

بررسی تاثیر استرس در پیش آگهی و پاسخ به درمان در ۱۰۰ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید

چکیده

علی خلوت^{۱*}

عبدالرحمان رستمیان^۲

سیدرضا نجفی زاده^۲

علی پاشا میثمی^۲

۱. گروه روماتولوژی

۲. گروه پزشکی اجتماعی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

*نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز،

بیمارستان امام خمینی، بیمارستان ولیعصر، مرکز

تحقیقات روماتولوژی، تلفن: ۶۱۹۳۳۶

email: Khalvat_md@yahoo.com

کلمات کلیدی: آرتریت روماتوئید، استرس، پیش آگهی، پاسخ به درمان.

مقدمه

استرس یکی از شایعترین عوامل ایجادکننده اختلالات اضطرابی و عمدتاً یکی از شایعترین علل شروعکننده ناتوانی در مراجعات به سرویس‌های درمانی در سطح جامعه می‌باشد.^۱ ۵۰٪ بیمارانی که به پزشکان عمومی درمانگاههای سرپائی مراجعه می‌کنند علائم و نشانه‌هایی دارند که با علائم بیماری‌های عضوی قابل توجه نیست و در واقع جزء گروه اختلالات وابسته به استرس و یا اختلال وحشت زدگی قرار می‌گیرند.^۲ این موارد می‌توانند روی زمینه مناسب فردی باعث بروز آرتریت روماتوئید شوند و با ادامه استرس و اضطراب مداوم باعث تداوم بیماری گردند و تأثیر درمان‌های کلاسیک را تحت‌الشعاع قرار دهد. از نظر روانپزشکی تداوم اضطراب به اختلال افسردگی منجر می‌شود که سلامت روان و عملکرد فرد را بیشتر

زمینه و هدف: آرتریت روماتوئید (RA) بیماری التهابی مزمن است که عوامل متعددی در بروز و ادامه آن دخالت دارد. یکی از عوامل شروع‌کننده بیماری استرس می‌باشد که می‌تواند با تأثیر در کفایت و یا عدم کفایت محور نورواندوکراین در بروز یا تغییر سیر بیماری ارتباط داشته باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثر استرس در چگونگی تداوم RA و راهکارهای پیشگیری و درمان مؤثر آن است. **روش بررسی:** یکصد بیمار آرتریت روماتوئید (۸۰ زن و ۲۰ مرد) که تشخیص RA آنها قطعی بود و بیماری آنها به‌تازگی شروع شده بود (۳۶-۱۲ ماه) به‌طریق همگروهی بررسی گردیدند. با مصاحبه و پرسشنامه‌هایی که رویدادهای زندگی آنها در آن منعکس شده بود به دو گروه A با استرس پایدار و گروه B با استرس ناپایدار تقسیم شدند و درمان یکسان برای هر دو گروه انجام شد. نتیجه درمان پس از دو سال مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفت. **یافته‌ها:** با وجود یکسان بودن نوع درمان در گروه‌ها پاسخ به درمان متفاوت بوده است، به‌طوری‌که گروه B که زمینه استرس ناپایدار داشتند بهبودی واضحی نسبت به گروه دارای تجربه استرس‌زای پایدار نشان داد. ($P=0/00001$) در ارزیابی کلی شاخص بهبودی، بیمارانی که زمینه استرس ناپایدار داشتند نسبت به گروه بیماران دارای زمینه استرس پایدار داشتند تفاوت معنی‌داری در بهبود نشان دادند ($P<0/00001$). **نتیجه‌گیری:** تعداد قابل توجهی از مبتلایان به RA از استرس جدی رنج می‌برند که در سیر بالینی و بهبودی آنها مؤثر است. با شناخت عوامل استرس‌زا و کوشش در رفع آن می‌توان در کنترل بهتر بیماری مؤثر بود.

تحت تأثیر قرار می‌دهد. این مرحله منجر به تداوم بیماری و کم اثر کردن داروهای تجویزی شده،^۳ و درمان را پیچیده‌تر می‌کند به‌طوری‌که لازم است در بعضی موارد از آرام بخش‌ها و نورولپتیک‌ها استفاده به‌عمل آید. در این بررسی نقش استرس، وضع استرس پایدار و غیرپایدار در گروهی از مبتلایان به RA مورد مطالعه قرار گرفته است. عوامل محیطی بر زمینه ایمونوزنتیک برای بروز RA در ۳۴٪ افراد جامعه مهیا می‌باشند اما فقط یک درصد آنها به بیماری RA دچار می‌شوند. علت، کفایت یا عدم کفایت محور نورواندوکراین است^۴ که بتواند تمام استرس‌های دریافتی را مستهلک کند یا به‌دلیل بی‌کفایتی یا استرس شدید مغلوب گردد و بیماری RA بروز کند که اگر این استرس به اضطراب مداوم منتهی شود در تداوم بیماری و تأثیر داروها مؤثر خواهد بود. بنابراین مطالعه ما روی انواع استرس و

این افراد مشخص نمودند که کدام رخداد استرس‌زا در ذهن آنها باقی مانده و کدام کم اثر شده است. در این پرسشنامه انواع رخدادهای استرس‌زا بر اساس تداوم اثر به دو گروه رخدادهای ایجادکننده اضطراب پایدار یا غیرپایدار طبقه‌بندی شده‌اند (جدول ۱). به این ترتیب بیماران مورد مطالعه بر اساس رخدادهای استرس‌زا به دو گروه دارای تجربه رخداد استرس‌زای پایدار و گروه دارای تجربه رخداد استرس‌زای غیر پایدار تقسیم شدند. بین این دو گروه از نظر سنی، جنسی، سطح تحصیلات و درجه آگاهی از شرایط بیماری همسان‌سازی گروهی (Group matching) صورت گرفت. در نهایت دو گروه هر یک شامل ۴۰ بیمار زن و ده بیمار مرد تحت درمان و پیگیری نتیجه درمان به مدت دو سال قرار گرفتند. گروه دارای تجربه استرس‌زای پایدار و گروه با زمینه استرس ناپایدار همگی تحت درمان ترکیبی آرتریزیت روماتوئید (Combination therapy) قرار گرفتند. بیماران هر دو گروه، دو ماه یک‌بار مورد ارزیابی قرار گرفته و هر مرحله از ارزیابی علائم کلینیکی بیماری شامل دردناکی مفاصل در لمس، تورم مفاصل و خشکی صبحگاهی بررسی گردید. علاوه بر این اندازه‌گیری سدیماتاسیون ESR و بررسی از نظر عوارض چشمی و آزمایشات لازم برای اطمینان از سلامت کبد و کلیه انجام شد. در نهایت داده‌ها در نرم افزار SPSS ویراست یازده و نیم وارد و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

توزیع متغیرهای زمینه‌ای در ابتدای مطالعه در دو گروه در جدول ۲ نمایش داده شده است. پیامدهای مختلف در پایان مطالعه در بین

بروز بیماری و تداوم آن خلاصه می‌شود تا بتوانیم ثابت کنیم استرس برای بیماری RA خود یک عامل تریگر (trigger) محسوب می‌شود که در سیر بالینی و تأثیر دارو نقش دارد. با ادامه استرس بیماران RA پیش‌آگهی خوبی نخواهند داشت، مگر آنکه عامل استرس قطع شود و یا به واسطه درمان، تأثیری روی بیماری نداشته باشد و سرانجام اینکه با تقویت محور نوروآندوکراین می‌توان منجر به استهلاک موج استرسی شد که به مقصد رسیده است.^۷

روش بررسی

در میان مراجعه‌کنندگان به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان امام خمینی در طی سالهای ۱۳۸۱ الی ۱۳۸۳ تعداد یکصد بیمار آرتریزیت روماتوئید (۸۰ زن و ۲۰ مرد) که براساس معیارهای American College of Rheumatology (ACR) تشخیص بیماری RA آنها قطعی بود و بیماری آنها به‌تازگی شروع شده بود (۳۶-۱۲ ماه) به صورت همگروهی مورد بررسی قرار گرفتند. همه بیماران پس از مصاحبه حضوری با توجه به زمینه استرس در بروز بیماری در مطالعه شرکت داده شدند. با تشکیل پرونده پزشکی و اخذ شرح حال کامل به همه آنها پرسشنامه‌ای داده شد که در آن علاوه بر معیارهای سلامت، زمینه استرس و اضطراب نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. پرسشنامه بررسی رخدادهای استرس‌زا در زندگی در شروع بیماری بین بیماران توزیع گردید. در این پرسشنامه علاوه بر مشخص نمودن نوع رخداد استرس‌زا، مدت استرس تجربه شده و شدت استرس ایجاد شده در افراد بر اساس درجه‌بندی صفر تا بیست (به‌ترتیب برای کم شدت‌ترین و شدیدترین عامل استرس‌زا) مشخص گردید و علاوه بر

جدول ۱: تقسیم‌بندی تجربه استرس براساس عوامل استرس‌زای پایدار و ناپایدار

گروه A (استرس‌های پایدار)	گروه B (استرس‌های ناپایدار)
مرگ همسر، فرزند یا یکی از اعضای خانواده، تصادف و از دست رفتن عضو خانواده، فوت شوهر یا داشتن چند فرزند بدون منبع درآمد، متارکه با همسر و داشتن فرزند، خیانت همسر، طلاق و نگهداری فرزند نزد شوهر، اعتیاد شوهر و متارکه، از دست دادن چیز مورد علاقه، عدم بچه‌دار شدن، سقط‌های مکرر و نداشتن فرزند، مرگ دوست نزدیک، ورشکستگی و خانه‌نشین شدن مرد خانواده، دوباره زن گرفتن شوهر، اضطراب و افسردگی‌های شدید با تهدید به خودکشی، بهم خوردن نامزدی، متارکه قبل از عروسی، ناتوانی مرد در زناشویی، داشتن فرزند معلول، معلول شدن شوهر، فرار از منزل فرزند و ابتلا به اعتیاد، دوری از یک فرد مورد علاقه بدون امکان دیدار، تنزل مقام، از کار برکنار شدن	مشکلات مالی سنگین، دوری از فرزند، بی‌مجبئی اعضای خانواده، شرکت در امتحان مهم، بروز یک حادثه غیر منتظره، بالا گرفتن درگیری با یکی از اعضای خانواده، عدم کفایت درآمد در برابر هزینه زندگی، بستری شدن یکی از اعضای خانواده، حاملگی ناخواسته، ناامیدی در زندگی، پیام زلزله و سیل، انحراف اخلاقی فرزند، مشاهده صحنه دلخراش، اعتیاد در خانواده، بدرفتاری شوهر نسبت به زن، فقر مالی و حفظ آبرو، زندانی شدن شوهر به‌علت بدهکاری یا تصادف منجر به مرگ، شکست‌های پی در پی در تحصیل، نداشتن شغل مناسب، مستأجر بودن با فقر مالی توأم با تهدید تخلیه منزل، عاشق شکست‌خورد یا مشاهده رقیب عشقی، ناسازگاری محیط کار، برخورد بد خانواده با زوجین جوان، حسادت نسبت به دیگران

جدول ۲: مشخصات کلينيكي و پاراکلينيكي دو گروه داراي تجربه استرسزاي پايدار و غيرپايدار قبل از مطالعه

ویژگی بیماران	گروه داراي تجربه استرسزاي پايدار	گروه داراي تجربه استرسزاي ناپايدار	P*
نسبت مرد به زن	۴۰/۱۰	۴۰/۱۰	-
میانگین سن	۲۷/۳(۸)	۲۷/۲(۸)	۰/۹۱۸
متوسط دوره بیماری (سال)	۱/۴ ± ۱/۱	۱/۶ ± ۱/۴	۰/۶۰
شاخص درد مفاصل	۱۰/۲۰ ± ۳/۵۵	۷/۷۸ ± ۴	۰/۰۹
شاخص تورم مفاصل	۱۵/۲۸ ± ۵/۴۷	۱۱/۳۳ ± ۲/۴۳	۰/۰۲
متوسط خشکی مفاصل	۱/۷۲ ± ۰/۷۰	۱/۴۲ ± ۰/۹۰	۰/۲۲
متوسط سرعت سديمان (ESR)	۴۵/۵۴ ± ۲۵/۵۶	۴۴/۲۶ ± ۲۲/۲۰	۰/۸۵

*Independent samples t test

جدول ۳: پایان نتیجه درمان دو گروه داراي تجربه استرسزاي پايدار و غيرپايدار بعد از دو سال مطالعه

ارزیابی نهایی	گروه داراي تجربه استرسزاي پايدار	گروه داراي تجربه استرسزاي ناپايدار	P*
شاخص درد مفاصل	۳/۴۲ ± ۲/۵۵	۱/۲۲ ± ۱/۶۵	۰/۰۰۰۷۸
شاخص تورم مفاصل	۷/۱۵ ± ۲/۸۵	۲/۳۴ ± ۲/۸	۰/۰۰۰۰۱
متوسط خشکی مفاصل	۰/۸۲ ± ۰/۷۴	۰/۲۶ ± ۰/۳۲	۰/۰۰۰۰۵
متوسط سرعت سديمان (ESR)	۳۰/۱۲ ± ۱۶/۸۴	۱۶/۱۱ ± ۶/۴۷	۰/۰۰۰۰۷
شاخص کلی پاسخ به درمان	۵۲/۳۰ ± ۱۸/۶۴	۵۵/۵۰ ± ۱۴/۱۲	۰/۰۰۰۰۱

* Independent samples t test

دو گروه مورد مقایسه قرار گرفته است. تمامی شاخصهای مورد مطالعه شامل شاخص تورم مفاصل Swelling joints index، متوسط خشکی مفاصل Morning Stiffness (h)، متوسط سرعت سديمان (ESR) و شاخص کلی پاسخ به درمان در گروه داراي تجربه استرسزاي پايدار بهبود کمتری از گروه داراي تجربه استرسزاي ناپايدار نشان دادند. تمامی تفاوتها در حد بحرانی ۵٪ از نظر آماری معنی دار می باشند (جدول ۳).

بحث

شیوع جهانی آرتريت روماتويد تقریباً ۱٪ است اما زمینه مناسب ژنتیکی (HLA کلاس II) در ۳۴٪ افراد جامعه وجود دارد.^{۱۶} همه افراد جامعه در معرض trigger بیماری می باشند.^۸ چرا ۱٪ جامعه دچار RA می شوند؟ علت آن کفایت یا عدم کفایت محور نورواندوکرین یعنی (هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال) است.^۹ آنچه در محور نورواندوکرین مستهلک می شود موج استرس است که خود یک عامل

شروع کننده بیماری محسوب می شود، لذا استرس های پايدار هم شروع کننده و هم عامل تداوم بیماری هستند، در حالیکه استرس های ناپايدار باعث شروع بیماری می شوند. اما به تدریج با توقف استرس و فراموشی آن سیر بیماری بهبود می یابد، مگر آنکه استرس دیگری باعث تداوم بیماری شود.^{۱۰} نتایج حاصل از این تحقیق مؤید این نظر است که استرس می تواند در تداوم بیماری RA و نحوه پاسخ به درمان این بیماری و پیش آگهی آن نقش داشته باشد. بیماران گروه با استرس پايدار هم از نظر میانگین شدت استرس و هم از نظر تداوم آن با بیماران گروه داراي تجربه استرسزاي ناپايدار با استرس ناپايدار تفاوت معنی داری دارند.^{۱۱} این یافته ها در سایر مطالعات دیگر نیز مشاهده شده است.^{۱۲} مطالعات انجام شده دیگر مراکز تحقیقاتی نشان می دهد استرس می تواند در شکل گیری اختلال مؤثر باشد همانگونه که تداوم آن می تواند در روند درمان و عود بیماری تأثیرگذار باشد.^{۱۳} در این مطالعه با شناخت بیماری و درمان مناسب به صورت ترکیبی به طور یکسان برای دو گروه با استرس پايدار و گروه داراي تجربه

بیماری RA نقش دارند،^{۱۶} به طوری که تأثیر نامطلوب این عامل در شاخص‌های سلامت و ادامه بیماری کاملاً مؤثر است. با وجودی که درمان‌های مناسبی برای بیماران انجام می‌گیرد شاهد بهبودی چشمگیری نمی‌باشیم.^{۱۷} برای رفع این مشکل لازم است حتی‌الامکان در رفع علل استرس کوشش کنیم که گاهی مشکل است و موفق نمی‌شویم، لذا در مراحل بعدی سعی می‌کنیم با درمان‌های مناسب موج استرس را در Limbic System و Reticular Formation با داروهای نورولپتیک کنترل کنیم. اگر موفق نشدیم حداقل محور نوروآندوکراین را با کورتیکواستروئید (و دوز فیزیولوژی پنج میلی‌گرم پردنیزولون) تقویت کنیم.^{۱۷،۱۸} تا استرس در نهایت مستهلک گردد و اثر آن بر تداوم بیماری کم شود. لذا امروزه یکی از اجزای درمان‌های ترکیبی تجویز پنج میلی‌گرم پردنیزولون روزانه است.^{۱۹} که محور نوروآندوکراین را تقویت نموده و استرس‌ها را مستهلک می‌کند.^{۲۰}

استرس‌زای ناپایدار انجام شد. این بیماران هر دو ماه مورد ارزیابی قرار گرفتند، این رویکرد و نحوه بررسی در مطالعات دیگری نیز مورد استفاده قرار گرفته است.^{۱۴} بررسی یافته‌های کلینیکی و پاراکلینیک در مقایسه آماری نشان داد گروهی که زمینه استرس ناپایدار داشتند نسبت به گروه با استرس پایدار سیر بیماری و پاسخ به درمان بهتری را نشان دادند، این نتایج در مطالعات دیگر نیز بدست آمده است.^{۱۵} در مقایسه نهائی که میان دو گروه بر اساس شاخص کلی پاسخ به درمان صورت گرفته است با توجه به تفاوت آماری معنی‌دار موجود می‌توان نتیجه گرفت که در گروه با تجربه استرس خفیف و از نوع گذرا می‌توان نتایج بهتر درمانی را انتظار داشت. با وجودی که عامل استرس در پاتوفیزیولوژی RA ذکر شده است و مکانیسم تأثیرگذاری آن مشخص شده است ولی اغلب به آن توجه نمی‌شود. این مطالعه نشان داد استرس‌های جدی در بروز و ادامه

References

- Huysen B, Parker JC. Stress and rheumatoid arthritis: an integrative review. *Arthritis Care Res* 1998; 11: 135-45.
- Zautra AJ, Hamilton NA, Potter P, Smith B. Field research on the relationship between stress and disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 876: 397-412.
- Rubin LA, Hawker GA. Stress and the immune system: preliminary observations in rheumatoid arthritis using an in vivo marker of immune activity. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 204-7.
- DeLongis A, Folkman S, Lazarus RS. The impact of daily stress on health and mood: psychological and social resources as mediators. *J Pers Soc Psychol* 1988; 54: 486-95.
- Neeck G, Federlin K, Graef V, Rusch D, Schmidt KL. Adrenal secretion of cortisol in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17: 24-9.
- Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332: 1351-62.
- Morand EF, Cooley H, Leech M, Littlejohn GO. Advances in the understanding of neuroendocrine function in rheumatic disease. *Aust N Z J Med* 1996; 26: 543-51.
- Smith CA, Wallston KA. Adaptation in patients with chronic rheumatoid arthritis: Application of a general model. *Health Psychol* 1999; 11: 151-62.
- Masi AT, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 23: 577-81.
- Chrousos, GP. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 2002; 332: 1351-62.
- Brown TA, Chorpita BF, Barlow DH. Structural relationships among dimensions of the DSM-IV anxiety and mood disorders and dimensions of negative affect, positive affect, and autonomic arousal. *J Abnorm Psychol* 1998; 107: 179-92.
- Bijlsma JW, Huiskes CJ, Kraaimaat FW, Vanderveen MJ, Huber-Bruning O. Relation between patients' own health assessment and clinical and laboratory findings in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 650-3.
- Fifield J, Tennen H, Reisine S, McQuillan J. Depression and the long-term risk of pain, fatigue, and disability in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1851-7.
- Foppiani L, Cutolo M, Sessarego P, Sulli A, Prete C, Serio B, et al. Desmopressin and low-dose ACTH test in rheumatoid arthritis. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 294-301.
- Zautra AJ, Hamilton NA, Potter P, Smith B. Field research on the relationship between stress and disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 876: 397-412.
- Anderson KO, Bradley LA, Young LD, McDaniel LK, Wise CM. Rheumatoid arthritis: review of psychological factors related to etiology, effects, and treatment. *Psychol Bull* 1985; 98: 358-87.
- Cutolo M, Foppiani L, Prete C, Ballarino P, Sulli A, Villaggio B, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in premenopausal women with rheumatoid arthritis not treated with glucocorticoids. *J Rheumatol* 1999; 26: 282-8.
- Pike JL, Smith TL, Hauger RL, Nicassio PM, Patterson TL, McClintock J, et al. Chronic life stress alters sympathetic, neuroendocrine, and immune responsiveness to an acute psychological stressor in humans. *Psychosom Med* 1997; 59: 447-57.
- Gudbjornsson BB, Skogseid BK, Oberg K, Wide L, Hallgren R. ACTH secretion but impaired cortisol response in patients with active RA. Effect of glucocorticoids. *J Rheumatol* 1999; 23: 596-602.
- Cutolo M. The roles of steroid hormones in arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 597-601.

The effect of stress on prognosis and treatment response in 100 Rheumatoid Arthritis patients

Abstract

Khalvat A. ^{*1}
Rostamian A. ²
Najafizade S R. ²
Pasha Meisami A. ²

1- Department of Rheumatology
2- Department of Community and Preventive Medicine

Tehran University of Medical Sciences

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease with several factors that contribute to its manifestation and continuation. One of the factors that initiate RA is emotional stress, which is in direct relationship with the sufficiency or insufficiency of the neuro-endocrine axis. Therefore, any stress that is not resolved in the neuro-endocrine axis might lead to RA and, as the stress continues, it causes the continuation of the disease. The aim of this study is to determine the effect of stress on continuation of RA and to find curative methods and, ultimately, the best method for treatment.

Methods: One hundred rheumatoid arthritic patients (80 females and 20 males), having a final diagnosis of RA based on the guidelines of the American College of Rheumatology and onset of disease within the last 12-36 months, were studied as case and control subjects. Data was collected using interviews and questionnaires that reflected their life events with stress as a serious factor in their disease. The patients were divided into two groups: group A with stable stress and group B with unstable stress. The same treatment method was given to both groups. The results of the treatment were evaluated and compared after two years of follow up.

Results: There was significant improvement in the patients in group B with unstable stress over that of the patients in group A with stable stress ($P < 0.0001$).

Conclusion: The present study shows that a considerable number of RA patients suffer from serious stress that affects their clinical path and improvement, and is quite visible in the health indexes and continuity of the disease. The results further showed that stress can play an important role in the initiation and continuation of RA. Therefore, by identifying and making efforts to remove the stress factors using anti-anxiety drugs, the disease can be better controlled.

Keywords: Rheumatoid arthritis, stress, prognosis, response to treatment.

* Corresponding author: Rheumatology Research Center, Valie-Asr Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran
Tel: +98-21-61193376
email: Khalvat_md@yahoo.com