



طب داخلی

فصلنامه جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

سال ششم / شماره اول / بهار ۸۹

ISSN: 1560-8239



هیأت تحریریه:

دکتر ناصر ابراهیمی دریانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر علیرضا استقامتی
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سید محمود اسحق حسینی
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محسن اسفندبد
فوق تخصص خون و انکولوژی

دکتر کیوان الجیان
دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر مصطفی انوری
متخصص داخلی

دکتر انوش برزگر
استاد دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دکتر امیرحسین بقراطیان
استادیار دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر مرضیه پازوکی
فوق تخصص ریه

دکتر رضا تسلیمی
داخلی

دکتر سیروس جعفری
متخصص عفونی

دکتر محمدحسین حریرچیان
متخصص نوروژدی

دکتر ایرج خسرونی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر فرید صفر
متخصص پوست

دکتر محمدتقی طالبیان
طب اورژانس

دکتر محمد رضا عباسی
فوق تخصص کلیه

دکتر سعید فلاح تفتی
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر منوچهر کیهانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر مریم مهرپویا
متخصص قلب

دکتر سیدرضا نجفی زاده
فوق تخصص روماتولوژی

دکتر هوشنگ نوشاد
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

فصلنامه طب داخلی

سال ششم، شماره اول، بهار ۸۹

شاپا: ۸۲۳۹-۱۵۶۰

صاحب امتیاز: جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

مدیر مسؤول: دکتر ایرج خسرونی

سرمدیر علمی: دکتر محسن اسفندبد

ویرایش: دکتر نعمت اله حسنی

طرح روی جلد: علی دژآگاه - اخوت

شمارگان: ۲۰۰۰

مجوز فرهنگ و ارشاد اسلامی: ۱۲۴/۱۲۸۹

۷/۲/۸۳

آدرس دفتر مجله:

تهران، خیابان کارگر شمالی، روبروی پمپ بنزین، بعد از مسجد امیر، کوچه لاله، پلاک ۷

پست الکترونیک: info@dakheli.org

تلفن: ۷-۸۸۰۱۴۰۰۵

فاکس: ۸۸۰۱۴۰۰۸

امور آگهی ها: ۸۸۶۳۳۶۹۱

صفحه آرایی: آتلیه گرافیک ابطحی

لیتوگرافی: پویه گراور

چاپ و صحافی: چاپ اخوت

تهران، خیابان سعدی شمالی، خانقاه، نرسیده به

باغ سپهسالار، پلاک ۱۶۰، تلفن: ۳۳۹۱۷۷۳

Journal of Internal Medicine - فصلنامه طب داخلی

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

... سرمقاله

دکتر ایرج خسرونیا

؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟



CPR) گزارش سالیانه موفقیت احیای قلبی ریوی

مرضیه پازوکی

فوق تخصص داخلی-ریه، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران.

ام البنین پاکنژاد

فوق تخصص داخلی-ریه، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران.

رضا حمیدیان

پزشک عمومی

سهیل پاکدل راد

پزشک عمومی

Email: opaknejad@ut.ac.ir

چکیده

مقدمه: ایست قلبی یکی از مهمترین علل مرگ ناگهانی می باشد که شامل ۵/۶٪ از مرگهای سالیانه جهان می شود. درمان فوری آن تاثیر بسزایی در زنده ماندن بیماران دارد. مطالعات محدود و متعددی تاثیر و نتیجه CPR را در ایران بررسی کرده اند. هدف از این مطالعه تعیین تاثیر و موفقیت یکساله CPR در یک بیمارستان ارجاعی در ایران و ارائه پیشنهاداتی برای اصلاح و بهبود این روند می باشد.

روشها: تمامی بیمارانی (۷۰۰ نفر) که به دلیل ایست قلبی-تنفسی از اول فروردین ۱۳۷۰ تا اول فروردین ۱۳۷۱ تحت CPR قرار گرفته بودند، وارد مطالعه شدند. بیمارانی که اطلاعات مربوط به تشخیص و یا شیوه CPR آن ها ناقص بود از مطالعه حذف شدند. مقایسه اطلاعات دموگرافیک، زمان رسیدن و حضور اعضا (متخصص بیهوشی، رزیدنتهای قلب و داخلی و انترنها)، طول مدت CPR بوسیله آزمون T-test و میزان موفقیت CPR بوسیله آزمون Chi-square انجام شد.

یافته ها: مطالعه شامل ۴۷۵ (۶۷/۸۵٪) بیمار مرد بود. میانگین سنی بیماران ۵۵/۸۹ (۵۶±۲۰) سال بود. میزان موفقیت CPR ۱۷/۵٪ بود. ارتباط معنی داری بین سن ($P=0/۲۹$)، جنسیت ($P=0/۷۸$)، بیماریهای همراه ($P=0/۱۰$) و بخش بیماران ($P=0/۸۲$) و نتیجه CPR وجود نداشت. متخصص بیهوشی و انترنها با کمترین تاخیر در CPR حاضر می شدند ولی فقط نقش متخصص بیهوشی موثر بود. غیبت رزیدنتهای قلب و داخلی قابل ذکر و بی اهمیت بود. ارتباط معنی داری بین طول مدت CPR و نتیجه آن وجود نداشت ($P=0/۱۰$). موفقیت CPR ارتباط مشخصی با انجام آن در طول روز داشت ($P=0/۰۴$).

نتیجه گیری: اگرچه میزان موفقیت CPR در یک بیمارستان خشنود کننده به نظر می رسد، اما افزایش مهارتها و علم رزیدنتها و انترنها، تعدیل زمان رسیدن و حضور آنها، اجباری است، افزایش انگیزه آنها، افزایش اهمیت توجه آنها به متخصص بیهوشی و اصلاح ثبت بیماریهای همراه بیمار اجباری است.

کلیدواژه: ایست قلبی، احیای قلبی-تنفسی، مرگ ناگهانی قلبی.



مقدمه

تهران است، انجام شد. تمامی بیمارانی که به دلیل ایست قلبی-تنفسی از اول فروردین ۱۳۷۰ تا اول فروردین ۱۳۷۱ تحت CPR قرار گرفته بودند، وارد مطالعه شدند. بیمارانی که اطلاعات مربوط به تشخیص و یا شیوه CPR آن ها ناقص بود از مطالعه حذف شدند. پرسشنامه ای برای کلیه افراد واجد شرایط تکمیل شد (تعداد بیماران: ۷۰۰ نفر)، سن، جنسیت و بخش بستری، بیماریهای همراه، زمان رسیدن به بیمارستان و حضور متخصص بیهوشی، رزیدنت قلب، رزیدنت داخلی و انترن ها در وقفه های زمانی با فاصله ۵ دقیقه، طول مدت CPR و میزان موفقیت CPR مورد مقایسه قرار گرفت.

تعریف ها: مرگ قلبی ناگهانی عبارت است از مرگ طبیعی و غیرمنتظره طی یک ساعت از شروع علائم حاد (۸). ایست قلبی اولیه، عدم توانایی ناگهانی قلب برای پمپ کردن خون بدون ایجاد اختلالات همودینامیکی است که احتمالاً در ابتدا قابل برگشت بوده اما به تدریج منجر به مرگ می شود. ایست قلبی ثانویه، عدم توانایی ناگهانی قلب برای پمپ کردن خون با وجود اختلالات همودینامیکی است که احتمالاً در ابتدا قابل برگشت بوده اما به تدریج منجر به مرگ می شود. کلاپس قلبی نیز عبارت است از توقف ناگهانی و اغلب گذرا در جریان خون به دلایل قلبی-عروقی (۹).

نحوه انجام CPR: CPR در بیمارستان اما خمینی تقریباً مطابق «دستورالعمل شورای احیای اروپا برای انجام احیا در سال ۲۰۰۵» انجام می شود (۱۰). برخی مغایرت های موجود (مانند تفاوت های جزئی در ترتیب استفاده از دارو یا استفاده از داروهای جایگزین در صورت عدم دسترسی به اولین گزینه دارویی) نیز صادقانه مشاهده گردید، اما مغایرت های موجود تاثیری بر پروگنوز بیماران نداشت.

تحلیل آماری: میزان فراوانی کلیه متغیرها مورد ارزیابی قرار گرفت. برای مقایسه تفاوت در میانگین متغیرهای دموگرافیکی از، دو آزمون مستقل T-test استفاده شد. همچنین، برای بررسی همبستگی میان میزان موفقیت CPR و دیگر متغیرهای یاد شده، آزمون Chi-square مورد استفاده قرار گرفت. تمامی محاسبات آماری در نرم افزار SPSS Ver. ۱۳ انجام شده و $P\text{value} < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

۷۰۰ بیمار واجد شرایط شامل ۴۷۵ مرد (۶۷.۸۵٪) و ۲۲۵ زن (۳۲.۱۵٪) بین ۱ تا ۱۰۳ سال مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران (55.89 ± 20.56) بود. هیستوگرام توزیع نرمال سن را نشان می دهد. ارتباط میان سن و نتیجه CPR معنی دار نبود ($P=0.29$). همان گونه که مشاهده می کنید، تعداد بیماران مرد دو برابر زنان است؛ جنسیت بیماران ارتباط معنی داری را با نتیجه CPR ($P=0.78$) نشان

ایست قلبی و تنفسی از مهم ترین عوامل مرگ های ناگهانی به ویژه در کشورهای در حال توسعه محسوب می شود؛ این در حالی است که میزان مرگ و میر ناشی از این مسئله طی سال های اخیر در کشورهای توسعه یافته کاهش پیدا کرده است (۱، ۲). به طور هم زمان، آنالیزها بروز بیماری های قلبی با روندی افزایشی را تا سال ۲۰۲۰ پیش بینی می کند (۲). انفارکتوس میو کارد و پیامدهای ناشی از آن مانند مرگ های قلبی ناگهانی هزینه های گزافی را از نظر اقتصادی و اجتماعی به جامعه تحمیل می کند (۲، ۳). برای مثال، تعداد مرگ های قلبی در آمریکا، ۱۸۰،۰۰۰ تا ۲۵۰،۰۰۰ نفر در سال می باشد (۲) که از این تعداد نیمی از مرگ های ناگهانی ناشی از مشکلات قلبی را تشکیل می دهد (۴، ۵). آمار ارائه شده از سوی مرکز کنترل بیماری ها حتی بیش از این میزان تخمین زده شده و به ۴۰۰،۰۰۰-۴۵۰،۰۰۰ نفر در سال می رسد (۶). به طور کلی، میزان بروز سالیانه مرگ های ناگهانی قلبی حدود ۰.۰۵٪ در افراد بزرگسال می باشد که ۵-۶٪ انواع مرگ ها را تشکیل می دهد (۷). به علاوه، فراوانی مرگ های ناگهانی قلبی در سنین مختلف از جمله نوجوانان و جوانان افزایش یافته و در افراد ۷۵-۷۸ ساله به اوج می رسد (۲). اثر تشخیص و درمان اورژانسی ایست قلبی و تنفسی بر میزان مرگ و میر بیماران اهمیت چشمگیری دارد زیرا CPR دیر هنگام حتی در صورت نجات بیمار به آسیب های جدی دائمی در اعصاب وی منجر خواهد شد.

در چند سال اخیر، CPR و نتایج حاصل از آن مورد علاقه بسیاری از پژوهشگران قرار گرفته است، زیرا هرگونه اقدام مثبت می تواند به نتایج ارزشمندی چون نجات جان بیمار، کاهش مرگ و میر و منافع اقتصادی منجر شود. مطالعات محدودی طی دوره های کوتاه روی نتایج و کارایی CPR در بیمارستان های مختلف ایران و به طور عمده در تهران انجام شده است. از آن جا که زمان و محدوده انجام این مطالعات کوتاه بوده است، بر آن شدیم تا پیامدهای حاصله را در مدت زمانی طولانی تر در یک بیمارستان تخصصی دانشگاهی بررسی کنیم.

هدف این مطالعه تعیین میزان کارایی و موفقیت سالیانه CPR در بیمارستانی تخصصی در ایران و ارائه پیشنهاداتی برای اصلاح و بهبود این روند می باشد.

مواد و روش ها

جمعیت مورد مطالعه: این مطالعه در بیمارستان تخصصی امام خمینی (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران) که بیمارستانی دانشگاهی در



نمی‌دهد.

میزان فراوانی میزان موفقیت و عدم موفقیت CPR براساس اطلاعات بخش‌های مختلف در جدول ۱ نشان داده شده است. میزان همبستگی میان نتیجه CPR و بخش مربوط به بیماران معنی دار نیست ($P=0.82$).

میزان فراوانی بیماری‌های همراه یا زمینه‌ای به شرح زیر می‌باشد: مشکلات معده و روده (16.6%)، بیماری‌های عفونی (14.5%)، ایست قلبی تنفسی اولیه (13.7%)، بیماری‌های نورولوژیک (11.4%)، مشکلات ناشی از جراحی (11.1%)، بیماری‌های قلبی-عروقی (8.2%)، بیماری‌های کلیوی (7.1%)، مشکلات نورولوژیک (6.2%)، مشکلات تنفسی (5.4%)، بیماری‌های هماتولوژیک (2.3%)، مشکلات انکولوژیک (2.2%) و بیماری‌های غدد (1.3%). موارد یادشده ارتباط معنی داری با نتیجه CPR نداشتند ($P=0.1$).

جدول ۲، حضور متخصص بیهوشی، رزیدنت‌های قلب و داخلی و اینترن‌ها را در طول انجام فرآیند CPR نشان می‌دهد. زمان رسیدن و تاخیر مربوط به حضور رزیدنت‌ها و اینترن‌ها در جدول ۱ نشان داده شده است.

فراوانی مدت زمان انجام فرآیند CPR در جدول ۳ آمده است. مدت زمان انجام فرآیند CPR وجود رابطه‌ای معنادار را با نتیجه آن نشان نمی‌دهد ($P=0.1$). میزان موفقیت CPR، $17/5\%$ بود. براساس نتایج به دست آمده از تحلیل‌های آماری در این مطالعه، CPR موفق به طرز معنی داری با ساعت diurnal در CPR ارتباط دارد ($P=0.04$). برای انجام CPR دو زمان Peak وجود دارد که یکی از ۱ تا ۸ صبح و دیگری از ۵ تا ۱۱ بعدازظهر است. تحلیل همبستگی میان موفقیت CPR و ماه‌های سال، ارتباط معنی داری را نشان نمی‌دهد ($P=0.67$).

بحث

مرگ ناگهانی در اثر اختلالات قلبی در دو دوره سنی بیشتر اتفاق می‌افتد. یکی از ابتدای تولد تا ۶ ماهگی و دیگری از دوره جوانی شروع میشود و بین ۸۵-۷۵ سالگی به اوج خود میرسد (۲). در این مطالعه سن افراد توزیع نرمال داشته است؛ از این رو سن را نمی‌توان به عنوان عامل مداخله‌گر در نظر گرفت. بنابراین انتظار می‌رود که سن بیماران در نتیجه CPR در این مطالعه تاثیری نداشته باشد.

اگرچه جنسیت در میزان بروز مرگ ناگهانی قلبی موثر است (مردان ۳ برابر زنان)، اما با افزایش سن تاثیر آن کم می‌شود که این به علت تغییر الگوی بیماری‌های قلبی و مرگ ناگهانی قلبی می‌باشد (۱۱). مطالعات

اخیر تغییر این میزان را به سمت جمعیت زنان اعلام کرده‌اند (۲). در این مطالعه جنسیت تاثیری بر نتیجه CPR نداشت.

اگرچه میزان CPR در بخش‌های داخلی و جراحی به علت تنوع بیماری‌ها بیشتر بود ولی موفقیت در CPR ارتباطی با بخش بیمارستان نداشت.

بیماری‌های همراه و یا بیماری‌های زمینه‌ای که منجر به مرگ ناگهانی قلبی و CPR می‌شوند شامل اختلالات گوارشی، بیماری‌های عفونی، بیماری‌های اعصاب و مشکلات جراحی می‌باشند. لازم به ذکر است که نتیجه CPR ارتباطی با این فاکتورها ندارد. این نتیجه با نتیجه حاصل از بخش‌ها مطابقت دارد. همانطور که دیده شد اکثر بیماری‌های همراه و زمینه‌ای مربوط به مسائل داخلی و جراحی هستند.

عفونت‌ها با ایجاد سپسیس باعث کاهش همزمان کسر تخلیه و توزیع مجدد موثر در چرخه خون‌رسانی میشوند. گرفتگی عروق کرونر شایعترین عامل منجر به مرگ ناگهانی قلبی در جهان می‌باشد (۵،۴). اگرچه اکثر (نزدیک ۸۰٪) مرگ‌های ناگهانی قلبی در ایالات متحده آمریکا در اثر گرفتگی عروق کرونر می‌باشند (۱۲،۷)، اما در مطالعه ما بیماری‌های قلبی عروقی بخش کوچکی از بیماری‌های زمینه‌ای موثر را شامل می‌شد. فیبریلاسیون بطنی شایعترین علت الکتریکی ایست قلبی می‌باشد که زمینه‌ساز ۸۰-۶۰٪ موارد ایست قلبی شناخته شده است (۱۳). ما به علت نقص اطلاعات بیماران در این زمینه موفق به بررسی این ریسک فاکتور نشدیم. در ضمن نتیجه CPR در بیمارستان (مخصوصاً در بخش مراقبت‌های ویژه) به سابقه بیماری قلبی افراد بستگی دارد که در مطالعه ما چنین رابطه‌ای یافت نشد.

موفقیت آمیز بودن CPR به زمان شروع آن، موقعیت مکان CPR، مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک ایست قلبی و سوابق بالینی بیمار بستگی دارد (۱۴). هر چه سرعت شروع CPR بیشتر باشد، میزان موفقیت آن بالاتر است. زمانی که CPR و دفیبریلاسیون پس از ۴-۶ و یا ۸ دقیقه بعد از ایست قلبی شروع شود پروگنوز آن بهتر خواهد بود (۱۵). وقتی CPR ۸ دقیقه بعد از ایست قلبی شروع شود بیمار به ندرت زنده می‌ماند؛ بنابراین، ما زمان توجه/تاخیر را به فواصل ۵ دقیقه‌ای تقسیم کرده ایم. نتایج این تحقیق حاکی از آن بود که متخصص بیهوشی و اینترن‌ها هر دو به شروع سریع CPR توجه می‌کنند ولی متخصصین بیهوشی نقش اصلی نجات زندگی بیمار را دارند. غیبت رزیدنت‌های قلب و داخلی نیز قابل توجه هست و همچنین حضورشان اهمیت ندارد. بر اساس این نتایج می‌توان آموزش بهتر CPR به رزیدنت‌های قلب و داخلی و همچنین اینترن‌ها و تقویت انگیزه و توجه آنها به متخصص بیهوشی را پیشنهاد کرد. نتیجه مطالعه اخیر سلطانی و همکاران مشابه مطالعه ما بود؛ اطلاعات کم رزیدنت‌های اطفال در مورد CPR که با



در بیمارستانهای عمومی (۱۷/۵٪) بیشتر از بیمارستانهای خصوصی (۱۳/۶٪) است. میزان موفقیت CPR ۱۷/۵٪ بود که از میزان آن در مطالعه ذکر شده بیشتر بود. زمان CPR در طول روز بر روی نتیجه آن تاثیر قابل ذکری دارد، اما زمان ارجاع CPR بیمار از کنترل طبیعت خارج است و در طول زمان تغییر می کند. مطالعه حاج باقری و همکاران نشان داد که میزان زنده بودن افراد پس از CPR ۱۹/۹٪ بود در حالیکه فقط ۵/۳٪ از بیماران تا زمان ترخیص زنده ماندند (۱۹). این نشان دهنده نیاز به توجه بیشتر به مدیریت CPR در ایران است. مطالعه ای که اخیرا در ایران انجام شده نشان دهنده مهارت پایین پرستاران در انجام CPR است که نیاز به تمرین بیشتری دارند (۲۰).

نتیجه گیری

اگرچه میزان موفقیت CPR در یک بیمارستان خشنود کننده به نظر می رسد، اما افزایش مهارتها و علم رزیدنتها و انترنرها، تعدیل زمان رسیدن و حضور آنها، اجباری است، افزایش انگیزه آنها، افزایش اهمیت توجه آنها به متخصص بیهوشی و اصلاح ثبت بیماریهای همراه بیمار اجباری است.

سپاسگزاری

با تشکر از مرکز توسعه پژوهش بیمارستان سینا.

یک دوره آموزش مراقبت قلبی بالا رفت (۱۶). از سوی دیگر، اگرچه خوشبختانه تاخیر بیشتر از ۵ دقیقه در کمتر ۱۰٪ موارد CPR اتفاق می افتد، اما باز هم باید اصلاح شود. لازم به ذکر است که افزایش پروگنوز با حمایت پایه ای زندگی امکان پذیر است (۱۷). پس توسعه آموزش پایه ای به افراد جامعه نیز لازم است.

اگرچه طول مدت CPR تاثیری در نتیجه آن ندارد، اما کاهش طول مدت آن به علت مسائل قانونی و اخلاقی پیشنهاد نمی شود.

مطالعات نشان داده اند که میزان موفقیت شروع فوری CPR در صورتی که مونیتورینگ مناسب باشد برای اولین ایست قلبی ۱۰۰٪ است، در حالیکه بیش از ۷۰٪ موارد دومین ایست قلبی بلافاصله و یا در طول مدت بستری فوت می کنند. بررسی مرگ ناگهانی قلبی و پیامدهای آن در ۶۳۶ بیمار از سال ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۰ نشان داد که ۶۴/۷٪ از بیماران بدون CPR و ۱۰/۷٪ آنها پس از CPR زنده ماندند. در میان گروه دوم، ۴۲ بیمار (۶/۶٪) پس از ۲۴ ساعت فوت کردند. فقط ۴ بیمار (۰/۶٪) پس از یک سال زنده مانده بودند (۱۷). بنابراین میزان موفقیت کوتاه مدت و بلندمدت به ترتیب ۱۰/۷٪ و ۰/۶٪ بود. یک مطالعه روی ۱۹۹۵۳ بیمار میزان موفقیت CPR را ۱۵٪ اعلام کرد (۱۸). از این مطالعه نتیجه می گیریم که موفقیت CPR در ۳۰ سال گذشته بدون تغییر بوده است (۱۶/۲٪ برای سن زیر ۷ سال و ۱۲/۴٪ برای بالای ۷۰ سال)؛ و به عنوان یک نکته مهم این میزان

جدول ۱: فراوانی CPR های موفق و نا موفق با توجه به بخش بیماران. تمامی مقادیر بر اساس درصد (٪) می باشند.

بخش	CPR(٪) نتیجه		CPR(٪) کل
	موفق	ناموفق	
بخش داخلی اورژانس	۸	۴۷/۵	۵۵/۵
بخش جراحی اورژانس	۴/۵	۱۰	۱۴/۵
گوارش	۱/۵	۴/۵	۶
جراحی اعصاب	-	۲	۲
جراحی	۰/۵	۴	۴/۵
مراقبتهای ویژه	-	۲	۲
بیماریهای عفونی	۲	۰/۵	۲/۵
بیماریهای تنفسی	۰/۵	۲/۵	۳
نفرولوژی	۰/۵	۴/۵	۵
مغز و اعصاب	-	۰/۵	۰/۵



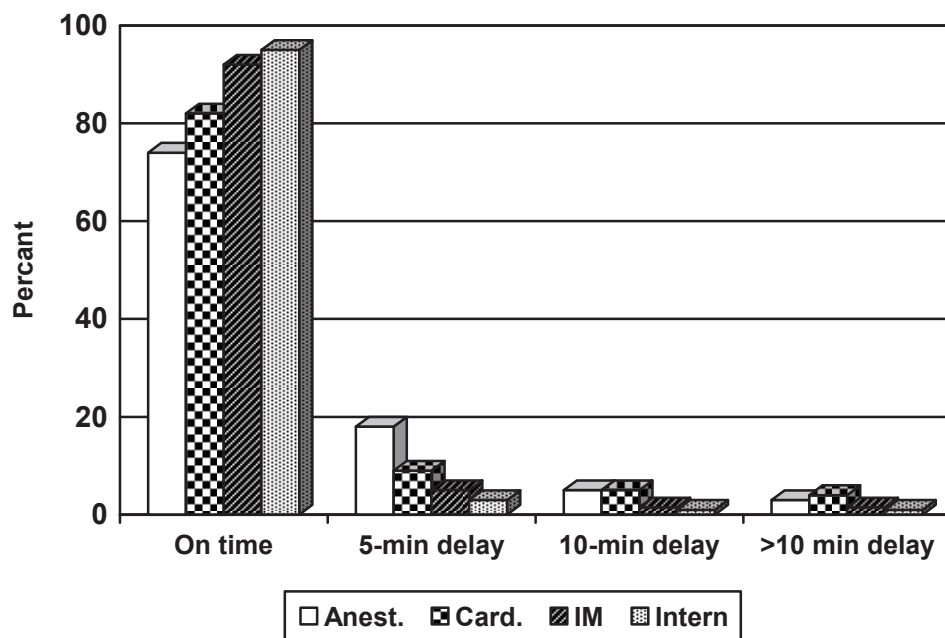
جدول ۲: تخمین حضور اعضا (متخصص بیهوشی، رزیدنت‌های قلب و داخلی و انترن‌ها) در طول CPR (بر اساس درصد) و تاثیر آنها در اداره CPR.

متخصص بیهوشی	رزیدنت قلب	رزیدنت داخلی	انترن	حضور (%)
۶۱/۵ ۰/۰۰۱>	۳۸/۵ ۰/۵۶	۶۰ ۰/۷۰	۷۸ ۰/۳۰	P value

جدول ۳: درصد طول مدت CPR (به دقیقه) و ارتباط آن با نتیجه CPR.

P value	بیشتر از ۵۰ دقیقه	۴۰-۵۰ دقیقه	۳۰-۳۹ دقیقه	کمتر از ۳۰ دقیقه	CPR
۰/۱۰	۸	۲۱	۱۲	۵۹	

شکل ۱: برآورد زمان رسیدن و تاخیر رزیدنت‌ها (بیهوشی، قلب و داخلی) و انترن‌ها به CPR بر اساس فواصل ۵ دقیقه‌ای.



References

1. Ni H, Coady S, Rosamond W, et al. Trends from 1987 to 2004 in sudden death due to coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2009; 157:46-52.
2. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, et al. Epidemiology of sudden cardiac death; clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008; 51:213-28.
3. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, et al. Acute myocardial infarction. *Lancet*. 2003; 361:847-58.
4. Fox CS, Evans JC, Larson MG, et al. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004; 110:522-7.
5. Goraya TY, Jacobsen SJ, Kottke TE, et al. Coronary heart disease death and sudden cardiac death: a 20-year population-based study. *Am J Epidemiol*. 2003; 157:763-70.
6. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, et al. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*. 2001; 104:2158-63.
7. Chugh SS, Jui J, Gunson K, et al. Current burden of sudden cardiac death: Multiple source surveillance versus retrospective death certificates-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44:1268-75.
8. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation*. 1998; 98:2334-51.
9. Schnieder AP 2nd, Nelson DJ, Brown DD. In-hospital cardiopulmonary resuscitation: a 30-years review. *J Am Board Fam Pract*. 1993; 6:91-101.
10. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation. *Resuscitation*. 2005; 67:Suppl 1: S1-189.
11. Greber Y, Jacobsen SJ, Frye RL, et al. Secular trends in deaths from cardiovascular disease: a 25-year community study. *Circulation*. 2006; 113:2285-92.
12. Chugh SS, Kelly KL, Titus JL. Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation*. 2000; 102:649-54.
13. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmia. *N Engl J Med*. 2001; 345:1473-82.
14. Robertson RM. Sudden death from cardiac arrest-improving the odds. *N Engl J Med*. 2000; 343:1259-60.
15. Bachman JW, Gregory S, McDonald GS, et al. A study of out-of-hospital cardiac arrest in Northeastern Minnesota. *JAMA*. 1986; 256: 477-83.
16. Soltani AE, Khan ZH, Arbabi S, Hossini B, Nahvi H, Aghamohammadi A. Evaluation of pediatric CPR course on knowledge of pediatric residents-before and after ACLS course. *Middle East J Anesthesiol*. 2009; 20:89-92.
17. Akhtar M, Jazayeri MR, Sra J, et al. Implantable cardioverter-defibrillatore therapy for prevention of sudden cardiac death. *Cardiol Clin*. 1993; 11:97-108.
18. Wilber DJ, Gararn H, Finkelstein D, et al. Out-of-hospital cardiac arrest. Use of electrophysiology testing in the prediction of long-term outcome. *N Engl J Med*. 1988; 318:19-24.
19. Hajbaghery MA, Mousavi G, Akbari H. Factors influencing survival after in-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2005; 66:317-21.
20. Nikandish R, Jamshidi H, Musavifard R, Zebardast T, Habibi N. Basic cardiopulmonary resuscitation skills of nurses at a teaching hospital in Southeast Iran in 2006. *Resuscitation*. 2007; 73:321-2.



پیشگیری ثانویه از ترومبوآمبولی وریدی: تناقضات و درمان های نوظهور

دکتر مریم مهرپویا

متخصص قلب و عروق

مقدمه

ترومبوآمبولی وریدی (VTE)، دربرگیرنده ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) و آمبولی ریه (PE) می باشد که یک بیماری شایع ولی قابل پیشگیری است. انسیدانس سالانه VTE، ۱-۲ مورد در هر ۱۰۰۰ فرد در سال است.

VTE همراه با موربیدیت و مورتالیت قابل توجهی است: تقریباً ۶ درصد از موارد DVT و ۱۲ درصد از موارد PE در عرض یک ماه از تشخیص منجر به مرگ می شود.

در ایالات متحده PE مسئول ۳۰۰,۰۰۰ مرگ سالانه بوده، در صورتی که با درمان آنتی کواگولان مناسب بیشتر بیماران بطور کامل پس از یک حادثه VTE بهبودی خود را می یابند.

رفع ناکامل ترومبوس، به هر حال می تواند منجر به عوارض طولانی مدت از جمله: هیپرتانسیون ریوی و سندرم به دنبال ترومبوز (PTS) شود که اینها همراه با موربیدیت قابل توجهی می باشند. هیپرتانسیون ریوی که در ۵٪ بیماران پس از یک حادثه PE رخ می دهد، ممکن است منجر به نارسایی بطن راست و مرگ شود.

سندرم به دنبال ترومبوز (PTS) با درد و تورم مزمن و اولسراسیون وریدی در موارد شدید مشخص می شود و در ۵۰٪ بیماران با DVT رخ می دهد.

پروفیلاکسی از ترومبوز با درمان آنتی کواگولان، موربیدیت و مورتالیت بیماران بستری را کاهش می دهد.

VTE راجعه: نیاز به پروفیلاکسی ثانویه

اطلاعات بدست آمده از جمعیت های مورد مطالعه نشان می دهد که بیمارانی که یک حادثه VTE اولیه داشته اند، در خطر افزایش

یافته عود هستند. خطر عود بسته به زمان پس از حادثه آشکار متغیر بوده و بالاترین میزان آن در ۶ تا ۱۲ ماه اول پس از حادثه اولیه است. انسیدانس تجمعی کلی VTE راجعه، ۱۰٪ در ۶ ماه، ۱۲٪ در یک سال، ۲۵٪ در ۵ سال و ۳۰٪ در عرض ۱۰ سال است.

با یک VTE حاد راجعه همراه با موربیدیت و مورتالیت قابل توجهی است. DVT راجعه با یک احتمال بطور قابل توجه بالایی از PTS در مقایسه با DVT حاد همراه است. PTE راجعه در ۹٪ - ۴ موارد کشنده است. VTE راجعه همچنین بیمار را مستعد هیپرتانسیون مزمن ریوی می کند. بعلاوه، VTE راجعه یک بار مزمن اقتصادی اساسی را تحمیل می کند. بستری شدن مجدد بیمارستانی در ۵ تا ۱۴ درصد موارد با VTE رخ می دهد و بیشتر از نیمی از موارد در عرض ۹۰ روز مجدداً بستری می شوند.

نکته مهم مورد بحث این است که بیماران در خطر بالا برای عود را که از پروفیلاکسی ثانویه سود می برند، شناسایی کنیم. به همین منظور تعدادی از فاکتورهای خطر شناسایی شده اند که همراه با خطر بالایی VTE هستند.

عوامل پیشگویی کننده عود VTE

خطر عود VTE در بیمارانی که همچنان روی وارفارین هستند حدود ۱٪ است. پس از قطع درمان آنتی کواگولان، واریاسیون گسترده ای در خطر عود VTE وجود دارد که این براساس ماهیت فاکتورهای خطر محرک، خصوصیات حادثه پایه و ویژگی های دموگرافیک و بالینی بیمار است.

فاکتورهای خطر مرتبط با VTE

تعدادی از فاکتورها می توانند VTE را تحریک کنند. برخی از این



	جراحی	کanser
	تروما	سندروم آنتی فسفولیپید
	بی حرکتی	فلج بودن
	در بستر بودن	
	سفر طولانی	
	درمان با استروژن	
	حاملگی	

حین و چند ماه اول پس از قطع درمان آنتی کوآگولان باشد.

ویژگی های VTE اولیه (Characteristic of Index VTE event)

مکان DVT اولیه می تواند بر خطر DVT راجعه تاثیر بگذارد. در مجموع، هر چقدر مکان DVT پروگزیمال تر باشد، خطر عود بالاتر است. خطر عود در بیماران با DVT پروگزیمال ۲ برابر بیشتر از DVT دیستال است.

در بیماران با DVT ایلئوفمورال خطر عود بطور معنی داری ۲ برابر در مقایسه با بیماران با DVT فمورال یا پوپلیتال بالاتر است.

در ماههای اول پس از قطع درمان آنتی کوآگولان، خطر عود VTE در بیماران با PE بطور قابل توجهی خیلی بالاتر از بیماران با DVT پروگزیمال است. خطر آمبولی ریه کشنده، به هرحال در بیماران با آمبولی ریه اولیه ۴ برابر بالاتر از بیماران با DVT اولیه است.

دموگرافی بیمار و یافته های بالینی

در بین یافته های دموگرافیک بیماران، جنس، نژاد و سن همراه با خطر افزایش یافته عود VTE هستند. (جدول ۲).

یک متا آنالیز از ۱۵ مطالعه که متشکل از ۱۵۰۰ بیمار بود، نشان داد که

فاکتورها گذرا یا برگشت پذیر هستند، مانند جراحی، تروما، بی حرکتی، محدود بودن به بستر، سفر طولانی، حاملگی و درمان با استروژن؛ سایر عوامل مانند کanser، فلج بودن و سندرم آنتی فسفولیپید (APS)، دائمی یا غیر قابل برگشت هستند (جدول ۱).

بسته به ماهیت این فاکتورهای خطر، VTE را ممکن است به سه دسته تقسیم کرد: VTE مرتبط با فاکتورهای خطر موقت (Temporary) VTE همراه با فاکتورهای خطر دائمی (Persistent) یا VTE تحریک نشده (Unprovoked)، یا ایدیوپاتیک یا بدون علت شناخته شده.

یک چهارم تا نیمی از موارد اولین VTE، ایدیوپاتیک هستند.

مطالعات نشان داده اند که وقتی که فاکتورهای خطر ایدیوپاتیک یا دائمی هستند، خطر عود در مقایسه با زمانی که فاکتورهای خطر موقتی هستند، بالاتر است. در مجموع، هر چقدر ماهیت موقتی بودن فاکتورهای خطر بالاتر شد، خطر عود پس از قطع درمان آنتی کوآگولان پایین تر است.

در بیماران با VTE و کanser همزمان، خطر کلی VTE راجعه تقریباً ۲ تا ۴ برابر بالاتر از موارد بدون کanser است که این میزان هم در حین درمان آنتی کوآگولان و هم پس از درمان آنتی کوآگولان صدق می کند. خطر مذکور با شدت بدخیمی و با شیمی درمانی افزایش پیدا می کند.

در بیماران با VTE و APS همزمان، نسبت خطر (HR) برای عود، ۸/۵ - ۲/۳ برابر در مقایسه با افراد بدون این سندرم است. خطر سالیانه عود در بین این بیماران ممکن است تا حد بالای ۶۷٪ - ۵۰ بویژه در



مردان با احتمال ۵۰٪ بیشتر از زنان یک اییزود عود VTE را تجربه می کنند. (بدون توجه به ماهیت VTE اولیه، محل ترومبوس یا تعداد حوادث) مکانیسم زمینه ای برای تفاوت جنسی در میزان عود مشخص نیست ولی مواجهه با استروژن به تنهایی آن را توجیه نمی کند.

افزایش سن یک فاکتور خطر قوی برای VTE اولیه است. به ازای هر ۱۰ سال از حیات خطر PE، ۲۲٪ افزایش می یابد.

نقایص ترومبوفیلیک ارثی که در نتیجه کمبودهایی در عوامل ضد انعقادی ذاتی (کمبود آنتی ترومبین، پروتئین C یا پروتئین S) و پلی مورفیسم های ژنی مانند فاکتور V لیدن (FVL) و جهش A ۲۰۲۱۰a پروترومبین هستند، همراه با خطر بالاتر VTE اولیه هستند، اما اثر آنها بر خطر عود مورد بحث است. ارزیابی میزان عود در کمبودهای عوامل ضد انعقادی مشکل است که این به علت شیوع پایین این اختلالات در جمعیت های عمومی است.

نشان داده شده است که فاکتورهای خطر قلبی عروقی همراه با میزان افزایش یافته ای از VTE هستند. به هر حال شواهد فعلی نشان می دهند که چاقی که به صورت نمایه توده بدنی (BMI) افزایش یافته، اندازه گیری می شود، یک عامل پیشگویی کننده مستقل از VTE راجعه است.

پارامترهای بالینی / آزمایشگاهی پس از قطع آنتی کواگولان

به منظور کمک به هدایت درمان بیمار، پس از قطع آنتی کواگولان، تعدادی از پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی به عنوان عوامل یا مارکرهای بالقوه طبقه بندی خطر برای VTE راجعه، ارزیابی می شوند.

سطوح پلاسمایی D-دایمر که فرآورده اصلی حاصل از شکستن فیبرین Cross-Linked است، در بیشتر بیماران با ترومبوس در حال پیشرفت (On going) افزایش می یابد. ارزیابی D-دایمر، یک ارزش پیش گویی کننده منفی قوی داشته و برای رد کردن تشخیص VTE بکار می رود.

سطوح غیر طبیعی D-دایمر یک پیشگویی کننده قوی VTE راجعه پس از قطع آنتی کواگولان به ویژه در بیماران با VTE ایدیوپاتیک اولیه است. در یک مرور سیستماتیک دیدند که سطوح طبیعی D-دایمر همراه با ۳/۵٪ خطر سالیانه عود بود، در صورتیکه سطوح غیر طبیعی آن همراه با ۸/۵٪ خطر عود بود.

ارزیابی ترومبوز باقیمانده وریدی (RVT) با اولتراسونوگرافی پس از کامل شدن درمان آنتی کواگولان به عنوان یک فاکتور پیش گویی کننده قوی VTE راجعه مورد تحقیق و بررسی قرار گرفته است.

مطالعات اولیه نشان داد که بررسی تولید ترومبین (Measurement of thrombin generation) که گام اصلی در هموستاز و تشکیل ترومبین است، ممکن است ارزش پیشگویی کننده در ارزیابی خطر VTE راجعه داشته باشد.

جدول ۲: پارامترهای بالینی / آزمایشگاهی پس از قطع آنتی کواگولان

عوامل پیشگویی کننده VTE راجعه
پارامترهای بالینی / آزمایشگاهی پس از قطع آنتی کواگولان
D - دایمر
(Residual venous thrombosis) ترومبوز وریدی باقیمانده
(Thrombin generation) تولید ترومبین

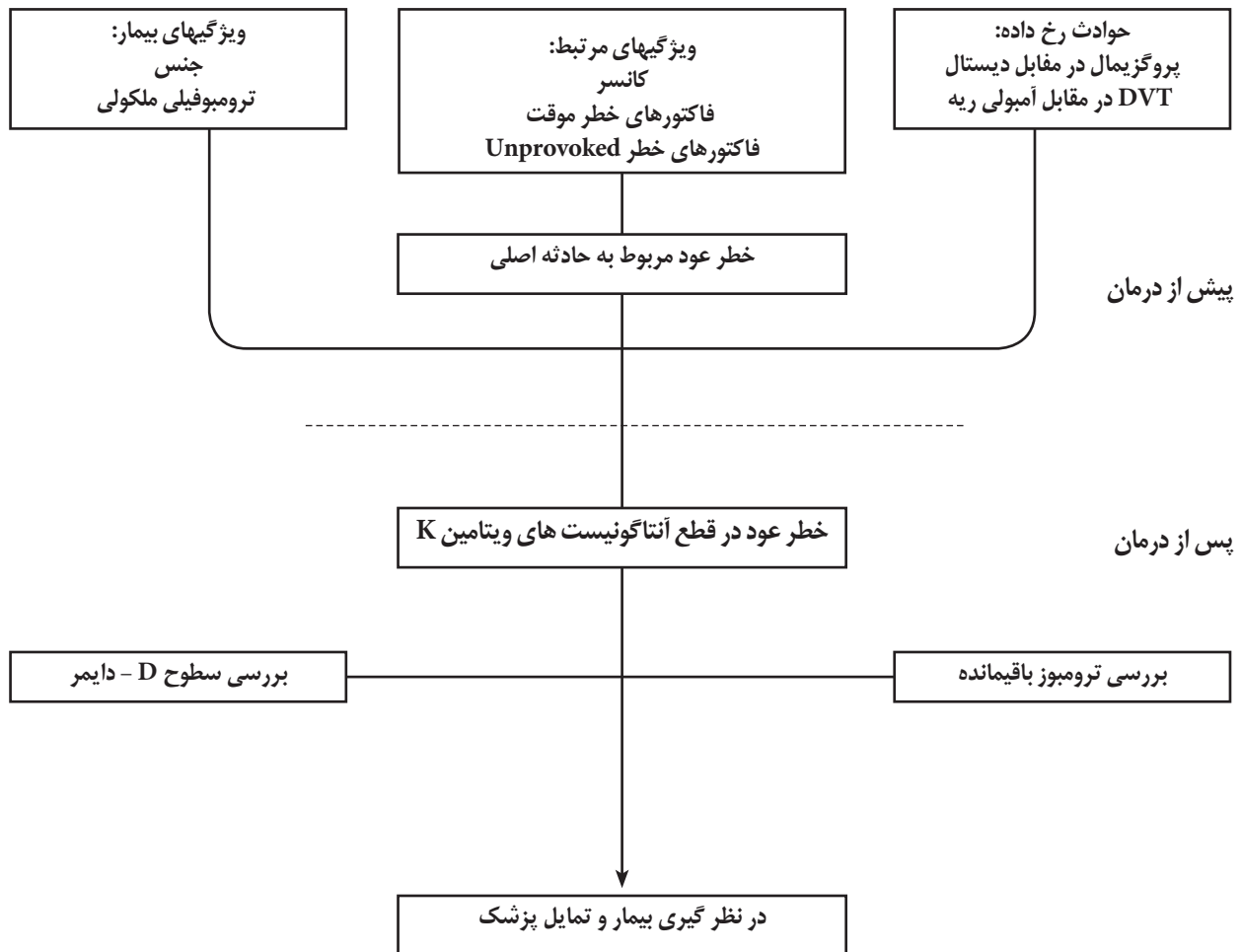
الگوریتمی برای ارزیابی خطر VTE راجعه.

بر اساس عوامل پیشگویی کننده خطر عود، یک الگوریتم تصمیمگیری

۲ مرحله ای برای هدایت نیاز به ترومبوپروفیلاکسی ثانویه برای VTE پیشنهاد شده است. (شکل ۱).



شکل ۱: الگوریتمی برای طبقه بندی خطر در VTE راجعه



مدت پروفیلاکسی ثانویه

مدت درمان آنتی کوآگولان برای پروفیلاکسی ثانویه مورد بحث است. باید تعادل بین دو خطر در نظر گرفته شود. خطر عود VTE با و بدون درمان و خطر خونریزی ناشی از درمان و راحتی بیمار (جدول ۴).

قدم اول که باید در خطر عود در نظر گرفته شود مربوط به حادثه اولیه است (فاکتورهای خطر همراه و تعیین محل حادثه اولیه و خصوصیات بیمار است، قدم دوم در نظرگیری خطر عود در زمان قطع درمان آنتی کوآگولان است (پارامترهای بالینی / آزمایشگاهی). به محض اینکه نیاز برای پروفیلاکسی ثانویه شناخته شد، گام بعدی مستلزم تصمیم گیری برای طول مدت پروفیلاکسی ثانویه است.

جدول ۳: طول دوره ترومبوپروفیلاکسی ثانویه: توصیه هایی از هشتمین راهنماهای

Accp Evidence – based clinical practice guidelines

طول دوره ترومبوپروفیلاکسی ثانویه	
اندیکاسیون	
۳ ماه	• به فاکتورهای خطر گذرا (برگشت پذیر) grade ۱A
اولین DVT	• دیستال ایزوله unprovoked grade ۲B
حداقل ۳ ماه	unprovoked VTE (grade ۱A) – بیشتر از ۳ ماه، خطر – منفعت را باید برای درمان طولانی مدت ارزیابی کرد grade ۱C
طولانی مدت	* unprovoked VTE پروگزیمال، فقدان فاکتورهای خطر خونریزی و امکان پایش در دسترس و مناسب آنتی کوآگولان (grade ۱A) * دومین unprovoked VTE (grade ۱A) * VTE مکانری LMWH برای ۳ – ۶ ماه اول (grade ۱A) درمان بعدی آنتی کوآگولان با آنتاگونیست های ویتامین K یا LMWH به صورت نامحدود یا تا زمان رفع کانسر (grade ۱C)

عنوان مهمترین فاکتورهای خطر برای عود پس از قطع درمان آنتی کوآگولان در نظر می گیرد. در اکثریت بیمارانی که این فاکتورهای خطر را ندارند، مدت درمان بر اساس قضاوت بالینی و تجربه پزشک است.

ارزیابی مجدد دوره ای از نسبت خطر – منفعت درمان آنتی کوآگولان و مرور پذیرش بیمار، ناخوشی های همراه و حوادث خونریزی دهنده و به ویژه در بیمارانی که درمان آنتی کوآگولان به صورت نامحدود در آنها تجویز می شود، باید انجام داد.

خطر خونریزی با درمان آنتی کوآگولان

کل عوامل آنتی کوآگولان همراه با خطر خونریزی هستند تحت تأثیر چندین فاکتور هستند (جدول ۴).

بر اساس بدنه وسیعی از شواهد، (American college of these physicians) ACCP توصیه های زیر را برای طول دوره آنتی کوآگولان تدوین نموده است.

در بیماران با DVT دیستال و فاکتورهای خطر گذرا (به عنوان مثال: ترومبوزهای وریدهای ساق به دنبال جراحی) شواهد نشان می دهند که ۶ هفته درمان با آنتی کوآگولان ممکن است برای ترومبوپروفیلاکسی ثانویه کافی باشد، با در نظرگیری اینکه خطر عود در این بیماران پایین است. در این بیماران خطر عود ۱٪ در سال در عرض ۶ سال است.

ACCp ، وجود یک فاکتور خطر تحریک کننده برگشت پذیر، VTE تحریک نشده (unprovoked) و وجود کانسر فعال را به

جدول ۴. فاکتورهایی که بر خطر خونریزی در حین درمان آنتی کوآگولان اثر می گذارند.

• طول درمان • ناخوشی های همراه • بیماری سر پروواسکولار • نارسایی کلیه • بیماری زخم پتپیک	• سنی • هیپرتانسیون • استروک ایسکمیک • بیماری قلبی • بدخیمی
--	---

برای کمک به تخمین خطر خونریزی در بیماران تحت درمان با آنتی کوآگولان های خوراکی سیستم های نمره بندی بالینی ابداع شده است.

RIETE registry score، یکی از این نمره بندی ها است که در ۲۰/۰۰۰ بیمار داوطلب با VTE حاد برای پیش بینی خطر خونریزی عمده در عرض ۳ ماه از درمان آنتی کوآگولان به کار رفت. (جدول ۵)

خطر خونریزی در حین ماه اول درمان آنتی کوآگولان بالاست. پس از ماه اول درمان، خطر خونریزی با طول دوره درمان کاهش می یابد. کانسر خطر خونریزی را ۴ برابر افزایش می دهد. این تا حدی در نتیجه ضایعات عروقی است که به خودی خود در نتیجه کانسر ایجاد می شود که مستعد خونریزی هستند. به علاوه بیماران با کانسر ممکن است ترومبوسیتوپنی و کوآگولوپاتی مصرفی داشته باشند که خطر خونریزی آنها را افزایش می دهد.

جدول ۵ . The RIETE registry Bleeding score

فاکتورهای خطر	نمره
خونریزی اخیر عمده	۲
$1/2 \text{ mg/dl} > \text{سطح کراتی نین}$	۱.۵
آنمی مردان: $\text{Hb} < 13 \text{ g/dl}$ زنان: $\text{Hb} < 12 \text{ g/dl}$	۱.۵
کانسر	۱
آمبولی ریه آشکار بالینی	۱
سن بالاتر از ۷۵ سال	۱

X توسط کبد را مهار می کند. VKA ها شامل عوامل با عمر کوتاه (acenocoumarol)، عوامل با عمر متوسط (Fluindione) یا عوامل با عمر طولانی (Phenprocoumon) هستند. وارفارین مورد استفاده ترین VKA است و مطلوب ترین خاصیت آن نحوه مصرف خوراکی آن است.

اثرات نامطلوب وارفارین عبارتند از متغیر بودن پاسخ در دزها بین بیماران مختلف

(Intra-patient variability in dose response)، اندکس درمانی باریک، یک پاسخ فارماکودینامیک آهسته و تداخلات بی شمار هم با سایر داروها و هم با رژیم های درمانی.

بنابراین پایش نزدیک و متعدد در حین درمان با وارفارین لازم است تا مطمئن شویم که اثرات آنتی کوآگولان در محدوده درمانی هستند.

درمان با وارفارین بویژه در بیماران با کانسر مورد چالش است. استفاده

Rietescore برابر صفر نشان دهنده خطر پایین (RIETE)، low score برابر ۱-۴ نشان دهنده خطر متوسط (Intermediate) و RIETE Score بالاتر از ۴، خطر بالا (high) را برای خونریزی را در حین ۳ ماه اول درمان نشان می دهد.

عوامل آنتی کوآگولان برای پیشگیری ثانویه

هدف درمان طولانی مدت آنتی کوآگولان برای VTE به کامل کردن درمان اییزود حاد به دنبال درمان اولیه و پیشگیری از عود VTE است. آنتاگونیست های خوراکی ویتامین K (VKAS) و هپارین با وزن ملکولی پایین (LMWH)، انتخاب های در دسترس فعلی برای پیشگیری از عود VTE هستند.

آنتاگونیست های ویتامین K (VKAS)

VKA ها، مرحله آخر در ساخت فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K، پروترومبین یا فاکتور II، فاکتور VII، فاکتور IX و فاکتور



مکرر از عوامل شیمی درمانی و سایر داروها می توانند بطور بالقوه اثرات آنتی کواگولان وارفارین را تغییر داده، بر کنترل INR تأثیر گذاشته و خطر خونریزی را افزایش دهد.

به علاوه مشکلات گوارشی، سوء تغذیه و اختلال عملکرد کبد همراه با کانسر می توانند منجر به پاسخ های غیر قابل پیش بینی آنتی کواگولان با وارفارین شوند. بنابراین قطع درمان به علت ترومبوسیتوپنی ناشی از شیمی درمانی یا اقدامات تهاجمی می توانند منجر به دوره هایی از INR های زیر سطح درمانی مطلوب شوند.

نیمه عمر طولانی وارفارین همچنین مداخلات درمانی سریع در بیماران با کانسر را مخفی می کند. در نهایت، پایش مداوم و تنظیم های متعدد وارفارین بر کیفیت زندگی بیماران اثر گذاشته و این امر در صورت مسیر وریدی نامناسب نیز بدتر می شود.

به همین علت درمان با وارفارین برای پیشگیری طولانی مدت عود VTE در بیماران با کانسر ایده آل نمی باشد.

LMWH

LMWA ها مانند: انوکساپارین، دالتپارین و تینزاپارین به طور غیر مستقیم ترومبین آزاد را از طریق کمپلکس با آنتی ترومبین مهار می کنند. کمپلکس LMWH آنتی ترومبین بطور اولیه غیر فعال شدن فاکتور Xa و با وسعت کمتر فاکتور IIa (ترومبین) را واسطه گری می کند.

در مقایسه با وارفارین، LMWH یک اثر آنتی کواگولان پایدار، یک دز - پاسخ قابل پیش بینی، تداخلات دارویی قابل پیش بینی، شروع و خاتمه اثر سریع داشته و نیاز به پایش معمول آنتی کواگولان ندارد.

با این وجود از آنجائی که توصیه های آشکاری برای دز مناسب در بیماران با نارسایی کلیه یا بیماران چاق وجود ندارد، لذا اندازه گیری سطوح آنتی فاکتور ده فعال (Anti factor xa levels)، ممکن است در این بیماران دریافت کننده LMWH لازم شود. به هر حال تست ها محدود هستند.

چالش های مربوط به درمان با وارفارین در بیماران با کانسر منجر به این شده است که LMWH به عنوان یک جایگزین در این بیماران در نظر گرفته شود. چندین مطالعه نشان داده است که LMWH مؤثرتر از VKA ها در پیشگیری از VTE راجعه در بیماران با بدخیمی است.

بر اساس شواهدی که تا به الان وجود دارد، راهنماهای ACCP، LMWH را برای ۳ تا ۶ ماه اول درمان طولانی مدت آنتی کواگولان در بیماران با DVT و کانسر توصیه می کنند، (۱A grade) که پس از آن با درمان آنتی کواگولان شامل VKA یا LMWH بصورت نامحدود دنبال می شود تا زمانی که کانسر رفع شود (۱C grade). علاوه بر این، در بیماران با کانسر، پروفیلاکسی ثانویه با LMWH ممکن است در برخی شرایط بالینی که VKA ممکن است محدود باشد، در نظر گرفته می شود.

جدول ۶. شرایط بالینی که به نفع پروفیلاکسی ثانویه با LMWH در مقابل VKA است.

شرایط بالینی با VTE	منطق استفاده از LMWH
کانسر لوپوس آنتی کواگولان ها با INR پایه افزایش یافته	بهبود اثر بخشی * INR درمانی کاذب با VTE * LMWH نیاز به پایش ندارد.
حاملگی	* اجتناب از تراژوژنسیته در سه ماه اول * کاهش عوارض خونریزی دهنده در زایمان زودرس
دوره های درمانی که برنامه ریزی شده خیلی کوتاه مدت باشد	* عدم نیاز به فاز اولیه تست های مکرر خونی با VKA
بیماری روده ای با جذب ناکافی	* ممکن است امکان پایدار شدن درمان با VKA وجود نداشته باشد.

Apixaban

Apixaban مهار کننده مستقیم فاکتور Xa است که بطور انتخابی و برگشت پذیر هم فاکتور Xa و فعالیت پروترومبیناز را مهار می کند. این دارو ۳ ساعت پس از تجویز به غلظت پیک پلاسمایی می رسد. Apixaban نیم عمر ۸ تا ۱۵ ساعت داشته و تداخلات دارویی کمی دارد. این دارو به طور غالب از طریق مسیرهای متابولیک و مکانیسم های غیر کلیوی حذف می شود و فقط ۲۵٪ از طریق کلیه ها حذف می شود.

AMPLIFY – EXT یک تریال بزرگ فاز ۳ است که در حال حاضر در حال ارزیابی اثربخشی و بی خطر بودن Apixaban در مقابل دارونما برای پیشگیری ثانویه از VTE در بیمارانی است که درمان در نظر گرفته شده برای DVT یا آمبولی ریه علامتدار را کامل کرده اند.

Rivaroxaban

Rivaroxaban مهار کننده مستقیم فاکتور Xa است که بطور انتخابی و برگشت پذیر هم فعالیت فاکتور Xa آزاد، هم فاکتور Xa همراه با لخته را و هم فعالیت پروترومبیناز را مهار می کند. این دارو فراهم زیستی خوراکی بالا و شروع اثر سریع داشته و دز عرض ۲ تا ۴ ساعت پس از تجویز به حداکثر غلظت پلاسمایی می رسد. نیم عمر آن تا ۹ ساعت در بالغین جوان سالم و ۱۲ تا ۱۳ ساعت در افراد مسن سالم است. این دارو ۶۶٪ بدون تغییر در ادرار و ۲۸٪ در مدفوع ترشح می شود.

براساس نتایج Rivaroxaban, program RECORD برای پیشگیری از VTE پس از THR و TKR در کانادا و اتحادیه اروپا همچنین بسیاری از کشورهای دنیا تأیید شده است.

فواید و مضرات بالقوه عوامل آنتی کواگولان خوراکی جدید

فایده بالقوه عوامل آنتی کواگولان خوراکی جدید بر وارفارین به علت پاسخ های دز قابل پیش بینی و تداخلات دارویی و غذایی کم آنها است و همچنین اینکه آنها را می توان به صورت رژیم های با دز ثابت (یک یا دوبار در روز) تجویز کرد، بدون اینکه نیاز به مانیتورینگ وجود داشته باشد.

از آنجایی که زمان تجویز خوراکی تا حداکثر جذب نسبتاً کوتاه است، این عوامل را ممکن است بتوان بدون همپوشانی با آنتی کواگولان تزریقی تجویز کرد.

محدودیت اصلی درمان طولانی مدت با LMWH، نحوه استفاده تزریقی آن است. به علاوه LMWH ها با خطر ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین البته با وسعت کمتر از هپارین (unfractionated UFH) هستند.

محدودیت های مربوط به وارفارین و LMWH باعث ایجاد عوامل آنتی کواگولان خوراکی جدیدی شده است که اینها بطور مستقیم یک فاکتور انعقادی فعال شده منفرد به عنوان مثال ترومبین یا فاکتور Xa را هدف می گیرند.

با وجود اینکه چندین عامل در هر کدام از این کلاس های درحال ابداع و پیشرفت هستند ولی تنها سه مورد از اینها عوامل پیشرو در فاز ۳ بالینی هستند. Dabigatran etexilate – Apixaban و Rivaroxaban.

Dabigatran Etxilate

Dabigatran Etxilate یک پیش داروی Dabigatran است. آن مهار کننده مستقیم، اختصاصی و برگشت پذیر ترومبین است. به دنبال تجویز خوراکی، به سرعت و کامل تبدیل به فرم فعال خود می شود. در عرض ۳ ساعت از تجویز به حداکثر غلظت پلاسمایی رسیده و نیمه عمر ۱۲ تا ۲۴ ساعت دارد.

این دارو یک پاسخ آنتی کواگولان ثابت با تداخلات دارویی کم و بدون تداخلات غذایی شناخته شده داشته، نیازی به پایش آنتی کواگولان نداشته و شروع و خاتمه عمل سریع دارد.

در RE- COVER trial نشان داد که این دارو در مقایسه با وارفارین بخوبی کنترل شده در پیشگیری از VTE راجعه یا کشنده ارجح نبوده ولی خونریزی مشابه یا کمتر از وارفارین بود و خونریزی عمده بطور قابل توجهی کاهش یافت.

Dabigatran etexilate در کانادا، اتحادیه اروپا و چندین کشور آسیایی و امریکای لاتین برای پیشگیری از VTE در بیمارانی که تحت تعویض کامل مفصل هیپ (THR) و تعویض کامل زانو (TKR) قرار می گیرند، تصویب شده است.

RE-MEDY در حال ارزیابی بی خطر بودن و اثر بخشی Dabigatran Etxilate خوراکی و وارفارین (INR ۲,۰ – ۳,۰) برای درمان طولانی مدت و پیشگیری ثانویه از VTE علامتدار در بیمارانی است که به طور موفقیت آمیز با دزهای استاندارد آنتی کواگولان ها برای ۳ تا ۶ ماه به دنبال VTE حاد علامتدار اثبات شده درمان شده اند.



اگر این داروها به صورت درمان طولانی مدت به کار روند. امکان قطع آنها و شروع این عوامل بدون UFH/ LMWH در بیمارانی که نیاز به اقدامات تهاجمی دارند، وجود دارد. این عوامل، بنابراین بار اداره آنتی کواگولان را کاهش داده و برای بیماران و مراقبت کنندگان راحت تر هستند.

از آنجایی که این عوامل تا حدی توسط کلیه ها حذف می شوند، استفاده آنها در بیماران با نارسایی متوسط تا شدید کلیه ممکن است محدود باشند. از آنجایی که این داروها پتانسیل کمی برای تداخلات دارویی دارند، استفاده هم زمان از این عوامل و سایر عوامل آنتی ترومبوتیک و آنتی پلاکتی خطر خونریزی را افزایش داده و استفاده آنها در این شرایط منع مصرف ممکن است، داشته باشد.

نتیجه

VTE راجعه همراه با موربیدیت و مورتالیت قابل توجهی است. درمان های آنتی کواگولان در دسترس فعلی (وارفارین و LMWH) در کاهش حوادث راجعه مؤثر هستند. به هر حال، کل بیماران با یک حادثه VTE اولیه در خطر افزایش یافته عود هستند. از طرفی درمان های آنتی کواگولان هم همراه با خطرات خونریزی دهنده هستند. پیشگیری ثانویه را لازم است در هر بیمار با در نظرگیری خطر فردی برای عود و خطر خونریزی همراه با درمان هدایت کرد.

بی خطر بودن و اثر بخشی بالینی عوامل آنتی کواگولان خوراکی از استفاده آنها در پیشگیری از VTE در بیمارانی که تحت جراحی ارتوپدی قرار می گیرند، حمایت کرده و ۲ دارو از این دسته برای این منظور در اتحادیه اروپا تأیید شده است.



References

1. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158:585-593.
2. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*. 2000;83:657-660.
3. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet*. 2005;365:1163-1174.
4. Lilienfeld DE. Decreasing mortality from pulmonary embolism in the United States, 1979 1996. *Int J Epidemiol*. 2000;29:465-469.
5. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 suppl 1):I4-I8.
6. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;358:1037-1052.
7. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation*. 1999;99:1325-1330.
8. Kahn SR, Ginsberg JS. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch Intern Med*. 2004;164:17-26.
9. Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost*. 2006;4:734-742.
10. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
11. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125:1-7.
12. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2000;160:761-768.
13. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica*. 1997;82:423-428.
14. Bernardi E, Bagatella P, Frulla M, Simioni P, Prandoni P. Postthrombotic syndrome: incidence, prevention, and management. *Semin Vasc Med*. 2001;1:71-80.
15. Pesavento R, Bernardi E, Concolato A, Dalla Valle F, Pagnan A, Prandoni P. Postthrombotic syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:744-751.
16. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA*. 1998;279:458-462.
17. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2007;147:766-774.
18. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257-2264.
19. McKean SC, Deitelzweig SB, Sasahara A, Michota F, Jacobson A. Assessing the risk of venous thromboembolism and identifying barriers to thromboprophylaxis in the hospitalized patient. *J Hosp Med*. 2009;4(8 Suppl):S1-S7.



20. Agnelli G, Becattini C. Treatment of DVT: How long is enough and how do you predict recurrence. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;25:37-44.
21. Schulman S. Extension of anticoagulation after venous thromboembolism. Risk factors influencing the decision. *Hamostaseologie*. 2008;28:110-119.
22. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:298-310.
23. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003;362:523-526.
24. Cushman M, Tsai A, White R, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Am J Med*. 2004;117:19-25.
25. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1995;332:1661-1665.
26. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation*. 2001;103:2453-60.
27. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2003;139:19-25.
28. Palareti G, Legnani C, Lee A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost*. 2000;84:805-810.
29. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Büller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2000; 18:3078-3083.
30. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100: 3484-3488.
31. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med*. 1998;104:332-338.
32. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1999;340:901-907.
33. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med*. 2000;160:769-774.
34. Douketis JD, Crowther MA, Foster GA, Ginsberg JS. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? *Am J Med*. 2001;110:515-519.
35. Boutilie F, Schulman S, Kearon C et al. Factors at baseline influencing the risk of recurrence in venous thromboembolism: results of a meta-analysis on individual patient data. *Blood*. 2003; 102: Abstract 730.
36. McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;368:371-378.
37. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med*. 2004;350:2558-2563.
38. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. High risk of recurrent venous thromboembolism in men. *J Thromb Haemost*. 2004;2:2152-2155.



39. White RH, Dager WE, Zhou H, Murin S. Racial and gender differences in the incidence of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2006;96:267-273.
40. Ögren M, Eriksson H, Bergqvist D, Sternby NH. Subcutaneous fat accumulation and BMI associated with risk for pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: a population study based on 23 796 consecutive autopsies. *J Intern Med.* 2005; 258:166-171.
41. Schulman S, Wåhlander K, Lundström T, Eriksson H, THRIVE III Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med.* 2003;349:1713-1721.
42. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;348:1425-1434.
43. van den Belt AG, Sanson BJ, Simioni P, et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch Intern Med.* 1997;157:2227-2232.
44. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA.* 2005;293:2352-2361.
45. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006;166:729-736.
46. Marchiori A, Mosen L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica.* 2007;92:1107-1114.
47. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2008;117:93-102.
48. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost.* 2001;86:452-463.
49. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2008;168:1678-1683.
50. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140:589-602.
51. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2008;149:481-490.
52. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2002;137:955-960.
53. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. D-dimer levels in combination with residual venous obstruction and the risk of recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2005;94:969-974.
54. Hron G, Kollars M, Binder BR, Eichinger S, Kyrle PA. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA.* 2006;296:397-402.
55. Besser M, Baglin C, Luddington R, van Hylekama Vlieg A, Baglin T. High rate of unprovoked recurrent venous thrombosis is associated with high thrombin-generating potential in a prospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1720-1725.
56. Tripodi A, Legnani C, Chantarangkul V, Cosmi B, Palareti G, Mannucci PM. High thrombin generation measured in the presence of thrombomodulin is associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1327-1333.
57. Schulman S. Current strategies in prophylaxis and treatment of venous thromboembolism. *Ann Med.*



2008;40:352-359.

58. Bounameaux H, Perrier A. Duration of anticoagulation therapy for venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;252-258.
59. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
60. Schulman S. The effect of the duration of anticoagulation and other risk factors on the recurrence of venous thromboembolisms. Duration of Anticoagulation Study Group. *Wien Med Wochenschr*. 1999;149:66-69.
61. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:287S-310S.
62. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139:893-900.
63. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008;100:26-31.
64. Garcia D. Novel anticoagulants and the future of anticoagulation. *Thromb Res*. 2009;123 Suppl 4:S50-S55.
65. Nishioka J, Goodin S. Low-molecular-weight heparin in cancer-associated thrombosis: treatment, secondary prevention, and survival. *J Oncol Pharm Pract*. 2007;13:85-97.
66. Laux V, Perzborn E, Heitmeier S, et al. Direct inhibitors of coagulation proteins - the end of the heparin and low-molecular-weight heparin era for anticoagulant therapy? *Thromb Haemost*. 2009;102:892-899.
67. Spinler SA, Wittkowsky AK, Nutescu EA, Smythe MA. Anticoagulation monitoring part 2: unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin. *Ann Pharmacother*. 2005;39:1275-1285.
68. Lee AY. The effects of low molecular weight heparins on venous thromboembolism and survival in patients with cancer. *Thromb Res*. 2007;120 Suppl 2:S121-S127.
69. Louzada ML, Majeed H, Wells PS. Efficacy of low- molecular- weight- heparin versus vitamin K antagonists for long term treatment of cancer-associated venous thromboembolism in adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Thromb Res*. 2009;123:837-844.
70. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:292-303.
71. Nishio H, Ieko M, Nakabayashi T. New therapeutic option for thromboembolism—dabigatran etexilate. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9:2509-2517.
72. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;370:949-956.
73. RE-MOBILIZE Writing Committee. The oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs the North American enoxaparin regimen for the prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2009;24:1-9.
74. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: The Re-model randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2178-2185.
75. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous throm-



- boembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-2352.
76. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151.
 77. RE-MEDY. A randomised, multicenter, double-blind, active controlled study to investigate the efficacy and safety of dabigatran etexilate, 150 mg b.i.d administered orally (capsules) for 18 months, compared to warfarin tablets p.r.n. (target INR) for the secondary prevention of venous thromboembolism. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00329238> Accessed February 1, 2010.
 78. RE-SONATE. Twice-daily oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in the long-term prevention of recurrent symptomatic proximal venous thromboembolism in patients with symptomatic deep-vein thrombosis or pulmonary embolism. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00558259> Accessed February 1, 2010.
 79. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* 2009;37:74-81.
 80. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med.* 2009;361:594-604.
 81. Lassen MR, Gallus AS, Pineo GF, Raskob GE. Late Breaking Clinical Trial: The ADVANCE-2 Study: A randomized double-blind trial comparing apixaban with enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee replacement. *J Thromb Haemost.* 2009;7(Suppl 2): Abstract LB-MO-005.
 82. AMPLIFY-EXT. A safety and efficacy trial evaluating the use of apixaban for the extended treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00633893>. Accessed February 1, 2010
 83. Kubitz D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61:873-880.
 84. Weinz C, Schwarz T, Kubitz D, Mueck W, Lang D. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos.* 2009;37:1056-1064.
 85. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2765-2775.
 86. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2008;372:31-39.
 87. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2776-2786.
 88. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009;373:1673-1680.
 89. Buller HR. Once-Daily Oral Rivaroxaban Versus Placebo in the Long-Term Prevention of Recurrent Symptomatic Venous Thromboembolism. The Einstein-Extension Study. The American Society of Hematology meeting 2009 Abstract. Available at: <http://ash.confex.com/ash/2009/webprogram/Paper25669.html> Accessed February 1, 2010.
 90. Weitz JI. Unanswered questions in venous thromboembolism. *Thrombosis Res.* 2009;123 Suppl 4:S2-S10.
 91. Wittkowsky AK. New oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Thrombolysis.* 2010;29:182-191.
 92. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood.* 2010;115:15-20.



تشخیص و اداره خونریزی های گوارشی تحتانی

دکتر ناصر ابراهیمی دریانی

استاد، بخش گوارش، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر مهر دخت نجفی راغب

پژوهشگر، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

خونریزی گوارشی تحتانی می تواند به صورت یک رویداد حاد و تهدید کننده حیات یا یک خونریزی مزمن که ممکن است خود را به صورت انمی فقر آهن، وجود خون مخفی در مدفوع یا همتوشزی متناوب بروز دهد، تظاهر یابد. مشخص شده است که خونریزی از روده باریک ماهیتی کاملاً مجزا دارد و خونریزی گوارشی تحتانی به عنوان خونریزی با منشاء روده بزرگ تعریف می شود. خونریزی حاد روده بزرگ معمولاً کم سرو صداتر از خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی است و در اغلب موارد خود محدود می شود. عوامل متعددی با افزایش خطر مرگ، خونریزی شدید و مکرر همراهند که عبارتند از سن بالا، بیماری همزمان، ایسکمی، خونریزی ناشی از یک فرآیند جداگانه دیگر، و ناپایداری همودینامیک. شایع ترین علل خونریزی گوارشی تحتانی شامل دیورتیکولها، آنژیودیس پلازی، تئوپلاسما، کولیت ها، ایسکمی، اختلالات آنورکتال و خونریزی به دنبال برداشت پولیپ است. همزمان با ارزیابی اولیه بیمار، جایگزینی حجم و مایع درمانی باید صورت گیرد. در مورد خونریزیهای حاد و مزمن، کولونوسکوپی روش انتخابی تشخیصی و درمانی است. در مواردی که کولونوسکوپی با شکست روبرو شود یا قابل انجام نباشد، آنژیوگرافی ضرورت می یابد. به کارگیری اسکن رادیوایزوتوپ باید منحصر به بیمارانی گردد که خونریزی متناوب با منشاء نامعلوم دارند و سایر روش های تشخیصی نتوانسته اند منشأ خونریزی را تشخیص دهند. آمبولیزاسیون یا تکنیک های جدید اندوسکوپی مثل تزریق دارو، انعقاد حرارتی و وسایل مکانیکی به طور مؤثری هموستاز را بهبود می بخشد. آخرین رویکرد به خونریزی شدید، جراحی خواهد بود.

کلید واژه ها: خونریزی گوارشی تحتانی، خونریزی مخفی دستگاه گوارش، کولونوسکوپی

مقدمه:

باریک ماهیتی کاملاً مجزا دارد. (۲) بنابراین تقسیم بندی خونریزی های گوارشی به ۳ گروه، فوقانی، میانی و تحتانی، منطقی به نظر می رسد. در این مقاله، نگارنده، خونریزی گوارشی تحتانی را به معنای از دست دادن حاد یا مزمن خون با منشاء روده بزرگ یا آنورکتوم در نظر گرفته است. خونریزی گوارشی تحتانی حاد به خونریزی ای اطلاق می شود که اخیراً شروع شده است (کمتر از ۳ روز) و می تواند منجر به ناپایداری علائم حیاتی، انمی و یا نیاز به تزریق خون گردد. خونریزی

خونریزی از مجرای گوارشی تحتانی عامل ۲۰٪ کل موارد خونریزی های حاد گوارشی است. (۱) در حال حاضر خونریزی گوارشی تحتانی به صورت از دست دادن غیرطبیعی خون از بعد لیگامان تریتر تعریف می شود. با این حال نتایج حاصل از اندوسکوپی با کپسول و بالون دوتایی، الگوریتم اداره خونریزی های روده باریک را دستخوش تغییر کرده است. امروزه، مشخص شده است که خونریزی از روده

مزمّن گوارشی تحتانی به عبور خون از رکتوم طی چند روز یا بیشتر اطلاق می‌شود که معمولاً نشان‌دهنده متناوب و آهسته بودن روند خونریزی است. خونریزی مزمّن می‌تواند خود را به صورت وجود خون مخفی در مدفوع، آنمی فقر آهن، اپی زودهای گاهگاهی ملنا، همتوشزی یا مدفوع بلوطی رنگ، و یا مقادیر اندک خون قابل مشاهده در رکتوم نشان دهد. (۳) با استفاده از یک روش طبقه بندی دیگر، می‌توان خونریزی‌های گوارشی تحتانی را به ۲ گروه تقسیم کرد: خونریزی گوارشی آشکار بالینی (ملنا، همتوشزی) و خونریزی مخفی که با آنمی فقر آهن توجیه نشده و یا تست مثبت وجود خون در مدفوع مشخص می‌شود.

میزان بروز خونریزی گوارشی تحتانی در امریکا از ۲۰ تا ۲۷ مورد در هر صد هزار فرد بالغ متغیر است. (۴) در هلند میزان بروز کلی ۸٫۹ در هر صد هزار نفر در سال گزارش شده است. (۵) این تفاوت در میزان بروز را می‌توان با وجود تفاوت در جمعیت‌ها، استفاده از داروها، مراقبت‌های اندوسکوپی و دارویی و نیز معیارهای انتخاب متفاوت، توجیه کرد. طیف سنی مبتلایان به خونریزی گوارشی تحتانی ۷۷-۶۳ سال است و میزان بروز آن با افزایش سن به بیش از ۲۰۰ برابر، از ۲۰ سالگی تا ۸۰ سالگی افزایش می‌یابد. خونریزی گوارشی تحتانی در مردان بیشتر از زنان روی می‌دهد. (۶)

در مقایسه با خونریزی گوارشی فوقانی، بیماران مبتلا به خونریزی حاد گوارشی تحتانی با احتمال بسیار کمتری دچار شوک خواهند شد (به ترتیب ۱۹٪ در برابر ۳۵٪) و نیاز کمتری به تزریق خون (۳۶٪ در برابر ۶۴٪) پیدا می‌کنند. همچنین سطح هموگلوبین این بیماران بالاتر است (٪ ۸۴ در برابر ۶۱٪) (۷ و ۸). خونریزی حاد از دستگاه گوارشی تحتانی در اغلب بیماران (۸۵٪-۸۰) خودبه خود متوقف می‌شود. میزان کلی مرگ ناشی از آن بین ۲ تا ۴٪ متغیر می‌باشد. (۴)

در این مقاله سعی کرده ایم مروری جامع بر مقالات منتشر شده موجود درباره ارزیابی و اداره خونریزی‌های گوارشی تحتانی ارائه دهیم.

ارزیابی اولیه و احیاء

در برخورد با بیمار دچار خونریزی گوارشی تحتانی، چند نکته در رابطه با تاریخچه بیمار را باید در نظر داشت: مصرف آسپرین یا وجود بیماری عروقی، سابقه خونریزی قبلی، رادیوتراپی برای درمان سرطان‌های لگن یا پروستات، انجام کولونوسکوپی یا برداشت پولیپ ظرف ۲ هفته گذشته، ابتلا به عفونت HIV، سیروز کبدی، اختلال انعقادی (مشمتمل بر درمان ضد انعقادی) و یا وجود نشانه‌هایی دال بر ابتلا به سرطان کولورکتال مثل سابقه فامیلی، کاهش وزن یا تغییر در شکل

اجابت مزاج. از نکات مهم دیگر می‌توان به مدت خونریزی، تناوب اپی زودهای خونریزی و رنگ مدفوع اشاره کرد. افتراق همتوشزی از ملنا بسیار حایز اهمیت است. همتوشزی عبارتست از دفع خون روشن از رکتوم، در حالیکه ملنا به معنای دفع مدفوع قیری رنگ می‌باشد و معمولاً نشان‌دهنده خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی است. حدود ۱۱٪ بیماران که همتوشزی دارند، دچار خونریزی شدید از دستگاه گوارش فوقانی هستند (۹) که اغلب با ناپایداری همودینامیک، یعنی شوک یا افت فشار وضعیتی، تظاهر می‌یابد. وجود خون در لوله نازوگاستریک نشان‌دهنده خونریزی از محلی بالا تر از لیگامان تریتیز است، اما عدم وجود خون در لوله نازوگاستریک، این مسأله را رد نمی‌کند.

برای رد پاتولوژی‌های آنورکتال و نیز جهت اطمینان از صحت رنگ مدفوع بیمار که توسط خود وی توصیف شده است، باید معاینه رکتوم با انگشت صورت گیرد. با انجام این معاینه می‌توانیم شدت خونریزی بیمار را ارزیابی کرده و براساس الگوریتم‌های درمانی موجود، رویکرد مربوط به بیمار را در پیش گیریم. خونریزی کمتر از ۲۰۰ میلی لیتر هیچ اثری بر روی ضربان قلب یا فشار خون بیمار ندارد؛ اما از دست دادن بیش از ۸۰۰ میلی لیتر خون باعث افت فشار خون به میزان ۱۰ میلی مترجیوه و افزایش ضربان قلب به تعداد ۱۰ ضربه در دقیقه خواهد شد. از دست دادن وسیع خون به مقدار بیش از ۱۵۰۰ میلی لیتر منجر به شوک می‌شود. خستگی، رنگ پریدگی، احساس تپش قلب، درد قفسه سینه، تنگی نفس و افزایش تعداد تنفس از دیگر علائم ناپایداری همودینامیک هستند. آزمایشات اولیه مورد نیاز باید شامل تست‌های انعقادی، بیوشیمی خون و تعیین گروه خونی و crossmatch باشند.

۱- اندیکاسیون‌های بستری در بخش مراقبت‌های ویژه عبارتند از: ۱- بیمارانی که دارای علائم بالینی خونریزی شدید یا ادامه یابنده هستند. ۲- بیمارانی که نیاز به دریافت بیش از ۲ واحد گلوبول قرمز فشرده دارند. ۳- بیمارانی که بیماری زمینه‌ای عمده‌ای دارند.

از سوی دیگر بیمار جوانی که آنمیک نیست و خونریزی خفیف دارد و به بیماری زمینه‌ای مبتلا نیست را می‌توان به صورت سرپایی در مان کرد.

اختلال انعقادی یا ترومبوسیتوپنی باید به ترتیب با پلاسمای تازه منجمد شده (FFP) یا پلاکت درمان شود. اختلال انعقادی عبارتست از $INR < 1.5$ ؛ ترومبوسیتوپنی نیز به معنای پلاکت کمتر از $50,000 / mL$ می‌باشد. در بیمارانی که وارفارین مصرف می‌کنند باید ویتامین K تزریق شود، هر چند که شروع اثر آن در مقایسه با FFP یا ترکیبات پروترومبین با تأخیر بیشتری صورت می‌گیرد.



هنوز مشخص نیست که مناسب ترین مایع برای جایگزینی حجم پلاسما چیست. به طور کلی، در امریکا از کریستالوئید ها مثل رینگر لکتات استفاده می شود (۱۰) در حالیکه در اروپا کولوئید ها مثل ترکیبات هیدروکسی اتیل استارچ با وزن مولکولی پائین و متوسط به کار می روند. (۱۱) در صورت ادامه روند خونریزی یا وجود آئمی شدید، باید تزریق گلبول های قرمز انجام شود تا هموگلوبین بیمار در سطح ایده آل حفظ گردد. سطح ایده آل هموگلوبین و هماتوکریت به عوامل متعددی مثل سن، سرعت از دست دادن خون و بیماری های همراه بستگی دارد. به عنوان مثال یک فرد جوان بدون بیماری زمینه ای، هموگلوبین $7-8 \text{ gr/dL}$ را نیز می تواند تحمل کند؛ اما یک فرد پیر با همین میزان هموگلوبین، دچار علائم بالینی از دست دادن حجم خواهد شد. به همین دلیل حفظ هموگلوبین در حد 10 gr/dL در بیماران با خطر بالا، توصیه می شود.

اتیولوژی

جدول شماره یک، علل و شیوع خونریزی های حاد از دستگاه گوارش تحتانی را که در مقالات منتشر شده موجود می باشند، نشان می دهد. همان طور که می بینیم دیورتیکول های کولون شایع ترین منبع هماتوژنزی هستند و خونریزی به دنبال برداشت پولیپ، پس از آن قرار دارد. تشخیص علت خونریزی مزمن از دستگاه گوارشی تحتانی مشکل است. این خونریزی ها عامل $18-30\%$ آئمی های فقر آهن هستند، که شایع ترین تظاهر بالینی آنها نیز می باشد (جدول شماره ۲). خونریزی های اندک اما متناوب از رکتوم که به صورت خون روشن قابل مشاهده تظاهر می یابد، اغلب ناشی از ضایعات مقعدی مثل هموروئید یا فیشر هستند. به غیر از این حالت، در باقی موارد منشاء خونریزی در رکتوم یا دیستال کولون واقع شده است. اما به خاطر داشته باشیم که در افراد میان سال یا پیر تر، حتی اگر مبتلا به هموروئید یا ضایعات مقعدی باشند، اقدامات تشخیصی بیشتر جهت رد نئوپلاسم های کولون باید صورت گیرد.

بیماری های دیورتیکولی

خونریزی از دیورتیکول کولون معمولاً به صورت یک هماتوژنزی حاد بدون درد بروز می کند و همواره منشاء شریانی دارد. این ضایعه می تواند در رأس یا گردن دیورتیکول بروز نماید. شیوع دیورتیکول با افزایش سن افزایش می یابد، به طوری که $2/3$ افراد بالای ۷۵ سال به آن مبتلا هستند. اگر چه دیورتیکول ها را شایع ترین علت خونریزی گوارشی تحتانی می دانند، اما علت آن است که در اغلب موارد منبع

خونریزی دیگری در کولون یافت نمی شود. این در حالی است که تنها در 22% موارد خونریزی های حاد گوارشی تحتانی، دیورتیکول ها بر اساس شواهد عینی - یعنی مشاهده خونریزی فعال، رگ قابل مشاهده یا لخته در محل - به عنوان عامل اصلی شناخته شده اند. (۱۲) بخش عمده دیورتیکول ها در کولون چپ قرار دارند (75%) به طوری که با استفاده از کولونوسکوپی می توان 60% دیورتیکول های در حال خونریزی را در کولون چپ مشاهده نمود. (۶) با این حال هنگامی که از آنژیوگرافی به عنوان روش تشخیصی استفاده می کنیم، دیورتیکول های در حال خونریزی اغلب در کولون راست یافت می شوند. (۴ و ۳) به هر ترتیب خونریزی های ناشی از دیورتیکول در 80% موارد خود به خود قطع می گردند. خطر خونریزی مجدد برای این بیماران، حدود 25% پس از گذشت ۴ سال می باشد. (۶)

آنژیودیس پلازی

آنژیودیس پلازی که تحت عنوان اکتازی های عروقی یا آنژیواکتازی هم شناخته می شود، عامل 30% خونریزی های حاد دستگاه گوارش تحتانی است. (۱۴) همچنین آنژیودیس پلازی یکی از عوامل مهم خونریزی های مزمن دستگاه گوارش تحتانی محسوب می شود. بخش عمده آنژیودیس پلازی های کولون در سمت راست آن قرار دارند که معمولاً به صورت ضایعات متعدد هستند و با افزایش سن تعداد آنها افزایش می یابد. در طی انجام کولونوسکوپی به ندرت می توان آنژیودیس پلازی را مشاهده کرد (0.83% و 1.4%)؛ چرا که اغلب آنها خونریزی نمی کنند و بیماران اکثراً بدون علامت هستند. (۱۵) و (۱۶) خونریزی آشکار از آنژیودیس پلازی، معمولاً به دنبال درمان ضد انعقادی یا نقص عملکرد پلاکتی روی می دهد و آسپرین یا داروهای ضد انعقادی به عنوان عوامل آغاز کننده در شروع خونریزی هستند. (۱۷)

نمای اندوسکوپی آنژیودیس پلازی به صورت ضایعات مخاطی مدور سرخ رنگ با اندازه ۱ میلی متر تا چند سانتی متر است. از آنجا که اغلب این ضایعات خونریزی نمی کنند (۱۸ و ۱۹)، اقدام درمانی ضرورت ندارد. به علاوه اگر حین کولونوسکوپی اورژانسی در بیمار دچار خونریزی حاد گوارشی تحتانی به آنژیودیس پلازی برخوردیم، نباید آن را به عنوان منشاء خونریزی قلمداد کنیم؛ مگر آنکه آنژیودیس پلازی در حال خونریزی حاد باشد یا نشانه های خونریزی حاد را داشته باشد؛ مثلاً رگ قابل مشاهده، لخته چسبیده یا خونریزی زیر مخاطی. حین کولونوسکوپی به هیچ وجه نباید از مخدرهای اپیوئیدی یا شستشو با آب سرد استفاده شود؛ چرا که این مواد جریان خون مخاطی را کاهش می دهند و بدین ترتیب راندمان تشخیصی را پایین می آورند.

التهاب مخاطی

خونریزی وسیع در مبتلایان به کولیت اولسرو عامل ۰,۱٪ بستری ها و در مبتلایان به کرون عامل ۱,۲٪ بستری ها می باشد. (۲۸) در کولیت های عفونی مثل کولیت سودوممبران، احتمال خونریزی تهدید کننده حیات بسیار کم است. علل شایع خونریزی گوارشی تحتانی در مبتلایان به عفونت HIV با سایر بیماران متفاوت است. شایع ترین علت این خونریزی ها در مبتلایان به HIV عبارتند از: کولیت ناشی از ویروس سائیتومگال ۲۵٪، لنفوم ۱۲٪ و کولیت ایدیوپاتیک ۱۲٪. (۲۹) سایر علل خونریزی عبارتند از هیستوپلاسموز کولون، سارکوم کاپوزی کولون و کولیت های باکتریایی. میزان خطر مرگ در این گروه از بیماران حدود ۱۴٪ می باشد. (۳۰)

استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) باعث افزایش خطر خونریزی از دستگاه گوارش می شود. در مقاله ای که توسط Lanas و همکارانش منتشر شده است (۳۱)، میزان شیوع مصرف NSAID ها بویژه آسپرین، در بیماران دچار خونریزی گوارشی تحتانی بسیار بالاتر از جمعیت عادی است. ضایعات قدیمی مثل دیورتیکول ها، آنژیودیسپلازی، پولیپ، کانسر و کولیت، مستعد خونریزی به دنبال استفاده از NSAID ها هستند. به علاوه NSAID ها می توانند باعث ایجاد آسیب مخاطی، التهاب کولون، اروزیون یا زخم شوند. هم چنین مصرف NSAID ها باعث شعله ور شدن کولیت های زمینه ای می گردد. بخش مخاطی ضایعات کولونی ناشی از مصرف NSAID، شبیه به ضایعات ناشی از کولیت عفونی یا بیماری التهابی مزمن روده است؛ ولی وجه تمایز آنها مسطح بودن و شکل نامنظم ضایعات اروزیونی و وجود زخم های مربوطه در بستری از مخاط نرمال است.

نئوپلاسم

کارسینوم ها ۹-۲٪ علل هماتوشزی را تشکیل می دهند (۳۲) و تا کنون به عنوان شایع ترین عامل آنمی فقر آهن و نیز شایع ترین علت خونریزی مزمن از دستگاه گوارش تحتانی شناخته شده اند. در صورت بروز خونریزی معمولاً خفیف و راجعه می باشد. اروزیون ها و زخم های روی سطح تومور ممکن است خونریزی کنند و گاهی اوقات این خونریزی با مصرف NSAID ها شعله ور می شود. کارسینوم های کولون چپ بویژه کارسینوم های سیگموئید، اغلب در مراحل اولیه سیر بیماری به صورت خونریزی بروزی می کنند. اما در کولون راست کارسینوم ها بیشتر به صورت آنمی فقر آهن تظاهر می نمایند.

پولیپ های کولون در ۱۱-۵٪ خونریزی های حاد دستگاه گوارش تحتانی به عنوان عامل اصلی شناخته می شوند و هم چنین علت ٪

یکی از عوارض شایع پرتودرمانی در ناحیه لگن، پروکتوپاتی مزمن ناشی از پرتوتابی است که می تواند به خونریزی از رکتوم منجر شود. اطلاق واژه «پروکتیت» یک غلط مصطلح است؛ چرا که هیچ التهابی در بیوپسی این ضایعات دیده نمی شود و به جای آن نئوواسکولاریزاسیون ایجاد شده در اثر اند آرتریت ابلیران مشاهده می گردد. همچنین تلائزکنازی های متعدد در میان یک مخاط رنگ پریده را می توان مشاهده کرد که ممکن است باعث ایجاد خونریزی های متعدد و قابل توجه شوند. ۱۳-۴ بیماران مبتلا به کانسر پروستات که تحت پرتو درمانی قرار گرفته اند، دچار خونریزی از رکتوم می شوند. (۲۳ و ۲۴) در بیماری ارثی تلائزکنازی خونریزی دهنده (HHT) که با نام سندرم اسلر-ویر-رندو نیز شناخته می شود، ۱/۳ مبتلایان دچار خونریزی می گردند. (۲۵) شایع ترین محل آناتومیک خونریزی در HHT، معده و روده باریک هستند و کولون با شیوع کمتری درگیر می شود. (۲۶) بیماران با سن بیشتر از ۶۰ سال در معرض خطر خونریزی قرار دارند، اما به یاد داشته باشیم این بیماری بر خلاف آنژیودیسپلازی، افراد جوان تر را نیز درگیر می نماید.

کولیت ایسکمیک

به دلیل افزایش تعداد بیماران سالخورده مبتلا به بیماری های قلبی عروقی، وقوع هماتوشزی ناشی از ایسکمی کولون در حال افزایش است. علت کولیت ایسکمیک کاهش ناگهانی و معمولاً موقت جریان خون مزانتریک است که به دلیل اپی زودهای افت فشار خون یا وازواسپاسم به وجود می آید. معمولاً خم طحالی و محل اتصال رکتوسیگموئید دچار این عارضه می شوند. اغلب بیماران، افراد مسنی هستند که دچار بیماری پیشرفته آترواسکلروز و یا بیماری قلبی هستند؛ در موارد نادری هم واسکولیت ها عامل ایجاد بیماری می باشند. علائم بیماری به این صورت است که بیمار دچار درد ناگهانی شکم می شود که نسبتاً خفیف است و به دنبال آن هماتوشزی یا اسهال خونی روی می دهد. تقریباً در همه موارد، خونریزی خود به خود متوقف می شود اما، ایسکمی کولون خطر مرگ و میر مربوط به این بیماری را افزایش می دهد. (۲۷) در مراحل اولیه، نمای اندوسکوپی به صورت خونریزی زیر مخاطی و ندولاریته مخاط می باشد؛ یا اینکه مخاط کولون را به صورت سربی رنگ یا رنگ پریده و بدون ادم مشاهده می کنیم.

در مراحل پیشرفته تر، که خون و ادم موضعی جذب شده اند، نمای اندوسکوپی چندان قابل تشخیص و افتراق نیست؛ بدین ترتیب که رنگ مخاط قرمز خواهد بود، الگوی عروقی احتمالاً از بین خواهد رفت و زخم نمایان خواهد شد.



۷- ۳ آنمی های فقر آهن را تشکیل می دهند. در مورد پولیپ ها، اگر اندازه آنها بیشتر از یک سانتی متر باشد، خونریزی می کنند.

خونریزی به دنبال برداشت پولیپ

شایع ترین عارضه کولونوسکوپی، خونریزی به دنبال برداشت پولیپ است که در ۰/۲- ۱/۸٪ موارد برداشت پولیپ به وسیله کولونوسکوپی روی می دهد. (۳۳-۴۱) این نوع خونریزی عامل ۸- ۲٪ خونریزی های حاد دستگاه گوارش تحتانی نیز می باشد. حتی تا ۱۴ روز پس از گذشت پولیپکتومی خطر بروز خونریزی وجود دارد. (۳۵ و ۳۶) خونریزی های وسیعی که همزمان با پولیپکتومی روی می دهند، معمولاً منشأ شریانی دارند و ناشی از هموستاز ناکافی عروق خونی موجود در پولیپ هستند. در یک مطالعه که توسط Kim و همکارانش انجام شد (۳۳)، خونریزی های بلافاصله به دنبال برداشت پولیپ بررسی شدند و چندین عامل خطر برای آن شناخته شد؛ مثل اندازه پولیپ، نحوه برش تیغه الکتریکی جراحی، ایجاد برش سهوی در یک پولیپ پیش از به کار گیری جریان الکتریکی، مورفولوژی پولیپ (پدانکوله بودن یا گسترش جانبی آن)، وجود بیماری همزمان (بیماری کلیوی یا قلبی عروقی)، آماده سازی روده، سن (بالا تر از ۶۵ سال) و مهارت پزشک انجام دهنده اندوسکوپی. آنها هم چنین دریافتند که حتی مقادیر اندک خونریزی بلافاصله پس از برداشت پولیپ با بروز خونریزی تاخیری رابطه معنادار دارد. ۳ گروه از پژوهشگران عوامل افزایش دهنده خطر خونریزی تاخیری به دنبال برداشت پولیپ را بررسی کردند و همگی به این نتیجه رسیدند که اندازه پولیپ یک عامل خطر قوی است. (۳۵ و ۳۶ و ۴۱) Munich و همکارانش اظهار داشتند که قرارگیری پولیپ در کولون راست یک عامل خطر دیگر است. Watabe و همکارانش از هیپرتانسیون به عنوان عامل خطر دیگری یاد کردند (۳۶)؛ اما Sawhney و همکارانش این مساله را به عنوان عامل خطر قبول ندارند. (۳۵) این گروه گزارش کردند که از سرگیری درمان ضد انعقادی ظرف یک هفته پس از برداشت پولیپ، خطر بروز خونریزی شدید و تاخیری به دنبال برداشت پولیپ را افزایش می دهد. (۴۲) برعکس، استفاده مداوم از آسپرین یا NSAID ها با افزایش خطر خونریزی همراه نیست. در این مطالعه تنها گروه اندکی از بیماران، در حال مصرف داروهای ضدپلاکتی جدید مثل کلویی دگروول و تیکلوپیدین و یا مهار کننده های COX-۲ بودند. اما هیچ یک از این بیماران دچار خونریزی پس از برداشت پولیپ نشدند. با این حال به دلیل تعداد کم بیماران، این نتیجه گیری قابل قضاوت نیست.

بیماری های آنورکتال

هموروئید عامل ۹- ۲٪ خونریزی های حاد دستگاه گوارش تحتانی است، در حالیکه خونریزی حاد از فیشر ناشایع است. فیشرها را می توان به راحتی با مشاهده آنوس تشخیص داد. این بیماران معمولاً درد شدید هنگام دفع دارند و برای معاینه نیز باید با احتیاط پس از تزریق موضعی بی حس کننده ها، معاینه را انجام داد. اگر فیشرها دچار خونریزی شوند، این خونریزی خود به خود متوقف خواهد شد.

ایسکمی های موضعی در فرآیند پاتوزن زخم های منفرد رکتوم نقش مهمی دارند. مشخص شده است که عدم مهار عضلات پوبورکتالیس حین زورزدن و نیز وجود پرولاپس داخلی رکتوم از دیگر عوامل ایجاد کننده زخم های منفرد رکتوم هستند. خونریزی شدید از این ضایعات به ندرت روی می دهد. خونریزی از واریس رکتوم در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون پورت دیده می شود. واریس های رکتوم به رنگ آبی-خاکستری هستند و ممکن است توسط چین های مخاطی پوشیده شوند. خونریزی از این واریس ها معمولاً شدید است. میزان بروز خونریزی از این ضایعات تا ۱۸٪ گزارش شده است. (۴۳)

خروج مزمن و متناوب مقادیر اندک اما قابل مشاهده خون تازه، در اغلب بیماران نشان دهنده خونریزی با منشأ آنوس، رکتوم یا سیگموئید است. هموروئید و فیشرهای مزمن مقعدی شایع ترین علت خونریزی مزمن گوارشی تحتانی در افراد جوان (کمتر از ۴۰ سال) می باشند. در بیمارانی که سن بالاتر از ۵۰ سال دارند باید حتماً نئوپلاسم های کولورکتال را با انجام کولونوسکوپی یا CT کولونوگرافی رد کرد. این رویکرد حتی علی رغم وجود یک منبع آنورکتال خوش خیم خونریزی مثل هموروئید یا فیشر مقعدی، ضروری است. در بیمارانی که سابقه پرتوتابی دارند، باید پروکتوپاتی مزمن ناشی از پرتوتابی را به عنوان منبع خونریزی مزمن اندک در ذهن داشت.

ضایعه دولافوی

این ضایعه یکی از علل بسیار نادر خونریزی های حاد کولون است. هنگامی که یک شریان کولونی از درون یک نقص بسیار کوچک لایه مخاطی بیرون می زند و در معرض قرار می گیرد، این ضایعه ایجاد می شود. تشخیص این ضایعه ناممکن است مگر آن که در حال خونریزی فعال باشد.

تشخیص خونریزی گوارشی تحتانی

علائم و نشانه های بالینی: خونریزی ناشی از دیورتیکول و اکتازی های عروقی معمولاً بدون درد می باشند و وجود درد شکم بیشتر مطرح کننده التهاب یا کولیت ایسکمیک است.



رویکرد پیشنهادی ما به بیماران دچار خونریزی حاد گوارشی تحتانی در شکل شماره ۱ ارائه شده است. در مورد خونریزی ۶-های مزمن گوارشی تحتانی انجام، کولونوسکوپی و آنوسکوپی راهکار اصلی خواهد بود. اگر کولونوسکوپی ها و اندوسکوپی های فوقانی مکرر منفی بود، آن گاه می توان روده باریک را به عنوان منبع خونریزی جستجو کرد.

اندوسکوپی

امروزه استفاده از اندوسکوپی انعطاف پذیر به عنوان روش اصلی ارزیابی خونریزی های حاد و مزمن کولون شناخته می شود. میزان بروز عوارض جدی به دنبال این نوع اندوسکوپ پائین است (حدود ۱ در هر ۱۰۰۰ اندوسکوپی). حین انجام اندوسکوپی اورژانس بیمار باید به صورت مداوم با استفاده از نوار قلب و روش های غیر تهاجمی اندازه گیری اشباع اکسیژن خون، کنترل شود. اگر بیمار دچار ناپایداری همودینامیک است، باید پیش از انجام اندوسکوپی تحت احیاء با مایعات و جایگزینی حجم قرار گیرد.

در بیمارانی که دچار هماتوئیزی شده اند و همزمان ناپایداری همودینامیک دارند، ابتدا باید اندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی انجام شود تا منابع خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی رد شوند. در غیر این صورت، کولونوسکوپی به عنوان اولین قدم در ارزیابی بیماران دچار خونریزی های حاد گوارشی تحتانی توصیه می شود. فاصله زمانی میان بروز خونریزی تا انجام کولونوسکوپی در مطالعات مختلف از ۱۲ تا ۴۸ ساعت متغیر است. (۴۴) کولونوسکوپی، هم می تواند منبع و نوع خونریزی را تشخیص دهد و هم قادر است بیماران دچار خونریزی ادامه یابنده و نیز گروهی را که در معرض خطر بالای خونریزی مجدد قرار دارند، تشخیص دهد. در صورت لزوم، انجام هموستاز به شیوه اندوسکوپییک توصیه می شود.

راندمان تشخیصی کولونوسکوپی اورژانسی در موارد خونریزی حاد گوارشی تحتانی حدود ۹۷٪ - ۸۹٪ است. (۴۵ و ۴۶) براساس توصیه های رایج در مورد خونریزی حاد از کولون، باید سرتاسر کولون را شستشو داد؛ چرا که به این وسیله دید اندوسکوپییک، راندمان تشخیصی و ایمنی کار را افزایش می یابد و از خطر پرفوراسیون کاسته می شود. (۳ و ۴۷) به منظور ایجاد تخلیه بهینه کولون، بیمار باید ۶ - ۳ لیتر از یک محلول پلی اتیلن گلیکول را مصرف کند. اغلب بیماران مصرف ۲ - ۱ لیتر در ساعت را به خوبی تحمل می کنند. تجویز یک داروی ضد استفراغ مثل متوکلرپرامید (۱۰ میلی گرم تزریق وریدی) یا تجویز مایع از طریق لوله نازوگاستریک کمک کننده خواهد بود. اگر حین آماده سازی بیمار، ترشحات وی عاری از خون شد، ارزیابی اندوسکوپییک را

می توان به صورت الکتیو به روز بعد موکول کرد. در صورت امکان باید سکوم را نیز بررسی کرد، چرا که بخش چشمگیری از منابع خونریزی در کولون راست واقع شده اند. اگر حین بررسی ایلئوم ترمینال، جریان مایع آغشته به خون از بالا را ببینیم، منبع خونریزی قطعاً در قسمت پروگزیمال قرار دارد. در بیمارانی که دچار خونریزی شدید و ادامه یابنده هستند، می توان کولونوسکوپی اورژانسی را بدون انجام تخلیه کولون صورت داد. برای بیمارانی که دچار ناپایداری همودینامیک هستند، انجام آنژیوگرافی اورژانسی توصیه می شود. در موارد خونریزی مزمن دستگاه گوارش تحتانی ابتدا باید کولونوسکوپی و آنوسکوپی انجام شود. اگر کولونوسکوپی نتواند منبع خونریزی این بیماران را تشخیص دهد، باید اندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی صورت گیرد. در صورتی که کولونوسکوپی و اندوسکوپی نتوانند علت خونریزی های حاد یا مزمن دستگاه گوارش تحتانی را تشخیص دهند، می توان از شیوه های جدید اندوسکوپی استفاده کرد. با انتروسکوپی فشاری می توان حدود ۱۲۰ - ۵۰ سانتی متر ابتدای ژژنوم را مشاهده کرد. انتروسکوپی با بالون دوتایی سرتاسر روده باریک را قابل مشاهده می سازد، بویژه اگر انتروسکوپی دوجهتی انجام شود؛ یعنی ابتدا از طریق دهان سپس از طریق مقعد. با استفاده از اندوسکوپی با کپسول ویدیویی بدون سیم در ۸۰٪ بیماران می توان سرتاسر روده باریک را نیز بررسی نمود. (۴۸)

روش های غیر اندوسکوپی

سینتی گرافی هسته ای

سینتی گرافی هسته ای یک روش بسیار حساس برای تشخیص خونریزی های دستگاه گوارش حتی با سرعت ۰.۱ میلی لیتر در دقیقه است. این روش نسبت به آنژیوگرافی حساس تر است، اما ویژگی کمتری دارد. (۴۹) استفاده از اسکن های هسته ای بویژه اریتروسیت نشاندار با تکنیسیوم ۹۹m - منحصر به خونریزی های با منشاء نامعین می باشد. ۲ تا از معایب این روش عبارتند از ۱ (تصویر برداری هسته ای محل خونریزی را به یک منطقه در شکم محدود می کند و ۲) حرکات روده، خون موجود در لومن روده را پاک می کنند. اگر ظرف ۲ ساعت پس از تزریق اریتروسیت های نشان دار، اسکن مثبت شود در ۹۵-۱۰۰٪ موارد محل خونریزی درست تشخیص داده میشود. با این حال اگر اسکن پس از گذشت بیش از ۲ ساعت از تزریق اریتروسیت های نشاندار مثبت شود، دقت تشخیص به ۶۷٪ - ۵۷٪ سقوط می کند. در صورتی که سایر روش های تشخیصی موفقیت آمیز نباشد می توان از سینتی گرافی، بویژه برای خونریزی های مکرر استفاده کرد.



در خونریزی های ناشی از نئوپلاسم اقدامات درمانی کولونوسکوپیک محدودیتهایی دارد زیرا می تواند باعث افزایش خطر خونریزی مجدد و سوراخ شدگی دستگاه گوارش شود.

رادیولوژی

آنژیوگرافی احشایی روشی است که صرفاً می تواند خونریزی حاد با سرعت حداقل ۱-۰.۵ میلی لیتر در دقیقه را تشخیص دهد. (۵۰ و ۵۱) میزان ویژگی این روش ۱۰۰٪ است، اما حساسیت آن از ۴۷٪ در خونریزی های حاد گوارشی تحتانی تا ۳۰٪ در خونریزی های راجعه متغیر است. (۵۲) متأسفانه اغلب خونریزی ها به صورت متناوب و آهسته روی می دهند، به همین دلیل تشخیص آنها مشکل است. آنژیوگرافی باید منحصر به بیمارانی شود که خونریزی وسیع و نیاز به کولونوسکوپي دارند یا بیمارانی که اندوسکوپي آنها منفی بوده است. میزان بروز عارضه در آنژیوگرافی احشایی ۹.۳٪ است. (۵۳) مطالعات نشان می دهند که به کارگیری CT آنژیوگرافی در تشخیص آنژیودیسپلازی های کولون از حساسیت و ویژگی بالایی برخوردار است. (۵۴ و ۵۵) این شیوه معادل آنژیوگرافی احشایی برای تشخیص خونریزی های حاد گوارشی است (۵۶) و دقت آن حدود ۷۹٪ - ۵۴٪ برای خونریزی های کولون می باشد. محدودیت اصلی این روش آرتیفکت ناشی از نشت ماده حاجب از دیواره عروق است که می تواند نمای یک خونریزی را تقلید کند. (۵۷ و ۵۸)

بررسی با باریوم هیچ جایگاهی در تشخیص خونریزی حاد گوارشی تحتانی ندارد و می تواند آندوسکوپي و اقدامات جراحی بعدی را دچار مشکل کند. براساس تظاهرات بالینی و اتیولوژی های مورد نظر، مثل کولیت ایسکمیک یا التهابی، انسداد روده یا پرفوراسیون، باید رادیو گرافی شکم و یا CT انجام شود. در موارد خونریزی های مزمن دستگاه گوارش تحتانی می توان از CT کولونوگرافی به عنوان روش ارزیابی کولون استفاده کرد. با این حال باید به خاطر داشته باشیم که ضایعات کوچک یا مسطح مثل آنژیودیسپلازی ها با این روش مشخص نمی شوند.

درمان

هموستاز به وسیله آندوسکوپ

روش های درمان آندوسکوپیک خونریزی های گوارشی تحتانی عبارتند از تزریق، انعقاد حرارتی تماسی یا غیر تماسی و وسایل مکانیکی مثل کلیپس های فلزی و لیگاسیون با باند. انتخاب یکی از این روش ها براساس محل و ظاهر ضایعات خونریزی دهنده، تجربه پزشک و میزان دسترسی به محل خونریزی صورت می گیرد. شایان ذکر است

انعقاد حرارتی

انعقاد حرارتی یکی از راههای متعدد برقراری هموستاز است. در انعقاد الکتریکی تک قطبی یا دو قطبی (BICAP)، یک جریان الکتریکی که از پروب ناشی می شود بافت را می سوزاند؛ در حالیکه یک پروب حرارتی مستقیماً حرارت را اعمال می کند. همه این پروب ها، انعقاد را به وسیله تماس انجام می دهند. در ۲.۵٪ بیمارانی که تحت انعقاد حرارتی قرار گرفته اند، دیواره نازک کولون راست پرفوره شده است. اگر هنگام استفاده از پروب BICAP فشار بیشتری اعمال کنیم یا با افزایش زاویه تماس، سطح تماس بافتی را افزایش دهیم، میزان ذخیره سازی انرژی آن بیشتر می گردد. در مورد پروب های حرارتی که یک لایه از تفلون نجسب روی آنها را پوشانده است، این مساله مشاهده نشده است. (۵۹) با استفاده از پروب حرارتی و پروب BICAP می توان با فشار آب از طریق یک منفذ کوچک که در رأس پروب قرار دارد، محل خونریزی را شستشو داد.

انعقاد به وسیله پلاسمای آرگون (APC) روش دیگری است که انرژی را بدون ایجاد تماس با بافت بوسیله گاز آرگون یونیزه منتقل می کند. عمق نفوذ آن بستگی به وسعت خشک شدن بافت دارد در حالیکه عمق نفوذ روش انعقادی، وابسته به قدرت دستگاه، طول مدت استفاده و فاصله سر پروب تا بافت هدف است. (۶۰) امروزه پروب هایی در بازار وجود دارند که می توانند جریان پلازما را به صورت موازی یا عمود بر محور کاتتر تنظیم کنند. انعقاد به وسیله لیزر روش دیگری است که در آن انرژی بالای نور لیزر باعث تبخیر بافت می شود. به دلیل زیاد بودن عمق نفوذ هر یک از پالس های لیزر، خطر پرفوراسیون افزایش می یابد.

تزریق درمانی

تزریق درمانی یک روش کم هزینه و بی دردسر است. در این روش اپی نفرین با غلظت ۱ در ۱۰۰۰۰ به کار میرود که باعث انقباض عروقی می شود. مطالعات نشان می دهند که افزودن یک ماده اسکلوژان مثل اتانولامین، هیچ تغییری در نتیجه نهایی ایجاد نمی کند. در خونریزی از واریس های رکتوم، می توان از یک نوع چسب از جنس سیانوکريلات جهت ترمیم ضایعه استفاده کرد.



وسایل مکانیکی

و استفاده از آنها در مبتلایان به بیماری عروق کرونر ممنوع است. امروزه از این تکنیک تنها در موارد استثناء استفاده می شود.

جراحی

جراحی، روش درمان انتخابی در خونریزی های ناشی از نئوپلاسم هاست؛ اما اغلب بیماران مبتلا به خونریزی های گوارشی تحتانی نیاز به جراحی ندارند. جراحی را می توان برای بیمارانی در نظر گرفت که منشاء خونریزی در آنها کاملاً مشخص است، اما به درمانهای نظارتی پاسخ نمی دهند مانند دیورتیکول مکل و دیورتیکول با خونریزی راجعه. در صورت وجود خونریزی های وسیع یا مکرر که منشاء خونریزی در آنها نامعلوم است، جراحی آخرین گزینه درمانی خواهد بود. روش «برداشت کور قسمتهایی از کولون» با عوارض بسیار زیادی همراه است به طوری که خطر خونریزی مجدد در آن ۷۵٪ و خطر مرگ ۵۰٪ است. بنابراین به هیچ وجه نباید انجام شود. در صورت امکان در این بیماران می توان روش «اندوسکوپی حین جراحی» را به کار برد تا محل خونریزی کاملاً مشخص شود. روش درمان انتخابی این بیماران «برداشت هدایت شده بخشهایی از روده» است که در آن میزان خونریزی مجدد ۶٪ و میزان مرگ ۴٪ می باشد. (۶۵)

دارودرمانی

تاکنون درمان هورمونی آنژیودیسیپلازی ها با استفاده از استروژن و پروژسترون موفقیت آمیز نبوده است. اما استفاده از سوماتواستاتین و آنالوگ آن یعنی اکتروتاید، باعث کاهش خونریزی از آنژیودیسیپلازی های روده شده است. (۶۶ و ۶۷) هم چنین به کارگیری فاکتور رشد اندوتلیال عروقی مثل تالیدوماید در درمان آنژیودیسیپلازی ها تاثیر زیادی دارد. (۶۸) با این حال تالیدوماید تراتوژن است و عوارض جانبی زیادی دارد.

نتایج بالینی و احتمال عود

انجام کولونوسکوپی برای بیماران مبتلا به خونریزی های مزمن گوارشی تحتانی ضروری است؛ چرا که بررسی کامل کولون منجر به کاهش میزان مرگ و میر ناشی از کانسر کولون می گردد. در مورد خونریزی های حاد گوارشی تحتانی، انجام کولونوسکوپی زودرس تعداد روزهای بستری را کاهش می دهد. (۷۰ و ۷۱) اما یک مطالعه انجام شده در این زمینه نشان می دهد که کولونوسکوپی زودرس هیچ مزیتی نسبت به الگوریتم های درمانی متداول ندارد. (۷۲) یکی از مزایای کولونوسکوپی زودرس، قابلیت آن در طبقه بندی میزان

کلیپس های مکانیکی از جمله وسایلی هستند که ضریب ایمنی بالایی دارند و تقریباً در ۱۰۰٪ موارد، ضایعات خونریزی دهنده را درمان می کنند. این کلیپس ها دارای دو نوع یک بار مصرف و دائمی هستند که هر دو نوع آن در بازار موجود است. از روش لیگاسیون با باندهای لاستیکی، بیشتر در درمان هموروئید و واریس های مقعدی خونریزی دهنده استفاده می شود. در شرایط خاص می توان از این روش برای درمان ضایعات موضعی کوچکتر از ۲ سانتی متر که در بافت غیر فیبروزه قرار دارند استفاده کرد. در این روش باید دقت کافی حین برداشت بافت به وسیله مکش به عمل آید؛ چرا که در غیر این صورت، ممکن است بافت را به صورت تمام ضخامت برداریم و به این ترتیب خطر پرفوراسیون را افزایش دهیم.

آنژیوگرافی مداخله ای

آمبولیزاسیون به وسیله کاتتر یکی از راههای مؤثر کنترل خونریزی از دستگاه گوارش است. در گذشته آمبولیزاسیون نواحی آناتومیک پروگزیمال به لبه مزانتریک کولون را، از طریق کاتترهای بزرگ (۵ فرنچ) انجام می دادند؛ اما امروزه با ابداع میکروکاتترها (۲،۷ فرنچ) و نیز روش های آمبولیزاسیونی همچون میکروکوایل ها، ژل فوم و ذرات پلی وینیل الکل، انقلابی در این تکنیک ایجاد شده است. میزان موفقیت این روش ۷۰ تا ۹۰٪ است و هیچ عارضه ایسکمیک عمده ای ندارد، البته احتمال بروز ایسکمی بدنال آمبولیزاسیون در قسمت تحتانی دستگاه گوارش بیشتر از قسمت فوقانی است زیرا عروق کولترال کمتر است. خطر بروز خونریزی مجدد آن هم کمتر از ۱۵٪ است. (۶۱) در روش آنژیوتراپی، محل و اتیولوژی خونریزی از اهمیت درمانی خاصی برخوردارند. مثلاً «خونریزی از کولون راست و سکوم، نسبت به خونریزی از کولون چپ نیاز کمتری به آمبولیزاسیون پیدا می کنند؛ هم چنین درمان آنژیودیسیپلازی با این روش، نسبت به درمان دیورتیکول ها با این روش بسیار مشکل تر است و پس از درمان نیز احتمال خونریزی مجدد آن بیشتر می باشد (۴۰-۷۰٪) (۶۲ و ۶۳). بنابراین انجام آمبولیزاسیون و آنژیوگرافی باید منحصر به بیمارانی شود که دچار خونریزی وسیع و ناپایداری همودینامیک می باشند و نیاز به کولونوسکوپی اورژانس دارند؛ و یا بیمارانی که در آنها کولونوسکوپی نتوانسته منشاء خونریزی را تعیین کند.

تزریق داخل شریانی وازوپرسین، یا آنالوگ های طولانی اثر آن مثل ترلی پرسین، در کنترل خونریزی های گوارشی مؤثر است اما در ۵۰٪ بیماران پس از قطع انفوزیون دارو، خونریزی مجدداً آغاز می شود. (۶۴) وازوپرسین و ترلی پرسین عوارض جانبی شدیدی دارند



محسوب می شوند، در حالیکه پولیپ های کولون و هموروئید ها با خطر مرگ کمتری همراهند.(۲۷)

نتیجه گیری

شیوع خونریزی های گوارشی تحتانی با افزایش سن افزایش می یابد و با میزان مرگ و میر قابل توجهی همراه است. پیشرفت های صورت گرفته به ویژه در زمینه آنژیوگرافی و اندوسکوپی، باعث بهبود میزان درمان و نتایج بالینی بیماران مبتلا به خونریزی های گوارشی تحتانی شده است. با این حال به دلیل افزایش سن این دسته از بیماران و در نتیجه افزایش میزان بیماری های زمینه ای همراهشان، فواید استفاده از این روش ها محدود شده است. روش های مختلفی برای امتیازدهی و برآورد میزان خطر ناشی از خونریزی های گوارشی تحتانی ابداع شده اند که نحوه مداخله و میزان مراقبت از بیمار را تعیین می کنند. این روش ها در تصمیم گیری بالینی برای بیمار مفید هستند، اما هیچ کدام یک سیستم طبقه بندی ایده آل را به دست نمی دهند. از آنجا که تعداد مطالعات آینده نگر بالینی در این زمینه اندک می باشد، تصمیم گیریهای بالینی اکثرا بر اساس تجارب شخصی پزشک صورت می گیرند. برخی مطالعات نشان می دهند که نقش اندوسکوپی در اداره بیماران مبتلا به خونریزی های گوارشی تحتانی، درست به اندازه نقش آن در خونریزی های گوارشی فوقانی حایز اهمیت است. باین حال برای اثبات این مساله باید مطالعات بیشتری صورت گیرد.

خطر بیماران است. جانسون و همکارانش دریافتند که مشاهده لخته چسبنده، رگ قابل مشاهده و خونریزی فعال با خونریزی شدید از دیورتیکول و خطر بالای خونریزی مجدد همراه است؛(۱۲) در حالیکه مطالعه دیگری این یافته ها را رد می کند.(۷۳) به طور کلی خونریزی از دیورتیکول ها در اغلب موارد خود به خود قطع می شود، ولی خطر بروز خونریزی مجدد در آنها بالاست.

بنابراین می بینیم که ابداع یک الگوی قابل اطمینان که بتواند سرنوشت یک اپیزود خونریزی حاد گوارشی تحتانی، همراه با خطر خونریزی مجدد آن، نیاز به مداخله درمانی و از همه مهم تر، میزان خطر مرگ و میر آن را پیش بینی نماید، بسیار مفید خواهد بود. هم چنین این رویکرد به دلیل اجتناب از بستری های بی مورد در بخش مراقبت های ویژه و کاهش تعداد مداخلات اورژانسی، باعث بهبود استفاده از امکانات پزشکی خواهد شد.

کولف و همکارانش عوامل خطر زیر را به منظور پیش بینی نتایج نامطلوب خونریزی های حاد و مزمن گوارشی معرفی کرده اند: خونریزی ادامه یابنده، فشار سیستولیک پایین، افزایش زمان پروترومبین، وضعیت ذهنی آشفته و وجود یک بیماری زمینه ای کنترل نشده. در یک مطالعه دیگر، ضربان قلب ≤ 100 در دقیقه، فشار خون سیستولیک ≥ 115 میلی متر جیوه، سنکوپ، شکم غیر حساس در معاینه، خونریزی از رکتوم ظرف ۴ ساعت اول پس از مراجعه، سابقه مصرف آسپرین و وجود بیش از دو بیماری زمینه ای به عنوان عوامل خطر خونریزی شدید در نظر گرفته شده اند.(۷۴ و ۷۵)

به طور کلی سن بالا، ایسکمی روده و وجود بیماری زمینه ای از قوی ترین عوامل خطر پیش گویی کننده میزان مرگ و میر

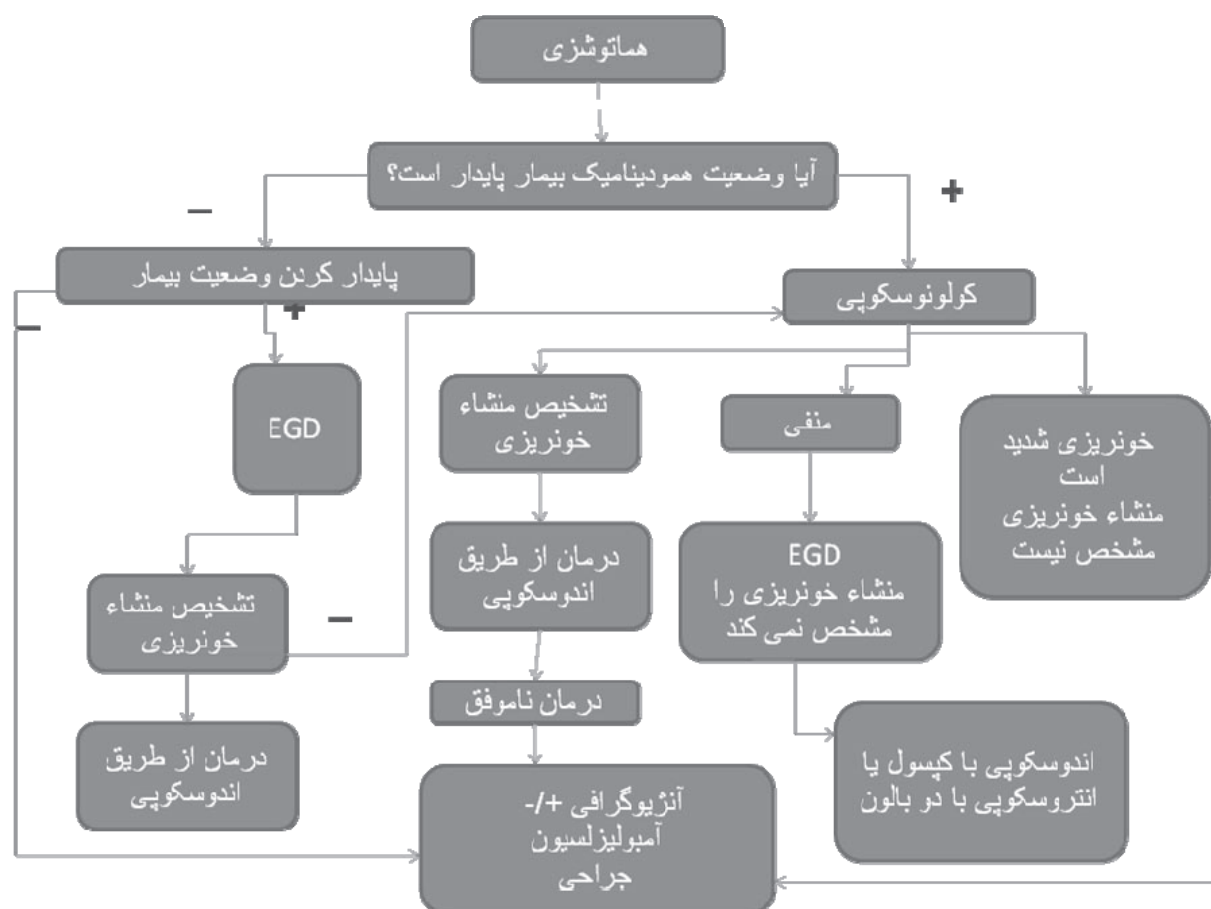
جدول شماره ۱ - علل هماتوئیزی بر اساس مقالات منتشر شده

علل	میزان شیوع %
دیورتیکول	۱۷-۴۰
آنژیودیسپلازی	۹-۲۱
کولیت (ایسکمیک، عفونی، التهابی، رادیاسیون)	۲-۳۰
نئوپلاسم، بعد از برداشت پولیپ	۱۱-۱۴
بیماری های آنورکتال	۴-۱۰
خونریزی دستگاه گوارش فوقانی	۰-۱۱
خونریزی روده کوچک	۲-۹

جدول شماره ۲- علل کولونی آنمی فقر آهن بر اساس مقالات منتشر شده

یافته ها	میزان شیوع (%)
کارسینوم کولون	۴,۵-۱۱
آنژیودیسپلازی	۰,۹-۸,۵
پولیپ های کولون	۲,۸-۷,۲
کولیت ها	۱,۴- ۲
مجموع ضایعات کولونی	۱۸- ۳۰

شکل شماره ۱ - رویکرد پیشنهادی به هماتوئیزی



1. Zuccaro, G. Jr. Management of the adult patient with acute lower gastrointestinal bleeding. American College of Gastroenterology. Practice Parameters Committee. *Am. J. Gastroenterol.* 93, 1202–1208 (1998).
2. Prakash, C. & Zuckerman, G. R. Acute small bowel bleeding: a distinct entity with significantly different economic implications compared with GI bleeding from other locations. *Gastrointest. Endosc.* 58, 330–335 (2003).
3. Davila, R. E. et al. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the patient with lower-GI bleeding. *Gastrointest. Endosc.* 62, 656–660 (2005).
4. Farrell, J. J. & Friedman, L. S. Review article: the management of lower gastrointestinal bleeding. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 21, 1281–1298 (2005).
5. Leerdam, M. E., Ramsoekh, D., Rauws, E. A. & Tytgat, G. N. Epidemiology of acute lower intestinal bleeding [abstract]. *Gastrointest. Endosc.* 57, 93 (2003).
6. Longstreth, G. F. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 92, 419–424 (1997).
7. Peura, D. A., Lanza, F. L., Gostout, C. J. & Foutch, P. G. The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: preliminary findings. *Am. J. Gastroenterol.* 92, 924–928 (1997).
8. Zuckerman, G. R. & Prakash, C. Acute lower intestinal bleeding: part I: clinical presentation and diagnosis. *Gastrointest. Endosc.* 48, 606–617 (1998).
9. Jensen, D. M. & Machicado, G. A. Diagnosis and treatment of severe hematochezia. The role of urgent colonoscopy after purge. *Gastroenterology* 95, 1569–1574 (1988).
10. Vermeulen, L. C. Jr, Ratko, T. A., Erstad, B. L., Brecher, M. E. & Matuszewski, K. A. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch. Intern. Med.* 155, 373–379 (1995).
11. Boldt, J. Volume replacement in the surgical patient-does the type of solution make a difference? *Br. J. Anaesth.* 84, 783–793 (2000).
12. Jensen, D. M., Machicado, G. A., Jutabha, R. & Kovacs, T. O. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N. Engl. J. Med.* 342, 78–82 (2000).
13. Bloomfeld, R. S., Rockey, D. C. & Shetzline, M. A. Endoscopic therapy of acute diverticular hemorrhage. *Am. J. Gastroenterol.* 96, 2367–2372 (2001).
14. Zuckerman, G. R. & Prakash, C. Acute lower intestinal bleeding. Part II: etiology, therapy, and outcomes. *Gastrointest. Endosc.* 49, 228–238 (1999).
15. Foutch, P. G., Rex, D. K. & Lieberman, D. A. Prevalence and natural history of colonic angiodysplasia among healthy asymptomatic people. *Am. J. Gastroenterol.* 90, 564–567 (1995).
16. Richter, J. M., Hedberg, S. E., Athanasoulis, C. A. & Schapiro, R. H. Angiodysplasia. Clinical presentation and colonoscopic diagnosis. *Dig. Dis. Sci.* 29, 481–485 (1984).
17. Kwan, V. et al. Argon plasma coagulation in the management of symptomatic gastrointestinal vascular lesions: experience in 100 consecutive patients with long-term follow-up. *Am. J. Gastroenterol.* 101, 58–63 (2006).
18. Richter, J. M., Christensen, M. R., Colditz, G. A. & Nishioka, N. S. Angiodysplasia. Natural history and efficacy of therapeutic interventions. *Dig. Dis. Sci.* 34, 1542–1546 (1989).
19. Foutch, P. G. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Am. J. Gastroenterol.* 88, 807–818 (1993).
20. Brandt, L. J. & Spinnell, M. K. Ability of naloxone to enhance the colonoscopic appearance of normal colon



- vasculature and colon vascular ectasias. *Gastrointest. Endosc.* 49, 79–83 (1999).
21. Brandt, L. J. & Mukhopadhyay, D. Masking of colon vascular ectasias by cold water lavage. *Gastrointest. Endosc.* 49, 141–142 (1999).
 22. Deal, S. E., Zfass, A. M., Duckworth, P. F. & McHenry, L. Arteriovenous malformations (AVMs): are they concealed by meperidine [abstract]? *Am. J. Gastroenterol.* 86, 1552 (1991).
 23. Teshima, T., Hanks, G. E., Hanlon, A. L., Peter, R. S. & Schultheiss, T. E. Rectal bleeding after conformal 3D treatment of prostate cancer: time to occurrence, response to treatment and duration of morbidity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 39, 77–83 (1997).
 24. Crook, J., Esche, B. & Futter, N. Effect of pelvic radiotherapy for prostate cancer on bowel, bladder, and sexual function: the patient's perspective. *Urology* 47, 387–394 (1996).
 25. Kjeldsen, A. D. & Kjeldsen, J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am. J. Gastroenterol.* 95, 415–418 (2000).
 26. Longacre, A. V. et al. Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am. J. Gastroenterol.* 98, 59–65 (2003).
 27. Strate, L. L., Ayanian, J. Z., Kotler, G. & Syngal, S. Risk factors for mortality in lower intestinal bleeding. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 6, 1004–1010 (2008).
 28. Pardi, D. S. et al. Acute major gastrointestinal hemorrhage in inflammatory bowel disease. *Gastrointest. Endosc.* 49, 153–157 (1999).
 29. Robert, J. R., Sachar, D. B. & Greenstein, A. J. Severe gastrointestinal hemorrhage in Crohn's disease. *Ann. Surg.* 213, 207–211 (1991).
 30. Bini, E. J., Weinshel, E. H. & Falkenstein, D. B. Risk factors for recurrent bleeding and mortality in human immunodeficiency virus infected patients with acute lower GI hemorrhage. *Gastrointest. Endosc.* 49, 748–753 (1999).
 31. Lanas, A., Sekar, M. C. & Hirschowitz, B. I. Objective evidence of aspirin use in both ulcer and nonulcer upper and lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 103, 862–869 (1992).
 32. Barnert, J. Acute and chronic lower gastrointestinal bleeding. in *Atlas of Colonoscopy* (ed. Messmann, H.) 118–142 (Thieme, Stuttgart New York, 2006).
 33. Kim, H. S. et al. Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: a multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* 101, 1333–1341 (2006).
 34. Consolo, P. et al. Efficacy, risk factors and complications of endoscopic polypectomy: ten year experience at a single center. *World J. Gastroenterol.* 14, 2364–2369 (2008).
 35. Sawhney, M. S., Salfiti, N., Nelson, D. B., Lederle, F. A. & Bond, J. H. Risk factors for severe delayed postpolypectomy bleeding. *Endoscopy* 40, 115–119 (2008).
 36. Watabe, H. et al. Risk assessment for delayed hemorrhagic complication of colonic polypectomy: polyp-related factors and patient-related factors. *Gastrointest. Endosc.* 64, 73–78 (2006).
 37. Gibbs, D. H. et al. Postpolypectomy colonic hemorrhage. *Dis. Colon Rectum* 39, 806–810 (1996).
 38. Rosen, L., Bub, D. S., Reed, J. F. 3rd & Nastasee, S. A. Hemorrhage following colonoscopic polypectomy. *Dis. Colon Rectum* 36, 1126–1131 (1993).
 39. Smith, L. E. Fiberoptic colonoscopy: complications of colonoscopy and polypectomy. *Dis. Colon Rectum* 19, 407–412 (1976).
 40. Dafnis, G., Ekbom, A., Pahlman, L. & Blomqvist, P. Complications of diagnostic and therapeutic colonoscopy within a defined population in Sweden. *Gastrointest. Endosc.* 54, 302–309 (2001).



41. Heldwein, W. et al. The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy* 37, 1116–1122 (2005).
42. Hui, A. J. et al. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest. Endosc.* 59, 44–48 (2004).
43. Ganguly, S., Sarin, S. K., Bhatia, V. & Lahoti, D. The prevalence and spectrum of colonic lesions in patients with cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 21, 1226–1231 (1995).
44. Eisen, G. M. et al. An annotated algorithmic approach to acute lower gastrointestinal bleeding. *Gastrointest. Endosc.* 53, 859–863 (2001).
45. Chaudhry, V., Hyser, M. J., Gracias, V. H. & Gau, F. C. Colonoscopy: the initial test for acute lower gastrointestinal bleeding. *Am. Surg.* 64, 723–728 (1998).
46. Ohyama, T. et al. Analysis of urgent colonoscopy for lower gastrointestinal tract bleeding. *Digestion* 61, 189–192 (2000).
47. Elta, G. H. Urgent colonoscopy for acute lower-GI bleeding. *Gastrointest. Endosc.* 59, 402–408 (2004).
48. Eliakim, R. Video capsule endoscopy of the small bowel. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 24, 159–163 (2008).
49. Dusold, R., Burke, K., Carpentier, W. & Dyck, W. P. The accuracy of technetium-99m-labeled red cell scintigraphy in localizing gastrointestinal bleeding. *Am. J. Gastroenterol.* 89, 345–348 (1994).
50. Zuckerman, D. A., Bocchini, T. P. & Birnbaum, E. H. Massive hemorrhage in the lower gastrointestinal tract in adults: diagnostic imaging and intervention. *Am. J. Roentgenol.* 161, 703–711 (1993).
51. Nusbaum, M. & Baum, S. Radiographic demonstration of unknown sites of gastrointestinal bleeding. *Surg. Forum* 14, 374–375 (1963).
52. Fiorito, J. J., Brandt, L. J., Kozicky, O., Grosman, I. M. & Sprayagen, S. The diagnostic yield of superior mesenteric angiography: correlation with the pattern of gastrointestinal bleeding. *Am. J. Gastroenterol.* 84, 878–881 (1989).
53. Egglin, T. K., O'Moore, P. V., Feinstein, A. R. & Waltman, A. C. Complications of peripheral arteriography: a new system to identify patients at increased risk. *J. Vasc. Surg.* 22, 787–794 (1995).
54. Junquera, F. et al. Accuracy of helical computed tomographic angiography for the diagnosis of colonic angiodysplasia. *Gastroenterology* 119, 293–299 (2000).
55. Mindelzun, R. E. & Beaulieu, C. F. Using biphasic CT to reveal gastrointestinal arteriovenous malformations. *Am. J. Roentgenol.* 168, 437–438 (1997).
56. Yoon, W. et al. Acute massive gastrointestinal bleeding: detection and localization with arterial phase multi-detector row helical CT. *Radiology* 239, 160–167 (2006).
57. Ernst, O. et al. Helical CT in acute lower gastrointestinal bleeding. *Eur. Radiol.* 13, 114–117 (2003).
58. Tew, K., Davies, R. P., Jadun, C. K. & Kew, J. MDCT of acute lower gastrointestinal bleeding. *Am. J. Roentgenol.* 182, 427–430 (2004).
59. Swain, C. P. et al. Which electrode? A comparison of four endoscopic methods of electrocoagulation in experimental bleeding ulcers. *Gut* 25, 1424–1431 (1984).
60. Watson, J. P., Bennett, M. K., Griffin, S. M. & Matthewson, K. The tissue effect of argon plasma coagulation on esophageal and gastric mucosa. *Gastrointest. Endosc.* 52, 342–345 (2000).
61. Busch, O. R., van Delden, O. M. & Gouma, D. J. Therapeutic options for endoscopic haemostatic failures: the place of the surgeon and radiologist in gastrointestinal tract bleeding. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 22, 341–354 (2008).
62. Funaki, B. et al. Superselective microcoil embolization of colonic hemorrhage. *Am. J. Roentgenol.* 177,



829–836 (2001).

63. Peck, D. J., McLoughlin, R. F., Hughson, M. N. & Rankin, R. N. Percutaneous embolotherapy of lower gastrointestinal hemorrhage. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 9, 747–751 (1998).
64. Browder, W., Cerise, E. J. & Litwin, M. S. Impact of emergency angiography in massive lower gastrointestinal bleeding. *Ann. Surg.* 204, 530–536 (1986).
65. Vernava, A. M. 3rd, Moore, B. A., Longo, W. E. & Johnson, F. E. Lower gastrointestinal bleeding. *Dis. Colon Rectum* 40, 846–858 (1997).
66. Rossini, F. P., Arrigoni, A. & Pennazio, M. Octreotide in the treatment of bleeding due to angiodysplasia of the small intestine. *Am. J. Gastroenterol.* 88, 1424–1427 (1993).
67. Torsoli, A., Annibale, B., Viscardi, A. & Dellafave, G. Treatment of bleeding due to diffuse angiodysplasia of the small intestine with somatostatin analogue. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 3, 785–787 (1991).
68. Yoshie, K. et al. Octreotide for severe acute bleeding from portal hypertensive colopathy: a case report. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 13, 1111–1113 (2001).
69. Bauditz, J., Schachschal, G., Wedel, S. & Lochs, H. Thalidomide for treatment of severe intestinal bleeding. *Gut* 53, 609–612 (2004).
70. Schmulewitz, N., Fisher, D. A. & Rockey, D. C. Early colonoscopy for acute lower GI bleeding predicts shorter hospital stay: a retrospective study of experience in a single center. *Gastrointest. Endosc.* 58, 841–846 (2003).
71. Strate, L. L. & Syngal, S. Timing of colonoscopy: impact on length of hospital stay in patients with acute lower intestinal bleeding. *Am. J. Gastroenterol.* 98, 317–322 (2003).
72. Green, B. T. et al. Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* 100, 2395–2402 (2005).
73. Grisolan, S. W., Darrell, S. P., Petersen, B. T. & Dierkhising, R. A. Stigmata associated with recurrence of lower gastrointestinal hemorrhage [abstract]. *Gastrointest. Endosc.* 57, 117 (2003).
74. Kollef, M. H., Canfield, D. A. & Zuckerman, G. R. Triage considerations for patients with acute gastrointestinal hemorrhage admitted to a medical intensive care unit. *Crit. Care Med.* 23, 1048–1054 (1995).
75. Kollef, M. H., O'Brien, J. D., Zuckerman, G. R. & Shannon, W. BLEED: a classification tool to predict outcomes in patients with acute upper and lower gastrointestinal hemorrhage. *Crit. Care Med.* 25, 1125–1132 (1997).



سندرم دزدی ساب کلاوین (Subclavian steal syndrome)

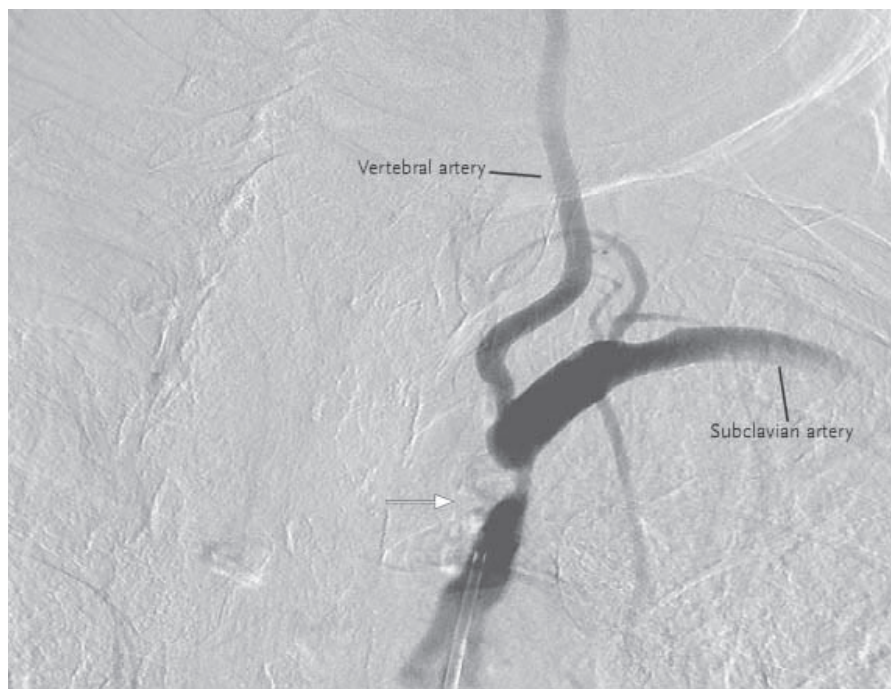
دکتر مریم مهرپویا

متخصص قلب و عروق

یک بروئی در شریان کاروتید راست و تریل و بروئی بر روی شریان ساب کلاوین چپ بود. آنژیوگرافی تنگی شدید قسمت ابتدائی شریان ساب کلاوین چپ (پیکان)، با فلوئ رتروگرا در شریان ورتبرال چپ را نشان داد (ویدئوی این تصویر را می توانید در NEJM.ORG مشاهده کنید).

آقای ۶۰ ساله ای با هیپرتانسیون، دیس لیپیدمی و دیابت ملیتوس، به علت احساس گیجی (Dizziness)، پرسنکوپ و تاری دید مراجعه کرد که این علائم در حین حرکت دادن دست چپ رخ می داد. وی سابقه بیماری کرونری قلب و بیماری عروقی را نداشت.

در معاینه فیزیکی نکته قابل توجه فشار خون $70/150$ mmhg در دست راست و $60/80$ mmhg در دست چپ و پالس های برآکیال و رادیال ضعیف در دست چپ بود. معاینه قلب شامل یک S۴ قابل سمع،



15 mmhg اختلاف در فشار خون سیستولیک بین دو بازو و فقدان بروئی ساب کلاوین، مشهود بود.

این شکل از فلو و علائم بالینی حاصله به عنوان سندرم دزدی ساب کلاوین نامیده می شود. این بیمار تحت تعبیه موفقیت آمیز استنت در تنگی ساب کلاوین قرار گرفت. درمان دارویی جهت بیماری عروقی وی شامل: آسپرین، دز بالای استاتین و مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین آغاز شد.

در پیگیری ۳ ماه بعد، بهبود قابل توجه بالینی در علائم شامل



Subclavian Steal Syndrom. The New England Journal Of Medicine, september ۲۰۱۰, ۲, images in clinical medicine, e۱۵

جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران
سال ششم / شماره دوم / تابستان ۸۹

آلودگی هوا و محیط زیست:

نقل از مجله تنفس ۲۰۱۰

دکتر حسن حیدر نژاد

مرکز پزشکی دکتر مسیح دانشوری-تهران-دارآباد

کدامیک از مواد آلاینده هوا تأثیر مهمی روی سلامتی ریه دارند؟

مواد آلاینده هوا از منابع مختلف و وسیعی حاصل می شوند و کلاً بصورت آلاینده های اولیه و آلاینده های ثانویه (دست دوم) تقسیم می شوند.

آلاینده های اولیه که مستقیماً وارد هوا می شوند:

- مونوکسید کربن (CO)
- دی اکسید گوگرد (SO₂)
- آلاینده های ثانویه (دست دوم) که در اثر واکنش های شیمیایی در هوا ایجاد می شوند.
- اُزن
- دی اکسید گوگرد (SO₂)
- برخی آلاینده ها مثل مواد ذره ای (PM) دارای جزء اولیه و ثانویه می باشند
- این مواد اثرات مهمی روی سلامتی انسان دارند. در جدول زیر آلاینده های مهم هوا و منبع تولید آنها را نشان داده است.

برای حفظ حیات و سلامتی روزانه هر نفر نیاز به حدود ۴۰۰ لیتر اکسیژن دارد. این مقدار اکسیژن از تنفس حدود ۱۰۰۰۰ لیتر هوا حاصل می شود. هوایی که وارد ریه ها می شود برای جذب اکسیژن و دفع CO₂ (گاز کربنیک) در سطحی حدود ۱۰۰ متر مربع پخش می شود. با توجه به حجم هوای وارده و سطح پخش آن در ریه ها، تمیز بودن هوای تنفسی از نظر سلامتی فوق العاده مهم است. سوا از تأثیر مواد موجود در هوای تنفسی روی راههای هوایی و مخاط دستگاه تنفسی، برخی از این مواد وارد مویرگهای ریوی و سپس گردش خون عمومی بدن شده و روی اعضاء دیگر بدن اثر می گذارند. صنعتی شدن جوامع و افزایش شهرنشینی بویژه در کشورهای با رشد شتاب زده، همراه با افزایش مقدار سوخت فسیلی بویژه در شهرها بوده و اثرات تخریبی مواد حاصل از احتراق را بیشتر کرده است. حدود ۵۰٪ مردم جهان که در شهرهای بزرگ ساکن هستند در معرض تنفس هوای آلوده ناشی از آلودگی هوای بیرون خانه قرار دارند و ۵۰٪ دیگر نیز در درون منازل در معرض آلودگی هوای درون خانه ناشی از سوخت هیزم و تپاله و گاز خانگی می باشند. آلودگی هوا چه خارج از منزل و چه در درون منزل از عوامل تخریب سلامتی ریه چه در کشورهای توسعه یافته و چه در حال توسعه می باشد. سالانه حدود ۲ میلیون نفر در اثر آلودگی هوا دچار مرگ زودرس می شوند.



جدول آلاینده های عمده هوا و منبع تولید آن:

آلاینده ها	منبع اصلی تولید
مونوکسید کربن	اگزوز اتومبیل و تصاعد از سوخت نیروگاههای تولید برق و کارخانه های دیگر
دی اکسید گوگرد	سوخت مواد فسیلی (ذغال و نفت)، اگزوز ماشینهای گازوئیلی، آتشفشان، ذوب کانی های گوگرددار
دی اکسید نیتروژن	سوخت برای حرارت، تولید برق، اگزوز اتومبیل (بنزینی، گازوئیلی و گاز فشرده طبیعی)
اُزن	تولید با واکنشهای فوتوشیمیایی (نور خورشید) روی دی اکسید نیتروژن و ترکیبات آلی، آتش بازی (ترقه بازی)
مواد ذره ای	نیروگاههای تولید برق، اگزوز ماشین (بویژه ماشینهای دیزلی)، گرد و خاک جاده ها و سایر منابع مربوط به ساخت و سازهای انسانی

مواد ذره ای از این نظر اهمیت بیشتری دارند که سوا از ریه ها با عبور از رگهای ریه و ورود به گردش خون روی سایر اعضاء بدن نیز اثر سوء می گذارند.

مواد ذره ای (PM=particulate matter)

این مواد از منابع طبیعی و مواد ساخته شده توسط انسان از قبیل احتراق سوخت های فسیلی حاصل می شوند. ذراتی که قطر ائرو دینامیک آنها ۱۰ میکرون باشد بنام PM_{10} و آنها تیکه قطر ائرو دینامیک آنها زیر $2.5/10$ باشد بنام $PM_{2.5}$ خوانده می شوند. ذرات با قطر ائرو دینامیک زیر ۱ میکرون بنام ذرات فوق العاده ریز یا ذرات نانو نام دارند. این ذرات ریز می توانند به آسانی از ریه عبود کرده و وارد گردش خون شوند. این مواد بعنوان حمال مواد شیمیایی سمی نیز عمل کرده و لذا مواد سمی را بداخل ریه ها می آورند. منابع اصلی این مواد سوخت ماشین ها (بویژه ماشینهای دیزلی)، گرد و غبار جاده ای و خیابانی است.

ذرات اگزوز ماشینهای دیزلی (سوخت گازوئیل)، از علل عمده افزایش $PM_{2.5}$, PM_{10} در شهرها هستند، چون میزان خروج ذرات از آنها ۱۴۰۰ بار بیشتر از ماشینهای بنزین سوز است. ماشینهای گازوئیلی در اکثر کشورها روبه افزایش هستند (در اروپا تا ۵۰٪ نمایشگاههای اتومبیل) زیرا سوخت کمتر داشته و با توجه به تصاعد کمتر CO_2 و CO به عنوان موتورهای سبز تبلیغ می شوند اگرچه اثر مفید کاهش CO_2 , CO با مضرّات افزایش ذرات PM خنثی می گردد. ذرات حاصل از موتورهای گازوئیلی کربن عنصری را در مرکز و هیدروکربن های آلی و فلزاتی چون نیکل و وانادیوم را در اطراف خود دارند. قطر متوسط این ذرات حدود ۱۰۰ نانومتر است و لذا براساس حجم، سطح بیشتری داشته و رادیکالهای اکسیژن فعال بیشتری در بدن ایجام می کنند

آتش بازی:

تمام آتش بازیها دارای کربن و گوگرد می باشند که برای اشتعال لازم هستند. بعلاوه مواد دیگری نیز به آنها افزوده می شود مثل (آرسنیک، منگنز، اگزالات سدیم، آلومینیوم، گرد آهن، پرکلرات پتاسیم، نیترات استرونتیوم و نیترات باریم) تا رنگ های مختلف بروز بدهند. در آتش بازی مقادیر زیاد آلاینده هوا بویژه CO_2 , CO , SO_2 و ذرات همراه با املاح فلزی مثل آلومینیوم، منگنز، کادمیوم آزاد می شود که با عوارض سلامتی شدید همراه هستند. در جشن ها مقادیر زیاد مواد محترقه و آتش زا بکار برده می شود که امکان تماس زیاد را فراهم می سازد. آتش بازی در برخی جشن ها دی اکسید گوگرد هوا را تا $PPM\ 5/67$ (۲۰۰ برابر مقدار مجاز امن) می تواند بالا ببرد.

چگونه آلودگی هوا به سلامتی ریه آسیب میرساند؟

- اثرات آلودگی هوا روی جنین قبل از تولد
اثرات مضرّ آلودگی هوا در انسان از زمان جنینی شروع می شود. در مطالعه ای در آمریکا بیشتر ۲۰۰ ماده شیمیایی و آلوده کننده را در خون طناب نافه ۱۰ نوزاد با انتخاب راندام نشان داده اند. منبع این آلودگی ها، سوخت زغال، نفت و زباله بوده است. این مطالعه نشان داده است که مواد آلاینده هوا می توانند از ریه عبور کرده و از طریق گردش خون به جنین داخل شکم مادر برسند. جفت نمی تواند سد خوبی برای جلوگیری از عبور این مواد مضر باشد. مواد مضر واردی به جنین دارای اثرات سوء مختلف بوده و می توانند مانع از رشد و نمو از طریق مغایرت با سیگنالهای داخلی سلولی شوند. عوارضی چون وقفه رشد داخل رحمی، کمی وزن موقع تولد، تولد زودرس و افزایش عوارض پره ناتال در کودکان مادرانی که در هوای آلوده بوده اند دیده شده است. در

مطالعه جدید در ژاپن نشان داده اند که تماس خانم باردار با آلاینده های مربوط به ترافیک و همچنین تماس نوزادان با این قبیل هواهای آلوده منجر به افزایش اختلالات آلرژیک در کودکان می شود.

اثرات در نوزادان:

رشد ریه ها در سنین پائین به دو مرحله تقسیم می شوند. سه سال اول زندگی که همراه با افزایش تعداد آلوئول هاست و سنین بعدی کودکی که همراه با بزرگتر شدن ریه ها است. لذا تماس با آلاینده ها در سنین پائین فوق العاده خطرناک است و متفاوت از سنین بالاتر است. در مطالعه ای در ۱۱ شهر کانادا، ارتباط بین تماس روزانه با آلاینده های ازن، مونواکسید کربن، دی اکسید گوگرد و دی اکسید نیتروژن و مراجعه روزانه به علت علائم ریوی را نشان داده اند. بیشترین ارتباط با ازن و دی اکسید نیتروژن بوده است.

مطالعه ای در کراکف لهستان نشان داده اند که در سال اول زندگی، در کودکان متولد از مادران حامله ساکن مناطق دارای آلودگی شدید با PM (ذرات هوا) میزان سرفه ۴/۸ برابر، خس خس بدون سرماخوردگی ۳/۸ برابر بوده و ۸۲٪ افزایش در رینیت (گرفتگی و آبریزش از بینی) در مقایسه با نوزادان متولد از مادران ساکن مناطق خوش آب و هوا (آلودگی کمتر) داشته اند.

در مطالعه آمریکا نیز نشان داده اند که در خانم های باردار مواجه با هیدروکربن های حلقوی میزان تماس در کودکان در ۲ سال اول تولد بیشتر بوده است.

مطالعات فوق نشان میدهند که تماس در بارداری و یا بلافاصله بعد از تولد با آلاینده های هوا دارای عوارضی در کودکی است.

آیا تمام کودکان به اثرات سوء آلاینده های هوا استعداد دارند؟

با توجه به اینکه ریه ها در کودکان در حال رشد هستند لذا به اثرات مضر آلاینده های هوا مستعدتر هستند. رشد ریه تحت پیغام های شیمیایی خاص فوق العاده پیچیده و از نظر زمانی نیز دقیقاً تعیین و مشخص شده است. آلاینده های هوا اکثراً مواد شیمیایی هستند و می توانند روی این مسیرهای سیگنال دهنده اثر بگذارند. تعداد آلوئول موقع تولد ۲۴ میلیون است و در چهار سالگی به ۲۶۷ میلیون و در زمان بلوغ به ۶۰۰ میلیون

می رسد. در مقایسه با بزرگسالان قدرت دفاعی کودکان علیه ذرات مطلق در هوا و آلاینده های گازی اندک است و نمیتوانند بخوبی مواد مضر هوا را سم زدایی یا متابولیزه کنند و مخاط راه تنفسی آنها نیز به مواد آلاینده خیلی تراواتر است.

ضمناً کودکان در مقایسه با بزرگسالان فعالیت جسمی زیادتر داشته (۱۲۴ دقیقه در مقایسه با ۲۱ دقیقه) و لذا حجم هوای وارده به ریه آنها خیلی بیشتر است. کودکان در مقایسه با بزرگسالان ساعات زیادتری در خارج از منزل بسر می برند (بویژه در تابستان و بعدازظهرها) در برخی از این ساعات، فعالیت جسمی بیشتر و لذا ورود هوای بیشتری به داخل ریه ها دارند. ورود هوای زیادتر به ریه معادل با ورود آلاینده های بیشتر است. حین ورزش کردن، مقدار ذرات در ریه ۵ برابر بیشتر می شود. حجم عبور هوا در ریه ها بازای واحد وزن در نوزادان یا کودکان در حال استراحت ۲ برابر افراد بزرگسال در شرایط یکسان است و لذا مواجهه با هر عامل شیمیایی نیز در کودکان ۲ برابر می باشد.

تأثیر روی کودکان مدرسه:

در مطالعات اپیدمیولوژیک متعدد نشان داده اند که هرچه محل سکونت و مدرسه نزدیک خیابان های شلوغ (منبع آلودگی هوا) باشد، باید منتظر عوارض ریوی شامل بروز علائم تنفسی و بدتر شدن آسم باشیم. مطالعات زیادی نشان میدهند که در کودکانی که در خانه های نزدیک خیابانهای با ترافیک سنگین هستند، میزان آسم جدید و تشدید آسم همراه با غیبت از مدرسه و بستری شدن در بیمارستان به علت آسم بیشتر است. مطالعه جدید در آمریکا نشان داده است که در کودکان در معرض تشدید آلودگی هوا ۴۵٪ افزایش در میزان سرفه شبانه در مقایسه با کودکان منزل (آلودگی کم) داشته اند. ارتباط بین شروع آسم، بروز خس خس سینه، عفونت های گوش، حلق، بینی و سرماخوردگی های شدید یا ذکام در کودکان ۴ ساله در ارتباط با آلودگی هوا گزارش شده و این علائم برای بار اول در ۲ سالگی ظاهر شده اند.

در مطالعه ای در آلمان نشان داده است که شیوع خس خس سینه و علائم آلرژی در کودکان ۱۴-۱۳ ساله در معرض آلودگی هوا مربوط به ترافیک در مقایسه با کودکان بدون مواجهه با آلودگی، بشرح زیر بوده است.

- شیوع خس خس سینه در موارد تماس نادر با آلودگی هوای ترافیک ۲۹٪

- شیوع خس خس سینه در موارد تماس مکرر آلودگی هوای ترافیک ۵۸٪



- شیوع خس خس سینه در موارد تماس مداوم با آلودگی هوای ترافیک ۵۷٪

شیوع علایم آلرژی بترتیب ۲۰٪، ۳۵٪، ۶۹٪ بوده است.

مطالعه فوق نشان میدهند که خطر پیدایش آسم و آلرژی بینی و سایر علایم ریوی در کودکان ساکن در مناطق با ترافیک سنگین مربوط به خودروهای دیزلی بیشتر است و در کودکان آسمی نیز تشدید علایم با افزایش آلودگی هوا قابل پیش بینی است.

تأثیر آلودگی هوا در عملکرد و رشد ریه در کودکان:

در مطالعه ای روی ۱۷۵۹ کودک ۱۰ ساله که ۸ سال طول کشیده است نشان داده اند که ارتباط مستقیم و مهم بین شاخص های عملکرد ریه (FEV₁) و سطح NO₂، بخار اسید، PM_{2.5} و کربن عنصری هوا وجود دارد. کودکان که در مناطق با آلودگی PM بالا بسر میبرند، دارای کاهش بیشتری در FEV₁ در مقایسه کودکان ساکن مناطق با هوای تمیزتر دارند. این وضع در مؤنث و مذکر یکسان بوده و در افراد بدون سابقه آسم نیز وجود دارد. شدت این تأثیر، مشابه وضعی است که در کودکان مادران سیگاری دیده می شود. در کودکان انگلیسی کاهش حجم های ریه ارتباط با مقدار کربن عنصری ریه آنها داشته است و این حاکی از ارتباط افت حجم های ریه با آلودگی PM است.

آلودگی متعارف در حال حاضر که در برخی شهرها تمیز اعلام می شود نیز اثرات سوء روی رشد ریه کودکان دارد.

اثر آلودگی هوا روی علایم ریوی بزرگسالان:

در افراد بزرگسال در معرض آلودگی شدید هوا، شیوع سرفه، خلط و تنگی نفس بیشتر است. اگر دانه گرده گیاهان را با دود آگزوز ماشین مخلوط کنیم، استنشاق آن حساسیت زایی را تا ۵۰ برابر افزایش میدهد و این را با اندازه گیری IgE اختصاصی در لاواژ بینی نشان داده اند. همچنین ذرات آگزوز ماشین حساسیت به آلرژنهای جدید را نیز افزایش می دهد. لذا تماس با دود آگزوز ماشین نه تنها آلرژی زایی را تشدید می کند، بلکه آلرژی قبلی را نیز تشدید می نماید. مطالعات اپیدمیولوژیک در سرتاسر جهان ارتباط بین افزایش PM و افزایش مورتالیتته (مرگ و میر) مربوط به بیماریهای قلبی، عروقی و ریوی را بویژه در افراد بزرگسال نشان داده است. در مطالعه ای در سوئیس نشان داده اند که افزایش غلظت PM، NO₂ در هوا همراه با افزایش شیوع یکساله سرفه و خلط و تنگی

نفس در غیرسیگاری است. همچنین مواجهه با آلودگی PM بالای هوا در افراد بزرگسال خطر ذات الریه (پنومونی) را نیز افزایش میدهد. افزایش (O₃) زن در هوا همراه با حملات آسم و کاهش عملکرد ریه در افراد بزرگسال است. اثرات مضر آلودگی هوا تنها منحصر به ریه نبوده بلکه قلبی عروقی نیز است. پلیس های راهنمایی و رانندگان که مقادیر زیاد آلاینده هوا در هوای تنفسی دارند، دارای استرس اکسیداتیو زیاد بوده و سرفه، تنگی نفس و خس خس بیشتر دارند. هوای تنفسی بویژه در محیطهای پر ازدحام شهرها، دارای مواد کارسینوژن (سرطان زا) های شناخته شده است، مثل ترکیبات آلی از قبیل بنزول (آ) پیرن، بنزن، ترکیبات معدنی حاوی آرسنیک، کروم و مواد رادیواکتیو که خطر سرطان را بالا می برند.

کارکنان صنایع کامیون سازی که تماس طولانی با دود آگزوز دیزل و وسائل نقلیه موتوری دارند، افراد خیابان گرد و افراد شاغل در بارگیری و تخلیه بنادر در معرض خطر بالای سرطان ریه هستند که این خطر با تماس بیشتر افزایش می یابد.

افراد بزرگسال که در معرض آلودگی شدید هوا قرار دارند دارای خطر بالای

- پیدایش علایم تنفسی

- آسم

- بیماریهای انسدادی مزمن ریه

- رینیت آلرژیک

- عفونتهای تحتانی دستگاه تنفسی

- سرطان ریه

هستند. خطر مرگ در بیماران مسن دچار بیماریهای انسدادی ریه و بیماریهای عروق قلبی زیاد است. سوا از تأثیر مواد آلاینده هوا در دستگاه تنفسی، این مواد و بویژه PM خطر بیماریهای قلبی عروقی و مرگ و میر ناشی از آن را بالا میبرد.

چگونگی آسیب ریه در اثر آلاینده های هوا:

اثرات مضر آلاینده های هوا مربوط به ایجاد رادیکالهای آزاد اکسیژن و در نتیجه تشدید استرس اکسیداتیو در ریه هاست که ایجاد پاسخ آماس سلولی و مواد واسطه ای شدید می کند. این مواد آماسی وارد گردش خون نیز شده و اثرات عمومی بجای می گذارند. یک ساعت تماس فرد طبیعی با مقادیر بالای آگزوز دیزل که معمولاً در جاده های با ترافیک بالا اتفاق می افتد منجر به افزایش نوتروفیل، لنفوسیت های T و B و ماست سل ها در مخاط راههای هوایی می شود که این نیز همراه با

افزایش مقادیر واسطه‌های آماسی (هیستامین، فیبرونکتین، اینترلوکین ۸، انکوژن آلفای وابسته به رشد) در ریه‌ها و افزایش مقادیر نوتروفیل‌ها و پلاکت‌ها در خون است. لذا اثرات مضر آلودگی هوا نه تنها در مخاط دستگاه تنفس بلکه در سرتاسر بدن اتفاق می‌افتد.

استعداد فامیلی وارثی:

اثرات مضر آلودگی هوا بویژه PM , NO_2 بوسیله رادیکال‌های آزاد اکسیژن انجام می‌شود که با عناصر مختلف سلولی و ساختمانی واکنش نشان داده و ایجاد پدیده آماس می‌کنند. بدن در مقابل این واکنش‌ها از خود دفاع نشان میدهد که شامل گلوکاتیون، ویتامین C، ویتامین A، اسیداوریک و CO است. بین این عناصر گلوکاتیون قویترین ضد اکسیدان است که ریه‌ها را در مقابل آلاینده‌ها حفظ می‌کند.

نشان داده‌اند که موتاسیون در ژنهای مسئول کاهش گلوکاتیون همراه است با

– کاهش بیشتر در فونکسیون ریه بعد از مواجهه با O_3 (۱)

– پاسخ آلرژیک بیشتر بعد از تماس با دود آگروز ماشین

– کاهش فونکسیون ریه

مهم است بدانیم که موتاسیون اس-ترانسفراز مو ۱ (GSTM1) که همراه با کاهش گلوکاتیون است در حدود ۵۰٪ جمعیت وجود دارد و این رقم در کشورهای مختلف بین ۲۵ تا ۷۵٪ متغیر است. لذا افراد با این موتاسیون به اثرات تخریبی آلاینده‌های هوا بیشتر استعداد دارند. پلی مورفسم در ژن نیکوتینامید آدنین دی نوکلئوتید فسفات (NADPH) کینین اکسید و ردوکتاز-۱ (NQO1) نیز باعث می‌شود که در مجاورت با O_3 و ذرات آگروز ماشین‌ها علائم ریوی، خطر آسم و کاهش فونکسیون ریه پیش آید. در مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که پلی مورفسم در ژن فاکتور نکروز تومور آلفا ($\text{TNF-}\alpha$) روی فونکسیون ریه بعد از مواجهه با O_3 اثر می‌گذارد. لذا بنظر میرسد که استعداد ژنتیک روی اثرات مضر آلاینده‌های هوا در ریه اثر بگذارند.

نقش پزشکان در کاهش آلودگی هوا:

حمایت از تغییر سیاست:

اگر بتوانیم آلودگی هوا را به حد پاک در جامعه برسانیم به موفقیت‌های زیر دست خواهیم یافت:

– کاهش مراجعه به اورژانس و بستری بعلت آسم از ۲۳٪ به ۶٪

جامعه پزشکی متخصص داخلی ایران
سال ششم / شماره دوم / تابستان ۸۹



– کاهش شیوع برونشیت از ۴۰٪ به ۲۰٪

– کاهش غیبت از مدرسه ۲/۳ کم می‌شود.

– کاهش شیوع آسم جدید در کودکان فعال ۷۵٪

با قبول این مطلب که هوای آلوده اکثر شهرهای بزرگ روی سلامتی انسان تأثیر مضر دارد. باید تلاش کنیم که آلاینده‌های اصلی PM ، اکسیدهای ازت، SO_2 و O_3 کاهش یابد. پزشکان و سایر کارکنان سلامتی باید پیام رسان بوده و موالی دولتی و سیاست مداران را آموزش دهند و آنها را وادار کنند سلامتی مردم را در رأس برنامه‌های خود قرار دهند. اینکار با مدیریت شهری خوب و استراتژیهای جدید و نو در کنترل ترافیک، حمایت از پیشرفت و نوآوریهای تکنولوژی در جهت استفاده از سوختهای تمیزتر و ماشینهای تمیزتر و ایجاد آستانه ایمنی محکم و شدید برای دودهای صنعتی قابل حصول است.

همچنین پزشکان باید دولت را تشویق کنند تا استانداردهای کیفیت هوا را برای حفظ سلامتی مردم خود برقرار نماید. دولت باید بطور روتین آلاینده‌های مهم هوا را پایش کرده و مواقعی که سطح آن بالاتر از حد ایمنی باشد، اخطارهای لازم به مردم و بویژه گروه‌های پرخطر داده شود تا بتوانند خود را در مقابل اثرات مضر آلودگی هوا حفاظت نمایند.

کاهش تماس فردی:

بعید به نظر میرسد که دولت‌ها بتوانند بسادگی و سریع آلودگی هوای بیرون منزل را کنترل کنند. تنها چاره موجود در دسترس، کاهش تماس فردی و کاهش استعداد است. بیماران دچار آسم و بیماریهای انسدادی مزمن را باید یاد دهیم که از آلودگی‌های شدید هوا دوری کنند. در موارد آلودگی، بیرون منزل نروند و بایک فلوومتر جریان هوای ریه را در موارد آلودگی هوا بیشتر سنجش کنند و از ورزش در کنار جاده‌ها اجتناب کنند. مطالعات متعددی در کودکان نشان داده است که میزان آسم در کودکانی که در ۷۵ متری کناره جاده‌ها ساکن هستند بیشتر از مناطق دورتر است و لذا در مدرسه سازی و شهرسازی نیز باید به این نکته توجه گردد.

کاهش استعداد به اثرات مضر آلاینده‌های هوا:

مکمل آنتی اکسیدان: اگر اثرات ضد اکسیدان‌ها در بدن کم یا ضعیف گردد. اثرات مضر آلاینده‌های هوا در ریه و سایر اعضا بدن بیشتر خواهد شد. لذا با مکمل ضد اکسیدان میتوان به دفاع بدن افزود و از

اثرات سوء آلاینده ها کاست.

در مطالعات حیوانی، نشان داده اند که آماس ائوزینوفیلی راههای هوایی و هیپرپلازی سلولهای پیاله ای (موکوس ساز) ناشی از تماس با دود آگروز را می توان با مکمل ان-استیل سیستئین NAC کم کرد. این ماده مقدار گلوتاتیون ریه را افزایش می دهد. اخیراً گزارش کرده اند که تجویز NAC ۱۲۰۰ میلی گرم در روز به رانندگان اتوبوس که بطور مزمین در معرض آلاینده های هوا هستند میتواند استرس اکسیدان را کم کرده و پارامترهای عملکرد ریه را بهبود بخشد. مطالعات مقدماتی نشان میدهند که مکمل غذا با سولفورافن که تحریک کننده نیرومند آنزیم های ضد اکسیدان است منجر به کاهش آماس بویژه در افراد در معرض ذرات آگروز ماشین ها می شود. سولفورافن بطور طبیعی در سبزیجات دارای به اصطلاح گلبرگ مقطع مثل کلم بروکسل، بروکلی، شلغم، تربچه، کلم گل و کلم وجود دارد.

مکمل ویتامین C و مکمل ویتامین A بویژه در مقادیر بالا دارای اثرات مفید روی راههای هوایی کوچک در آسمی های در معرض آزن که بطور مادرزادی مقدار کم گلوتاتیون تولید می کرده اند، بوده است. مطالعات حیوانی نشان میدهند که مکمل ویتامین E, C پاسخ ریه در برابر فوتواکسیدانها مثل آزن و NO₂ را تعدیل می کنند و ویتامین C و اسید اوریک و گلوتاتیون موجود در سطح مخاط تنفسی در اثر مواجهه با آزن و NO₂ مصرف می شود. مع الوصف برای توصیه مصرف این مواد بطور منظم بعنوان مکمل ضد اکسیدان نیاز به شواهد قویتری دارد. در حال حاضر باید مردم را تشویق کنیم که از سبزیجات و میوه های ضد اکسیدان مصرف کنند. افرادی که دچار نقص ژنتیک در آنزیمهای هستند که منجر به کاهش تولید ضد اکسیدان می شود. (مثل GSTM1 نول، ژن گلوتاتیون S ترانسفراز و NQO1) می توانند از مصرف مرتب مکمل ضد اکسیدان بهره ببرند. تحقیقات بیشتر لازم است تا مداخلات مفید روی افرادی که دچار نقص ژنتیک در ایجاد ضد اکسیدان هستند بررسی و ارزیابی گردد تا از اثرات سوء آلاینده های هوا کاسته شود.

مصرف روزانه شیر به جای مصرف قرص های کلسیم و ویتامین D در پیشگیری استئوپروز

دکتر علی خلوت

فوق تخصص روماتولوژی، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران، رئیس بخش روماتولوژی بیمارستان امام خمینی (ره)

پونه خلوت

کارشناس بهداشتی درمانی، معاونت سلامت دانشگاه علوم پزشکی تهران

تعریف:

راه غذا زیاد باشد، به علت محدود بودن جایگاه های انتقال فعال، جذب کلسیم از این راه محدود خواهد شد، مضافاً اینکه در حالت معمولی در یک فرد سالم همین جذب (انتقال فعال) کفایت میکند اما اگر بدایلی بدن احتیاج بیشتری داشته باشد، از محل های دیگر جذب می شود. جالب اینکه بدن انسان برحسب احتیاج به کلسیم جذب انتخابی دارد و آن هم به کمک ویتامین D و در صورت احتیاج بیشتر از مسیر انتقال غیرفعال جذب می شود.

مقدمه:

شیر در رژیم غذایی روزانه ضامن سلامت و شادابی انسانها است. شیر علاوه بر داشتن کلسیم لازم برای بدن، دارای ویتامین B۱۲-B۶-D-A-B۱-B۲، نیاسین، اسید فولیک، اسید پانتوتنیک، کلسیم، فسفر، منیزیم و روی می باشد. اگر شیر در رژیم غذایی روزانه وجود داشته باشد، هیچ احتیاجی به فاکتورهای تهیه شده فوق نمی باشد.

راه های جذب کلسیم توسط بدن انسان:

جذب کلسیم از راه های مختلفی انجام می گیرد که در این جا به اختصار اشاره می گردد:

الف) ابتدای روده کوچک (انتقال فعال):

در ابتدای روده کوچک پروتئین ویژه ای وجود دارد که کلسیم با اتصال به آن پروتئین (البته به کمک ویتامین D) قابل جذب می گردد. به علت وجود میزان مشخصی از این پروتئین جذب کلسیم نیز به این ترتیب محدودیت خواهد داشت. از ۲۲۵ mg تا ۴۵۰ mg کلسیم در یک زمان قابل جذب خواهد بود.

زمانی که مقدار دریافت کلسیم غذایی کم باشد، جذب عمدتاً از طریق انتقال فعال صورت می گیرد و در مواقعی که مقدار دریافت کلسیم از

ب) انتهای روده کوچک (انتقال غیرفعال):

در قسمت انتهای روده کوچک که PH قلیایی دارد مقدار زیادی کلسیم جذب می شود. البته املاحی از کلسیم در این قسمت بهتر جذب می شود که قادر باشند در محیط قلیایی به صورت محلول در آیند. ملح های گلوکونات و لاکتات کلسیم در این PH محلول هستند و به این ترتیب قابل جذب این نوع ملح های کلسیم عمدتاً در شیر وجود دارد. علاوه بر حلالیت در PH قلیایی، زمان عبور مواد غذایی از این قسمت روده کوچک نیز بر میزان جذب تأثیر می گذارد. هر چه زمان عبور از روده بیشتر باشد، بالطبع جذب بیشتری انجام می شود. در صورت وجود اسهال که زمان عبور غذا از روده کوتاه می گردد، جذب کلسیم نیز کاهش می یابد.

ج) کولون:

در روده بزرگ میکروبهایی به نام پروبیوتیکها به صورت طبیعی وجود دارند که اعمال فیزیولوژی خاصی را انجام می دهند. تعدادی از این پروبیوتیکها باعث جذب کلسیم از کولون می گردند. زیرا این میکروب ها با کاهش PH (افزایش اسیدیته) در روده بزرگ باعث حلالیت بیشتر



برخی از املاح کلسیم و جذب بهتر آن می شوند.

علاوه بر این، پروبیوتیک ها قادرند از باند شدن فیتات موجود در مواد غذایی با کلسیم ممانعت کرده و از این طریق نیز جذب کلسیم را افزایش دهند. توضیح آنکه فیتات و فسفات ها با باند شدن با کلسیم سبب دفع روده ای آن می گردند. لازم به ذکر است که برخی از املاح کلسیم نظیر کلسیم گوکونات تولید این پروبیوتیک ها را در روده افزایش داده و سبب جذب بهتر کلسیم می گردند.

در مواردی که کلسیم خون کاهش می یابد، بدن با مکانیسم های ویژه ای از کلسیم موجود در استخوان برداشت می نماید تا میزان کلسیم خون در حد طبیعی تثبیت شود، بنابراین در افراد بزرگسال کمبود حاد کلسیم علائم آشکاری ندارد. چون استخوان از ذخیره بالای کلسیم برخوردار است و این بانک کلسیم ذخیره خود را فدای بالانس کلسیم در خون میکند که اگر این ذخیره کاهش یابد، استحکام استخوان کاسته می شود و نهایتاً ماتریکس استخوان که یک بافت پروتئینی می باشد اتروفی می شود که در این هنگام استئوپروز فرا می رسد. توضیح آنکه قبل از آنکه کمبود کلسیم استخوانی منجر به صدمه ماتریکس گردد، استئوپنی نامیده می شود.

برخی عوامل مؤثر در جذب کلسیم:

۱- حالیت: عاملی برای حداکثر جذب

نکته مهم این است که هر چه محتوای کلسیمی در یک ترکیب نمکی بیشتر باشد، حالیت آن کمتر است و هر چه حالیت آن کمتر باشد، توانایی جذب کلسیم از آن ملح نیز کمتر خواهد بود. به طور مثال کربنات کلسیم با داشتن ۴۰٪ محتوای کلسیمی میزان حالیت ناچیزی دارد، بنابراین جذب آن بسیار کم خواهد بود (۵-۱۰٪) مانند ترکیبات کربنات کلسیم در بازار دارویی که به وفور در اختیار افراد قرار می گیرد.

در صورتی که املاحی نظیر لاکتات و گلوکونات کلسیم دارای محتوای کلسیمی کمی هستند اما از حالیت زیادی برخوردار می باشند. از هر سه راه جذب کلسیم (انتقال فعال، غیرفعال، کولون) جذب می شوند.

کلسیم گلوکونات ۳۰ برابر بیشترین کربنات کلسیم حل می شود

بعنوان یک قاعده کلی باید این نکته را مدنظر داشت که :

نمک های آلی کلسیم اگرچه محتوای کلسیمی کمی دارند، اما بواسطه حالیت زیاد آنها میزان جذب بیشتری را دارا می باشند.

از طرفی فرم کلسیم مصرفی نیز در جذب آن مؤثر است به عنوان مثال در مجرای گوارشی ۳۰٪ یک کپسول و ۲۰٪ یک قرص می توانند حل

شوند اما اگر فرآورده ای به شکل محلول مایع وارد مجرای گوارشی شود تقریباً ۹۹٪ آن حل می شود (مصرف شیر).

به یاد داشته باشید که املاح کلسیم نامحلول در کولون سبب یبوسیت و نفخ می گردد. به همین علت سیترات کلسیم که به شکل مایع است التهاب کمتری را در دیواره روده ایجاد می کند. لذا کلسیم موجود در شیر این مشکل را حل میکند. در صورتیکه مصرف قرص های کربنات کلسیم به این شکل کمک می کند.

۲- اسیدیتة معده:

چون برخی از املاح کلسیم نظیر کربنات کلسیم برای جذب خود به محیط اسیدی معده نیاز دارند، بنابراین بهتر است به همراه غذا خورده شوند. اما در جذب برخی از املاح کلسیم اسید معده تأثیری ندارد، مانند سیترات کلسیم که میتوان آن را همراه غذا یا با معده خالی مصرف نمود. بنابراین توجه داریم که املاح کربنات کلسیم برای جذب چه شرایطی را باید داشته باشد در صورتی که این محدودیت در املاح کلسیم شیر وجود ندارد. نکته جالب اینکه کربنات کلسیم برای بهتر جذب شدن احتیاج به محیط اسیدی معده دارد که با تحریک گاسترین این محیط را فراهم میکند. اما با تداوم این عمل بر اسید معده افزوده شده و زمینه را برای گاستریت و زخم فراهم میکند. مصرف روزانه شیر این مشکل را حل میکند و سلامت معده را تضمین می نماید.

۳- سالمندی:

افراد سالمند معمولاً به صورت طبیعی از اسیدیتة معده کمی برخوردار هستند و همچنین مصرف برخی از داروها نظیر آنتی اسیدها نیز در این گروه سنی افزایش می یابد که باعث کاهش اسیدیتة معده می شود. بنابراین توانایی جذب کربنات کلسیم (مکمل رایج کلسیمی) در افراد سالمند بسیار پائین خواهد بود. هر چند برای آنها کربنات کلسیم تجویز شود ولی بی فایده است. علاوه بر این در سالمندان، پاسخ روده به ویتامین D کاهش می یابد به این ترتیب نیز جذب کلسیم کم شده و از دست دهی استخوان بیشتر خواهد شد. لذا مصرف مرتب روزانه شیر این مشکل را حل میکند، زیرا علاوه بر مقدار کافی املاح کلسیم ویتامین D و پروتئین لازم برای بدن تأمین می گردد.

۴- منیزیم:

این عنصر برای جذب و استفاده بدن از کلسیم ضروری می باشد. طبق مطالعات انجام شده منیزیم به افزایش دانسیته استخوانی کمک کرده و میتواند همراه کلسیم از استئوپروز جلوگیری کند.



این عنصر به آسانی جذب نشده و از آنجایی که کمبود منیزیم در بدن علائم واضحی را نشا نمی دهد، معمولاً کمبود این ماده مخفی می ماند و کاهش مقدار آن در سرم خون در مراحل شدید کمبود منیزیم مشخص می شود.

در گروه هایی از افراد مانند دیابتی ها، الکلی ها و بیماران مصرف کننده داروی فشار خون، کمبود منیزیم بیشتر دیده می شود.

مطالعات اولیه نشان میدهد که کمبود منیزیم منجر به نقص فعالیت استئوبلاستها (سلولهای سازنده استخوان) و افزایش فعالیت استئوکلاست ها (سلولهای از بین برنده استخوان) می گردد. کمبود منیزیم در استخوان باعث افزایش ماده P و TNF- α در استخوان شده که این مواد بازجذب استخوانی را توسط استئوکلاستها افزایش می دهند. پس کمبود منیزیم یک فاکتور خطر برای استئوپروز در زمان یائسگی می باشد اما نقش دقیق آن مشخص نشده است.

از طرفی در موارد کمبود منیزیم فعالیت هورمون پاراتیروئید و پاسخ بدن به آن مختل شده به همین سبب کمبود کلسیم در خون دیده می شود. این مشکل با مصرف روزانه شیر نیز جبران می شود مضافاً اینکه معمولاً منیزیم بصورت یک مکمل رایج غذایی تجویز نمی شود.

در مواقعی که دریافت و یا جذب منیزیم در انسان کاهش می یابد این کمبود با گسترش بیماریهای مختلفی نظیر استئوپروز، افزایش فشار خون، دیابت و بیماری قلبی همراه خواهد بود.

سالمندان به علت جذب کم منیزیم و دفع ادراری بیش از حد آن در معرض کمبود منیزیم هستند. در بیماران دیابتی با کنترل ضعیف قند خون، دفع ادراری منیزیم افزایش می یابد. علاوه بر آن کمبود منیزیم نیز باعث افزایش مقاومت سلول به انسولین شده، به بالا رفتن قند خون منجر می شود و نهایت اینکه چون منیزیم یک ملح اساسی در ساختار استخوان می باشد، کمبود آن در برو زاستئوپروز مؤثر است که این مشکل هم با مصرف روزانه شیر جبران می شود.

۵- ویتامین D:

از ویتامین های محلول در چربی می باشد و همانطور که در قسمت راه های جذب کلسیم گفته شد، برای جذب کلسیم از راه انتقال فعال وجود ویتامین D ضروری می باشد. این ویتامین باعث جذب کلسیم از روده و بازجذب کلسیم از توبول های کلیه شده و با تأثیر مستقیم روی سلولهای سازنده استخوانی (استئوبلاست ها) در تشکیل و بازسازی استخوان نقش مهمی دارد. به همین سبب به عنوان کمک در جلوگیری از استئوپروز مصرف می شود. کمبود ویتامین D در افراد بالای ۶۵ سال بسیار شایع است. با مصرف روزانه شیر ویتامین لازم دریافت میشود.

قابل ذکر است که ویتامین D در ماست و پنیر بعلت تغییرات آنزیمی منهدم می شود و فقط در شیر وجود دارد که اگر فردی بدلیل عیب آنزیمی لاکناز نمی تواند شیر استفاده کند، میتواند از فرآورده های دیگر لبنیاتی استفاده کند اما باید ویتامین D لازم را از راه های دیگر تأمین نماید

فاکتورهای مؤثر در کمبود ویتامین D عبارتند از:

- ۱- محروم بودن از نور کافی خورشید
- ۲- کاهش سنتز ویتامین D در پوست (تبدیل ۷ هیدروکسی کلسترول به کوله کالسی فرول) پرویتامین D با کمک اشعه خورشید
- ۳- دریافت تغذیه ای کم ویتامین D
- ۴- اشکال در جذب روده ای
- ۵- اشکال در ذخیره کبدی ویتامین D یا دفع غیر معمول آن از راه صفرا (مصرف بعضی داروها)
- ۶- بیماریهای مزمن کلیوی و عدم فعال شدن نهایی ویتامین D در کلیه
- ۷- سالمندی: با افزایش سن تولید فعال ویتامین D در کلیه ها کاهش یافته و علاوه بر این رستهوهای ویتامین D نیز با افزایش سن کاهش پیدا می کنند

۶- ویتامین K (Phylloquinone):

این ویتامین با فعال کردن استئوکلسین که باعث اتصال کلسیم به استخوان می شود باعث استحکام استخوان می گردد. در ضمن مشخص شده که مکمل ویتامین K در زنان یائسه سطح استئو کلسین را نیز افزایش می دهد. طبق مطالعات انجام شده در استئوپروز دریافت کم ویتامین K و یا سطح سرمی کم آن با کاهش دانسیته معدنی استخوان و شکستگی استخوان در این افراد ارتباط دارد. به طور کلی ویتامین K در تعادل کلسیم، دفع ادراری کلسیم، تولید PGE₂ و اینترلوکین ۶ مؤثر است.

فیلو کینون فرم اصلی ویتامین K در رژیم غذایی است و میزان جذب آن در بدن زیاد می باشد. علاوه بر این از سمیت کم، اثرات سریع، قدرت و تأثیر بیشتر برخوردار است. این ویتامین هم در شیر وجود دارد که در استحکام استخوان مؤثر است.

بحث:

کلسیم مهمترین املاح معدنی است که برای ساختار استخوان بکار رفته است و برای سلامت بعضی ارگانها ضروری می باشد. کلسیم در بدن تولید نمی شود، بلکه باید بدن بطور مرتب آن را دریافت کند. لذا بهترین راه دریافت آن در رژیم غذایی روزانه است. رژیم غذایی شیر غنی ترین منبع کلسیم است که در تمام مراحل زندگی مفید است. برای

استخوانهای در حال رشد و در استخوانهای تکامل یافته برای نگهداری وضعیت مطلوب و بالاخره در سنین بالا که به دلایلی جذب استخوان شروع می شود برای ترمیم نیز دریافت کلسیم الزامی است. در این مرحله اگر کلسیم به مقدار کافی به بدن وارد نشود، استخوانها ضعیف می شوند و در مرحله اول استئوپنی بروز می کند و در مرحله پیشرفته ماتریکس استخوان نیز آتروفی می شود. استئوپروز فرا می رسد (البته استئوپروز علل بنیادی ساختار پروتئینی استخوان می باشد)، لذا اگر بدلالی کلسیم لازم به بدن نرسد، خود سبب تحلیل ساختار پروتئینی استخوان هم می شود. آنچه باعث حفظ تراکم استخوان، قدرت و سلامت اسکلت بدن می شود رژیم های غذایی غنی از کلسیم است. در این مورد شیر در رأس رژیم های غذایی روزانه قرار دارد.

چرا کلسیم برای بدن لازم است؟ باید گفت کلسیم برای اغلب فعالیت های ارگانها لازم است، زیرا در کار سلولهای بدن شرکت فعال دارد. مهمترین این ارگانها قلب، اعصاب، عضلات و قسمت عمده ذخیره استخوان را شامل می شود. کمبود کلسیم در فعالیت سلولی این ارگانها اختلال ایجاد می کند و گاهی موجب عوارض شدید می شود. استخوان یک بانک ذخیره کلسیم بدن است. هرگاه ذخیره این بانک کم شود علاوه بر سست شدن ساختار این بانک به سایر ارگانهای ذینفع نیز زیان وارد می کند. بنابراین باید سعی شود در تمام سنین ذخیره بانک کلسیم یعنی سلامت استخوان تضمین شود. برای حفظ ساختار استخوان و نگهداری کلسیم آن در وضع مطلوب لازم است در هر سنی بطور منظم کلسیم دریافت شود. برای این منظور بهترین راه تأمین کننده کلسیم بدن استفاده از رژیم غذایی روزانه حاوی کلسیم می باشد. در این مورد شیر در رأس رژیم غذایی قرار دارد، زیرا بهترین شکل کلسیم توأم با ویتامین D در شیر موجود است. ضمناً پروتئین لازم برای ماتریکس استخوان نیز در شیر وجود دارد که می تواند در حفظ بافت همبند ماتریکس استخوان مؤثر باشد. استئوپروز که بیماری قرن نام گرفته است بعلاوه کمبود کلسیم و نهایتاً تحلیل ماتریکس استخوانی است و این وضعیت شکنندگی استخوان را زیاد می کند که علاوه بر هزینه های زیاد برای بیمار و اقتصاد یک کشور با مرگ و میر نیز همراه است.

آمار جهانی نشان می دهد ۱/۴ زنان و ۱/۸ مردان بالای ۵۰ سال دچار استئوپروز هستند که برای پیشگیری آن باید چاره ای اندیشیده شود. برای این منظور باید سعی شود سیکل متابولیسم کلسیم را در استخوان فعال نگه داشت. یکی از موارد شایع استئوپروز سن منوپوز (یائسگی) در خانمها است که بعلاوه قطع شدن هورمون استروژن سیکل متابولیسم کلسیم استخوان ناهماهنگ می شود و جذب استخوانی از استخوان سازی بیشتر می شود. در این مورد اغلب از قرص های کلسیم تهیه شده استفاده می شود که در جذب آن تضمینی نیست. قابل ذکر است جذب کلسیم در روده با حضور ویتامین D یک جذب انتخابی است و آنچه مورد لزوم باشد جذب می شود.

لذا قرصهای کلسیم بدلالی ممکن است با ترکیبات غذایی موجود در روده ترکیب شود و غیر قابل جذب از روده دفع گردد. از جمله کلسیم بصورت فسفات کلسیم یا فیتات کلسیم غیر قابل جذب می شود و نتیجه مطلوب عاید نمی شود. بهترین شکل تأمین کلسیم برای بدن مصرف روزانه حداقل نیم لیتر شیر است، زیرا ترکیب شیر حاوی بهترین شکل کلسیم توأم با ویتامین D است، مضافاً اینکه پروتئین لازم برای استخوان را نیز تأمین می کند. در مصرف شیر ممکن است مشکلاتی پیش آید. اگر افرادی نتوانند آنرا تحمل کنند که آنهم بعلاوه کمبود آنزیم لاکتاز روی لاکتوز شیر است در این مورد می توان از مصرف مقدار کم شروع کرد و بتدریج بر مقدار آن افزوده شود، معذالک ممکن است تعداد کمی نتوانند رژیم شیر را تحمل کنند، در این مورد می توان از ماست یا پنیر استفاده کرد. نکته مهم اینکه ویتامین D شیر در تهیه پنیر از مایع آن خارج می شود و در تهیه ماست بوسیله باکتریها منهدم می گردد که در این حالت اگر کمبود ویتامین D احساس شود باید بشکل خوراکی یا تزریقی استفاده شود.

نتیجه:

نتیجه آنکه ارزش غذایی شیر بسیار بالا می باشد و علاوه بر ترکیبات مناسب برای بدن یک منبع غنی کلسیم محسوب می شود. محاسبات نشان می دهد با نوشیدن نیم لیتر (۲ لیوان) شیر در روز ۱۰۰٪ کلسیم و ۵۰٪ پروتئین مورد نیاز بدن تأمین می شود و هیچ احتیاجی به مصرف قرصهای کلسیم تهیه شده در بازار دارویی نیست.

مصرف منظم روزانه شیر علاوه بر حفظ سلامت بدن و ذخیره کلسیم در ساختار استخوان از هزینه های اضافی برای خود و اقتصاد کشور جلوگیری می شود و نهایتاً از عوارض ناخواسته قرصهای کلسیم که اغلب بی مورد تجویز می شود جلوگیری می کند.

بیانیم امروز که همه بلندگوهای داخل و خارج برای فروش قرصهای کلسیم به صدا در آمده است و برای فروش از یکدیگر سبقت می گیرند، ما هم رسانه های خبری را در اختیار بگیریم و حقیقت فواید شیر را به گوش همه برسانیم و اطمینان بدهیم اگر فردی حداقل هزینه زندگی اش در مصرف شیر و فرآورده های آن صرف شود، چه مقدار در سلامتی و چه مقدار در پیشگیری بیماریهای آینده او مؤثر خواهد بود. همه خانمهای یائسه که در معرض استئوپروز هستند و همه افراد بالاتر از ۵۰ سال که آمادگی زمینه بروز استئوپروز را دارند بجای داروهای بیمورد و هزینه های گزاف مصرف شیر را در رژیم غذایی خود قرار دهند و از مواهب آن لذت ببرند. در پایان به این نکته اشاره می کنم که خداوند تبارک و تعالی روی شیر و برنج نظر خاصی دارد، زیرا هنگامیکه پیامبر اسلام به فرمان پروردگار به عرش رفتند از ایشان با شیر و برنج پذیرائی کردند و این اهمیت شیر را به حد اعلی می رساند.

بررسی شیوع و شدت عوامل استرسزای مرتبط با شروع علائم در بیماران روماتولوژیک التهابی

دکتر شفیعه موثقی

استادیار گروه روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محمد اربابی

استادیار گروه روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

محمد سلطانی

دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سیدرضا نجفی زاده

استادیار گروه روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر علی پاشا میثمی

استادیار گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده (abstract):

بیان مسأله و ضرورت اجرای طرح: بیماری‌های روماتولوژیک به دو دسته کلی التهابی و مکانیکال تقسیم می‌شوند. در این بیماری‌ها علاوه بر فاکتورهای ژنتیکی عوامل محیطی هم موثرند. در این مطالعه سعی بر آن است تا عوامل استرس‌زای مرتبط با شروع بیماری (مثل ازدواج) مورد بررسی قرار گیرد و از نتایج آن در مشاورات قبل از ازدواج و روان درمانی استفاده شود.

روش اجرای طرح:

مطالعه بصورت cross-sectional طراحی شده است. جمعیت نمونه از بیماران مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان امام خمینی که دارای معیارهای ورود هستند انتخاب شدند. جمع‌آوری داده‌ها توسط پرسشنامه رویدادهای زندگی پیکل انجام شد و در نهایت در نرم افزار SPSS ۱۵ مورد مطالعه آماری قرار گرفت. متغیر مستقل عامل استرس‌زای شروع کننده علائم است.

نتایج:

شایع‌ترین رویداد استرس‌زای زندگی در طی ۶ ماه اخیر در بیماران «کافی نبودن حقوق و درآمد» می‌باشد و بعد از آن در درجه بعدی، «ازدواج» قرار دارند. «مرگ فرزندان» و «بدهکاری سنگین و ورشکستگی» با میانگین شدت ۲۰، شدیدترین استرس طی ۶ ماه اخیر بودند. «کافی نبودن حقوق و درآمد» شایع‌ترین رویداد استرس‌زای در قبل از ۶ ماه گذشته بوده است. پس از آن «ازدواج» با ۲۶/۳ درصد قبل از ۶ ماه گذشته «مرگ همسر» و «خیانت همسر» با میانگین شدت ۲۰ شدیدترین رویدادهای زندگی قبل از ۶ ماه گذشته می‌باشد. بین «کافی نبودن حقوق و درآمد» طی ۶ ماه گذشته و بیماری لوپوس رابطه معنادار پیدا شد. ($P=0.000$)، همینطور است در مورد «ازدواج» ($P=0.008$) و «نامزدی بیمار» ($P=0.001$). در طی ۶ ماه گذشته بین بیماری RA و «کافی نبودن حقوق و درآمد» ($P=0.000$)، «مسئولیت کارهای منزل» ($P=0.01$)، «اعتیاد یک عضو نزدیک خانواده» ($P=0.03$) و «بالا رفتن هزینه زندگی» ($P=0.01$) رابطه معنادار یافت شد.

بحث و نتیجه گیری:

همانطور که مشاهده میشود مسائل رفاهی زندگی مانند «کافی نبودن حقوق و درآمد» و مسائل زناشویی در رأس آن «ازدواج» و «نامزدی» هم جزء شایع‌ترین و هم شدیدترین رویدادهای استرس‌زای زندگی در جامعه ما محسوب میشود که از این جهت شاید با جوامع غربی متفاوت باشد. ولی علیرغم این پیشنهاد میشود این رویدادهای استرس‌زای در ارتباط با بیماری‌های روماتولوژیک در سطح وسیع‌تری با پراکندگی حجم نمونه بیشتر در جامعه انجام شود.



مقدمه:

بیماری های روماتولوژیک از شایعترین بیماری های طب داخلی هستند. این بیماری ها از یک دیدگاه کلی به ۲ دسته التهابی و مکانیکال تقسیم بندی می شوند.

همانطور که بسیاری از مطالعات تایید کرده اند، که استرس های روانشناختی و روانی بر روی بیماری های التهابی اثر گذارند و باعث تشدید یا شعله ور شدن آن بیماری می گردند، به عنوان مثال در مقالات مختلف ارتباط میان پلی میالژیا روماتیکا و اوستئوآرتریت و استرس های روانشناختی و روانی اثبات شده است ولی در کمتر مطالعه ای عامل استرس زای شروع کننده علائم بیماری مورد بررسی قرار گرفته است. و نیز عواملی که باعث عود بیماری میشوند مطالعه نشده اند. همینطور در مورد بیماری های التهابی نیز کمتر بررسی شده است. به عنوان مثال در تجربیات دیده شده که بسیاری از موارد لوپوس مدتی بعد از ازدواج این دختران شروع شده است و ازدواج به عنوان عامل استرسور آغاز کننده بیماری مطرح است. از سوی دیگر بار عوامل استرس زا مثل ازدواج، طلاق، مرگ عزیزان و سوانح و تصادفات و ... در جامعه کنونی ما رو به فزونی است در این مطالعه بیماری های التهابی شایع که مشتملند بر ۱ - لوپوس اریتماتوی سیستمیک ۲ - آرتریت روماتوئید ۳ - اسکلرودرمی ۴ - پلی میوزیت / درماتومیوزیت ۵ - اسپوندیلوآرتروپاتی های سرونکاتیو مورد بررسی قرار میگیرند.

در این بیماریها علاوه بر عوامل ژنتیک، فاکتورهای محیطی از جمله رویدادهای استرسزای مختلف روانشناختی می تواند فاکتور ایجاد کننده بیماری باشد.

لذا در این مطالعه بر آن شدیم که عوامل استرس زای روانشناختی و روانی که باعث شروع علائم در بیماری های التهابی روماتولوژیک فوق شده است را مورد بررسی قرار دهیم.

روش بررسی (Methods and Materials)

مطالعه به صورت مقطعی (Cross sectional) با هدف توصیفی - تحلیلی انجام شد. حجم نمونه معادل ۱۷۵ بیمار بود که از مراجعین به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان امام خمینی (ره) انتخاب شد؛ که در سال ۱۳۸۶ و ۱۳۸۷ به این درمانگاه مراجعه کرده بودند. معیار های ورود به مطالعه عبارت بود از تشخیص اثبات شده یکی از بیماریهای زیر: ۱- لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE)، ۲- آرتریت روماتوئید (RA)، ۳- اسکلرودرمی، ۴- اسپوندیلوآرتروپاتیهای سرونکاتیو و ۵- پلیمیوزیت و درماتومیوزیت (PM/DM)

معیارهای خروج از مطالعه عبارتند از: ۱- عدم وجود تشخیص اثبات شده بیماری، ۲- بیماریهای روماتولوژیک مکانیکال مثل استئوآرتریت،

۳- بیمارانی که بیش از ۵ سال از شروع بیماری آنها گذشته باشد و ۴- بیماریهای روماتولوژیک التهابی غیر از پنج مورد فوق.

جهت انجام مطالعه از نسخه فارسی شده پرسشنامه "رویدادهای زندگی پیکل (۱۹۸۳)" استفاده شد که پایایی آن مطلوب است (مهاجر، متقیپور و کاتوزیان، ۱۳۶۹). این پرسشنامه شامل ۶۵ رویداد زندگی است که بیماران پس از توضیح کامل پرسشگر باید رویدادها را به ترتیب خوانده و آنهایی که طی ۶ ماه گذشته تجربه کردهاند با علامت ضربدر مشخص کنند و با این توجه که رویدادی را ممکن است بیماری هم در طی ۶ ماه قبل و هم قبل از ۶ ماه گذشته تجربه کرده باشد، باید در این صورت در هر دو خانه علامت بزنند؛ سپس مجدداً به ابتدای پرسشنامه برگشته و میزان فشار روانی و ناراحتی که هر یک از رویدادها (یعنی آن رویدادهایی که شخصاً تجربه کرده است) از ۱ تا ۲۰ نمره بدهد. بدین صورت که اگر هیچ استرس و فشار روانی برای وی نداشته است، نمره ۱ و به بیشترین فشار روانی نمره ۲۰ را بدهد. در صورتی که بیمار بیسود بوده و قادر به پر کردن پرسشنامه نبود، پرسشگر با سؤال کردن از رویدادهای زندگی اقدام به پر کردن پرسشنامه میکند. سپس دادهها وارد نرمافزار SPSS ۱۵،۰ شده و هریک از رویدادهای فوق به عنوان یک متغیر و شدت آنها نیز مورد بررسی قرار گرفت. همینطور جمع شدت استرس در طی ۶ ماه اخیر و قبل از ۶ ماه گذشته و جمع کل شدت استرس مورد بررسی قرار گرفت. جهت بررسی ارتباط رویدادهای زندگی و بیماریهای روماتولوژیک از آزمون χ^2 و جهت مقایسه بیماریهای روماتولوژیک و شدت استرس وارده بر افراد از Independent T Test استفاده شد. همینطور سن و جنس و سطح تحصیلات و وضعیت تأهل و سن شروع بیماری نیز در پرسشنامه مورد سؤال قرار گرفت و توزیع سنی و جنسی بیماران نیز مورد بررسی قرار گرفت

نتایج

طبق نتایج به دست آمده از این مطالعه از مجموع ۱۷۵ بیمار مورد مطالعه ۴۲/۹ درصد بیماران (۷۵ نفر) مبتلا به آرتریت روماتوئید بودند. ۳۳/۱ درصد بیماران (۵۸ نفر) مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک، ۱۰/۳ درصد (۱۸ نفر) مبتلا به اسپوندیلوآرتروپاتیهای سرونکاتیو، ۸ درصد (۱۴ نفر) مبتلا به اسکلرودرمی و ۵/۷ درصد (۱۰ نفر) مبتلا به پلیمیوزیت یا درماتومیوزیت بودند؛ که از این بین شایعترین بیماریها، آرتریت روماتوئید و پس از آن SLE قرار دارد. در بین بیماران مورد مطالعه ۱/۳ درصد (۳۲ نفر) مجرد، ۷۲/۶ درصد (۱۲۷ نفر) متأهل، ۵/۷ درصد (۱۰ نفر) مطلقه و ۳/۴ درصد (۶ نفر) بیوه بودند. در بین بیماران ۷۰/۹ درصد (۱۲۴ نفر) مؤنث و ۲۹/۱ درصد (۵۱ نفر) مذکر بودند. از نظر تحصیلات، بیماران به ۵ دسته بیسواد، دیپلم و پاییتتر، کاردانی، کارشناسی، کارشناسی ارشد و بالاتر تقسیم شدند که شایعترین آن دیپلم

این بیماران بر اساس اینکه شدت استرس وارده بیشتر یا کمتر از میانگین باشد به دو گروه دارای استرس شدید و استرس خفیف تقسیم بندی شدند که از این میان ۴۹/۱ درصد (۸۶ نفر) در طی ۶ ماه اخیر استرس شدید و ۵۰/۹ درصد (۸۹ نفر) دارای استرس خفیف طی ۶ ماه اخیر بوده‌اند.

شایعترین رویداد استرسزای زندگی در طی ۶ ماه اخیر در بیماران «کافی نبودن حقوق و درآمد» میباشد که در ۴۲/۳ درصد (۷۴ نفر) از بیماران رخ داده بود و بعد از آن در درجه بعدی، «ازدواج» با ۱۸/۳ درصد (۳۲ نفر) در رتبه دوم و سپس «مسئولیت کارهای منزل» و «مشاجره و درگیری با همسر» با ۱۳/۷ درصد (۲۴ نفر) در رتبه سوم قرار دارند. در جدول شماره ۱ میزان شیوع رویدادهای زندگی در طی ۶ ماه اخیر ذکر شده است

جدول شماره ۱- میزان شیوع عوامل استرسزا طی ۶ ماه اخیر در بیماران روماتولوژیک التهابی

نام رویداد زندگی	فراوانی	درصد فراوانی
کافی نبودن حقوق و درآمد	۷۴	۴۲/۳ %
ازدواج بیمار	۲۲	۱۸/۳ %
مسئولیت کارهای منزل	۲۴	۱۳/۷ %
مشاجره و درگیری با همسر	۲۴	۱۳/۷ %
اعتیاد یک عضو نزدیک خانواده	۲۲	۱۲/۶ %
نامزدی بیمار	۲۰	۱۱/۴ %
مرگ یکی از اعضای خانواده به جز همسر و فرزند (والدین، برادر یا خواهر)	۱۶	۹/۱ %

۱۹/۷ و انحراف معیار ۱/۱۲، «حاملگی ناخواسته» با میانگین شدت ۱۹/۵۷ و انحراف معیار ۱/۱۳ در ردههای بعدی قرار دارند. در جدول شماره ۲ به ترتیب شدیدترین رویدادهای استرسزا در این بیماران قرار گرفته است.

جدول شماره ۲- میانگین شدت استرس وارده در طی ۶ ماه اخیر بر حسب رویدادهای زندگی

رویداد زندگی	میانگین شدت استرس	انحراف معیار
مرگ فرزند	۲۰	۰
مشکل مالی سنگین (بدهکاری و ورشکستگی)	۲۰	۰
ازدواج بیمار	۱۹/۷۱	۰/۹۵
نامزدی بیمار	۱۹/۷۰	۱/۱۲
حاملگی ناخواسته	۱۹/۵۷	۱/۱۳
طلاق	۱۹/۵۰	۱/۲۲
حاملگی خواسته	۱۹/۵۰	۰/۷۰
مرگ یکی از اعضای خانواده به جز همسر و فرزند (والدین، برادر یا خواهر)	۱۹/۳۷	۱/۳۱
اعتیاد یک عضو نزدیک خانواده	۱۸/۷۲	۲/۴۷
ازدواج فرزند (با تأیید بیمار)	۱۸/۵۰	۰/۷۰
عدم موفقیت تحصیلی (مردود شدن در یک امتحان)	۱۸/۴۰	۱/۵۱
مشاجره و درگیری با همسر	۱۸/۲۵	۱/۶۴

و پایینتر با ۶۲/۳ درصد (۱۰۹ نفر) و نادرترین، کارشناسی ارشد و بالاتر با ۰/۶ درصد (۱ نفر) میباشد. در این بین ۱۰/۹ درصد (۱۹ نفر) بیسواد، ۱۲ درصد (۲۱ نفر) دارای مدرک کاردانی و ۱۴/۳ درصد (۲۵ نفر) دارای مدرک کارشناسی میباشد. میانگین سنی بیماران ۳۶/۲۷ سال با انحراف معیار ۱۳/۴۶ و گستره ۱۴ تا ۶۷ میباشد و میانگین سنی شروع بیماری ۳۴/۱۷ با انحراف معیار ۱۲/۷۲ و گستره ۸ تا ۶۳ سال میباشد.

همینطور مجموع شدت استرس در طی ۶ ماه اخیر و قبل از ۶ ماه گذشته و جمع کل شدت استرس وارد به افراد محاسبه شد که میانگین مجموع شدت استرس در طی ۶ ماه اخیر ۳۱/۴۵ امتیاز با انحراف معیار ۲۴/۲۷ و میانگین مجموع شدت استرس قبل از ۶ ماه گذشته ۵۰/۳۲ امتیاز با انحراف معیار ۴۲/۳۹ و میانگین مجموع کل شدت استرس وارد به فرد ۸۱/۷۷ امتیاز با انحراف معیار ۴۸/۹۴ میباشد.

همینطور رویدادهای زندگی طی ۶ ماه اخیر از نظر میانگین شدت استرس وارده مورد بررسی قرار گرفت که «مرگ فرزند» و «بدهکاری سنگین و ورشکستگی» با میانگین شدت ۲۰ و انحراف معیار صفر، شدیدترین استرس طی ۶ ماه اخیر و پس از آن «ازدواج» با میانگین شدت ۱۹/۷۱ و انحراف معیار ۰/۹۵ و «نامزدی» با میانگین شدت

همینطور «تغییر اجباری محل زندگی» با میانگین شدت ۹/۶ و انحراف معیار ۹/۶۰، «تغییر شرایط زندگی» با میانگین شدت ۹/۶۶ و انحراف معیار ۹/۵۰ و «تغییر سکونت یا رفتن به کشور خارجی» با میانگین شدت ۱۰/۵ و انحراف معیار ۳/۵۳ خفیف ترین رویدادهای زندگی در طی ۶ ماه اخیر در بیماران مورد مطالعه بودهاند.

بیماران از نظر شیوع و شدت رویدادهای زندگی قبل از ۶ ماه گذشته نیز مورد بررسی و مطالعه قرار گرفتند. در این مطالعه باز هم «کافی

نبودن حقوق و درآمد» با ۳۳/۱ درصد (۵۸ نفر) شایعترین رویداد استرسزا در قبل از ۶ ماه گذشته در بیماران بوده است. و پس از آن «ازدواج» با ۲۶/۳ درصد (۴۶ نفر)، «مرگ یکی از اعضای خانواده به جز همسر و فرزند» با ۲۱/۱ درصد (۳۷ نفر) و «نامزدی» با ۲۰ درصد (۳۵ نفر) در ردههای بعدی شیوع قرار دارند.

در جدول شماره ۳ شایعترین رویداد های استرسزای زندگی قبل از ۶ ماه گذشته را در بیماران مورد مطالعه نشان می دهد.

جدول شماره ۳- شایعترین رویدادهای زندگی قبل از ۶ ماه گذشته

رویداد زندگی	فراوانی	درصد فراوانی
کافی نبودن حقوق و درآمد	۵۸	۳۳/۱ %
ازدواج بیمار	۴۶	۲۶/۳ %
مرگ یکی از اعضای خانواده به جز همسر و فرزند (والدین، برادر یا خواهر)	۳۷	۲۱/۱ %
نامزدی بیمار	۳۵	۲۰ %
تولد فرزند	۳۳	۱۸/۹ %
اعتیاد یک عضو نزدیک خانواده	۲۷	۱۵/۴ %
مسئولیت کارهای منزل	۲۴	۱۳/۷ %
شرکت در یک امتحان مهم	۲۱	۱۲ %

همینطور قبل از ۶ ماه گذشته «مرگ همسر» و «خیانت همسر» با میانگین شدت ۲۰ و انحراف معیار صفر شدیدترین رویدادهای زندگی قبل از ۶ ماه گذشته میباشند و بعد از آنها «مرگ فرزند» با میانگین ۱۹/۶۶ و انحراف معیار ۰/۵۷ قرار دارد. جدول شماره ۴ شدیدترین رویدادهای زندگی را قبل از ۶ ماه گذشته نشان میدهد.

از طرفی «مسئولیت کارهای منزل» با میانگین ۱۳/۱۶ و انحراف

جدول شماره ۴- میانگین شدت رویدادهای استرسزا قبل از ۶ ماه گذشته

رویداد زندگی	میانگین شدت	انحراف معیار
مرگ همسر	۲۰	۰
خیانت همسر	۲۰	۰
مرگ فرزند	۱۹/۶۶	۰/۵۷
اعتیاد یک عضو نزدیک خانواده	۱۹/۴۴	۱/۲۵
نامزدی بیمار	۱۹/۴۲	۰/۹۴
مرگ یکی از اعضای خانواده به جز همسر و فرزند (والدین، برادر یا خواهر)	۱۸/۹۱	۲/۰۹
حاملگی نا خواسته	۱۸/۸۴	۱/۲۱
ازدواج بیمار	۱۸/۸۲	۱/۷۲
طلاق	۱۸/۶۲	۲/۰۶
احضار شدن به دادگاه	۱۸/۵۰	۲/۱۲
نازایی	۱۸/۲۰	۲/۰۴
کافی نبودن حقوق و درآمد	۱۸/۰۸	۱/۵۷

معیار ۴/۵۶ و «تغییر شرایط زندگی» با میانگین ۱۳/۶۴ و انحراف معیار ۶/۵۰ و «یائسگی» با میانگین شدت ۱۴/۵ و انحراف معیار ۵/۴۶ خفیفترین رویدادهای استرسزا قبل از ۶ ماه گذشته بودهاند.

همینطور بیماران بر حسب نوع بیماری روماتولوژیک التهابی به ۵ دسته

تقسیم شدند. در بین مبتلایان به لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) شایعترین رویداد زندگی طی ۶ ماه اخیر، «ازدواج» با ۲۹/۳ درصد (۱۷ نفر) و «نامزدی» با ۲۲/۴ درصد (۱۳ نفر) و «کافی نبودن حقوق و درآمد» با ۲۲/۴ درصد (۱۳ نفر) در ردههای بعدی قرار دارد. در قبل از

روماتولوژیک التهابی مورد مطالعه قرار گرفت که هیچ رابطه معناداری بین آنها یافت نشد.

از سوی دیگر بیماران به ۲ دسته تقسیم شدند: یک دسته کسانی که اولین بار دچار علائم بیماری شده بودند و دسته دیگر کسانی که دچار عود علائم شدند و مورد آنالیز آماری قرار گرفتند.

از مجموع ۱۷۵ بیمار مورد مطالعه ۶۴ درصد (۱۱۲ نفر) برای اولین بار دچار علائم بیماری شدند و ۳۶ درصد (۶۳ نفر) با عود علائم مراجعه کردند. این افراد مجدداً از نظر ارتباط بیماریها و رویدادهای زندگی بررسی شدند. میان شروع علائم SLE و «کافی نبودن حقوق و درآمد» طی ۶ ماه اخیر رابطه معنادار یافت شد ($P=0.034$). همچنین میان شروع علائم SLE و «کافی نبودن حقوق و درآمد» قبل از ۶ ماه اخیر رابطه معنادار یافت شد ($P=0.035$). میان شروع علائم SLE و «ازدواج» ($P=0.014$) و نیز «نامزدی» ($P=0.001$) طی ۶ ماه اخیر رابطه معنادار یافت شد ولی میان این رویدادها و شروع علائم SLE قبل از ۶ ماه گذشته رابطه معنادار پیدا نشد (P value به ترتیب $P=0.43$ و $P=0.54$).

میان عود علائم SLE و «کافی نبودن حقوق و درآمد» طی ۶ ماه اخیر رابطه معنادار یافت شد ($P=0.001$). همچنین میان عود علائم SLE و «کافی نبودن حقوق و درآمد» قبل از ۶ ماه اخیر رابطه معنادار یافت شد ($P=0.015$). اما میان عود علائم SLE و «ازدواج» طی ۶ ماه اخیر و قبل از ۶ ماه گذشته رابطه معنادار یافت نشد (به ترتیب P value $=0.11$ و P value $=0.97$). میان سایر رویدادهای زندگی و شروع یا عود لپوس رابطه معنادار یافت نشد.

میان شروع علائم RA و «کافی نبودن حقوق و درآمد» طی ۶ ماه اخیر رابطه معنادار یافت شد ($P=0.002$). همچنین میان شروع علائم RA و «کافی نبودن حقوق و درآمد» قبل از ۶ ماه اخیر رابطه معنادار یافت شد ($P=0.000$). میان شروع علائم RA و «ازدواج» طی ۶ ماه اخیر رابطه معنادار یافت شد ($P=0.000$) ولی این موضوع قبل از ۶ ماه گذشته صادق نیست.

میان عود علائم RA و «کافی نبودن حقوق و درآمد» طی ۶ ماه اخیر رابطه معنادار یافت شد ($P=0.009$). اما میان عود علائم RA و «کافی نبودن حقوق و درآمد» قبل از ۶ ماه گذشته رابطه معنادار یافت نشد ($P=0.17$). میان عود علائم RA و سایر رویدادها رابطه معنادار یافت نشد.

میان شروع یا عود سایر بیماریهای روماتولوژیک مورد مطالعه و رویدادهای زندگی رابطه معنادار یافت نشد.

۶ ماه گذشته در بیماران مبتلا به SLE شایعترین رویدادهای استرسزا به ترتیب عبارتند از: «ازدواج» با ۲۹/۳ درصد (۱۷ نفر)، «نامزدی» با ۲۷/۶ درصد (۱۶ نفر) و «مرگ یکی از اعضای خانواده به جز همسر و فرزند» با ۲۴/۱ درصد (۱۴ نفر).

بین «کافی نبودن حقوق و درآمد» طی ۶ ماه گذشته و بیماری لپوس رابطه معنادار پیدا شد (P value $=0.000$)، همچنین است در مورد ازدواج (P value $=0.008$) و نامزدی بیمار (P value $=0.001$).

در میان رویدادهای استرسزای قبل از ۶ ماه گذشته، بین لپوس و «کافی نبودن حقوق و درآمد» (P value $=0.002$)، «شرکت در امتحان مهم» (P value $=0.046$) و «عدم موفقیت تحصیلی» (P value $=0.009$) رابطه معنادار یافت شد. بین سایر رویدادهای زندگی و SLE هیچ رابطه معناداری یافت نشد.

در میان مبتلایان به آرتریت روماتوئید (RA) شایعترین رویدادهای زندگی طی ۶ ماه اخیر عبارتند از: ۱- «کافی نبودن حقوق و درآمد» با ۶۰ درصد (۴۵ نفر)، ۲- «مسئولیت کارهای منزل» با ۲۱/۳ درصد (۱۶ نفر)، ۳- «اعتیاد یک عضو خانواده» با ۱۸/۷ درصد (۱۴ نفر) و ۴- «مشاجره و درگیری با همسر» با ۱۸/۷ درصد (۱۴ نفر). شایعترین رویدادهای زندگی قبل از ۶ ماه گذشته در بیماران مبتلا به RA عبارتند از: ۱- «کافی نبودن حقوق و درآمد» با ۵۰/۷ درصد (۳۸ نفر)، ۲- «مرگ یکی از اعضای خانواده به جز همسر و فرزندان» با ۲۲ درصد (۱۷ نفر)، ۳- «ازدواج» با ۲۰ درصد (۱۵ نفر) و ۴- «اعتیاد یک عضو خانواده» با ۲۰ درصد (۱۵ نفر).

در طی ۶ ماه گذشته بین بیماری RA و «کافی نبودن حقوق و درآمد» (P value $=0.000$)، «مسئولیت کارهای منزل» (P value $=0.001$)، «اعتیاد یک عضو نزدیک خانواده» (P value $=0.003$) و «بالا رفتن هزینه زندگی» (P value $=0.001$) رابطه معنادار یافت شد. در قبل از ۶ ماه گذشته بین بیماری RA و «شرکت در امتحان مهم» (P value $=0.005$)، «عدم موفقیت تحصیلی» (P value $=0.004$)، «مسئولیت کارهای منزل» (P value $=0.003$)، «کافی نبودن حقوق و درآمد» (P value $=0.000$)، «بازنشستگی» (P value $=0.009$)، «یائسگی» (P value $=0.001$)، «نامزدی» (P value $=0.001$) و «بالا رفتن هزینه زندگی» (P value $=0.005$) رابطه معناداری یافت شد. بین سایر رویدادهای زندگی و RA هیچ رابطه معناداری یافت نشد.

همینطور بین اسکرودرمی، اسپوندیلوآرتروپاتیهای سرونگاتیو و پلی-میوزیت و درماتومیوزیت و هیچ یک از رویدادهای زندگی در پرسشنامه پیکل رابطه معناداری یافت نشد.

همینطور میانگین شدت استرس طی ۶ ماه اخیر، قبل از ۶ ماه گذشته و میانگین کل شدت استرس وارده به افراد با هر یک از بیماریهای

بحث و نتیجه‌گیری (conclusion)

این تحقیق که برای اولین بار در زمینه بیماریهای روماتولوژیک التهابی در کشور انجام شد، نشان داد که به طور واضح رویدادهای استرسزای زندگی در شروع علائم بیماری یا شروع علائم عود بیماری مؤثرند. در این تحقیق میانگین شدت استرس وارده طی ۶ ماه اخیر معادل ۳۱/۴۵ میباشد که حدود نیمی از بیماران استرس بیش از میانگین را تحمل کردهاند و نیمی استرس خفیفتر را دیدهاند.

شایعترین رویداد زندگی در طی ۶ ماه اخیر «کافی نبودن حقوق و درآمد» بوده است و بعد از آن «ازدواج» در درجه بعدی قرار دارد که البته به تفکیک نوع بیماری متفاوت است.

در بیماران مبتلا به لوپوس شایعترین عامل «ازدواج» و در بیماران مبتلا به RA شایعترین عامل «کافی نبودن حقوق و درآمد» است که این مسأله با توجه به تفاوت میانگین سنی بیماران قابل توجیه است. بین این عوامل و بیماریهای مربوط نیز رابطه معنادار یافت شده است. در مقایسه با مطالعه لیدا فقیه‌نصیری و همکاران (۸) که عوامل استرس‌زا را با استفاده از پرسشنامه پیکل در بیماران مراجعه کننده به مرکز بهداشتی-درمانی ابوذر تهران بررسی کرده است، «بالا رفتن هزینه زندگی» با ۵۵/۳۸ درصد و «کافی نبودن حقوق و درآمد» با ۵۲/۱۳ درصد و «مسئولیت کارهای منزل» با ۳۰/۴۹ درصد در ردههای اول تا سوم شایعترین رویدادهای زندگی قرار میگیرند که نتایج نسبتاً مشابهی با مطالعه اخیر بدست آمده است.

در مطالعه انجام شده اخیر در قبل از ۶ ماه گذشته نیز «کافی نبودن حقوق و درآمد»، «ازدواج»، «نامزدی»، «تولد فرزند» و «اعتیاد یک عضو خانواده» شایعترین رویدادهای استرسزای زندگی را تشکیل میدهند. از نظر شدت استرس وارده طی ۶ ماه اخیر در این مطالعه «مرگ فرزند» و «بدهکاری سنگین و ورشکستگی» و قبل از ۶ ماه گذشته، «مرگ همسر» و «خیانت همسر» با میانگین شدت ۲۰ شدیدترین رویدادهای استرس‌زا شناخته شدهاند که در مطالعه فقیه‌نصیری و همکاران نیز «مرگ همسر» و «خیانت همسر» شدیدترین رویدادهای استرسزای زندگی بودند.

همانطور که مشاهده میشود مسائل رفاهی زندگی مانند «کافی نبودن حقوق و درآمد» و مسائل زناشویی و در رأس آن «ازدواج» و «نامزدی» هم‌جزء شایعترین و هم‌شدیدترین رویدادهای استرسزای زندگی در جامعه ما محسوب میشود که از این جهت شاید با جوامع غربی متفاوت باشد. بین این رویدادها و SLE و RA رابطه معنادار یافت شد ولی بین این رویدادها و سایر بیماریهای روماتولوژیک التهابی مورد مطالعه رابطه معنادار یافت نشد که البته با توجه به تعداد کم بیماران این گروهها این

مطالعه ارزش چندانی ندارد و نیازمند مطالعات وسیعتر با حجم نمونههای بیشتر میباشد.

جمعیت مورد مطالعه یعنی مراجعین به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان امام خمینی (ره) تهران اکثراً از طبقه پایین اقتصادی-اجتماعی میباشد، با توجه به این مطلب باید در اینکه «کافی نبودن حقوق و درآمد» را به عنوان شایعترین رویداد استرسزای زندگی به کل جامعه تعمیم داد، تأمل کرد. از سوی دیگر همه میدانیم در جامعه کنونی ما افراد با طبقه اقتصادی-اجتماعی بالا درصد کمی از جامعه را تشکیل میدهند ولی علیرغم این پیشنهاد میشود این رویداد استرس‌زا را ارتباط با بیماریهای روماتولوژیک در سطح وسیعتری با پراکندگی حجم نمونه بیشتر در جامعه انجام شود.

اما نکته جالب در این مطالعه این است که اگرچه «کافی نبودن حقوق و درآمد» شایعترین رویداد استرس‌زا و ولی از نظر شدت استرس وارده هیچگاه در ردههای بالای جدول مطالعه ما قرار نمیگیرد ولی «ازدواج»، «نامزدی» و مسائل زناشویی مثل «حاملگی ناخواسته» یا حتی خواسته، «خیانت همسر»، «مرگ همسر» و «تولد فرزند» و... نه تنها در رده شایعترین بلکه شدیدترین رویدادهای استرسزای زندگی در جامعه ما به خصوص در میان زنان به حساب میآید. همینطور اعتیاد یک عضو خانواده نیز از رویدادهای شایع و در عین حال با استرس فراوان برای جامعه ما محسوب میگردد.

به کرات مشاهده شده و در این مطالعه نیز اثبات شده که بیماریهای روماتولوژیک التهابی به خصوص آنهایی که در سن پایین شروع میشوند مانند SLE علائم خود را اندکی بعد از ازدواج و یا نامزدی نشان میدهند. لذا اینگونه می توان نتیجه گرفت که با توجه به اینکه SLE و RA اغلب در خانمها بروز میکند و ازدواج و نامزدی بیشترین استرس را به فرد وارد می کنند، نیاز به بررسی بیشتر مسائل اجتماعی را دارند از این رو پیشنهاد میشود با انجام مشاوره‌های قبل از ازدواج، انجام مشاوره قبل از حاملگیهای خواسته و انجام مشاوره‌ها حین و قبل از ازدواج جهت کاهش موارد حاملگی ناخواسته و دیگر مسائل زناشویی مانند مشاجره و درگیری با همسر و طلاق و... بتوان از شروع یا تشدید علائم عود این بیماریها جلوگیری کرد.

از سوی دیگر دیده شد که بعضی از بیماریهای روماتولوژیک مثل اسپوندیلوآرتروپاتیهای سرونکاتیو که عمدتاً در مردان جوان دیده میشوند در چندین مورد بدنبال «شرکت در یک امتحان مهم» یا «عدم موفقیت تحصیل» شروع شدهاند که با توجه به شروع سنی این بیماران، میتوان شرکت در کنکور سراسری یا موفقیت یا عدم موفقیت در تحصیل را در این جامعه به عنوان استرس مهم تلقی کرد.

(PTH) و سطح سرمی پاراتهوورمون D ارتباط سطح سرمی ویتامین

با فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید

در بیماران مراجعه کننده به کلینیک روماتولوژی در شهر سمنان

دکتر آناهیتا صادقی

دکتر مجتبی ملک

دکتر جمیله مقیمی

چکیده

مقدمه

در چندین مطالعه بر روی مبتلایان به آرتریت روماتوئید نشان داده شد که ارتباط معکوس بین سطح ویتامین D و فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید وجود دارد. هدف مطالعه ما بررسی ارتباط بین فعالیت بیماری و سطح سرمی ویتامین D و PTH در مبتلایان به آرتریت روماتوئید میباشد.

مواد و روشها

در این مطالعه یافته‌های ۱۵۸ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید (۱۳۳ زن و ۲۵ مرد) بررسی شد. بیماران براساس معیارهای انجمن روماتولوژی آمریکا American Collogue of Rheumatology برای فعالیت بیماری به دو دسته تقسیم شدند (بیماری فعال ۸۷ نفر و خاموش ۷۱ نفر) و سطح ویتامین D و PTH در هر دو گروه سنجیده شد.

یافته‌ها

مهمترین یافته مطالعه ما ارتباط معکوس و معنی داری بین سطح ویتامین D با فعالیت بیماری بود ($P=0.021$)، هیچ ارتباطی بین فعالیت آرتریت روماتوئید و سطح PTH معنی دار نبود ($P=0.349$).

نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه ما مطرح‌کننده احتمال ارتباط بین سطح ویتامین D و میزان فعالیت بیماری آرتریت در مبتلایان به آرتریت روماتوئید میباشد. این ارتباط نیازمند بررسیهای بیشتر است و اگر این ارتباط ثابت شود در مرحله بعد باید پاسخ بالینی به مکمل ویتامین D بر روی بهبود فعالیت آرتریت روماتوئید بررسی گردد.

واژگان کلیدی: فعالیت بیماری، آرتریت روماتوئید، ویتامین D، PTH

۱-۱ بیان مسئله

ویتامین D به عنوان درمان موثر برای درمان بسیاری از بیماریها بکار رفته است. علاوه بر نقش آن در هموستاز کلسیم، دارای اثرات دیگری شامل اثرات تنظیم کننده ایمنی نیز است که بر تنظیم فشار خون و استعداد عفونت موثر می باشد. آنالوگ های ویتامین D نیز برای درمان پسونیازیس به کار برده می شوند. (۷،۸) در واقع سطح سرمی مطلوب ویتامین D برای بیماری های مختلف متفاوت است. به این دلیل زمان و چگونگی تصحیح کمبود ویتامین D مشخص نمی باشد.

اگرچه غلظت مناسبی از ویتامین D برای سلامت تعریف نشده، اکثر پزشکان سطح $>20 \text{ ng/ml}$ (50 nmol/l) را کمبود در نظر

RA یک بیماری اتوایمیون مولتی فاکتوریال است که فاکتورهای مختلف ژنتیکی و غیر ژنتیک در آن نقش دارند. ویتامین D اثرات ایمنومدولاتوری دارد و به نظر میرسد ارتباط کمبود آن با شیوع بالای آرتریت روماتوئید در نیمکره شمالی نسبت به جنوبی بارزتر باشد. (۱) نقش مهم ویتامین D در سرکوب کردن اختلالات اتوایمیون در مدل‌های حیوانی نشان داده شده است. (۲)

مصرف بیشتر ویتامین D باعث کاهش خطر بروز آرتریت روماتوئید میگردد، همچنین در آرتریت روماتوئید فعال سطح ویتامین D پائینتر است. (۳،۴،۵،۶)

می گیرند. (۹) در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید اندازه گیری سطح ویتامین سرم نشان داده شده است که در این بیماران کمبود ویتامین D بسیار شایع است. (۱۰، ۱۱) ویتامین D ممکن است دارای نقش تعدیل کننده (modulator) در فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید باشد.

آنزیم ۱-۲۵(OH)D₃ الفای هیدروکسیلاز در بسیاری از سلول های سیستم ایمنی خصوصاً ماکروفاژها و سلول های دندریتیک تولید می شود. ۱-۲۵(OH)D₃ تولید شده به روش اتوکربین/پاراکربین عمل کرده و سبب مهار پرولیفراسیون سلولهای T_H و کاهش تولید سیتوکین های Th₁ شامل IL-۲, TNF-α, INF-γ می گردد. رستپور ویتامین دی در ماکروفاژها، کندروسیت ها و سینووسیت ها در سینوویوم روماتوئیدی در بیماران آرتریت روماتوئید وجود دارد، اما در بافت گروه کنترل وجود ندارد. (۱۲)

سطوح ویتامین D در پاییز به حداکثر خود و در بهار به حداقل می رسد. شواهدی دال بر ارتباط بروز آرتریت روماتوئید و فصول سال وجود ندارد، اما فصول سال می توانند بر فعالیت بیماری موثر باشند. میزان بالای فعالیت آرتریت روماتوئید در بهار و فعالیت کم آن در پاییز گزارش شده است. (۱۳) از طرف دیگر نشان داده شده است که در دهندگان خون که بعد ها مبتلا به آرتریت روماتوئید شده اند، هیچ تفاوتی در سطح ویتامین D در مقایسه با گروه کنترل نداشت. (۱۴)

Kroger و Oelzner و همکارانشان با بررسی سطح ویتامین D در مبتلایان به آرتریت روماتوئید نشان دادند که بین ویتامین D و CRP و ESR رابطه معکوس وجود دارد. (۹، ۱۵) کاهش در فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید با درمان مکمل ویتامین D گزارش شده است. (۱۶) هیچ سطح مشخصی از ویتامین ۲۵(OH)D₃ که برای سلامتی کافی باشد وجود ندارد. اکثر بحث ها گویای این است که میزان مکمل ویتامین D در حدی باشد که پارانهورمون (PTH) در حد نرمال قرار گیرد. در بررسی این ارتباط سطح بالای ۸۰ nmol/l برای اکثر بیماران مورد نیاز است. (۱۷)

ارتباط بین ۲۵(OH)D₃ و پارانهورمون (PTH) کاملاً خطی نیست خصوصاً چون سطوح پارانهورمون (PTH) بر اساس سن، کلسیم رژیم غذایی، سطوح منیزیم و نارسایی کلیه متفاوت است. (۱۸) [۱۲]

بر همین اساس ما تصمیم گرفتیم در بیماران آرتریت روماتوئیدی در شهر سمنان با توجه به شرایط اجتماعی موجود به بررسی این ارتباط بپردازیم. (اکثریت بیماران از زنان میباشند و با توجه به پوشش زنان ایرانی احتمال پایین بودن ویتامین ۲۵(OH)D₃ سرم در آنها مطرح می باشد)

۲-۱ تعریف واژه ها

آرتریت روماتوئید: بیماری چند سیستمی مزمن که مشخصه اصلی آن التهاب سینوویوم مفاصل محیطی به صورت قرینه می باشد. **بیماری خاموش:** مبتلایان به آرتریت روماتوئید که بر اساس معیار فعالیت بیماری ACR (ضمیمه ۲) کمتر از ۵ معیار داشتند.

بیماری فعال: مبتلایان به آرتریت روماتوئید که بر اساس معیار فعالیت بیماری ACR (ضمیمه ۲) حداقل ۵ معیار داشتند. **۲۵(OH)D (ویتامین D):** فرم غیر فعال ویتامین که در کبد ها هیدروکسیله شده است و بعد از هیدروکسیلاسیون دوم در کلیه ها به فرم فعال تبدیل میگردد **پاراتهورمون (PTH):** هورمون مترشح غدد پاراتیروئید که با چند مکانیسم نقش تنظیم کننده اصلی در تنظیم سطح کلسیم سرم را دارد.

۳-۱-۱ اهداف و فرضیات (and objective hypothesis): الف - هدف کلی:

ارتباط سطح سرمی ویتامین D و سطح سرمی پاراتهورمون (PTH) با فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید

(ب) اهداف فرعی طرح (Specific Objectives):

۱- تعیین سطح سرمی ویتامین D و پاراتهورمون (PTH) در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید خاموش

۲- تعیین سطح سرمی ویتامین D و پاراتهورمون (PTH) در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید فعال

(ج) هدف کاربردی:

در صورت تأیید ارتباط بین سطح ویتامین D و فعالیت بیماری RA ممکن است بتوان با اصلاح ویتامین فعالیت RA جلوگیری کرد.

(د- فرضیات (HYPOTHESIS):

بین سطح سرمی ویتامین D و فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید ارتباط وجود دارد.

بین سطح سرمی پاراتهورمون (PTH) و فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید ارتباط وجود دارد. کلیات و مروری بر مطالعات

آرتریت روماتوئید

آرتریت روماتوئید بیماری مزمن با درگیری چند ارگان می باشد که



جدول متغیرها:

مقیاس	تعریف عملیاتی	کیفی		کمی		وابسته	مستقل	مشخصات متغیر
		رتبه‌ای	اسمی	گسسته	پیوسته			
خاموش / فعال	طبق معیارهای انجمن روماتولوژی که در تعریف واژه‌ها آمده است.		*			*	*	فعالیت بیماری
نسبی	نوعی از ویتامین D که جهت تعیین سطح سرمی از آن استفاده می‌شود				*		زمینه‌ای	۲۵(OH)D
نسبی	هورمونی که از غده پاراتیروئید ترشح می‌شود و در متابولیسم کلسیم نقش دارد.				*		زمینه‌ای	PTH
سال					*			سن
زن/مرد			*					جنس

استخوان و غضروف مشخص نمی‌باشد.

آرتریت روماتوئید در ²² شیوع تدریجی دارد و ۶۵٪ موارد پلی‌آرتریت حاد سریعاً پیش‌رونده اولین تظاهر بیماری است.

کرایتری تشخیص بیماری بر اساس معیاری تجدیدنظر شده در سال ۱۹۸۷ می‌باشد که در جدول ۱-۱ آمده است.

جدول ۱-۱: کرایتری تشخیص بیماری بر اساس معیاری تجدیدنظر شده انجمن روماتولوژی آمریکا در سال ۱۹۸۷

آرتریت روماتوئید تظاهرات خارج مفصلی متعددی نیز دارد. ندول‌های روماتوئیدی، واسکولیت روماتوئید، علائم جنبی ریوی (بیشتر در مردان)، انسداد راه هوای فوقانی به علت آرتریت کریکواآرتینوئید یا ندول‌های حنجره، پریکاردیت بدون علامت (گاهی علامتدار)، اپی‌اسکریت، سندرم فلتی (آرتریت روماتوئید مزمن، اسپلنومگالی و نوتروپنی) استئوپورز ثانوی به خود بیماری یا درمان با کورتیکواستروئیدها از عوارض خارج مفصلی آرتریت روماتوئید می‌باشند. آرتریت روماتوئید با افزایش بروز لنفوم خصوصاً DLBCL همراه است. استئوپنی از عوارض آرتریت روماتوئید - با و بدون مصرف کورتیکواستروئید می‌باشد. فاکتورهای متعددی مانند فعالیت بیماری، دوز و مدت مصرف کورتیکواستروئید و بی‌حرکی در پیشرفت آرتریت روماتوئید نقش دارند. (۲۲-۲۵) هیچ آزمون اختصاصی برای تشخیص آرتریت روماتوئید وجود ندارد. (۱۹)

سیر بالینی و پروگنوز بیماری آرتریت روماتوئید با به کار بردن داروهای

علت آن کاملاً شناخته شده نیست. وجه مشخصه این بیماری التهاب سینوویوم (سینوویت) و در نتیجه تخریب غضروف و آروزبیه‌های استخوانی می‌باشد.

شیوع آرتریت روماتوئید حدود ۰/۸٪ است و خانم‌ها سه برابر آقایان مبتلا می‌شوند. شیوع آن با افزایش سن، زیاد می‌شود و در سنین بالاتر درصد ابتلا خانم‌ها و آقایان یکسان است. میانگین سن مبتلایان بیماری ۳۵-۵۰ سال است و تقریباً ۱۰٪ مبتلایان بستگان درجه اول مبتلا می‌باشند. در ۷۰٪ مبتلایان

HLA-DR۴ وجود دارد. (۱۹) انسیدانس و شدت RA در حال کاهش می‌باشد. (۲۰)

از فاکتورهای محیطی، سیگار یک فاکتور خطر عمده برای آرتریت روماتوئید می‌باشد. (۱۹،۲۱)

سایر فاکتورهای خطر این بیماری شامل استعداد ژنتیکی فرد (نقش HLA-DR۴)، عفونت‌ها (ویروس اِشتن (EBV)، سینومگالوویروس، پاروویروس، سرخجه و مایکوپلاسما) می‌باشند.

آسیب عروق ریز و افزایش تعداد سلولهای سینوویال اولین ضایعه پاتولوژیک در آرتریت روماتوئید می‌باشند.

در این آسیب سلول‌های Tcell CD۴، IL-۲ و TNF نقش عمده‌ای دارند و به همین دلیل داروهای ضد CD۴ مثل Anti TNF (CTLA۴-abatacept) و سیکلوسپورین، لفلونامید و TNF ها در درمان آن بکار می‌روند. مکانیسم دقیق تخریب

ضد روماتیسمی تعدیل کننده بیماری (DMARD) بهتر شده است. در اکثر بیماران فعالیت بیماری مداوم اما نوسان دار (Fluctuating) است. بعد از ۱۰-۱۲ سال تقریباً ۸۰٪ مبتلایان به آرتریت روماتوئید شواهدی از ناتوانی و ناهنجاری در مفصلی دارند. یکسری عوامل پیش گوئی کننده بروز ناتوانی می باشند که عبارتند از:

۱- وجود بیش از ۲۰ مفصل ملتهب

۲- ESR بالا

۳- شواهد رادیوگرافیک خوردگی استخوان

۴- ندول روماتوئیدی

۵- تیتربالای فاکتور روماتوئید (RF) یا Anti CCP

۶- وجود ناتوانی

۷- التهاب پایدار و مداوم (بیش از ۱۲ هفته)

۸- شروع بیماری در سن بالا

۹- بیماری های همراه

۱۰- پائین بودن وضعیت اجتماعی اقتصادی یا تحصیلات پائین

۱۱- وجود HLA-DRB۱ ۰۴۰ و HLA-DRB*۰۴۰۴

بیشترین احتمال پیشرفت در فعالیت بیماری در سال اول می باشد و بیشترین سرعت از دست رفتن مفصل در ۲ سال اول بیماری است. میانگین امید به زندگی در مبتلایان به آرتریت روماتوئید ۳-۷ سال کمتر از افراد سالم است.

عواملی که با مرگ زودرس ارتباط دارند عبارتند از:

۱- ناتوانی ناشی از بیماری

۲- مدت یا شدت بیماری

۳- التهاب مداوم و پابرجا

۴- استفاده از کورتیکواستروئید

۵- سن آغاز بیماری

۶- پائین بودن وضعیت اجتماعی اقتصادی و سطح تحصیلات

اهداف درمان آرتریت روماتوئید شامل رفع درد، کاهش التهاب، حمایت ساختمان های مفصلی، نگهداری کارکرد مفصل و مهار درگیری سیستمیک می باشد.

به طور کلی ۵ خط درمانی برای آرتریت روماتوئید باید در نظر گرفته شود که عبارتند از:

۱- داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی NSAID و ضد

دردهای ساده جهت مهار علائم و نشانه.

۲- استفاده از دوز پایین کورتیکواستروئیدها هم جهت کاهش علائم و نشانه ها و هم به تعویق انداختن پیدایش و پیشرفت خوردگی استخوان.

۳- DMARDها که شامل متوترکسات، سولفاسالازین، هیدروکسی کلروکین املاح طلا و پنی سیل آمین می باشند. این داروها باعث کاهش شدت و کاهش روند پیشرفت بیماری می شوند اما اثرات آن ها دیر ظاهر شده و تا رسیدن به سطح سرمی مناسب باید از سایر درمان ها استفاده شود. عوامل سرکوبگر ایمنی و سیتوتوکسیک ها شامل لفلونامید، سیکلوسپورین، آزاتیوپرین و سیکلوفسفامید نیز در درمان آرتریت روماتوئید استفاده میشوند.

۴- فرآورده های بیولوژیک که عبارتند از:

a) ضد TNF مثل Etanercept, Infil, adalimumab iximab

b) ضد IL-۱ anakinra

c) ضد CD۲۰ Rirtuximab

d) اختلال در فعال سازی abatacept (۱۹)

شدت فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید براساس معیارهای مختلفی سنجیده می شود. یکی از آن ها معیار ACR می باشد که در ضمیمه ۲ آمده است.

ویتامین D

ویتامین D به فرم های مختلفی وجود دارد که هر کدام سطح فعالیت متفاوتی دارند. (۲۲) ویتامین D مهم ترین هورمون استروئیدی است که در تنظیم یون های معدنی نقش دارد (۲۶)

کلسیفرول فعال ترین آن است. سایر فرم ها نسبتاً در بدن غیرفعال می باشند. (۲۲)

ویتامین D موجود در منابع گیاهی از نوع D۲ و در منابع حیوانی از نوع D۳ است. بعد از تاییدن پرتو فرابنفش به پوست از ۷-دهیدروکلسترول ویتامین D ساخته می شود. ضد آفتاب با SPF بالا و نیز ملانین سبب جلوگیری از نفوذ این پرتوها به پوست می شوند و بنابراین تولید ویتامین D کاهش می یابد.

ویتامین D خورده شده از روده جذب شده و در کبد در جایگاه ۲۵ هیدروکسیله می شود و ۲۵(OH)D که شکل اصلی در گردش و ذخیره ای ویتامین D است، تولید می شود.

۸۸٪ ویتامین D به پروتئین اختصاصی متصل است و ۱۰٪ / ۰۳ درصد آزاد و بقیه به آلبومین متصل است.

دومین مرحله هیدروکسیلاسیون در کلیه ها و در جایگاه I رخ



می‌دهد و تشکیل $۲۵(OH)D$ می‌کند که فعال‌ترین فرم ویتامین D است.

مسیر اصلی غیرفعال کردن متابولیت‌های ویتامین D یک مرحله هیدروکسیلاسیون اضافه به وسیله آنزیم ویتامین D ۲۴ هیدروکسیلاز است. $۲۵(OH)D$ /۱ القا کننده اصلی این آنزیم است یعنی خود ویتامین D، غیرفعال شدن خودش را تحریک می‌کند.

$Vit D ۲۵$ به داخل صفر ترشح شده و از گردش خون روده‌ای کبدی مجدداً جذب می‌گردد.

$Vit D ۱,۲۵$ اثرات خود را با اتصال به گیرنده VDR اعمال می‌کند. (۲۶)

ویتامین D به عنوان درمان موثر برای درمان طیف نا همگونی از بیماری‌ها می‌باشد. علاوه بر نقش آن در هموستاز کلسیم، ویتامین D دارای اثرات دیگری شامل اثرات تنظیم کننده ایمنی و پلی‌مورفیک نیز است که بر تنظیم فشار خون و استعداد عفونت موثر می‌باشد. آنالوگ‌های ویتامین D برای درمان پسونیازیس به کار برده می‌شوند. کیت‌های تجاری متعدد برای $۲۵(OH)D$ در دسترس است که سطوح پایین آن را نیز تشخیص می‌دهند. (۷،۸) در واقع سطح سرمی مطلوب ویتامین D برای بیماری‌های مختلف متفاوت است. به این دلیل زمان و چگونگی تصحیح کمبود ویتامین D مشخص نمی‌باشد. ویتامین D و متابولیت‌های آن به علت ارتباط با هموستاز کلسیم و متابولیسم استخوان، نقش مهمی دارند. (۲۷،۲۸)

علل اختلال عملکرد ویتامین D عبارتند از:

- (۱) کمبود ویتامین D: اختلال تولید جلدی، کمبود در رژیم غذایی، سوء جذب
 - (۲) تسریع دفع ویتامین D: افزایش متابولیسم (باریتورات‌ها، فنی‌توئین، ریفامپین)، اختلال گردش روده‌ای کبدی
 - (۳) اختلال ۲۵ هیدروکسیلاسیون: بیماری کبدی، ایزونیازید
 - (۴) اختلال $۱-۲۵(OH)D$ هیدروکسیلاسیون: هیپوپاراتیروئیدی، نارسایی کلیوی، کنوکونازول جهش α هیدروکسیلاز، استئومالاسی انکوژنیک و راشی‌تیس هیپوفسفاتمیک وابسته به X
 - (۵) مقاومت اندام هدف: جهش گیرنده ویتامین D، فنی‌توئین
- تظاهرات بالینی کمبود ویتامین D، صرف‌نظر از علت آن، تا حدودی در نتیجه اختلال جذب روده‌ای کلسیم است. کمبود خفیف تا متوسط ویتامین D بدون علامت است.

در حالی که کمبود طولانی مدت ویتامین D سبب بروز هیپوکلسیمی همراه با هیپوپاراتیروئیدی ثانویه، اختلال معدنی شدن استخوان و

میوپاتی پروگزیمال می‌گردد.

به ندرت کمبود ویتامین D باعث هیپوکلسیمی علامت‌دار می‌گردد اما وجود هیپومنیزیمی همزمان و یا تجویز بیش از حد بیس فسفونات‌های قوی، باعث هیپوکلسیمی علامت‌دار می‌شود. (۲۶)

هورمون پاراتیروئید (PTH):

چهار غده پاراتیروئید در خلف غده تیروئید قرار دارند که هورمون پاراتیروئید (PTH) یک پپتید تک زنجیره‌ای با ۸۴ اسید آمینه (تولید می‌کند. PTH مهم‌ترین تنظیم کننده فیزیولوژی کلسیم است. این وظیفه اصلی PTH حفظ کلسیم در محدوده طبیعی است. این هورمون مستقیماً بر استخوان و کلیه عمل می‌کند ولی اثر آن بر روده به صورت غیر مستقیم و از طریق سنتز $۲۵(OH)D$ است. کنترل فوری کلسیم از طریق اثر PTH بر استخوان است.

مواجهه مستمر با سطوح بالای PTH منجر به افزایش جذب استخوانی با واسطه استئوکلاست می‌شود. (۲۹)

سلول‌های پاراتیروئید به چندین روش در صورت هیپوکلسیمی باعث افزایش PTH می‌شوند.

- (۱) ترشح هورمون‌های از پیش ساخته شده (در عرض چند دقیقه)
 - (۲) سنتز PTH (چند ساعت)
 - (۳) بزرگی غده پاراتیروئید (روزها)
- وقتی کلسیم از میزان طبیعی کمتر می‌شود (۷/۵-۸ می‌رسد) ترشح PTH تا پنج برابر می‌شود.

PTH بعد از اتصال به گیرنده اثرات خود را اعمال می‌کند و باعث تنظیم کلسیم در محدوده نرمال می‌گردد.

مروری بر مطالعات مشابه

در مطالعه ای Kroger و همکارانش در سال ۱۹۹۳ بر روی ۱۴۳ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید انجام شد، نشان داده شد سطح ویتامین D در مبتلایان به آرتریت روماتوئید فعال پایین تر است. (۱۱)

در سال ۱۹۹۹ Andjelkovic و همکارانش در بررسی سه ماهه بر روی ۱۹ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید نشان داده شد، درمان مکمل ویتامین D باعث کاهش در فعالیت بیماری می‌گردد. (۱۶)

مطالعه ای در ۱۹۹۷ توسط oelzner و همکاران بر روی ۹۶ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید انجام شد. بیماران بر اساس عدد CRP به سه گروه تقسیم شدند. گروه اول $CRP > ۲۰ \text{ mg/L}$ داشتند. که به عنوان فعالیت مختصر و گروه دوم $CRP < ۲۰ \text{ mg/L}$ و ۶۰ mg/L

پایین ان با فعالیت بیماری مرتبط است. (۳۵)

در مطالعه انجام شده توسط STEVEN M. CRAIG و همکاران در سال ۲۰۰۹ نشان داده شد که کمبود ویتامین D در آمریکاییهای آفریقایی تبار با شروع اخیر آرتریت روماتوئید (Recent onset RA) شایع است. در این مطالعه ارتباط سطح ویتامین D با درد و تورم مفاصل، و DAS۲۸ با تغییرات فصلی، سن و جنس توضیح داده شده که ارتباط معکوسی وجود داشت. بر عکس در اهالی شمال اروپا هیچ رابطه قوی بین ویتامین D و علائم یا شدت بیماری، در آمریکاییان آفریقایی تبار مبتلا به آرتریت روماتوئید، وجود نداشت. (۳۶)

در مطالعه انجام شده توسط Ayoe Dicle Turhanoflu در سال ۲۰۱۰ که بر روی شصت و پنج بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید (طبق معیارهای ACR) و ۴۰ شاهد سالم انجام شد، فعالیت بیماری بر اساس معیار فعالیت از جمله DAS۲۸، CRP و HAQ تعیین شد. بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید با توجه به DAS۲۸ به سه گروه تقسیم شدند: گروه با فعالیت کم (گروه ۱، ۲۵ نفر)، گروه فعالیت متوسط (گروه ۲، تعداد = ۲۵)، و گروه فعالیت بالا (گروه ۳، تعداد = ۱۵). OH - ۲۵ Vitamin D در بیماران گروه با فعالیت بالا (گروه ۳) در پایینترین حد بود ($p > 0.001$)، این میزان در بیماران با فعالیت بیماری متوسط پایین تر از بیماران گروه با فعالیت بیماری خفیف بود ($p = 0.033$). سطوح سرمی Vitamin D OH - ۲۵ ارتباط معکوس معنی داری با DAS۲۸، CRP و HAQ داشت (به ترتیب $r = 0.431$ ، $P = 0.000$ ، $r = 0.276$ ، $P = 0.026$ and $r = 0.267$ ، $P = 0.031$). سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به RA مشابه گروه کنترل بود، در حالی که همراه است با فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید و کاهش ظرفیت عملکردی بیماران، سطح ویتامین D به میزان قابل توجهی کاهش یافته بود. (۳۷)

در مطالعه انجام شده توسط Yolanda Braun-Moscovici و همکاران در سال ۲۰۰۹ انجام شد، ۱۲۱ بیمار (۸۵ آرتریت روماتوئید، ۲۲ پسوریاتیک آرتریت، ۱۴ اسپوندیلیت آنکیلوزان، تحت ارزیابی بالینی و آزمایشگاهی شامل تست های عملکرد کبد و کلیه، سنجش کلسیم سرم و سطوح فسفر، ۲۵ (OH) D و هورمون پاراتیروئید (پاراتورمون) قرار گرفتند. فعالیت بیماری توسط داس ۲۸ در بیماران RA و PSA و توسط BASDAI در بیماران ESR، AS و CRP ارزیابی شد. باتوجه به شاخص های فعالیت بیماری، بیماران به زیر گروههایی به شرح زیر تقسیم شدند کم ($DAS28 > 3.2$) و BASDAI (> 4)، متوسط به بالا ($DAS28 < 3.2$) و BASDAI

داشتند (فعالیت متوسط) و گروه سوم $CRP < 6.0 \text{ mg/L}$ داشتند که به عنوان بیماری بسیار فعال در نظر گرفته شدند. سطح ویتامین D در بررسی این سه گروه به صورت معنی داری متفاوت بود، به طوریکه در گروه دوم و سوم نسبت به گروه اول سطح ویتامین D کمتر بود سطح PTH نیز ارتباط معکوس با سطح ویتامین D داشت. آنها نشان دادند که فعالیت بیماری مبتلایان به آرتریت روماتوئید با تغییر در متابولیسم ویتامین D و افزایش جذب استخوانی مرتبط میباشد. کاهش $25(OH)D$ و در این بیماران ممکن است سبب تعادل منفی کلسیم و مهار استخوان سازی گردد. (۱۵)

در مطالعه ای که توسط Merlino LA و همکاران بر روی ۲۹۳۶۸ خانم سالم ۵۵ تا ۶۹ سال انجام شد، که ۱۵۲ نفر مبتلا به آرتریت روماتوئید بودند، طی پیگیری ۱۱ ساله نشان دادند که دریافت بیشتر ویتامین D ممکن است با خطر کمتر ابتلا آرتریت روماتوئید در خانمها همراه باشد. (۳۰)

در مطالعه ای که توسط Sanjeev Patel و همکاران بر روی ۲۰۶ بیمار مبتلا به پلی آرتریت التهابی از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۳ انجام شد، نشان داده شد که بین سطح ویتامین D و تندرست مفصلی، معیار DAS۲۸، HAQ Score - که نشان دهنده فعالیت بیماری می باشد - ارتباط معنی داری وجود داشت به طوریکه در گروه فعال، سطح ویتامین D کمتر بود و خاطر نشان کردند که ویتامین D نقش ایمونومودولاتوری (تعدیل کننده) در آرتریت التهابی دارد. (۳۱)

Leventis و همکاران در سال ۲۰۰۸ نشان دادند کمبود ویتامین D در مبتلایان به آرتریت روماتوئید شایع می باشد. همچنین متذکر شدند تجویز دوز بالای ویتامین به صورت خوراکی هفتگی (bolus) می تواند به سرعت کمبود ویتامین D را جبران کند. (۳۲)

در مطالعه انجام شده توسط Gabriele Lehmann, Peter Oelzner بر روی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، نشان داده شد که هیپرکلسمی سبب فعال شدن بیماری میگردد، علت آن ممکن است مهار ترشح ویتامین D و پاراتهورمون (PTH) باشد. (۳۳)

در سال ۲۰۰۷ در معرفی یک مورد بیماری آرتریت روماتوئید (Case Report F. Buttgerit, W. Demary، مطرح کردند که فعالیت بالای بیماری آرتریت روماتوئید با سطوح پایین ویتامین D خصوصاً ۲۵ ویتامین D همراه است. کنترل فعالیت بیماری سبب نرمال شدن ویتامین D و پاراتهورمون (PTH) می شود. (۳۴)

در سال ۲۰۰۹ در بررسی بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز و آرتریت روماتوئید که توسط Coslenbänder و همکاران به انجام رسید بیان نمودند که به علل مختلف سطح ویتامین پایین است و سطوح

توسط اشعه ماورای بنفش نور خورشید)، زمینه‌های مختلف ژنتیکی (به عنوان مثال پلی مورفیسم گیرنده ویتامین D) و عوامل تغذیه ای باشد و توجیه کننده نقش ویتامین D، در شیوع بیماری های خود ایمنی مانند آرتریت روماتوئید است. مشخص شد، که ارتباط معکوس بین سطح ویتامین D پلاسما با فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید ریتم سالانه دارد (در زمستان شدیدتر). به تازگی نشان داده شده که مصرف بیشتر ویتامین D با خطر کمتر آرتریت روماتوئید همراه می باشد و نیز بهبود قابل ملاحظه بالینی قویاً مطرح کننده اثرات تنظیم کنندگی ایمنی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید تحت درمان با ویتامین D است. (۳۹)

در سال ۲۰۰۶ Markus و همکاران بیان نمودند که هیچ ارتباطی بین سطح ویتامین D سرم و RA وجود ندارد و این نشان دهنده عدم تأثیر ویتامین D در پاتوژنز RA است. (۳۰)

۴<). ارتباط بین سطح سرمی ۲۵(OH) D و سن، جنسیت، قومیت، نوع و طول مدت بیماری، درمان، (آنتی بادی ضد TNFa) یا DMARDs)، تغییرات فصلی و فعالیت بیماری سنجیده شدند. کمبود این ویتامین در ۵۱ بیمار (۴۲,۱٪) مشاهده شد. میزان شیوع در میان بیماران عرب (۷۶,۷٪) در مقایسه با یهودیان (۲۳٪) بیشتر بود. تفاوت سطح ۲۵(OH) بین اعراب (متوسط 9.4 ± 4.2 نانوگرم در میلی لیتر) و یهودیان (متوسط 17.8 ± 8.4 نانوگرم در میلی لیتر) از نظر آماری معنی دار بود ($P=0.001$) به طوریکه کمبود ویتامین D در اعراب بیشتر بود. به صورت تعجب آوری شیوع بالای کمبود ویتامین D در بیماران (Inflammatory joint disease) IJD در یک کشور آفتابی ساحل مدیترانه دیده شد. (۳۸)

در بررسی انجام شده توسط Maurizio Cutolo و همکاران در سال ۲۰۰۷ نتایج حاصله حاکی از آن بود که سطح پایین سرمی ویتامین D۳ ممکن است در میان سایر عوامل تا حدی مرتبط با کوتاه شدن طول روز، (کاهش فعال سازی پیش ساز ویتامین D

1. Sergeev IN, Spirichev VB, Bogoslovskii NA, Korsova TL, Morozova NA The vitamin D endocrine system and bone tissue mineral metabolism in rats with adjuvant arthritis: the effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Biull Eksp Biol Med*. 1992;114:510–512
2. Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000; 223:230–233.
3. Mawer EB, Hayes ME, Still PE, Davies M, Lumb GA, Palit J, Lennox Holt PJ. Evidence for nonrenal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D in patients with inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res*. 1991; 6:733–739
4. Ekenstam E Influence of inflammation and corticosteroid treatment on indices of bone turnover and parathyroid function. *Scand J Rheumatol*. 1991;20:220
5. Compston JE, Vedi S, Croucher PI, Garrahan NJ, O Sullivan MM Bone turnover in non-steroid-treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1994; 53:1263–1266
6. Uzawa T, Hori M, Ejiri S, Ozawa H Comparison of the effects of intermittent and continuous administration of human parathyroid hormone (1-34) on rat bone. *Bone*. 1995; 16:477–484
7. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sakejoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone*. 2002; 30:771–7.
8. Hirani V, Primatesta P. Vitamin D concentrations among people aged 65 years and over living in private households and institutions in England: population survey. *Age Ageing*. 2005; 34:485–91.
9. Holick MF, Vitamin D deficiency - *N Engl J Med*. 2007; 19;357(3): 266-81.
10. Als OS, Riss B, Christiansen C. Serum concentrations of vitamin D metabolites in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1987; 6:238–43.
11. Kroger H, Penttila IM, Alhava EM. Low serum vitamin D metabolites in women with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1993; 22:172–7.
12. Tetlow LC, Smith SJ, Mawer EB, Woolley DE. Vitamin D receptors in the rheumatoid lesion: expression by chondrocytes, macrophages and synoviocytes. *Ann Rheum Dis*. 1999; 58:118–21.
13. -likuni N, Nakajima A, Inoue E, et al. What's in season for rheumatoid arthritis patients? Seasonal fluctuations in disease activity. *Rheumatology*. 2007; 46:846–8.
14. Nielsen MMJ, van Schaardenburg D, van de Stadt RJ, et al. Vitamin D deficiency does not increase the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006; 11:3719–24.
15. Oelzner P, Miller A, Deschner F, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int*. 1998; 62:193–8.
16. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1alpha(OH)D₃ in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 1999; 17:453–6.
17. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16:713–6.
18. Patel S, Hyer S, Barron J. Glomerular filtration rate is a major determinant of the relationship between 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone. *Calcif Tissue Int*. 2007 ; 80:221–6.
19. Peter E. Lipsky, Rheumatoid Arthritis In: Fauci A., Braunwald E ,editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition New York : McGraw-Hill ; 2008. P.2083-2092.
20. Doran, MF, Pond, GR, Crowson, CS, et al. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002;46:625.
21. Liao, KP, Alfredsson, L, Karlson, EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:279.
22. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalized bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:23–27
23. Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, Jawad AS, Hall ML, Doyle DV. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 1993;36:1510–1516
24. Kröger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E. Decreased axial bone mineral density in perimenopausal women with rheumatoid arthritis—a population-based study. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:18–23



25. Michel BA, Bloch DA, Wolfe F, Fries JF. Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol* 1993;20:1666–1669
26. John T. Potts, Jr. Disease of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. In: Fauci A., Braunwald E, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition New York : McGraw-Hill ; 2008. p.2377-2378.
27. Gordon, CM, DePeter, KC, Feldman, HA, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:531.
28. Das, G, Crocombe, S, McGrath, M, et al. Hypovitaminosis D among healthy adolescent girls attending an inner city school. *Arch Dis Child* 2006; 91:569.
29. F. Richard Bringhurst, Marie B. Demay, Stephen M. Krane, Henry M. Kronenberg. Bone and Mineral Metabolism in Health and Disease. In: Fauci A., Braunwald E, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition New York : McGraw-Hill ; 2008. p.2373-2376.
30. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D is associated with lower risk of rheumatoid arthritis in older women: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:72–7.
31. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2143–9.
32. P. Leventis and S. Patal. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008; 47(11):1617-1621.
33. Peter Oelzner, Gabriele Lehmann, Thorsten Eidner, Sybille Franke, Andreas Muller, Gunter Wolf, Gert Hein. Hypocalcemia in rheumatoid arthritis: relationship with disease activity and bone metabolism. *Rheumatol Int* 2006; 26: 908–915.
34. P. Oelzner, F. Buttgereit, W. Demary, H. Franck, P. Kern and G. Hein. The mechanism of bone loss in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*. 2007; 66(4):337-40
35. Karen H. Costenbader, Diane Feskanich, Elizabeth Benito-Garcia, Michelle Holmes and Elizabeth W. Karlson. Vitamin D Intake and Risks of Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis in Women. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(4): 530–535.
36. Steven M. Craig, Fang YU, Jeffery R, Geraciela S Alarcon, Doyt L. Conn, Beth Jonas, Leigh F. Callahan, Edwin A. Smith, Larry W. Moreland, St. Louis Bridges Jr, and Ted R. Mikulski. Vitamin D Status and Its Associations with Disease Activity and Severity in African Americans with Recent-onset Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol* February 2010 37(2):275-28.
37. The relationship between vitamin D and disease activity and functional health status in rheumatoid arthritis. Ayoe Dicle Turhanoflu · Hayal Güler · Zafer Yönden · Fatma Aslan · Ayhan Mansuroglu · Cahit Ozer. *Rheumatol Int*. 19 March 2010 Online publishing.
38. Vitamin D level: is it related to disease activity in inflammatory joint disease? Yolanda Braun-Moscovici • K. Toledano • D. Markovits • A. Rozin • A. M. Nahir • A. Balbir-Gurman. *Rheumatol Int*. 23 Dec 2009 Online publishing.
39. Vitamin D in rheumatoid arthritis. Maurizio Cutolo a, □, Kati Otsa b, Maria Uprus b, Sabrina Paolino, Bruno Seriolo. *Autoimmunity Reviews* 7. 2007; 59–64.
40. Nielen MM, van Schaardenburg D, Lems WF, van de Stadt RJ, de Koning MH, Reesink HW, Habibuw MR, van der Horst-Bruinsma IE, Twisk JW, Dijkmans BA. Vitamin D deficiency does not increase the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3719-20.





اطلاعیه شماره ۱۰۳

تاریخ: ۱۳۸۹/۶/۶

هشدار در خصوص عوارض قلبی-عروقی ناشی از مصرف سیبوترامین

مصرف داروی سیبوترامین، ممکن است با عوارض قلبی-عروقی شدیدی همراه باشد و در بیماران با اختلال قلبی-عروقی علی‌الخصوص عوارض منع مصرف است.

به اطلاع همکاران محترم میرساند که براساس تحقیقات صورت گرفته، مصرف داروی سیبوترامین ممکن است با عوارض قلبی-عروقی شدیدی همراه باشد. سیبوترامین، دارویی است که در درمان چاقی مورد مصرف قرار می‌گیرد. لذا توجه همکاران محترم را به نکات ذیل جلب می‌نماید:

۱. FDA به گروه پزشکی هشدار داده است که داروی سیبوترامین در بیماران با سابقه بیماریهای قلبی-عروقی منع مصرف دارد زیرا این دارو خطر بروز حمله قلبی و سکته مغزی را در این بیماران افزایش می‌دهد.
۲. در نوامبر ۲۰۰۹، FDA گزارش نمود که اختلالات قلبی-عروقی در بیماران مصرف کننده سیبوترامین نسبت به افرادی که تحت درمان با این دارو نیستند، با فراوانی بیشتری رخ می‌دهد. مطالعات بعدی نشان داده است که بیماران با سابقه اختلالات قلبی-عروقی در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به این قبیل عوارض می‌باشند.
۳. در حال حاضر مصرف سیبوترامین در بیماران با سابقه ابتلا به بیماری قلبی-عروقی، از جمله بیماری عروق کرونری، سکته مغزی، حمله ایسکمیک گذرا (TIA)، آریتمی قلبی، نارسایی احتقانی قلب، بیماری عروق محیطی یا افزایش فشار خون کنترل نشده، ممنوع می‌باشد. پزشکان باید به صورت منظم، فشارخون و ضربان قلب بیماران مصرف کننده سیبوترامین را تحت پایش قرار داده، در صورت افزایش فشار خون یا ضربان قلب، مصرف دارو را قطع نمایند.
۴. در بیمارانی که طی سه ماه ابتدایی درمان، کاهش وزنی معادل حداقل ۵٪ وزن پایه بدن مشاهده نمی‌شود، مصرف سیبوترامین باید قطع شود زیرا تحت این شرایط، ادامه درمان، موثر به نظر نمی‌رسد و صرفاً بیمار را در معرض عوارض این دارو قرار می‌دهد.
۵. ضروری است به بیماران مصرف کننده سیبوترامین توصیه شود که در خصوص بررسی سوابق بیماریهای ایشان و تصمیم گیری در خصوص ادامه درمان یا این دارو، با پزشک معالج خود مشورت نمایند.

از همکاران محترم تقاضا می‌شود در صورت مشاهده هر گونه عارضه یا اشتباه دارویی، مراتب را از طریق تکمیل فرم‌های زرد و ارسال به صندوق پستی ۹۲۸-۱۳۱۸۵ و یا از طریق سایت www.fdo.ir، نمابر (۸۸۹۰۸۵۷) یا تماس تلفنی (۳-۸۸۹۲۳۱۹۳) به مرکز ADR گزارش نمایند.

مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها
معاونت غذا و دارو- وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

بسمه تعالی
بیست و دومین کنگره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

به یاری خداوند متعال جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران با همکاری اساتید کلیه دانشگاههای علوم پزشکی کشور و فوق تخصصی طب داخلی، بیست و دومین کنگره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران را از تاریخ ۲۲ لغایت ۲۵ اردیبهشت ماه سال ۱۳۹۰ برگزار خواهد نمود، جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران خود را متعهد می داند، ضمن اینکه از طریق برگزاری کنگره سالیانه امکان حضور و دیدار همکاران ارجمند را در یک گردهمایی علمی و تخصصی به منظور انجام تبادل نظرات حرفه ای و صنفی فراهم می سازد، فرصت ارائه دستاوردهای علمی و تحقیقاتی همکاران پژوهشگر را در برنامه های علمی کنگره مهیا نماید. جهت پزشکان محترم رشته های جراحی عمومی، پزشک عمومی، رادیولوژی، تخصص های داخلی، فوق تخصص های داخلی، درخواست امتیاز شده است. ضمناً آخرین مهلت ارسال مقالات تا تاریخ ۱۳۸۹/۱۱/۳۰ می باشد.

موضوعات مورد بحث در کنگره

- ۱- گوارش ۳- قلب و عروق ۵- کلیه ۷- عفونی ۹- روماتولوژی
۲- غدد ۴- خون ۶- ریه ۸- نورولوژی ۱۰- روانپزشکی

هزینه ثبت نام و شرکت در کنگره برای اعضاء جامعه و سایر متقاضیان مبلغ ۴۰۰,۰۰۰ ریال، و هزینه ثبت نام در کنفرانس های آندوسکوپی دستگاه گوارش و اسپیرومتری هر کدام مبلغ ۲۰۰,۰۰۰ ریال، که به حساب سپهر شماره (۰۱۰۳۱۳۸۱۹۹۰۰۳) نزد بانک صادرات شعبه کارگرمشمالی (کد ۰۴۸۱) به نام آقایان دکتر ایرج خسرونی، دکتر سید محمود اسحق حسینی و دکتر کیوان الجیان واریز و اصل فیش را همراه فرم تکمیل شده ذیل به دبیرخانه کنگره ارسال فرمائید. در زمان برگزاری کنگره هزینه ثبت نام مبلغ ۵۰۰,۰۰۰ ریال خواهد بود. و برای صدور گواهی یا شرکت در جلسات آخرین دستاوردهای آندوسکوپی دستگاه گوارش و اسپیرومتری هزینه ثبت نام مبلغ ۲۵۰,۰۰۰ ریال می باشد.

دبیر اجرایی
دکتر مصطفی انوری

دبیر علمی
دکتر انوش برزیگر

فرم ثبت نام در بیست و دومین کنگره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

نام : ☐ زن ☐ مرد نام خانوادگی : ☐ متقاضی ارائه مقاله در کنگره ☐ متقاضی شرکت در کنگره
شماره نظام پزشکی : رشته تخصصی : عنوان مقاله پیشنهادی :
متقاضی شرکت در کنفرانس های :
آندوسکوپی دستگاه گوارش ☐ اسپیرومتری ☐

آدرس دقیق پستی و شماره تلفن ثابت و همراه:

دبیر خانه کنگره: دفتر جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران - تهران - خیابان کارگر شمالی - روبروی پمپ بنزین - کوچه لاله - پلاک ۷

تلفن: ۷ - ۸۸۰۱۴۰۰۵ و ۸۸۶۳۳۶۹۱ فکس: ۸۸۰۱۴۰۰۸ Email: info.mdakheli@yahoo.com

محل برگزاری کنگره: دانشگاه ایران - مرکز همایشهای رازی