

بسم الله الرحمن الرحيم

طب داخلی

فصلنامه جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران
سال دوم، شماره ۱، بهار ۸۵، رایگان



هیئت تحریریه :

دکتر علیرضا استقامتی

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر انوش برزیگر

استاد دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دکتر سید محمود اسحق حسینی

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر داریوش آقاخانی

متخصص داخلی

دکتر مصطفی انوری

متخصص داخلی

دکتر سعید فلاح تفتی

استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر امیرحسین بقراطیان

استادیار دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر ایرج خسرونی

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر منوچهر کیهانی

استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر هوشنگ نوشاد

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر حسن حیدرثا

استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

فصلنامه طب داخلی

سال دوم، شماره یکم، بهار ۸۵

صاحب امتیاز : جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

مدیر مسئول : دکتر ایرج خسرونی

سر دبیر : دکتر ناصر ابراهیمی دریانی

مدیر داخلی : دکتر سیدمهران مرعشیان

ویرایش : دکتر سیدمهران مرعشیان

طرح روی جلد : شهریار صلاحی، فاران اتحاد

شمارگان : ۱۵۰۰

مجوز فرهنگ و ارشاد اسلامی : ۱۲۴/۱۲۸۹

۸۳/۲/۷

آدرس دفتر مجله :

تهران، خیابان دکتر فاطمی، روبروی سازمان آب، ساختمان

۱۴۳، طبقه ششم

پست الکترونیک : info@dakheli.org

تلفکس : ۸۸۹۷۵۳۸۳-۶

امور آگهی ها : ۸۸۹۵۵۱۲۵

حروفچینی : تکنوفراز

صفحه آرای : فاران اتحاد

لیتوگرافی، چاپ و صحافی : شرکت قلم آذین چاپ

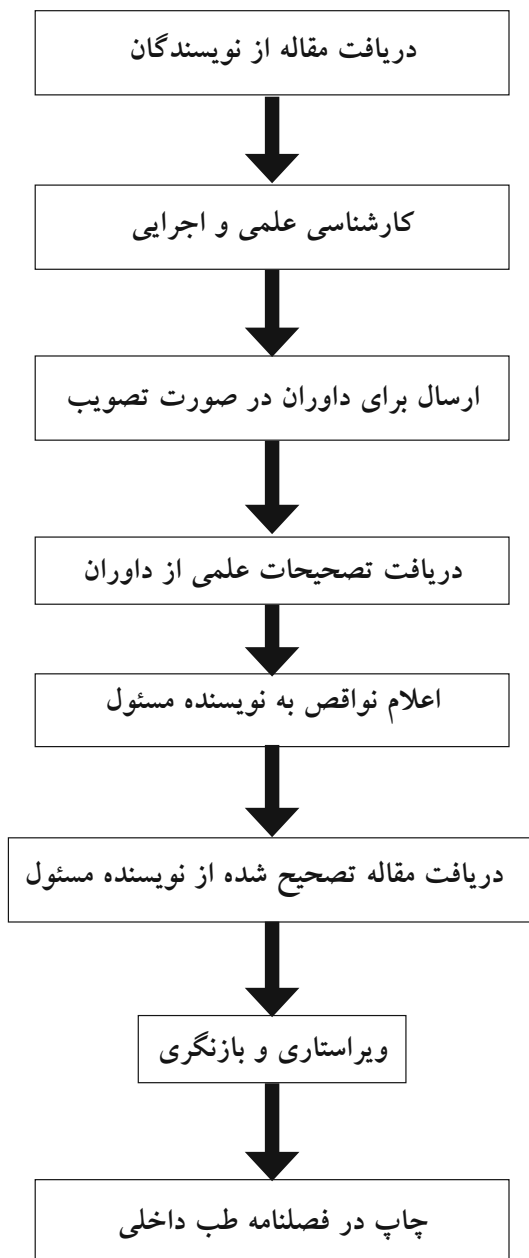
تهران، خیابان دانشگاه، پلاک ۲۰ - تلفن : ۶۶۴۱۷۷۴۸

امور اجرایی : تکنوفراز - صلاحی

journal of Internal Medicine - فصلنامه طب داخلی

هر گونه استفاده از مطالب این نشریه با ذکر منبع بلامانع می باشد .

مراحل انتشار مقالات ارسالی به دفتر فصلنامه طب داخلی



- دریافت مقالات هم از طریق پست و هم از طریق پست الکترونیکی صورت می گیرد و شرایط و نحوه ارسال آن در راهنمای نویسندگان که در صفحه مقابل آمده قید گردیده است.
- مقالاتی در این نشریه مورد تصویب قرار می گیرند که با اهداف کلی فصلنامه طب داخلی هماهنگی داشته باشند.
- نویسندگان مسئول مقالات حداکثر ۳ هفته جهت تصحیح و ارسال مجدد مقالات به دفتر فصلنامه طب داخلی فرصت دارند. مقالاتی که پس از یکماه از ارسال جهت تصحیح، از طرف نویسندگان ارسال شود بعنوان مقالات جدید بررسی و مورد داوری مجدد قرار می گیرند.



راهنمای نویسندگان

فصلنامه طب داخلی که توسط جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران و به زبان فارسی منتشر می گردد آمادگی پذیرش نوشته های مختلف در زمینه های گوناگون پزشکی داخلی، اعم از مقالات اصلی (original article)، گزارش مورد (case report)، مقالات مروری (review article) را داشته و نیز از اخبار و اطلاعات جدید با ذکر منابع معتبر و نامه های ارسالی به هیئت تحریریه یا هیئت مدیره این جامعه استقبال می نماید.

در ذیل به اصول کلی و حداقل های لازم جهت پذیرش یک مقاله یا گزارش و ارائه حق اولویت به آنها در انجام مراحل داوری و چاپ اشاره می گردد.

۱- اصول کلی :

- ۱-۱) لازم است مقالات ارسالی برای این نشریه در نشریه دیگری به چاپ نرسیده باشد .
- ۱-۲) نوشته های ارسالی برای این نشریه لازم است که از آیین نگارش صحیح فارسی استفاده کرده و از کاربرد اصطلاحات و لغات انگلیسی که در زبان فارسی معادل های دقیق و رسایی دارند خودداری نموده باشند و یا دست کم معادل انگلیسی آن اصطلاحات در پرانتز در کنار معادل فارسی قید گردند.
- ۱-۳) مقالات ارسالی در چهار نسخه شامل یک نسخه اصل و سه نسخه کپی و یک عدد CD استاندارد تهیه و تحویل دفتر مجله گردند.
- ۱-۴) خواهشمند است جهت ارائه مقالات از طریق پست الکترونیک به این نشریه، اصل مقاله و جداول و نمودارها و ضمائم دیگر را بصورت ضمیمه (Attachment) به آدرس الکترونیکی جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران "info@dakheli.org" ارسال فرمائید.
- ۱-۵) مطالب مقاله فقط بر روی یکطرف برگه A4 و بصورت یک خط در میان و با حاشیه حداقل دو سانتی متر تایپ گردد. شماره صفحات در وسط و پایین هر صفحه قرار گیرد. لازم است تمام صفحات دارای شماره صفحه فارسی باشند.
- ۱-۶) مقالات توسط نرم افزار Microsoft word 2000 یا XP و برای زبان فارسی با فونت نازنین ۱۳ و برای متون انگلیسی با فونت Times New Roman سایز ۱۲ تایپ و بر روی CD استاندارد ارسال شود.
- ۱-۷) فرم درخواست انتشار مقاله (cover letter) حتماً به همراه مقاله ارسال شود. این فرم در هر شماره مجله چاپ شده و اصل و کپی آن قابل قبولند. نام و نام خانوادگی و امضا نویسندگان به هر تعداد الزامی است.

۲- نحوه تنظیم متن مقالات :

- ۲-۱) صفحه عنوان (Title page) باید شامل : عنوان مقاله به فارسی و انگلیسی، نام و نام خانوادگی نویسندگان، درجه علمی، آدرس دقیق (کدپستی، تلفن، دورنگار، Email) با تعیین نویسنده مسئول مقاله، محل انجام پژوهش و ارگان حمایت کننده پژوهش و نیز عنوان خلاصه (running title) با حداکثر ۴ واژه باشد.
- ۲-۲) چکیده فارسی و انگلیسی در صفحات دوم و سوم وارد می گردند که نمی باید هر کدام بیش از ۲۵۰ کلمه باشند. چکیده باید بصورت سازمان بندی شامل: مقدمه، مواد و روش ها، یافته ها، بحث و نتیجه گیری و کلید واژگان باشند. چکیده انگلیسی باید کاملاً منطبق بر چکیده فارسی مقاله بوده و شامل اجزاء: Background, Materials and Methods, Results, Discussion and conclusion و Keywords باشد.
- ۲-۳) صفحات چهارم به بعد مربوط به متن اصلی مقاله شامل موارد زیر است :
- ۲-۳-۱) مقدمه : در یک صفحه شامل : الف) اطلاعات قبلی و زمینه ای و بیان مسئله با ذکر منابع ؛ ب) ضرورت و انگیزه انجام تحقیق و هدف تحقیق ج) چگونگی تعمیم نتایج و رفع ابهامات مربوط به مسئله مورد تحقیق توسط این مقاله.
- ۲-۳-۲) مواد و روش ها : الف) روش مطالعه ب) زمان و مکان اجرای پژوهش ج) نمونه های مورد آزمون و ملاکهای ورود و خروج مطالعه
- د) نحوه جمع آوری اطلاعات ه) ملاحظات اخلاقی و) ابزارهای اندازه گیری
- ۲-۳-۳) یافته ها : الف) رعایت اصول علمی (گزارش مقادیر عددی به همراه درصد، گزارش میانگین با حدود اطمینان، ...) ؛ ب) خلاصه نمودن یافته ها به آنچه مهم و با اهمیت و با ارزش از لحاظ اطلاع رسانی می باشد. ؛ ج) کاربرد حداقل تعداد ممکن جداول و نمودارها . توضیحات شماره جداول بایستی در بالای جدول و نمودارها و اشکال در ذیل آنها آورده شود. بدیهی است از تکرار مطالبی که در متن و جداول آمده شده اند باید اجتناب نمود.



۴-۲) بحث و نتیجه گیری : الف) آثار و اهمیت یافته های بدست آمده و محدودیت های تحقیق ؛ ب) ذکر نتایج تحقیقات مشابه قبلی و مقایسه و تجزیه و تحلیل مقاله با توجه به نتایج آن تحقیقات ؛ ج) توضیح موارد کاربرد علمی و قابلیت تعمیم پذیری نتایج بدست آمده ؛ د) پیشنهادات

۵-۳) منابع: منابع بایستی به روش Vancouver و به ترتیب استفاده در متن مقاله ردیف شوند.
۶-۳) ضمیمه: شامل عکس ها، جداول، نمودارهای مقاله که به همراه توضیحات و شماره مربوطه در صفحات جداگانه شماره گذاری شده در انتهای متن اصلی مقاله اضافه می گردد. جداول و عکس ها و نمودارها نباید از ابعاد ۸×۱۲ سانتی متر تجاوز نمایند. عکس ها باید به فرمت Tiff و سیاه و سفید بوده و کیفیت لازم جهت چاپ داشته باشند.

* هیئت تحریریه در پذیرش، رد، انجام اصلاحات (با تأیید مؤلف) و ویرایش مقالات آزاد است. در صورت عدم اعمال اصلاحات مورد نظر داوران طی ۱ ماه از ارسال نظر داوران، مقاله به عنوان مقاله جدید در نظر گرفته شده و مجدداً جهت داوری ارسال می گردد لذا خواهشمند است تصحیحات مدنظر داوری را حداکثر ظرف ۱ ماه پس از اعلام، اعمال و مقاله اصلاح شده را ارسال نمایید.
* نویسندگان مقالات مسئول نوشته ها و مدافع مطالب چاپ شده از مقاله خود در این مجله خواهند بود.

نشانی مجله: تهران - خیابان دکتر فاطمی - روبروی سازمان آب - ساختمان ۱۴۳ - طبقه ششم دفتر جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران ، فصلنامه طب داخلی
تلفکس : ۶ - ۸۸۹۷۵۳۸۳
آدرس پست الکترونیکی : info@dakheli.org

چک لیست مقالات ارسالی برای فصلنامه طب داخلی

- | | |
|---|--|
| ☐ صفحه اول (صفحه عنوان) | ☐ متن مقاله |
| ☐ چکیده فارسی (۲۵۰-۲۰۰ کلمه) | ☐ منابع طبق فرمت مجله |
| ☐ چکیده انگلیسی (۲۵۰-۲۰۰ کلمه) | ☐ جداول و نمودارها در صفحات جداگانه و طبق فرمت مجله |
| ☐ مشخصات کامل نویسنده مسئول (آدرس، email، تلفن، نامبر) | ☐ فرم تکمیل شده درخواست بررسی مقاله جهت انتشار |



فصلنامه طب داخلی

فرم درخواست انتشار مقالات

لطفاً با خط خوانا تکمیل شود. ارائه این فرم به همراه مقالات ارسالی الزامی است.

عنوان کامل مقاله:

نام نویسنده مسئول با ذکر عنوان علمی و سازمانی:

- نشانی:

- تلفن:

- فاکس:

- e-mail:

نویسندگان مقاله به ترتیب :

- | | | |
|---------|------------|---------------------|
| نام: | رتبه علمی: | دانشگاه محل فعالیت: |
| ۱- نام: | رتبه علمی: | دانشگاه محل فعالیت: |
| ۲- نام: | رتبه علمی: | دانشگاه محل فعالیت: |
| ۳- نام: | رتبه علمی: | دانشگاه محل فعالیت: |
| ۴- نام: | رتبه علمی: | دانشگاه محل فعالیت: |
| ۵- نام: | رتبه علمی: | دانشگاه محل فعالیت: |

آیا مقاله در مجله دیگری در داخل کشور به چاپ رسیده و یا مورد پذیرش قرار گرفته است؟

خیر..... بلی..... (در کدام مجله)

آیا مقاله به زبان دیگری به چاپ رسیده است؟

خیر..... بلی..... (در کدام مجله)

آیا مقاله برای چاپ به مجله دیگری نیز ارسال شده است؟

خیر..... بلی..... (در کدام مجله)

تمامی نویسندگان ترتیب نام‌ها و تمام مطالب بالا را تأیید کرده، حق انتشار مقاله یاد شده را به فصلنامه طب داخلی واگذار می‌کنند:

- | | | |
|---------|-------|--------|
| نام: | امضا: | تاریخ: |
| ۱- نام: | امضا: | تاریخ: |
| ۲- نام: | امضا: | تاریخ: |
| ۳- نام: | امضا: | تاریخ: |
| ۴- نام: | امضا: | تاریخ: |
| ۵- نام: | امضا: | تاریخ: |



پیام دکتر ایرج خسرونیا رئیس هیئت مدیره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

از دست که نالیم که از ماست که برماست هفته قبل جهت دیدار همکاران و تأیید بخش داخلی بیمارستانی به آبادان رفته بودم و در آن بیمارستان ضمن بازدید از بخش داخلی با دو نفر از همکاران متخصص داخلی راجع به فعالیت جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران و نشریه طب داخلی به گفتگو نشستیم و نظرات آنها را راجع به کنگره جویا شدم. از آقای دکتر که متخصص داخلی بود سؤال کردم که عضو جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران هستند؟ جواب دادند من عضو انجمن فوق تخصص ... می باشم مجدداً سؤال کردم که آیا مجله طب داخلی بدستتان میرسد گفتند من فقط مجله انجمن ... را می خوانم و از مجله طب داخلی اطلاعی ندارم. گفتم از کنگره چه خبر دارید؟ فرمودند که من می خواهم در کنفرانس H pylori شرکت نمایم و خلاصه کلام نمی خواست که با متخصص داخلی ایران رابطه ای داشته باشد. خانم دکتری هم که در آن بخش بودند و همکار داخلی بودند از جامعه داخلی خبر نداشت و در کنگره هم شرکت نکرده بودند. با خود فکر کردم در تمام کشورهای پیشرفته اکثر اساتید داخلی در سرنسجه های خود کلمه اینترنیست را می نویسند و سپس رشته فوق تخصصی خود را ذکر می کنند اما در ایران این چنین بلائی بر سر رشته داخلی آورده اند که همکار ما از ذکر رشته تحصیلی خود و انجمن مربوط به خود فرار می کنند البته گناه این فرار به گردن این همکار جوان نمی باشد. گناه را باید به گردن اساتید و ریش سفیدان این رشته تخصصی انداخت که در ابتدای انقلاب جهت دفع دیگران و نشان دادن خود رشته داخلی را تکه پاره نمودند و هرکس مسئولیت یک رشته ای را بگردن گرفت و بجای لغت تحت تخصص از لغت فوق تخصص استفاده کرده که متأسفانه مجامع علمی و فرهنگی و وزارتخانه هم این ترجمه غلط را قبول نموده و چنین شد که همکار ما از نام بردن تخصص داخلی دوری می کند. در حال نوشتن این نامه بودم که همکاری از اصفهان زنگ زد ضمن تشکر از برگزاری کنگره اعلام نمود در سالهای قبل جلسات علمی و گزارش صبحگاهی دانشگاه با حضور بسیاری از اساتید تشکیل می شد ولی در سالهای اخیر بدلیل اینکه هر رشته فوق تخصصی ساز خود را می زند جلسات گزارش صبحگاهی بیمارستان رو به تعطیلی است و هر کس برای بخش خود گزارش صبحگاهی برگزار می نماید به همکار خود عرض کردم که این تفرقه فقط در اصفهان و دانشگاه جنابعالی نمی باشد بلکه در تمام ایران شیوع پیدا کرده است. برگزاری کنگره ها و بازآموزی های متعدد جدا از هم با حضور تعداد کم شرکت کننده نشانی از عدم اتحاد و اتفاق گروه داخلی می باشد و بنظر میرسد اساتید پیشکسوت این رشته باید با از خودگذشتگی و تعامل این مشکل را از رشته داخلی برداشته و با توجه به اینکه خوشبختانه فعلاً مسئولیت وزارتخانه با همکاران متخصص داخلی می باشد که باید از این فرصت استفاده نموده و چون سایر کشورهای پیشرفته متخصص داخلی را به جایگاه اصلی خود که همانا طب مادر است برگردانیم. انشاء اله



مقاله تحقیقی : نقش برونکوسکوپی در تشخیص و ارزیابی بیماران مبتلا به پلورال افیوژن اگزوداتیو

دکتر سعید فلاح تفتی^۱

دکتر فرهاد مشایخ بخشی^۱

دکتر عاطفه انصاریان^۱

دکتر محبوبه فریدون^۱

دکتر زینب صاحبی^۱

۱- مرکز تحقیقات سل و بیماری های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

خلاصه :

هدف از این مطالعه بررسی اندیکاسیون های فیبروبرونکوسکوپی در بیماران مبتلا به پلورال افیوژن اگزوداتیو است که با سایر روشهای تشخیصی به نتایج قطعی نرسیده باشد. در این پژوهش بصورت گذشته نگر و طی یکسال تعداد ۲۸ مورد بیماران مبتلا به پلورال افیوژن اگزوداتیو که در آنها برونکوسکوپی صورت گرفته بود بررسی شدند که در ۸ بیمار (۴۰٪ موارد) برونکوسکوپی توانسته بود نقش موثری را برای رسیدن به تشخیص ایفاء کند. از این جمع ۶ مورد در شرح حال دارای شکایت هموپتیزی و ۲ مورد تنگی نفس شدید داشته اند. بنابراین فیبروبرونکوسکوپی در ارزیابی بیماران مبتلا به پلورال افیوژن اگزوداتیو که با روش های کلاسیک به تشخیص قطعی نرسیده است بخصوص با شکایت هموپتیزی میتواند نقش تعیین کننده ای داشته باشد.

واژه های کلیدی : پلورال افیوژن، برونکوسکوپی، هموپتیزی

مقدمه :

ناشی از برونکوژنیک کارسینوما، آتلکتازی یا پنومونیت انسدادی بایستی کنار گذاشته شود^(۵-۷)
به دلایل فوق این پژوهش به بررسی نقش برونکوسکوپی در ارزیابی بیماران مبتلا به پلورال افیوژن می پردازد .

تعاریف :

- ارتشاح ریوی اگزوداتیو (Exudative pleural effusion) :
به مایع پلوری اطلاق میگردد که یکی از شاخصهای ذیل را داشته باشد.

- LDH بیشتر از 307 ml / IU

- نسبت LDH مایع پلور به سرم بیش از $0/6$

- نسبت پروتئین مایع پلور به سرم بیش از $0/5$

- ارتشاح ریوی (plural effusion) تشخیص داده نشده :
به مایع پلوری اطلاق می گردد که حداقل با یک بار بیوپسی بسته پلور و سه بار سیتولوژی و یا با انجام سی تی اسکن قفسه سینه به تشخیص قطعی نرسیده باشد.

از زمان بکارگیری برونکوسکوپهای قابل انعطاف از سال ۱۹۶۸ میلادی توسط (Ikeda) گزارشات متعددی در مورد اندیکاسیون و کاربرد این وسیله منتشر شده است^(۱-۳) البته در برخی مطالعات نیز محدودیتهایی در مورد فیبروبرونکوسکوپی عنوان شده ، مثل بکارگیری آن در بررسی سرفه های مزمن و یا درمان آتلکتازی^(۳،۱) . علیرغم اینکه برخی محققین نقش مهمی برای این وسیله تشخیصی در ارزیابی بیماران مبتلا به پلورال افیوژن قائل نشده اند^(۴-۶) برخی گزارشات نیز به دلایل ذیل بکارگیری این وسیله را پیشنهاد میکنند.^(۶-۸)

۱- برونکوژنیک کارسینوما ی ریه شایعترین علت بدخیمی ایجاد کننده پلورال افیوژن اگزوداتیو است.^(۸-۱۰)

۲- حساسیت تشخیصی بیوپسی بسته پلور به همراه نتایج حاصله از سیتولوژی مایع پلور برای تشخیص علل نفوپلازیک ،التهابی یا عفونی مناسب نیست^(۱۱-۱۴).

۳- قبل از تصمیم گیری برای درمان مؤثر پلورال افیوژن ماسیو



روش و مواد :

پاراپنوماتیک یا مواردی که نمی‌توانست به‌عنوان یک شاخص تشخیصی قاطع و محکم مد نظر قرار گیرد از مطالعه حذف گردیدند و نهایتاً ۲۸ پرونده از بیماران مبتلا به پلورال افیوژن که بر اساس شاخص‌های فوق دارای تشخیص قطعی بودند ، وارد مطالعه شدند. در همه این بیماران توراسنتز مایع پلور دارای خصوصیات اگزودایتو بود (Light Criteria) و در همگی فیبروبرونکوسکوپی صورت گرفته بود .

نتایج :

نتایج حاصله از پژوهش نشان داد که در این ۲۸ مورد با محدوده سنی بین ۳۱-۷۵ سال (متوسط ۴۷ سال) تشخیص های نهایی با الگوی جدول ۱ مطابقت می کرد .

در جدول شماره ۲ علایم بیماران به همراه نتایج حاصله از برونکوسکوپی در بررسی مایع پلور مشخص گردیده است.

در هیچ کدام از ۲۰ بیمار بدون علامت که به کارسینومای متاستاتیک پلور مطرح بود، علایم برونکوسکوپیک تومورهای بدخیم مثل ناهمواری و برجستگی مخاطی ناشی از تومور و انفیلتراسیون و شکنندگی مخاطی وجود نداشت و باسیل B.K نیز در شستشوی برونش (BAL) دیده نشد. ($p \text{ value} = 0.031$).

از ۸ مورد با نتایج برونکوسکوپی مثبت همگی در سابقه، دارای شرح حال هموپتیژی یا تنگی نفس شدید بودند بطوری که این دو شکایت هم در شرح حال دستیاران و هم کارورزان منعکس شده بود.

درسه مورد جایگزینی تومور در کمتر از فاصله ۲ سانتیمتر از کارینا گزارش گردید.

این مطالعه بصورت گذشته نگر و توصیفی- مقطعی با بررسی بر روی پرونده بیمارانی که بعلت پلورال افیوژن از سال ۸۰-۱۳۷۵ در مرکز درمانی، آموزشی تحقیقاتی دکتر مسیح دانشوری بستری بوده اند صورت گرفت. نتایج حاصله از روش های معمول در ارزیابی بیماران مبتلا به پلورال افیوژن یعنی توراسنتز، میکروبیولوژی و یا سیتولوژی و بیوپسی مثبت پلور از نظر ضایعات گرانولوماتوز و بدخیمی در مقایسه با نتایج حاصله از بکارگیری برونکوفیبروسکوپی مورد بررسی قرار گرفت و داده ها به شرح ذیل در فرم اطلاعاتی ثبت گردید.

۱- وجود تومور بصورت برجستگی مخاطی ، انفیلتراسیون شبیه به گل کلم به همراه شکنندگی مخاط که در گزارش آندوسکوپیست بعنوان سرطان قلمداد شده بود .

۲- سیتولوژی یا بیوپسی مثبت ضایعه نئوپلازیک از طریق برونکوسکوپی .

۳- بدست آوردن میکوباکتریوم از طریق رنگ آمیزی اختصاصی مایع شستشوی برونش (BAL). پرونده بیمارانی که در گزارش سی تی اسکن آنها ضایعات پارانشیماتوز و یا تومورال همراه، لنفادنوپاتی مدیاستن یا ناف ریه ها و یا وجود ضایعات تومورال همراه وجود نداشت انتخاب شد. علل پلورال افیوژن در نهایت شامل تشخیص های ذیل بود :

۱- پلورال افیوژن سلی

۲- آمپیم پلور

۳- کارسینومای متاستاتیک پلور

سایر تشخیص های نهایی پلورال افیوژن مثل علل ناشناخته

جدول ۱: علل پلورال افیوژن منجر به بانجام برونکوسکوپی (تعداد ۸۲ مورد)

۱۲ مورد	کارسینوماتوزیس
۶ مورد	سل
۱ مورد	آمپیم



جدول شماره ۲: مقایسه نتایج حاصله از مقایسه قدرت تشخیصی برونکوسکوپ با توراسنتز مایع پلور در بیماران مبتلا به پلورال افیوژن

P-Value	بررسی مایع پلور (براساس تعریف)	برونکوسکوپ	شکایت اصلی بیماران
۰/۴۶۳	متاستاتیک کارسینوما (۱ مورد)	برونکوژنیک کارسینوما (۵ مورد)	بیمارانی که دچار هموپتیزی بودند (۶ مورد)
۰۰۰/۰	منفی	برونکوژنیک کارسینوما (۲ مورد)	* بیمارانی که از تنگی نفس شاکی بودند (۲ مورد)
۰۳۱/۰	متاستاتیک کارسینوما (۲ مورد)	منفی	+ بیمارانی که علامت مهمی نداشتند (۲ مورد)

* منظور تنگی نفس است که شکایت اصلی بیمار بوده و در مشاهدات پرونده بصورت دیسترس تنفسی و یا تاکی پنه منعکس شده بود.

+ شامل شکایات متنوعی مثل درد قفسه سینه، سرفه یا خلط بوده که شروع آن برای بیمار کاملاً مشخص نبوده و هیچکدام به شکل قابل توجهی از نظر بیمار مطرح نبوده اند.

بحث :

در سه مورد سرطان و در یک مورد نیز سل ریوی بود این محققین نتایج حاصل از بکارگیری برونکوسکوپ را در حضور پلورال افیوژن ازگوداتیو که از طریق ارزیابی پلور به تشخیص نرسیده مفید میدانند^(۳) و این اکثراً بدان علت است که در بسیاری از حالات، سرطان ریه علت پلورال افیوژن ازگوداتیو است که با انجام فیبروبرونکوسکوپ میتوان به وجود آن پی برد^(۱۴ و ۱۲ و ۱۱).

Chang از تایوان در ۱۴۰ بیمار مبتلا به پلورال افیوژن نشان داد که از ۵۸ بیمار مبتلا به پلورال افیوژن با علامت هموپتیزی، در ۴۷ مورد فیبروبرونکوسکوپ در مسیر تشخیصی موثر بود، درحالیکه انجام توراستر و بیوپسی پلور در روند تشخیصی ۱۱ بیمار با تجمع مایع در پلور موثر بوده است. بیمارانی که در رادیوگرافی قفسه سینه آنها انفیلتراسیون در پارانشیم ریه‌ها نیز مشاهده شده بود فیبروبرونکوسکوپ (در ۴۳ مورد) در مقایسه با ارزیابی پلور از طریق بررسی توراسنتز (۲۱ مورد) برای رسیدن به تشخیص کمک کننده بوده اند. در بقیه موارد اصولاً روش های معمول با استفاده از ارزیابی مایع پلورو یا انجام فیبروبرونکوسکوپ نتوانسته بودند به تشخیص کمک کنند^(۱۳).

علیرغم این که ارزیابی مایع پلور و بیوپسی پرده جنب دو روش تشخیصی مهم در ارزیابی بیماران مبتلا به پلورال افیوژن ازگوداتیو می باشد با این حال تعداد قابل توجهی از بیماران با این دو روش به تشخیص قطعی نمی رسند^(۱۴ و ۱۳) در این گونه موارد عقاید متفاوتی برای ارزیابی بعدی این بیماران توصیه شده است. در شرایطی که یافته های کلینیکی به نفع پلورال افیوژن های خوش خیم میباشد، تحت نظر قرار گرفتن بیمار کافی است و برخی در صورت شواهد بالینی و آزمایشگاهی سل مثل تست مانتوی قویاً مثبت به درمان آزمایشی ضد سل اقدام می کنند. در سایر موارد اقدامات تشخیصی متنوعی مثل برونکوسکوپ، پلوروسکوپ و انجام VATS^۱ یا بیوپسی باز ریه انجام می گیرد^(۱۴).

با اینکه در برخی منابع انجام برونکوسکوپ را برای ارزیابی پلورال افیوژن مفید نمی دانند^(۴-۶) اما از سوی دیگر برخی از پژوهشها نیز آن را بخصوص در پلورال افیوژن های به تشخیص نرسیده مفید می دانند. Thomas و Williams در ۲۹ بیمار مبتلا به پلورال افیوژن که علت آن کشف نشده بود، نتایج حاصله از بکارگیری برونکوسکوپ را در ۴ مورد مثبت ارزیابی نمودند که



در اين مطالعه انجام برونکوسکوپي در سه بيمار، جايزيني تومور را به گونه‌اي نشان داد که انجام عمل جراحي را غير ممکن مي‌نمود و به اين ترتيب نقش اين ابزار در ارزيابي بيماران مبتلا به پلورال افیوژن که به دلایلي اندیکاسيون عمل جراحي برای آنها گذاشته شده است را نشان می‌دهد^(۱۵).

نتايج حاصله از مطالعه حاضر و همچنين توصيه های اخير در مورد نحوه ارزيابي بيماران مبتلا به پلورال افیوژن نشان مي‌دهد که فيبروبرونکوسکوپي در مواردیکه پلورال افیوژن اگروداتيوبا برسي‌های معمول و کلاسيک به تشخيص قطعي نرسد، کمک کننده می باشد، حتی اگر در رادیوگرافي ریه هیچگونه آثاری از ضایعه پارانشیماتوز یا تومورال دیده نشود. وجود سوابقي از هموپتیزی کارآيي برونکوسکوپي را به میزان قابل توجهی افزایش خواهد داد^(۱۴و۱۵).

- Video Assisted thoracoscopy.

مطالعه فوق نشان داد که برونکوسکوپي در ۸ بيمار (۴۰٪ موارد)، علیرغم طبيعی بودن پارانشیم ریه در سی تی اسکن قفسه سینه مفید بوده وحتی در یک مورد که ضایعه در بیوپسي متاستاتیک کارسینوما نشان داده بود، برونکوسکوپي محل اوليه ضایعه را نشان داد. نتیجه اینکه در بيماران مبتلا به پلورال افیوژن بدون انفيلتراسيون پارانشیم ریه که با انجام اقدامات تشخيصی معمول مثل ارزيابي مایع پلور با توراسنتز و بیوپسي پرده جنب نتیجه قطعي در بر نداشته در صورت وجود هموپتیزی و یا تنگی نفس شدید می توان با انجام برونکوسکوپي به تشخيص نهایی هدايت شد. وجود شکایاتی مثل درد قفسه سینه، سرفه و یا تنگی نفس شدید، هموپتیزی و یا ضایعه پارانشیماتوز در عکس قفسه سینه نشان دهنده ضایعاتی است که میتوان با فيبروبرونکوسکوپي آن را کشف نمود^(۸).

منابع:

1. Gunnels JJ: Perplexing pleural effusion. Chest 1978; 74: 390-393.
2. Williams T, Thomas P: The diagnosis of pleural effusion by fiberoptic bronchoscopy and pleuroscopy. Chest 1981;80:566-569.
3. Feinsilver SH, Borrows AA, Barman SS: Fiberoptic bronchoscopy and pleural effusion of unknown origin. Chest 1986; 516-519.
4. Sacker MA : Bronchofiberscopy . Am Respir Dis 1975;111:62-68.
5. Zavak DC :Diagnostic fiberoptic bronchoscopy Chest 1975; 68:12-19.
6. Landa j f :Indications for bronchoscopy Chest 1978; 74:390-393.
7. Light RW, Broaddus VC: Pleural Effusion ; In : Murray JF, Nadel JA, Textbook of Respiratory Medicine, WB Saunders company ; USA,2000, 3rded .
8. Meyer PC: Metastatic carcinoma of the pleura ; Thorax 1966 ;221:437-443.
9. Chernow B, Sahn SA: Carcinomatous involvement of the pleura. Am J Med 1977 63:695-443.
10. Salyar WR, Eggleston JC, Erozen YS: Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura Chest 1975;67:536-539.
11. Hirsch A, Ruffle P, Nebut M, et al : pleural effusion : Labroatory test in 300 cases Thorax 1979; 34 106-112.
12. Canto A, Rivas, Saumench J, et al: Points to consider when choosing a biopsy method in cases of pleurisy of unknown origin . Chest 1983;84:176-179.
13. Chang S.C, Perng R.P: The role of fiberoptic bronchoscopy in evaluating the causes of pleural effusions. Arch of Inter Med 1989;149:375-379.
14. Medford B.C, Maskell J.P: Pleural Effusion . Post Grad Med J 2005; 81:702-710
15. Maskell J O, Butland K, B T S: Guidelines for the investigation of unilateral pleural effusion in adults Thorax 2003;58:118-17.



ABSTRACT :

AIMS: Osteoporosis is a serious problem in the world. It's obvious that the bone mineral density (BMD) in Iranian ethnic group is different from the current reference of densitometry devices. In this study, we tried to find the BMD in normal population in Tehran.

MATERIALS & METHODS: In this descriptive study, we randomly selected 129 20-40-year-old people (100 women & 29 men) from 5 regions in Tehran. Densitometry was conducted for them in total hip, femoral neck and AP-spine using Norland XR-36.

RESULTS: In L2-L4 spine, the average of sBMD in men was 1.158 ± 0.156 (reference 1.253 ± 0.198). The average of BMD in our subjects compared to reference decreased by 9.5% ($PV < 0.01$). In women the average of sBMD was 1.149 ± 0.139 (reference: 1.186 ± 0.175) & the average of BMD in our subjects compared to reference decreased by 3.7% ($PV < 0.05$). Femoral neck BMD in men was 0.992 ± 0.157 (reference: 1.168 ± 0.125) and the average of BMD in our subjects compared to reference decreased by 17.6% ($PV < 0.001$). In women BMD in this region was 0.870 ± 0.127 (reference: 0.987 ± 0.117) the average of BMD in our subjects compared to reference decreased by 11.7% ($PV < 0.001$). Total hip BMD in men was 1.020 ± 0.134 (reference: 1.147 ± 0.123) and the average of BMD in our subjects compared to reference decreased by 12.7% ($PV < 0.05$). In women the average of BMD in this region was 0.907 ± 0.126 (reference 0.956 ± 0.123) and the average of BMD in our subjects compared to reference decreased by 4.9% ($PV < 0.05$).

CONCLUSION: According to these findings it appears that we should change the Norland reference. Although the number of men in this study was a few, it seems that the current reference overestimates the diagnosis of low bone mass especially in men and in hip region. L2-L4 sBMD of men should be changed too. L2-L4 sBMD of women approximates Norland's amount and no change in the reference is needed.

Key words: densitometry, spine & hip density



چکیده

استئوپروز یک مشکل جدی برای جوامع بشری است. میزان دانسیته استخوانی ارتباط نزدیکی با ژنتیک دارد. در مطالعات مشخص شده که میزان دانسیته استخوانی در جامعه نژادی ایران با رفرنس موجود دستگاههای دانسیتومتری متفاوت است. در این تحقیق سعی کردیم میزان دانسیته استخوانی را در افراد نرمال تهرانی به دست آوریم.

روش تحقیق - در این مطالعه توصیفی ۱۲۹ نفر (۱۰۰ زن و ۲۹ مرد) در طیف سنی ۲۰-۴۰ سال از پنج ناحیه تهران بطور تصادفی انتخاب شدند و برای آنها دانسیتومتری از نواحی FEMORAL NECK, TOTAL HIP و AP-SPINE با دستگاه NORLAND XR-۳۶ انجام گردید.

یافته ها - در ناحیه L_۲-L_۴ SPINE میانگین SBMD در مردان $1/158 \pm 0/156$ بود (رفرنس $1/253 \pm 0/198$). میانگین BMD ایران نسبت به رفرنس ۹/۵ درصد کاهش داشت ($PV < 0.01$). در زنان میانگین $139/0 \pm SBMD$ بود (رفرنس $1/186 \pm 0/175$). و میانگین BMD ایران نسبت به رفرنس ۳/۷ درصد کاهش داشت ($PV < 0$). FEMORAL (رفرنس $0/992 \pm 0/157$ بود (رفرنس $1/168 \pm 0/125$). و میانگین BMD ایران نسبت به رفرنس ۱۷/۶ درصد کاهش داشت ($PV > 0$). در زنان میانگین BMD این ناحیه $0/870 \pm 0/127$ بود (رفرنس $0/987 \pm 0/117$). و میانگین BMD ایران نسبت به رفرنس ۱۱/۷ درصد کاهش داشت ($PV > 0$).

TOTAL HIP BMD در مردان $1/020 \pm 0/134$ بود (رفرنس $1/147 \pm 0/123$). و میانگین BMD ایران نسبت به رفرنس ۱۲ درصد کاهش داشت ($PV > 0$). در زنان میانگین BMD این ناحیه $0/907 \pm 0/126$ بود (رفرنس $0/956 \pm 0/123$). و میانگین BMD ایران نسبت به رفرنس ۴/۹ درصد کاهش داشت ($PV < 0.05$).

نتیجه - با توجه به یافته های فوق به نظر میرسد که باید در رفرنس دستگاه NORLAND تغییراتی داده شود. گرچه تعداد مردان در این مطالعه کم بوده ولی به نظر میرسد رفرنس فعلی میزان تشخیص LOW BONE MASS را بخصوص در گروه مردان و در ناحیه HIP به شدت افزایش می دهد. در ناحیه L_۲-L_۴ SBMD مردان نیز نیاز به تغییرات وجود دارد. مقادیر L_۲-L_۴ SBMD زنان به مقادیر دستگاه نزدیک است و نیازی به تغییر رفرنس نمی باشد.

کلمات کلیدی : دانسیتومتری - تراکم استخوان اسپاین و هیپ

مقدمه

گردید. معیارهای WHO در مورد گروه خاص زنان یائسه سفید پوست می باشد و محققان بر این امر توافق دارند که این معیار در گروه های نژادی مختلف ارزش یکسانی ندارد. بنابراین با توجه به اهمیت استئوپروز و عوارض جانبی و مالی ناشی از شکستگی و تأثیر نژاد بر دانسیته استخوانی انجام این تحقیق در ایران الویت بهداشتی و درمانی محسوب شود تا از انجام درمان های بی مورد جلوگیری به عمل آید.

مواد و روشها

در این مطالعه توصیفی ۱۲۹ فرد نرمال (۱۰۰ زن و ۲۹ مرد) در طیف سنی ۲۰-۴۰ سال، از ۵ ناحیه تهران بطور تصادفی انتخاب شدند. شرایط مطالعه شامل افراد سالمی بود که داروی خاصی را بطور مزمن استفاده نکرده بودند، سیگاری نبودند، سابقه بیماری مزمن و شکستگی استئوپروتیک فامیلی نداشته اند و سابقه رادیو گرافی با ماده حاجب را طی ۱۰ روز قبل از دانسیتومتری ذکر نمی کردند.

استئوپروز شایعترین بیماری متابولیک استخوان است به نحوی که ۲۰۰ میلیون نفر در دنیا به آن مبتلا هستند^(۱). استئوپروز تا قبل از ایجاد شکستگی بی علامت است و برای تشخیص زودرس آن بدون تکیه به علائم بالینی باید از روشهای خاصی استفاده شود. با توجه به این نکته که در رادیوگرافی تنها وقتی تشخیص مطرح می شود که ۴۰-۳۰٪ از توده استخوانی از بین رفته باشد^(۲)، لذا اهمیت بهره گیری از روشهای دقیق تر که تشخیص سریعتر را میسر کند، ضروری به نظر میرسد.

مهمترین عامل تعیین کننده خطر شکستگی در یک فرد بررسی توده استخوانی است که به نام (BMD = BONE MASS DENSITY) خوانده می شود. برای دانسیتومتری روش های مختلفی وجود دارد و در حال حاضر از روش (DXA = Dual Energy X-Ray Absorptiometry) استفاده می شود. WHO در سال ۱۹۹۳ تعریف جدیدی از استئوپروز عنوان کرد^(۳). و بر اساس آن ۴ گروه کلی پیشنهاد



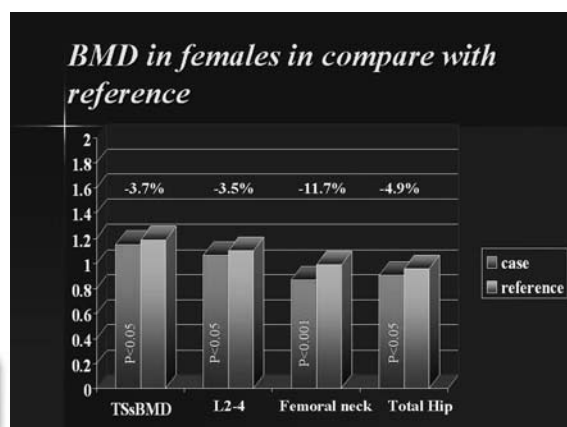
آماري بسيار با اهميت را نشان مي داد ($P < 0.0001$). در اين ناحيه ميانگين BMD موارد مورد مطالعه نسبت به رفرنس در مردان ۱۱/۶٪ کاهش داشت.

BMD گردن فموردر زنان 0.127 ± 0.127 بود که نسبت به رفرنس که 0.117 ± 0.987 بود اختلاف آماري بسيار با اهميتي را نشان مي داد ($P < 0.001$). در اين ناحيه ميانگين BMD افراد مورد مطالعه نسبت به رفرنس ۱۱/۷٪ کاهش داشت. ضمناً در اين ناحيه تفاوت آماري بسيار با اهميت بين BMD زنان و مردان مشاهده مي شد ($P < 0.001$).

Total Hip SBMD در مردان مورد مطالعه 1.149 ± 0.139 بود که ثبت به رفرنس که 1.253 ± 0.198 بود، اختلاف آماري با اهميت را نشان مي داد ($P < 0.05$). و ميانگين افراد مورد مطالعه نسبت به رفرنس ۱۲/۷٪ در صد کاهش داشت.

در زنان در اين ناحيه ميانگين 1.102 ± 0.162 بود که نسبت به رفرنس 1.23 ± 0.956 بود اختلاف آماري با اهميتي را نشان مي داد ($P < 0.05$). و ميانگين افراد مورد مطالعه نسبت به رفرنس ۴/۹٪ در صد کاهش داشت.

BMD region		Study BMD (mean±SD)	Norland BMD (mean±SD)	PV	Diff. %
Total sBMD (L2-L4)	F	1.149±0.139	1.186±0.175	<0.05	-3.7
	M	1.158±0.156	1.253±0.198	<0.01	-9.5
BMD L2-L4	F	1.067±0.129	1.102±0.162	<0.05	-3.5
	M	1.076±0.145	1.164±0.184	<0.01	-8.8
BMD femoral neck	F	0.870±0.127	0.987±0.117	<0.001	-11.7
	M	0.99±0.157	1.168±0.125	<0.001	-17.6
BMD total hip	F	0.907±0.126	0.956±0.123	<0.05	-4.9
	M	1.020±0.134	1.147±0.123	<0.05	-12.7



فرد مورد نظر به مرکز سنجش تراکم استخوان اطهری فرستاده می شد. دانسیتومتری فرد نمونه به روش DXA در مناطق Ap Spine، Total Hip و Neck فمور انجام می گردید.

جهت تجزیه و تحلیل آماری از آزمون های آماری t استفاده شد. مقادیر $P < 0.05$ دارای اعتبار آماری در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۱۲۹ نفر فردنرمال (۱۰۰ زن و ۲۹ مرد) در سنین ۴۰-۲۰ سال انتخاب شدند و به گروه های سنی ۵ ساله تقسیم شدند. مشخصات افراد انتخاب شده در جدول ۱ آورده شده بودند.

جدول ۱: گروه های مورد مطالعه به تفکیک سن و جنس

گروه سنی (سال)	مرد	زن
۲۰-۲۴	۳۱٪	۳۵٪
۲۵-۲۹	۲۰/۶٪	۲۸٪
۳۰-۳۴	۱۳/۸٪	۱۸٪
۳۵-۴۰	۳۴/۵٪	۱۹٪

در مرحله بعدی مقادیر BMD مردان و زنان بر حسب ناحیه دانسیتومتری مقایسه گردید.

در ناحیه ی L۲ - L۴ میانگین SBMD در مردان 1.149 ± 0.139 بود که نسبت به رفرنس دستگاه که 1.253 ± 0.198 بود اختلاف آماری با اهميت را نشان مي داد ($P < 0.001$). میانگين BMD موارد مورد مطالعه نسبت به BMD رفرنس در اين ناحيه ۹/۵٪ در صد کاهش داشت.

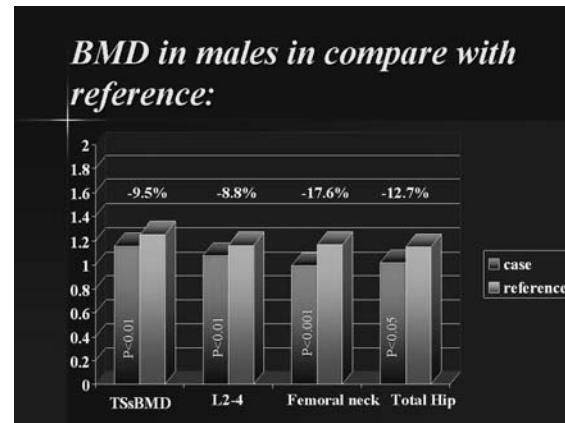
در ناحیه L۲ - L۴ میانگين SBMD در زنان 1.102 ± 0.162 بود که نسبت به رفرنس دستگاه که 1.23 ± 0.956 بود، اختلاف آماری با اهميت را نشان مي داد ($P < 0.05$).

ميانگين BMD موارد مورد مطالعه نسبت به رفرنس در اين ناحيه در زنان ۳/۷٪ در صد کاهش داشت. ضمناً در اين ناحيه اختلاف آماری با اهميت بين SBMD زنان و مردان مورد مطالعه ديده نشد ($P < 0.05$).

BMD ناحیه گردن فمور در مردان مورد مطالعه 0.870 ± 0.127 بود که نسبت به رفرنس که 0.987 ± 0.117 بود، اختلاف آماری با اهميت را نشان مي داد ($P < 0.001$).

رفرنس دستگاه به مقادیر به دست آمده ، نزدیک تر گردد .
این مسئله بویژه در مورد مردان و مخصوصاً در ناحیه هیپ (گردن و توتال) الزامی به نظر می رسد ، چون رفرنس فعلی دستگاه به شدت میزان تشخیص low bone mass را افزایش می دهد .
در مورد SBMD $L_2 - L_4$ مقادیر به دست آمده نزدیک مقادیر دستگاه است (با توجه به در نظر گرفتن مقدار precision error دستگاه) و نیازی به تغییر رفرنس نمی باشد . ولی در این نواحی در مردان اختلاف آماری با اهمیت دیده می شود و نیاز به ایجاد تغییرات در رفرنس می باشد .

لذا با توجه به یافته های فوق به نظر می رسد . تا زمانی که تحقیقات گسترده تر روی دستگاه نورلند به عمل نیامده ، در مورد رفرنس دانسیتمتری مردان با توجه به اختلاف فاحش با افراد جامعه ایرانی باید کاملاً محتاطانه رفتار کرد .



بحث

با توجه به یافته های فوق به نظر می رسد که باید در رفرنس دستگاه نورلند تغییراتی داده شود . به نحوی که میزان اعداد

منابع

1. Miriam 7 , Merrill s . Leboff, Metabolic bone disease in Relley s Text book of rheumaTology 6 the ed. Phil, WB Saunders 1635 – 1637, 2001
2. Johnston cc: clinical, biochemical, radiographic, epidemiologic & economic feaTures of osTeoporosis, orthopedic clinics NorTh Am, 12 : 559 – 564 , 1981
3. Assessment of fx risk & its application To Screening for post menopause osteoporosis. Report of WHO Study group. Who Teclu rep ser 843: 1-129 1994.



مقاله تحقیقی: بررسی تغییرات CRP سرم و ESR
در حین درمان آرتریت روماتوئید و
ارزش آنها در پیش بینی پاسخ درمانی

دکتر بهزاد حیدری

بخش داخلی، بیمارستان شهید بهشتی بابل، دانشگاه علوم پزشکی بابل

پرهام حیدری

دانشگاه آزاد اسلامی کرج، کرج تهران

دکتر علیرضا فیروز جاهی

بخش آزمایشگاه و پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل

دکتر محمود منادی

بخش داخلی، بیمارستان شهید بهشتی بابل، دانشگاه علوم پزشکی بابل

پویا جوادیان

دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران

ABSTRACT

Background : During treatment of RA the serum CRP and ESR changes concurrent with changes in clinical variables .To determine the frequency of changes in these parameters and their relation with the response to therapy the present study was designed.

Patients and methods : Patients with active RA, defined as DAS28 > 3.2, requiring additional anti-rheumatic drugs or increasing the previous drugs dosages for controlling activity of disease were included. Diagnosis of RA was confirmed by the American College of Rheumatology 1987 revised criteria. Serum CRP, ESR ,disease activity (by DAS28) were assessed at baseline and 24 weeks after treatment with disease modifying anti-rheumatic drugs. Response to treatment was assessed by DAS28 response criteria. The predictive value of changes in CRP,ESR for treatment response was determined by comparing the changes in CRP,ESR and DAS28 at endpoint compared to baseline.

Results: Sixty –six patients(88% females, mean age , 50 +/-18 years, mean disease duration , 4.9+/-5.8 years) entered the study.

Over the study period, 71% of patients responded to treatment At endpoint, serum CRP and ESR were decreased significantly in responders ($P < 0.001$, and $P < 0.001$) but increased non-significantly in non-responders .

Reductions in CRP and ESR were found in 57.5% and 53% of patients respectively. A reduction in CRP and ESR was associated with response to therapy in 87.2% and 91.5 % of patients respectively .Lack of decreases (increase or unchanged) in CRP and ESR was associated with lack of response to therapy in 50 % and 51.7% of patients respectively.

In 29. % of patients change in CRP and in 24% change in ESR and in 33% of patients both parameters were discordant with changes in DAS28. The overall accuracy rates of CRP and ESR in predicting treatment response were 71% and 76% respectively .



Conclusion : According the above results a reduction, in CRP, in particular ESR in patients treated with DMARDs is consistent with response to treatment.

Thereby, it is possible therefore that these tests could be used as an early predictor of response to treatment.

Key words: Rheumatoid arthritis, Treatment, CRP, ESR, Disease activity.

چکیده

مقدمه و هدف : در حین درمان آرتریت روماتوئید سطح CRP و ESR همزمان با بهبودی بالینی کاهش می یابد. بمنظور تعیین فراوانی تغییرات CRP و ESR در حین درمان آرتریت روماتوئید و ارتباط تغییرات آنها با پاسخ درمانی مطالعه حاضر انجام شده است. **مواد و روشها:** بیماران آرتریت روماتوئید فعال ($DAS28 > 3.2$) که برای کنترل فعالیت بیماری احتیاج به اضافه کردن داروی جدید به درمان قبلی یا افزایش دوز دارو ها داشته اند وارد مطالعه شدند. تشخیص بیماری با معیار های کالج روماتولوژی آمریکا و فعالیت بیماری با محاسبه DAS28 تعیین گردید. سطح فعالیت بیماری (با محاسبه DAS28)، غلظت CRP و ESR قبل از شروع درمان و ۲۴ هفته پس از درمان با داروهای ضد روماتیسمی تعدیل کننده تعیین گردید. پاسخ به درمان با معیار پاسخ به درمان (DAS28 response criteria) تعیین گردید. ارزش تغییرات CRP و ESR در پیش بینی پاسخ درمانی با مقایسه تغییرات ESR، CRP و DAS28 قبل و پس از درمان تعیین گردید.

نتایج: ۶۶ بیمار (۸۸٪ زن) با میانگین سنی 50 ± 18 سال و مدت بیماری $4 \pm 9/8$ سال وارد مطالعه شدند. در طول درمان ۷۱٪ بیماران به درمان پاسخ دادند. در پایان مطالعه سطح CRP و ESR بطور معنی داری در بیماران پاسخ دهنده به درمان کاهش یافت ($P < 0.001$ و $P < 0.001$) اما در بیماران بدون پاسخ بطور غیر معنی داری افزایش یافت. سطح CRP و ESR بترتیب در ۵۷/۵٪ و ۵۳٪ بیماران کاهش یافت. در ۸۷/۲٪ بیماران، کاهش CRP و در ۹۱/۵٪ بیماران کاهش ESR با پاسخ درمانی همراه بود. عدم کاهش (افزایش یا عدم تغییر) این دو متغیر بترتیب در ۵۰٪ و ۵۲٪ بیماران با عدم پاسخ درمانی همراه بوده است. در ۲۹٪ بیماران تغییرات CRP و در ۲۴٪ بیماران تغییرات ESR و در ۲۳٪ بیماران تغییرات هر دو متغیر با تغییرات DAS28 همخوانی نداشت، صحت تشخیصی تغییرات CRP و ESR در پیش بینی پاسخ درمانی بترتیب ۷۱٪ و ۷۶٪ بوده است.

نتیجه گیری : با توجه به یافته های این مطالعه در حین درمان آرتریت روماتوئید با داروهای تعدیل کننده روماتیسمی کاهش سطح CRP خصوصاً ESR نشانه پاسخ به درمان است لذا ممکن است بتوان از این تستها به عنوان یک شاخص اولیه در پیش بینی پاسخ درمانی استفاده نمود.

واژه های کلیدی: آرتریت روماتوئید، درمان، فعالیت بیماری، ESR، CRP.

وجود همبستگی بین CRP و آنزیم متالوپروتئیناز نشان می دهد که

CRP می تواند بعنوان یک شاخص التهابی در ارزیابی فعالیت RA و پیش بینی تخریب مفصلی بکار رود^(۷) به همین جهت تعدادی از محققین بالا بودن مداوم سطح CRP سرم را در بیماران RA دلیلی برای تجویز داروهای تعدیل کننده می دانند^(۸).

در حین درمان RA از پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی متعددی می توان برای پیگیری درمان و ارزیابی بالینی استفاده نمود متخصصین روماتولوژی در پیگیری درمان بیماران علاوه بر متغیرهای بالینی از تست های آزمایشگاهی نیز استفاده می کنند. در این زمینه آزمایشات CRP و ESR بطور گسترده ای مورد استفاده قرار می گیرند.

مقدمه

آرتریت روماتوئید یک بیماری مزمن سیستمیک و التهابی با علت نامشخص است که در صورت عدم درمان منجر به عوارض شدید مفصلی و ناتوانی ناشی از آن می گردد. افزایش غلظت پروتئین های فاز حاد (CRP) C-reactive protein خصوصاً از یافته های شاخص فعالیت بیماری است^(۱). در این بیماران افزایش غلظت CRP نشانه یک التهاب سیستمیک است که تداوم آن با اختلالات حرکتی و پائین آمدن آن با درمان مناسب با بهبودی حرکتی همراه است^(۲،۳). بیماران مبتلا به RA همراه با افزایش سطح CRP سرم در خطر پیشروی تخریب مفصلی قرار دارند لذا نیاز به درمان جدی دارند^(۴،۵،۶).



شد. قبل از اندازه گیری درمان دارویی حداقل به مدت دو ماه ثابت نگهداشته شد.

هدف اصلی مطالعه بررسی تغییرات (به مقدار حداقل ۲۰٪ یا بیشتر نسبت به سطح قبل از درمان) سطح CRP و ESR پس از حداقل ۲۴ هفته درمان با DMARDs و تعیین فراوانی این تغییرات و ارتباط آنها با پاسخ درمانی بوده است.

حساسیت (sensitivity) و ویژگی (specificity) و Positive predictive value برای هر کدام از متغیرهای CRP و ESR در پیش بینی پاسخ درمانی با استفاده از جدول ۲×۲ محاسبه شد. در آنالیز آماری از تست های t مزدوج و مجذور کای استفاده شد. معیار های خروج از مطالعه شامل بیماران مظنون به آرتریت های عفونی، یا وجود عفونت در سایر دستگاه های بدن بود.

نتایج

۶۶ بیمار (۸۸٪ زن) با میانگین سنی 50 ± 18 سال وارد مطالعه شدند. میانگین مدت بیماری $4/9 \pm 5/8$ سال بود. ۷۰٪ بیماران سرپوزیتو بودند و بطور متوسط بمدت 40 ± 15 هفته درمان و پیگیری شدند. در پایان مطالعه ۴۷ بیمار (۷۱٪) بر اساس معیار Eular به درمان پاسخ دادند در حالیکه ۱۹ نفر به درمان پاسخ نداده بودند. در پایان مطالعه نسبت به قبل از درمان کاهش معنی داری در میانگین همه متغیرهای TJC, ESR, CRP, DAS28 و SJC در بیماران پاسخ دهنده به درمان دیده شد (جدول ۱) در حالیکه در بیماران بدون پاسخ درمانی کاهش غیر معنی داری در تعداد مفاصل دردناک و متورم و افزایش غیر معنی داری در CRP و ESR در مقایسه با قبل از درمان دیده شد.

پس از درمان سطح CRP سرم در $57/5$ ٪ بیماران و سطح ESR در 53 ٪ و سطح هر دو در 41 ٪ بیماران کاهش نشان داد (جدول ۲). کاهش سطح CRP در $87/2$ ٪ و کاهش ESR در $91/5$ ٪ و کاهش هر دو متغیر در $96/3$ ٪ موارد با پاسخ درمانی و عدم کاهش CRP و ESR به ترتیب در 50 ٪ و $51/7$ ٪ موارد با عدم پاسخ درمانی همراه بود.

فراوانی تغییرات CRP و ESR در افراد پاسخ دهنده به درمان و افراد بدون پاسخ به درمان در جدول ۲ نشان داده شده است. در $29/1$ ٪ بیماران بین تغییرات CRP و DAS28 و در $24/16$ ٪ بیماران بین تغییرات ESR و DAS28 و در 22 بیمار 33 ٪ بین تغییرات هر دو متغیر و DAS28 همخوانی وجود نداشت (سطح CRP یا

نظر به اینکه هدف درمان RA مهار واکنش های التهابی تارسیدن به حالت رمیسیون است لذا اندازه گیری سطح CRP و ESR روش مناسبی برای نشان دادن سطح فعالیت این بیماری التهابی است زیرا نشان داده اند که سطح این متغیرها همزمان با درمان بیماری هماهنگ با بهبودی بالینی کاهش میابد (۳، ۹، ۱۰).

اگر چه اهمیت این آزمایشات در تخمین یا پیش بینی فعالیت RA و ارزیابی اثر درمان های دارویی در مطالعات متعددی نشان داده شده است (۸، ۱۱-۱۴) اما در مورد فراوانی تغییرات CRP و ESR در حین درمان آرتریت روماتوئید و ارزش این تغییرات در پیش بینی پاسخ درمانی تاکنون مطالعه ای انجام نشده است. هدف مطالعه حاضر بررسی تغییرات سطح CRP و ESR در حین درمان RA با داروهای تعدیل کننده روماتیسمی (DMARD) و بررسی ارتباط این تغییرات با پاسخ درمانی است.

مواد و روشها

بیماران RA که برای معاینه روتین بصورت سرپائی به درمانگاه مراجعه کرده اند و بیماری فعال داشتند ($DAS28 > 3.2$) وارد مطالعه شدند. تشخیص RA با معیار تجدید نظر شده ۱۹۸۷ کالج روماتولوژی آمریکا تأیید شده است (۱۸). اطلاعات در مورد سن، جنس، مدت بیماری، فاکتور روماتوئید، نوع درمان قبلی، تعداد مفاصل دردناک Tender joint count (TJC)، تعداد مفاصل متورم (Swollen joint count)، غلظت CRP سرم، ESR و فعالیت بیماری برای همه بیماران جمع آوری شد. فعالیت بیماری با محاسبه DAS28 (با استفاده از TJC, SJC, ESR و ارزیابی کلی درد توسط بیمار) انجام شد (۱۹). غلظت CRP به روش نیمه کمی با استفاده از معرف حاوی ذرات لاتکس پوشیده از آنتی بادی انسانی ضد CRP تعیین گردید (مقدار نرمال کمتر از ۶ میلی گرم در لیتر). همه بیماران با متوترکسات با دوز کم (Low-dose methotrexate) تا ۱۵ میلی گرم در هفته به تنهایی یا همراه با کلروکین و یا سولفا سالازین درمان شدند. اکثریت بیماران از پردنیزولون به مقدار پنج میلیگرم در روز و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی در صورت نیاز استفاده کردند. دوز داروها با هدف بهبودی بالینی یا بروز رمیسیون بیماری تعدیل گردید. پاسخ به درمان بر اساس معیار پاسخ به درمان Eular DAS28 response criteria (۲۰) تعیین گردید اندازه گیری متغیرهای TJC، ESR، CRP، DAS28 و SJC بطور همزمان قبل از شروع درمان با DMARDs یا قبل از تغییر دوز داروها یا اضافه کردن داروهای جدید به رژیم دارویی قبلی انجام



ESR در بیماران پاسخ دهنده افزایش یا بدون تغییر و در بیماران بدون پاسخ درمانی کاهش داشت).
بین بیماران با و بدون همخوانی تغییرات متغیرهای فوق از نظر سن، جنس، مدت بیماری، نوع و مدت درمان اختلافی مشاهده نشد.
صحت تشخیصی CRP و ESR در پیش بینی پاسخ درمانی به ترتیب ۷۱٪ و ۷۶٪ بود (کاهش ESR و CRP در پاسخ دهنده ها و افزایش یا عدم تغییر CRP و ESR در بیماران بدون پاسخ به درمان).

بحث

مطالعه حاضر به بیمارانی از RA اشاره دارد که بطور آینده نگر تحت درمان با داروهای ضد روماتیسمی قرار گرفتند و پاسخ درمانی آنها که بر اساس معیار DAS28 ارزیابی شده است با تغییرات CRP و ESR مقایسه شده است.

با توجه به نتایج این مطالعه در طول مدت مطالعه در ۵/۵٪ بیماران کاهش سطح CRP و در ۵۳٪ بیماران کاهش سطح ESR بروز کرده است. کاهش حداقل ۲۰٪ یا بیشتر از سطح CRP و ESR در مقایسه با قبل از درمان به ترتیب در ۸۷٪ و ۹۱٪ و کاهش هردو متغیر در ۹۶٪ موارد با پاسخ درمانی همراه بوده است. از طرف دیگر عدم کاهش این دو متغیر بترتیب در ۵۰٪ و ۵۳٪ موارد با عدم پاسخ درمانی همراه بوده است. بطور کلی صحت تشخیصی CRP و ESR در نشان دادن پاسخ یا عدم پاسخ به درمان بترتیب ۷۱٪ و ۷۶٪ بوده است. با توجه به این یافته ها بنظر میرسد که کاهش سطح CRP و خصوصاً کاهش ESR در حین درمان RA نشانه پاسخ به درمان است در حالی که عدم کاهش این دو پارامتر برای تشخیص عدم پاسخ درمانی کافی نیست.

در این مطالعه در بیمارانی که به درمان پاسخ داده اند میانگین سطح CRP و ESR نسبت به سطح قبل از درمان کاهش و در بیماران بدون پاسخ درمانی افزایش یافته است. در این بررسی حساسیت CRP و ESR به تغییرات ناشی از درمان تقریباً برای هر دو برابر بوده است اما ویژگی کاهش ESR در پیش بینی پاسخ درمانی بیش از CRP بوده است.

نتایج این مطالعه علاوه بر تأیید نتایج مطالعات قبلی اطلاعات جدیدی در زمینه ارتباط بین تغییرات پروتئینهای فاز حاد و پاسخ درمانی در RA اضافه میکند.

ارتباط بین تغییرات پروتئینهای فاز حاد با پاسخ درمانی، عوارض و فعالیت RA در مطالعات دیگر نیز بررسی شده است. در اکثر مطالعات انجام شده فقط میانگین تغییرات سطح CRP قبل و پس از درمان در بیماران پاسخ دهنده و بدون پاسخ درمانی

تعیین و مورد مقایسه قرار گرفته است (۱۷-۲۰، ۵). در این مطالعات تغییرات CRP و ESR در هر بیمار بطور مجزا و نیز فراوانی تغییرات این دو پارامتر در بیماران با و بدون پاسخ درمانی بررسی نشده است. فقط در مطالعه Rau و همکاران فراوانی کاهش ESR در بیماران RA که تحت درمان با داروهای مختلف ضد روماتیسمی بوده اند تعیین شده است. با وجود این در مورد ارزش کاهش ESR در پیش بینی پاسخ درمانی تحقیقی صورت نگرفته است (۱۵).
در مطالعه دیگری از بیماران RA که همبستگی بین تغییرات علائم بالینی و تغییرات سطح CRP بررسی شده بود، بیمارانی که با دارو درمان شده بودند در مقایسه با بیمارانی که با دارو درمان شده بودند بین تغییرات CRP و بهبودی بالینی همبستگی معنی داری وجود داشت (۱۹).
نتایج مشابه مطالعه ما توسط Devlin و همکاران نیز نشان داده شده است (۲). در مطالعه اخیر پائین آمدن سطح CRP با درمان دارویی در بیماران با بیماری فعال با بهبودی فونکسیونل همراه بوده است در حالی که عدم کاهش سطح CRP و بالا بودن مداوم آن با تشدید اختلال فونکسیونل همراه بوده است. در مطالعه دیگری از بیماران RA، ارتباط بین تغییرات پروتئینهای فاز حاد و فعالیت RA که با DAS28 اندازه گیری شده بود نشان داده شده است (۱۶). در این مطالعه سطح CRP سرم مفیدترین شاخص بیوشیمیایی برای ارزیابی فعالیت RA بوده است. مطالعاتی نیز در زمینه ارتباط بین تغییرات سطح CRP و تغییرات رادیوگرافیک در RA انجام شده است (۱۷-۲۰). در این مطالعات بین افزایش غلظت CRP و پیشروی تغییرات رادیوگرافیک همبستگی وجود داشته است. و افزایش سطح CRP پیش بینی کننده پیشروی ضایعات رادیوگرافیک بوده است (۲۱). در مطالعه حاضر علاوه بر میانگین تغییرات CRP و ESR نسبت به سطح پایه، تغییرات فردی این پارامترها (کاهش یا عدم کاهش)، حساسیت و ویژگی هر دو تست نسبت به تغییرات فعالیت بیماری بررسی شده است. در این بررسی ویژگی ESR در نشان دادن پاسخ درمانی بیش از CRP بوده است. در یک متا آنالیز از مطالعات انجام شده قبلی توسط Ward، که حساسیت تغییرات CRP و ESR نسبت به درمان RA مورد مقایسه قرار گرفته بود. پس از ۱۲ و ۲۴ هفته درمان حساسیت ESR نسبت به تغییرات درمانی بیش از CRP بوده است (۲۱). امادر یک مطالعه دیگر از بیماران RA، توانایی تست حساس CRP در ارزیابی فعالیت RA بطور مستمر بیش از توانایی ESR بوده است (۲۲). در مطالعه ما در تعدادی از بیماران بین تغییرات CRP و ESR با تغییرات DAS28 همخوانی وجود نداشته است. در بررسی خصوصیات بیماران، بین این بیماران با بیمارانی که در



در یک آنالیز دیگر ارتباط بین تغییرات ESR و فعالیت بیماری پس از حذف ESR از محاسبه DAS28 (بدون ESR) تکرار شد. در بررسی مجدد همبستگی بین تغییرات ESR و فعالیت بیماری تأیید گردید بطوری که کاهش ESR در ۹۴٪ بیماران با کاهش فعالیت بیماری و عدم کاهش آن در ۲۹٪ موارد با عدم کاهش فعالیت بیماری همراه بود. بطور خلاصه، یافته‌های این مطالعه نشان داد که کاهش هر کدام از پارامترهای ESR یا CRP در حین درمان RA با داروهای ضد روماتیسمی نشانه پاسخ درمانی است گرچه عدم کاهش این دومتغیر برای پیش بینی پاسخ درمانی کافی نمی باشد، اما با انجام این آزمایشات ضمن پیگیری اثر درمانی، ممکن است بتوان از آنها به عنوان یک شاخص اولیه در پیش بینی پاسخ درمان نیز استفاده کرد.

آنان همخوانی وجود داشته است تفاوتی از نظر میانگین سنی مدت بیماری، نوع درمان و مدت درمان وجود نداشته است. عدم همخوانی بین این متغیرها در مطالعات دیگر نیز گزارش شده است. در مطالعه Plant و همکاران (۵) پیشروی تغییرات رادیوگرافیک در بیماران RA با سطح CRP طبیعی نیز دیده شد. در یک مطالعه دیگر، در حین درمان RA با سیکلوسپورین بین بهبودی بالینی و تغییرات کمی CRP همبستگی وجود نداشته است. در حالی که این همبستگی در درمان با متوترکسات و سیکلوفسفامید وجود داشته است (۸). توجه این تفاوت بر اساس اطلاعات این مطالعه مقصور نیست و به مطالعات دیگری با تعداد نمونه بیشتر نیاز است. در مقایسه تغییرات ESR و DAS28 در این مطالعه همبستگی بین این دو متغیر قابل پیش بینی است زیرا ESR از اجزای DAS28 بوده و در محاسبه آن مورد استفاده قرار میگیرد. برای تأیید اعتبار یافته های فوق و رد کردن اثر مخدوش کننده ESR

جدول ۱. میزان تغییرات سطح CRP و ESR در بیماران آرتریت روماتوئید با و بدون پاسخ درمانی نسبت به قبل از درمان**

بیماران بدون پاسخ درمانی (n=17)	بیماران با پاسخ درمانی (n=47)	موارد مورد بررسی
+ 5.7 (34) P=NS	-33 (59) P<0.001	CRP(mg/L) (SD)
+7 (15) P=NS	-19(25) P< 0.001	ESR (mm/H) (SD)
- 1.8 (3.3) P< 0.05	-4.4 (3.5) P< 0.001	تعداد مفاصل دردناک (SD)
-1.1(2.4) P=NS	- 2.4 (2.5) P< 0.001	تعداد مفاصل متورم (SD)

* میزان کاهش یا افزایش < ۲۰٪ نسبت به سطح قبل از درمان

** مقایسه قبل و بعد از درمان با Paired test.

جدول ۲. فراوانی تغییرات CRP و ESR پس از درمان در بیماران آرتریت روماتوئید با و بدون پاسخ درمانی

بیماران با پاسخ درمانی (n=47)	بیماران بدون پاسخ درمانی (n=19)	جمع (n=66)	
بیماران با پاسخ درمانی	بیماران بدون پاسخ درمانی	کل بیماران	CRP
33 (87)	5. (13)	38 (57.5)	کاهش یافته (%)
14 (50)	14 (50)	28 (42.5)	عدم کاهش (%)
بیماران با پاسخ درمانی	بیماران بدون پاسخ درمانی	کل بیماران	ESR
32 (91.5)	3. (8.5)	35 (53)	کاهش یافته (%)
15 (48)	16 (52)	31 (47)	عدم کاهش (%)
بیماران با پاسخ درمانی	بیماران بدون پاسخ درمانی	کل بیماران	CRP +ESR
26 (96)	1. (4)	27 (41)	کاهش یافته (%)
21 (54)	18 (46)	39 (59)	عدم کاهش (%)

* کاهش یا افزایش > ۲۰٪ نسبت به قبل از درمان.

منابع :

- 1-Wolfe F.Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis .J Rheumatol 1997;24:1477-85.
- 2- Devlin J, Gough A,Huisson A,et al.The acute phase protein and function in early rheumatoid arthritis.C-reactive protein levels correlate with functional outcome. J Rheumatol,1997; 24:9-13. .
- 3-Jansen LM,van der Horst-bruinsma IE,van Schaardenburg D, Bezmer PD,Dijkmans BA.Predictors of radiographic damages in patients with early rheumatoid arthritis.Ann Rheum Dis.2001;60:924-7.
- 4-van-Leewen MA,van-Rijswijk MH,Sluiter ,et al.Individual relationship between progression of radiologic al damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis.towards development of a decision support system.J Rheumatol.1997;24:20-
- 5-Plant MJ,Williams AL,O'Sullivan MM,Lewis PA,Coles EC,Jessop JD.Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis.Arthritis Rheum,2000;43:1473-7.
- 6-Hayashi N, Kumagai S.New diagnostic tests for rheumatoid arthritis.Rinsho Byori.2003;51:1030-5.
- 7-Cush JJ,Lipsky PE,Poslethwaite AE,Schrohenloher RE,Saway A,Koopman WJ. Correlation of serologic indicators of inflammation with effectiveness of nonsteroidal antiinflammatory drugs therapy in rheumatoid rthritis.Arthritis Rheum,1990;33:19-28.
- 8-Lacki JK,Samborski W,Mackiewicz S,Mackiewicz U.Do changes in clinical improvement in rheumatoid arthritis patients treated with immunosuppressive drugs reflect the changes in acute phase proteins?Ups J Med Sci,1995;100:233-42.
- 9-Volbink GJ,Voskayl A,Lems W,et al.Relation between serum trough infliximab levels ,pretreatment CRP levels and clinical response to infliximab treatment in rheumatoid arthritis.Ann Rheum Dis.2004;14:[Epub ahead of print].
- 10-Loose LD, Sipe JD,Kirby DS,et al. Reduction of acute phase proteins with tenidap sodium,a cytokine- modulating anti-rheumatic drugs.Br J Rheumatol,1993 ,32:Suppl,19-25.
- 11-Cambridge G, Leandro MJ,Edwards JC et al.Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum.2003;48:2146-54.
- 12-Arnett FC, Edworthy SM,Bloch DA,et al.The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31:315-19.
- 13-Prevoo ML,van't Hof M,van Leeuwen M, ,van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty –eight joint counts:Development and validation in a prspective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis.ArthritisRheum 1995;38:44-48.
- 14-van Gestel A, Horgsma C,van Riel P.Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. Arthritis Rheum. 1998;41:1845-50.
- 15 -Rau R,Schleusser B,Herborn G,Karger T.Long-term combination therapy of refractory and destructive rheumatoid arthritis with methotrexate (MTX0 and intramuscular gold or other disease modifying antirheumatic drugs compared to MTX monotherapy.J Rheumatol.1998 25:1485-92.
- 16-Yildirim K,Karatay S.,Melikoglu MA,Gureser G,Ugur M,Senel K.Association between acute phase reactant levels and disease activity in patients with rheumatoid arthritis.Ann Chem Lab Sci 2004;34:423-6.
- 17 -van-Leeuween MA,van-Rijswijk MH,van-der Heidjde DM,et al.The acute phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis:a prospective study during the the first three years of the disease.Br J Rheumatol .1993;32Suppl3:9-13.
- 18-Wolfe F,Pincus T,O'Dell J.Evaluation and documentation of rheumatoid arthritis disease status in the clinic:which variables best predict change in therapy.J Rheumatol.2001;28:1712-7.
- 19- Moreland LW,Margolies G,Heck LW,et al.recombinant soluble tumor neobrosis factor receptor (p80) fusion protein:toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthjritis .J rheumatol .1996;223:1849-55.
- 20-Ward MM .Reliability and sensitivity to change of the erythrocyte sedimentation rate and serum c-reactive protein copncentration in rheumatoid arthritis.J Rheumatol 2004;31:884-95
- 21- Dessin PH,Joffe BI,Slanwix AE.High sensitivity C-reactive protein as a disease activity marker in rheumatoid arthritis.J Rheumatol;2004;31:1095-7.



مقاله تحقیقی : بررسی عوامل خطر بیماری‌های انسدادی مزمن ریوی در بیماران بستری در بخش‌های داخلی بیمارستان هاجر شهرکرد در سال ۸۲

دکتر حمید روحی بروجنی

استادیار بیماری‌های داخلی - بیمارستان هاجر شهرکرد

دکتر فروزان گنجی

متخصص پزشکی اجتماعی - معاونت پژوهشی شهرکرد

ABSTRACT

Background and aim : chronic obstructive pulmonary disease (COPD) defined as the presence of chronic cough and sputum, usually associated with smoking . It seems that chronic airway disease is high among this province. This study performed to evaluate risk factors on chronic bronchitis.

Methods : This study was case – control . The case group consisted of 95 patients with chronic bronchitis and the control group consisted of 200 patients without chronic bronchitis from medical ward of the hospital . A questionnaire about type of stove for cooking , heating , baking , smoking , time of smoking were asked.

Results : significant correlations were found between COPD and smoking (on shape of pack – rear) and the times of bread – baking in week ($P<0/05$) no significant correlation were found opium abuse , carpet weaving .

Conclusion : Time of smoking is important cause of COPD and wood and other biomass for cooking aren't clear.

Key words : chronic bronchitis , biomass fuel , smoking , bread baking

چکیده :

مقدمه : بیماری‌های انسدادی مزمن ریوی ، (COPD) از بیماری‌های شایعی است که با تنگی نفس و دفع خلط همراه بوده و از ریسک فاکتورهای مربوط به آن مصرف سیگار است ، عوامل خطر دیگری غیر از سیگار برای ابتلا به COPD مطرح است که میتوان به آلودگی هوا و گرد و غبار صنعتی اشاره کرد. هدف این تحقیق تعیین عوامل خطر ابتلا به COPD در شهرکرد می باشد.

مواد و روشها : در یک مطالعه مورد شاهدهی روی ۹۵ بیمار COPD بستری و تعداد ۲۰۰ نفر بیمار غیر ریوی بستری در بخش های داخلی بیمارستان هاجر به عنوان گروه کنترل انتخاب شد. از این افراد در مورد بعضی از عوامل خطر از جمله سابقه پخت نان ، دفعات پخت نان در هفته ، نوع سوخت مصرفی جهت پخت نان ، نوع سوخت مصرفی گرمایشی منزل ، سابقه مصرف سیگار و مدت و میزان آن (پاکت - سال) سابقه و مدت تماس با دام و محصولات دامی و قالی بافی سؤال شد. اطلاعات بدست آمده در نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج : دفعات پخت نان در هفته ($P=0.041$) ، مصرف سیگار به صورت پاکت - سال ($P=0.000$) با ایجاد COPD رابطه آماری معنی داری داشت. سابقه مصرف سیگار ، سابقه پخت نان ، تماس با دام و فضولات ، قالی بافی و مصرف قلیان و تریاک ارتباط آماری معنی داری با COPD نداشت ($P>0.05$).

نتیجه گیری : به نظر می رسد مصرف دائمی سیگار جزء جدا نشدنی فاکتورهای خطر COPD است و باید با آن مبارزه شود و در مورد استفاده دائم از تنور برای پخت نان به عنوان عامل خطر برای بیماری باید مطالعات بیشتری صورت گیرد .

واژه های کلیدی : بیماری‌های انسدادی مزمن ریوی (COPD) - تنور - سیگار - سوخت آلی



مقدمه :

بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) نام گروهی از بیماریهای تنفسی پیشرونده مزمن است که با کاهش حداکثر جریان بازدمی در طی بازدم فشاری مشخص می شود. این بیماری یک مشکل طبی شایع است که در تمام نقاط جهان دیده می شود و به سمت ایجاد مشکل جدی اقتصادی و بهداشتی در جهان پیش می رود^(۱،۲). این بیماری حدود ۲۵-۱۰ درصد جمعیت بالغین سیگاری را درگیر می کند^(۳).

مطالعات جدید شیوع برونشیت مزمن در افراد آمریکایی بالغ و مسن را بین ۵/۱٪ تا ۵/۴٪ گزارش نموده اند این اعداد برای اروپا به ۳/۴٪ در دانمارک ۴/۵٪ در نروژ ۶/۴٪ و ۶/۷٪ در بارسلونا و ۴/۶٪ در سوئد میرسد.^(۴،۵،۶)

شیوع COPD دارای یک ارتباط دوز - پاسخ با تعداد پاکت در سال تنباکوی مصرف شده می باشد، در حدود ۹۰٪ از مبتلایان به COPD قبلاً اکنون سیگار مصرف می کردند^(۱). همچنین پخت نان، قالی بافی، استفاده از سوخت های حیوانی و عفونتهای تنفسی زمان کودکی ریسک فاکتورهای قابل توجهی برای بیماریهای ریوی می باشند.^(۷،۸)

استفاده از سوخت چوب برای آشپزی و ایجاد گرما در کشورهای آسیایی مثل نپال تا ۵۰٪ از علل برونشیت مزمن بخصوص در زنان که کمتر سیگار میکشند را تشکیل داده است^(۴).

در مطالعه ای که در شهر کرد انجام شده است، شیوع برونشیت مزمن در همه سنین در جامعه شهر کرد ۱/۸ درصد و در افراد بالای ۵۰ سال ۷/۱٪ برآورده شده است، در این استان به علت پائین بودن آلودگی های صنعتی و هوایی سایر عوامل خطر مثل پخت نان، کشیدن سیگار اهمیت بیشتری دارند^(۸،۹).

باتوجه به اهمیت این بیماری و امکان پیشگیری از این بیماری با حذف و یا کاهش ریسک فاکتورهای موجود پس از شناخت این عوامل و باتوجه به اینکه تخمین ریسک ناشی از آنها میتواند به تصمیمات بهداشتی اقتصادی و اجتماعی برای رفع این معضل منجر شود. بررسی متعددی راجع به اتیولوژی های COPD انجام شده است و در شرایط خاص هر منطقه و فرم زندگی مردم در آن منطقه تصویری شود با بررسی بیشتر منطقه ای بتوان عوامل خطر غالب و مهم را شناسایی کرد.

لذا در این مطالعه نقش بعضی عوامل خطر ساز برای ایجاد برونشیت مزمن از جمله عادت سیگار کشیدن و نان پختن و انواع مواد سوختنی در منزل بررسی میشوند.

مواد و روشها

این تحقیق یک مطالعه مورد شاهدهی جهت بررسی عوامل خطر COPD در ۹۵ بیمار بستری در بخش داخلی بیمارستان

هاجر (س) شهر کرد (به عنوان گروه مورد) بود. گروه شاهد نیز شامل ۲۰۰ بیمار غیر ریوی بستری در بخش های داخلی بود که از نظر سن و جنس و محل سکونت با گروه مورد تطبیق داده شدند. با توجه به اینکه شاهدها دو برابر موردها بودند از نظر بیولوژی مؤثرترند، برای گروه مورد و شاهد پرسشنامه تنظیم گردید و بیماران با تشخیص متخصصین ریه به عنوان آمفیزم، برونشیت مزمن یا COPD در گروه مورد قرار گرفتند (افراد دارای سرفه و خلط برای مدت بیش از سه ماه متوالی در سال برای حداقل دو سال متوالی مورد ارزیابی قرار گرفتند) و به دلیل عدم هماهنگی و نقص سواد و فهم بیماران از پرسشنامه، پرکردن پرسشنامه به صورت حضوری و توسط شخص پرسشگر از بیماران انجام و تکمیل گردید. پرسشنامه برای گروه مورد و شاهد، بر اساس پرسشنامه استاندارد با تغییراتی تنظیم گردید^(۶) و شامل سؤالاتی در زمینه مشخصات فردی بیمار، سابقه بیماری و عوامل احتمالی خطر از جمله میزان مصرف سیگار و مدت آن و نوع سوخت مصرفی برای گرمایش منزل (چوب، فضولات حیوانی، نفت و گاز) سابقه پخت نان و دفعات آن در هفته، سابقه تماس با دام و فضولات حیوانی، سابقه بافت قالی و استعمال قلیان و چپق و تریاک بود. پاسخ های داده شده در نرم افزار SPSS وارد گردید و برای تجزیه و تحلیل داده های این پژوهش از آمار توصیفی و آمار استنباطی (آزمونهای t، مستقل و مجذور کای) استفاده شد.

نتایج

در این مطالعه میانگین سنی گروه مورد ۶۵/۳ و گروه شاهد ۶۳/۲ سال بود. مشخصات عمومی دو گروه شاهد در جدول شماره ۱ آورده شده است.

در گروه مورد ۳۹ نفر سابقه پخت نان داشته اند (۴۱/۱٪) و در گروه شاهد ۸۸ نفر سابقه پخت نان داشته اند (۴۴٪) که در آزمونهای آماری ارتباط معنی داری بین پخت نان و ریسک ابتلا به COPD یافت نشد (P=0.063) ولی دفعات پخت نان در هفته رابطه آماری معنی داری با COPD داشت (P<0.05).

در گروه مورد ۴۴ نفر سیگار می کشیدند (۴۶/۳٪) و در گروه شاهد ۷۰ نفر سابقه استعمال سیگار داشتند (۳۵٪) که ارتباط آماری با COPD نداشت ولی پاکت - سال آن رابطه آماری معنی داری با COPD داشت (sig=0.0000). در این مطالعه بین سوخت مختلف و COPD ارتباط آماری نبود (P>0.05) و همچنین بین قالی بافی و تماس با دام و فضولات حیوانی و استعمال قلیان و چپق و تریاک با COPD رابطه آماری معنی داری یافت نشد (P>0.05) (جدول شماره ۲).



بین مصرف سیگار و برونشیت مزمن کاملاً شناخته شده است و میزان نسبت افزایش ابتلا به برونشیت مزمن از ۲/۱ تا ۶/۱ گزارش شده است. (۷) هر چند سیگار ریسک فاکتور اصلی COPD در سراسر دنیای باشد اما تمام مراجع مصرف سیگار را به صورت پاکت - سال (pack-year) ارزشمند می دانند^(۸,۱۲,۱۰,۱۱). با توجه به اینکه در این مطالعه تعداد زیادی از گروه شاهد استعمال سیگار داشتند. سؤال در مورد استعمال سیگار به صورت یک جواب (بلی-خیر) ارزش آماری نداشت. اما وقتی همین ریسک فاکتور به صورت Pack-Year بررسی گردید، پاسخ آماری قابل قبولی حاصل شد.

در مطالعه ای که در اصفهان (۷) و شهر کرد (۱۰) انجام گرفت پخت نان به عنوان یک ریسک فاکتور مهم برای COPD عنوان شده است. در این تحقیق صرف سابقه پخت نان ارتباطی با COPD نشان نداد و این می تواند به این علت باشد که بیشتر زنان مورد سؤال سابقه پخت نان در منزل را داشتند. اما تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه مورد و شاهد از نظر تعداد دفعات پخت نان در هفته بدست آمد. نوع سوخت مصرفی برای تنور نیز ارزش آماری خاصی نداشت، شاید به این علت که اغلب پرسش شوندگان در زمانهای مختلف از سوختهای متعددی استفاده کرده بودند.

در مطالعه حاضر با آنکه هم استفاده فعلی و هم سابقه استفاده از سوختهای مختلف مورد توجه قرار گرفته است، اما رابطه آماری قابل قبولی جهت ابتلا به COPD مشاهده نشد. در مورد مصرف سوختهای

با حذف سیگار از هر دو گروه مورد و شاهد و بررسی سایر متغیرها بین سابقه مصرف قلیان نیز ارتباط معنی داریافت شد. ($P < 0.05$)

جدول ۱: مشخصات عمومی بیماران در هر دو گروه شاهد و مورد

مشخصات	گروه مبتلایان به COPD		گروه شاهد	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
جنس				
زن	۴۲	۴۴/۲٪	۱۰۰	۵۰٪
مرد	۵۳	۵۵/۸٪	۱۰۰	۵۰٪
سکونت				
شهر	۲۹	۳۰/۵٪	۵۰	۲۵٪
روستا	۵۹	۶۲/۱٪	۱۲۸	۶۴٪
عشایر	۷	۷/۴٪	۲۲	۱۱٪
تحصیلات				
بی سواد	۸۰	۸۴/۲٪	۱۵۰	۷۵٪
ابتدایی	۱۲	۱۲/۶٪	۲۸	۱۴٪
دیپلم و بالاتر	۳	۳/۲٪	۲۲	۱۱٪

جدول ۲: مقایسه ریسک فاکتورهای مهم در دو گروه مورد و شاهد

عوامل خطر	گروه مورد		گروه شاهد		P.Value	OR(CI)
	تعداد	درصد	تعداد	درصد		
استعمال سیگار*	۴۴	۴۶/۳٪	۷۰	۳۵٪	۰/۰۶۲	۱/۶(۰/۷-۱/۹)
سابقه پخت نان**	۳۹	۴۱/۱٪	۸۸	۴۴٪	۰/۶۳۰	۰/۸(۰/۶-۱/۲)
سابقه قالی بافی	۲۶	۲۷/۴٪	۵۴	۲۷٪	۰/۹۴	۱/۱(۰/۹-۱/۲)
سابقه مصرف قلیان	۱۷	۱۷/۸۹٪	۳۲	۱۶٪	۰۳۵	۱/۲(۰/۹-۱/۴)
سابقه مصرف تریاک	۲۱	۲۲/۱٪	۵۰	۲۵٪	۰۵۸۷	۰/۹(۰/۸-۱/۲)
سابقه تماس با دام	۵۷	۶۰٪	۱۲۰	۶۰٪	۱	۱

* در آزمون t مصرف سیگار به صورت پاکت - سال ارتباط آماری معنی داری با COPD دارد. ($\text{sig}=0.000$)

** در آزمون t دفعات پخت نان با COPD ارتباط آماری معنی دار داشت. ($P < 0/05$)

OR = odds Ratio

مختلف جهت گرم کردن منزل و مصرف در آشپزخانه مطالعات زیادی انجام شده، برخی مطالعات نظیر مطالعه ای که در شهر کرد انجام گرفته است حاکی از اهمیت استفاده از سوختهای مختلف در بروز برونشیت مزمن می باشد^(۱۰,۱۴,۱۳) و مطالعات دیگری نظیر مطالعه ای که در تایلد

بحث:

نتایج این مطالعه نشان داد رابطه آماری بین مصرف سیگار بصورت پاکت سال و دفعات پخت نان و برونشیت مزمن وجود دارد. رابطه



یکی از دلایل این وضعیت عدم پاسخ صحیح به سؤال مزبور و وجود پاسخهایی نادرست از نظر مدت میزان مصرف ونوع وسیله مصرفی در بین پرسش شوندگان باشد. در این مطالعه رابطه آماری بین مصرف قلیان و برونشیت مزمن با حذف فاکتور سیگار بدست آمد که با مطالعه شیریان^(۱۰) هم خوانی دارد. هرچند مطالعات انگشت شماری در دنیا به تاثیر قلیان بر روی بیماریهای تنفسی اشاره شده است. ولی این نکته اهمیت دارد که به مصرف قلیان در کشورهای عربی و ایران باید توجه بیشتری شود.

پیشنهاد میگردد که تحقیقات دامنه دار وبا حجم نمونه زیاد در جهت شناخت عوامل خطر برونشیت مزمن در منطقه ماطراحی گرددو توصیه به حذف سیگار و عوامل شناخته شده قطعی دیگر در جهت ارتقای سلامت جامعه صورت گیرد.

تشکر و قدردانی: بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد-خانم دکتر مریم برخوردارو کلیه کسانی که در این تحقیق مارا یاری نمودند قدردانی می گردد.

انجام شده است، آلودگی محیط بسته مانند محیط منزل و پخت و پز غذا با استفاده از سوخته های مختلف را در ابتلا به COPD بی تاثیر دانسته اند^(۱۳). این تفاوت میتواند ناشی از تفاوت در مقدار حد مجاز قرار گرفتن در معرض دود سوخته های آلی مثل بنزوپیرن فرمالدئید، SO₂, NO₂ باشد و لزوم انجام پژوهش با حجم نمونه مناسب جهت بدست آوردن نتایج دقیق را گوشزد می کند^(۱۰،۸).

مطالعات معدودی وجود دارد که قالی بافی را مؤثر در بروز COPD دانسته اند^(۷) ولی در این تحقیق ارتباط بین قالی بافی و COPD پیدا نشد. این مسئله میتواند ناشی از وجود فاکتورهای مخدوش کننده مثل محل قالی بافی دفعات قالی بافی و تهویه اتاق قالی بافی باشد در رابطه با مصرف تریاک گزارشات ضد و نقیضی وجود دارد. برخی مطالعات مثل مطالعه ای که در بیمارستان خزانه تهران انجام شده است تریاک را ریسک فاکتور COPD دانسته اند (۱۵) در حالی که در بررسی دیگری به این نتیجه رسیده اند که مصرف مورفین در درمان آمفیزم پیشرفته مفید است^(۱۴). در مطالعه رابطه ای بین مصرف تریاک و COPD بدست نیامد. شاید

منابع:

- 1- Hoing EG , Ingram RH . Chronic bronchitis and emphysema . In : Fauci As , Braun wald E, Isselbacher KJ , et al Harrison's principles of internal medicine . 15th . New York , Mc Graw – Hill , 2001 : 1491-7 , 1355 –8 .
- 2- Chen Jc . Mannino DM . World wide epidemiology of COPD Curropin . Pulm . Med . 1999 Mar ; 5(2) : 93-9.
- 3- Reynold HY . Chronic bronchitis and acute infectious exacerbation . in : Mandell GL , Bennett JE , Doline R . Mandell , Douglas and Bennett's principles and practice of in fectionous disease , 5th philadelphia , Churchill Living Stone . 2000 : 706 –8 .
- 4-Kiter G.; Uean ES.; Ceylan E.;Klinik O.Water-pipe , smoking and pulmonary function.Respir Med, 94(9):891-4, 2000.
- 5-Martin BW.;Ackermann Liebrich U.;Leuenberger P. Methods and participation in the cross-sectional part of the Swiss study on air pollution and lung diseases in adults .Soz Praventivmed , 42(2):67-84, 1997.
- 6-Osborne ML.;Vollmer WM.;Buist AS. Periodicity of Asthma , emphysema, and chronic bronchitis in a northwest health maintenance organization . Chest, 110(6): 1458-62,1996.
- 7-Liou SH.Cheng SY.Lai FM.Yang JL.Respiratory symptoms and pulmonary function in mill workers exposed to wood dust . Am J ind Med, 30(3):293-9,1996.
- ۸-امراءب.هاشمی.م.شیوع علائم برونشیت مزمن در شهرکرد ۱۳۷۷:مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد-دوره اول، شماره ۲ (تابستان ۷۸) ۲۹-۲۶.
- 9- Golshan M , Faghihi M , Marandi MM . Indoor women jobs and pulmonary risks in rural areas of Isfahan , Iran , 2000 Respir Med 2002 Jun ; 96(6) : 382 – 388 .
- ۱۰-امراءب . گلشن م . شیریان ر . تأثیر سوخته های آلی در مصارف خانگی – شهرکرد ، سال ۱۳۸۰ :مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد- دوره چهارم ، شماره ۴ (زمستان ۸۱) ۵۲-۴۸.
- 11-Chiba H, Abe S. The environmental risk factors for COPD .Nippon Rinsho , Dec;61(12):2101-6. 2003.
- 12- Fish man Apielias ; Fish man JA . Grippima ; et al Fishman pulmonary & disease and disorders : From MC Grow – Hill Company . New york : USA 3d . Appendix A1-A3 , 1998 , pp .
- 13- Marantera KJ . Prevalance and incidence of COPD Among urban presence of Bangkok . Med Assoc . 2002 Nov . 85(11) : 1147 –1155 .
- 14- Clark KD . Wardrobe – wong N , Elliott JJ , etal . cigarette smoke inhalation and lung damage in smoking volunteers . Eur j – Respir – J . 1998 Aug ; 12(2) : 395-399.
- 15- Daneshpajouh M , Bahrami F , Chafii A , Kavoussi N , Pirouzmande B chronic pulmonary heart disase and Iran , 2000 Respir Med 2002 Jun ; 96(6) : 382 – 388 .



مقاله تحقیقی : بررسی علل سرفه مزمن در ۱۰۰ بیمار مراجعه کننده به مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی

دکتر سهیلا خلیل زاده^۱

دکتر محمد رضا بلورساز^۱

دکتر علی اکبر ولایتی^۱

۱- مرکز آموزشی - پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی دکتر مسیح دانشوری

خلاصه :

سرفه مزمن (سرفه بیش از ۳ هفته) یکی از علل شایع مراجعه کودکان به پزشک می باشد و علل زمینه ساز آن شامل طیف متنوعی از اختلالات می باشند . با توجه به این مساله که در صورت عدم توجه جدی و مشخص نکردن علت زمینه ساز ممکن است عوارض جدی برای کودک به وجود آید تشخیص زود هنگام علت سرفه با توجه به علل عمده آن ضروری است . در این راستا برای مشخص کردن علل شایع سرفه مزمن در کودکان مراجعه کننده به مرکز آموزشی ، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی ، این مطالعه توصیفی جهت مشخص کردن علل سرفه مزمن بر روی ۱۰۰ کودک مراجعه کننده به مرکز در سالهای ۱۳۸۱-۱۳۸۳ صورت گرفته است ، متغیرهای مورد بررسی در این مطالعه عبارت بودند از : سن ، جنس ، علت سرفه مزمن بر حسب نتایج معاینات و بررسیهای پاراکلینیکی ، سابقه فامیلی و سابقه مصرف سیگار در والدین . در بررسی انجام شده ۶۳٪ بیماران پسر و ۳۷٪ دختر می باشند . ۵۲٪ کودکان در سنین ۱-۶ سال ، ۲۸٪ در سنین ۵-۱۰ سال و ۲۰٪ در سنین ۱۱-۱۵ سال می باشند . سابقه آسم و آلرژی در والدین بیماران در ۴۷٪ موارد ، Passive smoking در ۲۸٪ و سابقه ابتلا به عفونتهای تنفسی مکرر در ۷٪ موارد مشاهده شده است . علل عمده سرفه مزمن در کودکان مورد بررسی به ترتیب آسم (۶۹٪) ، سندرم PND (۴۵٪) ، عفونت تنفسی تحتانی (۳۰٪) و در ۷٪ بیماران عفونت تنفسی تحتانی و فوقانی بطور توأم بود . اندازه گیری ایمنوگلوبولین های سرم در بیماران صورت گرفت که در (۱۲٪) موارد کمبود (۵٪) ، IGA کمبود (۱۶٪) بیماران افزایش IgE مشاهده شد . کمبود آلفا یک آنتی تریپسین در (۳٪) بیماران یافت شد . در بیماران مبتلا به آسم در ۷/۳٪ موارد خفیف ، در ۹۱/۳٪ موارد متوسط و در ۱/۴ موارد شدید بوده است . هر چند با توجه ارجاعی (Referral) بودن این مرکز نمی توان نتایج آن را به کل جامعه تعمیم داد ، به نظر می رسد تشخیص آسم مهمترین تشخیصی باشد که در مواجهه با کودک مبتلا به سرفه مزمن باید مد نظر قرار گیرد و باید توجه داشت که تشخیص های دیگر مانند عفونتها و مشکلات ایمنی را باید در نظر داشت .

مقدمه :

شیرخوارگی، سنین کودکی و نوجوانی علل سرفه مزمن بترتیب شیوع شامل آسم، سندرم PND (Post Nasal Discharge) و G.E.R.D است.^(۱) در کشورهای مختلف مطالعات گوناگونی در این زمینه انجام گرفته که نتایج آن نسبتاً مشابه می باشد . در یک بررسی دیگر که در طی یکسال بر روی ۸۳ کودک مبتلا به سرفه مزمن صورت گرفته است در ۵۲٪ بیماران آسم شایع ترین علت بوده است ولی پس از آن علل دیگری از قبیل عفونتهای تنفسی ، سینوزیت و GERD و اختلال ایمنی دخالت داشته و توصیه شده است که در تشخیص

سرفه پاسخ واکنشی مجاری تنفسی به محرکهای مختلف و یا ناشی از تحریک مستقیم گیرنده های سرفه می باشد . سرفه مزمن (سرفه بیش از ۳ هفته) شایع ترین شکایتی است که بیمار با آن به کلینیک ریه مراجعه کرده و ۱۰ تا ۳۶٪ مراجعین این کلینیک ها را بیماران با سرفه مزمن تشکیل می دهند^۱.

اتیولوژی سرفه مزمن در نوزادی با سایر سنین کودکی تفاوت دارد. در نوزادی علل ایجاد کننده آن عفونتهای تنفسی، بیماری فیروز کیستیک ، آسپیراسیون و اختلالات آناتومیک مجاری تنفسی است ولی در



اتیولوژی سرفه مزمن باید سایر علل نیز مورد بررسی قرار گیرد (۴۵).
با انجام این تحقیق می توان اتیولوژی سرفه مزمن را در سنین مختلف
کودکی در نمونه ای از کودکان ایرانی تعیین کرد و نتایج آن را از نظر شیوع
آسم و یا بیماری های عفونی با نتایج دیگر مقایسه کرد.

مواد و روش کار

این بررسی در طی دو سال (۱۳۸۱-۱۳۸۳) بر روی ۱۰۰ کودک با
شکایت سرفه بیش از سه هفته که به درمانگاه اطفال بیمارستان مسیح
دانشوری مراجعه کرده اند صورت گرفته است. روش انجام مطالعه از نوع
توصیفی و نمونه گیری بصورت Sequential بوده است. پس از گرفتن
شرح حال دقیق (سابقه آلرژی، مصرف سیگار در والدین و یا اطرافیان
نزدیک، وجود سابقه بیماری ارثی در خانواده، مشکلات بدو تولد ...) معاینه
بالینی توسط پزشک متخصص اطفال صورت گرفته است.

از کلیه کودکان آزمایش کامل خون، شمارش ائوزینوفیل، اندازه
گیری IgM, IgA, IgG, IgE و رادیوگرافی سینه و سینوس، تست
توبرکولین، اندازه گیری α_1 آنتی تریپسین، تست عرق و تست
تنفسی (در کودکان بالاتر از ۵ سال) بعمل آمده است. در موارد لزوم
بر اساس تشخیص پزشک معالج آزمایشات تکمیلی تر از قبیل بررسی
شیره معده از نظر AFB* و یا سی تی اسکن ریه، فلوروسکوپی و
برونکوسکوپی بعمل آمده است. بر اساس شرح حال کودک، معاینات
بالینی و نتایج بررسی های آزمایشگاهی، تست تنفسی و یافته های
رادیولوژیک تشخیص نهائی داده شده است.

نتایج:

از ۱۰۰ کودک مورد بررسی ۶۳ مورد پسر و ۳۷ مورد دختر می
باشند. کودکان به سه دوره سنی ۵-۱ سال، ۱-۶ سال (سن دبستان)
و ۱۵-۱۱ سال تقسیم شدند. گروه سنی ۵-۱ سال ۲۸٪ کودکان گروه
سنی ۶-۱۰ سال ۵۲٪ و در ۱۵-۱۱ سال ۲۰٪ تشکیل می دهد. سابقه
الرژی تنفسی (رینیت آلرژیک و آسم) در ۴۷٪ والدین کودکان (یکی
از والدین) وجود داشته است. سابقه Passive Smoking در ۲۸٪
کودکان گزارش شده است.

نتایج تست توبرکولین در ۸۰ کودک منفی و اندوراسیون ۹-۵
میلی متر در ۸ کودک و اندوراسیون ۱۵-۱۰ میلی متر در ۷ کودک
و در ۵ مورد اندوراسیون بالاتر از ۱۵ میلی متر بود که در ۳ مورد سابقه
تماس با فرد مسلول (سل ریوی خلط مثبت از نظر AFB) وجود
داشته که بررسی کامل اسمیر و کشت شیره معده از نظر BK انجام
گرفت که یک مورد کشت مثبت در کودک با ۲۵ PPD میلی مترو

سابقه تماس با فرد مسلول وجود داشت که با تشخیص سل ریوی
تحت درمان دارویی ضد سلی قرار گرفت. در ۱۰۰ کودک مورد بررسی
آزمایش کامل خون (CBC) و دیفرانسیاسیون سلولی صورت گرفت
که در ۶۵ مورد CBC در حد طبیعی و در ۱۴٪ لکوسیتوز (در مواردی
که عفونت تحتانی تنفسی وجود داشته است) و در ۱۲٪ ائوزینوفیل
توتال بیشتر از ۴۰۰ سلول در میلی متر مکعب وجود داشته است.
در مواردی که عفونت وجود داشته ESR در ۱۶ مورد بالا و CRP
(آزمایش کیفی) در ۹ مورد مثبت گزارش شده است.

اسپیرومتری در ۷۲ کودک بالاتر از ۶ سال انجام شد که در ۲۸ کودک
طبیعی و در ۴۴ مورد طرح انسدادی داشته که با استفاده از برونکودیلاتور
استنشاقی و تکرار تست پس از ۲۰ دقیقه افزایش FEV₁، PFR بیشتر
از ۱۵٪ به نفع بیماری آسم بوده است که در ۴۴ مورد پاسخ مثبت به
برونکودیلاتور وجود داشته است. کمبود IgA در ۱۲٪ بیماران و کمبود
IgG در ۵٪ و افزایش IgE توتال سرم در ۱۶٪ کودکان وجود داشت. در
بیماران دچار کمبود IgA در ۵۸٪ سابقه ابتلا به عفونتهای مکرر تنفسی
فوقانی و تحتانی از اوایل سنین کودکی وجود داشته است.

با توجه به همراهی علائم تنفسی و گوارشی و شک به بیماری
فیبروز کیستیک، در ۴۰ کودک تست عرق صورت گرفت که در کلیه
موارد منفی بود. α_1 آنتی تریپسین در ۳٪ موارد کمتر از حد طبیعی
بود (Normal=180-280). بر اساس نتایج آزمایشات و معاینات
انجام شده در این کودکان تشخیصی اتیولوژیک سرفه مزمن در این
اطفال مطرح شد که شایعترین عامل سرفه مزمن در این کودکان
«Reactive airway Disease» و یا سندروم آسم بوده است که در
۶۹٪ موارد مطرح شده است که ۴۷٪ موارد عود حمله اسمی با عفونت
تنفسی فوقانی و یا تحتانی بوده است. علل دیگر سرفه مزمن به ترتیب
شامل سندروم سینوزیت در ۴۵٪ و عفونت تنفسی تحتانی در ۳۰٪
کودکان بود که ۷٪ موارد عفونت تنفسی تحتانی و فوقانی بطور توام بود.
سایر علل سرفه مزمن در این بررسی سندروم دیس کینزی موکوسیلیری
در ۱٪ سرفه سایکوزنیک ۱٪ و بیماری سل ریوی ۱٪ بود. بر اساس تقسیم
بندی استاندارد و کلاسیک آسم و منطبق با دستور العمل AAP* بیماران
مبتلا به آسم به سه گروه خفیف (Mild) متوسط (Moderate) و شدید
(Severe) تقسیم شدند. ۷۳٪ کودکان خفیف ۹۱/۳٪ در گروه متوسط
و ۱/۴٪ در گروه آسم شدید قرار داشتند. در موارد آسم شدید بررسی
از نظر رفلکس گاستروازوفاژیال (Gastroesophageal Reflux)
با استفاده از فلوروسکوپی صورت گرفت که در یک مورد آسم شدید
رفلاکس تأیید شد که با درمان آنتی رفلکس علائم بالینی بهبودی نسبی
پیدا کرد.

* Acid Fast Bacillus

* American Academy of Pediatrics

بحث:

بیماران مورد بررسی در این مطالعه عمدتاً پسر بوده اند (۶۳٪). با توجه به اتیولوژی سرفه مزمن در کودکان و بر اساس مطالعاتی که بیماری آسم به عنوان شایعترین عامل سرفه مزمن عنوان شده است و بیماری آسم نیز قبل از سنین بلوغ در پسرها دو برابر شایع تر از دخترهاست^{۷،۸}. بیشترین کودکان مورد بررسی در سنین مدرسه (۱۰-۶) سال قرار داشتند.

بطور کلی شروع آسم در هر سنی از کودکی می باشد ولی در ۸۰٪ تا ۹۰٪ موارد شروع در ۵-۴ سالگی است و فرمهای شدید بیماری معمولاً علائم ویزینگ را قبل از یک سالگی بروز می دهند^۹. ۵۰٪ کودکان در عرض ۱۰ تا ۲۰ سال بهبود می یابند و فرمهای شدید آسم به آسم بزرگسالی تبدیل می شود (در ۹۵٪ موارد).

سابقه آلرژی تنفسی (رینیت آلرژیک و آسم) در ۴۷٪ والدین کودکان (یکی از والدین) وجود داشته است که نشان دهنده اهمیت فاکتور ژنتیک در بیماری آسم است.

طبق مطالعات انجام شده ابتلا یکی از والدین به آسم و یا آلرژی شانس ابتلا به آسم را در کودکان ۲۵٪ بالا برده و ابتلا پدر و مادر ابتلا به آسم را ۵۰٪ افزایش می دهد^{۹-۱۰}.

سابقه Passive Smoking در ۲۸٪ کودکان گزارش شده است که ارتباط سیگار و بروز ویزینگ و آسم را در کودکی مشخص می سازد. سیگار یکی از آلرژن های مهم در بیماری آسم محسوب می شود. یکی از تظاهرات اصلی آسم (BHR) Bronchial Hyperresponsiveness یا افزایش تحریک پذیری راههای هوایی است و در بررسی های گوناگون مشخص شده که BHR در کودکان و در خانم ها شایع تر است و علت آن کوچک تر بودن قطر مجاری هوایی در کودکان و از طرف دیگر حساسیت بیشتر ریه خانم ها به دود سیگار می باشد^۱.

با توجه به نتایج تحقیق که در ۸۰٪ کودکان مورد مطالعه تست توپرکولین منفی می باشد و اکثریت این کودکان را بیماری آسم تشکیل می دهد و در توجیه پاتوژنز این مسئله می توان چنین عنوان کرد که آسم در کودکان اغلب در زمینه آتوپی دیده می شود که در این حالت فعالیت TH₁ افزایش داشته و سطح IgE در خون و ترشحات برونشی بالاست. از طرف دیگر بعضی از عفونت های دستگاه تنفسی مانند سل، سرخک و سیاه سرفه تکامل ایمنی را در ریه ها و همچنین بطور سیستمیک تحت تاثیر قرار می دهند بعضی از این عفونتها از جمله سل، منجر به فعالیت TH₁ شده و ایجاد سیتوکین های اختصاصی از قبیل IL₂، گاما انترفرون و TNF می شود که این سیتوکین ها قادرند فعالیت لنفوسیت های TH₂ و ایجاد زمینه برای واکنشهای آلرژیک از جمله آسم در زمینه آتوپی دخالت داشته باشند^{۱۲،۱۳}. در ۱۰۰ کودک مورد بررسی آزمایش کامل خون (CBC) و

دکتر سپیلا خلیل زاده

دیفرانسیاسیون سلولی صورت گرفت و در ۱۲ مورد ائوزینوفیلی (ائوزینوفیل توتال بیشتر از ۴۰۰ سلول در میلی متر مکعب) وجود داشته است. ائوزینوفیلی در آسم همراه با آتوپی شایع است و میزان آن متغیر می باشد معمولاً "بدنبال ورزش و در ساعاتی از روز (عصرها) افزایش یافته و با استرس کم می شود. هم چنین بدنبال عفونت و مصرف کورتن میزان آن متغیر می باشد و یافتن ائوزینوفیلی به تنهایی در خون کمک کننده نیست و وجود آن در ترشحات نازال نشانه آلرژی است.^{۱۴} که در این بررسی ائوزینوفیلی در خون اندازه گیری شده است که در مواردیکه تشخیص بالینی و پاراکلینیک به نفع آسم بوده است بالاتر از حد طبیعی گزارش شده است.

در کودکان بالاتر از ۵ سال تست تنفسی انجام گرفت (در ۲۸ کودک زیر ۵ سال PFT صورت نگرفت) اسپیرومتری در ۲۸ کودک طبیعی و در ۴۴ مورد طرح انسدادی داشته که با استفاده از برونکودیلاتور استنشاقی و تکرار تست پس از ۲۰ دقیقه افزایش PFR، FEV₁، بیشتر از ۱۵٪ به نفع بیماری آسم بوده است که در ۴۴ مورد پاسخ مثبت به برونکودیلاتور وجود داشته است.

اسپیرومتری روش عملی و ساده در تشخیص آسم می باشد در آسم کودکان طبیعی و یا طرح انسدادی دارد^{۱۵-۱۶}.

از روشهای دیگر تشخیصی بیماری آسم استفاده از تست تحریکی متاکولین و انجام تست ورزش (Exercise Test) می باشد. در مواردی که PFT غیر طبیعی است نیاز به انجام تست متاکولین وجود ندارد و پاسخ به بروکودیلاتور بیشتر کمک کننده است.

تست ورزش از روش های با ارزش تشخیصی در آسم کودکان به شمار می رود. ورزش منجر به هایپرونتیلیاسیون و از دست رفتن مایعات شده و در نتیجه هایپرسمولاریتی ایجاد شده که خود محرک آزاد شدن مدیاتورها و سبب تشدید آسم می شود^{۱۶}. بر اساس این تحقیق شایع ترین عامل سرفه مزمن در کودکان (Reactive Airway Disease) و یا سندرم آسم می باشد که در ۶۹٪ تشخیص آسم داده شد. در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۸ در انگلستان انجام گرفته ۱۲ فاکتور مختلف که منجر به تشدید حملات آسم می شدند تحت بررسی قرار گرفتند مهمترین و شایعترین عامل تشدید حمله آسم را عفونتهای تنفسی ویروسی تشکیل می دهند^{۱۷}.

همچنین بر اساس مطالعات مختلف هر قدر زمان ابتلا به عفونت های تنفسی در سنین پائین تر کودکی باشد، احتمال بروز ویزینگ و حساسیت مجاری تنفسی و اختلال فونکسیون تنفسی بیشتر می شود و نیز در کودکانی که مبتلا به عفونتهای مکرر تنفسی خصوصاً در سنین پائین تر می شدند شانس بروز آسم بیشتر است^{۱۸}.

بر اساس مطالعات مختلف در ۲۰ تا ۸۰٪ آسم توام با رفلاکس می باشد بخصوص در مواردی که آسم شدید و یا وابسته به کورتن



لازم ضروری است. در بررسی حاضر ۱۲٪ بیماران دچار کمبود IgA بوده اند. IgA deficiency شایعترین بیماری نقص ایمنی در کودکان می باشد. شانس ابتلا ۱ مورد در هر ۳۳۳ کودک ذکر می شود و معمولاً "علائم بالینی بصورت عفونت دستگاه تنفسی، گوارشی و یا ادراری تناسلی است. اکثریت بیماران IgG₂ پائین و IgM بالا دارند. در این تحقیق میزان IgG subclass اندازه گیری نشده است. IgE بالاتر از حد طبیعی در ۱۶٪ کودکان دیده شد که نشانه تائید آسم آلرژیک می باشد. در ۴۰ کودک تست عرق صورت گرفت که در کلیه موارد منفی بود. براساس نتایج این مطالعه تنها در صورت وجود سرفه مزمن نیازی به انجام تست عرق نیست و علائم بالینی و یافته های دیگری از قبیل سوء جذب، بیماری مزمن ریوی و کلابینگ و یا اختلال رشد و یا سابقه ایلئوس نوزادی جهت انجام تست عرق ضروری است. براساس نتایج این مطالعه در کودک مبتلا به سرفه مزمن سندرم آسم باید مدنظر قرار گیرد و توصیه می گردد که بررسی های تکمیلی جهت تشخیص آسم صورت گیرد.

وجود دارد بررسی از نظر همراهی رفلاکس ضروری است و درمان ضد رفلاکسی از شدت حملات آسم می کاهد. رفلاکس مقدار کمی اسید به داخل مری منجر به افزایش مقاومت مجاری هوایی و برونکواسپاسم و از طرف دیگر منجر به تحریک واگ می گردد. رفلاکس یکی از عوامل اصلی تشدید حملات آسم و یکی از علل مهم Nocturnal Asthma به شمار می آید^{۱۸}.

در این تحقیق ۳٪ موارد کمبود α_1 آنتی تریپسین وجود داشته است. این کودکان در بررسی بالینی و رادیولوژیک علائمی از آمفیزم را نشان نمی دهد ولی پیگیری کودکان و اطرافیان از نظر بروز آمفیزم در آینده ضروری است. بروز α_1 Anti Trypsin Deficiency در کودکان نادر است و منجر به بیماری ریوی در دهه سوم و چهارم می گردد. آلفا ۱ آنتی تریپسین منجر به غیر فعال کردن آنزیم پروتئولیتیک شده و کمبود آن باعث تجمع این آنزیم در ریه و تخریب و سبب ایجاد آمفیزم پان آسینر می شود. فرم ریوی بیماری در کودکان نادر است^{۱۹-۲۰}. در موارد کمبود این آنزیم مصرف سیگار باعث افزایش ریسک آمفیزم می شود که در بیماران و همچنین در اطرافیان توصیه های

منابع:

1. Silverman M. Childhood asthma and other wheezing disorders. Chapman and Hall Medical. Newyork, USA. 1995;232-35
2. Richard E. Behrman et al. Nelson Textbook of Pediatrics. W.B Saunders. USA. 2004;1235-38
3. Singh TN, Singh HL. HIV/AIDS wasting syndrome in Manipur - A case report. Kathmandu Univ Med J (KUMJ). 2005;3(12):425-7.
4. Selvadurai H. Investigation and management of suppurative cough in pre-school children. Paediatr Respir Rev. 2005;7(1):15-20.
5. Baldi F, Cappiello R, Cavoli C, Ghersi S, Torresan F, Roda E. Proton pump inhibitor treatment of patients with gastroesophageal reflux-related chronic cough: a comparison between two different daily doses of lansoprazole. World J Gastroenterol. 2006 7;12(1):82-8.
6. Meyer A.A. Evaluation of persistent cough in children. Primary care. 1996;23(4):883-892
7. Bernztein R. Grenoville M. Chronic cough in pediatrics. Medicana B Aires. 1995;55(4):324-8
8. Richard E. Behrman et al. Nelson Textbook of Pediatrics. W.B Saunders. USA. 2004;762-70
9. Chernick V, Boat TF. Kending's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 1998;697-704
10. Hep A, Dite P. The relation of GERD, bronchial asthma and symptomatology from ear, nose and throat regions. Vnitř Lek. 2005 ;51(12):1341-50
11. Brown KK; American College of Chest Physicians (ACCP). Chronic cough due to nonbronchiectatic suppurative airway disease (bronchiolitis): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2005 ;129(1 Suppl):132S-137S
12. Clark T, Rees J, et al. practical management of Asthma. 1998;99-114



دکتر سپیلا خلیل زاده

13. Barnes P.J, et al. Lymphocytes in Asthma Pathogenesis. 1997;433-53
14. Piperno D, Bart F, Serrier P, Zureik M, Finkielstejn L. General practice patients at risk of chronic obstructive pulmonary disease: epidemiologic survey of 3 411 patients. *Presse Med.* 2005 Dec 3;34(21):1617-22.
15. National Heart Lung and Blood Ins. International Congress Report on Diagnosis and Treatment of Asthma. *EUR Respir. J.* 1995;5:601-45
16. Zhong NS, Lai KF. Emphasis on etiological diagnosis and treatment of chronic cough. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2005 ;28(11):737
17. Randerath W. [When the cough will not stop! Diagnosis and treatment of chronic cough]. *Med Monatsschr Pharm.* 2004;28(11):391-8
18. Richard E. Behrman et al. *Nelson Textbook of Pediatrics.* W.B Saunders. USA. 2004;760-74
19. Simsek PO, Ozcelik U. Guideline for the management of cough. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2005 ;Suppl:2-80
20. Erikson S.A. 30 year perspective on alpha 1 antitrypsin deficiency. *Chest* 2001; 110:237-41



اهداف و مخاطبان فصلنامه طب داخلی ایران

پیامبر اکرم (ص): ((ذکوة العلم نشره))

تبادل اطلاعات علمی از جمله نیازهای ضروری متخصصین هر رشته است که در شرایط حاضر به طرق مختلف صورت می پذیرد. در عصر الکترونیک و دنیای استفاده از اینترنت یکی از راههای مهم برقراری ارتباط استفاده از کامپیوتر و تبادل الکترونیک اطلاعات است ولی هنوز و علیرغم گسترش روز افزون اینترنت، مجلات تخصصی یکی از طرق گشودن باب ارتباط بین متخصصین رشته های مختلف پزشکی است. جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران به عنوان نهادی فراگیر برای آنکه بتواند ارتباط با همکاران محترم را به شکل مداوم نهادینه نماید با کسب مجوز از مراجع قانونی اقدام به انتشار این فصلنامه کرده است که از طریق آن بتواند

- روزنه ای برای انتقال اطلاعات روزآمد پزشکی در گستره وسیع طب داخلی باشد.
- راهی برای گفت و شنود بین اعضاء جامعه بگشاید.
- اخبار مربوط به جامعه را در اختیار همکاران قرار دهد و به سوالات آنان از طریق مجله پاسخ دهد.
- در جهت ارتقاء هویت و جایگاه طب داخلی در کشور حرکت کند و از منافع همکاران با حداکثر توان دفاع نماید.
- ماحصل تلاش های علمی و پژوهشی همکاران متخصص داخلی را چاپ و در دسترس همگان قرار دهد.
- مجرایی برای اطلاع رسانی شفاف به همکاران متخصص داخلی باشد.

در این راستا مخاطبان ما در درجه اول همکاران متخصص داخلی و در درجه بعدی کلیه همکاران جامعه محترم پزشکی کشور می باشند که با رویکردی علمی مشکلات مبتلا به جامعه پزشکی را مورد ارزیابی کارشناسانه قرار دهیم و بهترین راه حل ها را به صورت دسته جمعی یافته و برای حل مشکلات به مسئولان پیشنهاد نمائیم و در این راستا علاوه بر اینکه کل جامعه پزشکی را حامیان قطعی خود محسوب می کنیم ، از همکاران محترم متخصص داخلی انتظار داریم که دستان ما را که صمیمانه به سوی آنان دراز شده است بفشارند و این فصلنامه را از خودشان دانسته و برای تداوم انتشار آن از هیچ گونه کمکی دریغ نورزند که بدون حمایت آنان ادامه این مهم نه مقدور است و نه جایز.

البته ذکر این نکته ضروری است که این فصلنامه درصدد دریافت رتبه علمی و پژوهشی بوده و در این راه به کمکهای بی دریغ همکاران عزیزمان از سراسر کشور محتاجیم و امیدواریم ما را در برآورده شدن این خواست که چندان دوردست هم نیست یاری نمایند. بدیهی است ۳ شماره اخیر مجله ای که بتواند رتبه علمی و پژوهشی دریافت نماید نیز مشمول این رتبه و امتیاز مربوط به آن خواهند گردید. لذا قابل ذکر است مقالاتی که توسط متخصصین محترم به این مجله ارسال می گردد می توانند منتظر رتبه علمی و پژوهشی در آینده ای نزدیک باشند.

((و من الله التوفيق))



معرفی یک مورد سل اولیه با تظاهرات غیر معمول

گزارش مورد :

دکتر محمدرضا بلورساز^۱

دکتر سهیلا خلیل زاده^۱

دکتر شیرین کریمی^۱

دکتر سیدشاهین حکیمی^۱

دکتر علی اکبر ولایتی^۱

۱- مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماریهای ریوی

چکیده:

سل اولیه یکی از اشکال شایع بیماری سل در کودکان است. این بیماری در کشورهای رو به توسعه شیوع بالایی دارد. تظاهرات بالینی این بیماری معمولاً غیر اختصاصی و اندک است. بیمار دختر ۱۴ ساله ای بود که با سرفه، تب و کاهش وزن مراجعه و علائم وی از دو ماه قبل شروع شده بود. در رادیوگرافی ریه بیمار بزرگی غدد لنفاوی ناف ریه و شیفیت قلب و مدیاستن به سمت چپ مشاهده گردید. در سونوگرافی شکم، هپاتواسپلنومگالی خفیف گزارش شد. اسمیروکشت خلط بیمار از نظر TB منفی بود. در PCR شیره معده بیمار نیز نشانه ای از باسیل سل یافت نشد. با توجه به آدنوپاتی بزرگ مدیاستن و علائم بالینی تشخیص لنفوم برای بیمار مطرح گردید. جهت تأیید تشخیص از توده ریوی بیمار نمونه برداری انجام شد که نتیجه پاتولوژی آن، Chronic necrotizing granulomatous inflammation گزارش شد. بیمار با تشخیص سل اولیه تحت درمان قرار گرفت و پس از دو ماه علائم بیماری بصورت قابل ملاحظه ای بهبودی یافت. آخرین رادیوگرافی ریه بیمار طبیعی گزارش شد. هدف از این گزارش معرفی یک نمونه جالب بیماری سل اولیه با تظاهرات غیر معمول است و توصیه میشود در موارد فوق از تستهای تکمیلی در جهت تشخیص قطعی استفاده شود.

مقدمه:

بالای سل اولیه در این کشورها می باشد^۴. همچنین افرادی مثل کودکان کم سن، بیماران مبتلا به عفونت HIV و یا دیابتی و آن دسته از بیمارانی که تحت درمان با داروهای شیمی درمانی و یا کورتیکواستروئیدها قرار دارند، در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به سل و بخصوص سل اولیه قرار دارند^{۲،۴،۶،۷}. نشانه ها و علائم بالینی در بیماران مبتلا به سل اولیه معمولاً غیراختصاصی و اندک است^۵. در کمتر از ۳۰٪ بیماران مبتلا به سل اولیه رادیوگرافی ریتین غیرطبیعی می باشد. شایع ترین یافته رادیولوژیک سل کودکان آدنوپاتی تراکئال و یا ناف ریه است^{۲،۵،۶،۷}.

در این مقاله دختر ۱۴ ساله ای مبتلا به سل اولیه، با تظاهرات بالینی و رادیولوژیک غیرمعمول معرفی می گردد که هدف از این

طبق آمار سازمان جهانی بهداشت اکنون در جهان حدود دو میلیارد نفر بوسیله باسیل مایکوباکتریوم توبرکلوزیس آلوده شده اند^۱. هر ساله حدود ۸ میلیون نفر به بیماری مبتلامی گردند که ۱/۳ میلیون مورد آن مربوط به کودکان است. این بیماری سل مسئول مرگ ۲/۹ میلیون انسان در سال است. آمار مرگ و میر کودکان، در اثر ابتلا به سل ۴۵۰۰۰ مورد در سال برآورد شده است^{۱-۳}.

این بیماری تابلوهای بالینی متنوعی دارد. یکی از اشکال شایع بیماری بخصوص در کودکان، سل اولیه است^{۱-۳}. Heldal و همکاران در سال ۱۹۹۵ شیوع عفونت اولیه در بیماران نروژی را ۱۰٪ گزارش کرده اند^۳. سل اولیه در کشورهای رو به توسعه شیوع بالاتری دارد. تحقیقات نشان داده است که عواملی مثل سوء تغذیه و عدم دریافت کافی ویتامین ها و مواد معدنی از علل اصلی شیوع



شده بود. سابقه ابتلا به سل در اطرافیان بیمار یافت نشد. در تمام طول مدت بستری معاینات بالینی و علائم حیاتی بیمار طبیعی بود. وزن بیمار 36.5 kg (صدک ۱۰٪) و قد وی 155cm (صدک ۲۵٪) بود.

آزمایشات هماتولوژی و بیوشیمی بیمار طبیعی گزارش شد. تعداد و افتراق سلولهای خون محیطی طبیعی و سرعت رسوب سدیمان بیمار ۳۰ بود. اسمیر خلط بیمار از نظر AFB در سه نوبت منفی و آزمون PPD بیمار اندوراسیون 11mm را نشان داد و کشت نمونه خلط بیمار نیز منفی گزارش شد. جهت بررسی دقیق تر، PCR شیره معده درخواست شد که نتیجه از نظر BK منفی بود. در رادیوگرافی ریتین، برجستگی ناف ریه در سمت چپ مشاهده

گزارش توجه به تظاهرات غیراختصاصی سل اولیه و لزوم بررسی دقیق تر توده های ریوی در کودکان است.

گزارش مورد:

بیمار دختر ۱۴ ساله ای بود که با شکایت اصلی، سرفه، تب و کاهش وزن مراجعه کرد. علائم بیمار از ۲ ماه قبل از مراجعه شروع شده بود، که بیمار مبتلا به سرفه های خلط دار بوده و بتدریج تب و لرزه به آن اضافه گردیده بود. وی در این مدت دچار ۸-۱۰ کیلوگرم کاهش وزن شده بود. بیمار سوابق مراجعات مکرر پزشکی داشته و ۱۰ روز قبل نیز با تشخیص پنومونی در مرکز دیگری



تصویر شماره ۱: رادیوگرافی بیمار در بدو مراجعه.

شد (تصویر شماره ۱). در بررسی دقیق تر توسط CT-Scan، کلاپس ناحیه لوب فوقانی ریه چپ و همچنین بزرگی غدد لنفاوی ناحیه مدیاستن، به همراه شیفت قلب و مدیاستن گزارش شد. در سی تی اسکن شکم هپاتواسپلنومگالی خفیف مشاهده شد. سایر یافته های رادیولوژیک بیمار طبیعی بود.

بستری و تحت درمان آنتی بیوتیکی (سفتریاکسون، ونکومايسين، اريترومايسين، ...) قرار گرفته بود. مراجعه بیمار با سرفه و تنگی نفس بوده و در بخش بستری و تحت بررسی و درمان قرار گرفت. در سوابق شخصی و خانوادگی بیمار نکته خاصی وجود نداشت. سابقه واکسیناسیون او کامل بود و واکسن BCG در نوزادی تلقیح



بیماری معمولاً مشکل و افتراق آن از سایر بیماریها مانند توده های مدیاستن و بیماریهای ریوی غیر ممکن است^{۵-۴،۱۰،۲۰}.

یکی از یافته های مهم رادیولوژیک سل کودکان آدنوپاتی تراکتال و یا ناف ریه است، اما در بیمار ما بزرگی غدد لنفاوی مدیاستن، کاهش وزن شدید و منفی بودن تستهای تشخیصی سل، یادآور تومورهای بدخیم ریوی از جمله لنفوم بود^{۸،۹،۱۱}.

در گزارشی که در سال ۲۰۰۲ توسط Saikia ارائه شده، نمونه های متعدد مشابه، گزارش شده که تشخیص نهایی تمامی آنها لنفوم بوده است^{۱۲}.

در بیمار ما با توجه به عدم تشخیص قطعی، انجام برونکوسکوپی

جهت تشخیص قطعی، بیمار تحت برونکوسکوپی تشخیصی قرار گرفت. در برونکوسکوپی برونش لوب فوقانی چپ توسط توده ای تومورال بسته شده بود، کارینا عریض تر از حد نرمال بود و ملتهب به نظر می رسید. از توده جهت بررسی آسیب شناسی بیوپسی به عمل آمد که در نتایج پاتولوژی بیمار Chronic necrotizing granulomatous inflammation گزارش شد و قویاً تشخیص سل مطرح گردید.

جهت درمان بیمار از روش ۴ دارویی ضد سل (INH/RIF/ETB/PZA) به همراه کورتیکواستروئید استفاده شد. پس از دوماه درمان علائم بالینی بیمار فروکش کرده و بیمار افزایش وزن قابل ملاحظه ای پیدا کرد. آخرین رادیوگرافی ریتین بیمار طبیعی گزارش گردید. (تصویر شماره ۲)



تصویر شماره ۲: رادیوگرافی بیمار ۲ ماه پس از شروع درمان.

بحث:

تشخیصی و نمونه برداری بافتی ضروری به نظر می رسد و با توجه به گزارش برونکوسکوپی و دیدن توده تومورال در مسیر یکی از برونشها نظریه وجود بدخیمی ریوی قوت گرفت، اما سرانجام در گزارش پاتولوژی، تشخیص نهایی سل مطرح شد. در تحقیقی که توسط Santos و همکاران انجام گرفته است، محققین به تشابه

بیماری سل اولیه یکی از اشکال شایع سل در کودکان است^{۵-۲}. علائم بالینی این بیماری شامل سرفه، تب، کاهش وزن، بی اشتها و گهگاه در کودکان به شکل FTT و FUIO ظاهر می نماید. اما در بعضی موارد تظاهرات بیماری آتیپیک است در این موارد تشخیص



تظاهرات بالینی دو بیماری لنفوم و سل اشاره نموده‌اند. علائمی نظیر سرفه، تب، کاهش وزن و مشاهده توده در نمای رادیوگرافی، در هر دو بیماری دیده می‌شود.^{۱۳}

در بسیاری از مراکز درمانی کشور برای تشخیص بیماری سل از اسمیر و کشت خلط بیماران استفاده می‌شود. مطالعه Elwood و همکاران در سال ۲۰۰۰ نشان می‌دهد که احتمال یافتن باسیل سل در شیره معده بیمار مبتلا به سل اولیه بسیار بیشتر از نمونه خلط است.^{۱۴} در بیمار ما بررسی اسمیر، کشت و PCR خلط و شیره معده انجام گرفت که تمامی آزمونهای مذکور منفی گزارش شدند. با توجه به این گزارش و سایر نمونه‌های مشابه گزارش شده به نظر می‌رسد در بیماران که با علائمی مانند تب، کاهش وزن و وجود توده ریوی مراجعه می‌نمایند علی‌رغم طبیعی بودن کلیه آزمایشات و بررسی‌های لازم در مورد بیماری سل و شک به بدخیمی باید مساله بیماری سل را مد نظر داشته و با تشخیص نابجا باعث نگرانی اطرافیان نگردیم.

منابع:

1. WHO Global Tuberculosis Program: Global TB control. In: World Health Organisation Report. Geneva, WHO; 1998:237
2. Heather J. Milbourn, Primary TB, Current op. Pul. Med. 2001;7:133-41
3. Heldal E, Docker H, Caugant DA, Tverdal A: Pulmonary tuberculosis in Norwegian patients. The role of reactivation, re-infection and primary infection assessed by previous mass screening data and restriction fragment length polymorphism analysis. Int J Tuberc Lung Dis 2000, 4:300-307
4. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Tooss Z, et al.: Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in West London; a case control study. Lancet 2000, 355:618-621
5. Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. Clin Chest Med. 2005 Jun;26(2):295-312.
6. Titone L, Romano A, Abbagnato L, Mazzola A, Di Carlo P. Epidemiology of paediatric tuberculosis today Infez Med. 2003 Sep;11(3):127-32.
7. Nair N. Childhood tuberculosis: public health and contact tracing. Paediatr Respir Rev. 2001 Jun;2(2):97-102.
8. Hajjar W, Elmedany Y, Bamousa A, Saladein M, Ashour M, Fouda M, Al-Kattan K Diagnostic yield of mediastinal exploration. Med Princ Pract. 2002 Oct-Dec;11(4):210-3.
9. Kim LH, Peh SC, Chan KS, Chai SP Pattern of lymph node pathology in a private pathology laboratory. Malays J Pathol. 1999 Dec;21(2):87-93
10. Tabbane F, Ben Attia R, Ellouz R, Cammoun M, Mourali N. Etiology of apparently primary chronic lymph node diseases. Apropos of 322 lymph node biopsies Tunis Med. 1973 May-Jun;51(3):151-7
11. de Montpreville VT, Dulmet EM, Nashashibi N. Frozen section diagnosis and surgical biopsy of lymph nodes, tumors and pseudotumors of the mediastinum. Eur J Cardiothorac Surg. 1998 Feb;13(2):190-5.
12. Nahar Saikia U, Khirdwadkar N, Saikia B, Sood B, Goldsmith R, Dey P, Gupta Image-guided fine-needle aspiration cytology of deep-seated enlarged lymph nodes. Acta Radiol. 2002 Mar;43(2):230-4.
13. Fonseca-Santos J. Tuberculosis in children. Eur J Radiol. 2005 Aug;55(2):202-8.
14. Elwood RK, Cook VJ, Hernandez-Garduno E Risk of tuberculosis in children from smear-negative source cases. Int J Tuberc Lung Dis. 2005 Jan;9(1):49-55.



مقاله مروری: خلاصه‌ای از پیشینه و تازه‌های بیماری TTP : Thrombotic thrombocytopenic purpura

جواب یک سوال و بحث

دکتر حسن جلائی خو

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی نیروی زمینی جمهوری اسلامی ایران

دکتر سید رضا صفائی

عضو گروه خون دانشگاه علوم پزشکی تهران

تشخیص شما چیست؟ و چه کاری برای بیمار انجام می‌دهید؟

الف : حدس بیماری TTP-HUS که به علت تیکلوپیدین ایجاد شده است می‌زنیم و درمان با تعویض پلاسما را آغاز می‌کنیم. انتظار بهبودی کامل نارسائی کلیه می‌رود ولی حتمی نیست.

ب : حدس ایجاد TTP-HUS توسط تیکلوپیدین را می‌زنیم و درمان را با تعویض پلاسما شروع می‌کنیم ولی بهبودی وضع کلیه به علت بالا بودن کراتینین سرم در موقع بستری حاصل نمی‌شود و احتمال می‌دهیم که نارسائی مزمن کلیه باقی بماند.

ج : حدس ایجاد TTP-HUS توسط تیکلوپیدین را می‌زنیم. احتیاجی به تعویض پلاسما نیست زیرا که برای آنها که دچار نارسائی کلیه شده‌اند؛ تعویض پلاسما فایده‌ای ندارد و سندروم TTP-HUS ای که به توسط تیکلوپیدین ایجاد شود خود به خود بهبود می‌یابد.

د : تیکلوپیدین در بیماری وی نکته‌ای گمراه کننده است، پان‌سیتوپنی نشانه وجود بیماری اولیه مغز استخوان است و LDH بالا وجود لنفوم بدخیم خشن را پیشنهاد می‌کند.

ه : تیکلوپیدین ارتباطی به بیماری وی ندارد. تابلوی بالینی مشخص سپتی سمی است و بیمار همراه آن کم خونی مگالوبلاستیک هم دارد.

شرح:

علت گزارش این بیمار شناختن داروها و مسائل بالینی است که موجب بروز ترومبوسیتوپنیک پورپورا (TTP) می‌شود. تیکلوپیدین از زمانی که به بازار عرضه شده است موجب بروز بیماری TTP-HUS در بسیاری از مصرف‌کنندگان گردیده و علاوه بر آن موجب ترومبوسیتوپنی هم می‌شود. بیماری می‌تواند بصورت حاد آغاز و به علت استعمال دارو باشد.

شما را برای مشاوره در مورد زن ۵۸ ساله‌ای که در بخش مراقبت ویژه روز گذشته با تشخیص احتمالی سپتی سمی بستری شده بود خواسته‌اند.

شب قبل از بستری ناگهان دچار تب ۳۹ و لرز، تهوع، استفراغ و اسهال شده است. چند ساعت بعد بیمار دیگر ادرار نکرده و کاملاً آنوریک بوده است.

درسابقه بیماری تصلب عروق داشته که با درمان آسپرین و دیپیریدامول دچار کبودی شدید شده است و پزشک معالج حدود یک ماه است که وی را با تیکلوپیدین درمان می‌کند.

در تاریخچه دارویی مشخص شد که وی برای درد پاها از قرص متوکاربامول به طور نامرتب استفاده کرده است که موجب بهبود گرفتگی عضلاتی پاها گردیده و در سال چندین بار این ناراحتی را داشته است. در موقع بستری شدیداً بیمار بوده نسبت به زمان و مکان بیگانه و در حالت بهت به سر می‌برده است. تب در موقع ورود باعث حدس سپتی سمی گردیده، در بقیه معاینه بالینی به جز یک لکه کبود که در پیشانی دیده می‌شد و زبانی که به علت گازگرفتن مجروح شده بود یافته دیگری موجود نبود. اطرافیان بیمار وجود تشنج را منکر شدند. در آزمایش‌هایی که به محض ورود در اورژانس به عمل آمده بود. هماتوکریت ۴۳٪، گلبول سفید ۱۱۰۰ در میلی‌متر مکعب نوتروفیل ۴۰٪، باند ۲٪، پلاکت در موقع ورود ۳۰۰۰۰ در میلی‌متر مکعب، کراتینین ۴/۸ میلی گرم در دسیلیتر و LDH ۵۸۷۰ واحد در لیتر بود. در روز اول ورود درمان سپتی سمی برای وی انجام شده بود و نتیجه کشت خون هنوز به دست نیامده بود ولی تب و لرز وی بهبود یافته، تهوع و استفراغ هم نداشت و بیمار ادرار نکرده بود.

نتایج آزمایش روز اول بستری، هماتوکریت ۲۸٪، WBC ۳۲۰۰ در میلی‌متر مکعب، نوتروفیل ۴۰٪، پلاکت ۱۲۰۰۰ در متر مکعب کراتینین ۵۷ میلی‌گرم در دسیلیتر، LDH ۷۰۱۲ واحد.



۴۰ سال قبل TTP با یک سندرم کلاسیک ترومبوسیتوپنی، علائم عصبی، تب، میکروآنژیوپتیک همولیتیک آنمی، نارسائی کلیه شناخته شد. در آن زمان TTP همواره مرگ‌زا بود و همه بیماران همه علائم را از خود نشان می‌دادند. در حالی که ۲۵ سال قبل با شناسائی درمان تعویض پلاسما و فوریت تشخیص بیماری، تشخیص آن را با یافته‌های کمتری ممکن ساخته است. در حال حاضر فقط وجود ترومبوسیتوپنی و میکروآنژیوپتیک همولیتیک آنمی کافی برای درمان با تعویض پلاسماست. این چنین تشخیص زودرسی موجب هفت برابر شدن شیوع بیماری تشخیص داده شده است. در عین حال TTP در اطفال شیوع بیشتری نیافته است.

HUS اولین بار در اطفال و بانارسائی کلیه که آنها هم ترومبوسیتوپنی و میکروآنژیوپتیک همولیتیک آنمی داشته‌اند تشخیص داده شد و همواره علت آن نوعی سم باکتری به نام شیگاتوکسین SHIGA بود که نمونه بارز آن اشرشیاکولی H7..0157 می‌باشد. HUS پس از پنومونی پنوموکسی هم اتفاق می‌افتد. کودکان محتاج به تعویض پلاسما نیستند و به ندرت به دیالیز محتاج می‌شوند. سندرم‌های نارسایی شدید کلیه در بالغین با همان علائم کودکان با سم شیگا دیده می‌شود و مشابهین همین بیماری با داروهای نظیر کینین، تیکلوپیدین دیده می‌شوند. هم کینین، هم تیکلوپیدین و هم سم شیگا می‌توانند TTP بدون نارسائی کلیه در بالغین ایجاد کنند. تشخیص TTP از HUS در بالغین ممکن نیست و در آسیب‌شناسی هم بیماران دارای لخته‌های پلاکتی در مویرگ‌ها و آرتریول‌ها می‌باشند.

پاتوژنز:

مکانیسم‌های متعددی می‌تواند لخته‌های پلاکتی در داخل عروق ایجاد کند. سم شیگا بر روی سلول آندوتلیال موثر است. TTP ناشی از کینین نیز آنتی‌بادی بر علیه سلول آندوتلیال دارد. نشان داده شده است که در بیماران دچار TTP بدون علت واضح هم می‌تواند آپوپتوز سلول آندوتلیال ایجاد شود. مولکول‌های درشت ونوبلیبرند که به طور عادی در داخل سلول‌های آندوتلیال وجود دارند و در پلاسما موجود نیستند در این بیماری در این بیماری اهمیت به خصوصی دارند. وقتی که سلول آندوتلیال صدمه می‌بیند، این مولکول‌ها به داخل پلاسما می‌ریزند و لخته‌های پلاکتی را ایجاد میکنند. در پلاسما مولکول‌های درشت ونوبلیبرند توسط یک متالوپروتئاز به نام آدامس ۱۳ (ADAMTS13) که به آن ونوبلیبرند فاکتور کلیوینگ پروتئاز (VWFPC) نیز گفته می‌شود، تکه تکه می‌شوند. کمبود این متالوپروتئاز در بروز TTP نقش عمده‌ای دارد و کمبود ژنتیکی آن موجب TTP های فامیلی می‌شود.

بروز نوتروپنی ممکن است به علت آنتی‌بادی‌های همراه باشد. اغلب نارسائی کلیه همراه بیماری است. چون بیمار سابقه بیماری کلیوی ندارد، بهبودی نارسائی کلیه احتمال بالائی دارد. ولی در بعضی موارد منجر به نارسائی مزمن کلیه می‌شود. TTP در اشخاص حساس به مواد دارویی حتی با مقدار کم آن داروها بروز می‌کند و در صورتی که بیمار از همان داروها مکرر استفاده کند، نارسائی کلیه پیشرفته بروز خواهد کرد. اگرچه گفته شده است که کراتینین روزانه یک میلی گرم در دسی لیتر بیشتر بالانمی‌رود ولی در بیمار TTP به علت نکرور نسجی فراوان و حقیقت این که بیمار LDH بالا داشته است قابل قبول است و به احتمال قوی کراتینین بیمار قبل از بروز بیماری طبیعی بوده است.

در این بیمار بخصوص که بیماری سرعت بروز شدیدی داشته و بیمار وخامت حال داشته، درمان با تعویض پلاسما ضروری بوده است. اگر چه بعضی از بیماران خود به خود بهبود می‌یابند ولی با تعویض پلاسما در این نوع بیماران بهبودی سریع است و گاهی بعضی از آنها ممکن است محتاج به دیالیز هم باشند. در همه بیمارانی که دچار سندرم TTP-HUS می‌شوند باید به فکر سایر بیماری‌های بدخیم که اعضای متفاوت را درگیر می‌کنند هم باشیم و لنفوم بدخیم ممکن است تظاهرات TTP را از خود نشان دهد.

بیماری کمخونی مگالوبلاستیک در بیمار دچار پانسیتوپنی بخشی از تشخیص افتراقی است و خون محیطی در این بیماری نیز ممکن است علائمی مانند میکروآنژیوپتیک همولیتیک آنمی را نشان دهد ولی ماکروسیت‌های بیضی شکل دیده نمی‌شوند.

پس می‌توان بیماران بسیار شبیه بیمار فوق با یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی مشابه پیدا کرد. این بیمار و یا زن ۳۲ ساله که در طول حاملگی تا هفته ۳۶ ام مشکل نداشته و ناگهان دچار فشار خون و تأخیر رشد جنین شده و بلافاصله بعد از زایمان دچار ترومبوسیتوپنی می‌شود و در روز سوم پس از زایمان ناگهان دچار حمله صرعی میگردد و میزان اوره وی بالا می‌رود هر دو شبیه به هم بوده و درمان‌های مشابهی را می‌طلبند.

سندرم TTP و HUS در بزرگسالان یک بیماری هستند و در کودکان دو بیماری مشابه به حساب می‌آیند و در بزرگسالان درمانشان هم همان تعویض پلاسماست و تشخیص افتراقی این دو از یکدیگر ضروری نیست زیرا درمان متفاوتی ندارند و می‌توان برای هر دو یک عنوان TTP-HUS بکار برد. اگر چه گفته شده است که در بیماران دچار TTP علائم عصبی و در بیماران دچار HUS نارسائی کلیه، سایر علائم را تحت‌الشعاع قرار می‌دهد. در هر صورت بیماران دچار HUS بالغ تشنجات عصبی بیشتری از بیماران دچار TTP فاقد نارسائی کلیه دارند.

تشخیص:

وجود ترومبوسیتوپنی و میکروآنژیوپتیک همولیتیک آنمی بدون سایر علائم بالینی برای تشخیص کافی است. وجود علائم عصبی و نارسائی کلیه تشخیص را تأیید میکنند. وجود نارسائی کلیه در بالغین تصمیم به تعویض پلاسما را تغییر نمی دهد در حالی که کودکان با نارسائی کلیه محتاج به تعویض پلاسما نیستند. درد شکم، تهوع، استفراغ و اسهال علائم همراه هستند. حتی بدون مدارک وجود عفونت های روده ای تب موجود است ولی تب و لرز القاء وجود عفونت را می کند.

یافته های آزمایشگاهی، همولیز، تکه تکه شدن گلبول های قرمز، بالا رفتن LDH می باشد. از همه مهم تر رد کردن سایر علل بیماری است. TTP ممکن است به علت بیماری های عفونی مهمی مانند ریکتزیاها، مننگوکوکسمی، عفونت های سپتیمی و ویروسی و یا بدخیمی های پیشرفته ایجاد شود. بیماری های اتوایمون مانند لوپوس، فشار خون بدخیم می توانند همه علائم TTP را ایجاد کنند. در زن حامله یا زایمان کرده ممکن است نتوان TTP را از پره اکلامسی، اکلامسی و یا سندرم HELLP (همولیز، بالا بودن آنزیم های کبدی، کمبود پلاکت) تشخیص داد. بنابراین پیشرفت و بدتر شدن علائم خونی یاد شده در سه ماهه سوم حاملگی احتمال وجود پراکلامسی یا سندرم HELLP را کمتر و وجود TTP-HUS را بیشتر می کند.

دستور المل درمان HUS-TTP

درمان اولیه: پلاسمافورز

تغییر تشخیص: توقف پلاسما فورز

جواب خوب: ادامه درمان تا طبیعی شدن پلاکت

جواب نا مناسب: پلاسما فورز دو حجم روزانه و اضافه کردن

کورتیکواستروئید

کاهش تعداد پلاسمافورز به تدریج

ادامه بهبودی: قطع پلاسمافورز

ادامه بهبودی: برداشتن کاتتر سابکلوین

تحت نظر داشتن معمولی

تشدید بیماری: عود در ۳۰ روز

عود: درمان از نو

بیشتر بزرگسالانی که دچار TTP می شوند به علت وجود یک اتوآنتی بادی کمبود این آنزیم را پیدا می کنند. بررسی های بیماران مبتلا به TTP فامیلی نشان داده است که کمبود این متالوپروتئاز (VWF-Cp) تنها عامل بروز TTP نیست. بنابراین عوامل متعددی در بروز TTP موثرند.

تابلوهای بالینی سندروم TTP-HUS:

کودکان

نوع معمولی: یک بیماری اپیدمیک که پس از یک اسهال خونی به توسط انواع اشرشیاکولی یا شیگلا ایجاد می گردد.

نوع غیر معمولی: نظیر TTP بالغین

بالغین

ایدیوپتیک با علت ناشناخته: می تواند مزمن و بازگشت کننده بوده و یا بعد از هر بیماری دیگری یا اسهال خونی آغاز شود.

نوع همراه با حاملگی: تشخیص از پراکلامسی مشکل است

نوع همراه با بیماری های اتوایمون: ممکن است تشخیص از سندرم SLE یا آنتی فسفولیپید آنتی بادی مشکل باشد.

نوع همراه با پیوند مغز استخوان: در بیمارانی که دارای پیوند آلوگراف بوده و تحت رادیوتراپی تمام بدن هستند یا دچار رد پیوند بدن شده اند بروز می کند.

نوع همراه با داروها، مانند کینین، تیکلوپیدین، میتومايسين C، و سیکلوسپورین.

TTP کنژنیتال:

اگر چه نادر است ولی این گونه بیماران در موقع حاملگی دچار بازگشت TTP می شوند.

TTP کودکان:

HUS در کودکان با سم شیگا ایجاد می گردد. بروز نارسائی کلیه علامت خاصه بیماری است. تعویض پلاسما ضروری نیست. تقریباً همه بیماران زنده می مانند. بازگشت نادر است ولی خطر نارسائی مزمن کلیه وجود دارد. در کودکان بروز TTP یا HUS بدون سندرم اسهال یا نارسائی کلیه نادر است و اگر چنین نوع TTP بروز کرد درمان آن مانند بالغین است و باید تعویض پلاسما انجام گیرد.

بالغین:

انواع بالینی بالغین در بالا شرح داده شد و ۳۰٪ خطر بازگشت بیماری وجود دارد.



کشف تعویض پلاسما وضع درمانی سندرم TTP-HUS را عوض

کرده است. یک بیماری که ۸۵ درصد مرگ و میر داشت، ۸۵ درصد خوب می شود. در بالغین دچار TTP-HUS اکتسابی تعویض

بیماری‌های ویروسی، سندرم کشنده آنتی فسفو لیپید آنتی‌بادی، سندرم عفونی کشنده هموفاگوسیتوز را هم باید در نظر گرفت. تزریق پلاکت نباید بدون تشخیص قطعی در شخصی که دچار ترومبوسیتوپنی است انجام گیرد زیرا موجب بدتر شدن وضعیت بیمار TTP-HUS و HIT و هپارین به علت ترومبوسیتوپنی می‌شود و در ITP و DIC تأثیر شناخته شده‌ای ندارد و نباید در بیماری که دچار DIC بدون خونریزی نیست داده شود زیرا موثر نیست و فقط زمانی پلاکت باید مصرف شود که خونریزی وجود دارد.

مواد خوراکی و آشامیدنی دارای کنین.

قرص کنین موجب بدتر شدن بیماری است.

نوشابه، آب گازدار و نوشابه‌های گازدار و شربت‌های تقویت دارای کنین هستند.

عود بیماری در کسانی که پیوند کلیه می‌شوند بین ۲۵ تا ۵۰ درصد است. ولی باید توجه داشت که این بیماری پس از درمان با سیکلوسپورین بروز می‌کند و رد پیوند نیز ضایعات عروقی مشابه با TTP ایجاد می‌کند.

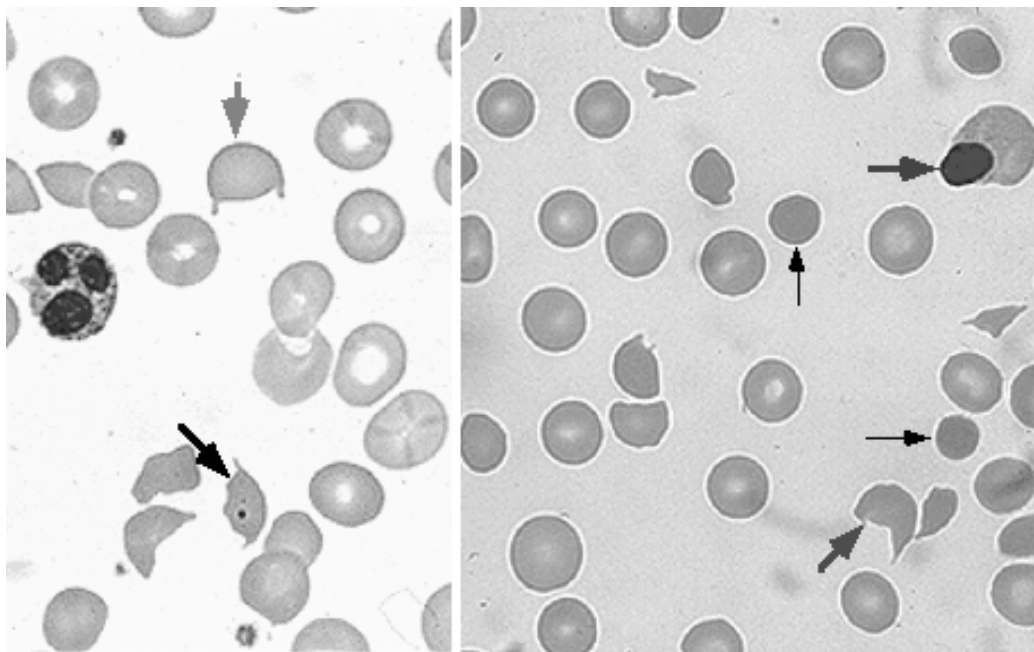
عود بیماری در آنها که دچار TTP-HUS فامیلی هستند شایع است و با جهش در ژن فاکتور H همراه است.

عود بیماری با منبع پیوند (جنازه یا زنده) و نوع درمان نگهداری پیوند ارتباطی ندارد.

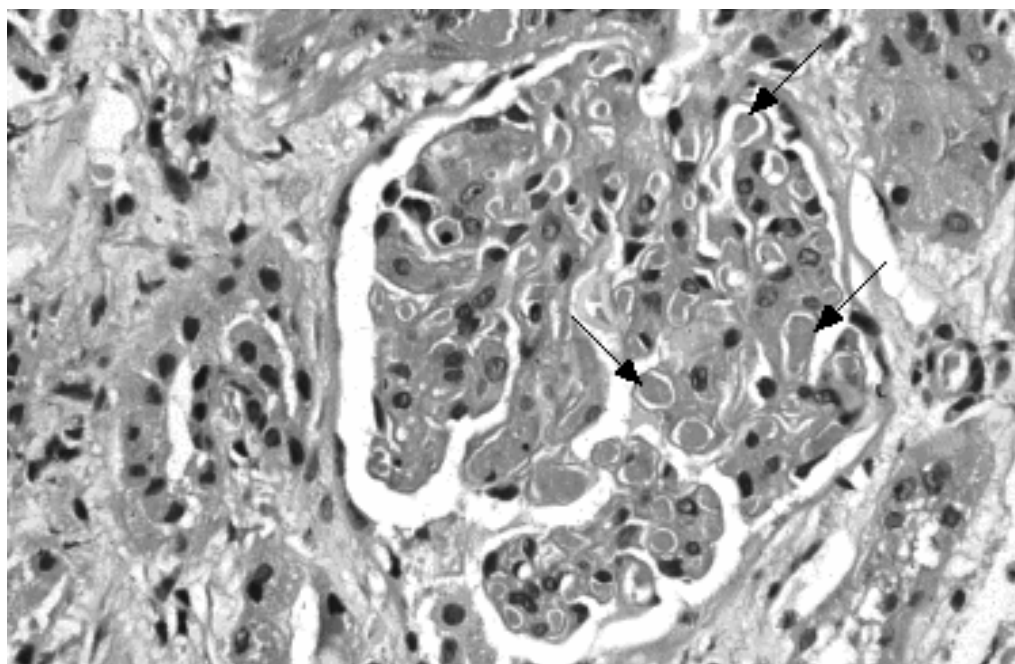
پلاسما از تزریق پلاسما مؤثرتر است. در حالی که در بیماری دچار TTP کنژنیتال که به علت کمبود آنزیم (VWF) می‌باشد تزریق پلاسما به فواصل چند هفته کافی است. پلاسما تازه یا تزریق پلاسما کرایوپور که فاقد ون ویلی برند فاکتور است، درمان مؤثری است. اضافه کردن حجم تعویض پلاسما در ۲۴ ساعت ممکن است مفید باشد. آنها که دچار عود بیماری می‌شوند ممکن است محتاج چندین تعویض پلاسما باشند. اضافه کردن پردنیزون، دی پردامول، آسپرین، اسپلنکتومی تأثیرات نامشخصی دارند و داستان‌های اینترنتی مانند (EMILY'S story) یا (RALPH'S story) و سایر داستان‌های TTP-HUS در اینترنت فراوان بوده و می‌توان برای تعدادی از آنها به سایت www.moon.ouhsc.edu/jgeorge رجوع کرد.

در تشخیص افتراقی TTP تمام بیماری‌هایی که ترومبوسیتوپنی و نارسائی کلیه را توأم ایجاد می‌کنند مانند انعقاد منتشر داخل عروقی را باید در نظر داشت.

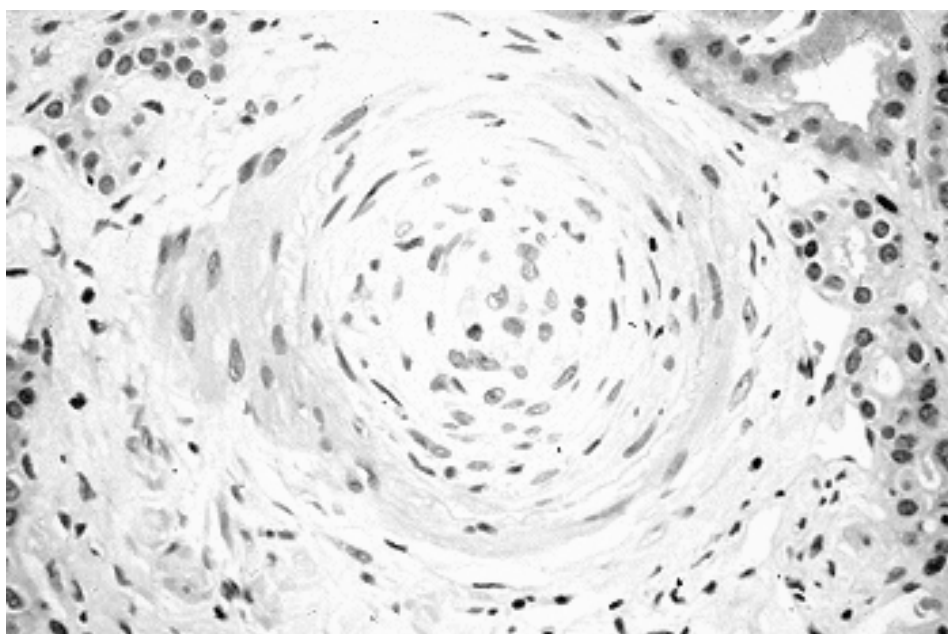
وقتی که در بخش مراقبت ویژه با یک بیمار دچار ترومبوسیتوپنی برخورد می‌کنیم قبل از همه باید پسودوترومبوسیتوپنی که به علت، EDTA وجود ترومبوسیتونی به علت کاتتر شریان داخل رگ پولمونر، سیروز، شیمی درمانی، ایجاد شده و صورت بلندبالائی از داروهای ایجاد کننده ترومبوسیتوپنی را در نظر داشت. ولی ترومبوسیتوپنی به علت هپارین را جدا باید کرد. زیرا خطر مرگ و میر زیاد دارد، ترومبوسیتوپنی همراه جراحی، ترومبوسیتوپنی‌های همراه با عفونت مانند دانگ،



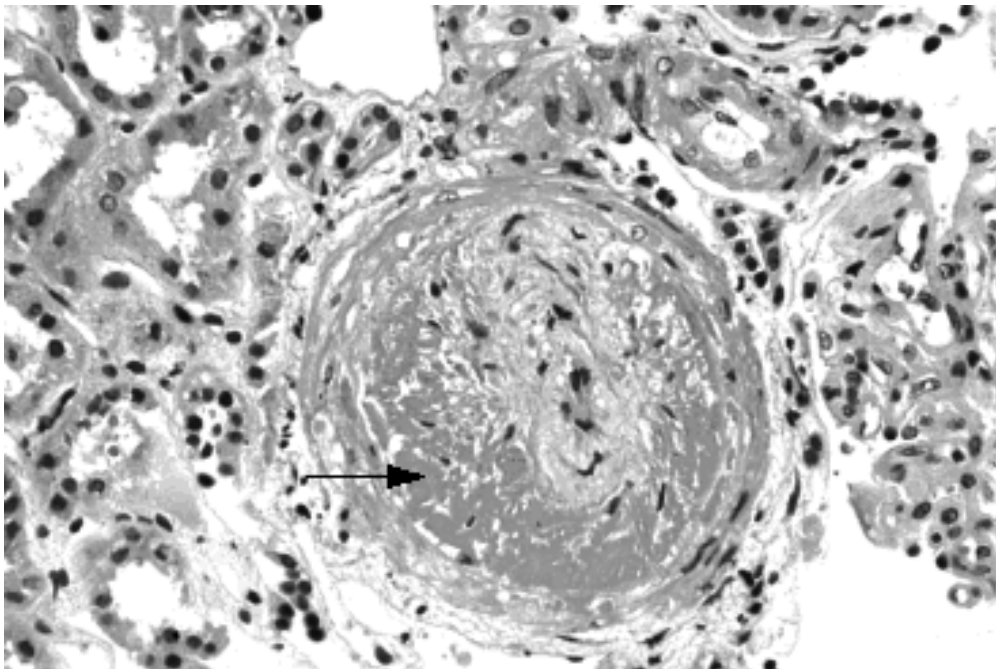
شکل ۱: تغییرات خون محیطی در دو بیمار مبتلا به TTP و تکه تکه شدن گلبول قرمز



شکل ۲: تصویر میکروسکوپ نوری یک گلومرول کلیوی دچار HUS-TTP



شکل ۳: ضخیم شدن پوست پیازی یک آرتریول کلیوی دچار HUS-TTP



شکل ۴: رسوب فیبرین بدون التهاب در کلیه دچار HUS-TTP

منابع :

- 1-June update--UpToDate version 13.2—2005
- 2-American Hematology Association Educational book 2004
- 3-MKSAP 13-2004
- 4-ash-Sap, American Society of Hematology 2005

دکتر سید محمود اسحق حسینی

عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه :

هلیکوباکتریپیلوری از زمانی که از یک بیوپسی معده جداسازی گردید همواره مورد توجه شدید باکتریولوژیستها، متخصصین بیماریهای گوارش و عفونی، سرطان شناسها، اپیدمیولوژیستها، پاتولوژیستها و محققین دارویی قرار داشته است. تصور اینکه یک ارگانیزم بتواند عامل ایجاد گاستریت، زخم معده و نیز عامل بوجود آورنده سرطان باشد در ابتدا مشکل بنظر می رسید. این ارگانیزم اختصاصات منحصر بفردی همچون زندگی میکروآنروفلیک، متابولیسم نیتروژن و جایگاه اکولوژیک خاص از خود نشان داده و این مجموعه شرایط، نمایی از یک آهنگ موزون و دقیق از ویژگیهای ژنتیکی و فیزیولوژی این ارگانیزم در زمینه هایی همچون میکروبیولوژی پزشکی، بیولوژی مولکولی و اکولوژی میکروبی بوجود آورده است.^{۱،۲}

معده انسان تنها محل اقامت مناسب این میکروب است و حتی از دوران نوزادی (بعد از شیرخوارگی) تا سنین کهولت، انسان می تواند ناقل این میکروارگانیزم باشد.^{۱۹} این باکتری در محل اقامت طولانی خود در معده می تواند عامل بوجود آورنده بیماریهایی بصورت التهاب حاد و مزمن معده، زخم معده و اثنی عشر با عواقب خطرناکی همچون خونریزی حاد و مزمن جهاز هاضمه و سرطان معده باشد. در اکثر مردم این عفونت بدون علائم باقی می ماند و لذا ناقلین آن سبب سرایت به افراد سالم دیگر در فامیل و یا هر اجتماع متراکم دیگر همچون خوابگاهها، سربازخانه ها و غیره می شوند. رابطه علتی آن با سرطان معده در اشخاص مبتلا به عفونت به اثبات رسیده است لذا در جوامع در حال توسعه اقتصادی این عفونت شایعترین علت مرگ در نتیجه سرطان محسوب می شود. بر پایه نتیجه مطالعات موجود از کشورهای در حال توسعه می توان گفت که شیوع این عفونت در ایران خیلی بالاست و برای تدوین برنامه های درمانی و پیشگیری لازم است همه گیری شناسی در سطح کشوری انجام پذیرد.^{۱۲} اختصاصات بافت شناسی اصلی، التهاب حاد معده ناشی از هلیکوباکتریپیلوری، استحاله سلول پوششی سطحی و ارتشاح نوتروفیل بعنوان حساس ترین نشانه های فعالیت عفونت در مرحله مزمن شناخته می شود. در تحقیقات مختلف مکانیزم بیماری زایی هلیکوباکتریپیلوری توضیح داده شده و جالب است که همین مکانیزمها می تواند در افراد مختلف وضعیتهای مختلف بیماری را بوجود آورد. برخی عوامل میکروبی همچون آنزیم اوره آز با ایجاد آمونیم، باکتری را در مقابل اسید معده محافظت کرده و سموم متعدد ترشح شده از میکروارگانیزم آسیبهای بافتی متعدد برای فرد مبتلا بوجود می آورد (۲).

امروزه روش های متعددی برای تشخیص هلیکوباکتریپیلوری پیشنهاد شده که بر اساس کشف مستقیم یا غیر مستقیم باکتری قرار داشته و هر کدام مزایا و معایب خاص خود را دارند و برخی نیز هنوز جنبه آزمایشی دارند. هر چند امروزه امکان استفاده از داروهای متنوعی برای درمان مبتلایان به عفونت ناشی از هلیکوباکتریپیلوری وجود دارد ولی استفاده وسیع و بدون کنترل تمام انواع رژیمهای ضد هلیکوباکتریپیلوری ممکن است تشکیل سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک را تسهیل کند. درمان با چند آنتی بیوتیک تاثیر بیشتری داشته و امکان پیدایش سویه های مقاوم را کاهش می دهد ولی اثرات جانبی هر دارو بمراتب بیشتری بر فرد مبتلا خواهد داشت.

واژه های کلیدی : هلیکوباکتریپیلوری، پپتیک اولسر، پاتوژن، رژیم درمانی

مقدمه :

هلیکوباکتریپیلوری بعنوان شایعترین عامل ایجاد عفونت باکتریایی مزمن و اولین علت بیماری زخم معده (PUD) در دنیا شناخته شده بطوریکه در معده بیش از ۵۰ درصد مردم جهان بصورت تجمع یافته وجود دارد.

روش انتقال این باکتری چندان واضح نیست ولی تماس فرد به فرد بیشترین علت ذکر شده است. سازمان بهداشت جهانی (WHO)، هلیکوباکتریپیلوری را بعنوان یک عامل سرطانزا از گروه ۱ طبقه بندی کرده که در این گروه موادی همچون پلوتونیوم قرار



می‌شناختند. در آنزمان درمان این بیماری از طریق بستری کردن بیمار در بیمارستان، استراحت مطلق و بکارگیری رژیم مناسبی از غذاهای سبک صورت می‌گرفت.

از طرف دیگر علت بیماریزایی را ترشحات غدد گوارشی همچون اسید معده و اثرات تخریبی این اسید بعنوان عامل اصلی تشکیل زخم معده می‌شناختند. در نتیجه تجویز آنتی اسیدها بعنوان درمان استاندارد این بیماری محسوب می‌شد.

در سال ۱۹۷۱ Sir James Black وجود گیرنده هیستامین H2 را شرح داد که بنظر می‌رسید نقش اساسی را در ایجاد اسید معده داشته باشد. بر همین مبنا ترکیبات ضد گیرنده هیستامین تهیه شد به حدی که داروی سالمی بنظر میرسید و بهترین اثر را برای درمان زخم معده از خود نشان می‌داد. در سال‌های اخیر نشان داده شده است که مهار کننده های پمپ پروتونی می‌تواند بمراتب موثرتر از آنتی اسیدها در درمان زخم معده کاربرد داشته باشد.^۵

علیرغم آگاهی کامل از وجود داروهای مختلف در این رابطه، محققین گزارش می‌دهند که بعد از هر دوره درمانی کامل، ۶۰ تا ۱۰۰ درصد موارد از زخم‌های معده عود مجدد خواهند داشت.

در سال ۱۹۸۳ Warren و Marshall با بررسی میکروسکوپی اپتیلوم معده بیماران مبتلا به گاستریت مزمن فعال، اقدام به جداسازی یک باسیل خمیده ای که تابحال در این موقعیت شناسایی نشده بود نمودند. از آن زمان قریب به ۱۰ سال طول کشید تا جامعه پزشکی به وجود یک ارتباط منطقی بین باکتری و بیماری دستگاه گوارش متقاعد شود.^{۲۴}

هر چند دلایل و یافته‌ها خیلی قاطع بنظر می‌رسید ولی تئوری Warren و Marshall بحث داغ آنزمان شده بود. این مباحث هنگامی به اوج خود رسیده بود که مارشال و برخی از اطرافیان بطور داوطلبانه آزمایشاتی را انجام دادند که در آن مارشال خود را با هلیکوباکتریپیلوری عفونی کرد و مبتلا به گاستریت گردید.^{۱۸}

اختصاصات میکروبیولوژی هلیکوباکتریپیلوری:

میکروارگانیزی که بوسیله Warren و Marshall شناخته شد در ابتدا تحت عنوان میکروارگانیزم شبه کمپیلوباکتر (CLO) و سپس کمپیلوباکتر پیلوریدیس نام گرفت. هر چند بررسیهای بعدی نشان داد که این ارگانیزم متعلق به جنس کمپیلوباکتر نیست و نام این ارگانیزم به هلیکوباکتریپیلوری تغییر یافت. باکتری‌های جنس کمپیلوباکتر معمولاً قادرند در محیطهای کشت انتخابی و دارای چند آنتی بیوتیک بخوبی رشد کنند در حالیکه اغلب سویه‌های جنس هلیکوباکتر به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم

می‌گیرند. این باکتری بعنوان یک ارگانیزم بیماری‌زا (پاتوژن) محسوب شده چرا که وجود آن باعث ایجاد گاستریت فعال مزمن گردیده و ریشه کن نمودن این عفونت پس از تشخیص گاستریت امکانپذیر می‌گردد. بررسیهای اخیر نشان می‌دهد که افراد مبتلا به عفونت ناشی از هلیکوباکتریپیلوری، آمادگی بالایی برای ابتلاء به لنفوم بافت لنفاوی مخاط گوارش (MALT) و سرطان معده داشته و نیز تمام بیماران مبتلا به زخم ناحیه دئودنال، مبتلا به گاستریت ناشی از هلیکوباکتر بوده بطوریکه پس از درمان عفونت هلیکوباکتریپیلوری بندرت زخم باقی خواهد ماند.^{۲۶}

عفونت ناشی از هلیکوباکتریپیلوری ارتباط خاصی با آمی فقر آهن، لنفوم غدد بزاقی و لنفوم بافت مخاط گوارش اسهال مزمن و افزایش حساسیت به سایر بیماریهای عفونی پیدا می‌کند. از اینرو در دهه‌های گذشته در بسیاری از موارد اینچنین، آگاهانه یا ناآگاهانه فرد مبتلا را از طریق داروهای ضد میکروبی مورد درمان قرار می‌دادند.^{۲۵}

نتایج منتشر شده توسط سازمان بهداشت جهانی بطور پیوسته نشان می‌دهد که تقریباً ۵۰ درصد بزرگسالان در کشورهای توسعه یافته و تقریباً ۹۰ درصد بزرگسالان در کشورهای در حال توسعه ناقل هلیکوباکتریپیلوری بوده و در اغلب موارد، این افراد هیچگونه علائم بالینی خاصی را از خود نشان نمی‌دهند. از این رو در یک فرد آلوده به هلیکوباکتریپیلوری ممکن است بروز علائم عفونت سالها طول کشیده و این افراد همواره عفونت را بصورت مزمن در خود حفظ خواهند کرد.^{۲۶}

ابتلاء افراد به هلیکوباکتریپیلوری در هر کشور باعث صرف هزینه گزافی بابت مراقبت و درمان اینگونه بیماران میگردد. در کشورهای غربی بیش از نیمی از افراد ۶۰ سال به بالا در خود هلیکوباکتریپیلوری داشته و این وضع در کشورهای در حال توسعه بگونه ای است که ۷۰-۶۰ درصد از کودکان ۱۰ ساله در این آزمایشات جواب مثبت از خود نشان داده و میزان عفونت در بزرگسالان بمراتب بیش از ارقام فوق است.^{۲۴}

تاریخچه کشف هلیکوباکتریپیلوری:

کشف هلیکوباکتریپیلوری به لحاظ مجموعه علائم زخم معده (PUD) که علت آنرا مرتبط با شرایط مزمن اسیدی معده می‌دانستند دستخوش تغییراتی گردید. اولین بار هلیکوباکتریپیلوری در اواخر قرن نوزدهم در حیوانات و بعد از آن در ابتدای قرن بیستم در انسان مشاهده شد. در اوایل قرن بیستم، استرس و عوامل تغذیه‌ای را عامل ایجاد معده



زیاد شایع بوده که اغلب سطح فرهنگ اقتصادی اجتماعی پایین و ازدحام و تراکم جمعیت وجود داشته و شرایط بهداشتی ضعیف و عفونی در آن، زمینه ساز چنین عفونتهایی می شود. اطلاعات متعددی هر روز درباره هلیکوباکتریلوری بدست می آید. بر اساس نتایج بدست آمده در افرادی که بیش از ۵ سال داشته و هنوز به سن بلوغ نرسیده اند، میزان عفونت ناشی از هلیکوباکتریلوری به ازاء هر ده سال از عمر ۱۰ درصد افزایش می یابد.

مشخص شده است که جنسیت، نوع گروه خونی و نوشیدن الکل و یا استعمال دخانیات تاثیری در میزان ابتلاء افراد به عفونت هلیکوباکتریلوری نداشته ولی بین میزان تحصیلات و درآمد افراد با عفونت هلیکوباکتر رابطه معکوس وجود دارد. برخی مطالعات نیز وجود زمینه های ژنتیکی را در ابتلاء به این عفونت موثر دانسته اند. افرادی نظیر پزشک و پرستار که با بیماران مبتلا به هلیکوباکتریلوری سروکار داشته و یا سربازانی که در تراکم جمعیت بیشتر و یا مناطق آلوده تر زندگی می کنند، شانس بالاتری برای ابتلاء به این عفونت دارند^{۱۸،۷}.

در بررسی تاثیر نژاد بر میزان ابتلاء به این عفونت مشخص شده است که نژاد افریقایی، امریکایی و اسپانیاییهای مهاجر، رویداد عفونت بالاتری نسبت به سفیدپوستان از خود نشان می دهند. این عفونت بسیاری از اوقات در بچه ها و جوانان نیز دیده شده است و از طریق همین افراد، سایر افراد خانواده نیز مبتلا می شوند. نشان داده شده است که هرگاه یک بچه در خانواده ای به عفونت هلیکوباکتر دچار شود ۸۰-۷۵ درصد احتمال ابتلاء برای مادر و سایر فرزندان آن خانواده وجود دارد. میزان عفونت در کشورهای آسیای جنوبی، عربستان، آلبانی، قسمت هایی از آفریقا و امریکا جنوبی بسیار بالا گزارش شده است. در بین کشورهایی که احتمال آلودگی افراد با هلیکوباکتر داده می شود اغلب، مهاجرین و جهانگردان و مهمانان درصد ابتلاء بیشتری نسبت به ساکنین مناطق نشان می دهند^{۲۱}.

همچنین افرادی که والدین آنها سابقه ای از سرطان جهاز هاضمه داشته اند شانس زیادی برای ابتلاء به عفونت هلیکوباکتریلوری دارند. بنظر می رسد در کشورهای در حال توسعه فاکتورهای دخالت کننده در وضعیت زندگی و ارتباطات اجتماعی و فرهنگی مردم و بخصوص مسائل مذهبی و خانوادگی از عمده ترین عوامل تاثیر گذار در وضعیت شیوع عفونت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری باشند^{۲۶}.

روشهای انتقال و جایگزینی:

حقیقت امر اینست که تابلحال روش معینی برای انتقال منطقی هلیکوباکتریلوری معرفی نشده است. ولی در بین فرضیه های

بوده و در محیط های کشت انتخابی بدون تکثیر باقی مانده و قابل رشد و تشخیص نیستند. بین سویه های هلیکوباکتر و کمپیلوباکتر (بخصوص C.Jejuni) مشترکات آنتی ژنیک فراوانی وجود دارد. این مسئله باعث کم ارزش شدن انواع تستهای تشخیصی سرولوژیک برای هلیکوباکتر پیلوری می شود.

هلیکوباکتریلوری یک باکتری گرم منفی خمیده ماریچی شکل شبیه بال پرنده بود که ابتدا در لایه های مخاطی لوله گوارشی انسان پیدا شد. این یک ارگانیسم میکروآئروفیلیک (رشد بهینه در حضور ۱۰% CO2) و قابلیت رشد مناسب در دمای ۳۷ درجه و pH = ۸، با شارژ مثبت داخلی است که به باکتری امکان دفع تهاجم پروتوهای محیط اطراف را می دهد^{۱۰}. بنظر میرسد معده انسان بهترین و شاید تنها محل سکونت و ابقاء این باکتری نسبت به سایر محیطهای IN vitro و In vivo باشد. از نظر مورفولوژی شکل آن چندان ثابت نیست چنانکه در بعضی شرایط نامساعد شکل کوکوئید (حد واسط کروی و میله ای) به خود می گیرند. بعضی محققین این شکل باکتری را سلولهای مرده و بعضی دیگر آلودگی با میکروارگانیسمهای دیگر می دانند و برخی دیگر آنرا هلیکوباکتر فعال دانسته که در محیط مصنوعی قابل کشت نیست. برخی از سلولهای کوکوئیدی هم می توانند به شکل ماریچی اولیه خود بازگردند^۸.

هلیکوباکتریلوری مقادیر متنابهی از آنزیم اوره آزا را بوجود آورده که می تواند با استفاده از آن اوره را به آمونیاک و دی اکسید کربن تجزیه کند. آمونیاک ایجاد شده باعث ختشی نمودن اسید معده گردیده که این ترکیب برای سلولهای اپتلیال معده زیان آور است. جنس هلیکوباکتر شامل حداقل ۲۵ گونه از باکتریهای متعدد بوده که از نظر اختصاصات و ویژگیها با یکدیگر تشابهات زیادی دارند. وجود توانمندیهای متعدد در این باکتریها در این باکتریها باعث ابقاء هر چند بهتر آنها در معده می شود گرچه قبلا بنظر میرسید که این محیط برای رشد میکروارگانیسمها مهار کننده باشد. امروزه از طریق بررسی سکوانس RNA ریبوزومی و تعیین قرابت و ارتباط بین باکتریها توانسته اند اختصاصات بیشتری از جنس هلیکوباکتر را تعیین نمایند^{۱۰}.

اپیدمیولوژی:

عفونت معده ناشی از هلیکوباکتریلوری شایعترین عفونت موجود در دنیا شناخته شده است. شیوع این عفونت در بعضی از مناطق جغرافیایی بیشتر از مناطق دیگر و در بعضی از نقاط دنیا رویداد آن به نزدیک ۱۰۰ درصد می رسد. در مناطقی عفونت



علائم بیماری :

هلیکوباکتری پیلوری مجموعه ای از بیومولکولهای را تولید و عرضه می کند که زمینه ساز التهاب در فرد مبتلا می شود. این بیومولکولها باعث آزادی ترکیبات التهاب آور از سلولهای اپتلیال معده شده که در نتیجه التهاب دائمی و آسیب بافتی بوجود می آورد. حضور لئفوسیت های B و پلاسماسلها در موکوس معده حکایت از پاسخ همورال فعال در عفونت مزمن داشته و در شیر معده این افراد مقادیر متناهی از ایزوتایپهای IgA (علاوه بر مقادیر طبیعی) مشاهده می گردد. وجود آنتی بادیهای ترشحی IgA بر علیه هلیکوباکتری پیلوری همچنین در بزاق و شیر پستان قابل تشخیص است. اغلب بیماران مبتلا به عفونت H.pylori دارای مقادیر قابل توجه و قابل سنجشی از پاسخ ایمنی سیستمیک که عمدتاً IgG است می باشند. IgA سرمی در کمتر از نیمی از مبتلایان وجود داشته در حالیکه IgM سرمی به مقادیر خیلی کمتر دیده می شود.^۵ علائم کلینیکی در یک عفونت حاد ناشی از هلیکوباکتری پیلوری بصورت درد انقباضی ناحیه فوقانی شکم، حالت تهوع، استفراغ، نفخ شکم، ناخوشی عمومی و بدبو شدن نفس بوده که البته در بعضی موارد بیماران مبتلا بدون علائم بالینی واضح دیده شده اند.

دوره کمون این بیماری ۷-۱۰ روز و ممکن است با یا بدون علائم سوء هاضمه باشد. این علائم تقریباً در یک هفته اول عفونت وجود داشته و پس از این مدت دیگر وجود نخواهد داشت خواه اینکه میکروارگانیزم از محیط عمل حذف شده (بیمار درمان شود) و یا آنکه همچنان وجود داشته باشد. در اکثر موارد پس از عفونت اول، میکروارگانیزم باقی مانده و در موارد نادری باکتری بطور کامل محو خواهد شد. در این مرحله پاسخ ایمنی IgM کاهش پیدا کرده در حالیکه IgG افزایش می یابد. معمولاً تبدیل غابلیت IgM به IgG ۳۳-۲۲ روز بعد از ابتلاء صورت می گیرد. این نوع پاسخ ایمنی (IgG) مادامی که باکتری بطور کامل و یا ناقص ریشه کن شود در بدن فرد وجود خواهد داشت. ساب کلاسه های ایمنوگلوبولینی شایع IgG1 و IgG2 و IgG4 بوده در حالیکه وجود ساب کلاس IgG3 که در عفونتهای حاد وجود دارد در این عفونت نشان داده نشده است.^۱

در افراد عفونی شده ای که علائم بالینی واضح ندارند ناخوشیهای تحت بالینی دیده شده و نتیجه نهایی عفونت بستگی به عوامل بیماریزایی دیگر و یا اختصاصات جسمی فرد مبتلا دارد. در یک بررسی اخیر نشان داده شد که در یک دوره زمانی خاص، کودکی بدون علائم بالینی واضح بیش از دو سال دچار آسیب مخاطی معده بوده در حالیکه این مدت علائم بالینی از خود نشان نداده بود.

موجود، روش انتقال فرد به فرد از طریق مدفوعی - دهانی یا تماس دهانی - دهانی بیشتر مورد قبول قرار گرفته است. آلودگی آبهای آشامیدنی و یا مواد غذایی و بخصوص سبزیجات امکان شیوع عفونت به هلیکوباکتری پیلوری در آن جمعیت را افزایش می دهد. در بعضی از مطالعات وجود هلیکوباکتری پیلوری در بزاق دهان، پلاکتهای دندان و خلط افراد نشان داده شده و در برخی موارد ابتلاء گروهی یا خانوادگی به عفونت ناشی از هلیکوباکتری پیلوری مشاهده شده است که این مسئله می تواند بدلیل ارتباط دهانی - دهانی افراد یا استفاده از آب یا مواد غذایی آلوده مشترک اتفاق افتاده باشد.^{۱۴،۱۵} یکی از مسائلی که توجه عده زیادی از محققین را به خود جلب کرده چگونگی روش لانه گزینی و ایجاد اثرات بیماریزایی این باکتری در معده بوده است. در معده انسان مقادیر قابل توجهی از اسید کلریدریک تولید شده که بموجب آن pH این محدوده به کمتر از ۲ تقلیل پیدا می کند. ایجاد چنین شرایطی وضعیت را برای سکونت و عملکرد طبیعی بسیاری از باکتریها غیر ممکن می سازد. هنگامی که هلیکوباکتری پیلوری بداخل مجرای گوارشی انسان راه پیدا می کند بلافاصله در عصاره اسیدی معده شناور شده جایی که مقادیر کافی از اوره در آن وجود دارد.^{۹،۲۲}

هلیکوباکتری پیلوری قادر به تولید آنزیم اوره آز با فعالیت ویژه بالایی بوده که بواسطه آن می تواند مولکول اوره را به آمونیاک و دی اکسید کربن بشکند. آمونیاک باعث افزایش pH شده که می تواند همچون ابی اطراف سلول باکتری را احاطه کرده و با رساندن pH به محدوده خنثی، آنرا از گزند شرایط سخت اسیدی محافظت کند. از طرفی هلیکوباکتری پیلوری بکمک چند فلاژل که در یک انتهای سلول قرار دارند، و نیز بکمک سیتوتوکسینها و سایر ابزار تهاجمی، براحتی در زیر سلولهای لایه مخاطی معده لانه گزینی می کند. تولید مداوم آنزیم اوره آز بوسیله هلیکوباکتری پیلوری در سلولهای اپتلیال سطحی و استفاده از اوره بعنوان منبع انرژی و وسیله محافظتی، زمینه ساز ابقاء و پایداری طولانی مدت باکتری در بافت معده خواهد شد.

تقریباً ۸۰ درصد باکتریهای هلیکوباکتری پیلوری در لایه های موکوسی میزبان عفونی شده همواره باقی مانده و ۲۰ درصد بقیه به سلولهای اپتلیال مخاطی می چسبند. اتصال باکتری در این موقعیت باعث تجمع نوتروفیلها و ایجاد پاسخ ایمنی می گردد. از طرفی متابولیسم طبیعی این میکروارگانیزم نیز واکنش التهابی موضعی در فرد مبتلا بوجود می آورد. سویه های متعدد هلیکوباکتری پیلوری قادرند غیر از آنزیم اوره آز انواع متعددی از سیتوتوکسینها را تولید کرده که این مجموعه شرایط باعث تخریب بافت موکوسی معده و ایجاد علائم بیماری می گردد.^{۱۳}



بسیار ضروری است که آیا بیمار قبل از آزمایش آندوسکوپی شده یا بوسیله آنتی بیوتیک‌ها، بیسموت یا مهارکننده‌های پمپ پروتونی مورد درمان قرار گرفته یا نه هر کدام از این موارد تاثیر جدی در نتیجه آزمایش خواهد داشت.

تست تنفسی (UBT) حساسیت ۹۸-۹۰ درصد و ویژگی ۹۲-۸۵ درصد داشته که در آن اوره با کربن نشاندار ۱۳ یا ۱۴ از طریق خوراکی به بیمار داده میشود. اوره پس از تجزیه آنزیمی بوسیله اوره آز میکروآرگانیسم به آمونیاک و دی اکسید کربن تبدیل شده که در آن کربن نشاندار از طریق ریه ها دفع شده و سپس میزان Co_2 نشاندار بازدمی اندازه گیری می شود. از نظر هزینه تست تنفسی (UBT) به مراتب گران تر از تست سرولوژی است.

روش های دقیق سرولوژی حساسیت ۹۵-۹۱ درصد و ویژگی ۹۲-۸۵ درصد و هزینه کمی برای انجام تست لازم دارند. در تستهای سرولوژیک، تشخیص عفونت فعال امکانپذیر نیست چرا که یک بیمار می تواند حتی پس از گذشت سه سال از بهبودی و ریشه کن شدن باکتری تیترا آنتی بادی بالایی بر علیه هلیکوباکتریلوری داشته باشد^{۱۱}.

هر دو تست سرولوژی و تست تنفسی (UBT) از جمله روشهای تشخیصی سریع و تقریباً ارزان قیمت و با سهولت استفاده برای مصرف کنندگان آن محسوب می شود. ایندو تست را می توان با یکبار مراجعه بیمار انجام داد.

اساس روش های تهاجمی که جهت تشخیص هلیکوباکتریلوری بکار گرفته می شوند مبتنی بر بیوپسی بافت معده از طریق آندوسکوپی است. قطعات بیوپسی که از مناطق مشکوک بدست آمده است، می تواند برای کنترل وجود باکتری، کشت داده شده و یا برای مطالعات بافت شناسی و پاتولوژیک از آن برش تهیه کرده و یا برای مشاهده میکروآرگانیسمهای احتمالی از آن گسترش تهیه و سپس در زیر میکروسکوپ آنرا مطالعه نمود^{۱۲}.

در برخی موارد نیز از تکنیک های ژنتیکی PCR جهت یافتن سکوانس خاصی از اسیدهای نوکلئیک باکتریایی استفاده می شود.

در تست اوره آز سریع قطعات بافت بیوپسی شده در محلولی واجد سوسترای اوره و یک معرف رنگی قرار داده شده که چنانچه بافت بیوپسی شده دارای باکتری و در واقع واجد آنزیم اوره آز باشد، اوره موجود در محلول تست را به دی اکسید کربن و آمونیاک تبدیل کرده که آمونیاک موجود باعث قلیایی شدن محیط عمل و تغییر در رنگ معرف خواهد شد. این تست به تنهایی بسیار ارزان، آسان و با حساسیت ۹۵-۹۰ و ویژگی ۱۰۰-۹۸ درصد بوده که البته

در یک مطالعه دیگر هلیکوباکتریلوری عامل ارتباطی مهمی برای بیماران آنمی داسی شکل و درد متناوب شکمی ذکر گردید. تحقیقات اخیر متوجه تاثیر عفونتهای ناشی از هلیکوباکتریلوری بر رشد و تکامل کودکان شده است.

بیشترین رویداد عفونت ایجاد شده توسط هلیکوباکتریلوری در مناطقی نظیر چین، ژاپن، پرو و اسکاتلند دیده می شود که بالاترین درصد سرطان معده در آن مناطق وجود دارد^{۱۳}.

تشخیص:

اغلب بیمارانی که در آزمونهای تشخیصی هلیکوباکتریلوری شرکت می کنند شامل افرادی هستند که سابقه زخم معده داشته و در گذشته هیچگاه دارویی جهت درمان عفونت هلیکوباکتریلوری دریافت نکرده یا آنکه افرادی با سابقه لنفوم مخاط گوارش بوده اند. امروزه در بیمارستانها اغلب آزمایشات تشخیص هلیکوباکتریلوری بر روی بیمارانی انجام می شود که از درد شکمی بطور پیوسته شکایت داشته و معاینات بالینی لزوم بکارگیری این روشهای تشخیصی را تأیید می کند. هر بیمار پس از آزمایشات متعدد و یقین از مثبت بودن جواب عفونت او به هلیکوباکتر بایستی مورد درمان قرار گیرد.

تاکنون دو نوع روش برای تشخیص وجود هلیکوباکتریلوری معرفی شده که شامل روشهای زیر است:

- روش آندوسکوپی و آزمایشات جانبی یا روش تهاجمی (Invasive)
 - روشهای غیر آندوسکوپی یا غیر تهاجمی (Non-Invasive)
- معمولاً همراه با عمل آندوسکوپی آزمونهای تکمیلی دیگری همچون تست اوره آز سریع، آزمون میکروسکوپی بافت نمونه برداری شده و همچنین کشت انجام می شود.
- تست هایی که در آنها از آندوسکوپی استفاده نمی شود شامل انواع روشهای سنجش آنتی بادی بر علیه هلیکوباکتر و نیز تست تنفسی اوره آز (UBT: Urea Breath Tese) است^۲.
- گاهی نیز روشهای تشخیص هلیکوباکتر را به شکل دیگر بدو دسته تقسیم می کنند:

دسته اول روشهایی که مستقیماً وجود میکروآرگانیسم در آنها آزمایش می شود نظیر هیستولوژی، کشت و واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR) و دسته دوم روشهایی که بطور غیر مستقیم حضور باکتری بوسیله سنجش یکی از فرآورده های متابولیکی باکتری نظیر آنزیم اوره آز و یا سنجش میزان پسخ هومورال میزبان به عفونت، مورد آزمون قرار می گیرد.

در انتخاب تست مناسب جهت تشخیص توجه به این نکته



لازمه انجام این تست، انجام عمل پرهزینه آندوسکوپی است.^۱ امروزه سعی می‌شود جهت تشخیص هلیکوباکتریلوری روشهای سریع، غیرتهاجمی، ارزان توسعه روزافزون پیدا کرده که بوسیله آنها بتوان سیر ریشه کنی عفونت را بهتر از قبل پیگیری کرد.^۲ می‌شود لازم است تا صحت جواب آزمایش از طریق تستهای سرولوژیک تایید شود. در بیمارانی که در آندوسکوپی غشاء مخاطی غیر عادی بوده و یا زخم معده وجود داشته باشد لازم است تا نمونه بافتی جهت بررسی پاتولوژیک ارسال گردد.^۳

مقایسه مشخصات و اختصاصات روشهای متداول در تشخیص هلیکوباکتریلوری

روش	حساسیت (%)	ویژگی (%)	قیمت	روش تهاجمی
کشت	۶۰-۹۰	۹۸	++++	بلی
بافت شناسی	۸۰-۹۵	۹۸	++++	بلی
تست اوره آز سریع	۹۰-۹۵	۹۸-۱۰۰	+++	بلی
تست تنفسی اوره آز	۹۰-۹۸	۸۵-۹۲	++	خیر
سرولوژی	۹۱-۹۵	۸۵-۹۲	+	خیر

چگونگی انتخاب روش تشخیص:

پس از طی دوره درمان برای اثبات ریشه کن شدن هلیکوباکتریلوری لازم نیست عمل خاصی انجام گرفته و برای این کار هزینه شود (هر چند در بیمارانی که سابقه عارضه زخم دوازدهه یا زخم معده داشته این کار بایستی پس از دوره درمان انجام پذیرد). در این بیماری می‌توان عفونت بعد از درمان را هنگامی که علائم واضح بالینی مجدداً بروز پیدا کرده بوسیله تست تنفسی اوره آز (UBT) و یا آندوسکوپی مجدد آزمایش نمود. در بیمارانی که زخم ناحیه دئودنال شدید با لبه های کنگره ای همراه با خونریزی و انسداد وجود داشته الزاماً بایستی وجود میکروارگانیزم از طریق تست تنفسی اوره آز (UBT)، تستهای سرولوژی و یا آندوسکوپی بخش فوقانی به همراه تست اوره آز سریع و یا آزمایش هیستولوژی تشخیص داده شود. در این موارد اگر تست اوره آز سریع منفی شد نتیجه نهایی منوط به نظر پاتولوژی خواهد بود. در بیمارانی که علائم زخم معده جدید از خود نشان می دهند سنجش تیتراژ آنتی بادی، انجام تست تنفسی اوره آز (UBT) و تست اوره آز سریع توصیه شده در حالیکه برای بیمارانی که دچار زخم معده وخیم و با سابقه هستند باید گاستروسکوپی کامل همراه با تست پاتولوژیک و تست اوره آز سریع بر روی نمونه بدست آمده صورت پذیرد.^{۱۲} هنگامی که پس از تشخیص زخم معده، درمان عفونت ناشی از هلیکوباکتریلوری بسرعت آغاز گردد پس از آن بهتر است ردیابی وضعیت عفونت از طریق آندوسکوپی صورت پذیرد. نمونه‌های

در انتخاب روش تشخیص هلیکوباکتریلوری در فرد مشکوک به این عفونت، به دقت تست و قیمت آن و نیز مصرف احتمالی آنتی بیوتیک یا داروهای مهارکننده پمپ پروتونی و یا ترکیبات بیسموت توسط بیمار قبل از تشخیص بسیار ضروری است. همچنین بروز تظاهرات بالینی خاص نیز می‌تواند در نتیجه آزمایش تاثیر جدی بگذارد.

در بیماران درمان نشده ای که دچار زخم دوازدهه بوده و جوان می باشند توصیه می‌شود پس از آزمایش سرولوژیک جهت تشخیص هلیکوباکتریلوری، درمان آغاز گردد. بیمارانی که سن آنها بیش از ۳۵ سال بوده و برای اولین بار دچار سوء هاضمه شده و نیز بیماران دیگر در هر گروه سنی که علائم خطر و عفونت را از خود نشان می دهند بهتر است آندوسکوپی بخش فوقانی دستگاه گوارش برای آنان صورت پذیرد (این علائم خطر عبارتند از کاهش وزن، کم خونی، تهوع، استفراغ مداوم پس از صرف غذا، خونریزی بصورت استفراغ خونی یا مدفوع سیاه، تب). جهت تشخیص هر چه بهتر هلیکوباکتریلوری لازم است تست اوره آز سریع بهنگام انجام آندوسکوپی بعمل آید. بدلیل ویژگی (Specificity) بسیار خوب تست اوره آز سریع، تستهایی که جواب مثبت از آنها گرفته می‌شود باید صحیحی محسوب شده و نیازی به بررسی فراتر وجود ندارد ولی در مواقعی که از تست اوره آز سریع جواب منفی گرفته

کلاریترومایسین و آموکسی سیلین اضافه می کنند^{۱۶}. این رژیم درمانی موفقیت حدود ۸۰-۹۰ درصد داشته که البته مشکل مورد در این میان، مسئله مقاومت به مترونیدازول و لزوم تجویز دوزهای بالاتر است که این خود سبب عدم تحمل بیمار می شود. استفاده از کلاریترومایسین نیز باعث افزایش هزینه درمان می گردد^{۱۶،۲۰}.

بحث:

کشف نقش هلیکوباکتریلوری در بیماریهای بخش فوقانی دستگاه گوارش اثر بزرگی بر روی درمان بالینی داشته است. علاوه بر آن در تاریخ علم پزشکی، لزوم بکارگیری روشهای متنوع آزمایشگاهی و بالینی، برای توصیف مکانیسم یک بیماری و عامل مولد آن بوضوح نشان داده شده بطوریکه علم میکروب شناسی، بیولوژی، فیزیولوژی و سرطان شناسی نمی توانند موضوعات جدای از یکدیگر تلقی گردند. در واقع این مقوله از علم، گروهی از دانشمندان و اطباء جهان را که هر کدام در رشته خود استاد هستند را گرد هم جمع می کند.

اختصاصات میکروب شناسی و فاکتورهای بیماری زایی این باسیل نشان می دهد که فرایند بیماری زایی هلیکوباکتر در سویه های خاصی از آن اتفاق افتاده و ردیابی سویه ها برای آگاهی از چگونگی سرایت این باکتری امری اجتناب ناپذیر بنظر می رسد. این نکته مشخص شده است که ارتباط مستقیمی میان شیوع بیماری و سطح بهداشت پایین وجود داشته بطوریکه عواملی همچون آب آلوده با مدفوع، دستگاههای گاستروسکوپی و حیوانات خانگی متهم به عامل سرایت این باکتری هستند.

در یک عفونت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری ارتباط متقابل بین عوامل میکروبی، ایمنولوژیک در واکنشهای التهابی، بیوشیمیایی و بیماریهای متفاوتی بوجود می آورد، هیجان عظیمی در عالم پزشکی بوجود آورده است. تشخیص بالینی این عفونت می تواند بکمک سلسله روشهای کشت، بافت شناسی، سرولوژیک، PCR و یا با استفاده از وجود آنزیم اوره آز بر بالین بیمار صورت پذیرد. مطالعات نشان داد که همان باسیل در افراد، صور بالینی متفاوت ایجاد کرده که البته به درمان نیز جواب متفاوتی می دهد. یکی از نکاتی که کمی تاریک مانده اینست که آیا ریشه کن نمودن هلیکوباکتریلوری در افرادی که داروهای ضد التهابی غیر استروئید مصرف می کنند کار با ارزشی است؟^۲. بسیاری از بیماران هستند که زخم معده یا اثنی عشر ندارند ملی سوء هاضمه بدون زخم (NUD) دارند. معلوم نیست ریشه کن کردن هلیکوباکتر در اینگونه افراد توجیه پذیر است یا نه. برخی بررسی ها نشان می دهد که

بیوپسی مخاطی که برای تشخیص عفونت هلیکوباکتریلوری مورد استفاده قرار می گیرند باید از ناحیه Antrum بدست آید.

درمان:

روشهای درمانی متعددی برای ریشه کن کردن هلیکوباکتریلوری پیشنهاد شده که البته اخیراً از بین آنها دو روش بوسیله اداره دارو و غذا امریکا (FDA) مجاز شمرده شده است^۳.

رژیم اول شامل آموکسی سیلین ۱ گرم b.i.d، کلاریترومایسین 500 (BIAXIN) میلی گرم b.i.d و امپرازول 20 (PRILOSEC) میلی گرم b.i.d بمدت ۱۴ روز است. این رژیم درمانی میزان اثر بیش از ۹۰ درصد از خود نشان داده است.

در رژیم درمانی دوم آموکسی سیلین ۱ گرم b.i.d، و کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی گرم b.i.d و لانزوپرازول 30 b.i.d (PREVACID) بمدت ۱۰ روز بوده که در این رژیم درمانی میزان اثر ۹۲-۸۶ درصد گزارش شده است.

این نوع بیماران عمدتاً به دستورات پزشک عمل کرده لذا مراقبتهای بالینی چندانی برای مداوای آنها لازم نیست.

رابپرازول (ACIPHEX) داروی جدید مهار کننده پمپ پروتونی بوده که می تواند جایگزین امپرازول و یا لانزوپرازول شود. در این نوع رژیم درمانی میزان بهبودی مشابهی با رژیمی که در آن دو تا از آنتی بیوتیکهای آموکسی سیلین، کلاریترومایسین و مترونیدازول بکار رفته بوجود می آورد.

در موارد نادری پس از درمان موفقیت آمیز هلیکوباکتریلوری عفونت مجدد با این باکتری مشاهده شده است^۴.

چنانچه کلاریترومایسین در مراحل اولیه درمان مورد استفاده قرار نگرفته باشد باید بزودی برای رفع نقصان درمان، در رژیم دارویی فرد مبتلا قرار گیرد^۱.

تجویز روتین رژیمهای دارویی فوق در ایران بعلت عدم دسترسی به بعضی از این داروها و هزینه گزاف تهیه آنها امکانپذیر نبوده و میزان موفقیت آنها در مقایسه با رژیمهای درمانی معرفی شده در ایران تفاوت قابل ملاحظه ای را نشان نمی دهد. در مطالعات متعدد بعمل آمده نشان داده شده است سویه های شایع هلیکوباکتر در ایران نسبت به طیف وسیعی از آنتی بیوتیکها مقاوم بوده و میزان ریشه کن شدن آنها کمتر و عود مجدد این عفونتها برماتب بیشتر از کشورهای غربی است^{۲۰}. در ایران بهترین رژیم تجویز شده برای این منظور تاکنون، ترکیبات چهار دارویی بمدت دو هفته بوده بطوریکه بیسموت و امپرازول ترکیب اصلی است که به آن مترونیدازول و آموکسی سیلین یا تتراسیکلین و یا در حالت دوم فورازولیدون و آموکسی سیلین یا تتراسیکلین و یا در وضعیت سوم



مقاومت به عوامل ضد میکروبی است که در موقع درمان سرعت ظاهر می شود. بدین لحاظ استفاده همزمان از چند عامل ضد میکروبی بعنوان رژیم دارویی موثر در درمان اینگونه عفونت‌ها شناخته می شود. برخی بیماران بعلت پیچیدگی نوع رژیم دارویی، راه درمان را بخوبی طی نمی کنند و نشان داده شده که این مسئله می تواند علت اصلی شکست ریشه کنی این عفونت باشد^{۲۰}.

با تشکر از مرکز توسعه پژوهش بیمارستان امیراعلم

شیوع هلیکوباکتر پیلوری در چنین بیمارانی بیشتر از بقیه مردم نیست و بهبود علائم، رابطه ای با ریشه کن کردن موفقیت آمیز باسیل ندارد^{۲۱}. چهارمین علت مرگ و میر در جهان غرب و دومین علت مرگ در کل جهان، سرطان معده است لذا این کشف که آیا ناراحتی گوارشی ناشی از هلیکوباکتر است بسیار مهم بنظر می رسد. در بین روشهای درمانی معرفی شده برای ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری، چند رژیم دارویی پیشنهاد شده که میزان اثر کرد آنها بالغ بر ۹۰ درصد می رسد^{۲۲}. یکی از عوامل نامطلوب،

منابع:

1. Alan F. Cutler. Helicobacter pylori: Diagnostic Testing and Treatment; Gastroenterology Therapy Online 2001 July 2.
2. Brenner, H., Rothenbacher, G, Bod, P. Dieudonne and G. Adler. 1999. Active infection with Helicobacter Pylori in healthy couples. E pidemiol. Infect. 122: 91-95.
3. Chan. FKL, Tokf, Wujcy, Yung My, 2002. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcer in patients starting long term treatment with non-steroidal anti inflammatory drugs: a randomized trial. Lancet. 359: 9-13.
4. Chiba. N., Veldhuyzen van Zantens, Sinclair P, 2002. Treating Helicobacter pylori infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: The Canadian adult dyspepsia empiric treatment Helicobacter pylori positive (CADET-HP) randomized controlled trial. British. Medical. Journal. April 27; 324(7344):1012.
5. Colin W. Howden. Guidelines for the Management of Helicobacter pylori Infection The American Journal of Gastroenterology 1998 93(120 2330-2338.
6. David J, Kearney, 2003, Helicobacter pylori Infection. Current Treatment Options in Infectious Disease. 5: 197-206.
7. Dore, M.P., M.Bilotta, D. vaira, A. Manca, G. Massarelli. 1999. High prevalence of Helicobacter Pylori infection in she pherds. Dig. Dis. Sci. 44: 1161-1164.
8. Enroth, H.,K. wreibor, R. Pigo, D. pisberg, A. urib. 1999. In vitro aging of Helicobacter pylori: changes in morphology, intra cellular composition and surface properties. Helicobacter 4; 7-16.
9. Goodman, K.J., and P. correa. 2000. Transmission of Helicobacter pylori among siblings. Lancet 355: 358-362.
10. Harry, L.T. Mobley, George, L. mends, and stuart, I. Hazell. 2001. Helicobacter pylori, physiology and Genetics. American society for microbiology. Pub.
11. Kimara, A.,T. Matsubase, H. kinoshita, N. kuriya, Y. yamashita. 1999. Helicobacter pylori seropositivity in patients with severe neurologic impairment. Brain. Dev. 21: 113-117.
12. James Versalovic. 2003. Helicobacter pylori, pathology and Diagnostic Strategies, Am. J. Clini. Pathol. 119(3): 403-412.
13. Leung, W.K. , siu, C. K. L. 1999. Isolation of Helicobacter pylori from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission. Am. J. Gastroenterol. 94: 2881-2884.



14. leung, W. K., J. J. Y. Sung. 1999. Use of chopsticks for eating and Helicobacter pylori infection. Dig. Dis. Sci. 44: 1173-1176.
15. Iuzzo, F. M., Mancuso, M., Imeno, A., Contaldo, L. 2000. Evidence favouring the gastroenterol. Hepatol. 12: 623-627
16. Malekzadeh, R. 2004. Treatment of Helicobacter pylori infections in IRAN: Low Efficacy of Recommended Western Regimens. Arch. Iranian Med. 7 (1): 1-8
17. McColl, K. E., L. S., Gillen, D., Walker, A. 2002. Randomised trial of endoscopy with testing for helicobacter pylori compared with non-invasive H. pylori testing in the management of dyspepsia. BMJ: 324: 999-1002
18. Mitchell, H., The epidemiology of Helicobacter pylori. Gastrointestinal Disease Helicobacter pylori: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. 241: 11-30
19. Miyaji, H., T. Azuma, S. Ito, Y. Abe, F. Gejyo, N. Hashimoto. 2000. Helicobacter pylori infection occurs via close contact with infected individuals in early childhood. J. gastroenterol. Hepatol. 15: 257-262
20. Mohammad, J., Kaviani. various duration of a standard regimen on H. p. eradication in Iranian PU patients. Eur. J. Gastroenterology & hepatology 2001, 13: 915-919
21. Ralf Herold, Michael Becker. 2002. C-Urea breath test threshold calculation and evaluation for the detection of Helicobacter pylori infection in children. BMC. Gastroenterol. 2: 12 1-6
22. Rotenbacher, D., G. Bode, and H. Brenner. 2000. Helicobacter pylori among siblings. Lancet 355: 1998
23. Schilling, C. H., Covert, M. W., Famoli, I., 2002. Genomscale metabolic models of less characterized organisms a case study for helicobacter pylori. Journal of Bacteriology., accepted 2002.
24. Terence J. McManus: Helicobacter pylori: An Emerging Infectious Disease; The Nurse Practitioner August 2000.
25. Woodward, M., C. Morrison, and K. McColl. 2000. An investigation into factors associated with Helicobacter pylori infection. J. Clin. Epidemiology. 53: 175-181.
26. Yvonne T. H. P. Van Duynhoven, 2001, Transmission of Helicobacter pylori: A Role for Food?. Bulletin of the World Health Organisation 79(5), 455-460.



دکتر سید رضا صفائی

گروه بیماریهای خون دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر حسن جلائی خو

عضو هیئت علمی دانشگاه نیروی زمینی جمهوری اسلامی ایران

معرفی بیمار:

مرد ۵۶ ساله‌ای پس از تصادف با لودر به بیمارستان آورده شد. دچار لهدیگی مغز و چندین شکستگی استخوان شده بود. ناپایداری فشار خون به علت پارگی طحال بروز کرد. عمل طحال برداری فوری موجب مهار سقوط فشار خون شد. چند ساعت پس از عمل خونریزی شدید از درن شکمی و لوله تراشه آغاز شد. شمارش پلاکت ۱۵۰۰۰ در میکرولیتر، زمان پروترومبین ۲۸ ثانیه و زمان ترومبوپلاستین ۴۸ ثانیه، اف دی پی ۵۲۰ میکروگرم در لیتر بود. بازکردن مجدد شکم، وجود خونریزی شدید محل عمل را نشان داد که به طور نسبی مهار شد. مقدار زیادی پلاکت و پلاسما تزریق شد. ۴۸ ساعت بعد خونریزی متوقف و پلاکت به تدریج به حدود طبیعی رسید ولی ۸ روز پس از عمل دوباره پلاکت به ۵۰۰۰ در میکرولیتر، زمان پروترومبین ۳۳ ثانیه و زمان ترومبوپلاستین به ۱۱۰ ثانیه رسید. FDP ۱۱۰۰ میکروگرم در لیتر بود. درمان با آنتی‌بیوتیک، داروهای افزایش دهنده فشار خون، تخلیه آیه و تزریق پلاکت و پلاسما صورت گرفت. ۲ نوبت همودیالیز نیز ضروری شد. یک ماه پس از جراحی از بیمارستان مرخص شد.

بحث:

معمولاً بیماران انعقاد منتشر داخل عروقی به وضوح این بیمار که پس از دو دوره بروز انعقاد منتشر داخل عروقی بهبود یافته‌اند، نیستند و اغلب دچار نوع‌های پیچیده‌تر بیماری می‌شوند که کمی مشکل تشخیصی هم ایجاد می‌کنند. ولی اغلب به صورت عارضه ناگهانی در بیماری که در حال گذراندن یک بیماری مخوف است شروع میشود. مثلاً بیماری دچار منگوکوکسمی است و ناگهان دچار انعقاد منتشر داخل عروقی می‌شود یا زنی در حال زایمان است و ناگهان انعقاد منتشر داخل عروقی در وی بروز می‌کند و یا اینکه بیماری دچار لوپوس است و یا سندرم فسفولپید مخوف دارد و ناگهان دچار ترومبوسیتوپنی شدید تر و انعقاد منتشر داخل عروقی می‌شود.

تاریخچه انعقاد منتشر داخل عروقی:

۱۰۲ سال قبل دکتر نویان با تزریق گلبول قرمز لیز شده در رگ خرگوش به وجود آن پی برد به تدریج دیگران به بروز این عارضه در مارگزیدگی، تزریق خون نامتجانس، سپتیمی و حوادث مامایی پی بردند.

پاتوژنی: شروع انعقاد منتشر داخل عروقی :

اگر چه سیستم اینترنسیک انعقاد می‌تواند به شروع این عارضه کمک می‌کند ولی اغلب اوقات فعال کننده اساسی در انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC) قرار گرفتن خون در مجاورت عامل نسجی TF (Tissue Factor) مترشح از له شدن نسجی که پر از این عامل هستند میباشد در ضمن فعال شدن مونوسیت یا تحریک شدن آندوتلیوم سلول آندوتلیال نیز موجب تولید عامل نسجی (TF) می‌باشد.

عامل نسجی یک گلیکوپروتئین زیر لایه آندوتلیوم است که موجب فعال شدن فاکتور هفت (F. VII) و فاکتور هفت فعال شده (F.VIIa) خونی می‌شود و با فاکتور V جمعا موجب فعال شدن فاکتور X می‌شوند.

وقتی که آندوتلیوم با آندوتوکسین، انترلوکین یا فاکتور نکروز نسج (TNF) تحریک میشود موجب فعال شدن mRNA فاکتورنسجی (TF) می‌گردد و تولید آن شروع می‌شود و حالت آمادگی لختگی ایجاد میشود در ضمن PAI-1 موجب آمادگی دستگاه فیبرینولیز نیز میشود.

تماس خون با عصاره نسجی طبیعی یا سرطانی موجب ایجاد فیبرین در گردش خون میگردد. وجود فیبرین در گردش خون موجب فیبرینولیز، و هر دو این پدیده‌ها موجب نابودی عوامل انعقادی و خونریزی می‌گردند.

تکه‌های فیبرین در عروق اعضای گیرنده خون مانند قلب، ریه، مغز و کلیه رسوب می‌کند و رگ را می‌بندد و در نهایت موجب ایسکمی بافتی و سندرم‌های ترمبوتیک انعقاد منتشر داخل عروقی می‌شود.



جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران
سال دوم / شماره یکم / بهار ۸۵

زمان ترمبین (TT) در نوع حاد طولانی در نوع مزمن طبیعی است. عوامل انعقادی پنج و هشت در نوع حاد کاهش و نوع مزمن طبیعی است. خرده های فیبرین (FDP) و Di-Dimer در هر دو نوع افزایش دارد.

TTP-HUS-DIC و سندرم هلپ:

تعدادی از عوارض مامایی می توانند به DIC منجر شوند. اینها شامل اکلامسی شدید، باقیماندن طولانی جنین مرده، جدا شدن جفت سرراهی، آمبولی مایع آمنیوتیک می باشند.

در این شرایط درمان اولیه، درمان مامایی است و درمانهای خونی حمایتی است. همان طوریکه در انعقاد منتشر داخل عروقی حادث شده در سایر بیماری ها می باشد. پراکلامسی (فشار خون با علت نامشخص، پروتئینوری و ادم در ماههای آخر حاملگی) اگر درمان نشود می تواند به اکلامسی (تشنج به شرطی که به علت سایر موارد در طی حاملگی مربوط نباشد) منجر شود. شیوع پراکلامسی در آمریکا ۳ تا ۴ درصد است و در حامله کمتر از ۲۰ سال شایع تر است. ترومبوسیتوپنی در ۱۵٪ موارد پراکلامسی بروز می کند ولی به جنین انتقال نمی یابد. کمپلکس همولیز، بالا بودن آنزیمهای کبدی و پلاکت پائین بنام سندرم (HELLP) شناخته شده است. وقتی HELLP در یک زن حامله مشخص شد که دارای پراکلامسی یا اکلامسی است، تغییرات خونی پیش آگهی را تغییر نمی دهد. سندرم هلپ، اکلامسی و پراکلامسی هر سه در یکی دو روز پس از زایمان بهبود می یابند و اگر پس از زایمان باقی بمانند یا بدتر شوند زن زایمان کرده یا حامله در خطر بروز TTP-HUS می باشد و باید تعویض پلاسما انجام گیرد. اگر سندرم هلپ بدون وجود پراکلامسی یافت شود و پلاکت کمتر از ۵۰۰۰۰ در میکرولیتر باشد باید حدس TTP-HUS قبل از زایمان زده شود. اگرچه بروز TTP-HUS در حاملگی نادر است ولی متأسفانه مرگ و میر بالایی دارد و حتماً باید تعویض پلاسما انجام شود. چون آزمون های آزمایشگاهی تشخیص افتراقی سندرم هلپ و TTP-HUS را نمی تواند بدهد، باید تشخیص براساس یافته های بالینی انجام گیرد. آن گروه از بیمارانی که دچار سندرم هلپ هستند و اختلال اعمال کبد شدید را نشان می دهند برای بروز انعقاد منتشر داخل عروقی باید بررسی شوند. در این گروه از بیماران تجویز کورتیکواستروئید نتایج مطلوبی را پیشنهاد کرده است که محتاج بررسی بیشتر می باشد.

بیماری های میکروآنژیوپاتیک:

تکه تکه شدن گلبولهای قرمز به علت بیماری های داخل عروقی، علت های بسیار متفاوتی دارد و میکروآنژیوپاتیک همولیتیک

آمی نام گرفته است. علت بارز این پدیده TTP-HUS می باشد و به علت ترومبوس های پلاکتی است که در آندوتلیوم عروق ریز اعضای متفاوت رسوب می کند. بروز کلینیکی این پدیده در حالات پیشرفته با تب و نارسایی کلیه و عوارض مغزی همراه می شود که همگی علاوه بر TTP می توانند با سندرم هلپ و کبد چرب حاد حاملگی نیز اشتباه شوند.

بعضی از داروها، مخصوصاً داروهای ضد سرطان مانند میتومايسين، تاکرولیموس (Tacrolimus) و سیکلوسپورین که در پیوند شده ها به کار می رود، می توانند سندرمی مشابه ایجاد کند. تیکلوپیدین و کلپیدوگرل (Clopidogrel) نیز می توانند این نوع سندرم را ایجاد کنند.

انعقاد منتشر داخل عروقی با بسیاری از بیماری ها و بدخیمی ها همراه است. همولیز میکروآنژیوپاتیک جزئی از سندرم انعقاد منتشر داخل عروقی است ولی آنقدر شدید نیست که بتواند موجب عوارض بیماری شود. انعقاد منتشر داخل عروقی در ۵۰٪ بیماران دچار بدخیمی وجود دارد. رسوب فیبرین و پارگی های عروق ریز به علت بدخیمی مشاهده شده است. بارزترین نمونه آدنوکارسینومای با تولید موسین و لوسمی پرومیلوسیتیک است که با خروج ترمبوپلاستین از پرومیلوسیت و آدنوکارسینوم همراه است و به مجرد درمان مناسب انعقاد منتشر داخل عروقی متوقف می شود. بسیاری از بیماری های دیگر می تواند با میکروآنژیوپاتیک همولیتیک آمی همراه باشند.

ترمبوسیتوپنی در بخش مراقبت ویژه:

ترمبوسیتوپنی در این بخشها صور گوناگون با توجه به نوع بیماران دارد و همواره موجب ماندن طولانی تر بیماران در این بخش میشود و باید موارد ذیل را در نظر داشت:

پسودو ترمبوسیتوپنی، کاتاتر شریان پولمونر، سرطان پیشرفته، بیماری کبدی، عفونت خونی، DIC & TTT، داروها مخصوصاً هپارین و Abciximab که اگر موجب ترمبوسیتوپنی شود باید قطع گردد.

ترمبوسیتوپنی وابسته به هپارین (HIT) بعلمت به هم چسبیدن هپارین، آنتی بادی ضد هپارین و فاکتور ۴ پلاکتی میباشد و معمولاً ۴-۵ روز پس از شروع هپارین آغاز میشود. باید فوراً تزریق هپارین قطع شود و آنتی کوآگولان دیگری آغاز شود. و الا میتواند موجب گانگرن انتهائی بعلمت ترمبوز پلاکتی شریانی شود. بجای آن میتوان از لپی رودین (lepirudin): نوعی hirudin نو ترکیب یا اراگاتروبان (danaproid Argatroban (thrombin inhibitor) یا دانا پروئید (نوعی هپارینوئید) استفاده کرد. استفاده فوری از وارفارین بعلمت نابودی پروتئین C موجب پیشرفت ترمبوز شریانی است ولی می توان



علل بروز هیپرفیبرینولیز ثانویه

- AML M3
- کاهش آلفا - ۲ آنتی پلاسمین
- بیماری مزمن کبدی و دوره بی کبدی پیوند کبد بعلت کاهش رفع پلاسمینوژن نسجی و کاهش سنتز آلفا - ۲ آنتی پلاسمین
- بدخیمی ها مانند سرطان پروستات بعلت افزایش پلاسمینوژن نسجی و کاهش آلفا - ۲ آنتی پلاسمین
- هموفیلی بعلت کاهش تولید فیبرین و کاهش فعل شدن

پس از آنتی کوآگوله کردن کامل بیمار از وارفارین برای نگه داری آن فایده برد. اگر بیمار در سه ماه قبل هپارین مصرف کرده باشد شروع فاجعه (HIT : Heparin induced thrombocytopenia) فوری است.

Low molecular weight heparin در صورتی که موجب HIT شود به علت اثرات طولانی این نوع محتاج به درمان به تعویض پلاسماست و با پروتامین زنک خنثی نمی شود.

جدول ۱: تشخیص افتراقی Fibrinolysis, DIC, و بیماری کبدی

زمان انعقاد پلاسم	گلبولهای قرمز تکه تکه	آنتی ترمبین	D-Dimer	FDP	فیبرینوژن	شمارش پلاکت	
طولانی	ندارد	کاهش	افزایش	افزایش	کاهش	کاهش	DIC حاد
طبیعی	ندارد	طبیعی یا کاهش	افزایش	افزایش	طبیعی یا افزایش	کاهش یا طبیعی	DIC مزمن
طبیعی	دارد	طبیعی	طبیعی	طبیعی	طبیعی	کاهش	TIP
طولانی	ندارد	طبیعی	افزایش	افزایش	کاهش	طبیعی	فیبرینولیز
طولانی	ندارد	افزایش یا طبیعی	افزایش یا طبیعی	افزایش یا طبیعی	افزایش طبیعی یا کاهش	کاهش یا طبیعی	بیماری کبدی DIC+

جدول ۲: تفاوت های آزمایشگاهی در انواع DIC

نوع مزمن	نوع حاد	
طبیعی	طولانی	زمان PT
طبیعی	طولانی	زمان PTT
طبیعی	طولانی	زمان TT
طبیعی یا افزایش	کاهش	مقدار فیبرینوژن
طبیعی	کاهش	مقدار فاکتور VIII - V
افزایش	افزایش	FDP, D - Dimer
متفاوت	کاهش	تعداد پلاکت

● وقفه دهنده‌های فیبرینولیز

● فعال کننده‌های پلاسمینوژن غیر اختصاصی مانند استرپتوکیناز و اورکیناز می‌توانند موجب از بین رفتن آلفا - ۲ آنتی پلاسمین - پلاسمینوژن و فیبرینوژن شوند و هیپرفیبرینولیز پدید آورند. برای بررسی اختلالات انعقادی مخصوصا اختلالات انعقادی اکتسابی وسایل آزمایشگاهی دقیق و متنوع موجود است معاینه و یافته‌های بالینی و تاریخچه بهترین وسیله تشخیص وخامت خونریزی است. روشهای دستی باندازه کافی دارای قابلیت تکرار نتایج یکسان نیستند. متخصص داخلی باید اطلاعاتی در باره این دستگاه‌ها داشته باشند. آزمونهای قبل از جراحی و در حین یا پس از جراحی نمی‌توانند خونریزی را پیش بینی کنند و محدودیت زیادی دارند. دستگاه‌های جدید تر سعی در بر طرف کردن این مشکل را دارند.

دستگاه Platelet aggregation analyzer

اساس کار این دستگاه بر جذب تغییرات نور عبوری از لوله حاوی PRP در هنگام تجمع پلاکت‌ها میباشد. این نوع دستگاهها جهت انجام آزمایش نیاز به خون کامل سیتراته دارند. PFA - 100 (Platelet Function Analyzer) زمان سیلان دقیق بدست می‌دهد. این دستگاه برای اندازه گیری زمان بسته شدن یا (CT) Closure Time مورد استفاده قرار میگیرد. Collagen / ADP و Collagen / Epinephrine و خون کامل سیتراته جهت انجام آزمایش مورد نیاز می‌باشد. از دستگاه مذکور جهت افتراق بیماران ون ویلبراند - Thrombasthenia و بیماران تحت درمان باآسپرین استفاده می‌شود.

سیستم Clotting Coagulation Analyzer

با Clotting method اکثریت آزمایش‌های انعقادی قابل انجام می‌باشند نظیر:

PT - APTT - TT - Factor assay -

Immunological (Turbidimetric) Method

این سیستم هم بر اساس جذب تغییرات نور عبوری از لوله حاوی نمونه هنگام برخورد آنتی ژن و آنتی بادی بنا شده است. با روش مذکور تست‌های زیر قابل انجام می‌باشند :

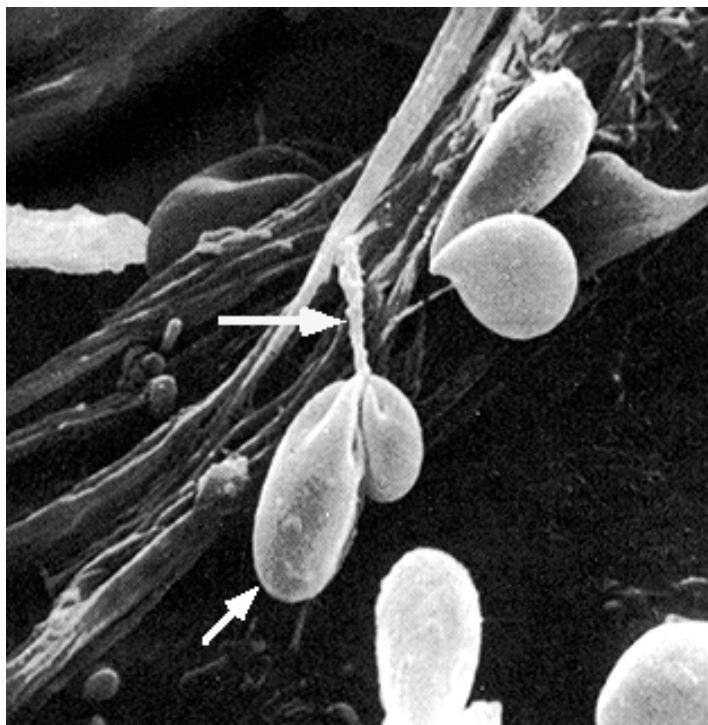
FDP - Di - Dimer - VWF : Ag



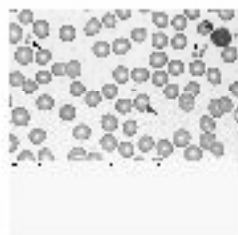
شکل ۱: پورپورا فولمینانت در بیمار دچار مننژیت و کاهش نسبی پروتئین C

بهترین درمان : پروتئین سی نو ترکیب

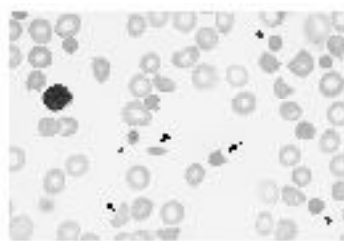
تصویر از: uptodate.com

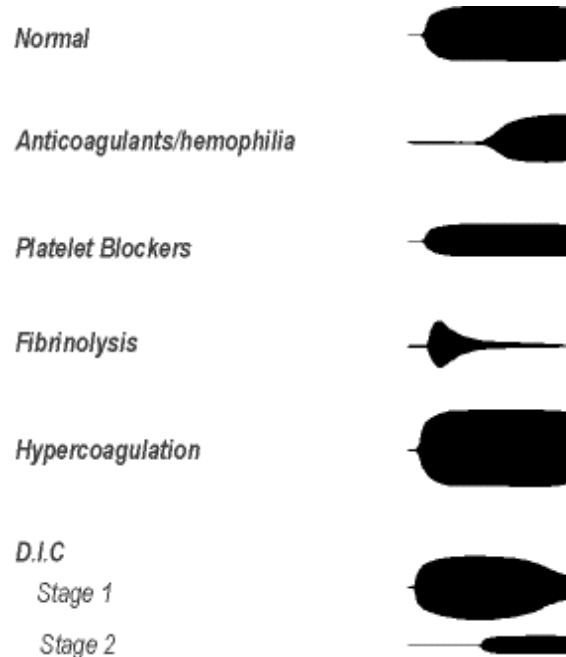


شکل ۲: گرفتاری و تکه شدن گلبول قرمز بتوسط رشته فیبرین



شکل ۳: تکه شدن گلبول‌های قرمز در انعقاد منتشر داخل عروقی و مقایسه با خون طبیعی





شکل ۴: تصاویر ایجاد شده از دستگاه الاستوگرام در تشخیص اختلالات انعقادی اکتسابی

درمان اساسی انعقاد منتشر داخل عروقی درمان بیماری اولیه می باشد و سایر درمانها در بررسی های هدایت شده نتوانسته اند مفید بودن آنها را اثبات کنند. درمان انعقاد منتشر داخل عروقی اصول کلی و درمان جایگزینی، حمایت همه جانبه بیمار شامل: هوا، تعادل الکترولیت، حجم خون و درمان سرسختانه بیماری زمینه، بعلاوه جایگزینی عوامل انعقادی از دست رفته، پلاکت و پلاسمای تازه و کرایو می باشد. رساندن فیبرینوژن به ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر مفید است.

استفاده از هپارین، آنتی ترمبین و پروتئین سی با توجه به علت بروز می باشد. چون علل بروز انعقاد منتشر داخل عروقی متعدد و علائم و شدت علائم نیز متفاوت است. درمان صحیح این عارضه مورد بحث است. اساس درمان همان درمان بیماری زمینه با تصحیح هیپوولمی و هیپوکسی می باشد در درمان تیر خوردگی مغزی و جدا شدن جفت نشان داده شده است که در هر دو مورد انعقاد منتشر داخل عروقی محدود به زمان است و با زایمان یا خود بخود بهبود می یابد. پس جایگزینی عوامل انعقادی محدود به زمان عارضه می باشد. در صورتیکه خونریزی موجود باشد یا آنکه عمل جراحی ضروری باشد. اگر با وجود تزریق مواد پلاسمائی خونریزی ادامه یابد درمان

با هپارین افزوده میشود. ۶۰ دقیقه پس از جایگزینی تصحیح نسبی آزمایشهای انعقادی انتظار میرود و هر ۶ ساعت میتوان تجویز را تکرار کرد. اگر نتایج قابل قبول نبود، تجویز هپارین بمقدار ۵۰۰ واحد هر ساعت تزریق دائم توصیه میشود. بروز نکروز پوستی ایسکمی انتهائی یا ترمبوآمبولی تشویق به مصرف بیشتر هپارین می کند و منابع علمی نتایج مفید درمان با هپارین را در پورپورا فولمینانت نشان داده است.

اگر چه ایسکمی ناشی از انعقاد منتشر داخل عروقی یک علت مهم نارسائی عملی اعضاء است ولی نارسائی حاد تنفسی بالغین (ARDS) و نارسائی حاد کلیه می تواند بدون بروز انعقاد منتشر داخل عروقی حادث شود و درمان با هپارین در اینها موثر نیست. درمان با هپارین در بعضی از بیماریهای همراه با انعقاد منتشر داخل عروقی مانند مرگ جنین در شکم مادر، سندرم کازاباخ مریت، آنوریسم آئورت و سرطانهای توپرو لوسمی حاد پرومیلوسیتیک توصیه می شود.

انواع انعقاد منتشر داخل عروقی که خود بخود بهبود می یابند و انواع عفونت های بدون ترومبوز و مارگزیدگی ها، گرمزدگی، رابدومیولیز، ضربه های مغزی همراه با لهدگی نسوج و تزریق



عروقی موضعی ولی ۴۸ ساعت بعد از قطع حاملگی متوقف میشود و هپارین مضر است.

در بیماری کبدی همراه یا بدون انعقاد منتشر داخل عروقی هپارین مفید نیست، شنت لی وین موجب انعقاد منتشر داخل عروقی مزمن خفیف می شود که اگر شدت یافت باید شنت برداشته شود.

کبد حاد چرب حاملگی موجب انعقاد منتشر داخل عروقی پایدار پس از وضع حمل میشود و نارسائی کبد مدتی باقی میماند. در این صورت درمان با آنتی ترمبین نو ترکیب مفید است. دقت و جدیت زیاد لازمه درمان انعقاد منتشر داخل عروقی است

خون نامتجانس درمان با هپارین مفید نیست یا ممکن است مضر هم باشد. نکروز حاد کلیوی توبولار یا نکروز حاد کلیوی غشاء کلیه هر دو از عوارض هیپوولمی و شوک می باشند و ارتباطی با انعقاد منتشر داخل عروقی ندارند.

در آمبولی مایع آمینوتیک هیپر فیبرینولیز عارضه ثانوی می باشد که ممکن است به درمانهای مربوط به آن جواب مناسب دهد.

انعقاد منتشر داخل عروقی در سقط درمانی با آب نمک در نیمه دوم حاملگی عارضه شایع ولی محدود است.

سقط عفونی موجب مرگ و میر زیاد و علت آن شوک و انعقاد منتشر داخل عروقی است.

مسمومیت حاملگی و سندرم HELLP موجب انعقاد داخل

منابع :

- 1- June update--UpToDate version 13.2—2005
- 2- American Hematology Association Educational book 2004
- 3- MKSAP 13-2004
- 4- ash-Sap, American Society of Hematology 2005



گزارشی از برگزاری هفدهمین کنگره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

افتتاحیه:

هفدهمین کنگره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران که از تاریخ ۸۵/۲/۲۵ لغایت ۸۵/۲/۲۸ در محل سالن همایش های رازی برگزار گردید که با استقبال زیادی از همکاران متخصص داخلی و فوق تخصص های داخلی روبرو شد و بهمین دلیل در روز افتتاحیه مسئولین اجرایی کنگره با مشکلاتی از نظر ثبت نام روبرو شدند. در این کنگره حدود دوهزار نفر بعنوان سخنران علمی، ارائه دهنده مقاله و شرکت کننده حضور داشتند که حضور این تعداد همکار پزشک باعث جلب توجه خبرنگاران و وسایل ارتباط جمعی شد. در مراسم افتتاحیه دکتر ایرج خسرونی رئیس کنگره ضمن اظهار خوشحالی از استقبال همکاران ارجمند مشکلات همکاران متخصص داخلی را در بخش خصوصی برشمرد و اظهار نمودند که اکثریت همکاران متخصص داخلی قادر بخريد سهم از بیمارستانهای خصوصی نمی باشند و کسانی هم که توانسته اند سهمی از بیمارستانهای خصوصی تهیه نمایند با مشکلات زیادی روبرو شده و بعضی از همکاران فوق تخصص از فعالیت آنها جلوگیری بعمل می آورند. در قسمت دیگری از مراسم افتتاحیه جناب آقای دکتر باقر لنکرانی وزیر محترم وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی ضمن پشتیبانی از رشته طب داخلی مشکلات این همکاران را در جامعه امروز پزشکی مورد ارزیابی قرار دادند و قول دادند که در آینده نزدیک یک تقسیم بندی مناسب با در نظر گرفتن سابقه کار و وضعیت علمی همکاران پزشک طرح ریزی و به مرحله عمل در آورند. در ادامه توسط آقای دکتر لنکرانی و اعضاء هیئت مدیره لوح تقدیر به پزشکان پیشکسوت و دو نفر از مهمانان خارجی تقدیم گردید.

در این کنگره بیش از ۶۲ مقاله علمی بصورت سخنرانی و بیشتر از ۵۵ مقاله بصورت پوستر ارائه گردید. ۸ سمپوزیوم با حضور اساتید دانشگاه های علوم پزشکی به اجرا در آمد که مورد توجه شرکت کننده ها قرار گرفت. کارگاه های بیماریهای گوارشی و بیماریهای ریوی هر روز از ساعت ۱۴ لغایت ۱۷ برگزار گردید و حدود ۴۰۰ نفر در این کارگاهها ثبت نام نموده بودند. امسال هم مطابق سالهای گذشته غرفه های دارویی و تجهیزات پزشکی هم مورد توجه همکاران قرار گرفت و با توجه به کمک های مالی و علمی شرکت ها امسال تقدیرنامه ای از طرف هیئت مدیره جهت شرکت ها ارسال گردید.



برگزاری مجمع عمومی انجمن درون بین دستگاه گوارش

در تاریخ ۸۵/۳/۲۶ مجمع عمومی انجمن درون بین دستگاه گوارش با حضور بیشتر از دویست نفر از اعضای در سالن اصلی همایش های رازی برگزار گردید در این نشست ضمن گزارش هیئت مدیره از وضعیت مالی و دارایی انجمن درون بین بیشتر اعضای هیئت مدیره و اعضای انجمن مطالبی را درباره کمک مالی و علمی و حمایتی اعضای انجمن درون بین اظهار داشته و با توجه به اینکه درآمد این انجمن که فقط مربوط به ثبت نام اعضای می باشد بسیار کم و غیر قابل قبول می باشد درخواست نمودند که حداقل اعضای نسبت به ثبت نام خود اقدام فرمایند.

در این نشست دکتر خسرو نیا از همکارانی که در تمام طول سال با حمایت های بیدریغ خود موجبات دلگرمی هیئت مدیره را فراهم می نمایند تشکر نمود و همچنین ضمن اظهار گلایه از بعضی همکاران که در شهرستانها فعالیت پزشکی دارند اظهار نمودند هدف ما از تشکیل این انجمن کمک به همکاران متخصص داخلی است که به انجام کلیه اموری است که در طی ۴ سال آموزش دیده اند چه در بخش دولتی و چه در بخش خصوصی بپردازند متأسفانه بعضی از همکاران ضمن استفاده از حمایت این انجمن از همکاری با ما به دلایلی خودداری می نمایند. در خاتمه دکتر خسرو نیا اظهار نمود متأسفانه تابحال پروانه مجدد این انجمن بدلایلی صادر نشده است و با توصیه مسئولین مربوطه یکی از اعضای هیئت مدیره استعفا و نفر دیگری بجای ایشان انجام وظیفه خواهد نمود.

برگزاری مجمع عمومی عادی و فوق العاده جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

در تاریخ ۸۵/۲/۲۷ مجمع عمومی عادی و فوق العاده جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران با حضور ۱۹۶ نفر از همکاران متخصص داخلی و نماینده های محترم وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی تشکیل شده ابتدا گزارشی از وضعیت مالی جامعه داخلی بسمع و نظر شرکت کننده ها رسید و ضمن تأیید بیان مالی توسط بازرس و مجمع عمومی تغییرات اساسنامه که از طرف دفتر انجمن های ایجاد شده بود به بحث گذاشته شد. اکثر تغییرات من جمله اینکه مدت فعالیت هیئت مدیره از ۲ سال به ۳ سال مورد تأیید قرار گرفت در مورد اینکه رئیس و دبیر جامعه بیشتر از دو دوره نمی توانند انتخاب شوند بحث بالا گرفت و تعدادی از همکاران اعلام نمودند که با توجه به NGU بودن جامعه مسئولین وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی نمی توانند در نوشتن اساسنامه دخالت نمایند. مسئولین محترم وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی حاضر در جلسه هم به سئوالات این همکاران توضیح لازم را ارائه می دادند و بعد از بحث های طولانی این ماده اساسنامه مورد تأیید مجمع قرار نگرفت و قرار شده نظر مجمع عمومی به وزارتخانه و دفتر انجمن ها ارسال گردد.

در این جلسه انتخاب هیئت مدیره جدید انجام گرفت ۱۶ نفر کاندید هیئت مدیره بودند که ۹ نفر بعنوان اعضای اصلی، یک نفر بعنوان علی البدل و یک نفر بازرس انتخاب شد.

اعضاء هیئت مدیره به ترتیب آراء

۱ - دکتر ایرج خسرو نیا

۲ - دکتر سید محمود اسحق حسینی

۳ - دکتر مصطفی انوری

۴ - دکتر امیرحسین بقراطیان

۵ - دکتر ناصر ابراهیمی دریانی

۶ - دکتر علیرضا استقامتی

۷ - دکتر انوش برزیگر

۸ - دکتر پرویز وحدانی



- ۹ - دکتر سعید فلاح تفتی
 ۱۰ - دکتر کیوان الجیان (علی البدل)
 ۱۱ - دکتر منوچهر کیهانی (علی البدل)
 ۱۲ - دکتر هوشنگ نوشاد (بازرس)
 ۱۳ - دکتر داریوش آقاخانی (علی البدل بازرس)

نتیجه یک تلاش دیگر

در جلسه ای که در سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی با حضور مسئولین مربوطه و رؤسای انجمن‌های پزشکی تشکیل گردید تعرفه جدید بخش خصوصی تأیید شده از طرف سازمان نظام پزشکی به اطلاع همکاران رسید در این جلسه ضریب K بخش خصوصی پزشکان داخلی از ۱۰k به ۸k تنزل پیدا نموده بود که مورد اعتراض دکتر ایرج خسرونیا رئیس هیئت مدیره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران قرار گرفت دکتر خسرونیا در یک جلسه مطبوعاتی اعلام نمود پائین آوردن تعرفه پزشکان داخلی نه به صلاح مردم و نه به صلاح دولت است زیرا این امر باعث می شود پزشکان متخصص داخلی از گردونه درمان خارج و به کارهای غیرپزشکی بپردازند. این مصاحبه مورد توجه مسئولین محترم وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی قرار گرفت و در جلسه شورای عالی سازمان نظام پزشکی که بعداً تشکیل شده اعتراض جامعه پزشکان متخصص داخلی مورد بررسی مجدد قرار گرفت و ضریب ۸k مجدداً به ۱۰k تغییر پیدا نمود. دکتر خسرونیا ضمن تشکر از مقام وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی و ریاست محترم سازمان نظام پزشکی که این موضع را پیگیری نمودند تشکر و قدردانی نموده است.



مرگ ناشی از مصرف پرومتازین در کودکان با سن کمتر از ۲ سال

فرآورده‌های دارویی حاوی پرومتازین هیدروکلراید نباید در کودکان با سن کمتر از ۲ سال مصرف شوند زیرا احتمال دپرسیون تنفسی کشنده در اثر مصرف داروی مذکور در این گروه سنی وجود دارد. منع مصرف پرومتازین در کودکان با سن کمتر از ۲ سال شامل تمام اشکال دارویی این فرآورده از جمله شربت و فرم تزریقی می‌گردد. در کودکان با سن ۲ سال یا بیشتر نیز احتیاط لازم هنگام تجویز این فرآورده باید صورت پذیرد.

مواردی از دپرسیون تنفسی و مرگ ناشی از مصرف پرومتازین در کودکان زیر ۲ سال به سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) گزارش شده است.

بر این اساس این سازمان طی اطلاعیه‌ای در تاریخ ۲۵ آوریل ۲۰۰۶ میلادی نسبت به منع مصرف این فرآورده در کودکان زیر ۲ سال به افراد شاغل در حرف پزشکی و عموم مردم هشدار داده است. همچنین این سازمان تأکید نموده است که والدین و پرستاران اطفال نباید بدون تجویز پزشک نسبت به مصرف پرومتازین حتی در کودکان با دو سال سن یا بیشتر اقدام نمایند.

به دنبال دریافت گزارشهای مرگ در اثر دپرسیون تنفسی ناشی از مصرف پرومتازین در کودکان زیر ۲ سال، labeling تمامی انواع ژنریک و تجاری پرومتازین در کشور آمریکا به نحوی تغییر یافته است که هشدارهای فوق‌الذکر را منعکس نماید.

از همکاران محترم درخواست می‌گردد ضمن توجه به نکات فوق‌الذکر و در نظر گرفتن منع مصرف این فرآورده در کودکان با سن کمتر از ۲ سال، در صورت مشاهده هرگونه عارضه ناشی از مصرف پرومتازین با تکمیل و ارسال فرم زردرنگ عوارض دارویی به مرکز ADR ایران و یا طی تماس تلفنی (شماره تلفن: ۶۶۴۰۴۲۲۳) مراتب را به این مرکز گزارش فرمایند.

Reference : WWW.fda.gov/MedWatch

مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها

معاونت غذا و دارو

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی



جمع‌آوری محلول شستشوی لنز ReNu With MoistureLoc

به اطلاع کلیه همکاران می‌رساند که شرکت Baush&Lomb در پانزدهم ماه می سال ۲۰۰۶ نسبت به دستور جمع‌آوری محلول شستشوی لنز ReNu with MoistureLoc از بازارهای جهانی از جمله ایران اقدام نموده است. این اقدام به دنبال دریافت گزارشهایی مبنی بر بروز Fusarium Keratitis متعاقب مصرف این فرآورده صورت گرفته است.

شرکت Baush&Lomb اظهار می‌نماید که ویژگی خاص فرمولاسیون محلول ReNu with MoistureLoc در شرایط خاصی می‌تواند خطر بروز عفونت فوزاریوم را افزایش دهد. بر مبنای اطلاعات علمی و اپیدمیولوژیکی به نظر می‌رسد که این محلول می‌تواند موجب افزایش حساسیت جهت ابتلا به فوزاریوم گردد، لذا این شرکت تصمیم به جمع‌آوری سریع محلول ReNu with MoistureLoc از سطح بازارهای جهانی گرفته است.

سازمان غذا و دارو در آمریکا (FDA) نیز ضمن حمایت از این تصمیم اعلام نموده است که بررسی‌های صورت گرفته تا این تاریخ بروز مشکل مشابه با محصولات ReNu Multi-Purpose, ReNu MultiPlus یا انواع برند - ژنریک این فرآورده را تأیید نمی‌نماید اما این سازمان همچنان به جمع‌آوری اطلاعات بیشتر در این زمینه ادامه می‌دهد.

بنابر گزارش FDA، تا این تاریخ موارد متعددی از فوزاریون که ارتباط آن با محلول ReNu with MoistureLoc اثبات گشته توسط این سازمان شناسایی شده است. تصمیم اخیر جهت جمع‌آوری این فرآورده بر مبنای مشاهده افزایش غیرمعمول موارد فوزاریوم ناشی از مصرف ReNu with MoistureLoc در مقایسه با تعداد موارد گزارش شده ناشی از سایر فرآورده‌های مشابه موجود می‌باشد. بر اساس گزارش مرکز کنترل بیماریها در آمریکا (CDC) میزان بروز این عفونت در افرادی که از سایر محلولها استفاده می‌نمایند، از حد معمول خارج نشده است.

Reference : WWW.fda.gov/MedWatch

از همکاران محترم تقاضا می‌گردد در صورت مشاهده هرگونه عارضه مشکوک به مصرف فرآورده مذکور مراتب را از طریق ارسال فرم‌های زرد و یا با تماس تلفنی (۶۶۴۰۴۲۲۳) به مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها گزارش نمایند.

مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها

معاونت غذا و دارو

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی



تیوریدازین و عوارض شدید قلبی

تیوریدازین دارویی از دسته فتوتیازین‌ها می‌باشد که در درمان اسکیزوفرنی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این فرآورده از حدود ۴۵ سال پیش به بازار دارویی جهان عرضه شده است و به عنوان دارویی مؤثر در کنترل علائم شدید اسکیزوفرنی شناخته شده است. به دلیل افزایش مدارک و شواهد علمی دال بر وقوع عارضه طولانی شدن فاصله QT و به تبع آن آریتمی Torsade de Pointes و مرگ ناگهانی ناشی از مصرف تیوریدازین، در حال حاضر تیوریدازین فقط به عنوان خط دوم درمان اسکیزوفرنی مطرح می‌باشد.

در جولای ۲۰۰۰ میلادی تغییراتی در labeling این فرآورده توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) به منظور هشدار در مورد عوارض قلبی تیوریدازین صورت گرفت. همچنین متعاقب مطالعات صورت گرفته، شرکت داروسازی نوارتیس تصمیم گرفت تا پایان ۳۰ ژوئن ۲۰۰۵ میلادی فرآورده ساخت خود را با نام تجاری Melleril® از بازار دارویی جمع‌آوری نماید.

با توجه به مصرف این دارو در کشور ما و به منظور پیشگیری از بروز قلبی ناشی از تیوریدازین توجه همکاران محترم را به نکات زیر جلب می‌نماید:

۱ - تیوریدازین فقط به عنوان خط دوم در درمان اسکیزوفرنی مطرح می‌باشد، بنابراین مصرف آن فقط در بیمارانی توصیه می‌گردد که به سایر داروهای آنتی سایکوتیک پاسخ درمانی مناسبی نداشته باشند.

۲ - مصرف تیوریدازین در مواردی غیر از خط دوم درمان اسکیزوفرنی به هیچ وجه توصیه نمی‌گردد.

۳ - مصرف همزمان تیوریدازین با کلوزاپین، پروپرانول، داروهای مهارکننده آنزیم CP450 2D6* و داروهایی با عارضه طولانی شدن فاصله QT** ممنوع می‌باشد.

۴ - مصرف تیوریدازین در بیماران مبتلا به کاهش سطح آنزیمی CP450 2D6 و بیماران مبتلا به سندرم مادرزادی Long QT یا سابقه اختلالات قلبی شدید مانند نارسایی قلبی، آنژین، کاردیومیوپاتی، اختلال عملکرد بطن چپ، برادی کاردی و آریتمی‌های قلبی ممنوع می‌باشد.

۵ - توصیه می‌شود پیش از شروع به تجویز تیوریدازین، ECG و سطح سرمی پتاسیم اندازه‌گیری گردد. سطح سرمی پتاسیم پیش از شروع به درمان باید نرمال گردد و بیماران مبتلا به فاصله QTc بیشتر از 450 msec نباید تیوریدازین را مصرف نمایند.

۶ - توصیه می‌شود در طول درمان با تیوریدازین، ارزیابی سطح سرمی پتاسیم و ECG صورت پذیرد، در صورت طولانی شدن فاصله QTc بیش از 500 msec مصرف دارو باید قطع گردد.

* برخی از داروهای طولانی کننده QTc

Disopyramide	Procainamide	Quinidine
Sotalol	Amiodarone	Cisapride
Antiinfective agents: Clarithromycin, Erythromycin		Methadone
Antiemetic agents: Domperidone , Droperidol		
Antipsychotic agents: Chlorpromazine, Haloperidol , Thioridazine , Pimozide		

** برخی از داروهای مهارکننده CP450 2D6

Cimetidine	Propranolol	Pindolol	Haloperidol
Fluphenazine	Risperidone	Thioridazine	Propoxyphene
Desipramine	Nortriptyline	Quinidine	Clomipramine
SSRIs (Fluvoxamine , Paroxetine , Sertraline , Fluoxetine)			

از همکاران محترم تقاضا می‌گردد در صورت مشاهده هرگونه عارضه از داروی مذکور مراتب را از طریق ارسال فرم‌های زرد، نمابر (۶۶۴۱۷۲۵۲) و یا با تماس تلفنی (۶۶۴۰۴۲۲۳) به مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها گزارش نمایند.

مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها

معاونت غذا و دارو - وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی



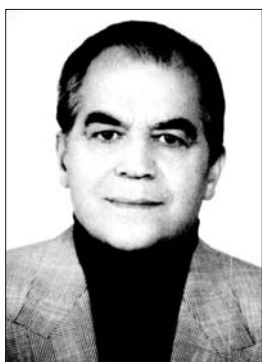
اهداء لوح تقدیر به پزشکان پیشکسوت :

در روز افتتاح هفدهمین کنگره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران که در تاریخ ۸۵/۲/۲۵ لغایت ۸۵/۲/۲۸ در سالن همایش‌های رازی برگزار گردید ۵ نفر از پزشکان فوق تخصص و متخصص داخلی که از نظر علمی و سوابق کاری در بین پزشکان متخصص داخلی پیشکسوت شناخته شده بودند تقدیر بعمل آمد و لوح تقدیر آنها توسط آقای دکتر لنکرانی وزیر محترم بهداشت درمان و آموزش پزشکی به این اساتید محترم اهداء گردید، همکاران انتخاب شده عبارتند از:

۱- دکتر علیرضا یلدا استاد رشته عفونی



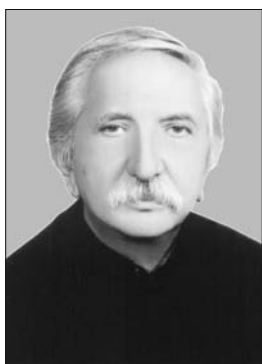
۲- دکتر هوشنگ ساغری استاد رشته عفونی



۳- دکتر محمود نجم‌آبادی استاد رشته ریه



۴- دکتر حسن پورعجم استاد بیماری‌های داخلی



۵- دکتر مصطفی انصاری دانشیار گروه داخلی

