

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



طب داخلی

فصلنامه جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

سال نهم / شماره دوم / تابستان ۱۳۹۲

ISSN:1560-8239

جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران



فصلنامه طب داخلی

سال نهم / شماره دوم / تابستان ۱۳۹۲

شاپا: ۸۲۳۹-۱۵۶۰

صاحب امتیاز: جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

مدیر مسئول: دکتر ایرج خسرونیا

ویرایش: دکتر نعمت اله حسنی

طرح روی جلد: علی دژآگاه - اخوت

شمارگان: ۲۰۰۰

مجوز فرهنگ و ارشاد اسلامی: ۱۲۴/۱۲۸۹

۸۳/۲/۷

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

طراحی و صفحه آرایی: هادی صفریان (۰۹۳۵۲۴۳۶۵۲۹)

چاپ و صحافی: چاپ اخوت (۰۲۱-۳۳۹۰۷۷۷۹)

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

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 اسفندی

فوق تخصص خون و آنکولوژی

دکتر کیوان الجیان

دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر مصطفی انوری

متخصص داخلی

دکتر انوش برزیگر

استاد دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دکتر امیر حسین بقراطیان

استادیار دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر مرضیه پازوکی

فوق تخصص ریه

دکتر رضا تسلیمی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سیروس جعفری

متخصص عفونی

دکتر محمد حسین حریرچیان

دانشگاه علوم پزشکی سمنان

دکتر ایرج خسرونیا

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر فرید صفر

متخصص پوست

دکتر محمد تقی طالبیان

طب اورژانس

دکتر محمدرضا 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 سید رضا نجفی زاده

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر هوشمند نوشار

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

به نام خدا

دکتر ایرج خسرونی

نامه ای برای شما همکار ارجمند

همکار ارجمند مجله پیش رو که سالها قبل با زحمات زیاد اجازه انتشار یافت و سند هویت جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران می باشد هر سه ماه یک بار چاپ و رایگان منتشر می شود ، متأسفانه انتشار مجله در سالهای اخیر با کمبود مقاله تحقیقاتی روبه رو شده است و همکاران ما از ارسال مقاله به این مجله به دلیل نداشتن امتیاز علمی خودداری می نمایند که خود ادامه انتشار مجله را به خطر می اندازد لذا از تمام همکاران ارجمند به خصوص همکارانی که در بخش های تحقیقاتی و علمی فعالیت دارند درخواست می نمائیم حداقل سالی یک بار مقاله ای جهت کمک به انتشار مجله ارسال فرمایند و همکاران دیگر می توانند با ترجمه مقالات علمی به این همکاری کمک نمایند ما امیدواریم با همت همه همکاران انتشار مجله با مطالب پر بار علمی ادامه پیدا کرده و زحمات چندین ساله هیئت مدیره جهت چاپ و انتشار مجله بی پاسخ نماند قبلاً از همکاری آن همکار ارجمند سپاسگزاری می نمائیم.

موارد استفاده و عوارض بتابلوکرها

دکتر بهاره برزیگر - دکتر محمود رضا برزیگر - دکتر
مهرداد رضا برزیگر - دکتر ساینه جبری ظریفی
خانم سلما شهیدی

تاریخچه:

بتا بلوکرها در سال ۱۹۸۰ بعد از دیورتیکها بعنوان آنتی هایپرتانسیون مورد استفاده قرار گرفتند و در سال ۱۹۸۴ در سومین کمیته علمی مشترک آمریکا در خصوص بررسی و درمان فشار خون بالا، بتابلوکرها همراه با دیورتیکها به عنوان داروی آنتی هایپرتانسیون برای درمان فشار خون بالا پیشنهاد شد.

در سالهای ۱۹۹۳ و ۱۹۹۴ در مطالعه ALLHD بتابلوکر از نوع آتنولول (Atenolol) را به عنوان اولین درمان فشار خون بالا پیشنهاد کرد، بطوریکه نتایج استفاده از این دارو نشان داد، مصرف این دارو در جوانان و سفیدپوستان بهتر بوده و افراد سیاه پوست و مسن نسبت به این دارو مقاومت نشان دادند. در این مطالعه سه چهارم از بیماران در گروه سنی بزرگتر از ۵۵ سال بودند. در سال ۲۰۰۳ گزارش هفتمین کمیته مشترک ملی آمریکا در خصوص بررسی بیماران مبتلا به فشار خون بالا پیشنهاد کرد که بتابلوکر صرفاً در فشار خون بالا در مرحله Stage II-III تقسیم بندی هایپرتانسیون مورد استفاده قرار گیرد. بخصوص مصرف بتابلوکرها در بیماران فشار خون بالا که همراه با درد آئزینی و نارسایی قلبی می باشند مفیدتر است.

بتابلوکرها:

تعریف بتابلوکر: یک بلوک کننده بتا آدرنرژیک بوده که با ۴ اثر منفی روی قلب اثربخشی خود را نشان می دهند:

۱- اینوتروپ منفی (قدرت انقباضی قلب را کم می کنند)

۲- کرونوتروپ منفی (تعداد ضربان قلب را کم می کنند)

۳- دروموتروپ منفی (سرعت هدایت را کم می کنند)

۴- باتموتروپ منفی (تغییرپذیری عضله قلب را کم می کنند)

در ضمن اکثر بتابلوکرها علاوه بر اینکه بتا رسپتورها را بلوک می کنند باعث فعال شدن رسپتورهای آلفا می شوند در نتیجه خاصیت وازوکنسترکشن در عروقهای سیستمیک ایجاد می کنند که این به ظاهر نشان دهنده این است که بتا بلوکر می تواند فشار خون بیمار را هم بالا ببرد اما بتابلوکرها چون باعث بلوکه شدن سلولهای بتای ژوگستاگلمرول شده و مانع ترشح رنین از این سلولها می گردند و از طرف دیگر بتابلوکرها باعث کاهش سطح رنین خون محیطی هم می گردد، از این طریق باعث می شوند تا افزایش فشار خون بعلت انقباض عروق محیطی صورت نگیرد.

بطور خلاصه می توان گفت، اثر بخشی بتابلوکرها روی فشار خون بالا: ۱- به علت خاصیت اینوتروپ منفی (کاهش قدرت انقباضی قلب) و ۲- کرونوتروپ منفی (کاهش ضربان قلب) که مجموع این دو اثر باعث کاهش برون ده قلبی شده و از طرفی اثر بتابلوکر بر روی رسپتورهای سلولهای بتا ژوگستاگلمرول باعث کاهش رنین خون و در مجموع این اثرات باعث کاهش فشار خون بیماران می شوند.

Celiprolol ✓

شامل With alpha blocking activity

Labetalol ✓

Bucindolol ✓

Carvedilol ✓

کنتراندیکاسیون در بتا بلوکرها

۱. نارسایی شدید قلبی
۲. بلوک‌های دهلیزی بطنی.
۳. فشار خون پایین
۴. برادیکاردی‌های پایین
۵. آسم برونشial
۶. بیمارانی که از داروهای آنتی‌دیابتیک استفاده می‌کنند (با احتیاط مصرف شود)
۷. آنژین وارینت و پرائز میتال
۸. فنومن رینود (یا بیماری رینود)

نکته: آخرین پیشنهاد (Guideline) دارویی در ارتباط با درمان فشار خون بالا استفاده از بتابلوکرهای همراه با خاصیت فعالیت آلفابلوکرها می‌باشند که شامل: Labetalol، Bucindolol و Carvedilol است. بخصوص در درمان هایپرتانسیون همراه با نارسایی قلبی، دردهای آنژیینی و بیماران مبتلا به دیابت کارایی بهتری دارد.

نکته دوم: در بیماران هایپرتانسیون در زمینه بیماری فتوکروموستوم استفاده از بتابلوکرها کنتراندیکه می‌باشد. و در پایان تأکید می‌شود در بیماران مبتلا به هایپرتانسیون Stage II-III بخصوص همراه با تاکی کاردی، دردهای آنژیینی، نارسایی قلبی Class-II-III و بیماران دیابتیک از بتابلوکرهایی که خاصیت آلفابلوکر دارند (Bucindolol، Labetalol و Carvedilol) استفاده شده و در سایر Stage ها استفاده از بتابلوکرها پیشنهاد نمی‌شود.

منابع:

- ۱- بران‌والد ۲۰۱۲
- ۲- هریسون ۲۰۱۲

تقسیم بندی بتابلوکرها

Beta-aderno receptor blocking drugs

شامل:

Non- selective -

Selective -

With alpha blocking activity -

شامل Non -selective

ASA⁻ -

ASA⁺ -

شامل ASA⁻

Nadolol ✓

Propranolol ✓

Timolol ✓

Sotalol ✓

Tertalolol ✓

شامل ASA⁺

Pindolol ✓

Carteolol ✓

Penbutolol ✓

Alpernolol ✓

Oxprenolol ✓

شامل Selective

- ASA ✓

+ASA ✓

شامل ASA⁻

Atenolol ✓

Esmolol ✓

Metoprolol ✓

Bisoprolol ✓

Betaxolol ✓

Bevantolol ✓

شامل ASA⁺

Acebutolol ✓

(Practolol) ✓



تستهای فونکسیون

کلیه

برگرفته از کتاب : تفسیر بیوشیمی بالینی
دکتر نورلی رادگهر

غلظت پلاسمایی ماده = PS

اوره (نیترژن اوره خون)

: Urea , blood urea nitrogen (bun)

اوره از متابولیسم پروتئینها در کبد تولید می شود، با وزن مولکولی ۶۰ دالتون ، نسبتاً غیر توکسیک است. از راه گلومرول فیلتر شده حدود ۴۰ درصد آن بطور پاسیو همراه آب توبول ها باز جذب می گردد. تولید اوره به عواملی از قبیل دریافت پروتئین، میزان کاتابولیسم پروتئین، فونکسیون کبد و هیدراسیون شخص بستگی دارد.

غلظت رفرانس نرمال نیترژن اوره (UN) urea nitrogen

سرم :

1 – 7 YEARS	7 – 20 mg/dl
Males >18 years	8 – 24 mg/dl
Females >18years	6 – 21 mg/dl

UN سرم در بارداری ۲۵ درصد کاهش میابد. غلظت اوره سرم = UN * ۲,۱۴ هرگاه نتیجه آزمایش به mmol/L (واحد بین المللی SI) باشد برای تبدیل به mg/dl آن را در عدد ۲,۸ ضرب نمایند.

علل افزایش UN سرم :

A-افزایش تولید

- ۱- رژیم پر پروتئین
- ۲- خونریزی گوارشی
- ۳- حالات کاتابولیک از قبیل تب، استرس، رابدومیولیز، همولیز

تستهای فونکسیون کلیه عبارتند از :

A - تستهای فونکسیون گلومرولی

B - تستهای فونکسیون توبولی

میزان فیلتراسیون گلومرولی GLOMERULAR (FILTRATION RATE) (GFR) :

GFR عبارتست از حجمی از مایع خون که در واحد زمان از گلومرول فیلتر می گردد.

GFR بهترین اندکس فونکسیون گلومرولی است، اما بطور مستقیم نمی توان آنرا اندازه گیری نمود بلکه با اندازه گیری کلیرانس مارکر ها مورد سنجش قرار می دهند. کلیرانس کلیوی مواد عبارتست از حجمی از پلاسما که در واحد زمان توسط کلیه از آن مواد تصفیه می گردد. کلیرانس کلیوی را می توان به دو طریق با استفاده از مارکرهای اگزوزن و اندوزن مورد سنجش قرار داد. مارکرهای اگزوزن عبارتند از اینولین، LOHALAMATE LOHEXOL و غیره. استفاده از مارکرهای اگزوزن بعلت زحمت زیاد، گرانی، وقت گیر بودن ، خطر تشعشع و غیره کاربرد کلینیکی محدودی دارند و بیشتر در مطالعات تحقیقاتی کاربرد دارند. GFR را در کلینیک اغلب با استفاده از مارکرهای اندوزن از قبیل اوره، کراتینین و CYSTATIN-C محاسبه می نمایند.

$$CS=US * V/PS$$

CS = (Ssubstance) ماده

us = غلظت ادراری ماده

V= میزان جریان ادرار در دقیقه



B- اختلال دفع کلیوی

- ۱- ازوتمی پره رنال : هیپوپرفوزیون کلیه بعلت شوک ، MI ، نارسایی احتقانی قلب ، دهیدراسیون
- ۲- ازوتمی رنال: نکرور حاد توبولی
- ۳- ازوتمی پست رنال: انسداد مجاری ادرار بعلت سنگ، تومر

علل کاهش UN سرم :

- ۱- نارسائی کبد ۲- کاشکسی ۲- محدودیت دریافت
- پروتئین ۴- بارداری ۵- افزایش حجم مایع خارج سلولی
- بعلت SIADH ، پرفوزیون سرم ۶- افزایش دفع بعلت
- سندرم نفروتیک بدون نارسائی کلیوی ، دیابت بی مزه.

تفسیر اوره سرم :

غلظت اوره سرم بطور قابل توجهی حساسیتی بمراتب کمتر از کلیرانس اوره یا کراتین دارد. تا زمانی که ۶۰٪ فونکسیون کلیه از بین نرفته BUN و کراتین سرم بالا نمی‌روند. یکی از کاربردهای مهم اندازه‌گیری اوره در تشخیص افتراقی اورمی پره رنال از اورمی رنال در مقایسه با کراتینین سرم می‌باشد. در این حالت افزایش اوره خون تند و حاد بوده (روزانه ۱۰ - ۵۰ mg/dl) در حالی که کراتینین به آهستگی بالا می‌رود. در حالت نرمال

$$\text{Serum UN : creatinine} = 12 \sim 16 : 1$$

علل $\text{serum UN : creatinine} < 10 : 1$

- ۱- نکرور حاد توبولی
- ۲- کمی دریافت پروتئین و گرسنگی
- ۳- بیماری شدید کبد
- ۴- ممانعت از ترشح نوبولی کراتینین (با سایمتیدین ، تریمتوپریم ، پروبنسید)
- ۵- بدنال دیالیز

علل $\text{serum UN : creatinine} > 16 : 1$

- A - حالات با کراتینین سرم نرمال
- ۱- حالات کاتابولیک تجزیه بافتی ، تتراسیکلین
 - ۲- ازوتمی پره رنال ار قبیل نارسائی احتقانی قلب، هیپوولمی

۳- دریافت پروتئین

B - حالات با کراتینین سرم بالا

- ۱- ازوتمی پره رنال سوار بر بیماری کلیه
- ۲- اوروپاتی انسدادی

متدولوژی :

متد قدیمی اندازه گیری نیتروژن اوره با استفاده از رآژن های شیمیائی O-PHTHALALDEHYDE و DIACETYL MONOXAMINE و با سنجش کالیمتری در ۱۹۳۹ براه افتاد. اما بعلت ویژگی پائین و عدم ثبات رنگ امروزه کنار گذاشته شده و جایش را متد آنزیماتیک (urea amidolyase) urease گرفته است.

توجه:

نمونه سرم باید بدون همولیز بوده و از فلوراید بعنوان محافظ استفاده نشده باشد ، زیرا فلوراید مانع راکسیون اوره از می‌گردد.

کراتینین سرم :

کراتینین ماده ای با وزن مولکولی ۱۱۳ دالتون از تجزیه متابولیکی کراتین و کراتین-فسفات عضلات حاصل می‌شود. کراتین از ترکیب آرژنین و گلیسین در کبد تولید شده وارد خون می‌شود. دفع ادراری کراتین در ۲۴ ساعت کمتر از ۱۰۰ میلی گرم می‌باشد. ۹۸ درصد کراتین تولیدی کبد در عضلات ذخیره می‌شود (۱۲۰ گرم در یک شخص ۷۰ کیلوئی). ۶۰ الی ۷۰ درصد آن بصورت فسفو کراتینین و بقیه بصورت آزاد در عضلات هستند. روزانه ۱،۷٪ - ۱،۶٪ آن متابولیز شده به کراتینین تبدیل می‌شود (روزانه ۱۲۰g * ۱،۶٪ = ۱،۹۲g). میزان متابولیسم کراتین در اطفال و بیماران لاغر در حال بهبود از فقر تغذیه خیلی متغیر و از ۱،۴٪ تا ۲،۶٪ نوسان دارد. هر گرم گوشت لخت گوساله ۳ - ۳،۵ mg کراتین دارد. خوردن گوشت مستقل از بالانس نیتروژن و توده عضلانی بر ذخیره و تولید کراتین بدن تاثیر دارد. هر گرم گوشت گوساله ۰،۲ - ۰،۴ mg کراتینین دارد. با پختن گوشت ۱۸ تا ۶۵ درصد کراتین آن به کراتینین تبدیل می‌شود ،



اندازه گیری شده با راکسیون جافی را chromogen creatinine نیز می نامند. کروموژن های غیر کراتینینی در سنجش کراتینین ادرار تداخل عمده ای ندارند. از معایب دیگر راکسیون جافی تداخل منفی غلظت بالای بیلیروبین در بیماران ایکتریک می باشد. برای رفع معایب راکسیون جافی متدهای گوناگونی ابداع کردند. متدهائی که در حال حاضر کاربرد دارند عبارتند از :

Kinetic alkaline picrate method

در این متد از اختلاف سرعت تشکیل رنگ بین کروموژن های غیر کراتینینی و کراتینین استفاده می کنند. این متد بطور عمده تداخل مداخله گرهای مثبت را تقلیل می دهد اما بطور کامل حذف نمی کند. بهر حال غلظت بالای بیلیروبین هنوز بطور عمده تداخل منفی ایجاد می کند. میزان کراتینین اندازه گیری شده با متد کینتیک ۲۰ درصد کمتر از کراتینین کروموژن می باشد.

متدهای آنزیماتیک :

(۱)متد (creatinine deaminase)

creatinine iminohydrolase یا متد

: ektachem

در این متد آنزیم دامیناز کراتینین را به آمونیاک و N-Methyl hydantion تبدیل می کند. آمونیاک تولیدی را با استفاده از اندیکاتور بروم فنل - آبی اندازه گیری می کنند. غلظت بالای آمونیاک آند وژن دقت این متد را می کاهد. در آزمایشگاه این تداخل را با creatinine iminohydrolase بطور عمده تداخل می نماید. یکی گلوکز و دیگری عامل ضد قارچ ۵ - fluorocytosine می باشد. هرگاه گلوکز سرم بیش از ۱۰۰۰ mg/dl گردد تداخل منفی ایجاد نموده میزان کراتینین اندازه گیری شده را بطور کاذب ۱۵٪ می کاهد. فلوسیتوزین تداخل مثبت دارد بطوریکه کراتینین اندازه گیری شده را ممکن است تا ۶ mg/dl بیافزاید. کراتینین ادرار را نیز میتوان با متد اکتاچم اندازه گیری نمود، اما اول بایستی آمونیاک ادرار را با رزین حذف نمود. سنجش با متد اکتاچم قابل قیاس با متد کینتیک می باشد.

این تبدیل به درجه حرارت و مدت پخت بستگی دارد. کراتینین به آسانی در روده جذب شده از راه کلیه دفع می گردد. از این رو حذف گوشت از رژیم غذائی کراتینین سرم را از ۱۰ الی ۳۰ درصد کاهش می دهد. تولید و غلظت خونی کراتینین نسبتاً ثابت (گرچه کامل نیست) و به توده عضلانی شخص بستگی دارد. در اشخاص با توده عضلانی بیشتر ، غلظت کراتینین سرم بالاتر و همچنین دفع ادراری بیشتر دارند. غلظت کراتینین سرم بدنال غذا خوردن افزایش می یابد. بیشترین افزایش (۲۰٪ - ۵۰٪) بعد از خوردن گوشت اتفاق می یافتد.

نوسانات روزانه دارد مخصوصاً عصرها قدری بالاتر از صبح است. غلظت کراتینین سرم تنها به توده عضلانی و خوردن گوشت بستگی ندارد به فونکسیون عضله، فعالیت و سلامتی شخص نیز بستگی دارد.

دفرانس نرمال کراتینین سرم :

اطفال ۰.۷ - ۱.۰ mg/dl

مردان ۰.۸ - ۱.۴ mg-dl

زنان ۰.۶ - ۱.۱ mg/dl

متدولژی :

Jaffe در سال ۱۸۸۶ مشاهده کرد که وقتی کراتینین با اسید پیکریک در یک محیط قلیائی واکنش نماید رنگ قرمز تولید میشود. از آن زمان این واکنش بنام jaffe reaction معروف شد. Folin در ۱۹۰۴ راکسیون جافی را برای اندازه گیری کراتینین بکار برد. از مزایای راکسیون جافی سادگی آن است و از معایب آن تداخل سایر مواد در تولید رنگ قرمز - نارنجی است از قبیل گلوکز ، آسکوربات ، اسید اوریک استواسات ، پیرووات ، سایر کتواسیدها و پروتئین . به اینها کروموژنهای غیر کراتینینی (non creatinine chromogens) می گویند ، اینها تقریباً باعث ۲۰ درصد افزایش غلظت کراتینین بیش از غلظت واقعی می گردند. گرچه در حالت عادی این مداخله مثبت در تصمیم گیری کلینیکی تاثیری ندارد ، اما در کتواسیدوز دیابتی غلظت استواسات بطور عمده بالا رفته و غلظت کراتینین سرم را بطور کاذب خیلی بالامی برد. کراتینین

۲) متد کراتینین PAP

(p-aminophenazone method) :

در این متد کراتینین را توسط آنزیم Creatininase به کراتین و کراتین را با آنزیم creatinase به sarcosine تبدیل و سارکوزین را با sarcosine oxidase به فرمالدئید، گلیسین و H_2O_2 تجزیه می نمایند. سپس آب اکسیژنه را مورد سنجش قرار می دهند. با این متد کروموزنهای غیر کراتینینی مورد شناسایی قرار نمیگیرند. بیلیروبین در غلظت های بالا (11-18mg/dl) تداخل نموده میزان کراتینین سرم بطور کاذب 0.1-0.6mg/dl می کاهد. سنجش با متد PAP قابل قیاس با متد کینتیک است اما ده برابر گرانتر از آن .

متد HPLC

(High performance liquid chromatography):

بیش از ۵۰ مدل HPLC به بازار عرضه شده است. برداشتن پروتئین سرم، ویژگی اندازه گیری با این متد را بهبود بخشیده، بدین ترتیب ویژگی آنالیتیک این متد خیلی بیشتر از متدهای معمول می باشد.

تاثیر متدهای معمول سنجش :

اگرچه متد آنزیماتیک در مقایسه با متد راکسیون جافی از تداخل کمتری رنج میبرد، بهر حال در متدهای آنزیماتیک نیز تداخل وجود دارند. تمام متدهای سنجش از قبیل متد کینتیک و متد اکتاچم (ظاهراً بجز کراتینین PAP) در محدوده پائین دقیق نیستند و متد آنزیماتیک PAP برای تعیین انتروال رفرانس معرفی شده است. امروزه متد Lsotope-IDMS (dilution mass spectrometry) را به عنوان استاندارد طلایی جهت انتروال رفرانس قبول دارند. اما این متد فقط در مراکز تحقیقات آزمایشگاهی در دسترس است.

علل افزایش کراتینین سرم :

۱- اختلال فونکسیون کلیه

۲- رژیم پر پروتئین

۳- توده عضلانی حجیم

۴- استفاده از استروئید های آنابولیک

۵- رابدومیولیز / له شدگی عضله

۶- ورزشکارانی که کراتین میخورند

۷- بیماری های عضلانی از قبیل میاستنی گراو،

۸- اختلالات هورمونی از قبیل ژیگانتیسم،

آکرومگالی

۹- کاهش پرفوزیون کلیه از قبیل نارسائی

احتقانی قلب، شوک

۱۰- داروها: ۱. پروبنسید، سایمتیدین، تریامترن،

تری متوپریم، آمیلوراید (مانع ترشح توبولی کراتینینی)

۲. سفالوسپورین ها (تداخل مثبت در سنجش کراتینین

کروموزن)

علل کاهش کراتینین سرم :

۱- افراد مسن

۲- افراد با جثه کوچک

۳- کاهش توده عضلانی

۴- کاهش دریافت پروتئین

یکی از خطاهائی که همه ما مرتکب می شویم تفسیر نتایج کراتینین سرم بدون توجه به شرایط بیمار (توده عضلانی، سن، تغذیه) است. بعنوان مثال در یک خانم مسن با جثه کوچک کراتینین سرم 1.4MG/DL میتواند نشانه نارسائی کاملاً پیشرفته باشد، در حالی که در یک جوان قوی هیکل کراتینین سرم 1.4mg/dl می تواند کاملاً "نرمال" باشد.

نوسانات GFR :

۱- GFR تحت شرایط ثابت در یک فرد نسبتاً

ثابت است.

۲- GFR بین افراد تفاوت زیادی دارد که یکی

از علل آن مربوط به جثه (مساحت سطح بدن)

می باشد. برای استاندارد جثه، GFR را بطور قراردادی

برای 1.73m² سطح بدن در نظر می گیرند.

۳- جنس - GFR بطور متوسط در مردان ۸

درصد بیشتر از بانوان است.

۴- سن - GFR با افزایش سن کاهش می یابد.

میزان کاهش بعد از ۴۰ سالگی به ازاء هر سال

1.73m² / 1.2 ml / min - 0.4 می باشد



- ۵- نژاد - بر حسب نژادهای مختلف فرق می کند.
- ۶- بارداری - GFR در حاملگی ۳۰ تا ۵۰ درصد افزایش میابد و تا ۴ تا ۸ هفته پس از زایمان بحد نرمال بر می گردد.
- ۷- تغذیه - GFR در افراد با رژیم پر پروتئین بالاست.
- ۸- نوسانات روزانه - در عصرها بالاتر از شب است.
- ۹- فشار خون - تغییرات فشار خون بر GFR قابل پیش بینی نیست.
- ۱۰- GFR نرمال $100-130 \text{ ml/min/1.73m}^2$ است.

کلیرانس اوره Urea clearance

- اوره از راه گلوMEROL فیلتر شده، همانطور که قبلاً ذکر گردید تقریباً ۴۰ درصد آن بوسیله دیفوزیون غیر فعال در توبولها باز جذب می گردد. از این رو در حالت نرمال معیارهای کلیرانس اوره برابر ۶۰ درصد GFR واقعی می باشد. کلیرانس اوره دو عیب عمده دارد:
- ۱- کلیرانس اوره وابسته به جریان ادرار است. در سرعت های پائین جریان ادرار، معیارها خیلی ناصحیح هستند و حتی با فرمول های اصلاحی قابل اصلاح نیستند.
 - ۲- غلظت اوره خون در طول روز ثابت نبوده و بر حسب تغذیه و سایر شرایط تغییر می کند .
- از این رو کلیرانس اوره برای GFR اندیکاتور ضعیفی می باشد.

کلیرانس کراتینین (CCR) CREATININE CLEARANCE

- کلیرانس کراتینین (ccr) عبارتست از حجمی از پلاسمای خون که در واحد زمان از کراتینین پاک می گردد $ccr = ucr \times v / pcr$
- غلظت کراتینین ادرار = ucr
حجم ادرار = v
غلظت کراتینین پلاسما = pcr چون کلیرانس کراتینین بر حسب جثه افراد فرق می کند فرمول فوق

را بصورت ذیل تصحیح میکند :
مساحت سطح بدن (BSA)

* $1.73 \text{ m}^2 / \text{Body surface area}$ کلیرانس اندازه گیری شده = کلیرانس کراتینین تصحیح شده. غلظت کراتینین در طول روز نسبتاً ثابت بوده ولی دفع کلیوی آن بصورت ترکیبی از فیلتراسیون گلوMERولی (۹۰ درصد) و ترشح توبولی (۱۰ درصد) می باشد. بدین جهت GFR را تقریباً ۱۰ درصد بالاتر از میزان واقعی نشان می دهد. در سرعت های پائین فیلتراسیون گلوMERولی، معیارهای کلیرانس کراتینین بطور فزاینده ای ناصحیح می گردد، زیرا بر ترشح توبولی افزوده شده و سهم عمده ای از کراتینین ادرار را به خود اختصاص میدهد بطوری که تا ۶۰٪ کراتینین ادرار میتواند با منشا توبولی گردد. بهر حال کلیرانس کراتینین با افزایش سن ۳۰ تا ۶۰ درصد کاهش میابد (بعد از ۵۰ سالگی یک درصد کاهش بازا هر سال)، گرچه کراتینین سرم در محدوده نرمال باقی می ماند. تنها از روی کراتینین سرم ممکنست نتوان به فونکسیون کلیه پی برد. زیرا تا ۵۰ درصد فونکسیون کلیه از بین نرفته BUN و کراتینین سرم نرمال باقی میمانند با ۶۰ درصد اختلال فونکسیون کلیه، کراتینین سرم دو برابر می گردد. بعنوان مثال هرگاه کراتینین پایه سرم فردی 6 mg/dl باشد و در آزمایش بعدی به دو برابر (12 mg/dl) برسد ۶۰٪ فونکسیون کلیه از بین رفته است علیرغم اینکه غلظت کراتینین بیمار ظاهراً در محدوده نرمال قرار دارد.

دفرانس نرمال کلیرانس کراتینین :

مردان	$97 - 137 \text{ ml/min/1.73m}^2$
زنان	$88 - 128 \text{ ml/min/1.73m}^2$
زنان باردار	$150 - 200 \text{ ml/min/1.73m}^2$

کراتینین به پروتئین متصل نبوده و آزادانه فیلترینگ می گردد، توسط کلیه متابولیز نمی شود و از نظر فیزیولوژیکی خنثی میباشد. متابولیسم کراتینین در یک فرد در طول زمان ثابت است بطوریکه میزان تولیدش با دفعش برابر است. باین ترتیب کراتینین اغلب و نه همیشه احتیاجات یک مارکر کامل فیلتراسیون گلوMERولی را برآورده می سازد. اما معایبی



به عنوان مارکر دارد:

۱- مشکلات جمع آوری ادرار - برای اندازه گیری کلیرانس کراتینین بایستی ادرار ۲۴ ساعته جمع آوری شود. در جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته خطای زیادی رخ میدهد از قبیل اشتباه در زمان بندی ، ناتوانی در کنتری ادرار (بی اختیاری)، باقی مانده ادرار در مثانه و عدم تخلیه کامل و غیره.

۲- GFR را بیش از حد واقعی برآورد می نماید (بعلت ترشح توبولی). مخصوصاً در GFR پائین بیشتر است.

۳- وقت گیر و پر زحمت است.

تخمین فیلتراسیون گلومرولی (eGFR)

estimation of glomerular filtration rate

بعلت مسائل فوق به فکر تخمین کلیرانس کراتینین از روی تنها میزان سرمی کراتینین افتادند. فرمول و نوموگرامهای درست کردند. همه آنها بر این بنا فرض شده که تولید کراتینین با دفعش برابر است و بیمار در حالت ثبات قرار دارد. در مواردی که غلظت کراتینین سرم ثبات نداشته باشد محاسبه GFR از روی کراتینین سرم بی معنا خواهد بود. در ذیل چند نمونه معادله تخمین کلیرانس کراتینین اشاره می گردد.

معادله کاکرافت - کالت

: Cockcroft - gault equation

$$[Ccr = \frac{[140 - \text{age (years)}] * \text{wt (kg)}}{72 * \text{pcr (mg/dl)}}$$

چون توده عضلانی خانمها در حدود ۱۵٪ کمتر از مردان می باشد، معادله فوق را برای خانمها در عدد ۰٫۸۵ ضرب نمائید. از مزایای فرمول کاکرافت - گالت سادگی و سهولت محاسبه حتی بدون ماشین حساب می باشد.

معایب معادله کاکرافت - گالت :

۱- این فرمول برای افراد سالم طراحی شده است.

۲- بر حسب نژاد دقیق نیست.

۳- معادله کاکرافت - گالت در رژیم گیاهخواری،

سوء تغذیه، رژیم کم پروتئین، ورم و چاقی GFR را

بیش از حد واقعی برآورد می کند.

MDRD معادله

(modification of diet in renal disease)

Estimating GFR

• Cockcroft - Gault Equation

$$(140 - \text{age}) * \text{wt (kg)} / 72 * \text{cr} (X 0.85 \text{ if female})$$

• MDRD equation

$$186 * \text{cr} * \text{age} (* 0.85 \text{ if female})$$

$$(* 1.192 \text{ if African amer})$$

معادله MDRD همانطور که در فرمول مشاهده

میکنید از چهار متغیر (کراتینین سرم، سن، جنس، نژاد) استفاده می کند. البته معادله ۶ متغیری نیز وجود دارد که کمتر استفاده می شود. معادله MDRD دقیق تر از معادله کاکرافت - گالت است اما معایب آن:

۱- چون این فرمول برای وزن بدن تنظیم نشده، در افراد سنگین وزن eGFR را کمتر از میزان واقعی و در افراد سبک وزن بیش از حد واقعی برآورد می کند.

۲- معادله MDRD فونکسیون نرمال یا نزدیک به نرمال کلیه را کمتر از حد واقعی برآورد می کند.

۳- در افراد کمتر از ۱۸ سال و بالاتر از ۷۰ سال و در دیابتیکها معتبر نیست.

۴- ممکن است eGFR را در مرحله ۱ نارسائی کلیوی کمتر از حد واقعی و در مرحله ۴-۵ بیش از حد واقعی تخمین بزند.

۵- معادله MDRD برای اندازه گیری کراتینین با متد کینتیک طراحی شده و عدم کالیبراسیون انواع متدهای دیگر سنجش میتواند باعث خطا در eGFR گردد.

معادله CKD-EPI

chronickidneydisease-epidemiology)

:(collaboration

$$e G F R = 141 * \min (s c r / k , 1)$$

$$a * \max * s c r (s c r / k , 1) - 1$$

$$.209 * 0.993 \text{ age} * [1.018 \text{ if female}] * [1.159$$

$$\text{if black}]$$



k برای خانمها ۰,۷ و برای مردان ۰,۹
 a برای خانمها ۰,۳۴۹ - و برای مردان ۰,۴۱۱ -
 Creatinine

فرمول CKD-EPI در سال ۲۰۰۹ ارائه گردید. خیلی دقیق تر از معادله MDRD می باشد. مخصوصاً میزان فیلتراسیون گلومرولی $GFR > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ باشد. معادله دقیقتر و اختصاصی تر بصورت ذیل است:

برای بانوان - اگر کراتینین سرم کمتر از ۰,۷ باشد
 $eGFR = 144 * (scr/0.7) - 329 * 0.993^{age}$
 برای بانوان - اگر کراتینین سرم بیش از ۰,۷ باشد
 $eGFR = 144 * (scr/0.7) - 1.209 * 0.993^{age}$
 برای مردان - اگر کراتینین سرم کمتر از ۰,۹ باشد
 $eGFR = 141 * (scr/0.9) - 0.411 * 0.993^{age}$
 برای مردان - اگر کراتینین سرم بیش از ۰,۹ باشد
 $eGFR = 141 * (scr/0.9) - 1.209 * 0.993^{age}$

معادله شوارتز : Schwartz

Schwatts equation $GFR = V * Pcr \text{ (ymol/L)}$ در اطفال کاربرد دارد.

سن	۱,۷۳m ^۲ /Ml/min
۵-۷ روزه	۵۰,۵-۵,۸
۱-۲ ماهه	۶۴,۶-۵,۸
۵-۸ ماهه	۸۷,۷-۱۱,۹
۹-۱۲ ماهه	۸۶,۹-۸,۴
۱۸ ماهه یا بیشتر	
پسر	۱۲۴-۲۶
دختر	۱۰۹-۱۳,۵
بالغین	
مردان	۱۰۵-۱۴
بانوان	۹۵-۱۸

بعلت ایده آل نبودن کراتینین جهت eGFR بدنال مارکرهای آندروژن هستند و دو تا از آنها در دست بررسی می باشد:

: Cystatin - C

سیستاسین - c یک ممانعت کننده cystein protease است که توسط اکثر سلول های هسته دار بدن تولید می شود. یک پروتئین منحصر به فردی است با وزن مولکولی پائین (۱۳ kda) و غیر گلیکوزید می باشد. تولید ثابتی دارد، آزادانه از گلومرول فیلتر می گردد. ترشح توبولی ندارد، تقریباً بطور کامل در لوله پروکسیمال



بازجذب و متابولیز می شود. بنابراین غلظت سرمی آن تنها به فیلتراسیون گلومرولی بستگی دارد. یک کاندید مناسبی برای eGFR می باشد.

سیستاتین - c برای تشخیص زود هنگام اختلال کلیوی در دیابت تیپ I, II خیلی کارائی دارد. مطالعات اولیه حاکی از برتری آن بر کلیرانس کراتینین می باشد. میزان نرمال رفرانس در زن و مرد یکی بوده و $0.54 - 1.55 \text{ mg-dl}$ است.

سیستاتین - c را با متد (PENIA) particle-enhanced nephelometric immuno assay اندازه گیری می کنند. بهر حال متدهای معرفی شده برای اندازه گیری آن کسل کننده و پر زحمت می باشد و بدین جهت فعلاً "سیستاتین - c کاربرد محدودی دارد.

B - trace protein :

BTP یک گلیکوپروتئین با وزن مولکولی پائین (۲۳-۲۹ KDa) متعلق به خانواده پروتئین Lipocalin است. آزادانه از گلومرول فیلتر شده قسمتی در لوله پروکسیمال باز جذب می شود قسمتی نیز دفع می گردد. از این رو پتانسیل مارکر شدن برای eGFR را دارد. گزارش شده است، در مقایسه با کلیرانس کراتینین اندیکاتور بهتری برای GFR میباشد، اما سیستاتین - c برتر از آن است. استفاده از BTP، بعلت فقدان یک معادله برای ترجمه BTP و eGFR محدود مانده است.

طبقه بندی بیماریهای مزمن کلیه (CKD)staging : chronic kidney disease

GFR را بهترین اندکس فونکسیون کلیه شناخته و بر اساس آن بیماریهای مزمن کلیه را بشرح ذیل طبقه بندی نموده اند:

Stage0	CKD	GFR > 90ml/min/1.73m ²	بدون پروتئینوری
Stage1	CKD	GFR > 90ml/min/1.73m ²	با شواهدی از آسیب کلیه
Stage2	CKD	GFR = 60-89ml/min/1.73m ²	مرحله خفیف
Stage3	CKD	GFR = 30-59ml/min/1.73m ²	مرحله متوسط
Stage4	CKD	GFR = 15-29ml/min/1.73m ²	مرحله شدید
Stage5	CKD	GFR < 15ml/min/1.73m ²	مرحله پایانی ESRD

منشا نوسانات در تخمین GFR :

عواملی که باعث تغییر و نوسان در eGFR میگردند عبارتند از :

- ۱- تغییرات بیولوژیک زمینه ای در GFR
- ۲- تغییرات بیولوژیک در کراتینین سرم
- ۳- خطا در اندازه گیری کراتینین سرم

GFR ممکن است در واکنش به غذا، ورزش، وضعیت بدنی (ایستاده یا خوابیده)، تغییرات فشار خون، و سایر حالات تغییر نماید. همچنین حاملگی، تراز گلوکز در دیابتیکها، مایع خارج سلولی، داروهای فشار خون و بیماریهای حاد و مزمن کلیه GFR را متاثر مینمایند. خطا در اندازه گیری مارکرهای موجود در سرم و ادرار یا در تکنیک جمع آوری ادرار ممکنست پیش آید. ضریب تغییرات (CV) بین فردی در اندازه گیری GFR از ۶,۳٪ تا ۷,۵٪ میباشد. بطور کلی انواع و اقسام تغییرات و خطاها در تخمین GFR در حدود ۳۰ درصد گزارش شده است. بعنوان مثال هرگاه GFR واقعی $60 - 173 \text{ ml/min}$ باشد، eGFR بین ۴۲ تا ۷۸ میلی لیتر در دقیقه نشان



خواهد داد. بعضی ها CKD را با GFR کمتر از ۶۰ در نظر میگیرند، با این حساب eGFR ممکن است شخص را سالم یا در زمره بیماران دچار CKD نشان دهد.

تستهای فونکسیون توبولی :

تستهای فونکسیون توبولی شامل ارزیابی فونکسیون توبول پروکسیمال (دستکاری سدیم ، گلوکز ، فسفات ، کلسیم ، بی کربنات ، اسیدهای آمینه و پروتئین) و توبول دیستال (اسیدی کردن ادرار ، قدرت تغلیظ و رقیق کردن ، وزن مخصوص و اسمولالیتیه ادرار) میباشد.

اختلال فونکسیون لوله پروکسیمال دو نشانه آزمایشگاهی دارد :

- ۱- آمینو اسیدوری
- ۲- گلیکوزوری با گلوکز سرم نرمال

پروتئینوری :

ظهور پروتئین در ادرار یکی از نشانه های اولیه اغلب بیماریهای کلیوی می باشد. سنجش پروتئینوری در تشخیص افتراقی بین بیماریهای گلوMERولی و توبولوانترسیل کمک میکند. همچنین برای پیگیری پیشرفت بیماری های کلیوی و ارزیابی جواب به درمان سودمند است. پروتئینوری بیش از $24\text{hr}/3,5\text{g}$ برای سندرم نفروتیک تشخیصی است. پانل اندازه گیری پروتئین ادرار شامل آلبومن ، گاما گلوبولین ، بتا ۲ میکروگلوبولین و الکتروفورز پروتئین ادرار میباشد.

بتا-۲-میکروگلوبولین B2-microglobulin (B2M) :

پروتئینی است با وزن مولکولی سبک ($11,8\text{KDa}=\text{MW}$) ، بوسیله تمام سلول های هسته دار بدن ترشح میشود . در حقیقت B2M زنجیره سبک آنتی ژن های سیستم ناسازگاری نسجی میباشد. تحت تاثیر غذا یا توده عضلانی نیست. کلیه رل مهمی در کنترل غلظت سرمی آن دارد. از راه گلوMERول فیلتر شده در لوله پروکسیمال بازجذب می گردد. غلظت ادراری و سرمی B2M اندیکاتور حساسی برای فونکسیون توبولی می باشد، بطوری که در نارسائی کلیه غلظت سرمی آن بالا می رود.

الکتروفورز پروتئینهای ادرار :

- ۱- پروتئینوری — آلبومینوری شاخص آن است (۶۰ تا ۹۰ درصد پروتئین ادرار را تشکیل می دهد).
- ۲- پروتئینوری توبولی — پروتئین های با وزن مولکولی سبک غالب است و میزان پروتئین دفع شده کم است بطوریکه بندرت به $24\text{H}/2\text{G}$ میرسد.

اسمولالیتیه ادرار Urine osmolality :

اسمولالیتیه عبارتست از تعداد یونها یا مولکولهای فعال اسموتیکی محلول در یک کیلو گرم آب. سدیم، پتاسیم، کلر ، بیکربنات ، گلوکز ، اوره از مواد محلول اسموتیکی مهم ادرار هستند. اسمولالیتیه (بعضی ها به طور نا صحیح osmolarity می گویند) را بر حسب (mosm/kg یا milliosmol/kg) گزارش می دهند ، در کلینیک ممکن است سنجش را بصورت میلی اسمول در لیتر (mosm/l) بجای کیلوگرم بکار برند. اسمولالیتیه ادرار در طول شبانه روز از ۵۰ تا ۱۴۰۰ میلی اسمول در کیلوگرم نوسان دارد. بعد از یک شب گرسنگی ۱۴ ساعته اسمولالیتیه ادرار بایستی حداقل سه برابر پلاسما گردد (بطور متوسط $800 - 1300 \text{ mosm/kg}$) اسمولالیتیه را با Freezing point depression اندازه گیری میکنند . نقطه انجماد یک محلول زیر نقطه انجماد آب مقطر ارتباط خطی با اسمولالیتیه دارد. نقطه انجماد را بطور دقیق با دستگاه اندازه گیری می کنند . از معایب این روش گرانی و زحمت

دار بودن آن است .

علل افزایش اسمولالیتة ادرار :

۱ - دهیدراسیون ۲- SIADH ۳- نارسائی آدرنال ۴- گلیکوزوری ۵- هیپرناترمی ۶- رژیم پر پروتئین

علل کاهش اسمولالیتة ادرار :

۱- دیابت بی مزه ۲- دریافت مایع بیش از حد ۳- نارسائی حاد کلیه ۴- گلوMERULONFRIT .

وزن مخصوص ادرار (SG) Urine specific Gravity :

وزن مخصوص عبارتست از وزن یا دانسیته محلول در واحد حجم در مقایسه با وزن آب . وزن مخصوص را با Hydrometer یا Reflectometer اندازه گیری می کنند. چون تعداد مولکولهای موجود در یک محلول، تعیین کننده عمده وزن می باشد ، واضح است ارتباطی بین وزن مخصوص و اسمولالیتة وجود دارد که در جدول ذیل نشان داده شده است.

وزن مخصوص kg/l	اسمولالیتة mosm/l
۱,۰۰۰	۵۰
۱,۰۱۰	۳۰۰
۱,۰۲۰	۸۰۰

سرد کردن ادرار ، وجود ماده حاجب رادیوگرافی، پروتئین، یا گلوکز باعث افزایش وزن مخصوص ادرار می گردد. هر ۱۰ گرم در لیتر پروتئین ۰,۰۰۳ و هر ۱۰ گرم در لیتر گلوکز ۰,۰۰۴ بر وزن مخصوص ادرار می افزاید. تزریق ماده حاجب رادیوگرافی بطور قابل ملاحظه ای وزن مخصوص ادرار را بالا میبرد و ۲+ روز دوام دارد. از تظاهرات نسبتاً زودرس بیماری منتشر مزمن دو طرف کلیه ، ناتوانی در تغلیظ ادرار است. از نظر کلینیکی ناتوانی در تغلیظ ادرار به شکل نوکتوری ، کاهش نسبت دفع ادرار روز به شب (بطور نرمال ۳:۱ تا ۴:۱) بطرف ۱:۱ می باشد. در مراحل پیشرفته که کاملاً قدرت تغلیظ کلیه از بین می رود وزن مخصوص ادرار تثبیت گشته برابر اولترافیلترای پلاسما (۱,۰۱۰) می شود.

تست تغلیظ ادرار :

بیمار را به مدت طولانی (۱۶ الی ۲۴ ساعت) از خوردن آب محروم می کنند. با این شرایط در افراد سالم وزن مخصوص ادرار بیش از ۱,۰۲۵ - ۱,۰۲۰ می گردد.

تست وازوپرسین :

۵ میلی گرم Pitressin tanate را عصر عضلانی تزریق نموده ، صبح زود و سپس دوبار با فاصله ۳ ساعت ادرار را جمع آوری نموده ، وزن مخصوص و اسمولالیتة آنرا آزمایش می کنند. این تست برای کسانی انجام میشود که با تست محرومیت از آب نتوانند ادرارشان را تغلیظ نمایند:

- ۱- دیابت بی مزه مرکزی — در واکنش به وازوپرسین، اسمولالیتة ادرار افزایش می یابد.
- ۲- دیابت بی مزه کلیوی — با تست وازوپرسین تغییری در اسمولالیتة ادرار حاصل نمی شود.



تست کلیرانس آب خالص (تست ترقیق) :

با خوردن آب خالص می توان این تست را انجام داد، منتها این تست قدرت تشخیصی پائینی دارد. چون هیپواسمولالیته سرم با ادراری که رقیق نیست، نقص در پدیده ترقیق را آشکار می سازد، دیگر احتیاجی به تست ترقیق نیست.

: Alkaline loading test

انفوزیون بیکربنات سدیم را با دوز $0.5 - 1.0 \text{ (meq/kg-h)}$ شروع می کنند. PH ادرار اگر در ابتدا اسیدی باشد، ب سرعت افزایش می یابد. وقتی که میزان فیلتراسیون بی کربنات از آستانه باز جذب توبولی تجاوز نماید، PH ادرار بیش از ۷٫۵ و دفع قسمت بیکربنات بیش از ۱۵ تا ۲۰ درصد می گردد و تا زمانی که بیکربنات پلاسما به حد نرمال برسد ادامه دارد.

ارزیابی اسیدی کردن ادرار:

در تشخیص علل خارج کلیوی از کلیوی (اسیدوز توبولر کلیوی) مفید است.

الکترولیتها :

پانل الکترولیت (سدیم، پتاسیم، کلر و بیکربنات) برای تشخیص و درمان بیماری کلیه، آندوکراین، اسید و باز، و بسیاری حالات دیگر بکار میرود. از پتاسیم به عنوان مارکر الکترولیتی نارسایی کلیه استفاده میشود. ترکیبی از کاهش فیلتراسیون و ترشح پتاسیم در لوله دیستال سبب بالا رفتن غلظت پتاسیم سرم می گردد.

آنیون گپ ادرار :

آنیون گپ ادرار $\text{Urine anion gap} = (\text{Na} + \text{K}) - \text{Cl}$ واکنش کلیه به اسیدوز و غلظت NH_4^+ ادرار را تخمین می زند.

علل آنیون گپ مثبت ادرار — در موارد ذیل دیده می شود :

- ۱- کاهش تولید آمونیوم ادرار (اسیدوز توبولر)
 - ۲- حضور کتواسیدهای اندازه گیری نشده (هیپورات، بنزوات، مشتقات پنی سیلین)
- علل آنیون گپ منفی ادرار — افزایش تولید آمونیوم، منبع خارج کلیوی اسیدوز

دفع قسمتی مواد (Fes) Fractional excretion of substances :

دفع قسمتی مواد عبارتست از نسبت مواد دفع شده به فیلتر شده. این فرمول برای سدیم، اوره، اسیداوریک، استفاده میشود. FE Na در تشخیص افتراقی اولیگوری حاد (حجم ادرار کمتر از ۴۰۰ میلی لیتر در ۲۴ ساعت) مفید است.

$$\text{FE Na} = \frac{(\text{U Na/Pcr})}{(\text{P Na} * \text{Ucr})}$$

$\text{FE Na} < 1\%$ به نفع ازوتمی پره رنال (۸۰ درصد اختصاصی)

$\text{FE Na} > 1\%$ به نفع نکروز حاد توبولی (ATN) یا بیماری انترنسک کلیه.

استثنائات:

- ۱- استفاده از دیورتیک
- ۲- بیماری کلیوی از قبل موجود.

اندیس های ادراری در ازوتمی حاد

مطالعات ادراری	پره رنال	رنال
وزن مخصوص	>1.020	1.010
Mosm/kg	>500	<300
Meq/l سدیم ادرار	<20	>20
(%) دفع قسمتی سدیم	<1	>2
(%) دفع قسمتی اسیداوریک	>7	>15
پروتئین با وزن مولکولی کم	پائین	بالا
N-Acetyl-B-glucosaminidase	پائین	بالا

سارکوئیدوز

(قسمت اول)

دکتر کاظم آملی

استاد گروه بیماریهای داخلی (ریه) دانشگاه علوم پزشکی تهران
برگرفته از کتاب سارکوئیدوز

اپیدمیولوژی

سارکوئیدوز منحصر به یک کشور و یک منطقه نیست و به نظر می رسد. در سرتاسر گیتی وجود داشته باشد. اپیدمیولوژی آن تا اندازه‌ای بستگی دارد به میزان آگاهی پزشکان از این بیماری و بررسی های بالینی و فرا بالینی که در کشورهای مختلف صورت گرفته و می گیرد. از همه بیشتر و زود تر موارد آن از اروپای شمالی و ایالات متحده امریکا و ژاپن معرفی شدند و در پی آن از سایر کشورهای اروپایی و امریکا و استرالیا و کشورهای جهان سوم. اما هنوز در بسیاری از اکناف جهان شیوع آن بررسی و گزارش نشده است. توزیع سارکوئیدوز هر چند جهان شمول است اما در همه جا یکسان نیست و وفور و انسیدانس آن در کشورها و گروه های نژادی و تیره ها و مناطق جغرافیایی متفاوت است. در ایالات متحده امریکا سیاهان امریکا و سپس هیسپانیک ها در مقایسه با سفیدان بیشتر مبتلا می شوند. چنانکه ابتلا در سیاهان امریکا ۳۵/۵ نفر از هر یکصد هزار نفر جمعیت کلی و در سفیدان ۱۰/۹ نفر گزارش شده است (۸). در اروپا از همه زود تر مبتلایان به این بیماری را در ساکنین کشورهای اسکاندیناوی و ایرلند و انگلستان تشخیص دادند. در سوئد وفور آن تا ۸۷ نفر در هر یکصد هزار نفر جمعیت کلی دیده شده است. در کشورهای نیمه جنوبی و شرقی اروپا شیوع سارکوئیدوز نسبتاً کمتر است. در ژاپن نیز با بررسی های دقیق اطلاعات بسیاری به دست آمده است. در سایر کشورها باید بررسی های وسیع همراه با گزارش های دقیق تری صورت گیرد. شکل بالینی و

فرا بالینی و ابتلا بافت ها نیز در همه جا یکسان نیست و تفاوت های چشمگیری در فنوتیپ و سیر و پیش آگهی و پاسخ به درمان مشاهده می شود. در برخی مشاغل میزان ابتلا بیشتر بوده است.

در ایران سارکوئیدوز بیماری نادری نیست اما تحقیقات وسیعی انجام نگرفته است تا شیوع و انسیدانس آن معلوم شود. تجارب شخصی نویسنده در انتهای این کتاب آمده است.

ای تن تیره اگر شریفی اگر دون
نبسه گردونی و نبیره گردون

ناصر خسرو- قرن پنجم هجری

اتیولوژی

با وجود مطالعات بسیار زیاد هنوز علت یا علل ایجاد کننده سارکوئیدوز شناخته نشده است. نظر کلی بر این است که یک یا چند عامل در یک زمینه ساختمانی بدن اثر می گذارد و یک واکنش بیش از حد، به وسیله لنفوسیت های Th1، ضایعات بافتی را ایجاد می کند. درباره زمینه ساختمانی بدن در مبحث عوامل ژنتیک بحث خواهد شد.

عوامل خارجی بسیاری مورد نظر قرار گرفته اند. بیش از همه عوامل عفونی بررسی شده اند به خصوص میکوباکتریوم ها. به علت تشابه بافتی گرانولم های سلی با گرانولم های سارکوئیدوز، عامل بیماری سل همواره مظنون بوده است. در این زمینه بررسی های



انجام شده فراوان‌اند. میچل و همکارانش (۹) یک ماده هوموژنیزه از غده لنفی بیمار مبتلا به سارکوئیدوز را در موش تزریق کردند. در تعدادی از این موش‌ها گرانولوم فاقد کازئوم پیدا شد. سپس در بررسی دیگری ماده گرانولوماتو از موش‌های مبتلا شده را به موش‌های دیگری تزریق کردند (پس از آنکه فرآورده را از صافی عبور دادند که فقط اجازه گذر ذرات دو میکرومتری را داده بود). در موش‌های تزریق شده گرانولوم یافت شد (۱۵). این امید پیدا شد که ماده قابل انتقال و مولد این بیماری پیدا شده است ولی تحقیقات دیگران این یافته را تأیید نکرد.

در انسان بسیاری از تحقیقات با استفاده از تست کوایم (شکل ۶-۱) انجام شده است. سیلترباخ گزارش داد که این تست در ۸۴٪ مبتلایان به سارکوئیدوز مثبت است (۱۱) ولی بعداً معلوم شد که در تعداد کمی (حدود ۲٪) از گروه شاهد نیز مثبت بوده است و نیز در بسیاری از بیماری‌های دیگر از جمله بیماری کرون و کولیت اولسروز و لنفادنوپاتی‌های غیر اختصاصی و لنفوم‌ها ائوزینوفیلیک گرانولوما و چند بیماری دیگر. برعکس در عده‌ای از مبتلایان به سارکوئیدوز نتیجه این تست منفی بوده است. میزان فعالیت سارکوئیدوز و میزان واکنش افراد به زمینه ژنتیک آنان مربوط است. آیا ماده‌ای که در عصاره تست کوایم وجود دارد در اتیولوژی سارکوئیدوز مؤثر است؟ تحقیقات میچل (۱۲) نشان داد که این ماده تا هفت سال ثابت می‌ماند ولی در اتوکلاو از بین می‌رود. این یافته حاکی است که عامل کوایم منشأ سلولی دارد اما همچنان ناشناخته مانده است و توانایی ایجاد بیماری را ندارد. منشأ دقیق آن معلوم نیست. آیا از باکتری هاست یا از قارچ‌ها و یا از ماده بی‌جان، ارگانیک یا معدنی؟ بنابراین تست کوایم نتوانسته است اتیولوژی سارکوئیدوز را روشن کند.

همراه بودن سل و سارکوئیدوز در برخی بیماران ممکن است دیده شود. هم سل در مبتلایان به سارکوئیدوز بروز می‌کند (چه آنان که کریکوستروئید مصرف کرده باشند و چه آنان که درمان نشده‌اند) و نیز سارکوئیدوز در مبتلایان به عفونت سل رخ می‌دهد

ولی این دو بیماری از یکدیگر جدا هستند و درمان هر کدام فقط بر همان بیماری اثر می‌گذارد.

در ضایعات سارکوئیدوز اسید میکولیک و اسید دی آمینوبی ملیکو مواد دیگری از ساختمان مایکوباکتریوم‌ها را یافته‌اند. یک شکل از مایکوباکتریوم‌ها به صورت (L - forms) که فاقد جدار سلولی است وجود دارد و آن را در پوست و غدد لنفی مبتلایان به سارکوئیدوز پیدا کرده‌اند. اما این یافته‌ها مخصوص سارکوئیدوز نیست و در سرطان‌ها نیز دیده شده‌اند. در سال ۱۹۹۶ آلمنوف و همکارانش در خون ۱۹ نفر از ۲۰ بیمار مبتلا به سارکوئیدوز فعال باکتریوم‌های فاقد جدار سلولی را پیدا کردند که در هیچ کدام از ۲۰ نفر شاهد وجود نداشت (۱۳). این یافته نیز در تحقیقات بعدی تأیید نگردید.

از عوامل عفونی دیگر که در سارکوئیدوز بررسی شده‌اند باکتری‌های پروپیونی هستند که در طبقه بندی باکتری‌ها نزدیک به آکتینومیسیت‌ها هستند (۱۴) و به صورت میله یا فیلامان‌های گرم مثبت شاخه دار دیده می‌شوند و به طور ساپروفیت در انسان و حیوانات در پوست و در راه‌های تنفس و گوارش و نیز در لبنیات زیست می‌کنند و گاهی در بافت‌های نرم ایجاد عفونت می‌کنند. در خون و مغز استخوان نیز بالقوه می‌توانند ایجاد بیماری کنند. در ژاپن انواع مختلف این گروه از جمله P.acnes و P.granulosum در مبتلایان به سارکوئیدوز بررسی شده‌اند. از ۱۰۸ بیمار مبتلا به سارکوئیدوز در یک بررسی وسیع، در ۱۰۸ بیمار مزبور DNA آن‌ها را با روش PCR پیدا کرده‌اند (۱۵) ولی این یافته‌ها در ضایعات سل و سیستمیک اسکروزیس و IPF و نیز در پوست طبیعی دیده شده‌اند.

باکتری‌های بسیار دیگری نیز در ارتباط با سارکوئیدوز بررسی شده‌اند. از جمله بورلیا بورگدرفری (عامل بیماری لایم) و کلامیدیا پنمونی و نوکاردیا و ویکتیزیا هلوتیکا و لپتوسپیرو و همچنین ویروس‌های متعددی مظنون شده‌اند، از جمله ویروس هرپس ۶ و ۸ و Epstein-Barr (EB) و رترو ویروس‌ها و کوکساکسی و سیتومگالوویروس و HIV و ویروس‌های هپاتیت. در مورد قارچ‌ها نیز هیستوپلاسما و اسپروتریکس و

کریپتوکوکوس و کوکسی دیواید و میست‌ها بررسی شده‌اند. اما در هیچ مورد نتیجه قاطعی به دست نیامده است. به علاوه عفونت‌های قارچی محدودیت جغرافیائی دارند. در حالی که سارکوئیدوز عالم‌گیر است. ممکن است قارچ‌ها در تعامل سارکوئیدوز نقش داشته باشند.

عوامل غیر عفونی: عوامل ارگانیک و معدنی می‌توانند مانند سارکوئیدوز ضایعات گرانولوماتو ایجاد کنند از جمله بریلیوم، که گرانولم‌هایی بسیار شبیه به سارکوئیدوز ایجاد می‌کند، و آلومینیوم و زیرکونیوم و تالک. همچنین روغن‌های گیاهی و معدنی و نیز برخی داروها مانند متوترکسات. از مواد آلی، گرده درخت کاج در آمریکا مورد نظر قرار گرفت ولی به اثبات نرسید. مواد مذکور در مشاغل گوناگونی به کار می‌روند از جمله در صنعت چوب و الوار. اجزاء این مواد ممکن است مانند اجزاء عوامل عفونی در ضایعات مبتلایان به سارکوئیدوز پیدا شوند. موادی از کولرهای خنک کننده هوا و آب‌های ساکن و فواره‌ها نیز ممکن است در کار باشند ولی رابطه علت و معلولی آنان با این بیماری باید از نظر علمی مورد قبول قرار گیرد.

چنانکه بعداً در قسمت تشخیص ذکر خواهد شد این احتمال هم وجود دارد که سارکوئیدوز یک بیماری واحد نباشد و در افراد مختلف فنوتیپ‌های متعددی از این بیماری ایجاد شود و یک علت واحد در کار نباشد. همچنین ممکن است در جریان فاگوسیتوز عوامل عفونی در فاگوسیت‌ها اختلال به وجود آید و یا عوامل بیماری در برابر ماکروفاژها مقاومت کنند و یا حضور ممتد اجزاء آن‌ها در واکوئول‌های سیتوپلاسم ماکروفاژها واکنش‌های گوناگونی ایجاد کند و باعث ایجاد و ابرام بیماری گردد.

خلاصه آنکه تا هنگامی که اتیولوژی سارکوئیدوز مشخص نشود ابهامات درباره ماهیت این بیماری باقی خواهند ماند.

عوامل ژنتیک

در ساکوئیدوز دلایل زیادی برای اثبات نقش عوامل ژنتیک در ایجاد این بیماری وجود دارد که از جنبه‌های مختلف می‌توان آنها را بررسی کرد. (۱۶):

اگر به مبحث اپیدمیولوژی باز گردیم شیوع و انسیدانس این بیماری را در نژادها و گروه‌های فرعی نژادی و تیره ای ethnic متفاوت می‌بینیم. در آمریکا بر حسب مطالعات انجام شده سیاهان ۱۰ تا ۱۷ بار بیش از جمعیت کلی دچار سارکوئیدوز بوده‌اند و ریسک ابتلا در آنان بیشتر است. در یک بررسی در دیترویت نیز سیاهان سه برابر سفیدان مبتلا بوده‌اند. در انگلستان ایرلندیان مقیم لندن سه برابر بیش از خود انگلیسیان سارکوئیدوز داشته‌اند. در فرانسه نیز سارکوئیدوز را در اهالی جزیره مارتینیک مقیم این کشور هشت برابر خود فرانسویان یافته‌اند. این اختلالات هر چند اثر ژنتیک را می‌نمایند ولی نباید آن را به تنهایی دال بر عامل ژنتیک در نظر گرفت زیرا عوامل متعدد دیگر از جمله عوامل اجتماعی نیز در این یافته‌ها اثر می‌گذارند (۱۷).

تجمع فامیلیال:

سارکوئیدوز در اقوام نزدیک مبتلایان به این بیماری بیش از جمعیت کلی دیده می‌شود و اقوام درجه اول بیش از سایر بستگان مبتلا به آن می‌شوند. نخستین بار دو خواهر آلمانی مبتلا به سارکوئیدوز در سال ۱۹۲۳ گزارش شدند. اما میزان وقوع این بیماری در اقوام مبتلایان در مناطق مختلف جهان متفاوت است چنانکه در هلند ۱۹/۳٪ و در آلمان ۱۷/۵٪ و در انگلستان ۵/۹٪ گزارش شده است. این نسبت از همه کمتر در فنلاندیان ۳/۶٪ و از همه بیشتر در سیاهان آمریکا (۱۹٪) بوده است. در بیماران نگرانده در میان ۳۱۰ نفر ۹ نفر قرابت فامیلی نزدیک داشته‌اند ولی قاعدتاً باید بیش از این باشد.

جستجوی ژن‌های سارکوئیدوز (۱۸):

بررسی‌های زیادی در سیستم (MHC) و اجزاء آن در ارتباط با سارکوئیدوز به عمل آمده است. برای اینکه نقش واکنش‌های مولکولی در ژنتیک این بیماری روشن تر شود مختصری از تعامل بیوشیمیائی آنتی ژن‌های این سیستم ضروری است. MHC در بازوی کوتاه کروموزم ۶ قرار دارد که در آن گروه‌های زیادی از ژن‌ها جایگزین شده‌اند. گروه اول مولکول‌های

HLA هستند از کلاس I و II که در واکنش‌های ایمنی و تعیین شخصیت بیولوژیک افراد نقش مهمی دارند. عوامل پاتوژن خارجی وقتی فاگوسیت‌ها شوند در ساختمانی در سیتوپلاسم به نام فاگوزوم محصور می‌گردند. آنگاه لایزوزوم‌های درون سیتوپلاسم به آن‌ها می‌پیوندند به طوری که آنزیم‌های موجود در لایزوزوم‌ها اجسام پاتوژن در درون فاگوزوم‌ها را تجزیه می‌کنند و پپتیدهای متعددی به وجود می‌آورند که برای بدن بیگانه هستند، یعنی آنتی ژن به شمار می‌روند. سپس این آنتی ژن‌ها در آغوش ملکول‌های HLA قرار می‌گیرند و به سطح فاگوسیت می‌آیند. ملکول‌های کلاس I به پپتیدهایی می‌پیوندند که منشاء آن‌ها از سیتوپلاسم است. اما ملکول‌های کلاس II به پپتیدهایی متصل می‌شوند که از فاگوزوم‌ها فرا می‌رسند. ملکول‌های کلاس I از پروتئینی تشکیل می‌شوند که سه شاخه دارد یعنی trimer است. فرمول یکی از این سه شاخه‌ها ثابت است و از بتا-2- میکروگلوبولین تشکیل می‌شود. شاخه دوم یک زنجیره سنگین است که ساختمان آن در افراد مختلف متفاوت است (یعنی پولی مورفیسم دارد). شاخه سوم از یک پپتید تشکیل شده است که ۸ تا ۱۰ اسید آمینه دارد و از سیتوپلاسم سرچشمه می‌گیرد. سه نوع از ملکول‌های کلاس I مشخص شده اند به نام HLA-A و HLA-B و HLA-C برای HLA-A تا کنون ۳۰۹ گونه (پولی مورفیسم) و برای HLA-B ۵۶۳ گونه و برای HLA-C ۱۶۷ گونه معرفی شده‌اند. آنتی ژن در داخل ساختمان HLA از کلاس I در سطح سلول به لنفوسیت‌های T از رده CD۸ عرضه می‌شود. ملکول‌های کمپلکس کلاس II نیز از سه شاخه تشکیل شده اند: زنجیره آلفا و بتا هر دو پلی مورفیسم دارند. زنجیره سوم یک پپتید مشتق از سیستم اندوزم-لایزوزوم است. در کلاس II نیز سه نوع مشخص وجود دارد به نام HLA-DP و HLA-DQ و HLA-DR که همه در کروموزوم ۶ قرار دارند. ملکول‌های کلاس II نیز آنتی ژن‌ها را دربر می‌گیرند و به لنفوسیت‌های رده CD۴ عرضه می‌دارند. ارتباط بین این ژن‌ها و سارکوئیدوز مورد بررسی‌های

فراوانی قرار گرفته است (۱۸) و مطالعات ادامه دارد. بحث در این باره باید به وسیله متخصصین ژنتیک و بیولوژی ملکولی انجام گیرد و در اینجا به این مختصر اکتفا می‌شود که از کلاس I ارتباط این بیماری با HLA-B بیشتر دیده شده است و در سندرم لوفگرن در کشورهای اسکاندیناوی با HLA-B۸ همراهی داشته و یک نوع فرعی آن با طولانی شدن بیماری تقارن داشته است.

کلاس II در سارکوئیدوز اهمیت بیشتری دارد و در اینجا ارتباط این بیماری با HLA-DQ۱ و HLA-DQB۱ و از همه بیشتر با HLA-DRB۱ دیده شده است. در کشورهای اسکاندیناوی سندرم لوفگرن با HLA-DR۳ ارتباط داشته است.

در منطقه MHC غیر از HLA ژن‌های دیگری نیز قرار دارند. از جمله ژن‌های TNF-alpha و لنفوتوکسین آلفا و لنفوتوکسین بتا و ژن‌هایی که پروتئین‌های heat shock را کد گذاری می‌کنند. بسیاری از این ژن‌ها پلی مورفیک هستند. در اینجا نیز ژن‌های متعددی با سارکوئیدوز ارتباط دارند و مورد بررسی قرار گرفته‌اند. TNF در استعداد به ابتلا به سارکوئیدوز و میزان پاسخ به درمان مؤثر بوده است زیرا مدیاتور مهم و تعدیل کننده در تشکیل گرانولم است و نقش پیش التهابی دارد به طوری که فعال شدن منوسیت‌ها و سلول‌های داندرویتیک را تنظیم می‌کند. در سارکوئیدوز مقدار TNF افزایش می‌یابد و در لاواژ برنکو آلوترلر (BAL) مقدار آن زیاد بوده و با طولانی شدن این بیماری نیز ارتباط داشته است. در سندرم لوفگرن نیز نوع مشخصی از آن زیاد بوده است. در گرانولم‌های سارکوئیدوز mRNA و خود TNF را پیدا کرده اند. از TNF-alpha به عنوان مارکر پیش آگهی سارکوئیدوز نیز می‌توان استفاده کرد.

در خارج از منطقه MHC نیز ژن‌های متعددی قرار دارند که در ارتباط با سارکوئیدوز بررسی شده‌اند. از جمله ژن کموکاین‌ها و اینترلوکین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها. مطالعات در این زمینه‌ها ادامه دارد. از آنجایی که غلظت آنزیم آنژیوتانسین کانورتینگ (AVE) در سرم بیماران بالا می‌رود درباره

نقش این آنزیم در سارکوئیدوز نیز بررسی شده است. این آنزیم به وسیله سلول های اپتلیوئید ترشح می شود و بر حسب (deletion (D) یا (insertion (I) ژن آن سه شکل به خود می گیرد: II و DD و ID. بین نوع DD و پیشرفت سارکوئیدوز و پیش آگهی آن ارتباط وجود داشته است. ولی تحقیقات بعدی نشان داده است که پلی مورفیسم ژن این آنزیم در استعداد به ابتلا به سارکوئیدوز و شدت آن اثر نداشته است. آنچه پیرامون ژنتیک در سارکوئیدوز گفته شد خلاصه کوتاه و ناقصی است از مطالعات فراوانی که تاکنون انجام شده است. این مطالعات به طور وسیع ادامه دارد و در چند سال آینده سطور مذکور در فوق ابتدایی و نارسا خواهند بود. ضمناً ارتباط ژن های مذکور منحصر به سارکوئیدوز نیست و این تغییرات با بیماری های دیگری نیز ارتباط دارند. ایمونولوژی

در سارکوئیدوز هم واکنش هومورال پیدا می شود و هم واکنش سلولی. اما واکنش مهم واکنش سلولی است (CMI). از طرف دیگر، هم واکنش ذاتی و هم واکنش اکتسابی عمل می کنند. در واکنش سلولی سلول های مهم عبارتند از: لنفوسیت های CD4 و فاگوسیت های منونوکلتر. درباره فاگوسیتوز و سرنوشت آنتی ژن (که در سارکوئیدوز نامعلوم است) در قسمت ژنتیک توضیح داده شد و نقش ملکول های HLA بیان گردید. در بیماری هایی که آنتی ژن در آن ها شناخته شده است ملکول های کلاس I (از HLA) ذرات آنتی ژن را به لنفوسیت های CD8+ ارائه می دهند و ملکول های کلاس II (از ILA) آنتی ژن را در معرض لنفوسیت های CD4+ قرار می دهند، در نتیجه لنفوسیت های Th1 که وظیفه کمک کننده دارند تحریک می شوند و تکثیر می یابند و مواد مختلفی ترشح می کنند که آن ها را سایتوکاین می نامیم. این سایتوکاین ها سلول های منوسیت و ماکروفاژها را تحریک می کنند و باعث ازدیاد آن ها می شوند و تغییراتی در ماهیت آن ها به وجود می آورند به طوری که به صورت سلول های اپی تلیوئید در می آیند. این سلول های اپی تلیوئید تمایل به گرد هم آمدن دارند و ایجاد ساختمان هایی

می کنند به نام گرانولوم. بدین وسیله است که بدن عامل بیماری را در مواضع ویژه ای محدود و محصور نگاه می دارد و یک بیماری گرانولوماتو ایجاد می شود. در مورد سارکوئیدوز از اینجا به بعد است که جریان بیماری را می دانیم. قبل از این مرحله یعنی قبل از پیدایش گرانولوم ها واکنشی که در برابر عامل یا عوامل (در سارکوئیدوز ناشناخته) پیدا می شود انفیلتراسیون سلول های منونوکلتر است. بافت مبتلا غالباً ریه است و در نتیجه یک آلوئولیت ایجاد می گیرد (۲۰). از تعامل منونوکلترهای مذکور در آلوئول های ریه با لنفوسیت های T از گروه helper Th1 سایتوکاین هایی ساخته می شود و از لنفوسیت های مزبور ترشح می گردد که مهمترین آن ها (IL2) اینترلوکین ۲ و اینترفرون گاما هستند. این مواد به نوبه خود بر فاگوسیت ها اثر می کنند و از تحریک و تکثیر آن ها گرانولوم های سارکوئیدوز تشکیل می شود. چنانکه قبلاً اشاره شد لنفوسیت های مزبور برای دریافت کمپلکس های آنتی ژن (که در سارکوئیدوز ناشناخته است) از کلاس II (در فرمول HLA) گیرنده هایی دارند. در ساختمان این گیرنده ها دو شاخه پروتئینی متفاوت به نام آلفا و بتا وجود دارند. مطالعات عدیده حاکی از آن اند که این شاخه های پروتئینی در ساختمان خود قسمتی ثابت و قسمتی متغیر دارند و قسمت متغیر است که با آنتی ژن ترکیب می شود. اگر در سارکوئیدوز آنتی ژن را می شناسیم موضوع اتیولوژی این بیماری حل شده بود. اما آنچه تا کنون به دست آمده این است که قسمت متغیر شاخه ها در گیرنده این لنفوسیت ها در سارکوئیدوز ساختمانی ویژه و محدود دارند و بنابراین فقط با یک آنتی ژن یا چند آنتی ژن محدود می توانند ترکیب شوند که قاعدتاً باید عامل این بیماری باشند. اما در این ماجرا عوامل دیگری نیز به میان می آیند از قبیل اینترلوکین ۱ (IL-1) و تومور نکروزیس فاکتور آلفا (TNF-alpha) و اینترلوکین ۱۸ (IL-18) و فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت-منوسیت (GM-CSF) و ملکول های چسبندگی و اینترلوکین ۱۲ (IL-12) و اینترلوکین ۶ (IL-6) و سایر سایتوکاین ها و کموکاین های متعدد. به علاوه

انواع سلول‌های التهابی و ساختمانی دیگر و منوسیت‌ها و ماست سل‌ها و فیبروبلاست‌ها و انواع سلول‌های ارائه کننده آنتی ژن مانند سلول‌های دندریتیک و غیره و نیز سلول‌های اندوتلیال و اپی تلیال (۲۱). این عوامل نه تنها در ایجاد ضایعات سارکوئیدوز دست دارند بلکه در سیر بیماری و پیشرفت آن به طرف بهبود و جذب، و یا برعکس به طرف فیروز و مزمن شدن بیماری نقش دارند. مجموعه این عوامل و واکنش‌های متقابل بین آن‌ها کلاف درهم پیچیده‌ای ایجاد می کند که ایمونولوژیست‌ها هم اکنون در تدارک کشف آن‌ها هستند و پزشکانی که مسئولیت اداره درمان و نگاه داری بیماران را به عهده دارند باید چشم به راه روشن‌گری‌های آنان باشند.

یکی از پدیده‌هایی که در سیر بیماری سارکوئیدوز رخ می دهد تراکم سلول‌های التهابی در مناطق خاص بدن و ایجاد تغییر در توزیع آن‌ها است. به این ترتیب لنفوسیت‌های جاری در جریان خون بر خلاف انتظار زیاد نمی‌شوند، بلکه کاهش می‌یابند. این پدیده را اصطلاحاً compartmentalization می نامند. به نظر می رسد که بدن نیروی خود را از ذخیره مغز استخوان و خون به محل ضایعات فرا می‌خواند و سوق می‌دهد تا عامل بیماری را در کانون‌هایی به صورت گرانولم (گرانولوم) محدود سازد.

پاتولوژی

سارکوئیدوز از نظر بافتی مشخص می‌شود با ایجاد گرانولم. اصطلاح گرانولم از یک واژه لاتین یعنی گرانوم مشتق می‌شود که به معنای دانه است. گرانولم‌های سارکوئیدوز مشخص و متراکم هستند (شکل ۶-۱ و ۷-۱ و ۸-۱) و در آن‌ها کازئوم یافت نمی‌شود ولی ممکن است کمی نکروز فوکال و فیبرینوئید و انعقادی coagulative در مرکز آنها دیده شود. این گرانولم‌ها به طور عمده از سلول‌های اپی تلیوئید تشکیل شده اند و ممکن است در هم ادغام شوند و سلول‌های عظیم چند هسته ای ایجاد کنند که در داخل سیتوپلاسم آن‌ها ساختمان‌هایی دیده می‌شود، از جمله اجسام کریستالین و اجسام شومن و اجسام ستاره مانند. اجسام شومن (شکل ۹-۱) به شکل

صدف‌های خوراکی هستند به صورت گرد یا بیضی، به اندازه های مختلف از طول یک گلبول قرمز گرفته تا اجسام ۱۰۰ میکرونی، دارای تیغه‌های متحدالمرکز و محتوی پروتئین و کلسیم و آهن هستند اما اختصاص به سارکوئیدوز ندارند، چنانچه در سایر بیماری‌های گرانولوماتوز از جمله بریلیوز نیز دیده می‌شوند. محققین ژاپنی به نام موجیزوکی و همکارانش در برونش‌های بزرگ در منطقه tunica propria در زیر مخاط برونش بیماران مبتلا به سارکوئیدوز اجسامی متراکم با لایه‌های متحدالمرکز یافته اند به قطر ۰/۲ تا ۱/۸ میکرون (شکل ۹-۱) که شاید یک مرحله قبلی از اجسام شومن باشند (۲۲).

اجسام آستروئید از یک توده مرکزی به قطر تقریبی ۲ تا ۳ میکرون تشکیل شده اند که از آن‌ها استطاله‌های زیادی منشعب می‌گردد (شکل ۱۰-۱). این اجسام در سایر بیماری‌های گرانولوماتوز نیز دیده می‌شوند. اجسام کریستالین به قطر ۱ تا ۲۰ میکرون هستند و از کربنات کلسیم و آهن تشکیل شده‌اند و در نور پولاریزه birefringent می‌شوند.

لنفوسیت‌های CD۴+ بیشتر در مرکز گرانولم و لنفوسیت‌های CD۸+ بیشتر در اطراف گرانولم قرار می‌گیرند تعدادی از سلول‌های CD۴+ لنفوسیت‌های حافظه‌اند. در اطراف گرانولم‌ها فیبروبلاست‌ها نیز دیده می‌شوند که در جریان ایجاد فیروز نقش دارند. تغییرات فیبروتیک از محیط گرانولم شروع می‌شود و به درون آن راه می‌یابد تا به بافت هیالین و فیبرو منجر شود. گرانولم‌ها در اطراف مجاری لنفاتیک قرار دارند و هر جای بدن ممکن است دیده شوند از جمله در داخل قفسه سینه و در غدد هیل (ناف) ریه‌ها و غدد مدیاستن و پرده جنب و پارانشیم ریه، به خصوص در امتداد دسته‌های برنکو و اسکولر، به این جهت بیوپسی از بافت اطراف برونش (ترانس برونکیال)، هنگام برنکوسکپی، گرانولم‌های مزبور را در دسترس قرار می‌دهد و این روش برای بیوپسی نتایج مثبت زیادی فراهم می‌کند (TBLB). در هنگام برنکوسکپی ندول‌های سارکوئیدوز در سطح و در زیر بافت اپی تلیال برونش ممکن است دیده شوند و از آن‌ها نمونه گرفته می‌شود.

گرانولم‌ها معمولاً در چند عضو دیده می‌شوند و منحصر به ریه نیستند. در بافت ریه معمولاً دو طرفی هستند و در اکثر موارد با لنفادنوپاتی ناف ریه همراه‌اند مگر در مرحله ۳ (Stage III) که آدنوپاتی در این نواحی معمولاً مشهود نیست، اما در CT اسکن ممکن است نمایان شود.

گرانولم‌های سارکوئیدوز ممکن است جذب شوند و یا به صورت غیر فعال باقی بمانند و یا به طرف فیبروز سیر کنند و به صورت اسکار در آیند. با پیشرفت بیماری و ایجاد فیبروز بافت ریه خراب می‌شود. کانون‌های کوچک و بزرگ در پارانشیم ریه که آسیب دیده اند راه‌های هوایی را تخریب می‌کنند و برنشکتازی ایجاد می‌شود. در پارانشیم ریه حفره‌های بزرگ ممکن است تشکیل شود و در درون آن‌ها قارچ‌ها به خصوص آسپرژیلوس رشد کند و هموپتیزی‌های مکرر و کشنده بروز نماید.

گرانولم‌ها فقط به سارکوئیدوز اختصاص ندارند و در بسیاری از بیماری‌های عفونی و غیر عفونی و در موارد جسم خارجی ایجاد می‌شوند (جدول ۱-۱). به این جهت یافتن گرانولم به تنهایی برای تشخیص قطعی سارکوئیدوز کافی نیست ولی پشتوانه تشخیص به شمار می‌رود. یک اشکال شایع تشخیص افتراقی گرانولم سارکوئیدوز از گرانولم سل است که در سرنوشت بیمار و تصمیم به درمان اختصاصی نقش حیاتی دارد. گرانولم‌های سلی در مراحل نخستین تشکیل خود کاملاً شبیه گرانولم‌های سارکوئیدوز هستند و در مراحل بعدی است که دچار نکروز با کازئوم می‌شوند و در میان آن‌ها با سلی سل را در امتحان مستقیم و کشت می‌توان پیدا کرد. این دو بیماری باید با آزمون‌های تکمیلی از هم تشخیص داده شوند. بنابراین وقتی گرانولم بدون کازئوم دیده شود به علت وفور سل بیشتر حاکی از سل می‌تواند باشد نه سارکوئیدوز

جدول ۱-۱: موارد مهمی که با ایجاد گرانولم همراهند

علل	بیماری‌ها	
عفونت‌ها	سل، جذام، مایکوباکتری‌های غیر سلی	مایکوباکتریوم‌ها
	بروسلاها، بورلیا، یرسینیا، پروپیونی باکتری‌ها	باکتری‌ها
	ترپونما پالیدوم	اسپیروکت‌ها
	ا پشتین بار، هرپس‌ها، سرخک، سرخچه	ویروس‌ها
	هیستوپلاسما، آسپرژیلوس، کوکسیدیواید و میست	قارچ‌ها
	توکسوپلاسما، لیشرمانیا، شیسستوزوما	پارازیت‌ها
بدخیمی‌ها	کارسینوم‌ها، سارکوم‌ها، هوجکین، لنفوم‌های غیر هوجکینی	نئوپلاسم‌ها
عوامل معدنی	بریلیوم، آلومینیوم، تیتانیوم، زیرکونیم	فلزات
	سیلیس، تالک، الیاف دست ساز بشر، سیلیکون	پنموکونیوزها
بیماری‌های آلرژیک	پنمونی‌های حساسیتی	ذرات ارگانیک
	آرتریت روماتوئید، شوگرن	بیماری‌های بافت همبند
	سارکوئیدوز، کرون، سیروز صفراوی اولیه، نقص ایمنی‌ها	اختلالات ایمنی
	وگنر، پولی آرتریت نودوزا، چرگ اشتراوس و غیره	واسکولیت‌ها
متفرقه	جسم خارجی، GLUS و بسیاری دیگر	

گرانولم ها در مجاری لنفی که بافت سرطانی را زه کشی می کنند نیز دیده می شوند و همچنین در بیماری هوجکین و لنفوم های غیر هوجکینی. این یافته ها را واکنش سارکوئید می نامند. در برخی موارد گرانولم های بدون علت واضح یافت می شوند که آن ها را لزیون های گرانولومی با اهمیت نامعلوم نامیده اند (GLUS) که گاهی ممکن است با تب و بزرگی کبد و طحال نیز همراه باشند (۱).

این نکته را باید تأکید کرد که گرانولم سارکوئیدوز بر خلاف گرانولم های عفونی (سلی و قارچ) معمولاً نکروز ندارد ولی در مواردی در میان آن ها نکروز بدون کازئوم به مقدار کم دیده می شود. پاتولوژیست با تجربه می تواند نکروز خفیف سارکوئیدوز از کازئوم سل را تشخیص دهد. در ضایعات پیشرفته و طولانی سارکوئیدوز در بافت نکروز بدون کازئوم ممکن است کسیفیکاسیون ایجاد شود و علاوه بر هیستولوژی در رادیوگرافی نیز آشکار گردد. (شکل ۱-۱۱)

References

- 1- American Thoracic Society/European Thoracic Society/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases (WASOG) Statement on Sarcoidosis. Am J Resp Crit Care Med 1999; 160:736-755.
- 2- Special Report, The 1991 Descriptive Definition of Sarcoidosis. Proceedings of the XII World Congress on Sarcoidosis, Kyoto, Japan, 1992:33-34.
- 3- Hosoda, Y, Okata, M., History of Sarcoidosis, Seminars in Respiratory Medicine, 1992; 13:359-367.
- 4- Sharma, OP. Definition and History of Sarcoidosis. In European Respiratory Monograph 2005; 32:1-12.
- 5- Leith, AG, Sarcoidosis. In Crofton and Douglas's Respiratory Diseases 2000; 2:1033. Blackwell Scientific Publications, London.
- 6- Newman, LS, Rose, C, Bresnitz, E, et al; ACCESS Research Group. A Case-Control Etiologic Study of Sarcoidosis: Environmental and Occupational Risk Factors. Am J Respir Crit Care Med 2004; 70: 1324-1330.
- 7- Rossman, MD, Kreida, MF. Lessons learned from ACCESS (A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis). Proceedings of the American Thoracic Society 2007; 5:453-456.
- 8- Wasfi, Y, Newman, LS. Sarcoidosis. In Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine 2005; 4th edition ii: 1634-1649.
- 9- Mitchell, DN, Rees, RJW. A Transmissible agent from human sarcoid and Crohn's disease tissues. Lancet 1969; ii: 81.
- 10- Mitchell, DN, Goswami, KKA. Transmissible agents from human sarcoid and Crohn's disease tissues. Lancet 1976; ii: 761-765..
- 11- Siltzbach, LE. The Kveim Test in Sarcoidosis. JAM 1969; 178:476-482.

- 12- Mitchell, DN, Sutherland, K, Bradstreet, CMD, Dighero, NW. Validation and standardization of Kveim test suspensions prepared from 2 human spleens. *J Clin Pathol* ۲۰۰۳; ۵۶: ۲۹۰-۲۹۳.
- 13- Almenoff PL, Johnson A, Lesser M, Mattman LH Growth of acid-fast L forms from the blood of patients with sarcoidosis. *Thorax*. 1996 May;51(5):530-3
- 14- Dorland, Medical Dictionary 2000: 1469, Harcourt International Edition.
- 15- Thomas, KW, Hunninghake, GW. The Search for a Potential Pathogen in Sarcoidosis. In *Lung Biology in Health and Disease*; 2006; 210.
- 16- duBois, RM, Berine, PA, Anevclavis, SE. Genetics in Sarcoidosis. In *European Respiratory Monograph* ; 2005 :32 :64-81.
- 17- Iannuzzi, MC, Maliarik, M, Rylicks, BA. Genetics of sarcoidosis. *Sarcoidosis. In Lung Biology in Health and Disease*. 2006; 210.
- 18- Kreider, ME, Rossman, MD, HLA and the Risk of Sarcoidosis. In *Sarcoidosis. Lung Biology in Health and Disease*. 2006; 210: 207.
- 19- Grunewald, JE, Eklund, A. Effects of genetics pattern on subsequent forms of sarcoidosis. In *Sarcoidosis. Lung Biology in Health and Disease* 2006; Chapter 11. 210.
- 20- Takemura T, Hiraga Y, Oomichi M et al. Ultrastructural features of alveolitis in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Jul; 152(1): 360-6
- 21- Semenzato, G, Bortoli, M, Brunetta, E, Agostini C. Immunology and Pathophysiology of Sarcoidosis. in *Sarcoidosis. European Respiratory Monograph* 32 ; 2005: 49-63.
- 22- Mochizuki I, Fukushima M, Hirose Y et al. Ultrastructural studies of concentric lamellar bodies in the bronchus of patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis*. 1987 Sep; 4(2): 111-5
- 23- De Vries, J, Wimsberger, Fatigue, quality of life and health status in sarcoidosis. In *Sarcoidosis. European Respiratory Monograph* 2005; 32: 92-104.
- 24- Scadding, JG. Sarcoidosis. In *Oxford Textbook of Medicine* 1983; ii: 490-501. Oxford University Press, London.
- 25- Soskel NT, Sharma OP. Pleural involvement in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2000 Sep; 6(5): 455-68.
- 26- Sherlock, S. The Liver-lung interface. In *Sarcoidosis, Excerpta Medica* 1988: 59-70. Elsevier Sciences Publications, London.
- 27- Scadding, JG, in *Sarcoidosis*, 1967, Eyre and Spottiswoode, London.

- 28- Sherlock, S. The Liver-lung interface. In Sarcoidosis;1992;9 Supplement 1 :47-"51.
- 29- Bernstein, M., Konzelman, FW, Sidluck, Boeck's Sarcoid: Report of a case with visceral involvement. Arch Inter Med 1929;4_721-734.
- 30- Ohar, K, Judson, MA, Baughman, RP. Clinical aspects of sarcoidosis. in European Respiratory Monograph 2005;32: 188-209.
- 31- Hoistma, E, Sharma, OP. Neurosarcoidosis. in European Respiratory Monograph 2005; 32:164-187.
- 32- Sharma, OP. Renal Sarcoidosis and Hypercalcemia. In Sarcoidosis European Respiratory Monograph 200532:220-232.
- 33- James DG, Neville E, Siltzbach LE. A worldwide review of sarcoidosis. Ann N Y Acad Sci. 1976;278:321-34
- 34- Roy M, Sharma OP, Chan K. Sarcoidosis presenting in infancy: a rare occurrence. Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis. 1999 Sep; 16(2):224-7
- 35- Byg KE, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980-1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis. 2003 Mar;20(1):46-52.
- 36- Wilsher ML. Seasonal clustering of sarcoidosis presenting with erythema nodosum. Eur Respir J. 1998 Nov;12(5):1197-9.
- 37- Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestations of Lofgren's syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Jan 1; 175(1) :40-41
- 38- Lynch, JPrd, White, ES. Pulmonary Sarcoidosis. In Sarcoidosis; European Respiratory Monograph 2005;32:105-129.
- 39- Askling, J, Grunewald, J, Eklund, A. et al. Increased risk of cancer following sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1668-1672.
- 40- Naccache, J. Antoine, M. Wislez, M. et al. Sarcoid-like pulmonary disorder in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiviral therapy. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:
- 41- Grunewald, J. Eklund, A. Role of CD4+ T cells in sarcoidosis. Pros Am Thorac Soc 2007; 4:462-464.
- 42- Morris, DG. Jasmer, RM. Huang, L. et al. Sarcoidosis following HI'V infection: evidence for CD4+ lymphocyte dependence. Chest 2003; 124:929-935.
- 43- Muller-Quernheim, J. Sarcoidosis: Immunopathogenetic concepts and their clinical application. Eur Resoir J 1998;12:716-738.

- 44- Lieberman, J. Elevation of serum angiotensin converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am J Med* 1975;59:365-379.
- 45- Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition, 2008; Appendix A-3.
- 46- Molter, JF, Park, HP, Sjoerdsma, W, Kataria, YP. Nonviable cell preparations induce intradermal epithelioid cell granulomas in sarcoidosis patients. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:864-871.
- 47- Baughman, RP, Costabel. Markers of Sarcoidosis. In *Sarcoidosis. Lung Biology in Health and Disease* 2006, 210: Chapter 20.
- 48- Eklund, AG, Sigurdardottir, O, Ohorn, M. Vitronectin and its relationship to other extracellular matrix components in bronchoalveolar lavage fluid in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:646-650.
- 49- Newman, LS, Orton, R, Kreiss, K. Serum angiotensin converting enzyme activity in chronic beryllium disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:39-42.
- 50- Bradford Hill, A. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc/Med* 1965;58:295-300.
- 51- Baughman, RP, Teirstein, AS, Judson, MA et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885-1889.
- 52- Siltzbach, LE. Effects of cortisone in sarcoidosis: a study of thirteen patients. *Am J Med* 1952;12:139-160.
- 53- ??? Respiratory Monograph 2005; 32 (Chapter 20):301-315.
- 54- Camus, P, et al. Interstitial disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71:301-326. *References AV*
- 55- Wyser, CP, et al. Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with cyclosporine A: A randomized control trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1371-1376.
- 56- Martinet, Y, Pinkston, P, Saltini, C, et al. Evaluation of the in vitro and in vivo effects of cyclosporine on the lung T-lymphocyte alveolitis of active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 1242-1248.
- 57- Abbas, AK, Litchman, AH. Glossary. in *Basic Immunology* 2004:287-288. Saunders London.
- 58- Ziegenhagen, NW, Benner, UK, Zissel, G, et al. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1586-1592.
- 59- Ziegenhagen, NW, Rothe, E, Zissel, G, Muller-Quernheim, J. Exaggerated TNF-

alpha release of alveolar macrophages in corticosteroid resistant sarcoidosis. *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis* 2002;19:185-190.

60- Zabel, P, Entzian, P, Dalhof, K, et al. Pentoxiphyllin in treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Med* 1997;155:1665-1669.

61- Baughman, RP, Judson, MA, Teirstein, AS et al. Thalidomide in chronic sarcoidosis. *Chest* 2002;122:227- 232.

62- Baughman,RP,Lower,EE,. Infiximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis* 2001;18:70-74.

63- Pritchard, C, Nadarajah, K. TNF-alpha inhibitors treatment for refractory to conventional treatment: a report of sarcoidosis patients. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:318-32.

64- Rossman, MD, Newman, LS, Baughman, RP et al. A double-blinded placebo controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis* 2006;23:201-208.

65- Baughman. RP, Drent, M, Kavuru, M. Infiximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement 2006; *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:795-802.

66- Utz, JP, Limpon, AH, Karla, S et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003;124:177-185.

67- Baughman, RP, Lower, EE, Bradley, DA et al. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest* 2005; 128: 1062-1074.

68- Nunley, DR et al. Lung transplantation for end-stage pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis* 1999;16:93-100.

69- Judson, MA. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 1998; 11:738-744.

70- Scott, J. Higgenbottom, T. Transplantation of the lungs and heart for patients with severe pulmonary complications from sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1990;7:9.

71- Walker, S. et al. Medium term results of lung transplantation for end-stage pulmonary sarcoidosis *Thorax* 198;53 :281-284.

72- Shore, AF, Helman, DL, Davis, DB. Et al. Long-term outcomes following lung transplantation. *Chest* 2004;125:990-996.

73- Saleem, J, Beirne, SO, Egan, J. Transplantation for Sarcoidosis. *European Respiratory Monograph* 2005;32:327-333.

تومورهای مغزی بالغین

۱- دکتر حسن جلائی خو

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی آجا

۲- دکتر منوچهر کیهانی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- زهره ابراهیم نژاد

بیمارستان مسیح دانشوری

چکیده

تومور مغزی بالغین، توده یا رشد سلول های غیر طبیعی در مغز است که انواع مختلف دارد. برخی از تومورهای مغز غیر سرطانی یا خوش خیم و برخی دیگر سرطانی یا بدخیم هستند. تومور مغزی می تواند در مغز آغاز شود (تومورهای مغزی اولیه) و یا در بخش های دیگر بدن شروع و تا مغز گسترش یابد (تومورهای مغزی ثانویه یا متاستاتیک). گزینه های درمان تومور مغزی به نوع تومور مغزی بستگی دارد. گاهی تغییراتی در ژن سلولی باعث تکثیر غیر متعارف سلولها می شود. اگر تومور از مغز، پوشش مغزی و یا اعصاب آن منشأ بگیرد تومور اولیه نامیده می شود.

تقسیم بندی تومور های مغزی بالغین

• تومورهای مغزی، تمامی تومورهای داخل جمجمه و یا تومورهای درون کانال مرکزی نخاع را دربرمی گیرند. این تومورها، از طریق تقسیم سلولی کنترل نشده و غیر طبیعی ایجاد می شوند و به طور معمول یا در خود مغز (شامل: نورونها، سلول های گلیال (آستروسیت ها، اولیگودندروسیت ها، سلول های اپنڈیما، سلول های تولید کننده میلین شوان، بافت لنفاوی عروق خونی) و یا در اعصاب جمجمه ای، پرده مغزی (مننژ)، جمجمه، هیپوفیز و غده صنوبری ایجاد می شوند. همچنین این تومورها می توانند حاصل

گسترش بدخیمی هایی باشند که در درجه نخست سایر ارگان ها را درگیر کرده بوده اند که در این حالت به آن متاستاز تومور گفته می شود.

اغلب سرطان هایی که در مغز یافت می شوند در محل دیگری در بدن نشأت یافته اند و به مغز انتشار پیدا کرده اند. اینها متاستازهای مغزی گفته می شوند. هرچند هرگونه تومور مغزی به خاطر ماهیت تهاجمی و منتشرشونده خود در فضای محدود جمجمه ای، به طور ذاتی، جدی و تهدیدکننده زندگی به شمار می رود اما تومورهای مغزی (حتی انواع بدخیم آنها) همواره کشنده و مرگبار به شمار نمی آیند.

تومورهای خوش خیم در مغز و نخاع به دلیل غیرقابل ارتجاع بودن فضای داخل جمجمه و کانال نخاعی به واسطه فشار بر عناصر مغزی و نسوج حیاتی مربوطه می توانند بدخیم شوند و به اغما و مرگ بیمار منجر شوند.

تومورهای مغزی یا تومورهای داخل جمجمه ای می توانند ماهیت سرطانی (بدخیم) یا غیر سرطانی (خوش خیم) داشته باشند. با این حال، تعریف نئوپلاسم بدخیم یا خوش خیم در مغز، متفاوت از تعاریفی است که بطور معمول در دیگر انواع تومورهای سرطانی یا غیر سرطانی درگیرکننده سایر نقاط بدن مورد استفاده قرار می گیرند.



میزان تهدیدکنندگی یک تومور، بستگی به ترکیبی از مجموعه عوامل مختلف همچون نوع تومور، محل و اندازه تومور و نحوه گسترش و توسعه آن دارد. از آنجا که مغز به طور کامل توسط جمجمه پوشانیده شده است، تشخیص سریع و زودرس تومور مغزی، تنها در صورتی ممکن می شود که ابزار پاراکلینیکی و وسایل تشخیصی مناسبی که وضعیت حفره داخل جمجمه را به خوبی مشخص می سازند، در دسترس باشند و به سرعت به کار گرفته شوند. اما بطور معمول، تشخیص تومور مغزی، در مراحل پیشرفته بیماری و هنگامی رخ می دهد که وجود تومور موجب بروز علائم و نشانه های غیر قابل توضیحی در بیمار شده است.

اکثر تومورهای مغزی در بزرگسالان، ثانویه و یا متاستاتیک هستند یعنی تومور از پستان-ریه و یا سایر نواحی بدن به مغز سرایت کرده است. از هر چهار بیمار سرطانی یک نفر سرطان متاستاتیک مغز خواهد داشت. قبلاً بیماران با تومورهای متاستاتیک مغزی سرانجام خوشی نداشتند و بعد از حداکثر چند ماه فوت می کردند اما امروزه درمان های جراحی تهاجمی- شلیوه های رادیوتراپی و شیمی درمانی طول عمر آنها را به ماهها و حتی سالها با کیفیت قابل قبول رسانیده است.

تومورهای مغزی را بسته به نوع سلولهای عصبی منشأ اولیه و نیز محل منشأ آنها تقسیم بندی می شوند. شایع ترین تومورهای اولیه مغز در بالغین تومورهای هیپوفیز-مننژیوما و گلیوبلاستوما می باشند. شانس بهبودی در این تومورها به نوع تومور و نیز وضعیت سلامتی عمومی بیمار مربوط است.

در ایالات متحده آمریکا سالانه بیش از ۱۸۰ هزار تومور مغزی تشخیص داده می شود که ۳۶ هزار آنها اولیه هستند. این تومورها در هر سنی می توانند رخ دهند ولی بیشتر در بالغین ۴۰ تا ۷۰ سال و بچه های ۳ تا ۱۲ سال اتفاق می افتند. تومورهای اولیه مغزی تنها ۲ تا ۳ درصد تمام سرطان های بالغین را تشکیل می دهند.

جهت درک بهتر مطالب مطرح شده بهتر است به تشریح مغز بپردازیم:

آنچه به نام مغز می شناسیم در واقع شامل سه قسمت می شود: خود مغز، مخچه و ساقه مغزی

مغز بزرگترین قسمت است و فعالیت های عالی مانند تکلم و درک و شعور محرکات حسی و برخی فعالیت های حرکتی را بعهدہ دارد. مخچه درست زیر مغز است و تعادل و هماهنگی بدن و برخی واکنش های حرکتی را بعهدہ دارد. زمانی که شما حرکات دقیق مانند رنگ زدن یک حاشیه باریک را انجام می دهید بخشی از مغز که کنترل می کند حرکت قلم مو از محدوده آن نوار خارج نشود مخچه است.

و بالاخره قسمت آخر، ساقه مغزی است که در عین حال کوچکترین بخش "مغز" و محل اتصال مغز به نخاع و شامل مغز میانی، پایک های مغزی و بصل النخاع است.

این بخش در ردیف قدیمی ترین بخش های مغز از نظر دیرینه شناسی است و وظیفه کنترل اعمال حیاتی نظیر تنفس، ضربان قلب و فشار خون را بعهدہ دارد.

هر کدام از بخش های بالا خود به قسمت های ریزتری تقسیم شده که وظایف خاص خود را بعهدہ دارند. مغز درون حفره جمجمه در مایع خاصی شناور است و با سه لایه بنام پرده های مننژ محصور است. این مایع مغزی نخاعی بین مغز و نخاع و فضاهای آن در گردش است.

سلول های مغز، نورون نام دارند و وظیفه انتقال فرامین مغزی را به اندامهای بدن بعهدہ دارند.

گروهی دیگر از سلول های عصبی بنام سلول های گلیال، وظیفه حفاظت از نرون ها و نگهداری و تمیز کردن آنها از نرون های تلف شده را بعهدہ دارند. شایع ترین تومور اولیه مغزی که گلیوما نام دارد از این سلولها منشأ می گیرد.

یافتن یک علت یکسان برای تمام تومورهای مغزی غیرممکن است.

برخی ژن های روی کروموزوم یک سلول از فعالیت نرمال خود خارج شده و تشکیل تومور می دهند. شاید بتوان با بعضی از شلیوه های مهندسی ژنتیک باعث تخریب خود آن ژن معیوب شد. برخی افراد ممکن است با این ژن های معیوب متولد شده و عواملی مانند در معرض اشعه و تابش پرتوهای خطر افزا می تواند منجر به ایجاد تومور مغزی شود.

و در برخی دیگر تنها عوامل محیطی می تواند منجر

نشده است.

تومور مغزی بالغین

تومور مغزی اولیه و ثانویه

الف: تومور مغزی اولیه

تومورهای مغزی اولیه (حقیقی)، از بافت نورواپیتلیال (آستروسیت-لیگودندروسیت-میکروگلیا-سلول اپنیدیم و غیره) ریشه گرفته و معمولاً در دو سوم قدامی از نیمکره مغزی در بزرگسالان پدیدار می‌شوند هر چند که این انواع تومور مغزی، می‌توانند در هر بخشی از مغز نیز تاثیر بگذارد. گلیوما (۵۰.۴٪)، مننژیوما (۲۰.۸٪)، آدنومای هیپوفیز (۱۵٪) و تومورهای غلاف عصبی (به انگلیسی: Nerve sheath tumors) شایعترین تومورهای اولیه مغزی هستند.

تومورهای اولیه مغزی، به ندرت به ارگان‌های دیگر متاستاز می‌دهند، البته متاستاز تومور، در مورد برخی از انواع تومورهای اولیه مغزی دیده شده‌است، اما با این وجود، هیچیک از این موارد، در خارج از محفظه داخل جمجمه‌ای و یا در کانال مرکزی نخاع پخش نشده‌است. به خاطر وجود سد خونی مغزی، سلول‌های سرطانی مربوط به یک تومور اولیه مغزی، نمی‌توانند به جریان خون وارد شده و به محل دیگری از بدن، نقل مکان کنند [چراکه سد خونی مغزی مانع از عبور سلولهای سرطانی می‌شود]. (البته گاه به گاه مواردی گزارش شده که حکایت از گسترش و متاستاز برخی انواع خاص از تومورهای مغزی به خارج از دستگاه عصبی مرکزی داشته‌اند، به عنوان نمونه، متاستاز استخوانی در مورد برخی از مبتلایان به گلیوبلاستوما مولتی فرم دیده شده‌است).

تومورهای مغزی اولیه عموماً ماهیتی مهاجم دارند (بدین معنا که این تومورها، در فضاهای اطراف خود گسترش خواهند یافت و به فضاهایی که توسط سایر بافت‌های مغزی اشغال شده، دست اندازی می‌کنند و ضمن ایجاد مزاحمت برای آن بافت‌های مغزی، موجب فشرده سازی آنها نیز می‌شوند)، هرچند برخی از تومورهای اولیه مغزی که بیشترشان بدخیم هستند، در بافت‌های اطراف انفیلتره خواهند شد.

به اختلال کار ژنتیکی و تولید تومور شود. سلول با تکثیر غیر متعارف و شدت یافته که از کنترل خارج است ممکن است تبدیل به سلول توموری شود و در این صورت سیستم دفاعی بدن فعال شده و مقابله می‌کند ولی بعضی تومورها موادی بوجود می‌آورند که سیستم دفاعی بدن را از کار می‌اندازند و در نهایت مغلوب تومور می‌شود.

عوامل مستعد کننده: محققین عوامل زیادی

را برای ابتلا به تومورهای مغزی بر می‌شمارند ولی بسیاری از آنهایی که به تومور مبتلا می‌شوند هیچکدام از این عوامل را ندارند و برعکس افراد زیادی که این ریسک فاکتورها را دارند مبتلا به تومور مغزی نمی‌شوند.

این عوامل عبارتند از:

* مردان بسیار بیشتر از زنان مبتلا به تومور مغزی می‌شوند ولی زنان بیشتری دچار مننژیوما می‌شوند.
* نژاد سفید از سایر نژادها بیشتر به تومور مغزی مبتلا می‌شوند.

* داشتن یک فرد مبتلا به گلیوما در خانواده احتمال بیشتری برای ابتلا به تومور مغزی گلیومادر افراد نزدیک ایجاد می‌کند.

در معرض پرتوهای خطرزا بودن مانند کار در یک نیروگاه هسته‌ای ریسک ابتلا به تومورهای مغزی را بالا می‌برد و نیز افرادی که به هر علتی در معرض تابش اشعه‌های خطر آفرین قرار گرفته‌اند بعدها احتمال بیشتری برای ابتلا به مننژیوما دارند.

متخصصان آسیب‌شناسی و کارشناسانی که با فرم دهید (نوعی ماده شیمیایی) کار می‌کنند ریسک بیشتری برای ابتلا به سرطانهای مغزی دارند. همینطور افرادی که در صنایع پلاستیک و نساجی با کلوروینیل و ارکیل نیترایل سروکار دارند احتمال بیشتری برای ابتلا به تومورهای مغزی دارند.

تحقیقات وسیعی در رابطه با استفاده از تلفن‌های همراه و نقش آنها در ایجاد تومورهای مغزی انجام شده و مطالعه ثابت شده‌ای در این زمینه تاکنون وجود ندارد و همین مساله در مورد نقش ضربه‌های مغزی در احتمال بروز تومورهای مغزی مطرح است ولی ثابت

ریه، سرطان پستان، ملانوما بدخیم، سرطان کلیه و سرطان روده بزرگ (که البته فراوانی آن رو به کاهش است)، اشاره نمود.

تومورهای ثانویه مغز، شایع ترین علل وجود تومور در حفره داخل جمجمه‌ای محسوب می‌شوند.

تشخیص انواع تومورهای مغزی بالغین:

وقتی که تومور مغزی پیدا شد، آزمون های بیشتری برای تشخیص نوع آن ضروری است. پزشک در عین حال می‌خواهد نوع سلول سرطانی را از سلول هایی که نزدیک آن هستند تمیز دهد که این را درجه بندی تومور می‌نامند. برای برنامه درمانی، دانستن نوع و درجه تومور الزامی است. تومورهای مغزی بالغین به موارد زیر تقسیم بندی می‌شود.

۱- مننژیومای بالغین

۲- مننژیومای بدخیم بالغین

مننژ

مغز انسان توسط مجموعه‌ای از پرده‌ها یا غشاءهای بافت همبندی پوشانیده و احاطه شده‌است که به این پرده‌ها، مننژ گفته می‌شود. مننژها، جمجمه انسان را از مغز او جدا می‌کنند. این پوشش یا غشاء از سه لایه تشکیل شده‌است: لایه خارجی که بدان دورا ماتر (سخت شامه) گفته می‌شود، لایه بعدی، غشاء آراکنوئید (پرده عنکبوتی یا غشاء عنکبوتی) و لایه سوم، پیاماتر (نرم شامه) می‌باشد. البته غشاء عنکبوتی یا همان آراکنوئید، اغلب به لحاظ فیزیکی به لایه زیرینش یعنی نرم شامه یا همان پیاماتر متصل می‌باشد و از این جهت معمولاً به عنوان یک لایه در نظر گرفته شده و با عنوان پیا-آراکنوئید خوانده می‌شود. در زیر غشاء عنکبوتی، فضایی موسوم به فضای زیر عنکبوتیه یا ساب آراکنوئید قرار دارد که حاوی مایع مغزی نخاعی یا همان CSF می‌باشد (مایع مغزی نخاعی در زبان لاتین با نام لیکور که نام نوعی مشروب است نیز، خوانده می‌شود). این مایع در فضای کم عرض و باریک بین سلول‌ها و درون حفره هایی از مغز که بطن‌ها یا ونتریکل‌ها نامیده می‌شوند، در گردش است و وظیفه آن، تغذیه، پشتیبانی و محافظت از بافت مغز

سرطان در تومورهای مغزی اولیه بسیار زودتر از تومورهای مغزی ثانویه که به جاهای دیگر و مغز گسترش می‌یابد آغاز می‌شود.

انواع مختلف تومورهای مغزی اولیه عبارتند از:

- آستروسیتوما، همچنین به عنوان گلیوم نیز شناخته شده که شامل آناپلاستیک و آستروسیتومای تمایز یافته کم یا متوسط و آستروسیتومای بالغین و آستروسیتوم غیر مهاجم و گلیوبلاستوما (مواتی فرم) بالغین و گلیوم ساقه مغز و گلیوم مخلوط می‌باشد.
- اپن‌دیمومای بدخیم بالغین و آپاندیوم با تمایز کامل بالغین

- تومور ژرم سل دستگاه عصبی بالغین
- مدولوبلاستومای بالغین
- مننژیومای بالغین و مننژیومای بدخیم بالغین
- اولیگودندروگلیوما (تمایز یافته بالغین و

آناپلاستیک بالغین)

- تومور نسج پینه آل بالغین
- کرانیوفانژیومای بالغین
- سرطان مغز راجعه بالغین

ب: تومور مغزی ثانویه

تومورهای ثانویه مغزی، همان تومورهای متاستاتیک و لنفومیک می‌باشند که منشاء اولیه آنها، کانسره‌های اولیه سایر نقاط بدن بوده و به محدوده فضای داخل جمجمه‌ای دست اندازی می‌کنند. این بدین معناست که سلول‌های سرطانی از تومور اولیه‌ای که منشاء آن، یک تومور در ارگانی دیگر است. به بیرون نفوذ کرده و سپس وارد سیستم لنفاوی و رگ‌های خونی می‌شوند. این سلول‌ها، سپس از طریق سیستم گردش خون به جریان افتاده و در مغز جایگیر خواهند شد. در ادامه، این سلول‌ها به رشد و تقسیم بی‌رویه خود ادامه خواهند داد و به نئوپلاسم مهاجم دیگری که از جنس بافت سرطان اولیه‌است، تبدیل می‌گردند. تومورهای ثانویه مغزی، تومورهایی بسیار معمول و شایع به شمار می‌آیند و اغلب در بیماران دیده می‌شوند که در مراحل انتهایی ابتلاء به سرطانی علاج ناپذیر، دچار متاستاز از آن سرطان شده‌اند. از جمله شایعترین انواع سرطان‌های متاستاتیک مغزی می‌توان به سرطان



است. رگ‌های خونی که وارد سیستم عصبی مرکزی می‌شوند، از طریق فضای پری واسکولر واقع در قسمت بالایی نرم شامه وارد می‌گردند. سلول‌هایی که در دیواره‌های رگ‌های خونی این ناحیه قرار دارند، با یکدیگر اتصال و پیوستگی محکمی دارند، به طوری که سد محکمی موسوم به سد خونی مغزی تشکیل می‌دهند (همان BBB). این سد مستحکم، مغز را در برابر مواد سمی که ممکن است از طریق خون وارد شده باشند، محافظت می‌کند. تومورهای مننژیوما نامیده می‌شوند و اغلب از جمله نئوپلاسم‌های خوش خیم به شمار می‌روند.

مننژیوما :

تومورهای اولیه مغزی که از لایه‌های پوششی مغز منشا می‌گیرند مننژیوما نام دارند و اگر از اعصاب مغزی سرچشمه بگیرند شوانوما و چنانچه از غده هیپوفیز باشند ادنوم هیپوفیز نامیده می‌شوند. اینها تومورهای اولیه خوش خیم مغزی هستند ولی اگر بعد از جراحی تمام سلولهای تومورال برداشته نشوند ممکن است بدخیم شوند مجدداً برگردند و رشد کنند. معمولاً خوش خیم بوده و رشد کندی دارند و از لایه‌های پوششی مغز و نخاع منشا می‌گیرند ولی درمان جراحی آنها می‌تواند دشوار باشند و عود مجدد داشته باشند ولی چنانچه تخلیه کامل آنها میسر باشد معمولاً عودی ندارند و ۱۵ تا ۲۰ درصد تمام تومورهای اولیه مغزی را تشکیل می‌دهند. بیشتر در سنین ۴۰ تا ۶۰ سال رخ داده و در زنان بیشتر و در کودکان نادر است. مننژیومای بدخیم نوع نادری از این تومور است که رشد سریع تری دارند.

۳- گلیوبلاستوم چند شکلی (مولتی فرم multiforme) بالغین

۴- گلیوم مخلوط

۵- گلیوم ساقه مغز بالغین

گلیوماها: شایع ترین تومورهای مغزی هستند و بسته به نوع سلول اولیه طبقه بندی می‌شوند. برخی کند پیشرونده و بعضی سریع السیر هستند و بیمار را بسرعت از پای در می‌آورند و بعضی انواع مختلط از خوش خیم و بدخیم هم دارند. بجز موارد استثنایی

اکثر تومورهای نسج مغز (گلیوما) سرطانی هستند و بر پایه چگونگی رشد به انواع با رشد کند و غیر تهاجمی (تومورهای با درجه رشد کم) و یا با رشد سریع و تهاجمی (تومورهای با درجه رشد بالا) مانند گلیوبلاستوما تقسیم می‌شوند. این درجه بندی به نوع تومور و رشد آن مربوط می‌شود. قبلاً تومورهای با رشد کم را خوش خیم می‌دانستند ولی امروزه روشن شده که حتی تومورهای با رشد کم در طول زمان می‌توانند رشد سریع یافته و بدخیم شوند.

گلیوبلاستوما مولتی فرم (Glioblastoma multiforme) (آستروسیتوم گرید ۴)

کشنده ترین و معمول ترین نوع تومور مغزی بدخیم است. این سلول‌ها بسیار متفاوت از سلول‌های طبیعی به نظر می‌رسند حتی زمانی که تهاجمی ترین نوع درمان که شامل رادیو تراپی، شیمی درمانی و جراحی است استفاده می‌شود. میانگین زندگی فقط بین ۱۲ تا ۱۷ ماه می‌باشد. درمان استاندارد برای گلیوبلاستوما مولتی فرم شامل حداکثر برداشت تومور توسط جراحی و به دنبال آن رادیوتراپی بین ۲ تا ۴ هفته بعد از عمل جراحی برای از بین بردن تومور است. این برنامه با شیمی درمانی ادامه پیدا می‌کند. بیشتر بیماران دارای گلیوبلاستوما برای عوارض بیماری خود کورتیکواستروئید و عموماً دگزامتازون استفاده می‌کنند. درمان‌های آزمایشی شامل چاقوی گاما، درمان با جذب نوترون بورون و انتقال ژن است.

برخی انواع مهم آنها عبارتند از: استروسایتوما- اولیگو دندرو گلیوما- پانایموما و گلیومای ساقه مغز که استروسایتوما بیش از ۶۰ درصد تومورهای مغزی را تشکیل می‌دهند. شق ۴ نام آنها از استروسیت که سلولهای ستاره ای شکلی که تغذیه نورونها را بعهده دارند گرفته شده است که منشا آنها یا از استروسایتها و یا سایر سلولهای پایه ای است. (stem cell)

این سلولها همچنین وظیفه دفع مواد زاید نورونها و رانده شدن آنها به گردش خون را بعهده دارند. استوسایتوما در بالغین بیشتر در مغز و در اطفال بیشتر در مخچه رخ می‌دهد.

گلیوم مخلوط (mixed gliomas) سرطان مغزی

است که در بیش از یک نوع سلول مغزی اتفاق می افتد و شامل سلول های آستروساییت، آپاندیموم و ... می باشد.

گلیوم ساقه مغز (Brain stem Gliomas)

سرطان هایی هستند که در قسمت تحتانی مغز قرار دارند که به نخاع مرتبط هستند (ساقه مغز)

۶- آستروسیتیوم غیر مهاجم

۷- آستروسیتیوم آناپلاستیک تمایز یافته کم یا متوسط.

۸- آستروسیتیوم آناپلاستیک بالغین

آستروسیتیوم ها (Astrocytomas)، تومورهایی هستند که در سلول مغزی بنام آستروسیت شروع می شوند. انواع متفاوتی از آستروسیتیوم ها، بر حسب آنکه سلول سرطانی زیر میکروسکوپ چطور بنظر آید، وجود دارند.

آستروسیتیوم بدون ارتشاح (غیر مهاجم) (Noninfiltrating Astrocytoma) تومورهایی هستند که به آهستگی رشد می کنند و اغلب به داخل نسج اطراف خود دست اندازی نمی کنند.

آستروسیتیوم آناپلاستیک تمایز یافته کم یا متوسط well-differentiated mild and moderately anaplastic astrocytoma تومورهایی هستند که رشد آهسته ای دارد، ولی سریع تر از آستروسیتیوم های بدون ارتشاح رشد می کنند و به داخل نسج اطراف خود دست اندازی می کنند.

آستروسیتیوم آناپلاستیک (Anaplastic Astrocytoma) سلولهایی دارند که خیلی متفاوت از سلول های طبیعی به نظر می رسند و خیلی سریع رشد می کنند.

آستروسایتوما می منتشر با درجه کم که همان استروسایتوما گرید ۲ باشد رشد کم ولی انتشار و اختلاط با نسج مغزی را باعث می شود. آستروسایتوما گرید ۳ که همان استروسایتوما آناپلاستیک باشد رشد سریع داشته و نسج اطراف را منهدم یا جابجا می کند و بالاخره استوسایتوما گرید ۴ یا همان گلیوبلاستوما مولتیفرم که بسیار پیشرونده و از پای درآورنده است در بالغین با درجه رشد بالا هستند که البته استثنائاتی هم هست. ایتروسایتوما گرید ۱ و یا همان استروسایتوما پلی سیتیک ماهیتا

خوش خیم است و با جراحی کاملاً درمان پذیر است ولی استروسایتوما گرید ۲ تا ۴ که با روشهای درمانی فعلی معمولاً جواب مناسب نداده و بعد از جراحی هم دیر یا زود عود می کنند.

آستروسیتیوم مخچه (Cerebellar Astrocytoma) در مخچه ایجاد می شود که در قسمت عقب گردن قرار دارد. آستروسیتیوم مخچه معمولاً رشد آهسته ای دارد و اغلب به سایر نقاط مغز از محل خود دست اندازی نمی کند.

۹- آپاندیموم با تمایز کامل بالغین

۱۰- آپاندیموم بدخیم بالغین

تومورهای آپاندیموم (Ependymal Tumors) آپاندیموم لایه ای از سلول های پوششی است برای پوشاندن حفرهای مغز و نخاع اینها تومورهایی هستند که در سلول های پوششی لایه مغز ایجاد می شود و سلول هایی هستند که راههای درون مغزی را که مایع مخصوص در آن جریان دارد و مغز و نخاع را حفظ می کند و به مایع مغزی نخاعی معروف است در میان خود دارند.

آپاندیموم خوب تمایز یافته (well-differentiated ependymoma) این آپاندیموم، تومورهای آپاندیمومی هستند که سلول های آن شبیه سلول های طبیعی نیست و سریع تر از سلول های آپاندیموم تمایز یافته رشد می کنند.

آپاندیموما از سلولهای آپاندیم که از پوشش حفرات و بطنهای مغز و نخاع را تشکیل می دهند بوجود می آیند. ۸۵ درصد آنها با درجه رشد کم بوده و بیشتر در مخچه و ساقه مغزی رخ می دهند. آپاندیموما با تمایز بالا شبیه نسج نرمال هستند و رشد کمی دارند و آپاندیموما آناپلاستیک، رشدی بیشتر از بالایی دارند و بالاخره آپاندیموبلاستوما رشد سریع داشته و بیشتر در اطفال هستند. گاهی سلول های آپاندیموما از کنترل خارج شده و از طرف مایع مغزی نخاعی در نخاع منتشر شده که پدیده بذرافشانی نخاعی نامیده می شود. seeding

آپاندیموماها کلاً ۶ درصد تومورهای دستگاه عصبی را تشکیل داده و کمیاب هستند و در بالغین عمدتاً

در نخاع رخ می دهند. سن شایع آن در بزرگترها بین ۳۰ تا ۳۵ سالگی است.

۱۱- الیگودندروگلیومای آناپلاستیک بالغین (Anaplastic oligodendroglioma) رشد سریع تری دارند و سلول های سرطانی متفاوت از سلول های طبیعی به نظر می آیند.

۱۲- الیگودندروگلیومای تمایز یافته بالغین (Well-differentiated oligodendroglioma) تومورهایی با رشد آهسته می باشند و شبیه سلول های طبیعی هستند.

الیگودندروگلیوما از سلولهای اولیگودندروسیت یا اجداد آنها منشا می گیرند و مولد چربی عصبی به نام میلین هستند که وظیفه انتقال پیامهای عصبی را برعهده دارند و آن سلولها تامین و تغذیه نورونها را برعهده دارند. اولیگودندروگلیوماها بیشتر در مخچه رشد کرده و درجه رشد کم دارند و در نسوج اطراف وارد شده و ایجاد تشنج می کنند. آنها ۱۰ تا ۲۰ درصد تمام تومورهای مغزی را تشکیل داده و بیشتر در بالغین میانسال رخ می دهند.

الیگودندروگلیومای آناپلاستیک گونه نادری بوده که رشد سریع دارند و به اطراف تهاجم می کنند.

۱۳- مدولوبلاستومای بالغین

مدولوبلاستوما از بخش تحتانی مغزی منشا می گیرند و به نخاع و سایر نواحی بدن منتشر می شوند و احتمال داده می شود تومورهای نورواکتودرمال اولیه باشند زیرا در آنها سلولهای اولیه و پایه عصبی که بدرستی تقسیم نشده اند دیده می شود. در هر سنی می توانند باشند.

۱۴- تومور نسج پینه آل بالغین

تومورهای اپیفیز مربوط به غده پینهال هستند که ناحیه ای در مرکز مغز هستند و هورمون ملاتونین را ترشح می کنند و انواع مختلف دارند مانند پینوسایتوما که کند پیشرونده و پینوبلاستوما که سرعت پیشرفت بالایی دارند.

۱۵- تومورهای ژرم سل (تومورهای سلول زایا) دستگاه عصبی بالغین

تومورسلولهای ژرمینال: از سلولهای اولیه و پایه ای

که بطور طبیعی باید به بیضه و تخمدانها مهاجرت کرده و مستقرشوند ولی در هر نقطه ای از جمله مغز می توانند جایگزین شوند. انواع مختلفی از جمله ژرمینوما - کارسینومای امبریونال - کوریوکارسینوما و ترنوما دارند.

۱۶- سرطان مغز راجعه بالغین

۱۷- کرانیوفارنژیومای بالغین

کرانیوفارنژیوما تومورهایی هستند که از ناحیه غده هیپوفیز منشا گرفته که وظایف زیادی برعهده دارند مانند رشد و نمو سوخت و ساز و تولید مثل و بیشتر در اطفال رخ می دهند.

۱۸- سایر تومورهای مغزی: other brain tumors

عوامل خطرناک

اگرچه پزشکان مطمئن نیستند که چه عواملی باعث جهش های ژنتیکی است که می توانند منجر به تومورهای مغزی اولیه شوند، اما عواملی را شناسایی کرده اند که ممکن است خطر ابتلا به تومور مغزی را افزایش دهد. عوامل خطرناک عبارتند از:

- **نژاد:** به طور کلی، تومورهای مغزی اغلب در سفید پوستان رخ می دهد تا افرادی از نژادهای دیگر.
- **سن:** خطر ابتلا به تومور مغزی با بالا رفتن سن افزایش می یابد. تومورهای مغزی بیشتر در افراد مسن مشاهده می گردد. با این حال، تومور مغزی می تواند در هر سنی رخ دهد و برخی از انواع تومورهای مغزی، مانند مدولوبلاستوم، تقریباً به طور انحصاری در کودکان رخ می دهد.

- **قرار گرفتن در معرض تابش اشعه:** افرادی که در معرض یک نوع اشعه بنام اشعه یونیزان قرار گیرند، خطر ابتلا به تومور مغزی در آنها افزایش می یابد. نمونه هایی از اشعه یونیزان عبارتند از استفاده پرتو درمانی برای درمان سرطان و قرار گرفتن در معرض تشعشع بمب اتمی. هنوز به اثبات نرسیده که اشکال شایع تر از اشعه، مانند میدان های الکترومغناطیسی از خطوط برق و تابش فرکانس رادیویی از تلفن همراه و اجاق های مایکروویو، باعث تومور مغزی می شود.

- **قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی در محل**

کار: افراد مشغول به کار در صنایع خاص ممکن است در معرض ابتلا به تومور مغزی باشند.

• سابقه خانوادگی تومور مغزی: یک بخش کوچک از تومورهای مغزی در افراد با سابقه خانوادگی تومور و یا یک سابقه خانوادگی از سندرم‌های ژنتیکی مغزی رخ می‌دهد.

علائم: بسته به نوع، اندازه و محل تومور علائم آن متفاوت است و به نسج مغزی صدمه زده و فشار داخل جمجمه را بالا می‌برند. علائم بطور کلی بشرح زیر است:

* سردرد مکرر و پیشرونده (تشدید در صبح‌ها)

* تشنج - اسپاسم و انقباض عضله

* تهوع و استفراغ بی دلیل

* مشکلات بینایی، مانند تاری دید، دوبینی و یا از

دست دادن دید محیطی - تکلم و شنوایی

* تغییرات شخصیتی و رفتاری

* ضعف و بیحسی دست و پا و یا یک سمت بدن

* خواب آلودگی

* اختلال حافظه و اختلال قضاوت

* اختلال تعادل

باید توجه کرد که این علائم به معنی تومور مغزی

نیستند و سایر بیماریها هم ممکن است این علائم را

بدهند و باید توسط متخصص مربوطه ارزیابی شوند.

آزمون‌های تشخیصی:

در صورت احتمال وجود این بیماری معاینات کامل

و آزمون‌های تشخیصی انجام خواهد شد.

حرکات چشم و تست‌های بویایی و شنوایی و قدرت

لامسه و نیز رفلکسها و توانایی تفکر و حافظه هم تست

می‌شود. عکس ساده جمجمه - سی تی اسکن مغزی -

ام آر ای مغزی - pet scan - آنژیوگرافی - میلوگرافی -

ماگنتوانسفالوگرافی - آزمایش مایع نخاع از جمله

تست‌های مربوط به تشخیص تومور مغزی است که بر

حسب علائم و نشانگان بیمار و نظر پزشک معالج انجام

می‌شود.

نمونه برداری از نسج مغزی:

دقیقترین آزمون تشخیصی برای تشخیص تومور مغزی برداشتن تکه‌ای از نسج مغزی و آزمایش آن برای وجود سلولهای سرطانی است که توسط آسیب شناس زیر میکروسکوپ با سلول سالم مقایسه و آسیب وارده تعیین می‌شود.

نوع تومور و سرعت گسترش آن و نیز شیوه درمانی را بر پایه آن می‌شود تعیین کرد.

نمونه برداری به دو نوع ممکن است انجام شود:

استریوتاكتيك یعنی بدون جراحی و باز کردن جمجمه از طریق سوراخی که جراح روی جمجمه بیمار ایجاد می‌کند. ابزار سوزن نمونه برداری از آن طریق وارد و با پوشش و راهنمایی سی تی و یا ام آر ای انجام می‌شود. شیوه دیگر جراحی باز است که در آن نمونه برداری صورت می‌گیرد.

آزمایش و تشخیص

• آزمایش مغز و اعصاب: یک معاینه مغز و اعصاب شامل بررسی بینایی، شنوایی، تعادل، هماهنگی و رفلکس می‌باشد. اشکال در یک یا چند محدوده ممکن است سرنخی در مورد بخشی از مغز که مبتلا به تومور مغزی است ارائه کند.

• آزمایش‌های تصویری: تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) معمولاً برای کمک به تشخیص تومورهای مغزی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در برخی موارد ممکن است یک ماده رنگی از طریق رگ در بازوی فرد، قبل از MRI تزریق شود. یک تعداد اسکن تخصصی MRI از جمله MRI عملکردی، پرفیوژن و طیف سنجی رزونانس مغناطیسی (MRI) می‌تواند به پزشک در ارزیابی تومور و طرح درمان کمک کند. دیگر آزمایشات تصویربرداری شامل توموگرافی کامپیوتری (CT) و توموگرافی گسیل پوزیترون (PET) است.

• آزمایش برای پیدا کردن سرطان در سایر نقاط بدن: اگر تومور مغزی شما مشکوک به این است که از منطقه دیگری از بدن شما منتقل شده است پزشک شما می‌تواند آزمایش و یا روشی برای تعیین آن توصیه کند. یک نمونه می‌تواند آزمایش اسکن قفسه سینه

برای پیدا کردن نشانه هایی از سرطان ریه باشد.

- جمع آوری و تست یک نمونه از بافت غیر طبیعی (نمونه برداری): بیوپسی را می توان به عنوان بخشی از عملیات به منظور برداشتن تومور مغزی انجام داد. همچنین بیوپسی می تواند با استفاده از یک سوزن انجام شود. سوزن بیوپسی استریوتاکتیک ممکن است برای تومورهای مغزی سخت به منطقه مورد نظر و یا مناطق بسیار حساس در داخل مغز برسد. جراح مغز و اعصاب یک سوراخ کوچک بنام سوراخ مته ای درون جمجمه ایجاد می کند. یک سوزن نازک از طریق سوراخ به محل تومور وارد می شود. بافت برداشته شده با استفاده از سوزن، غالباً توسط CT اسکن یا MRI هدایت می شود و سپس نمونه بیوپسی زیر میکروسکوپ برای اینکه تعیین شود تومور سرطانی یا خوش خیم است بررسی می شود. این اطلاعات در طرح درمان بسیار مفید است.

دارو و درمان

درمان تومور مغزی به نوع، اندازه و محل تومور، و همچنین سلامت کلی بیمار بستگی دارد. پزشک می تواند درمانی به تناسب وضعیت خاص بیمار انجام دهد.

عمل جراحی

اگر تومور مغزی در یک محل در دسترس برای عمل جراحی واقع شده باشد، جراح اقدام به برداشتن تومور تا آن اندازه که در دسترس است می کند. در برخی موارد، تومورهای کوچک و آسان برای جدا شدن از اطراف بافت مغز، بطور کامل توسط جراح برداشته می شود. در موارد دیگر که تومورها نمی توانند از بافت اطراف جدا شوند و یا در نزدیکی مناطق حساس در مغز هستند، عمل جراحی خطرناک می باشد. در این شرایط پزشک سعی می کند تا آنجا که صدمه ای به بیمار نرزد اقدام به برداشتن تومور نماید. حتی از بین بردن بخشی از تومور مغزی ممکن است به کاهش نشانه ها و علائم کمک کند. در برخی از موارد تنها یک بیوپسی کوچک برای تایید تشخیص انجام می شود.

جراحی برای برداشتن تومور مغزی حامل خطراتی مانند عفونت و خونریزی می باشد. خطرات دیگر ممکن است بستگی به بخشی از مغز که تومور در آن واقع شده داشته باشد. به عنوان مثال، جراحی یک تومور در نزدیکی اعصاب متصل به چشم، ممکن است باعث از دست دادن بینایی بیمار شود.

پرتو درمانی

پرتو درمانی با استفاده از پرتوهایی با انرژی بالا، مانند اشعه X یا پروتون، برای از بین بردن سلول های تومور انجام می شود. پرتو درمانی می تواند از یک دستگاه در خارج از بدن بیمار (پرتو خارجی) و یا در موارد بسیار نادر، اشعه در داخل بدن بیمار نزدیک به تومور مغزی (براکی تراپی) انجام گیرد.

تابش پرتو خارجی می تواند بر منطقه ای از مغز که تومور آنجا قرار گرفته و یا به سرتاسر مغز (تابش کل مغز) متمرکز باشد. اغلب برای درمان سرطانی که از برخی از قسمت های دیگر بدن به مغز گسترش یافته تابش کل مغز استفاده می شود. عوارض جانبی پرتو درمانی بستگی به نوع و میزان اشعه ای که بیمار دریافت می کند دارد. به طور کلی ممکن است پرتو درمانی باعث خستگی، سردرد و سوزش پوست سر شود.

جراحی رادیویی

رادیوسرجری استریوتاکتیک یک عمل جراحی به مفهوم سنتی نمی باشد. رادیوسرجری پرتوهای متعدد را به یک شکل بسیار متمرکز اشعه درمانی برای کشتن سلولهای تومور در یک منطقه بسیار کوچک انجام می دهد. هر پرتو تابش به تنهایی قدرتمند نیست، اما نقطه ای که همه پرتوها در تومور مغزی متمرکز می شوند دوز بسیار زیادی از تابش را برای کشتن سلولهای تومور دریافت می کند.

رادیوسرجری به طور معمول در یک جلسه درمانی انجام می گیرد و در اکثر موارد بیمار می تواند به خانه باز گردد. عوارض جانبی ممکن است شامل خستگی، سردرد و تهوع باشد.



درمان جراحی رادیویی سایرنایف

• سیستم رادیوسرجری رباتیک سایرنایف جدید ترین روش درمان تومورهای سرطانی است. این درمان به صورت جراحی بسته و جایگزینی برای عمل جراحی باز میباشد. سایرنایف به پزشک امکان رسیدن به سطح بالایی از دقت و صحت در یک روش غیر تهاجمی را می دهد و اجازه می دهد تا بیمار به صورت سرپایی درمان شود. سیستم سایرنایف می تواند به محل دقیق تومور با استفاده از تصاویر اشعه X به ساختارهای استخوانی منحصر به سر بیمار تابانده می شود. سیستم سایرنایف دارای اثر بالینی اثبات شده است. این روش درمان یا به صورت مستقل و یا با درمان های دیگر سرطان مغز، مانند شیمی درمانی، جراحی یا پرتو درمانی تمام مغز صورت می گیرد. درمان سایرنایف یک روش تیمی است، که چندین متخصص در آن شرکت می کنند.

برخلاف سیستم های دیگر رادیوسرجری مانند گامانایف در سیستم سایرنایف بیماران نیازی به بیهوشی سخت ندارند. پس از اتمام درمان رادیو سرجری سایرنایف، برنامه بیمار و ادامه ملاقات ها مهم است. آنها همچنین باید در ذهن داشته باشند که تومور آن ها به طور ناگهانی ناپدید نمی شود. پاسخ به درمان در هر بیمار متفاوت است. تجارب بالینی نشان داده که برای بیشتر بیماران درمان سایرنایف بسیار خوب پاسخ می دهد.

شیمی درمانی

در شیمی درمانی از داروها برای کشتن سلولهای تومور استفاده می کند. داروهای شیمی درمانی می تواند به صورت خوراکی به شکل قرص مصرف گردد و یا داخل رگ (درون وریدی) تزریق شود. داروی شیمی درمانی تموزولومید (Temodar) اغلب برای درمان تومورهای مغزی استفاده می گردد که به صورت قرص است. بسیاری داروهای شیمی درمانی دیگر وجود دارد و ممکن است بسته به نوع سرطان مورد استفاده قرار

گیرد.

نوع دیگری از شیمی درمانی می تواند در حین عمل جراحی انجام گیرد. هنگام از بین بردن تمام یا بخشی از تومور مغز، جراح ممکن است یک یا چند دیسک به شکل ویفر در فضای سمت چپ تومور قرار دهد. این ویفر به آرامی در طول چند روز آینده داروی شیمی درمانی را آزاد می کند.

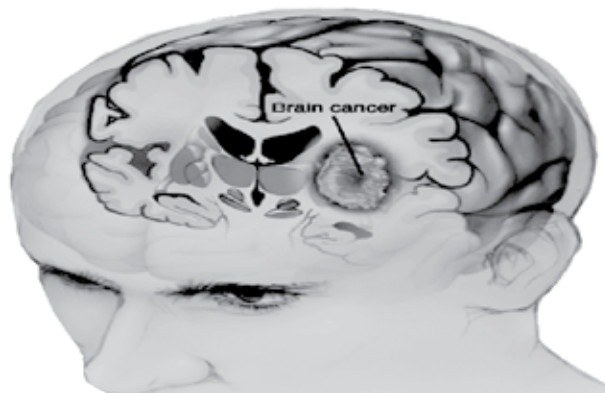
عوارض جانبی شیمی درمانی به نوع و دوز داروهای که بیمار دریافت می کند بستگی دارد. شیمی درمانی می تواند باعث تهوع، استفراغ و ریزش مو شود.

دارو درمانی هدفمند

دارو درمانی هدفمند بر درمان های دارویی در اختلالات خاص در درون سلول های سرطانی اختصاص دارد. دارو درمانی هدفمند می تواند با مسدود کردن این ناهنجاری ها، منجر به مرگ سلول های سرطانی شود. یک دارو درمانی هدفمند که برای درمان یک نوع از سرطان مغز به نام گلیوبلاستوما استفاده می شود (Avastin bevacizumab) نام دارد. این دارو از طریق رگ (درون وریدی) تزریق میشود و شکل گیری رگهای خونی جدید را متوقف می سازد و باعث قطع جریان خون در تومور و کشتن سلول های تومور می شود.

دارو هدفمند (Afinitor everolimus) برای درمان یک تومور خوش خیم مغز که در افراد مبتلا به یک اختلال ژنتیکی به نام توبروس اسکروز رخ می دهد استفاده می شود. Everolimus آنزیمی که در رشد سلول های سرطانی نقش دارد را مهار می کند.

علائم هشدار دهنده	علت احتمالی که باید مورد بررسی قرار گیرد
نخستین شکایت از سردرد در بیمار با سن بیشتر از ۵۰ سال	تومور مغزی، آرتریت تمپورالیس
اولین حمله سردرد در بیمار با سن بیشتر از ۴۰ سال	تومور مغزی
سر درد در بیمار با سن زیر ۶ سال	تومور مغزی، هیدروسفالوس
بیمار بالغ با درد در شقیقه‌ها	آرتریت تمپورالیس
بارداری توام با سردرد با علت ناشناخته	پره اکلامپسی
افزایش سردرد بعد از تروما	ساب / اپیدورال همتوما
سردردهای شدید و سخت توام با فشارخون بالا	فشارخون بدخیم
سردرد حاد شدید با ماهیت تیرکشنده	مننژیت، حوادث عروقی مغزی یا سکته مغزی، خونریزی ساب آراکنوئید
سردرد و تب همراه با کاهش هوشیاری	مننژیت
خشکی و سفتی گردن/ اختلال در عملکرد عصبی	مننژیت، تومور مغزی
سردرد توام با نشانه‌های بالارفتن فشار داخل جمجمه	تومور مغزی
اختلال عملکرد کانونی	تومور مغزی
استفراغ صبحگاهی یا استفراغ غیرمربوط با سردرد و دیگر بیماری‌ها	تومور مغزی
تغییرات رفتاری یا افت شدید و ناگهانی وضعیت تحصیلی	تومور مغزی
اورای میگرنی همیشه در یک سمت	تومور مغزی



<http://www.cyberknife.com/cyberknife-treatments/brain/how-used-treat-cancer.aspx>

<http://www.mayoclinic.com/health/brain-tumor/DS00281/DSECTION=treatments-and-drugs>



نارسایی قلبی با عملکرد طبیعی سیستمی طبیعی بطن چپ



- ۱- دکتر حسن جلائی خو
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی آجا
- ۲- دکتر منوچهر کیهانی
دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۳- دکتر بهنام ترابی

چکیده

هر انقباض قلبی چه حجمی از خون از بطن چپ وارد گردش خون سیستمیک می گردد. بطور مثال EF برابر با ۶۰٪ یعنی اینکه ۶۰٪ کل حجم خون موجود در بطن چپ با هر ضربان قلب خارج شده و وارد جریان خون سیستمیک می گردد. مقادیر نرمال EF معمولاً بین ۵۵٪ تا ۷۰٪ در نظر گرفته می شود.

EF کمتر از ۴۰٪ معمولاً نشان دهنده نارسایی قلبی و کاردیو میوپاتی می باشد.

مقادیر EF بین ۴۰ تا ۵۵٪ نشانگر آسیب دیدگی عضله قلب و غیرطبیعی بودن قدرت انقباضی است ولی لزوماً به معنای نارسایی قلبی نمی باشد که یک تشخیص کلینیکی است/

نکته مهم و قابل توجه این است که ممکن است فردی علیرغم داشتن EF طبیعی یا نزدیک به طبیعی است دچار نارسایی قلبی باشد. در این گروه از بیماران ممکن است عضله قلب به قدری ضخیم و یا سفت گردد که در مرحله استراحت عضله قلب relaxation بطن چپ به اندازه کافی انجام نشده و نتواند پذیرای حجم خون به اندازه طبیعی باشد. بنابراین گرچه ممکن است مقدار EF که بیانگر درصدی از کل حجم خون بطن چپ است که از بطن خارج و وارد گردش خون می گردد در حد نرمال حفظ شود ولی

اندازه گیری (Ejection fraction) EF یک روش مهم جهت تعیین قدرت پمپاژ قلب و همچنین تشخیص و پیگیری موارد نارسایی قلبی می باشد.

این اندازه گیری در واقع نمایان گر این است که با هر انقباض قلبی چه حجمی از خون از بطن چپ وارد گردش خون سیستمیک می گردد. بطور مثال EF برابر با ۶۰٪ یعنی اینکه ۶۰٪ کل حجم خون موجود در بطن چپ با هر ضربان قلب خارج شده و وارد جریان خون سیستمیک می گردد.

مقادیر نرمال EF معمولاً بین ۵۵٪ تا ۷۰٪ در نظر گرفته می شود.

EF کمتر از ۴۰٪ معمولاً نشان دهنده نارسایی قلبی و کاردیو میوپاتی می باشد.

مقادیر EF بین ۴۰ تا ۵۵٪ نشانگر آسیب دیدگی عضله قلب و غیرطبیعی بودن قدرت انقباضی است ولی لزوماً به معنای نارسایی قلبی نمی باشد. ولی در آنها که EF طبیعی است هم نارسایی قلب ممکن است وجود داشته باشد که مورد بحث این مقاله است.

اندازه گیری (Ejection fraction) EF یک روش مهم جهت تعیین قدرت پمپاژ قلب و همچنین تشخیص و پیگیری موارد نارسایی قلبی می باشد. این اندازه گیری در واقع نمایان گر این است که با



چون حجم اولیه خون بطن چپ به مقدار قابل توجهی کاهش پیدا کرده، مقدار مطلق حجم خون که با هر انقباض وارد جریان خون می گردد کمتر از حد طبیعی خواهد بود.

به این گروه از موارد نارسایی قلبی اصطلاحاً نارسایی قلبی با EF نرمال و یا بطور دقیق تر نارسایی قلبی با حفظ EF در حد طبیعی (Heart Failure with preserved Ejection Fraction) و به اختصار HFpEF گفته می شود که حدود نیمی از کل بیماران دچار نارسایی قلبی را تشکیل می دهد.

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می دهند که این نوع نارسایی قلبی در افراد مسن، خانم ها و مبتلایان به فشار خون بالا و فیبریلاسیون دهلیزی بیشتر دیده می شود. سن متوسط ابتلا به نارسایی قلبی با حفظ EF، ۷۳ تا ۷۹ سال بوده و از لحاظ پیش آگهی و مورتالیتی و موربیدیتی مشابه با نارسایی قلبی همراه با کاهش EF می باشد. وجود همزمان بیماری عروق کرونر موجب بدتر شدن پیش آگهی و افزایش مرگ و میر و کاهش طول عمر بیماران می گردد.

از دیدگاه پاتوفیزیولوژی گرچه اختلال عملکرد دیاستولیک بطن چپ از مکانیزم های مهم بروز نارسایی قلبی از نوع HFpEF می باشد ولی مطالعات سالهای اخیر نشان داده است که این تنها مکانیزم شناخته شده نمی باشد. این مطالعات نشان می دهند که مکانیزم های متعدد دیگری نیز در ایجاد این بیماری می توانند دخیل باشند.

اختلال در عملکرد دیاستولیک بطن چپ که به صورت افزایش Stiffness و غیرطبیعی بودن مرحله relaxation بطن چپ نمایان گر می شود می تواند ناشی از تغییراتی در سلول های قلبی (Cardiomyocyte) و یا بافت کلاژنی ماتریکس خارج سلولی باشد.

اگر چه در بیماران HFpEF، EF در حد طبیعی می باشد ولی بررسی هایی که با بهره گیری از روش تصویربرداری داپلر بافتی (Tissue Doppler imaging) انجام شده نشان دهنده اختلالات ناحیه ای (regional) در عملکرد سیستولی بطن

چپ می باشد. این اختلالات خفیف قدرت انقباض و عملکرد سیستولیک بطن چپ که در حین استراحت قابل ثبت می باشد می توانند همراه با فعالیت بیمار تشدید پیدا کرده و منجر به کاهش برون ده قلبی و بروز علائم شدیدتر نارسایی قلبی در حین فعالیت گردند.

از عوامل دیگر می توان به اختلال در relaxation عروق اشاره کرد. همانند بطن ها، عروق نیز همراه با افزایش سن و فشار خون بالا و دیابت دچار سفتی (Stiffening) می گردند.

در بیماران HFpEF، شاهد اختلال در vasorelaxation در حین فعالیت می باشیم. در نتیجه جریان خون به سمت عضلات اسکلتی کاهش می یابد و توانایی فرد برای ادامه فعالیت بطور قابل توجهی کاهش پیدا می کند.

این اختلال عروقی در بیماران HFpEF فقط محدود به جریان گردش خون سیستمیک نبوده و گردش خون ریوی هم معمولاً درگیر شده و به صورت افزایش فشار شریان ریوی (Pulmonary Hypertension) بروز می نماید. در بیماران مسن که EF نرمال داشته ولی دچار افزایش فشار خون شریان ریوی می باشند، از HFpEF می توان به عنوان شایع ترین اتیولوژی نام برد.

لازم به ذکر است که همراه با افزایش سن و افزایش Stiffening در دیواره عروق سیستمیک، فشار شریان خون ریوی هم افزایش می یابد و هر دو عامل به همراه هم می توانند در بروز HFpEF مؤثر باشند.

افزایش فشار خون ریوی در بیماران HFpEF می تواند نشان دهنده پیش آگهی بدتر و افزایش مرگ و میر باشد.

از علل پاتوفیزیولوژیک دیگر که در بروز HFpEF مؤثر است، اختلالات کرونوتروپیک و ظرفیت تطابقی سیستم قلب و عروق می باشند. اغلب بیماران دچار نارسایی قلبی در حالت استراحت بدون علامت بوده ولی با انجام فعالیت های فیزیکی دچار علائم نارسایی قلبی می گردند.

در حین فعالیت فیزیکی، برون ده قلب باید افزایش

یابد که مستلزم افزایش در بازگشت جریان خون وریدی به قلب، افزایش قدرت انقباضی، بالا رفتن ضربان قلب و گشادتر شدن عروق محیطی می باشد. اختلال در هر کدام از موارد فوق می تواند منجر به کاهش توانایی فرد در انجام فعالیت فیزیکی شده و به عنوان عامل پاتوفیزیولوژیک در بیماران HFpEF در نظر گرفته شود. در بیماران HFpEF میزان ظرفیت سیستم قلب و عروق بیمار برای افزایش حجم خون بطن چپ قبل از انقباض (Preload) و همچنین افزایش EF، قدرت انقباض و افزایش ضربان قلب در حین فعالیت کاهش می یابد.

از دیدگاه اتیولوژیک و تشخیص افتراقی تمام بیماری‌هایی که می توانند به صورت نارسایی قلبی همراه با کاهش EF تظاهر کنند، ممکن است به صورت نارسایی قلبی با حفظ EF (HFpEF) نیز بروز نمایند.

از شایع ترین بیماری‌ها می توان از فشار خون بالا، بیماری عروق کرونر، دیابت، انواع کاردیومیوپاتی های ژنتیک، ویروسی، دارویی، بعد از زایمان و انفیلتراتیو نام برد. همچنین کم خونی، بیماری‌های دریچه ای و بیماری‌های پریکارد نیز جزء عوامل اتیولوژیک شناخته شده می باشند.

تشخیص بیماری HFpEF در اغلب موارد مشکل بوده و مستلزم انجام بررسی‌های دقیق با استفاده از اکوکاردیوگرافی داپلر و حتی در بعضی موارد بکارگیری روش‌های تهاجمی ارزیابی همودینامیک می باشد. جهت تشخیص نهایی HFpEF با توجه به مطالعاتی که تاکنون انجام شده وجود همزمان تمامی موارد ذیل الزامی می باشد:

۱- علائم نارسایی قلبی که عمدتاً بصورت تنگی نفس حین فعالیت می باشد.

۲- عملکرد سیستولی بطن چپ در حد طبیعی باشد (EF بیشتر از ۴۵ یا ۵۰ درصد)

۳- شواهد مستقیم وجود اختلال عملکرد دیاستولی بطن چپ

$(E/E' > 15, PCWP > 12 \text{ mmhg}, LVEDP > 16 \text{ mmhg})$

و یا شواهد غیر مستقیم اختلال عملکرد دیاستولی بطن چپ مانند هیپرتروفی بطن چپ، بزرگی دهلیز چپ، فیبریلاسیون دهلیزی و یا افزایش میزان Natriuretic Peptide در پلاسما.

لازم به ذکر است که بسیاری از بیماران مبتلا به HFpEF ممکن است در مراحل اولیه، فقط با علامت عدم تحمل فعالیت های فیزیکی تظاهر نمایند. این بیماران ممکن است در بررسی های انجام شده در حالت استراحت هیچ گونه اختلال همودینامیکی را نشان ندهند، در حالیکه بررسی های انجام شده در حین استرس های ورزشی می تواند اختلالات همودینامیک خاص HFpEF را نمایان کند.

علیرغم پیشرفت های که در سالهای اخیر در شناخت و تشخیص این نوع نارسایی قلبی حاصل شده است تا به حال هیچ روش درمانی قطعی که دارای آثار مفید اثبات شده باشد شناخته نشده است.

کنترل فشار خون سیستولیک و دیاستولیک بیماران مبتلا به فشارخون بالا و استفاده از دیورتیک ها برای کاهش علائم ناشی از volume overload از مهمترین توصیه های درمانی میباشند.

درمان بیماری عروق کرونر و همچنین کنترل ریتم فیبریلاسیون دهلیزی ممکن است در کاهش علائم بیماری مفید واقع شوند ، و قابل توصیه می باشند.

مطالعات انجام شده در مورد داروهای رایج در درمان نارسایی قلبی مانند گروه ACEI و ARB و بتابلوکرها تاکنون تأثیر مطلوب و قابل توجهی را در درمان بیماری HFpEF نشان نداده اند.

در بعضی مطالعات مصرف گروه Statin با تأثیرات مطلوبی همراه بوده است.

در چند مطالعه کوچک در زیر گروهی از بیماران HFpEF که Pulmonary Hypertension هم داشته اند مصرف گروه دارویی Phosphodiesterase ۵ inhibitors مانند Sildenafil منجر به کاهش فشار شریان ریوی همراه با کاهش فشار دهلیز راست، بهبود عملکرد بطن راست و پیشرفت عملکرد سیستولی و دیاستولی بطن چپ شده و با تأثیرات مطلوبی بر روند بیماری همراه بوده است.



بعضی مطالعات اولیه نشان دهنده تأثیر مطلوب استفاده از Spirinolacton برای بیماران بوده است. داروی Ranolazine که مهار کننده ورود سدیم به داخل سلول می باشد، ممکن است در درمان این بیماری مفید باشد.

روش های درمانی غیردارویی مانند برنامه های آموزش فعالیت های ورزشی (Exercise training) نیز پیشنهاد شده و در بعضی مطالعات آثار مطلوبی را نشان داده اند.

References:

1. JoAnn Lindenfeld, MD. Evaluation and management of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. Heart failure practice guideline, Journal of cardiac failure vol. 16 no. 6 2010
2. Barry A. Borlaug and Walter J. Paulus. Heart failure with preserved ejection fraction: Pathophysiology, diagnosis and treatment. European Heart Journal Advance Access published December 7, 2010, doi:10.1093/eurheartj/ehq426
3. Coralie Blanche, Thierry Fumeaux, Ralf Polikar. Heart failure with normal ejection fraction: is it worth considering?. SWISS MED WKLY 2010 ; 139 (5 – 6) : 66 – 72
4. James E. Udelson MD. Heart failure with preserved ejection fraction. Circulation, 2011;124:e540-e543
5. Theo Meyer, MD, DPhil; Jeffrey Shih, MD; and Gerard Aurigemma, MD. Heart failure with preserved ejection fraction (Diastolic dysfunction). Ann Intern Med. 2013;158(1):ITC1-1. doi:10.7326/0003-4819-158-1-201301010-01001
6. Clyde W. Yancy. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. Circulation. published online June 5, 2013

D.V.T (Deep Vein Thrombosis)

درمان و جلوگیری از P.T (Post thrombotic Symptom)

دکتر هوشنگ شفیعی

دانشیار گروه داخلی دانشکده علوم پزشکی تهران

روی مفاصل ۴- ضربه ۵- سرطان ۶- نقص در آنتی ترومبین III ۷- کمبود پروترومبین C-S ۸- اضافه شدن فاکتور ۸ ۹- سابقه D.V.T ۱۰- تاریخچه فامیلی ۱۱- مصرف داروهای ضد بارداری ۱۲- مصرف استروژن ۱۳- بارداری ۱۴- وجود کاردیو فسفولیپید و آنتی کاردیولیپین آنتی بادی ۱۵- کاتروریدمرکزی ۱۶- I-B-D ۱۷- انفارکتوس میوکارد ۱۷- نارسایی قلب ۱۹- واریس

چنانچه در بیماری که مبتلا به D.V.T است و علت آن تشخیص داده نشده بهتر است از نظر کانسر بررسی شود به خصوص C.T.S شکم به عمل آید. در جوانانی که برای اولین بار دچار D.V.T می شوند انجام آزمایش های آنتی بادی آنتی فسفولیپید- تست لوپوس - پروتئین C.S - آنتی کاردید لیپین آنتی بادی ضروری است.

در مواردی که هیچ علتی برای D.V.T مشخص نشد ایدیوپاتیک نامیده می شود .

عوارض D.V.T

۱- آمبولی ریه

هدف از درمان در قدم اول جلوگیری از آمبولی ریه است چنانچه درمان به تأخیر افتد ۵۰ درصد از مبتلایان به D.V.T دچار آمبولی ریه می شوند که ۱۰٪ از آنها در ساعات اولیه به علت آمبولی فوت می کنند و اقدامات درمانی جهت جلوگیری از آمبولی ریه تکثیر و پیشرفت لخته و برگشت D.V.T است.

D.V.T با قرمزی - درد - ورم ساق پا- و به ندرت با پارسستزی - کرامپ عضلانی ، خارش و بی حسی همراه است علیرغم درمان دارویی و محافظتی یک چهارم بیماران در طول یک سال دچار سندرم بعد از ترومبوز می شوند و یک سوم آنها در طول ۵ سال مبتلا به برگشت D.V.T می شوند درمان جدیدی که باعث تسریع در بهبودی D.V.T می شود به کار بردن سوند ترومبولیز است.

ابتلاء به D.V.T بر حسب محل:

- ۱) Distal vein (٪۴۰)
- ۲) Poplite vein (٪۱۵)
- ۳) Femoral vein (٪۲۰)
- ۴) iliac vein (٪۴)

در D.V.T هرچه قسمت های بالای ساق و ایلیاک درگیر شوند ورم و درد زیادتر و حرکت برای بیمار مشکل تر خواهد شد.

مثبت بودن D.dimmer مؤید D.V.T است و برای تأیید آن بایستی سونوگرافی Dupler به عمل آید که حساسیت آن ۹۸/۷٪ است اندازه گیری D.Dimmer هفته ها پس از قطع داروی آنتی کوالان کمک شایانی در دسته بندی بیماران گرفتار D.V.T و عود آن می کند

Risk-Factor - عواملی که باعث Acut D.V.T می شوند

۱- چاقی ۲- بی حرکتی ۳- جراحی به خصوص



۲- P.T.S (Post thrombotic Symdom)

نشانه‌های این سندروم شامل درد و سنگینی ساق پا پارسستزی - خارش و گاهی کرامپ عضلانی است که در ۴۳-۴۷ درصد در ظرف ۲ سال پس از وقوع D.V.T اتفاق می‌افتد در معاینه فیزیکی ساق پا متورم همراه با Varicositis است یا هیپرپیگمانتاسیون پوست یا هردو می‌باشد با توجه به مطالعات انجام شده پیشرفت D.V.T در ۳۰٪ موارد منجر به Mild P.T.S ۱۰٪ Moderate P.T.S ۳٪ Sever P.T.S می‌شود نوع شدید آن ممکن است ظرف یک ماه پس از وقوع D.V.T نمایان و بیشتر در نوع Ilio femoral و در افرادی که BMI بالا دارند و همچنین در خانم‌ها و افراد مسن دیده می‌شود.

۳- زخم وریدی

در ۳/۵٪ از بیماران مبتلا به D.V.T زخم وریدی دیده می‌شود که عموماً دردناک و مقاوم به درمان هستند و به ندرت برگشت پذیرند و باعث اختلال در زندگی روزمره و تحمیل هزینه سنگین برای سلامتی فرد خواهد شد.

درمان D.V.T

درمان استاندارد D.V.T درمان فوری Low-Molocular waight heparin و ادامه درمان با آنتی کواگولان خوراکی مثل وارفارین و سپس استفاده از جوراب پلاستیک می‌باشد L.M.W.H کمتر به پروتئین پلاسما و آندوتلیال سلولی باند می‌شود و احتیاج به کنترل آزمایشگاهی و مقدار مصرف ندارد مگر بیمار چاق یا دچار نارسایی کلیه باشد مقدار مصرف (L.M.W.H enoxaparim) یک میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن دو بار در روز برای D.V.T اندام تحتانی و ۱/۵ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن یک مرتبه در روز برای D.V.T اندام فوقانی دوره درمانی با L.M.W.H به صورت زیر جلدی برای ۵ روز و آنتی کواگولان خوراکی ترجیحاً وارفارین حداقل به مدت ۳ ماه و به کارگیری جوراب الاستیک با فشار ۴۰-۳۰ کیلو بر متر به مدت ۲ سال طبق مطالعات انجام شده جوراب الاستیک از عود D.V.T و آمبولی ریه

جلوگیری می‌کند و ۵۰٪ P.T.S را کاهش می‌دهد گرچه رژیم استاندارد درمانی ذکر شده خطر آمبولی ریه و عود D.V.T و P.T.S را کاهش می‌دهد ولی در ۳۰٪ موارد خطر برگشت D.V.T در عرض ۵ سال و در ۴۳٪ موارد خطر P.T.S ظرف ۲ سال وجود دارد و همچنین خونریزی ناشی از مصرف آنتی کواگولان را باید در نظر داشت.

روش جدید درمان D.V.T که تحت مطالعه است گذاردن کاتتر مستقیم در محل لخته و تزریق مواد آنتی کواگولان مستقیماً بر روی لخته از راه کاتتر است. این روش همراه با تجویز عوامل ترومبولیتیک سیستمیک کمک قابل توجهی به D.V.T در ناحیه Ilio Femoral می‌کند خطر برگشت ترومبوز ناحیه Ilio Femoral نسبت به سگمان پایین تر ۲ برابر است در روش درمانی با گذاردن کاتتر و تزریق مستقیم مواد آنتی کولان روی لخته نه تنها باعث لیز لخته می‌شود بلکه عمل دریچه وریدی را به طور طبیعی حفظ کرده و از طرفی از Post Thrombotic Reklux C جلوگیری می‌کند. با توجه به بررسی‌های انجام شده درمان مکانیکی و شیمیایی ترومبولیز باعث درمان مؤثر در انسداد عروق محیطی و جلوگیری از آمبولی Massive ریوی می‌شود.

پاسخ پرسش‌های شایع در زنان حامله مبتلا به هیپاتیت مزمن C

دکتر زهرا شهشهان

جراح و متخصص زنان و زایمان
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مقدمه:

حاملگی با چاقی توأم باشد بعد از زایمان ممکن است مادر دچار دیابت گردد.

۳. در حاملگی توأم با عفونت مزمن با ویروس هیپاتیت C چه تغییری در آنزیم‌های کبدی می‌تواند صورت پذیرد؟

می‌تواند سطح آنزیم‌های کبدی (ALT) کاهش یابد بطوری که در یک مطالعه که در ۲۶۶ زن حامله با HCV RNA مثبت صورت پذیرفته سطح آنزیم‌های کبدی از ۵۶ درصد در شروع حاملگی به ۷ درصد در سه ماهه سوم کاهش یافته و سپس ۶ ماه بعد از ختم حاملگی این میزان به ۵۵ درصد افزایش یافته است. این اثر می‌تواند به علت اثرات حاملگی روی سیستم ایمنی بدن مادر باشد.

۴. بیمار حامله مبتلا به هیپاتیت مزمن C که آنزیم‌های کبدی نرمال دارد را چگونه باید پیگیری نمود؟

باید آنزیم‌های کبدی به دفعات هر ۶ ماه بعد از پایان حاملگی امتحان گردد تا وضعیت آنزیم‌ها مشخص گردد.

۵. در بیمار حامله مبتلا به هیپاتیت مزمن C بافت‌شناسی کبدی چه تغییری می‌یابد؟

زنان مبتلا به هیپاتیت مزمن C در صورت حامله شدن یک حاملگی بی‌خطر خواهند داشت و معمولاً تشدید بیماری کبدی اتفاق نمی‌افتد.

در صورت مثبت بودن HCV RNA برخلاف مثبت بودن HCV Ab به تنهایی، خطر انتقال ویروس به جنین افزایش می‌یابد، بنابراین هرچه سطح ویروس در خون مادر بالاتر باشد خطر انتقال آن حین زایمان بسیار بیشتر خواهد بود. در این مقاله مروری بر شایع‌ترین مشکلات بیماران حامله مبتلا به هیپاتیت مزمن C در قالب پرسش و پاسخ ارائه می‌گردد.

۱. هیپاتیت مزمن C بر حاملگی چه تأثیری دارد؟
زنایی که مبتلا به عفونت مزمن با ویروس هیپاتیت C هستند می‌توانند یک حاملگی طبیعی را سپری نمایند بدون آنکه وضعیت کبد آنها بدتر شود و یا دچار عوارضی برای مادر و یا جنین گردد، ولی ممکن است دچار زایمان زودرس گردند.

۲. بعد از تولد در مادران مبتلا به عفونت مزمن با ویروس هیپاتیت C چه مشکلاتی ممکن است جهت مادران و نوزادان آنها ایجاد گردد؟

ممکن است مادران دچار زایمان زودرس گردند، وزن موقع تولد کمتر از طبیعی باشد و نوزاد آنها نیاز به تهویه و تنفس مکانیکی پیدا نماید. در صورتی که



ممکن است وضعیت کبد بیمار از نظر بافت‌شناسی بدتر گردد و پدیده التهاب مرگ سلول‌های کبدی افزایش یابد.

۶. آیا ویروس هپاتیت C می‌تواند از مادر به جنین منتقل گردد؟

انتقال از طریق مادر به نوزاد در حین تولد در ۵ تا ۱۰ درصد موارد گزارش شده است. در صورتی که مادر حامله همزمان عفونت ایدز (HIV) نیز داشته باشد میزان انتقال ویروس هپاتیت C به نوزاد سه تا چهار برابر خواهد بود.

۷. درمان در بیمار حامله مبتلا به هپاتیت مزمن C چگونه است؟
درمان توصیه نمی‌گردد.

۸. تشخیص زودرس عفونت با ویروس هپاتیت C در نوزاد متولد شده از مادر مبتلا به هپاتیت مزمن C چگونه است؟

اندازه‌گیری سطح ویروس در خون نوزاد (HCV RNA)، اندازه‌گیری آنتی‌بادی ضد هپاتیت (Anti-HCV Ab) به علت اینکه این آنتی‌بادی از جفت عبور و وارد بدن نوزاد می‌شوند کمک‌کننده نیست.

۹. خطر انتقال عفونت ویروس هپاتیت C در مقایسه با عفونت ویروس B در انتقال از مادر به نوزاد در حین زایمان چگونه است؟

خطر انتقال ویروس هپاتیت C در مقایسه با انتقال ویروس هپاتیت B در حین زایمان بسیار کمتر است.

۱۰. عوامل خطر ساز (Risk Factors) مؤثر بر افزایش انتقال ویروس هپاتیت C از مادر به نوزاد در هنگام تولد کدامند؟

- سطح ویروس در خون مادر حامله
- وجود عفونت همزمان ایدز (HIV) در خون مادر حامله

۱۱. سطح ویروس (HCV RNA) در خون مادر حامله چه تأثیری بر انتقال ویروس از مادر به نوزاد در حین تولد دارد؟

همانند ایدز (HIV) هر چه سطح سرمی ویروس بالاتر باشد میزان انتقال بالاتر خواهد بود. به طور مثال در صورتی که سطح HCV RNA در خون مادر حامله در حین زایمان کمتر از ۱۰۵ IU/ml باشد حتی در صورت ابتلا به عفونت همزمان ایدز احتمال انتقال عفونت بسیار کمتر خواهد بود.

۱۲. وجود همزمان عفونت ایدز (HIV) با هپاتیت مزمن C در حاملگی چه تأثیر بر انتقال ویروس هپاتیت C از مادر به نوزاد در حین زایمان دارد؟
از میان عوامل خطر ساز انتقال ویروس هپاتیت C از مادر به نوزاد، بیشترین حالت موقعی اتفاق می‌افتد که مادر مبتلا به عفونت ایدز (HIV) همزمان نیز باشد. علت احتمال افزایش انتقال هپاتیت C در این مادران می‌تواند به علت افزایش سطح ویروس (HCV RNA) در بیماران مبتلا به ایدز به علت نقص ایمنی باشد. به طوری که در یک مطالعه انجام شده سطح HCV RNA در زن حامله مبتلا به عفونت همزمان هپاتیت C و ایدز ۱۰ برابر زنان حامله‌ای بوده که تنها عفونت با ویروس هپاتیت C را داشته‌اند. از طرفی نوزادانی که دچار ایدز از طریق مادر می‌گردند احتمال انتقال عفونت هپاتیت C از طریق مادر به آنان بسیار بیشتر از نوزادانی خواهد بود که دچار ایدز نشده‌اند.

۱۳. نوع ژنوتیپ ویروس هپاتیت C چه نقشی در انتقال عفونت از مادر حامله به نوزاد در حین زایمان دارد؟

تأثیر ژنوتیپ ویروس هپاتیت C (HCV) در انتقال عفونت هنوز به درستی مشخص نیست. بنابراین تعیین ژنوتیپ برای آگاهی از میزان خطر انتقال ویروس هپاتیت C از مادر حامله به نوزاد توصیه نمی‌گردد.

۱۴. آیا مادر مبتلا به هپاتیت مزمن C می‌تواند به

نوزاد خود شیر دهد؟

ویروس هپاتیت (C) HCV RNA در آغوز (colostrum) مادر می‌تواند وجود داشته باشد اما انتقال ویروس هپاتیت C از طریق شیر دادن وجود ندارد بنابراین مادران مبتلا می‌توانند به نوزاد خود شیر دهند. علت عدم انتقال ویروس از طریق شیردادن می‌تواند به علت غیرفعال شدن ویروس در محیط اسیدی معده و سطح بسیار پائین ویروس (HCV RNA) در شیر مادر باشد.

۱۵. جهت جلوگیری از خطر انتقال هپاتیت C از مادر آلوده به نوزاد در حین زایمان چه نوع زایمانی (طبیعی یا سزارین) توصیه می‌گردد؟
نوع زایمان به عنوان یک عامل خطر ساز در انتقال عفونت تلقی نمی‌گردد بنابراین توصیه خاصی جهت نوع زایمان (طبیعی یا سزارین) برای جلوگیری از انتقال عفونت HCV نمی‌گردد. در بعضی مطالعات میزان انتقال هپاتیت C را در زایمان طبیعی بیشتر گزارش کرده‌اند اما بیشتر در مادرانی بوده که عفونت ایدز (HIV) همزمان نیز داشته‌اند. افزایش انتقال عفونت هپاتیت C در زایمان طبیعی ممکن است به علت در معرض قرار گرفتن نوزاد با خون آلوده به هپاتیت C در هنگام عبور نوزاد از کانال زایمان باشد. زیرا نشان داده شده است که در خون بند ناف نوزادانی که مبتلا به هپاتیت C از مادر شده‌اند ویروس هپاتیت C (HCV RNA) یافت نشده است.

۱۶. چه عواملی ممکن است بر انتقال عفونت هپاتیت C از مادر به نوزاد در حین زایمان مؤثر باشد؟
الف- پاره شدن زودرس کیسه آب (مایع آمینوتیک) ۶ ساعت یا بیشتر از زمان زایمان
ب- اعمال تشخیصی تهاجمی روی جنین از قبیل: نمونه‌گیری خون از بند ناف یا ارزیابی جنین داخل رحم (internal fetal monitoring)
ج- وجود عفونت ویروس هپاتیت C (HCV) در سلول‌های مونونوکلر خون محیطی مادر

۱۷. علائم بالینی نوزاد مبتلا به هپاتیت مزمن C منتقله از مادر مبتلا چیست؟
HCV منتقله از مادر به نوزاد در حین زایمان معمولاً علامت بالینی ایجاد نمی‌نماید. در اغلب موارد افزایش آنزیم‌های کبدی (ALT) در ۶ تا ۱۲ ماه اول بعد از زایمان دیده می‌شود. اگرچه هپاتیت C منتقله از مادر به نوزاد در اکثر موارد مزمن می‌گردد اما بیماری کبدی در دوران کودکی خفیف است.

۱۸. ابتلا به عفونت هپاتیت C از طریق انتقال خون (Transfusion) در کودکی چه تفاوتی با ابتلا عفونت هپاتیت C در دوره نوجوانی و بعد از آن دارد؟
جالب اینکه بچه‌هایی که در اوایل کودکی از طریق انتقال خون دچار هپاتیت C می‌گردند در ۴۵ درصد موارد بدون درمان خوب می‌شوند و به هپاتیت مزمن تبدیل نمی‌گردند که این آمار بسیار بالاتر از کسانی است که عفونت هپاتیت C را در سنین بالاتر و نوجوانی کسب می‌نمایند. از طرفی در بچه‌هایی که عفونت هپاتیت C مزمن می‌گردد، سیر پیشرفت آسیب کبدی بسیار آرام است به طوری که در ۲۰ سالگی التهاب کبد خفیف است.

۱۹. وسیع‌ترین مطالعه‌ای که در مورد پیگیری نوزادان مبتلا به هپاتیت C منتقله از مادر مبتلا صورت پذیرفته چه نتایجی را در بر داشته است؟
طبق این گزارش که در سال ۲۰۰۵ میلادی توسط شبکه هپاتیت اطفال اروپا منتشر شده است. ۲۶۶ نوزاد مبتلا به هپاتیت C منتقله از مادر مبتلا به مدت ۴/۲ سال پیگیری شده‌اند. از این تعداد تقریباً ۲۰ درصد از عفونت پاک شده‌اند و ۸۰ درصد تبدیل به هپاتیت C مزمن شده‌اند. میزان پاک شدن از عفونت در اطفالی که HCV RNA آنها به طور مداوم در یک سال اول زندگی و بعد از یک سالگی مثبت بوده بسیار کمتر بوده است. بیشتر بچه‌های دچار هپاتیت C مزمن بدون علائم بالینی بوده‌اند و بزرگی کبد در ۱۰ درصد آنها مشاهده شده است.

۲۰. چگونه وجود هپاتیت C منتقله از مادر به نوزاد در اوایل کودکی تشخیص داده می‌شود؟
وجود HCV RNA که نشان‌دهنده میزان ویروس در خون مادر و نوزاد تا دوسالگی است قابل اطمینان‌ترین آزمایشی است که می‌تواند احتمال انتقال هپاتیت C را از مادر به نوزاد در حین زایمان بررسی نماید. وجود آنتی‌بادی‌های ضد هپاتیت C (Anti-HCV Ab) در بدن نوزاد و در دوسال اول زندگی نمی‌تواند دلیل گرفتاری و ابتلا به هپاتیت C از طریق مادر باشد، زیرا آنتی‌بادی‌های IgG مادر از طریق جفت به نوزاد منتقل می‌گردند و از طرفی پاک شدن خود به خود این آنتی‌بادی‌ها منتقله از خون نوزاد ممکن است بیش از ۱۲ ماه به طول انجامد. هرچند که در ۹۵ درصد موارد در طی یک سال اول زندگی این آنتی‌بادی‌ها از خون نوزاد پاک می‌شوند.

۲۱. در چه حالتی عفونت هپاتیت C هرگز از مادر در حین زایمان به نوزاد منتقل نمی‌گردد؟
مادرانی که فقط آنتی‌بادی‌های بر علیه هپاتیت C (Anti-HCV Ab) در خونشان مثبت باشد و آزمایش میزان ویروس (HCV RNA) آنها منفی باشد هرگز نمی‌توانند عفونت را به نوزاد خود منتقل نمایند.

۲۲. توصیه و رهنمود مؤسسات بین‌المللی بهداشت و سلامت جهانی در مورد چگونگی پیگیری نوزاد متولد شده از مادر مبتلا به هپاتیت مزمن C با HCV RNA مثبت چگونه است؟
این نوزادان بایستی در دوماهگی و ۶ ماهگی آزمایش HCV RNA انجام دهند و در ۱۵ ماهگی آزمایش Anti-HCV در مورد آنان صورت پذیرد.

۲۳. آیا نیاز به بررسی و غربالگری هپاتیت C در زنان در خلال حاملگی وجود دارد؟
از آنجائی که جهت کاهش خطر انتقال عفونت هپاتیت C از مادر به نوزاد در حین زایمان مداخله مؤثری وجود ندارد، لذا بررسی تشخیصی توصیه نشده

است.

۲۴. در هنگام تجویز ریباورین چه اقداماتی را باید جهت جلوگیری از حاملگی انجام داد؟
با توجه به اینکه تجویز ریباورین در هنگام حاملگی به علت ایجاد نقص جنینی و مرگ جنین به طور صددرصد ممنوع است، لذا بایستی قبل از شروع درمان در بیماران زن تست حاملگی بتا HCG چک گردد و این تست ماهیانه در حین درمان جهت اطمینان از عدم حاملگی آزمایش شود. روش پیشگیری دوگانه شامل: قرص‌های ضدبارداری و کاندوم نیز توصیه می‌گردد.
قابل توجه اینکه پیشگیری از حاملگی حتی در همسران سالم مردان مبتلا به هپاتیت C در حال درمان نیز بایستی به طور جدی صورت پذیرد. قویاً توصیه می‌گردد که حداقل تا ۶ ماه بعد از قطع درمان ریباورین در زن و یا در مرد مبتلا، از روش‌های پیشگیری دوگانه (قرص ضدبارداری و کاندوم) جهت جلوگیری از حاملگی استفاده گردد.

References:

1. Pergam SA, Wang CC, Gardella CM, et al. Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003-2005 Washington state birth cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:38.e1.
2. Jaffery T, Tariq N, Ayub R, Yawar A. Frequency of hepatitis C in pregnancy and pregnancy outcome. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005; 15:716.
3. Floreani A, Paternoster D, Zappala F, et al. Hepatitis C virus infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:325.
4. Latt NC, Spencer JD, Beeby PJ, et al. Hepatitis C in injecting drug-using women during and after pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:175.
5. Di Martino V, Lebray P, Myers RP, et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology* 2004; 40:1426.
6. Conte D, Fraquelli M, Prati D, et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000; 31:751.
7. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14:353.
8. Gervais A, Bacq Y, Bernuau J, et al. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000; 32:293.
9. Fontaine H, Nalpas B, Carnot F, et al. Effect of pregnancy on chronic hepatitis C: a case-control study. *Lancet* 2000; 356:1328.
10. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:744.
11. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission. *Lancet* 1995; 345:289.
12. Thaler MM, Park CK, Landers DV, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1991; 338:17.
13. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005; 192:1880.
14. Ghamar Chehreh ME, Tabatabaei SV, Khazanehdari S, Alavian SM. Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNA+/HIV-mothers: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283:255.
15. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47:29.



ارزیابی بیماران قلبی

دکتر انوش برزیگر

چه نوع تغییراتی در فیزیولوژی قلب و عروق در خلال حاملگی طبیعی پیش می آید؟

تغییرات فیزیولوژیک همراه با حاملگی

متوسط تغییر نسبت به زنان غیر حامله	متغیر فیزیولوژی
+۳۵٪	حجم مایع داخل عروقی
۴۰٪ بالاتر از وضعیت عادی	تا هفته ۱۰
بیشتر از ۵۰٪ حالت طبیعی	در هفته ۳۲
+۲۰٪	حجم گویچه‌های قرمز (RBC)
+۴۰٪	برون‌ده قلبی
+۳۰٪	حجم ضربه‌ای
+۱۵٪	ریت قلب
گردش خون محیطی	
تغییر نمی‌کند	فشار خون سیستولی
-۱۵٪	مقاومت عروق عمومی
-۱۵٪	فشار خون دیاستولی
تغییر نمی‌کند	فشار ورید مرکزی
+۱۵	فشار ورید فمورال

بیماریهای قلبی - عروقی در زنان

سوال: شیوع و مرگ میر بیماری قلبی در زنان چگونه است؟

در بررسی به عمل آمده:

۳- زنان آمریکایی در سنین ۴۵ تا ۶۴ سال به شکلی به بیماری قلبی - عروقی دچار می‌شوند.

۹- زنان سنین بالای ۶۵ سال به شکلی به بیماری قلبی دچار می‌باشند.

تقریباً نیمی از ۵۰٪ مرگ ناشی از حمله قلبی در سال در زنان اتفاق می‌افتد.

احتمال مرگ ناشی از حمله قلبی در طی دو هفته اول در زنان دوبرابر مردان می‌باشد.

ظرف یکسال اول پس از حمله قلبی مرگ و میر در زنان ۳۹ و در مردان ۳۱ درصد بوده است.

در کدام بیماری‌های قلبی حاملگی ممنوع است؟

افزایش فشار شریان پولمونر (فشار PA بیشتر از ۷۵٪ فشار سیستمیک).

سندرم آیزنمنگر

کاردیومیوپاتی با کلاس فعالیت III یا IV انجمن قلب نیویورک

بیماریهای انسدادی شدید دریچه ای همچون: MS, AS, PS, کوآرکتاسیون, کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک انسدادی.

سندرم مارفان با قطر بیشتر از ۴۰ mm ریشه

آئورت سیانوز شدید

سابقه‌ای از کاردیومیوپاتی دوران حاملگی با بدی مداوم عملکرد سیستمیک بطن چپ.

در زایمان زنان مبتلا به بیماری‌های قلبی و فشار خون بالا، بیحسی اپیدورال یا بیهوشی عمومی

کدام یک بر دیگری ارجحیت دارد؟

۱. بیحسی اپیدورال نسبت به بیهوشی عمومی در سزارین زن حامله با فشار خون کنترل شده مداوم ارجحیت دارد.

۲. بیهوشی عمومی بر بیحسی اپیدورال برای سزارین فوری در زن حامله مبتلا به اختلال در گردش خون جفتی رحمی همراه با فشار خون بارداری، ارجحیت دارد.

ارتباط حاملگی و هیپرتانسیون

هیپرتانسیون ناشی از حاملگی Pregnancy induced hypertension شامل طیف وسیعی از اختلالات بوده که در مجموع مسمومیت حاملگی نامیده می‌شود و در ۵ تا ۱۵ درصد بارداری‌ها رخ می‌دهد.

شامل:

۱. هیپرتانسیون شریانی بدون پروتئین‌اوری (با شروع هیپرتانسیون سیستمیک بدون پروتئین‌اوری یا ادم در چند هفته آخر زایمان مشخص می‌شود)

۲. پره‌اکلامپسی با هیپرتانسیون شریانی، پروتئین‌اوری و ادم مشخص می‌شود (سندرمی است که پس از هفته ۲۰ حاملگی به صورت هیپرتانسیون سیستمیک، پروتئین‌اوری [بیش از ۲ گرم در دسی‌لیتر] و ادم فراگیر بارز می‌شود)

۳. زمانیکه تشنج با پره‌اکلامپسی همراه شود اکلامپسی بوجود می‌آید.

درمان هیپرتانسیون شدید همراه با پره‌اکلامپسی به چه صورت است؟

هیدرالازین IV ۱۰-۵ mg هر ۲۰ تا ۳۰ دقیقه
هیدرالازین ۲۰-۵۰ mg/hr به صورت انفوزیون مداوم
وریدی متعاقب تزریق IV ۵mg

لابتالول وریدی ۵۰ mg یا ۱۰۰ mg PO

نیتروگلیسرین IV ۱۰ mg/min که با پاسخ بیمار تنظیم می‌شود.

نیتروپروساید IV ۲۵ mg/min که با پاسخ بیمار تنظیم می‌شود. (نیتروپروساید احتمالاً بعلت تبدیل آن به سیانید که توانایی عبور سریع از جفت و احتمال اثرات جانبی بر روی جنین را دارد، انتخاب نمی‌شود).

پیشگیری از تشنج:

منیزیم IV ۴-۶ g و سپس ۱-۲ g/hr به صورت انفوزیون مداوم (هدف حفظ غلظت سرمی منیزیم در حد ۲-۳،۵ mEq/L است).

مسمومیت با منیزیم

غلظت سرمی ۴-۶ mEq/L با تهوع، استفراغ، دوبینی، خواب‌آلودگی، از بین رفتن رفلکس روتول (پاتلا) همراه است.

غلظت سرمی ۶/۵-۷،۵ mEq/L با فلج عضلات اسکلتی و آپنه همراه است.

غلظت سرمی ۱۰ mEq/L یا بیشتر با ایست قلبی همراه است.

کدام ضایعات قلبی نیاز به پروفیلاکسی علیه اندوکاردیت در زمان زایمان دارند؟

تأکید انجمن قلب آمریکا (AHA) بر عدم نیاز به درمان پروفیلاکسی ضایعات قلبی در زمان زایمان طبیعی و ژینال یا سزارین می‌باشد. لیکن درمان آنتی‌بیوتیکی دلخواه بوده و عموماً برای دریچه مصنوعی، وجود سابقه اندوکاردیت، ضایعات مادرزادی کمپلکس، تعبیه شانت سیستمیک به پولمونر توسط جراحی و در هر زمانی که عفونتی در حال پیشرفت باشد، توصیه می‌شود.

در ارتباط با پرولاپس دریچه میترا ل بدون

سوفل نیازی به پروفیلاکسی اندوکاردیت نیست ولی اگر بیمار دچار بیماری شدید پیشرونده بوده و سابقه اندوکاردیت داشته باشد باید پروفیلاکسی در موقع جراحی و زایمان دریافت نماید.

وضعیت درمان ضد انعقادی در بیماران حامله‌ای که دریچه مصنوعی دارند چگونه است؟

۱. در تمام دوران حاملگی می‌توان از هپارین استفاده نمود.

۲. در سه ماه اول هپارین، در سه‌ماهه دوم و سوم وارفارین، در ۱۵ روز آخر حاملگی از هپارین و در ۴ ساعت قبل از سزارین هپارین قطع و ۴ ساعت پس از زایمان مصرف هپارین مجدداً شروع می‌شود.

کدام ضایعات مادرزادی در زمان حاملگی به خوبی تحمل می‌گردند؟

پرولاپس دریچه میترا ل، چندان تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد. با زایمان معمولی، پروفیلاکسی اندوکاردیت توصیه نمی‌شود، مگر اینکه عفونت در حال پیشرفتی وجود داشته و یا سابقه قبلی اندوکاردیت داشته باشد

نارسایی آئورت و نارسایی میترا ل: به خصوص اگر نشانه‌های آن در قبل از حاملگی خفیف بوده است.

نارسایی تریکوسپید و پولمونر، ASD، VSD، PDA اگر درمان جراحی شده باشند و شنت چپ به راست زیادی نداشته باشد و یا PH نداشته باشند.

داروهای مورد مصرف در حاملگی؟

استفاده از داروهای ضد انعقادی (داروهای پیشگیری‌کننده از لخته‌سازی خون) در حاملگی

• هپارین: بی‌خطر ولی نزدیک به زمان زایمان باید تنظیم گردد.



- وارفارین: خطرناک

مصرف دیورتیکها (مدرها) در حاملگی

- کلرتالیدون: در صورت مصرف قبل از بارداری ادامه آن امکان پذیر می باشد.
- متولازون: در صورت استفاده قبل از بارداری ادامه آن امکان پذیر می باشد.
- هیدروکلروتیازید: در صورت استفاده قبل از بارداری ادامه مصرف امکان پذیر می باشد. (از جفت عبور می کند اثر تراژونیک تا بحال گزارش نشده ولی مواردی از ترومبوسیتوپنی نوزادی و یرقان و هیپوناترمی گزارش شده است).
- اتاکرینیک اسید: محتملاً بی خطر
- فوروسامید: احتمالاً خطرناک (برای جنین کروی غیر قابل برگشت می دهد)

استفاده از داروهای ضد پلاکتی در حاملگی

- آسپیرین: در جهت جلوگیری از سقط جنین استفاده می شود.
- دپیریدامول: خطرناک

داروهای ضد فشار خون بالا

کلاس B

- متوپرولول: بی خطر
- هیدرالازین: بی خطر
- پروپرانولول: بی خطر
- متیل دوبا: بی خطر

کلاس C

- دیلتیازم: نسبتاً بی خطر
- نیفیدپین: نسبتاً بی خطر
- تیمولول: محتملاً بی خطر
- وراپامیل: محتملاً بی خطر
- لابتولول: محتملاً بی خطر
- نادولول: محتملاً بی خطر
- پیندولول: محتملاً بی خطر

کلاس C-D

- کلونیدین: تجربه اندک
- دیازوکساید: تجربه اندک
- آسپیرونولاکتون: تجربه اندک
- پرازوسین: تجربه اندک

مصرف نیترازاها در حاملگی

- ایزوسورباید: محتملاً بی خطر
- پماد نیتروگلیسیرین: محتملاً بی خطر
- نیتروگلیسیرین زیرزبانی: محتملاً بی خطر
- مصرف داروهای ضد چربی در حاملگی
- استاتینها: خطرناک
- کلسترآمین: بی خطر
- کلیستوپول: بی خطر
- نیکوتینیک اسید: تجربه اندک
- جمفیروزیل: تجربه اندک

مصرف داروهای ضد آریتمی در حاملگی

کلاس B

- دیگوکسین: بی خطر
- کینیدین: بی خطر
- پروپرانولول: بی خطر
- زایلوکائین: بی خطر
- پروکائین آمید: بی خطر

کلاس D

- اناپریل: خطرناک
- کاپتوپریل: خطرناک
- آتنولول: خطرناک



کلاس C

- دیزوپیرامید: محتملاً بی خطر

کلاس C-D

- آمیودارون: تجربه اندک
- فلکائینید: تجربه اندک
- توکائینید: تجربه اندک
- مگزپلتین: تجربه اندک

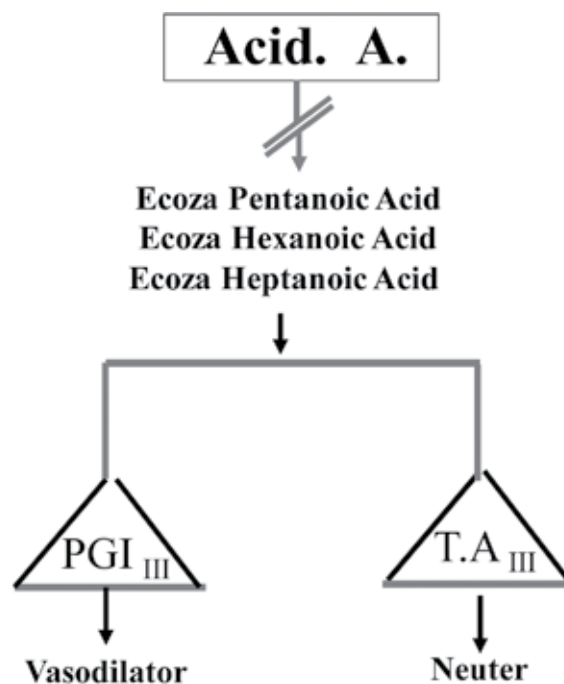
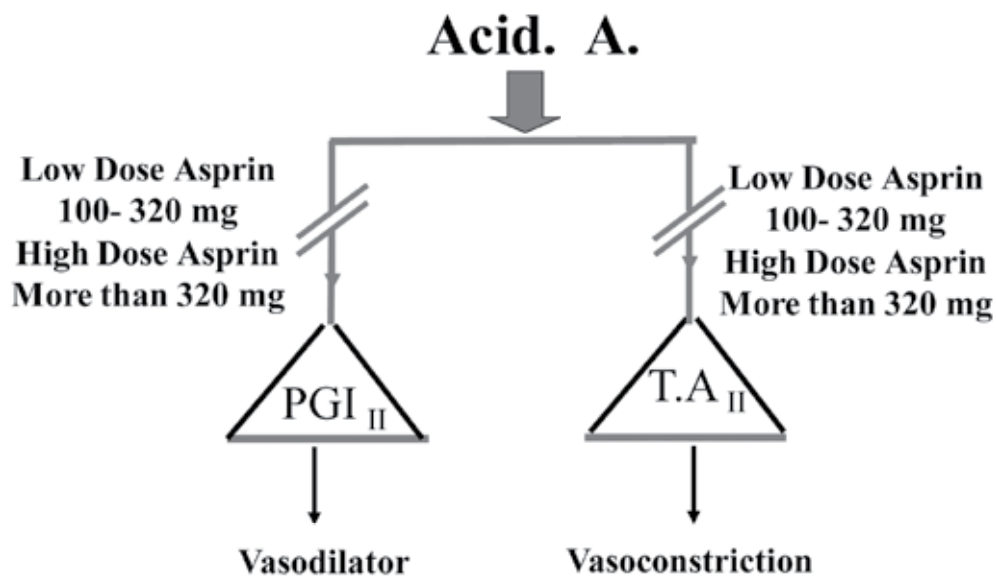
کلاس D

- فنی توئین: خطرناک

مصرف هپارین:

سه ماهه دوم	سه ماهه اول	نام دارو	سه ماهه سوم
بلامانع است	بلامانع است	هپارین	بلامانع است تا ۴ ساعت قبل از زایمان
بلا مانع است	کنتراندیکه	وارفارین	بلامانع است تا ۱۵ روز قبل از زایمان - ادامه بوسیله هپارین تا ۴ ساعت قبل از زایمان
			در شرایط خاص وارفارین بادوز پایین را می توان تا از اول تا انتهای حاملگی ادامه داد.

مصرف آسپرین:
مصرف آسپرین و امگا ۳ در حاملگی با مکانیزم زیر بلامانع می باشد.



استفاده از درمان ضد انعقاد در بیمارانی که تحت مداخلات تهاجمی قرار می گیرند

دکتر مریم مهرپویا

متخصص قلب و عروق-هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

در این مقاله مروری رویکرد و توصیه‌های لازم بر اساس تغییرات اخیر در دستورالعمل‌های ملی برای بیمارانی که هم زمان با دریافت درمان ضد انعقادی همچون داروهای ضد ترومبوز جدید مورد مداخلات تهاجمی قرار می گیرند، آمده است.

مفاهیم کلی

اینکه آیا درمان ضد انعقاد در بیمارانی که مورد مداخلات تهاجمی قرار می گیرند، باید موقتاً قطع شود یا خیر نیازمند سنجیدن ریسک خونریزی حین مداخله با ادامه درمان در مقابل میزان ریسک ترومبوز ناشی از قطع درمان و استفاده از درمان ضد انعقادی bridging می باشد. در کل بیمارانی که مورد مداخله‌ای قرار می گیرند که ریسک خونریزی آن پایین است (مداخله کم ریسک) می توانند با اطمینان درمان ضد انعقادی خود را ادامه دهند، خصوصاً اگر که بیمار در معرض ریسک بالای حوادث ترومبوآمبولی قرار دارد (بیمار پرریسک). برعکس آن، چنانچه بیمار در معرض ریسک پایین حوادث ترومبوآمبولی قرار دارد و مداخله مورد نظر از نظر خونریزی ریسک پایینی دارد، بیمار می تواند با اطمینان درمان ضدانعقادی را ادامه دهد.

تصمیم‌گیری زمانی سخت خواهد شد که بیمار با ریسک متوسط تا بالا از نظر حوادث ترومبوآمبولی تحت مداخلات پر ریسک قرار می گیرد. همچنین تصمیم‌گیری در شرایط اورژانس و غیراورژانس متفاوت است. مشورت بین پزشک متخصص در طرز استفاده از داروهای ضد انعقاد در دوره مداخله درمانی و اختلالات

بیش از ۶ میلیون بیمار در ایالات متحده برای پیشگیری از ترومبوآمبولی ناشی از فیبریلاسیون دهلیزی، پروتزهای مکانیکی دریچه‌های قلب و همچنین ترومبوآمبولی وریدی به صورت بلند مدت از درمان ضد انعقاد استفاده می کنند. علاوه بر این استفاده از درمان ضد پلاکتی (درمان ترکیبی آسپرین همراه با تینوپیریدین) پس از کار گذاشتن استنت در شریان کرونری به طور چشمگیر افزایش یافته است. سالانه، ۱۰٪ از بیمارانی که از داروهای ضد انعقاد استفاده می کنند، مورد عمل جراحی و یا دیگر مداخلات درمانی قرار می گیرند که نیازمند قطع موقت درمان هستند. با توجه به اینکه هدف به حداقل رساندن مشکلات ترومبوآمبولی و همچنین خونریزی‌های شدید در دوره مداخله و بعد از آن می باشد، اما اطلاعات حاصل از کارآزمایی‌های بالینی در این زمینه محدود می باشد، و بیشتر دستورالعمل‌ها از مطالعات کوهورت تک مرکزی و خصوصاً در شرایط استفاده از درمان ضدانعقادی حد واسط (درمان موقت تا استفاده از درمان ضد انعقاد اصلی یا therapy. bridging anticoagulation) به دست آمده‌اند. همچنین اطلاعات محدودی در خصوص میزان خونریزی ناشی از مداخله در این گروه از جمعیت بیماران وجود دارد.

دستورالعمل‌های ارائه شده توسط انجمن‌های علمی با حد بالای از شواهد (Evidence)، مانند آنچه در مطالعات مروری قبلی ارائه شده است، طرز استفاده از درمان‌های ضد انعقاد در دوره حوالی مداخله (Periprocedural period) را مشخص کرده‌اند.

انعقادی، پزشک اولیه ای که این داروها را تجویز کرده و پزشکی که مداخله را انجام می دهد، ضروری است. بهتر است این ارتباط جهت افزایش هر چه بیشتر اطمینان بیمار و آسان تر شدن آموزش بیمار با انجام مداخله ادامه یابد. اتخاذ تصمیم مناسب بر اطلاع از میزان ریسک ترومبوز، میزان ریسک خونریزی ناشی از مداخله، اصول استفاده از درمان ضد انعقاد حد واسطه، و زمان قطع و شروع مجدد درمان ضد انعقادی استوار است. اولین گام در مدیریت درمان ضدانعقادی، تعیین ریسک حوادث ترومبوآمبولی در دوره زمانی است که داروهای ضد انعقاد قطع می شوند.

◀ ارزیابی ریسک ترومبوز

* فیبرینولیتیک دهلیزی

میزان ریسک ناشی از قطع درمان ضد انعقاد از میزان ریسک های خارج از دوره زمانی انجام مداخله به دست آمده است. شاخص های حائز اهمیت برای اندازه گیری ریسک سکته مغزی (Stroke) شامل نمره CHADS₂ (جدول ۱) و اخیراً نمره CHA₂DS₂-VASC می باشد که در آن بیماری های آترواسکالروزی قلبی-عروقی و جنس مؤنث نیز به عنوان فاکتورهای خطر تکمیلی آمده است. نمرات در شاخص CHAD₂ از ۰ تا ۶ را شامل می شود که نمرات بالاتر نشان دهنده ریسک بیشتر سکته مغزی است و نارسایی احتقانی قلب، فشارخون، دیابت و سن ۷۵ و بالاتر هر یک ۱ امتیاز و سکته مغزی و حمله ایسکمیک گذرا (TIA) هر یک ۲ امتیاز می گیرند. نمرات در شاخص VASC-CHA₂DS₂ از ۰ تا ۹ را شامل شده که نمرات بالاتر با ریسک بیشتر همراه هستند. در شاخص VASC-CHA₂DS₂ سن ۶۵ تا ۷۴ سال ۱ امتیاز، و سن ۷۵ یا بالاتر ۲ امتیاز می گیرند. فیبرینولیتیک دهلیزی دریاچه ای بیان گر همراهی یک بیماری دریاچه قلبی شدید (پروتز دریاچه مکانیکی یا ترمیم دریاچه میترا) می باشد و بیماران مبتلا در معرض خطر بالای ترومبوآمبولی قرار دارند.

فاکتورهای خطر برای حوادث ترومبوآمبولی قلبی در بیمارانی که یک یا تعداد بیشتری از دریاچه مکانیکی قلب دارند در جدول ۲ آمده است. نوع، تعداد و مکان پروتزهای دریاچه ای و همچنین وجود یا عدم وجود نارسایی قلبی، فیبرینولیتیک دهلیزی، سابقه ترومبوآمبولی و ترومبوزهای درون قلبی بر میزان ریسک تأثیر می گذارند.

در بیماران دچار ترومبوآمبولی وریدی ریسک عود ترومبوز، گسترش ترومبوز و آمبولیزاسیون پس از تشخیص و شروع درمان ضد انعقاد همچنان تا ۳ ماه بالاست. ریسک عود بسته به اینکه ترومبوآمبولی وریدی نیز آغاز شده باشد (در این موارد با برطرف شدن فاکتور خطر زمینه ای ریسک کاهش می یابد) و یا نشده باشد، فرق می کند.

* سرطان

بیماران مبتلا به سرطان به دلیل ویژگی بیش انعقادی سرطان، درمان هورمونی، مهارکننده های آنژیوژنز، رادیوتراپی و وجود کاتترهای فضاگیر ورید مرکزی در معرض ریسک بالاتر ترومبوز زمان مداخله قرار دارند. همچنین به دلیل استفاده از داروهای پروفیلاکسی جهت پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی، اختلال کبدی و کلیوی ناشی از شیمی درمانی و ترومبوسیتوپنی و سستی خود تومور در معرض ریسک بالاتر خونریزی قرار دارند. در حال حاضر تعداد بیمارانی که به صورت سرپایی پیش از تشخیص سرطان با ترومبوز ناشی از سرطان و شرح حال ترومبوزهای عودکننده، درمان بلند مدت ضدانعقاد خوراکی دریافت می کنند، رو به افزایش است.

* استنت های کرونری

در برخی بیماران با استنت های کرونر ممکن است نیاز به درمان ضدپلاکتی همراه به مدت نامحدود داشته باشند. قطع پیش از موعد درمان ضد پلاکتی پیش از جراحی یا دیگر مداخلات تهاجمی می تواند به ترومبوز استنت و تسریع انفارکتوس میوکارد با میزان مرگ و میر ۵۰٪ یا بالاتر بیانجامد.

ریسک ترومبوز در بین استنت های فلزی بدون

* دریاچه های مکانیکی قلب و ترومبوآمبولی وریدی



روکش غیر دارویی و فنرهای با روکش دارویی متفاوت است. ریسک ترومبوز در عرض ۶ هفته پس از جایگذاری استنت‌های فلزی غیردارویی و ۳ تا ۶ ماه بعد از جایگذاری استنت‌های دارویی در بالاترین حد است. درمان ضدپلاکتی به مدت ۱ ماه پس از جایگذاری استنت‌های فلزی غیردارویی و ۱ سال پس از فنرهای با استنت‌های دارویی ضروری است. بعد از سندروم‌های کرونری حاد، ادامه درمان ضدپلاکتی به مدت ۱۲ ماه در بیماران با استنت‌های غیردارویی و حداقل ۱۲ ماه در بیماران با استنت‌های دارویی، مگر در شرایطی که ریسک خونریزی زیاد باشد توصیه می‌شود. بهترین طول مدت برای درمان ضدپلاکت مکمل در بیماران دارای استنت‌های کرونری مشخص نیست. هرچند مطالعات اخیر نشان می‌دهند که ۶ تا ۱۲ ماه و شاید کمی بیشتر مدت زمان مناسبی می‌تواند باشد.

◀ ارزیابی ریسک خونریزی در دوره انجام مداخله

میزان ریسک خونریزی اساسی در دوره انجام مداخله به نوع مداخله و دیگر فاکتورهای خطر شامل اثرباقیمانده داروهای ضدانعقاد، سرطان فعال و شیمی درمانی، سابقه خونریزی، و شروع مجدد درمان ضدانعقاد در عرض ۲۴ ساعت پس از انجام مداخله بستگی دارد. جدول S۱ که در ضمیمه تکمیلی به همراه متن کامل این مقاله در سایت NEJM.org موجود است، مداخلات متداول و ریسک خونریزی همراه آنها را نشان می‌دهد. دسته بندی به گروه‌های پرخطر و کم خطر بر اساس دستورالعمل‌ها و مقالات مروری انجام شده توسط متخصصین متبحر انستیتوی ما انجام شده است.

درجات شدت خونریزی بر اساس حیطه‌های تخصصی استاندارد سازی نشده اند. انجمن اندوسکوپي گوارش آمریکا مداخلات کم خطر را، مداخلاتی با میزان بالینی خونریزی ۱،۵٪ و کمتر معرفی می‌کند. درغیاب یک تقسیم بندی دقیق میزان ریسک، ما مداخلات پرخطر را به عنوان مداخلاتی که میزان خونریزی بالینی ۱،۵٪ و بالاتر در میان بیماران که داروی ضدانعقاد مصرف نمی‌کنند، در نظر می‌گیریم. علاوه بر این، مداخلاتی که

خونریزی مغزی، نخاعی، چشمی، خلف صفاقی، قفسه سینه، یا پریکارد را در پی داشته باشند، پرخطر در نظر گرفته می‌شوند و خونریزی در این محل‌ها اساسی در نظر گرفته می‌شود. بی حسی عصبی مرکزی یک مداخله پرخطر محسوب می‌شود.

درخصوص دیگر مداخلات ما شدت خونریزی را با استفاده از کرایتریایی شبیه به آنچه در مداخلات اندوسکوپي گوارشی در نظر گرفته می‌شود، تعیین می‌کنیم (جدول S2 در ضمیمه تکمیلی).

◀ درمان ضد انعقادی حد واسط (Bridging Anticoagulation Therapy)

از درمان ضدانعقاد حد واسط برای به حداقل رساندن ریسک ترومبوآمبولی در بیماران پرخطر در شرایطی که درمان ضدانعقاد اصلی موقتا متوقف می‌شود، و همچنین به حداقل رساندن ریسک خونریزی پس از مداخلات پرخطر استفاده می‌شود. نیاز به درمان حدواسط به طول مدت اثر داروی ضدانعقاد و ظرفیت برگشت پذیری ضدانعقاد بستگی دارد. در اکثر موارد درمان ضدانعقاد حدواسط برای بیماران که وارفارین مصرف می‌کنند، استفاده می‌شود. زمانی که وارفارین قطع شود و نسبت نرمال شده بین المللی (INR) به زیر حد درمانی برسد، هپارین غیر خردشده (Unfractionated heparin) وریدی و یا هپارین با وزن مولکولی پایین زیرجلدی به مدت ۳ تا ۵ روز تجویز می‌شود. داروی هپارین پیش از انجام مداخله قطع می‌شود و زمان انجام این کار بسته به این که از هپارین غیرخرد شده استفاده شود یا هپارین با وزن مولکولی پایین، فرق می‌کند. معمولا در صورتی که هموستاز پایدار باشد، ۴۸ ساعت پس از انجام مداخله مجددا تجویز می‌شود.

اگرچه که استفاده از درمان ضد انعقاد حد واسط به عنوان یک روش استاندارد درمانی در نظر گرفته می‌شود، تنها در دو کارآزمایی بالینی تصادفی بررسی شده است و همچنان مورد بحث می‌باشد. نتایج یک کارآزمایی در حال انجام در خصوص درمان حدواسط در بیماران حد واسط هنوز مشخص نشده است. از آنجایی که بیماران کم خطر و پرخطر و نیز مداخلات کم خطر

و پرخطر با هم در نظر گرفته شده‌اند، تفسیر اطلاعات موجود چندان آسان نیست. در مطالعات قدیمی‌تر از اطلاعات خارج از دوره مداخله برای ارزیابی ریسک سکتته مغزی و ترومبوآمبولی در طول یک دوره قطع وارفارین ۸ تا ۱۰ روز استفاده شده است. میزان ترومبوز بسیار پایین تخمین زده می‌شد (۰٫۱ تا ۰٫۴٪ در بین بیماران با دریچه قلبی مکانیکی و >۰٫۱ تا ۰٫۲٪ در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی). هر چند که میزان کلی واقعی (با یا بدون درمان حد واسط) بالاتر است: ۱٫۲٪ در بین بیماران با دریچه مکانیکی قلب، ۰٫۹٪ در بین بیماران مبتلا با فیبریلاسیون دهلیزی، و ۱٫۸٪ در بین بیماران مبتلا به ترومبوآمبولی وریدی. این اعداد برای خونریزی اساسی (با یا بدون درمان حدواسط) به ترتیب ۲٫۷٪، ۲٫۰٪ و ۱٫۹٪ می‌باشد. یک متا آنالیز اخیر نشان داده است که ریسک خونریزی اساسی با درمان حدواسط هپارین افزایش پیدا می‌کند بدون آنکه ریسک حوادث ترومبوآمبولی کاهشی داشته باشد. این نتیجه گیری در مطالعه برنی و همکاران در همین شماره از مجله تأیید شده است. در این مطالعه تصادفی یک سوکور بیماران با ریسک متوسط تا بالای حوادث ترومبوآمبولی که تحت جراحی فیبریلاتور یا پیس میکر قرار گرفته‌اند، شرکت داشته‌اند. همتوم ناشی از وسیله (device-pocket hematoma) در بین گروه با درمان حدواسط هپارین (۱۶٫۰٪) از گروهی که وارفارین را ادامه می‌دادند (۳٫۵٪) شایع‌تر بود. عوارض ترومبوآمبولی و جراحی اساسی در هر دو گروه درمانی نادر بود. زمانی که به درمان حد واسط در بیماران با میزان کلیرانس کراتینین تخمینی زیر ۳۰ میلی لیتر در دقیقه نیاز باشد، استفاده از هپارین غیرخردشده (Unfractionated heparin) ارجح است. از دوز بالای هپارین غیر خرد شده (ضد انعقاد درمانی) همرا با زیر نظر گرفتن زمان نسبی پروترمبین فعال شده (aPTT) استفاده می‌شود. برای بیماران کم خطر مثل آنها که بیش از ۳ ماه قبل از انجام مداخله مورد نظر ترومبوآمبولی وریدی داشته‌اند، می‌توان از دوز پایین هپارین برای درمان حد واسط استفاده کرد. برای بیماران با ریسک متوسط تصمیم‌گیری در

خصوص استفاده از درمان حد واسط و میزان شدت درمان باید براساس خود بیمار صورت گیرد و خواست بیمار نیز در نظر گرفته شود.

رویکرد ما در خصوص درمان حدواسط که در جدول ۳ نشان داده شده است، با دستورالعمل‌های منتشر شده مطابقت دارد. پروتکل در ادامه شرح داده می‌شود. وارفارین را ۵ روز پیش از انجام مداخله پرخطر قطع کرده و وقتی INR به زیر حد درمانی رسید، هپارین با وزن مولکولی پایین را با دوز درمانی شروع کنید. برای بیماران با دریچه مکانیکی قلب یا فیبریلاسیون دهلیزی، از انوکسپارین با دوز ۱ mg به ازای کیلوگرم وزن بدن هر ۱۲ ساعت، یا دلتاپارین با دوز ۱۰۰ IU به ازای کیلوگرم وزن بدن هر ۱۲ ساعت استفاده می‌شود. برای بیماران با ترومبوآمبولی وریدی، از انوکسپارین ۱٫۵ mg به ازای کیلوگرم وزن بدن یا ۲۰۰ IU به ازای (هر کیلوگرم) وزن بدن یک بار در روز استفاده می‌شود. دوز نهایی (هر کدام از انوکسپارین با دوز ۱ mg به ازای کیلوگرم یا دلتاپارین با دوز ۱۰۰ IU به ازای کیلوگرم) باید ۲۴ ساعت پیش از انجام مداخله تجویز شود.

صبح انجام مداخله INR را چک کنید. درمان وارفارین را در صورت ثبات هموستاز بلافاصله پس از انجام مداخله آغاز کرده و هپارین با وزن مولکولی پایین زیر جلدی یا هپارین غیر خرد شده وریدی با دوز درمانی را ۴۸ ساعت پس از مداخله، در صورت عدم بروز خونریزی مجدداً از سر بگیرید (بدون بولوس). تنها در بیمارانی که تحت اندوسکوپي اسفنکترتومی شده‌اند، درمان هپارین ۷۲ ساعت بعد باید آغاز شود. وقتی که INR در محدوده درمانی قرار گرفت (حدود ۵ روز بعد) درمان هپارین را قطع کنید.

◀ زمان بندی قطع درمان ضد انعقاد

وقتی که داروهای ضد انعقاد در بیماران پرخطر قطع می‌شوند (که شامل داروهای حد واسط نیز می‌شود)، وقفه زمانی بدون درمان ضد انعقاد باید تا حد ممکن کوتاه باشد تا ریسک حوادث ترومبوآمبولی در برابر ریسک خونریزی در تعادل قرار گیرد. طول مدت تأثیر داروی ضدانعقاد به فاکتورهایی شامل عملکرد کلیوی (درموارد دابی گاتران، ریواروگازبان، آپیکزبان

و هپارین با وزن مولکولی پایین)، عملکرد کبدی (در موارد وارفارین، ریواروگزامبان و آپیکزبان) و ظرفیت برگشت پذیری تأثیرات دارو (در موارد وارفارین و هپارین) بستگی دارد. دستورالعمل استاندارد شده پایش وارفارین وجود دارد ولی برای داروهای ضد انعقاد جدیدتر موجود نیست. پایش پیشنهادی برای داروهای ضدانعقادی قدیمی و جدید در جدول ۴ آمده است.

◀ وارفارین

یک محدوده نسبتاً آشنای هموستاز وقتی است که INR بین ۱٫۰ تا ۲٫۰ قرار دارد، که عدد اول نشان می‌دهد که سطح فاکتور انعقادی ۱۰۰٪ و عدد بالاتر با سطح مربوطه بالای ۳۰٪ مربوط می‌باشد. INR که در آن ریسک خونریزی افزایش می‌یابد مشخص نیست، اما مشخص است که این ریسک در INR ۱٫۵ و کمتر بالا نیست بلکه با INR بالای ۲ افزایش یافته است. بنابراین یک INR ۱٫۵ و کمتر برای مداخلات پرخطر کاملاً اطمینان بخش است، هرچند برخی پزشکان INR ۱٫۲ و کمتر را برای مداخلات پرخطر از جهت خونریزی به فضاهای بسته (مثل جراحی درون جمجمه) پیشنهاد می‌کنند.

یک INR ۲٫۰ تا ۳٫۵ حد درمانی ضدانعقادی تلقی داشته و ۹۳٪ از بیماران با INR در این محدوده ۵ روز بعد از قطع وارفارین INR ۱٫۵ و کمتر خواهند داشت. INR باید ۲۴ ساعت قبل از انجام مداخله به حد قابل قبول برسد و حتی با ویتامین K اصلاح شود، مگر وقتی دریاچه مکانیکی قلبی وجود داشته باشد.

وقتی درمان وارفارین در دوره مداخله از سر گرفته شود، مهم این است که INR پیش از مداخله بالاتر از حد درمانی نباشد. ما دوز وارفارین را به گونه‌ای تنظیم می‌کنیم که INR در یک دوره ۵ روزه به حدود ۲٫۵ برابر زمان مداخله برسد.

◀ هپارین

هپارین غیرخردشده که به صورت وریدی تجویز می‌شود، نیمه عمری حدود ۶۰ تا ۹۰ دقیقه داشته و تأثیرات ضدانعقادی آن ۳ تا ۴ ساعت بعد از قطع از

بین می‌رود. بنابراین انفوزیون باید ۴ تا ۶ ساعت قبل از انجام مداخله پرخطر قطع شود. هپارین با وزن مولکولی پایین با دوز درمانی به صورت زیرجلدی برای درمان حد واسط و نیز درمان ترومبوآمبولی وریدی استفاده می‌شود، به گونه‌ای که دوز آن برای پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی در افراد کم خطر کمتر می‌باشد. نیمه عمر آن حدوداً ۴ ساعت بوده، و آخرین دوز آن باید ۲۴ ساعت قبل از مداخله به اندازه ۵۰٪ دوز کلی روزانه (مثلاً انوکسپارین با دوز ۱ mg به ازای کیلوگرم یا دلتاپارین با دوز ۱۰۰ IU به ازای کیلوگرم) تجویز شود.

◀ داروهای ضد انعقاد جدیدتر

ریواروکسابان و آپیکسابان مهارکننده‌های مستقیم فاکتور Xa هستند. زمان بندی قطع هر دوی این داروها پیش از مداخلات پرخطر به کلیرانس کراتینین بستگی دارد. این زمان بندی از راهنمای درون جعبه دارو در صورت امکان و یا از دستورالعمل‌ها و فارماکوکینتیک‌های دارویی گرفته می‌شود. هرچند یه دلیل عدم وجود داروهای خنثی کننده، ترجیح می‌دهیم رویکرد محتاطانه‌تری با این داروها داشته و بیش از آنچه در راهنمای دارو، دستورالعمل‌ها و فارماکوکینتیک‌ها گفته شده دارو را متوقف می‌کنیم. مطالعات آینده باید بر پایش آزمایشگاهی دقیق تر و خنثی کننده‌های مطمئن تر برای داروهای ضدانعقاد جدید متمرکز شوند.

فونداپارینوکس یک مهارکننده مستقیم فاکتور Xa با تجویز زیرجلدی است که برای درمان و پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی تأیید شده است، و نیمه عمری ۱۷ ساعته دارد. نشان داده شده است که در صورت قطع بیش از ۳۶ ساعت پیش از جراحی بای پس قلبی عروقی میزان خونریزی در حد قابل قبول بوده است. مهار کننده‌های مستقیم ترومبین به صورت خوراکی (دابلیو گاتران)، زیرجلدی (دزیرودین)، و وریدی (آرگاتروبان و بیوالی رودین) تجویز می‌شوند. بیوالی رودین اساساً در مداخلات کرونری حاد تجویز می‌شود. آرگاتروبان برای درمان ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین استفاده می‌شود. دابی گاتران برای پیشگیری

از سگته مغزی ترومبوآمبولیک در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی غیر دریچه ای استفاده شده و زمان بندی قطع آن به کلیرانس کراتینین وابسته است. دز پرودین بعد از عمل جهت پروفیلاکسی DVT در بیمارانی که تحت جایگزینی مفصل لگن قرار می گیرند داده می شود. نیمه عمری در حد ۲ ساعت داشته و باید ۱۰ ساعت قبل از مداخلات پرخطر متوقف شود.

◀ داروهای ضد پلاکت

* داروهای ضد پلاکت ستنی

آسپرین به تنهایی و یا همراه با دیگر داروهای ضد پلاکتی تجویز می شود. آسپرین با دوز پایین به تنهایی ریسک خونریزی بعد از مداخلات تهاجمی را به طور چشمگیر افزایش نمی دهد.

دی پیریدامول به طور برگشت پذیر تجمع پلاکتی را مهار می کند. نیمه عمر حدود ۱۲ ساعته داشته و طول اثر آن حدوداً ۲ روز بعد از قطع می باشد. آسپرین و دی پیریدامول به تنهایی ریسک خونریزی های پس از مداخله را افزایش چشمگیر نمی دهند، اما گاهی پیش از جراحی های غیر اورژانس پرخطر قطع می شوند. تجویز دی پیریدامول و آسپرین با هم احتمالاً ریسک خونریزی پس از مداخله را افزایش می دهد.

سیلواستازول، یک مهارکننده فسفو دی استرازی است که برای درمان لنگش (claudication) تجویز شده و همچنین به صورت غیر ثابت شده در همراهی با دیگر داروهای ضد پلاکت برای بیماران مبتلا به بیماری کرونری حاد و بیماری ایسکمیک عروقی مغزی استفاده می شود. سیلواستازول به تنهایی ریسک خونریزی را افزایش نمی دهد. عملکرد پلاکتی حدود ۲ روز بعد از قطع به حد طبیعی باز خواهد گشت.

◀ دیگر داروهای ضد پلاکتی

کلوپیدوگرل، تیکلوپیدین، پراشوگرل، تیکاگرلور مهارکننده های مستقیم گیرنده آدنوزین دی فسفات P2Y₁₂ خوراکی می باشند. طول مدتی که باید هر یک از این داروها باید قطع شوند بین ۵ تا ۷ روز برای کلوپیدوگرل، تیکاگرلور و پراشوگرل، و احتمالاً برای تیکلوپیدین طولانی تر خواهد بود (۱۰ تا ۱۴ روز).

◀ فیلترهای ورید اجوف تحتانی

ما استفاده روتین از جایگذاری فیلتر ورید اجوف تحتانی جهت درمان حد واسط را توصیه نمی کنیم. هر زمان که ممکن بود، ما مداخله جراحی غیر اورژانس پیش از آنکه بیمار حداقل ۳ ماه درمان ضد انعقاد دریافت کرده باشد را توصیه می کنیم. جایگذاری فیلتر اجوف تحتانی در صورت بروز ترومبوآمبولی ریوی یا DVT پروگزیمال در عرض ۴ هفته قبل به صورت اورژانس ضرورت دارد (به دلیل عوارض بلند مدت فیلتر های دائمی این فیلتر باید قابل خارج کردن باشد). در این موارد این فیلتر ها از آمبولی ریوی پیشگیری کرده و امکان قطع در مان ضد انعقاد را فراهم می کنند.

◀ بازگرداندن فارماکولوژیک درمان ضد انعقادی

در صورت نیاز به مداخلات اورژانس و نیمه اورژانس چندین گزینه برای استفاده از داروهای آنتی ترومبوز وجود دارد. در برخی بیماران ممکن است از یک مداخله موقتی جهت به تأخیر انداختن یک مداخله پرخطر دائمی استفاده شود. وقتی که این کار ممکن نباشد، در صورتی که ریسک خونریزی بر ریسک حوادث ترومبوزی غلبه کند، از تجویز داروهای خنثی کننده استفاده می شود. چندین داروی خنثی کننده وجود دارند. بحث بیشتر در خصوص کنسانتره های کمپلکس پروترومبین و پلاسما در ضمیمه تکمیلی آمده است.

◀ داروهای ضد انعقادی دارای قابلیت برگشت پذیری

در بیمارانی که INR بالاتر از حد درمانی ندارند، می توان اثروارفراین را با کمک ویتامین K وریدی در عرض ۲۴ تا ۴۸ ساعت بازگرداند. این اثر در عرض چندین ساعت پس از تجویز ویتامین K و FFP باز خواهد گشت. استفاده از هریک از ویتامین K و FFP عوارض بالینی در پی خواهد داشت. ویتامین K با دوز بالا پاسخ به درمان وارفراین را در صورت شروع مجدد به تأخیر خواهد انداخت. تجویز FFP در بیماران مبتلا به بیماری های قلبی و کلیوی پیشرفته، باعث احتباس مایع خواهد شد. کنسانتره های پروترومبین

در موارد خونریزی ناشی از آنتاگونیست ویتامین K خصوصاً در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، بیماری دریچه‌ای قلب، یا نارسایی کلیوی که انفوزیون پر حجم FFP باعث احتباس مایع خواهد شد، ارجح می باشد. از آنجایی که هپارین غیر خرد شده طول اثری کوتاه دارد، معمولاً نیازی به بازگرداندن اثر نمی باشد. پروتامین می تواند تأثیر هپارین غیر خرد شده را به صورت کامل و تأثیر هپارین با وزن مولکولی پایین را نیز به صورت نسبی بازگرداند.

◀ داروهای ضد انعقاد بدون قابلیت برگشت پذیری

قابلیت برگشت پذیری داروهای ضد انعقاد جدید (مهارکننده های مستقیم ترومبین و مهارکننده های مستقیم فاکتور Xa) اثبات نشده است. هیچ شاهد بالینی مبنی بر تأثیرکنسانتره های کمپلکس ترومبین در بازگرداندن خونریزی ناشی از این داروها وجود ندارد.

در بیمارانی که دابی گاتران مصرف می کنند و خونریزی تهدید کننده حیات پیدا می کنند که به درمان های حمایتی و هموستاز موضعی پاسخگو نیست، می توان از همودیالیز یا تعویض خون با کمک شارکول استفاده کرد. هرچند که با توجه به ریسک خونریزی ناشی از جایگذاری کاتتر دیالیز، انجام این اقدامات چندان ممکن به نظر نمی رسد. علاوه بر این همودیالیز در صورت عدم وجود نارسایی کلیه چندان پاک سازی دارو را بیشتر نخواهد کرد. برخلاف دابی گاتران، ریواروکسابان و آپیکسابان قابل دیالیز نیستند. در بیمارانی که تحت درمان با داروهای ضد انعقاد جدید هستند، و انجام جراحی اجتناب ناپذیر است و زمان انجام آن قابل پیش بینی نیست (مثل پیوند عضو)، ما به دلیل قابلیت برگشت سریع و مطمئن وارفارین، توصیه ما به تغییر درمان به وارفارین می باشد.

◀ ادامه درمان ضد انعقادی

شروع مجدد درمان ضد انعقادی، خصوصاً درمان با دوز کامل آن، یک عامل اساسی ریسک خونریزی

مداخلات تهاجمی به شمار می آید. برخلاف در مان دوز کامل ضد انعقاد، به محض ثبات هموستاز می توان درمان پروفیلاکسی ضد انعقادی را ادامه داد. در بیماران دریافت کننده درمان ضد انعقادی حد واسطه، هپارین با دوز درمانی باید به مدت ۴۸ ساعت بعد از مداخله متوقف شود. در صورتی که ریسک خونریزی بعد از مداخله در حد انتظار پایین است، دوز کامل درمان ضد انعقادی را می توان بعد از مدت کوتاهی از مداخله آغاز کرد.

از آنجایی که رسیدن به حالت ضد انعقادی کامل پس از شروع وارفارین چندین روز زمان می برد، می توان عصر روز انجام مداخله درمان را شروع کرد. استثناً زمانی است که ریسک قابل ملاحظه خونریزی تأخیری وجود داشته باشد و یا برنامه ای برای مداخله مجدد مد نظر باشد. توصیه ما در خصوص دابی گاتران، ریواروکسابان، یا آپیکسابان شروع مجدد با تأخیر حداقل ۴۸ ساعت بعد از مداخلات پرخطر می باشد، چرا که تأثیر کامل ضد انعقادی آنها بلافاصله بعد از تجویز اعمال شده و هیچ داروی خنثی کننده قابل اطمینانی هم برای آنها موجود نیست.

کلوپیدوگرل که در دوز نگهدارنده تجویز می شود، با تأخیر تأثیر می گذارد و به همین خاطر می توان ۲۴ ساعت بعد از انجام مداخله درمان را مجدداً آغاز کرد. از کلوپیدوگرل سریع اثر در صورتی که ریسک خونریزی به دلیل تغییر در روش انجام مداخله، کمتر از حد انتظار شود (مثلاً انجام بیوپسی اندوسکوپي از یک پولیپ بزرگ کولون به جای پولیپکتومی) می توان استفاده کرد. درمان با دیگر داروهای ضد پلاکت مثل آسپرین را می توان ۲۴ ساعت بعد از انجام مداخله آغاز کرد. به دلیل سریع الاثر بودن و مهار قوی آنتی پلاکتی و نبود داروی خنثی کننده مطمئن برای بازگرداندن اثر این داروها پراشوگرل و تیکاگرلور با احتیاط شروع شود.

برخی از مداخلات اندوسکوپي گوارشی با آسیب های ناشی از کوتر (Cautery) همراه هستند که به خونریزی تأخیری ۷ تا ۱۰ روز بعد از انجام مداخله می انجامد (مثل پولیپکتومی و اسفنکترتومی). چنانچه درمان ضد انعقاد با فاصله کوتاهی آغاز شود، ممکن است تأثیر کامل

ضدانعقادی با زمان بروز خونریزی تأخیری هم زمان شود، هرچند که متوقف کردن داروهای ضدانعقاد برای مدت طولانی تر چندان کاربردی به نظر نمی رسد.

◀ توصیه ها

در بیمارانی که به صورت بلندمدت درمان ضدانعقاد مصرف می کنند، رویکرد اصلی در خصوص استفاده از داروهای ضد انعقاد در مدت انجام مداخله بر اساس هر فرد تعیین می شود. بیمار باید در روند تصمیم گیری شرکت داشته باشد خصوصاً اگر براساس راهکارها تصمیم مناسبی را نمی توان اتخاذ کرد.

گام های اصلی دراستفاده موفق و مطمئن از درمان ضد انعقاد در ضمیمه تکمیلی آمده است. در هر زمان ممکن باشد باید مداخله به تأخیر انداخته شود تا اینکه ریسک قطع درمان های ضدانعقاد به حداقل ممکن برسد. شروع مجدد غیرمحتاطانه و زود هنگام می تواند به خونریزی بیانجامد. در پی این اتفاق و در یک رویداد پارادوکس به دلیل ضرورت برگرداندن تأثیرات ضدانعقادی، استفاده از محصولات خونی، و به تأخیر انداختن شروع درمان های ضد انعقادی مجموعاً ریسک حوادث ترومبوزی افزایش یابد.

برای بیمارانی که تحت مداخلات کم ریسک قرار می گیرند (جدول S۲ در ضمیمه تکمیلی)، داروهای ضدانعقاد ممکن است ادامه یابد و تنها INR در حد پایین محدوده درمانی تنظیم شود (حدوداً ۲.۵). برای بیمارانی که تحت مداخلات پرخطر قرار می گیرند (جدول S۲ در ضمیمه تکمیلی)، و کسانی که از نظر حوادث ترومبوزی ریسک پایینی دارند (جدول ۱ و ۲)، درمان ضد انعقاد ممکن است موقتاً در یک فاصله زمانی مناسب و بدون استفاده از درمان حدواسط قطع شود. در بیمارانی که تحت مداخلات پرخطر قرار می گیرند (جدول S۲ در ضمیمه تکمیلی) و ریسک حوادث ترومبوآمبولی در آنها بالاست، ممکن است درمان ضدانعقاد موقتاً قطع شود، اما استفاده از درمان حد واسط در این دسته در یک سری از بیماران به شدت توصیه می شود (جدول ۳). در بیمارانی که ترومبوآمبولی وریدی در آنها به تازگی تشخیص داده شده است، جراحی های غیر اورژانس باید تا ۳ ماه به

تأخیر انداخته شود. در صورتی که جراحی لزوماً قبل از این مدت باید صورت گیرد، درمان حد واسط باید در نظر گرفته شود، و چنانچه کمتر از ۱ ماه از درمان ضدانعقادی بیمار کامل شده است، از فیلتر اجوف تحتانی برای این کار استفاده می شود.

اکثر بیمارانی که درمان ضدپلاکتی همراه دریافت می کنند، استنت های شریان کرونری دارند. برای این بیماران یک مداخله غیر اورژانس همراه با ریسک بالای خونریزی، در صورت امکان، باید حداقل به مدت ۶ هفته بعد از جایگذاری استنت غیر دارویی و ۶ ماه بعد از جایگذاری استنت های دارویی به تأخیر بیفتد. در بهترین شکل یک مداخله پرخطر باید تا کامل شدن درمان ضدپلاکتی همراه (حداقل ۱۲ ماه بعد از جایگذاری استنت غیر دارویی و استنت های دارویی) به تأخیر بیفتد. چنانچه یک مداخله غیر اورژانس پرخطر در عرض ۶ هفته بعد از جایگذاری استنت غیر دارویی یا در عرض ۶ ماه بعد از جایگذاری استنت های دارویی باید انجام شود، درمان ضدپلاکتی همراه در صورت امکان باید ادامه پیدا کند.

برای بیماران با استنت شریان کرونر که قرار است بعد از ۶ هفته از جایگذاری استنت غیر دارویی یا ۶ ماه بعد از جایگذاری استنت های دارویی تحت مداخلات پرخطر قرار گیرند، درمان آسپرین باید ادامه یابد، و نیز درمان تینوپیریدین با فاصله مناسبی پیش از انجام مداخله قطع شود. برای بیماران دارای استنت در شریان کرونری و آنها که ریسک بالای حوادث آترواسکلروز قلبی عروقی دارند و قرار است تحت مداخلات کم خطر قرار گیرند، دوز کامل درمان ضدپلاکت باید ادامه یابد.