2007 Sep 1;370(9589):786-96.
- 35 Brandt CL. Study of older adults' use of self-regulation for COPD self-management informs an evidence-based patient teaching plan. *Rehabil Nurs*. 2013 Jan-Feb; 38(1): 11-23.
36. Menn P, Weber N, Holle R. Health-related quality of life in patients with severe COPD hospitalized for exacerbations - comparing EQ-5D, SF-12 and SGRQ. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 Apr 15; 8: 39.
37. L. Longo D, S. Fauci A, L. Kasper D. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th edition, The McGraw-Hill Companies, Inc.
38. Rosenstock L, R Cullen M, Brodtkin C A. *Textbook Of Clinical Occupational And Environmental Medicine*, 2nd edition, Toronto 2005.
39. Haruna A, Muro S, Nakano Y, Ohara T, Hoshino Y, Ogawa E, Hirai T, Niimi A, Nishimura K, Chin K, Mishima M. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest*. 2010 Sep 1;138(3):635-40.
40. Iyer AS, Wells JM, Vishin S, Bhatt SP, Wille KM, Dransfield MT. CT scan-measured pulmonary artery to aorta ratio and echocardiography for detecting pulmonary hypertension in severe COPD. *Chest*. 2014 Apr 1;145(4):824-32.
41. Mirmohammadi J, Karamifar K. *Spirometry. Practical guidance and interpretation in the clinic*. 2007; Andishe Publication
42. Pellegrino R, Viegi G, Enright P, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005 (In press).
43. Coates AL, Allen PD, MacNeish CF, Ho SL, Lands LC. Effect of size and disease on expected deposition of drugs administered using jet nebulization in children with cystic fibrosis. *Chest* 2001; 119: 1123–1130.
44. Coates AL, Ho SL. Drug administration by jet nebulization. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 412–423.
45. Newman SP, Clark AR, Talaei N, Clark SW. Pressurized aerosol deposition in the human lung with and without an “open” spacer device. *Thorax* 1989; 44: 706–710.
46. Tal A, Golan H, Grauer N, Aviram M, Albin D, Quastel MR. Deposition pattern of radiolabeled salbutamol inhaled from a meter-dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction. *J Pediatr* 1996; 128: 479–484.
47. Newhouse MT. Asthma therapy with aerosols: are nebulizers obsolete? A continuing controversy. *J Pediatr* 1999; 135: 5–8.
48. Coates AL, MacNeish CF, Lands LC, Meisner D, Men S, Vadas EB. A comparison of the availability of tobramycin for inhalation from vented versus unvented nebulizers. *Chest* 1998; 113: 951–956.
49. Devadason SG, Everard ML, Linto JM, LeSouëf PN. Comparison of drug delivery from conventional versus “Venturi” nebulizers. *Eur Respir J* 1997; 10: 2479–2483.
50. Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ. Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a cross-over study in healthy volunteers. *Chest* 2002; 122: 510–516.
51. Wildhaber JH, Devadason SG, Hayden MJ, Elber E, Summers QA, LeSouëf PN. Aerosol delivery to wheezy infants: a comparison between a nebulizer and two small volume spacers. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 212–216.
52. Guidelines for the measurement of respiratory function. Recommendations of the British Thoracic Society and the Association of Respiratory Technicians and Physiologists. *Respir Med* 1994; 88: 165–194.

- 53 Babb TG, Viggiano R, Hurley B, Staats B, Rodarte JR. Effect of mild-to-moderate airflow limitation on exercise capacity. *J Appl Physiol* 1991; 70: 223–230.
- 54 O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after cholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 542–549.
55. Pellegrino R, Rodarte JR, Brusasco V. Assessing the reversibility of airway obstruction. *Chest* 1998; 114: 1607–1612
56. Pellegrino R, Brusasco V. Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1997; 10: 543–549
57. Miller MR, Hankinson JA, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright PV, Van Der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R. Standardisation of spirometry. *European respiratory journal*. 2005 Aug 1;26(2):319-38.
58. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; (In press).
59. Brusasco V, Pellegrino R, Rodarte JR. Vital capacities during acute and chronic bronchoconstriction: dependence on flow and volume histories. *Eur Respir J* 1997; 10: 1316–1320.
60. Hansen LM, Pedersen OF, Lyager S, Naerra N. [Differences in vital capacity due to the methods employed]. *Ugerkr Laeger* 1983; 145: 2752–2756.
61. Miller MR, Atkins P, Pedersen OF. Inadequate peak expiratory flow meter characteristics detected by a computerised explosive decompression device. *Thorax* 2003; 58: 411–416.
62. Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, et al. *Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper*. *European Respiratory J* 2004; 23(6): 932-46.
63. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary*. *American j respiratory and critical care medicine* 2013; 187(4): 347-65.
64. Gold DR, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH, Dockery DW. *Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls*. *New England J Med* 1996; 335(13): 931-7.
65. Schenkein JG, Nahm MH, Dransfield MT. Pneumococcal vaccination for patients with COPD: current practice and future directions. *Chest*. 2008 Mar 1;133(3):767-74.
66. Poole P, Chacko EE, Wood-Baker R, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2000(3).
- 67 Tashkin DP, Ferguson GT. *Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease*. *Respiratory research* 2013; 14: 49.
68. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Riesco JA, Trigueros JA, Piñera P, Simón A, López-Campos JL. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2012 Jul 1;48(7):247-57.
69. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Trigueros JA, Piñera P, Simon A, Riesco JA, Ancochea J. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC). *Primary Care Respiratory Journal*. 2013 Feb 25;22(1):117.
70. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *European Respiratory Journal*. 2013 Jun 1;41(6):1252-6.

71. Stanford RH, Lau MS, Li Y, Stemkowski S. External Validation of a COPD Risk Measure in a Commercial and Medicare Population: The COPD Treatment Ratio. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2019 Jan;25(1):58-69.
72. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A, Criner GJ, Papi A, Rabe KF, Rigau D, Sliwinski P. Management of COPD exacerbations: A European respiratory society/American thoracic society guideline. *European Respiratory Journal*. 2017 Mar 1;49(3):1600791.
73. Yamauchi Y, Yasunaga H, Hasegawa W, Takeshima H, Sakamoto Y, Jo T, Matsui H, Nagase T. Out-patient combination therapy with inhaled corticosteroids and bronchodilators is associated with lower in-hospital mortality in pneumonia in patient with COPD.
74. Akbaş T1, Karakurt S, Unlügüzel G. The endocrinologic changes in critically ill chronic obstructive pulmonary disease patients. *COPD* 2010; 7 (4): 240- 7
75. Debigare R, Marquis K, Cote CH&etal. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest* 2003;124(1):83-9.
76. Schols AM, Slangen J, Volovics L &et al. Weight Loss Is a Reversible Factor in the Prognosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J RespirCrit care Med* 1998; 157:1791-1797
77. Svartberg J1, Schirmer H, Medbø A& et al. Reduced pulmonary function is associated with lower levels of endogenous total and free testosterone. The Tromsø study. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(2):107-12.
78. Laghi F, Langbein WE, Antonescu-Turcu A & et al. Respiratory and skeletal muscles in hypogonadal men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J RespirCrit Care Med* 2005; 171:598-605
79. Van Vliet M, Spruit MA, Verleden G&et al. Hypogonadism, quadriceps weakness and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J RespirCrit Care Med* 2005; 172 (9): 1105- 11
80. Hayes FJ, Seminara SB, DeCruz S, Boepple PA, Crowley Jr WF. Aromatase inhibition in the human male reveals a hypothalamic site of estrogen feedback. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9): 3027-3035.
81. Ohl DA, Quallich SA. Clinical hypogonadism and androgen replacement therapy: an overview. *Urol Nurs* 2006; 26(4): 253-259.
82. Rodriguez-Tolrà J, Torremadé J, Di Gregorio S, Del Rio L, Franco E. Effects of testosterone treatment on bone mineral density in men with testosterone deficiency syndrome. *Andrology* 2013; 1(4): 570-575.
83. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000; 106(12): 1553-1560.
84. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999. Oct;84(10):3666-3672 10.1210/jc.84.10.3666
85. Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot MC, Mathieu E, Queyrel N, et al. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. *Clin Chem* 2003. Aug;49(8):1381-1395 10.1373/49.8.1381
86. Kane J, Middle J, Cawood M. Measurement of serum testosterone in women; what should we do? *Ann Clin Biochem* 2007. Jan;44(Pt 1):5-15 10.1258/000456307779595896
87. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007. Feb;92(2):405-413 10.1210/jc.2006-1864

88. M. Thomas; L. Maxwell; M. Sharma; R. Kambadur (2003). "Myostatin negatively regulate satellite cell activation and self-renewal", *The Journal of Cell Biology*. 162:1135-1147.
89. Rios, R.; I. Carneiro; V.M. Arce; J. Devesa (2002). "Myostatin is an inhibitor of myogenic differentiation", *Am J Physiol Cell Physiol*. 282:993-999.
90. Ma K, Mallidis C, Artaza J, Taylor W, Gonzalez-Cadavid N, Bhasin S. Characterization of 5'-regulatory region of human myostatin gene: regulation by dexamethasone in vitro. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2001 Dec 1;281(6):E1128-36.
91. Kawada, S.; M. Okuno; N. Ishii (2006). "Testosterone causes decrease in the content of skeletal muscle myostatin", *International Journal of Sport and Health Science*. 4:44-48.
92. Mender, L.; Z. Baka; A. Simon; L. Dux (2007). "Androgens negatively regulate myostatin expression in anandrogen-depedndent skeletal muscle", *Biochemical and Biophysical Research Communiucation*. 361: 237-242.
93. Ma, K.; C. Mallidis; S. Bhasin; V. Mahabadi; J. Artaza (2003). "Glucocorticoid-induced skeletal muscletrophy is associated with upregulation of myostatin gene expression", *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 285: 363-371.
94. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Wittert G, Smith S. Endogenous testosterone level and testosterone supplementation therapy in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2013 Aug 1;3(8):e003127.
95. Sharma S, Arneja A, McLean L, Duerksen D, Leslie W, Sciberras D, Lertzman M. Anabolic steroids in COPD: a review and preliminary results of a randomized trial. *Chronic respiratory disease*. 2008 Aug;5(3):169-76.
96. Svartberg J, Aasebo U, Hjalmarssen A, Sundsfjord J, Jorde R (2004) Testosteron treatment improves body composition and sexual function in men with COPD, in a 6-month randomized controlled trial. *Respir Med* 98: 906–913
97. Zohal M, Hashemipour S, Karamali N, Farzam S, Sami R. Association of hypogonadism with the severity of chronic obstructive pulmonary disease. *J Qazvin Univ Med Sci*. 2015; 19 (4) :24-19
98. Podzolkov VI, Medvedev ID, Ishina TI, Kosyreva AM, Makhnach GK, Makarova OV. Comparative characteristic of the hormonal profile in men with stable obstructive pulmonary disease and smokers. *Klinicheskaiia meditsina*. 2012;90(6):26-30.
99. Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, Luthke M, Rolf C, Behre HM, Magnussen H, Nieschlag E. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *European Respiratory Journal*. 1998 Jan 1;11(1):41-5.
100. Arshi S, Fallahpour M, Nabavi M, Bemanian MH, Javad-Mousavi SA, Nojomi M, Esmailzadeh H, Molatefi R, Rekabi M, Jalali F, Akbarpour N. The effects of vitamin D supplementation on airway functions in mild to moderate persistent asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2014 Oct 1;113(4):404-9.
101. Akbas F, Coskunpinar E, Aynacı E, Müsteri Oltulu Y, Yildiz P. Analysis of serum micro-RNAs as potential biomarker in chronic obstructive pulmonary disease. *Experimental lung research*. 2012 Jul 3;38(6):286-94.
102. Jenkins SC. 6-Minute walk test in patients with COPD: clinical applications in pulmonary rehabilitation. *Physiotherapy*. 2007 Sep 1;93(3):175-82.
103. Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens in men – uses and abuses.

N Engl J Med 1996; 334: 707–714.

104 Bhasin S, Bagatell CJ, Bremner WJ, et al. Issues in testosterone replacement in older men. *J Clin Endocrinol.Metab* 1998; 83: 3435–2448

105 Laghi F, Langbein WE, Antonescu-Turcu A, et al. Respiratory and skeletal muscles in hypogonadal men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 598–605.

106 Ferguson GT. Effects of cortisone and testosterone on diaphragmatic function and biochemistry in the rabbit. *J Appl Physiol* 1995; 78: 1459–1468

107 Leifke E, Gorenou V, Wichers C, et al. Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 689–695.

108 Isidori AM, Lenzi A. Risk factors for androgen decline in older males: lifestyle, chronic diseases and drugs. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 14–22.

109 Laghi F, Antonescu-Turcu A, Collins E, et al. Hypogonadism in men with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 728–733.

110 Van Vliet M, Spruit MA, Verleden G, et al. Hypogonadism, quadriceps weakness, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1105–1111.

111. Karadag F, Ozcan H, Karul AB, et al. Sex hormone alterations and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract* 2007; 63: 275–281.

112 Nierman DM, Mechanick JI. Hypotestosteronemia in chronically critically ill men. *Crit Care Med* 1999; 27: 2418–2421.

113. Debigare R, Marquis K, Cote CH, et al. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest* 2003; 124: 83–89.

114. Semple PD, Beastall GH, Watson WS, et al. Serum testosterone associated with hypoxia in respiratory failure. *Clin Sci (Lond)* 1980; 58: 105–106.

115. English KM, Pugh PJ, Parry H, et al. Effect of cigarette smoking on levels of bioavailable testosterone in healthy men. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100: 661–665.

116. Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, Luthke M, Rolf C, Behre HM, et al. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 1998; 11: 41–45.

117. Van Vliet M, Spruit MA, Verleden G, et al. Hypogonadism, quadriceps weakness, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1105–1111.

118. Creutzberg EC, Schols AM. Anabolic steroids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2: 243–253.

119. Simpson ER, Clyne C, Rubin G, et al. Aromatase – a brief overview. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 93–127.

120. Cover PO, Baanah-Jones F, John CD, et al. Annexin 1 (lipocortin 1) mimics inhibitory effects of glucocorticoids on testosterone secretion and enhances effects of interleukin-1beta. *Endocrine* 2002; 18: 33–39.

121. Jockenhovel F, Blum WF, Vogel E, et al. Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2510–2513.

122. Nystrom F, Ekman B, Osterlund M, et al. Serum leptin concentrations in a normal population and in GH deficiency: negative correlation with testosterone in men and effects of GH treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 191–198.

123. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1283–1289.

124. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 680–685.
125. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 544–549
126. Barrett-Connor E, Von Muhlen DG, Kritz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 573–577.
127. Santoro N, Torrens J, Crawford S, et al. Correlates of circulating androgens in mid-life women: the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4836–4845.
128. Hill K, Geist R, Goldstein RS, et al. Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 667–677.
129. English KM, Mandour O, Steeds RP, et al. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 2000; 21: 890–894.
130. Turhan S, Tulunay C, Gulec S, et al. The association between androgen levels and premature coronary artery disease in men. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 159–162.
131. Rosano GM, Sheiban I, Massaro R, et al. Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina. *Int J Impot Res* 2007; 19: 176–182.
132. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow DA, Holmes JH, Dlewati A, Santanna J, Rosen CJ & Strom BL 1999 Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84 2647–2653.
- 133 Tenover JS 1992 Effects of testosterone supplementation in the aging male. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 751092–1098
134. Elkasrawy MN, Hamrick MW. Myostatin (GDF-8) as a key factor linking muscle mass and bone structure. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2010; 10(1):56-63.
135. Stinckens A, Georges M, Buys N. Mutations in the Myostatin gene leading to hyper muscularity in mammals: indications for a similar mechanism in fish? *Anim Genet.* 2010; 22(1):1365-1374.
136. Matsakas A, Diel P. The growth factor myostatin, a key regulator in skeletal muscle growth and homeostasis. *Int J Sports Med.* 2005; 26(2):83-
137. Lakshman KM, Bhasin S, Corcoran C, Collins-Racie LA, Tchistiakova L, Forlow SB, Ledger KS, Burczynski ME, Dorner AJ, LaVallie ER. Measurement of myostatin concentrations in human serum: circulating concentrations in young and older men and effects of testosterone administration. *Molecular and cellular endocrinology.* 2009 Apr 10;302(1):26-32.
138. Kvorning T, Andersen M, Brixen K, Schjerling P, Suetta C, Madsen K. Suppression of testosterone does not blunt mRNA expression of myoD, myogenin, IGF, myostatin or androgen receptor post strength training in humans. *The Journal of physiology.* 2007 Jan 15;578(2):579-93.
- 139- Tae Beom Kim, I-Nae Park. Larger Testicular Volume Is Independently Associated with Favorable Indices of Lung Function bioavail. *Tuberc Respir Dis* 2017;80:385-391
- 140- Jacques Baillargeon, Randall James Urban, Wei Zhang, Mohammed Fathi Zaiden, Zulqarnain Javed, Melinda Sheffield-Moore, et all. Testosterone replacement therapy and hospitalization rates in men with COPD. *Chronic Respiratory Disease.* 2018;16: 1–9

Abstract

Background: COPD is one of the chronic causes of inability and death worldwide. It is expected to be recognized as the third cause of death in the world by 2030. In previous studies, systemic inflammation, high doses of oral corticosteroids and hypoxia have been shown to lower testosterone levels in COPD patients. Therefore, it seems that the use of anabolic steroids, such as testosterone, will increase the mass and muscle strength, improve patient performance and pulmonary function.

Materials and Methods: In this randomized, double-blind randomized clinical trial, A total of 80 COPD men were randomly assigned into two groups of 40 testosterone and placebo after prostate cancer rollout. Then testosterone total, SHBG, PFT, 6min-walk, O₂saturation, CAT score and BMI were performed on all patients. Biweekly intramuscular injections of either the drug (testosterone enanthate 100 mg) or placebo were administered for 16 weeks and and at the end of the research, the initial tests were remeasured.

Results: After 16 weeks, there was no significant increase in FVC in the intervention group compared with the control group, but FEV₁, FEV₁ / FVC, O₂Saturation and serum testosterone increased significantly. And Cat Score also found a significant reduction in intervention group. However, no significant change was made in the 6-minute walk test (6MWT) and body mass index.

Conclusion: The results of this study showed that administration of testosterone leads to improvement of spirometric parameters and pulmonary functions test, without affecting muscle mass and physical performance, in patients with hypogonadism. Therefore, the study and treatment of hypogonadism, even in patients with COPD that are not malnutrition and muscular atrophy, is also recommended.

KeyWords: Testosterone,chronic obstructive pulmonary disease,respiratory function test



دانشگاه علوم پزشکی اراک

فرم رضایت آگاهانه شرکت در طرح تحقیقاتی

نام مجری (مجربان) طرح: دکتر سمیه مرتضوی مقدم	عنوان طرح پژوهشی: بررسی اثر تستوسترون بر روی عملکرد ریوی در بیماران مرد مبتلا به انسداد مزمن ریوی
<p>آقای/ خانم محترم</p> <p>با سلام و آرزوی صحت و سلامتی برای شما</p> <p>برای بهبود تنگی نفس و مشکلات ریوی ماهیانه به شما و به مدت ۴ ماه امپول تستوسترون تزریق خواهد شد. شما در این مدت داروهای قبلی خود را مثل گذشته مصرف میکنید و ماهیانه جهت تزریق دارو به بیمارستان مراجعه خواهید کرد. قبل از تزریق هر نوبت دارو برای اطمینان از اینکه دارو اثرات بدی بر روی شما نداشته باشد مجدداً تحت معاینه قرار خواهید گرفت. قبل از شروع مصرف دارو آزمایشات اختصاصی و سونوگرافی برای شما انجام شده و در صورتی که خطر یا عارضه ای برای شما وجود داشته باشد به هیچ عنوان تزریق دارو برای شما انجام نخواهد شد و در انتها بعد از پایان درمان وضعیت ریوی و تنگی نفس شما مجدداً بررسی خواهد شد. در صورت پاسخ مناسب دارو و بهبود وضعیت ریوی شما در صورت صلاحدید پزشک میتواند از آن در کمک به درمان های فعلی شما استفاده کرد</p>	<p>معرفی پژوهش: در این قسمت روش اجرا، اهداف، مدت زمان انجام طرح، نحوه و میزان مشارکت آزمودنی به طور مختصر و با کلمات ساده نوشته شود و از کلمات تخصصی و اصطلاحات انگلیسی استفاده نگردد.</p>
در صورت موثر بودن دارو میتوان به صورت دوره ای جهت بهبود کارکرد ریه از این داروی جدید استفاده کرد	مزایا و فوائد احتمالی
این دارو میتواند باعث بزرگ شدن پروستات و حتی ایجاد بدخیمی شود که با توجه به آزمایشات و سونوگرافی و معاینه در صورتی که خطر این دو عارضه برای شما وجود داشته باشد به هیچ عنوان دارو برای شما تزریق نخواهد شد	خسارات و عوارض احتمالی (اعم از خسارات روحی، جسمی، اجتماعی، ...)
جبران هرگونه خسارت احتمالی به عهده مجربان طرح می باشد.	جبران خسارات و هزینه ها (عدم تحمیل هزینه اضافی، نوع بیمه مسئولیت قید شود؛ وجود بیمه مسئولیت برای مطالعات دارویی و تجهیزاتی الزامی است)
آزمایشاتی که انجام خواهد شد: 1-PSA 2-testosterone 3-SHBG 4-PFT سونوگرافی جهت رد بزرگی پروستات قبل از دریافت دارو انجام خواهد شد. به مدت ۴ ماه ماهیانه دو امپول ۱۰۰ میلیگرمی تستوسترون تزریق خواهد شد.	نمونه گیری، دارودرمانیها سایر خدمات (ذکر شود)

<p>تمامی اطلاعات بیمار محرمانه خواهد بود</p>	<p>محرمانه بودن</p>
<p>در صورت هرگونه سوال یا مشکل با دکتر سمیه مرتضوی مقدم مجری اصلی طرح تماس حاصل فرمایید. شماره تلفن مجری اصلی: 09129368815 آدرس: اراک شهرک قدس</p>	<p>پاسخگویی به پرسشها و تعیین فرد مسئول پاسخگویی</p>
<p>شرکت من در مطالعه کاملاً اختیاری است و آزادخواهم بود که از شرکت در مطالعه امتناع نموده و هر زمان مایل بودم بدون آنکه تغییری در نحوه رفتار پزشک/درمانگر یا نحوه درمان اینجانب ایجاد شود از پژوهش مذکور خارج شوم.</p>	<p>حق انصراف از مطالعه</p>
<p>اینجانب/موکل/قیم یا سرپرست قانونی با آگاهی کامل از موارد فوق رضایت میدهم که به عنوان یک فرد مورد مطالعه در پژوهش به سرپرستی (نام مجری اصلی) شرکت نمایم. کلیه اطلاعاتی که از من گرفته میشود و نیز نام من محرمانه باقی خواهد ماند و نتایج تحقیقات به صورت کلی و در قالب اطلاعات گروه مورد مطالعه منتشر میگردد و نتایج فردی در صورت نیاز بدون ذکر نام و مشخصات فردی عرضه خواهد گردید و همچنین براءت پزشک، پزشکان و پژوهشگران این طرح را از کلیه اقدامات مذکور در برگیرنده اطلاعاتی در صورت عدم تقصیر در ارائه اقدامات اعلام میدارم. این موافقت مانع از اقدامات قانونی اینجانب در مقابل مجریان طرح در صورتی که عملی خلاف و غیر انسانی انجام شود نخواهد بود.</p> <p>امضاء و اثر انگشت فرد مورد پژوهش / ولی / وکیل فرد</p> <p>نام و امضاء مجری اصلی طرح تحقیقاتی دکتر سمیه مرتضوی مقدم</p>	

چک لیست کار با حیوانات آزمایشگاهی

"بر اساس کدهای راهنمای کار با حیوانات ابلاغی وزارت بهداشت"

مقدمه: حیوانات نقش بسیار مهمی در ارتقاء علوم پزشکی داشته و مبانی اخلاقی و تعالیم ادیان الهی حکم می‌کنند که به حقوق حیوانات پاینده باشیم. اگرچه ممکن است در زمینه‌های مختلف علمی پژوهشی حقوق انسانها نیز رعایت نشده و گهگاه اعمال ضد اخلاقی دیده شود ولی بهرحال هرچه به سمت توسعه بالنده و پایدار قدم برمی‌داریم ضرورت‌های همراه آن را باید پذیرفته و رعایت حقوق حیوانات در زمینه پژوهشی هم از جمله آنها می‌باشد. بر این اساس، محققین می‌بایست در پژوهشهایی که بر روی حیوانات صورت می‌گیرد، اصول اخلاقی پژوهش حیوانات را رعایت کنند. در این خصوص چک لیست کار با حیوانات آزمایشگاهی برای هر یک از طرحهای مرتبط می‌بایست تکمیل و همراه پروپوزال طرح ارائه گردد.

ردیف	شرایط حمل و نقل و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی	بله	خیر
۱	قفس‌ها امکان استراحت حیوان را دارند؟		
۲	حیوانات در مجاورت حیوانات شکارچی خود قرار نگرفته‌اند؟		
۳	قفس، مناسب برای مشاهده توسط فرد مراقب می‌باشد؟		
۴	امکان فرار از قفس وجود ندارد؟		
۵	امکان آسیب و جراحت حیوان در اثر جابجایی وجود ندارد؟		
۶	تغذیه مناسب حیوان صورت می‌گیرد؟		
۷	شرایط تنظیم حرارت و برودت، نور و هوای تنفسی تا حمل به محل دایم حیوان فراهم می‌باشد؟		
۸	وسیله نقلیه حمل حیوان دارای شرایط و مجوز لازم برای حمل حیوان می‌باشد؟		
۹	فضا و قفس مناسب با گونه حیوان وجود دارد؟		
۱۰	تهویه و تخلیه فضولات به نحویکه بوی آزار دهنده و امکان آلرژی‌زایی و انتقال بیماری نباشد وجود دارد؟		
۱۱	ذخایر آب و غذا، روشنایی و رنگ مناسب در محل نگهداری حیوانات بکار رفته است؟		
۱۲	فضا برای ذخیره سازی اجساد و لاشه حیوانات و دفع آنها وجود دارد؟		
۱۳	فضای کافی و راحت برای پرسنل اداری و تخصصی و تکنیسین‌ها وجود دارد؟		
۱۴	فضای کافی برای استراحت مراقبین و ... وجود دارد؟		
۱۵	سلامت حیوان توسط فرد تحویل گیرنده کنترل می‌شود؟		

		از حیوانات بیمار یا دارای شرایط ویژه مثل بارداری و شیردهی استفاده نمیشود؟	۱۶
		فرصت لازم برای سازگاری حیوان با محیط و افراد، قبل از پژوهش فراهم می‌شود؟	۱۷
		قبل از ورود حیوانات، براساس نوع و گونه، شرایط لازم نگهداری وجود داشته است؟	۱۸
		در صورت نگهداری در فضای باز، حیوان دارای پناهگاه می‌باشد؟	۱۹
		در فضای بسته شرایط لازم از نظر نور، اکسیژن، رطوبت و دما فراهم می‌باشد؟	۲۰
		قفس‌ها و دیوار کف و سایر بخش‌های ساختمانی قابل شستشو و ضد عفونی می‌باشد؟	۲۱
		شستشو و ضد عفونی کردن فضای نگهداری انجام می‌شود؟	۲۲
		فضا و ساختمان نگهداری دارای امکانات لازم برای سلامت حیوانات می‌باشد؟	۲۳

شرایط اجرای پژوهش‌های حیوانی:

ردیف	شرایط حمل و نقل و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی		بله	خیر
۱		گونه خاص حیوانی برای آزمایش مناسب با تحقیق انتخاب شده است؟		
۲		حداقل حیوان مورد نیاز برای صحت آماری و حقیقی پژوهش استفاده شده است؟		
۳		امکان استفاده از برنامه‌های جایگزینی بهینه بجای استفاده از حیوان وجود نداشته است؟		
۴		حداقل آزار در مراحل مختلف تحقیق و در روش اتلاف حیوان پس از تحقیق بکار رفته است؟		
۵		در پروپوزال‌های پژوهشی کدهای کار با حیوانات رعایت شده است؟		
۶		در کل مدت مطالعه کدهای کار با حیوانات رعایت شده است؟		
۷		نتایج تحقیق منجر به ارتقاء سلامت جامعه می‌گردد؟		

نام و نام خانوادگی مجری طرح:

تاریخ و امضا:



نام: _____ تاریخ امروز: _____

وضعیت بیماری COPD (بیماری انسدادی مزمن ریه) شما چگونه است؟ آزمون سنجش بیماری COPD (CAT) را انجام دهید

این پرسشنامه به شما و پزشک معالجتان کمک خواهد کرد تا تأثیر بیماری COPD بر زندگی روزانه و سلامتتان را ارزیابی نمایید. پاسخ های شما و نمره آزمون به شما و پزشکتان کمک می کند تا کنترل و درمان بیماری خود را ارتقاء دهید و بهترین نتیجه حاصله از درمان را بدست آورید.

برای هر یک از سؤال های زیر، یک علامت (X) را در دایره ای بگذارید که به بهترین نحو ممکن وضعیت بیماری شما را در حال حاضر توصیف می کند. اطمینان حاصل کنید که برای هر سؤال فقط یک پاسخ را انتخاب نمایید.

مثال: خیلی خوشحالم 0 (X) 1 2 3 4 5 خیلی غمگینم

امتیاز			
<input type="checkbox"/>	هرگز سرفه نمی کنم	0 1 2 3 4 5	تمام مدت سرفه می کنم
<input type="checkbox"/>	اصلاً خلط سینه ندارم	0 1 2 3 4 5	سینه ام کاملاً پر از خلط است
<input type="checkbox"/>	اصلاً احساس سنگینی قفسه سینه ندارم	0 1 2 3 4 5	احساس سنگینی قفسه سینه خیلی شدید دارم
<input type="checkbox"/>	هنگام بالا رفتن از تپه یا راه پله، نفس نمی زنم	0 1 2 3 4 5	هنگام بالا رفتن از تپه یا راه پله، به شدت نفس می زنم
<input type="checkbox"/>	در انجام فعالیت ها و امور منزل، هیچ گونه محدودیتی ندارم	0 1 2 3 4 5	در انجام فعالیت ها و امور منزل، محدودیت زیادی دارم
<input type="checkbox"/>	علیرغم وضعیت ریوی خود، با خیال راحت منزل را ترک می کنم	0 1 2 3 4 5	به علت وضعیت ریوی خود، به هیچ عنوان هنگام خروج از منزل خیالم راحت نیست
<input type="checkbox"/>	خواب خوبی دارم	0 1 2 3 4 5	به علت وضعیت ریوی خود، خوب نمی خوابم
<input type="checkbox"/>	انرژی زیادی دارم	0 1 2 3 4 5	اصلاً انرژی ندارم
<input type="checkbox"/>	جمع امتیازات		

International Prostate Symptom Score (I-PSS)

Patient Name: _____ Date of birth: _____ Date completed _____

In the past month:	Not at All	Less than 1 in 5 Times	Less than Half the Time	About Half the Time	More than Half the Time	Almost Always	Your score
1. Incomplete Emptying How often have you had the sensation of not emptying your bladder?	0	1	2	3	4	5	
2. Frequency How often have you had to urinate less than every two hours?	0	1	2	3	4	5	
3. Intermittency How often have you found you stopped and started again several times when you urinated?	0	1	2	3	4	5	
4. Urgency How often have you found it difficult to postpone urination?	0	1	2	3	4	5	
5. Weak Stream How often have you had a weak urinary stream?	0	1	2	3	4	5	
6. Straining How often have you had to strain to start urination?	0	1	2	3	4	5	
	None	1 Time	2 Times	3 Times	4 Times	5 Times	
7. Nocturia How many times did you typically get up at night to urinate?	0	1	2	3	4	5	
Total I-PSS Score							

Score: 1-7: *Mild* 8-19: *Moderate* 20-35: *Severe*

Quality of Life Due to Urinary Symptoms	Delighted	Pleased	Mostly Satisfied	Mixed	Mostly Dissatisfied	Unhappy	Terrible
If you were to spend the rest of your life with your urinary condition just the way it is now, how would you feel about that?	0	1	2	3	4	5	6

