

## بررسی الگوی تنفس بیماران مبتلا به آسم از لحاظ تغییرپذیری فرکتالی

محمدرضا رئوفی<sup>۱\*</sup>، سهراب حاجی زاده<sup>۱\*</sup>، علیرضا مانی<sup>۱</sup>، شهریار غریب زاده<sup>۲</sup>

سید علیرضا مهدویانی<sup>۳</sup>، علیرضا اسلامی نژاد<sup>۴</sup>، مهدی الماس نیا<sup>۵</sup>

پریوش افتخاری<sup>۱</sup>، محمدرضا مسجدی<sup>۶</sup>

- (۱) گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
- (۲) گروه بیوالکتریک، دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران
- (۳) مرکز تحقیقات بیماریهای تنفسی اطفال، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماریهای ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
- (۴) مرکز تحقیقات بیماریهای نای، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماریهای ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
- (۵) مرکز تحقیقات بیماریهای مزمن تنفسی، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماریهای ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران
- (۶) مرکز تحقیقات پزشکی از راه دور، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماریهای ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی

### چکیده:

الگوی تنفس از لحاظ تغییرپذیری فرکتالی در بیماران تنفسی از جمله آسم بررسی نشده است. هدف از این مطالعه آنالیز الگوی تنفس افراد سالم و بیماران مبتلا به آسم از لحاظ تغییرپذیری فرکتالی است. این مطالعه بر روی ۴۰ فرد مذکر (۱۰ نفر افراد سالم، ۱۰ نفر آسم آتوپیک کنترل شده، ۱۰ نفر آسم آتوپیک کنترل نشده، ۱۰ نفر آسم غیرآتوپیک کنترل نشده) در بیمارستان مسیح دانشوری انجام شد. تغییرات قفسه سینه و شکم در حین تنفس توسط دو کمر بند تنفسی جمع آوری و به حجم تنفسی کالیبره شدند. ساختار فرکتالی تغییرات فواصل بین تنفس و حجم تنفس با روش Detrended fluctuation analysis (DFA) آنالیز شد. در بررسی فواصل بین تنفس (IBI)، مقدار شاخص  $\alpha$  در گروه های افراد سالم، آسم آتوپیک کنترل شده، آسم آتوپیک کنترل نشده و آسم غیرآتوپیک کنترل نشده به ترتیب برابر  $0.82 \pm 0.03$ ،  $0.73 \pm 0.06$ ،  $0.68 \pm 0.04$  و  $0.57 \pm 0.04$  و در بررسی تغییرات حجم تنفس به ترتیب معادل  $0.83 \pm 0.10$ ،  $0.75 \pm 0.06$ ،  $0.70 \pm 0.05$  و  $0.59 \pm 0.04$  محاسبه گردید. اختلاف معناداری در شاخص  $\alpha$  بین گروه های مختلف، از نظر تغییرات فواصل بین تنفس و تغییرات حجم تنفسی مشاهده شد ( $P < 0.05$ ). در مجموع چنین نتیجه گیری گردید که الگوی تنفس بیماران مبتلا به آسم دارای همبستگی فرکتالی کمتر نسبت به افراد سالم است. در شرایط آسم کنترل نشده این اختلاف افزایش می یابد.

**کلمات کلیدی:** آسم، الگوی تنفس، تغییرپذیری فرکتالی

\* نویسندگان مسئول (امتیاز و ارزش این مقاله برای هر دو نویسنده مسئول یکسان می باشد):

دکتر محمد رضا رئوفی. دکتر سهراب حاجی زاده، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، پل نصر، بزرگراه جلال آل احمد، تهران، ایران، پست های الکترونیک: [raoufy@modares.ac.ir](mailto:raoufy@modares.ac.ir)، [hajizads@modares.ac.ir](mailto:hajizads@modares.ac.ir)

## مقدمه:

آسم یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن در جهان است. ۱۰ الی ۱۵ درصد مردم جامعه مبتلا به آسم هستند و از هر ۲۵۰ مرگ در جهان یکی به علت آسم است [۲۰، ۲۱]. یافتن مکانیسم‌های ایجاد آسم، خصوصاً آسم غیرآتوپیک که کمتر به درمان‌های رایج پاسخ می‌دهد، می‌تواند نقش مهمی در کاهش شیوع و مرگ و میر ناشی از این بیماری داشته باشد.

نتایج مطالعات مختلف بر روی عضله صاف مجاری هوایی ایزوله نشان داده است که افزایش دامنه و فرکانس نوسان طول عضله باعث کاهش نیروی ایزومتریک<sup>۱</sup> عضله می‌شود [۳-۷]. همچنین، تنفس با حجم ثابت و اجتناب از تنفس عمیق باعث انسداد برگشت‌پذیر مجاری هوایی همانند افراد مبتلا به آسم می‌شود [۸-۱۱]. با توجه به این شواهد، الگوی تنفس می‌تواند در افزایش مقاومت مجاری هوایی و تغییر ساختار مجاری هوایی نقش داشته باشد.

از طرفی دیگر، الگوی تنفس انسان دارای ساختاری پیچیده، فرکتالی<sup>۲</sup> و نامنظم است. این الگو در افراد مسن دارای ریتمی با پیچیدگی کمتر، همبستگی فرکتالی پایین‌تر و منظم‌تر نسبت به افراد سالم جوان است [۱۲-۱۶]. همچنین، میزان انتروپی<sup>۳</sup> (بی‌نظمی) الگوی تنفس در بیماران آسمی به طور معناداری نسبت به افراد سالم کاهش می‌یابد و این کاهش انتروپی با افزایش مقاومت مجاری هوایی و شدت آسم همبستگی دارد [۱۷]. با این حال، الگوی تنفس از لحاظ تغییرپذیری فرکتالی در بیماران تنفسی از جمله آسم بررسی نشده است.

هدف از انجام این مطالعه آنالیز الگوی تنفس افراد سالم و بیماران مبتلا به آسم آتوپیک کنترل شده، آسم آتوپیک کنترل شده و آسم غیرآتوپیک کنترل نشده، از لحاظ تغییرپذیری فرکتالی است.

## مواد و روش‌ها:

**بیماران:** این مطالعه بر روی ۴۰ فرد مذکر (۱۰ نفر افراد سالم، ۱۰ نفر آسم آتوپیک کنترل شده، ۱۰ نفر آسم

آتوپیک کنترل نشده، ۱۰ نفر آسم غیرآتوپیک کنترل نشده) در بیمارستان دکتر مسیح دانشوری انجام شد. افراد سالم بر مبنای بررسی اسپرومتری و سوابق پزشکی (عدم وجود بیماری تنفسی، عصبی، قلبی عروقی و اعتیاد) وارد مطالعه شدند. وجود آسم در همه بیماران آسمی با انجام معاینه بالینی و تست اسپرومتری تایید شد. در این بیماران FEV<sub>1</sub><sup>۴</sup> و PEF<sup>۵</sup> کاهش یافته بود (۶۰-۸۰٪) و ۱۵ دقیقه پس از استعمال اسپری آگونیست β<sub>2</sub>، FEV<sub>1</sub> تا ۲۰۰ میلی لیتر و نسبت FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>2</sub> تا ۱۲٪ افزایش می‌یافت [۱]. بر اساس تست پوستی، سابقه آلرژی یا علائم بالینی، آسم آتوپیک از غیرآتوپیک افتراق داده شد. با استفاده از دستورالعمل NAEP<sup>۶</sup> بیماران آسمی به گروه‌های کنترل شده و کنترل نشده تقسیم شدند [۱۸]. برای کاهش خطا در تشخیص بیماری، تقسیم‌نهایی بیماران در گروه‌های مختلف توسط یک فوق تخصص ریه انجام می‌گرفت.

**روش ثبت تنفس:** در حالت درازکش<sup>۷</sup> و کاملاً پایدار، ثبت تنفس همه بیماران به مدت ۷۰ دقیقه انجام گرفت. سیگنال‌های تنفسی توسط دو کمربند تنفسی (MLT1132 Piezo Respiratory Transducer Belt, AD-Instruments, Castle Hill, Australia) که یکی بر روی ناف (برای ثبت تغییرات شکم) و دیگری در فضای بین دنده‌ای چهارم (برای ثبت تغییرات قفسه سینه) بسته شده بودند، جمع‌آوری شدند. پس از اتمام ۷۰ دقیقه ثبت، برای کالیبراسیون این سیگنال‌ها به حجم تنفسی، همراه با ثبت دو کمربند تنفسی، ثبت حجم تنفسی با اسپرومتر (Pony Spirometer, Cosmed, Italy) نیز به مدت ۷ دقیقه انجام گرفت. اسپرومتر به وسیله یک سخت افزار حد واسط (Powerlab/4, AD-Instruments, Castle Hill, Australia) به دستگاه Powerlab وصل شده بود. سیگنال‌ها با sample rate یک کیلوهرتز ذخیره شدند. با استفاده از روش شبکه عصبی مصنوعی<sup>۸</sup> که قبلاً گزارش کرده بودیم [۱۹]، سیگنال‌ها به حجم تنفسی کالیبره شدند.

<sup>4</sup> Forced expiratory volume in one second

<sup>5</sup> Peak Expiratory Flow

<sup>6</sup> National Asthma Education and Prevention Program

<sup>7</sup> Supine

<sup>8</sup> Artificial Neural Network

<sup>1</sup> Isometric

<sup>2</sup> Fractal

<sup>3</sup> Entropy

کردند. اختلاف معناداری بین سن افراد در چهار گروه وجود نداشت. همه افراد در زمان انجام مطالعه بدون تاکی پنه و در شرایط پایداری بودند و اختلاف معناداری بین تعداد تنفس افراد در گروه‌های مختلف وجود نداشت. در شکل ۱ چهار نمونه از نمودار میزان تغییرات در مقیاس‌های زمانی مختلف در گروه‌های مختلف نشان داده شده است.

مقدار شاخص  $\alpha$  در گروه‌های افراد سالم، آسم اتوپیک کنترل شده، آسم اتوپیک کنترل نشده و آسم غیر اتوپیک کنترل نشده در بررسی فواصل بین تنفس به ترتیب  $0.82 \pm 0.03$ ،  $0.73 \pm 0.06$ ،  $0.68 \pm 0.04$  و  $0.57 \pm 0.04$  و در بررسی تغییرات حجم تنفس به ترتیب  $0.83 \pm 0.10$ ،  $0.75 \pm 0.06$ ،  $0.70 \pm 0.05$  و  $0.59 \pm 0.04$  بود. اختلاف معناداری در شاخص  $\alpha$  بین گروه‌های مختلف (هم تغییرات فواصل بین تنفس و هم تغییرات حجم تنفسی) مشاهده شد ( $P < 0.05$ ).

همانطور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، عدد  $\alpha$  هم در بررسی فواصل بین تنفس و هم در بررسی تغییرات حجم در "سری زمانی" تنفس افراد سالم به عدد یک (یعنی همبستگی فرکتالی کامل) نزدیک‌تر است در حالی که در بیماران دچار آسم غیر اتوپیک کنترل نشده، مقدار  $\alpha$  به عدد نیم (تصادفی بودن) نزدیک‌تر می‌باشد. آسم اتوپیک کنترل شده و آسم اتوپیک کنترل نشده در حد واسطه این دو حالت قرار داشتند. بررسی فواصل بین تنفس با آزمون Bonferroni وجود اختلاف معنادار بصورت دو به دو در بین همه گروه‌ها را نشان داد ( $P < 0.05$ ). در بررسی تغییرات حجم تنفس، میانگین  $\alpha$  در بیماران دچار آسم اتوپیک کنترل شده با افراد سالم و نیز بیماران دچار آسم اتوپیک کنترل نشده، اختلاف معناداری نداشت ( $P > 0.05$ )، اما اختلاف دو به دو بین بقیه گروه‌ها معنادار بود ( $P < 0.05$ ).

**بحث:** ماهیت نوسان در تحریکات محیطی که به صورت غیرخطی در تعامل با شبکه پیچیده اجزای ایمونولوژیک، مکانیکی و التهابی سیستم تنفس است، باعث ایجاد رفتار غیرقابل پیش بینی دینامیک تنفس می‌شود [۲۰]. با این

آنالیز داده‌های ثبت تنفسی بیماران: پس از کالبراسیون تغییرات قفسه سینه و شکم به حجم تنفس، در محیط نرم افزار Chart 5، قله‌های امواج ثبت شده با تعریف  $\text{noise threshold ratio}$  شناسایی می‌گردید و توسط نقاطی علامت‌گذاری می‌شدند. سپس فواصل بین تنفسی<sup>۱</sup> و دامنه (حجم) این نقاط محاسبه شده و به صورت فایل txt ذخیره می‌شدند و محاسبات بعدی بر روی این فایل‌ها انجام می‌گرفت. با استفاده از نرم‌افزارهای آنالیز غیرخطی در محیط MATLAB 7، داده‌های ثبت تنفسی بیماران آنالیز شد. برای بررسی ساختار فرکتالی از روش DFA<sup>۲</sup> استفاده گردید که نشان می‌دهد می‌دهد یک "سری زمانی" چه ساختار دینامیکی در مقیاس‌های مختلف زمانی دارد. در این روش میزان تغییرات در مقیاس‌های زمانی مختلف محاسبه شده و به صورت خطی بر روی نموداری که در آن محور  $x = \log$  scale و محور  $y = \log \text{ variation}$  است، نشان داده می‌شود. شیب این خط برآوردی از میزان همبستگی فرکتالی آن "سری زمانی" است. به طوری که اگر شیب خط برابر یک باشد ( $\alpha = 1$ ) آن "سری زمانی" یک همبستگی فرکتالی کامل دارد (که از نظر دینامیکی به آن  $1/f \text{ noise}$  می‌گوییم) و اگر شیب خط نیم باشد ( $\alpha = 0.5$ ) بیانگر تصادفی<sup>۳</sup> بودن آن "سری زمانی" است (که از نظر دینامیکی به آن white noise می‌گوییم).

**آنالیز آماری:** برای مقایسه نتایج آنالیز غیرخطی بین گروه‌های انسانی از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه (One Way ANOVA) و از آزمون Bonferroni برای post-hoc برای تعیین گروه‌های دارای اختلاف استفاده شد. سطح معناداری P کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. مقادیر بدست آمده به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد گزارش شده است.

### نتایج:

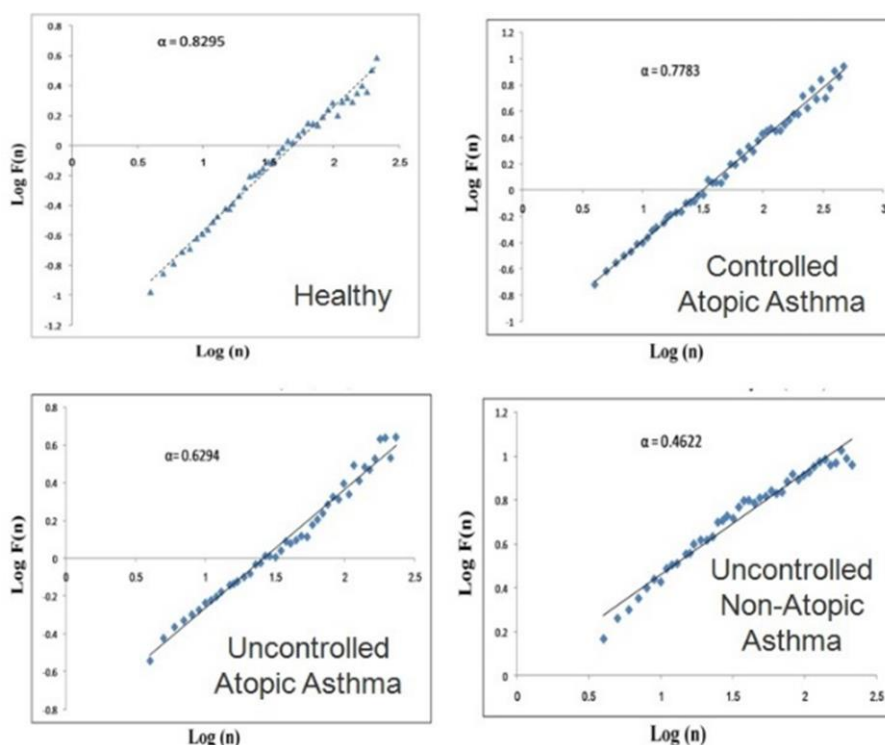
تعداد ۴۰ فرد مذکر (۱۰ نفر افراد سالم، ۱۰ نفر آسم اتوپیک کنترل شده، ۱۰ نفر آسم اتوپیک کنترل نشده، ۱۰ نفر آسم غیر اتوپیک کنترل نشده) با میانگین سنی  $30.6 \pm 7.7$  (۲۴ تا ۳۹ سال) در این مطالعه شرکت

<sup>۴</sup> شاخص  $\alpha$ : شیب خط نموداری که در آن محور X و Y به ترتیب  $\log \text{ scale}$  و  $\log \text{ variation}$  می‌باشند.

<sup>۱</sup> Inter-Breath Interval (IBI)

<sup>۲</sup> Detrended Fluctuation Analysis (DFA)

<sup>۳</sup> Random



شکل ۱ - چهار نمونه از نمودار میزان تغییرات در مقیاس های زمانی مختلف در گروه های مختلف

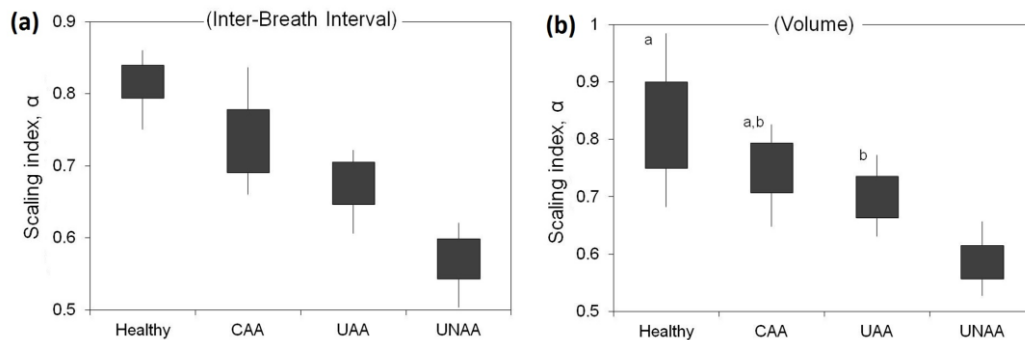
استفاده کرد. مقدار عددی بالاتر  $\alpha$ ، نشان از پایدارتر بودن عملکرد سیستم است ولی مقدار پایین تر آن (نزدیک به ۰/۵)، نشان می دهد که عملکرد تنفس غیرپایدار و غیرقابل پیش بینی (تصادفی) می باشد.

آن ها مطالعه خود را به صورت جداگانه بر روی افراد سالم جوان (۲۱-۳۴ سال) و مسن (۶۸-۸۳ سال) انجام دادند. میانگین  $\alpha$  در گروه جوان مذکر مطالعه Peng (که از لحاظ محدوده سنی شبیه مطالعه ما یعنی ۲۴-۳۹ سال بود) کمتر از مطالعه ما گزارش شده بود ( $0.69 \pm 0.07$ ) در برابر  $0.82 \pm 0.03$ . با توجه به اینکه شرایط مختلفی می تواند روی نوسانات دینامیک تنفس اثر بگذارد تفسیر علت این تفاوت مشکل است. اما شاید بتوان دو مورد را برای علت این تفاوت ذکر کرد:

۱) در مطالعه ای که Peng و همکاران انجام دادند، هنگام ثبت سیگنال های تنفسی، برای افراد تحت مطالعه فیلم پخش می کردند، در حالی که ما برای افراد تحت آزمایش مشغولیت ذهنی ایجاد نکردیم. در مطالعه ای آزمایشی که ما در کنار مطالعه اصلی انجام دادیم، دریافتیم که مشغول بودن ذهن و تمرکز افراد روی موضوعی خاص در هنگام ثبت تنفس، باعث کاهش مقدار  $\alpha$  می شود. شاید این مورد باعث کاهش مقدار  $\alpha$  در مطالعه Peng شده باشد.

حال، این پیچیدگی با روش های آنالیز ریاضی تا حدودی قابل بررسی است.

در سیستم های پیچیده ای که ساختار فرکتالی دارند، نوسانات در طی دراز مدت با یکدیگر همبستگی دارند [۲۰]. این همبستگی دارای ویژگی خودشبه در مقیاس های زمانی مختلف هستند. در مطالعه ای Peng و همکاران [۱۱] از روش DFA برای آنالیز "سری زمانی" فواصل بین تنفس افراد سالم استفاده کردند و دریافتند که دینامیک تنفس در انسان دارای همبستگی فرکتالی است. این مطالعه که در سال ۲۰۰۲ انجام شد، به عنوان اولین گزارش از فرکتالی بودن دینامیک تنفس در انسان، معرفی گردید. این مطالعه نشان داد که نوسانات طولانی مدت دینامیک تنفس که در طی زمان روی می دهد به صورت تصادفی نیست، بلکه در این "سری زمانی"، رویدادهای گذشته و آینده با یکدیگر ارتباط دارند. این ارتباط به روش DFA و با شاخص  $\alpha$  قابل توصیف است. مقدار ۰/۵ برای  $\alpha$  بیانگر فرایند تصادفی است که در این شرایط یک نوسان در "سری زمانی" بر روی نوسان بعدی اثری ندارد. در حالی که، مقادیر بالاتر  $\alpha$  نشان از همبستگی بیشتر بین نوسانات دارد. همچنین، از این شاخص می توان برای بررسی پایداری سیستم پیچیده نیز



شکل ۲ - مقدار شاخص  $\alpha$  در بررسی فواصل بین تنفس (a) و تغییرات حجم تنفس (b) در گروه های مختلف.

افراد سالم (Healthy)، آسم آتوپیک کنترل شده (CAA)، آسم آتوپیک کنترل نشده (UAA) و آسم غیرآتوپیک کنترل نشده (UNAA).<sup>‡</sup> اختلاف بین همه گروه ها (به جز a,b) معنادار است.

(\*Controlled Atopic Asthma, †Uncontrolled Atopic Asthma, ‡Uncontrolled Non-Atopic Asthma)

شرایط بیماری آسم کاهش می یابد و به سمت فرایند تصادفی پیش می رود. در واقع سیستم تنفس به سمت ناپایداری و رفتاری غیرقابل پیش بینی پیش می رود. بعلاوه، در شرایط آسم کنترل نشده، نسبت به آسم کنترل شده، همبستگی فرکتالی بیشتر کاهش می یابد که نشان از ارتباط وخامت<sup>۲</sup> بیماری آسم با دینامیک فرکتالی تنفس دارد. نتایج ما با مطالعه Frey و همکاران [۲۲] همخوانی دارد. آن ها نوسانات روزانه حداکثر فشار بازدمی (PEF) را در طی ۶ ماه در بیماران مبتلا به آسم مزمن بررسی کردند. آن ها قصد داشتند بدانند که آیا با آنالیز نوسانات PEF می توان خطر بروز دوره های وخامت بیماری را پیش بینی کرد. آن ها نشان دادند که استفاده از آگونیست های بتا کوتاه اثر باعث ایجاد نوسانات تصادفی<sup>۳</sup> (و از این رو با قابلیت پیش بینی کمتر) در عملکرد تنفس می شوند و خطر بروز دوره وخامت بعدی را افزایش می دهند. آن ها از روش DFA برای آنالیز داده ها استفاده کردند و دریافتند که قبل از بروز دوره وخامت بیماری، همبستگی فرکتالی در طی زمان کاهش می یابد.

تفسیر ساده ای که از این نتایج می توان نمود این است که "سری های زمانی" تنفس در افراد سالم و مبتلا به آسم کنترل شده، دارای همبستگی فرکتالی پایه ای است. منشأ فیزیولوژیک این همبستگی ها هنوز ناشناخته است. با افزایش شدت آسم، حساسیت مجاری هوایی حتی به فاکتورهای محیطی خیلی کوچک نیز افزایش می یابد که ممکن است باعث شروع وقایع جدی و غیر قابل

پeng و همکاران از مدل خطی QDC<sup>۱</sup> برای کالیبراسیون سیگنال های قفسه سینه و شکم به حجم تنفسی استفاده کردند، که با توجه به نتایجی که در فصل قبل ذکر شد، این مدل خطی در برابر مدل غیرخطی شبکه عصبی مصنوعی که ما استفاده کردیم، دارای خطای بالایی است.

بر اساس دانش ما، مطالعه ما اولین تحقیقی است که در آن علاوه بر بررسی "سری زمانی" فواصل بین تنفس، "سری زمانی" تغییرات حجم تنفسی نیز بررسی شده است. شاید وجود خطای زیاد در تخمین حجم تنفسی در مدل های خطی قبلی، مانع بررسی تغییرات حجم تنفسی بوده است. بر طبق نتایج ما، تغییرات حجم تنفسی نیز همانند فواصل بین تنفس دارای همبستگی فرکتالی بالایی در افراد سالم است ( $\alpha$  معادل  $0.83 \pm 0.01$ ).

بعلاوه، Peng و همکاران دریافتند که با افزایش سن، همبستگی فرکتالی دینامیک تنفس کاهش می یابد و به سمت تصادفی پیش می رود. رفتار کوتاه مدت و طولانی مدت دینامیک تنفس انعکاسی از عملکرد مراکز کنترل سیستم تنفس در سیستم عصبی مرکزی، رفلکس های شیمیایی، رفلکس های کششی ریوی و اثرات نورونی-هورمونی می باشد. افزایش سن با از دست رفتن برخی مسیرهای عصبی، کاهش همگرایی سیگنال های مرکزی، سخت شدن پارانشیم ریه و کاهش حساسیت رستپورهای شیمیایی همراه است [۲۱]. در نتیجه کاهش همبستگی فرکتالی دینامیک تنفس با این تغییرات فیزیولوژیک همخوانی دارد. نتایج ما نیز نشان داد که مقدار  $\alpha$  در

<sup>2</sup> Exacerbation

<sup>3</sup> Random fluctuation

<sup>1</sup> Qualitative Diagnostic Calibration

- Journal of Applied Physiology. 2000;88:2246-2250.
- 7) Nobel P, Mcfawn P, Mitchel H. Responsiveness of the isolated airway during simulated deep inspirations: effect of airway smooth muscle stiffness and strain. Journal of Applied Physiology. 2007;103:787-795.
  - 8) Skloot, G, Permutt S, Togias A. Airway hyperresponsiveness in asthma: a problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration. Journal of Clinical Investigation. 1995;96:2393-2403.
  - 9) Moore B, Verburt L, Paré PD. The effect of deep inspiration on methacholine dose response curves in normal subjects (abstract). American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1996;153:A873.
  - 10) Warner DO, Gunst SJ. Limitation of maximal bronchoconstriction in living dogs. American Review of Respiratory Disease. 1992;145:553-560.
  - 11) Pillow JJ, Musk GC, McLean CM. Variable ventilation improves ventilation and lung compliance in preterm lambs. Intensive Care Medicine. 2011;37(8):1352-1359.
  - 12) Goldberger AL. Complex systems. Proceedings of American Thoracic Society. 2006;3:467-472.
  - 13) Goldberger AL, Amaral LAN, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Peng CK, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2002;99:2466-2472.
  - 14) Ivanov PCh, Amaral LAN, Goldberger AL, et al. Multifractality in human heartbeat dynamics. Nature. 1999; 399:461-465.
  - 15) Peng CK, Mietus JE, Liu Y, et al. Quantifying fractal dynamics of human respiration: age and gender effects. Annals of Biomedical Engineering. 2002; 30:683-692.
  - 16) Fadel PJ, Barman SM, Phillips SW, Gebber GL. Fractal fluctuations in human respiration. Journal of Applied Physiology. 2004;97:2056-2064.
  - 17) Veiga J, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Airflow pattern complexity and airway obstruction in asthma. Journal of Applied Physiology. 2011;111(2):412-419.
  - 18) National Heart Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma [Internet]. Bethesda, MD: National Institutes of Health; NIH Publication 08-4051; 2007 [Cited 2008 May 20]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>
  - 19) Raoufy MR, Hajizadeh S, Gharibzadeh S, Mani AR, Eftekhari P, Masjedi MR.

پیش‌بینی شود. چون نوسانات طبیعی تنفس با این وقایع نامنظم و غیرمرتبط دستخوش تغییر می‌شود، همبستگی فرکتالی پایه از بین می‌رود.

براساس آنالیزهای صورت گرفته، الگوی تنفس بیماران مبتلا به آسم غیرآتوپیک از همبستگی فرکتالی خارج شده و به فرایند تصادفی تبدیل شده، تنفس منظم‌تر شده و کنترل‌پذیری آن نسبت به دیگر گروه‌ها سخت‌تر شده است. این یافته‌ها با شواهد بالینی موجود مطابقت دارد. براساس گزارشات پژوهشگران، علایم بیماران مبتلا به آسم غیرآتوپیک شدیدتر از آسم آتوپیک است و این بیماران سخت‌تر به درمان‌ها جواب می‌دهند [۲۰]. به همین دلیل بیماری اکثر مبتلایان به آسم غیرآتوپیک کنترل نشده است [۲].

### نتیجه‌گیری:

الگوی تنفس بیماران مبتلا به آسم، دارای همبستگی فرکتالی کمتر نسبت به افراد سالم است. در شرایط آسم کنترل نشده این اختلاف افزایش می‌یابد. تغییرات الگوی تنفس در شرایط غیرآتوپیک نسبت به افراد سالم شدیدتر از شرایط آتوپیک است که با شواهد بالینی مبنی بر شدیدتر بودن علایم بیماری از افراد مبتلا به آسم غیرآتوپیک مطابقت دارد.

### منابع:

- 1) Fauci S, Longo S. Harrison's principles of internal medicine. 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia: McGraw-Hill. 2008, Chapter. 248.
- 2) Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. Thorax. 2002;57:643-648.
- 3) Fredberg JJ, Inouye D, Miller B. Airway smooth muscle, tidal stretch and dynamically determined contractile state. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1997;156:1752-1759.
- 4) Shen X, Wu MF, Tepper RS, Gunst SJ. Mechanisms for mechanical response of airway smooth muscle to length oscillation. Journal of Applied Physiology. 1997;83:731-738.
- 5) Chan W, Silberstein J, Hai C. Mechanical strain memory in airway smooth muscle. American Journal of Physiology. 2000; 287:895-904.
- 6) Wang L, Pare PD, Peow CY. Effects of length oscillation on the subsequent force development in swine tracheal smooth muscle.

Nonlinear model for estimating respiratory volume based on thoracoabdominal breathing movements. *Respirology*. 2013;18(1):108-116.

- 20) Frey U, Suki B. Complexity of chronic asthma and chronic obstructive pulmonary disease: implications for risk assessment, and disease progression and control. *Lancet*. 2008;372(9643):1088-1099.
- 21) Lipsitz LA. Clinical physiology of aging. In: Kelley WN, Dupont HL, Glick JH, Harris ED, Hathaway DR, Editors. *Textbook of Internal Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott; 1996. pp. 110–119.
- 22) Frey U, Brodbeck T, Majumdar A. Risk of severe asthma episodes predicted from fluctuation analysis of airway function. *Nature*. 2005;438(7068):667-670.

# The Evaluation of the Fractal Variability of Breathing Pattern in Asthmatic Patients

Mohammad Reza Raoufy<sup>1\*</sup>, Sohrab Hajezadeh<sup>1\*</sup>, Ali Reza Mani<sup>1</sup>,  
Shahriar Gharibzadeh<sup>2</sup>, Seyed Alireza Mahdaviani<sup>3</sup>, Ali Reza Eslaminejad<sup>4</sup>,  
Mehdi Almasnia<sup>5</sup>, Parivash Eftekhari<sup>1</sup>, Mohammad Reza Masjedi<sup>6</sup>

- 1) Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
- 2) Department of Bioelectric, School of Biomedical Engineering, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran
- 3) Pediatric Respiratory Diseases Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 4) Tracheal Diseases Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 5) Chronic Respiratory Diseases Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 6) Telemedicine Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

## Abstract:

There is no study about fractal variability of breathing pattern in patients with respiratory diseases, such as asthma. The aim of this study was evaluating fractal variability of breathing pattern in healthy and asthmatic cases. Forty men, including 10 healthy volunteers, 10 patients with controlled atopic asthma (CAA), 10 patients with uncontrolled atopic asthma (UAA), and 10 patients with uncontrolled non-atopic asthma (UNAA) referred to the outpatient clinic of Dr. Masih Daneshvari Hospital (Tehran, Iran) were enrolled in this study. The thoraco-abdominal movements were collected using two respiratory belts and then signals were calibrated to respiratory volume. We analyzed the fractal variability of inter breath interval (IBI) and volume fluctuation using detrended fluctuation analysis (DFA). The  $\alpha$  index values in healthy, CAA, UAA, and UNAA cases with respect to IBI were  $0.82 \pm 0.03$ ,  $0.73 \pm 0.06$ ,  $0.68 \pm 0.04$ , and  $0.57 \pm 0.04$ , respectively, and with respect to volume fluctuation were  $0.83 \pm 0.10$ ,  $0.75 \pm 0.06$ ,  $0.70 \pm 0.05$ , and  $0.59 \pm 0.04$ , respectively. There were significant differences between all groups in  $\alpha$  index values of both IBI and volume fluctuation ( $p < 0.05$ ). We concluded that the fractal correlation of breathing pattern in asthmatic patients is lower than healthy cases. This difference increased in uncontrolled asthma.

**Keywords:** Asthma, Breathing Pattern, Fractal Variability.

\* Corresponding Authors (These authors contributed equally to the manuscript):

Mohammad Reza Raoufy, MD PhD & Sohrab Hajezadeh, PhD. Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran. Emails: [raoufy@modares.ac.ir](mailto:raoufy@modares.ac.ir) & [hajezads@modares.ac.ir](mailto:hajezads@modares.ac.ir)