

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



طب داخلی

فصلنامه جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران
سال دهم / شماره یکم / زمستان ۱۳۹۲ - بهار ۱۳۹۳
ISSN:1560-8239

هیأت تحریریه:

دکتر ناصر ابراهیمی دریانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر علیرضا استقامتی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سید محمود اسحق حسینی
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محسن اسفندی
فوق تخصص خون و انکولوژی

دکتر کیوان الجیان
دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر مصطفی انوری
متخصص داخلی

دکتر انوش برزگر
استاد دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دکتر 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 خسرونی
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 هوشنگ نوشاد
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر پرویز وحدانی

استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران



فصلنامه طب داخلی

سال دهم / شماره یکم / زمستان ۹۲ - بهار ۹۳
شاپا: ۸۲۳۹-۱۵۶۰

صاحب امتیاز: جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

مدیر مسؤول: دکتر ایرج خسرونی

ویرایش: دکتر نعمت اله حسینی

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.

شرکت در کنگره، دقیقه ۹۰

دکتر ایرج خسرونی

بیست و پنجمین کنگره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران طبق برنامه در اواخر اردیبهشت ماه با حضور حدود ۱۸۰۰ نفر برگزار شد. و برنامه های علمی طبق روال سالهای قبل به خوبی انجام گرفت، مشکل عمده ای که در برگزاری کنگره ها به خصوص کنگره امسال به وجود آمد ثبت نام همکاران در دقیقه ۹۰ می باشد تا پنج روز قبل از اجرای کنگره ما حدود ۶۰۰ نفر ثبت نامی داشتیم که با محاسبه سالهای قبل و پیش بینی های انجام شده ما برای ۱۲۰۰ نفر آمادگی پذیرایی، ثبت نام، اهداء کتاب و کیف داشتیم. متاسفانه یا خوشبختانه در روزهای آخر ثبت نام و اولین روز کنگره تعداد ثبت نام به حدود ۱۸۰۰ نفر رسید و با توجه به تعداد زیاد غرفه ها و مسئولین مربوطه آنها می توان گفت حدود ۲۰۰۰ نفر شرکت کننده داشتیم که می باید از آنها پذیرایی کنیم و این امر باعث شد روز اول ما با مشکلات کمبود کتاب، خلاصه مقالات، کیف و حتی غذا رو به رو شویم که خود موجب شرمندگی و عذر خواهی ما شد که البته برای شرکت کننده ها نتیجه ای نداشت.

ما امیدوار هستیم در کنگره های آینده ثبت نام به نحوی انجام گیرد که یک هفته قبل تمام برنامه های کنگره بسته شود و ما بتوانیم برای کل شرکت کننده ها کیف و کتاب و غذا تهیه نمائیم.

مجدداً از همکارانی که روز اول کنگره نتوانستند کیف ، کتاب و خلاصه مقالات تهیه نمایند عذر خواهی می نمائیم .

تارگت تراپی در سرطان‌ها

دکتر حسن جلالی خو، بیمارستان امام رضا (ع) مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی آجا

بدون ترکیب با سایر داروها یا مواد رادیو اکتیو متصل به آنها بکار می رود
در داروی کموتراپی Conjugated ، ماده رادیو اکتیو یا توکسین به آن متصل می شوند.
از انواع Naked بیش از همه استفاده می شود. بعضی به سلولهای سرطانی متصل می شوند و مارکری می شوند برای عمل سیستم ایمنی بیمار مانند Riluximab بر علیه CD₂₀ روی B cell یا Stemtuzumab بر علیه CD₅₂ روی سلولهای B و T در CLL. بعضی با سیستم ایمنی فرد واکنش نمی کنند. به آنتی ژن خاص روی سلولهای سرطانی یا سلولهایی که به رشد سرطان کمک می کنند متصل می شوند مانند Trastuzumab بر علیه پروتئین Her ۲ که بر سطح سلولهای سرطان پستان به مقدار فراوان وجود دارد. فعال شدن این پروتئین باعث رشد سلول می شود و این آنتی بادی مونوکلونال از فعال شدن آن جلوگیری می کند.
cetuximab بر علیه پروتئین EGFR که به رشد و تقسیم سلول سرطانی کمک می کند عمل می کند یا panitumumab نیز بر علیه EGFR و bévacizumab با هدف VEGF که توسط سلولهای

(تجویز) آنتی بادی های مونوکلونال شایعترین روش ایمنی درمانی سرطان در حال حاضرند. آنتی بادی ها در خارج از بدن پدید می آیند نه توسط سیستم ایمنی بیمار و ایمنی درمانی passive محسوب می شوند و سیستم ایمنی بیمار نقش فعالی در آن ندارد یک سلول B با یک سلول myeloma ترکیب شده ایجاد سلول هیپرید با عمر طولانی می کند و به کارخانه تولید آنتی بادی تبدیل می شود و چون آنتی بادی از یک کلون سلولی خاص می شود آنتی بادی مونوکلونال نامیده می شود.

اولین سلول ها از موش بودند و آنتی بادیهای حاصله نیز توسط سیستم ایمنی انسان خارجی محسوب می شدند و بجز عوارض آلرژیک، در استفاده مجدد نیز پیش از تاثیر تخریب می شدند.

پس بخشهایی از آنتی بادیها را با پروتئین های انسانی جایگزین کردند و این آنتی بادیها Chimeric یا humanized نامیده می شوند.

امروزه حتی قسمتی از آنتی بادی برای نفوذ بهتر در تومور مورد استفاده قرار می گیرد.

دو نوع آنتی بادی مونوکلونال در درمان کانسر بکار می رود (Naked) عریان یا (Conjngated) که



تومرال تولید می شود که باعث تشکیل عروق خونی جدید شده و در نتیجه موجب رشد tumor می شوند.

سال تایید	بیماری	انواع تایید شده
۱۹۹۷	NHL	Rituximab
۱۹۸۸	Breast Ca	Trastuzumab
۲۰۰۰	AML	Gemtuzumab Ozogamicin
۲۰۰۱	CLL	Alemtuzumab
۲۰۰۲	NHL	Lbrituzumab Tiuketan
۲۰۰۴ ۲۰۰۶	Colon Ca Head & Neck Ca	cetuximab
۲۰۰۴ ۲۰۰۶ ۲۰۰۸	Colon Ca NSCLE Breast Ca	Bevacizumab
۲۰۰۶	Colon Ca	panitumumab

این داروها وریدی به کار می روند و عوارض آنها اغلب آلرژیک است که اغلب حین تزریق بروز می کنند. اسهال - راش - برونکوسپاسم - دیسپنه - آنا فیلاکسی - بیماری سرمی و افزایش کراتینین و فاقد عوارض داروهای سیستوکسیک مثل اثر ساپرسیوبر مغز استخوان می باشد.

کار این داروها رساندن مواد همراه به سلول سرطانی بوده و عامل خانه گزینی در محل اثر داروی همراهند. پس عوارض عمومی با این روش کاهش می یابد و اثر بیشتری از انواع Naked دارند ولی با عوارض موضعی بیشتر. انواع ترکیبی را گاهی نشاندار Labeled یا (پر) Loaded هم می نامند.

اینها را به چند گروه تقسیم می کنند انواع متصل به مواد رادیو اکتیو chemoradiation و این نوع درمان را رادیو ایمون تراپی می نامند.

انواع متصل به داروهای شیمی درمانی را Chemolabeled می نامند و انواع متصل به توکسین را immunotoxin می نامند.

آنتی بادیهای رادیو لیبل: دو داروی دارای تایید (Zevalin - tuixetan) که داروی رادیو اکتیو را مستقیماً به سلول سرطانی می رسانند در لمفوم B سل مقاوم به درمان استاندارد بکار می روند. در درمان نجات بخش لمفوما که به ریتو کماب و شیمی درمانی پاسخ نداده بکار می روند.

این ترکیبات بجز درمان سرطان در ردگیری و شناخت انتشار سرطان هم کاربرد دارند مانند Prostascan برای سرطان پروستات .

ایمون توکسینها با اتصال آنتی بادی مونوکلونال به سموم باکتریال مانند سم دیفتری یا اندوتوکسین، سودموناس یا سموم گیاهی مانند ricin A یا Saporin ایجاد می شوند. در مطالعات اولیه اینها در درمان لمفوما نتایج خوبی داشته اند ولی فقط (Gemtuzumab Ozosamicin mylotars) تایید شده اند آنتی بادی متصل به

سم بر علیه CD 33 و در درمان AML بکار می رود. ایمون توکسین دیگر BL 22 است بر علیه لوسمی های مزمن مقاوم به کموتراپی که با ۳/۲ پاسخ کامل در بررسیهای اولیه همراه بوده است.

با این ایده ترکیب عامل رشد با توکسین نیز بکار می رفته و داروی تایید شده از این گروه Denilnlin Digilox است که عامل رشد آن IL 2 به توکسین دیفتری متصل شده و در لمفوم T سل پوستی به کار می رود.

از دیگر تارگت تراپیها ATRA برای درمان APL (لوسمی پرومیلوسیتیک حاد) M 3 می باشد که برای ایجاد تمایز سلولی در مرحله انتهایی مسیر سایر سلولهای بلاست است.

و همراهی آن با آرسنیک تری اکساید و اخیرا با Gemtuzumab تحت بررسی است.

موتاسیونهایی که در AML عامل افزایش کینازها هستند بخصوص تیروزین کیناز هدف تارگت تراپی هستند. از این تیروزین کیناز ها Ckit و FIT 3 از همه مهمتر هستند که مولکولهای کوچک بوده و بر علیه عوامل فوق در فاز I و II عمل می کنند در تحقیقات انجام شده در درمان AML اثر داشته اند.

آنزیم فارتیریل ترانس فراز تیروزین کیناز Ras را فعال می کند و مهار آن با Tipifornin یا Lonaformib در AML عود کرده یا مقاوم به درمان مفید است.

از کیناز انیسیتوزها در درمان CML یا همراه شیمی درمانی در ALL با کروموزم مبتال دلفیا باعث بهبود پاسخ درمانی شده است.

نسل دوم درمانهای تارگت در موارد مقاوم به Nilotinis , Lmatinb Dasatinib) به کار می روند.

در لمفوم فولیکولار تا ۸۰٪ و لارژسل منتشر تا ۳۰٪ BCL 2 که یک عامل آنتی آلوپتوز است وجود دارد و الیگونوکلئوتیدهای اختصاصی برای mRNA-BCL 2 مانند Sodium Olimerson تحت بررسی اند.

سلولهای میلوما بیش از پلاسماهای نرمال به مهار پروتئازوم حساسند Bortezomib با مهار ریشه - سروایوال و چسبندگی و تحریک آپوپتوز سلولهای میلوما عمل می کند و تا ۳۵٪ در میلوم مقاوم نتیجه درمانی بمدت یکسال داشته و در سال ۲۰۰۳ در خط سوم درمانی تایید شده است.

ترکیبات فراوان دیگری در حال بررسی در فازهای مختلف تحقیقات هستند و در آینده مورد استفاده قرار خواهند گرفت.

سار کوئیدوز (قسمت سوم)



دکتر کاظم آملی

استاد گروه بیماریهای داخلی (ریه) دانشگاه علوم پزشکی تهران

ضایعات غیر ریوی سار کوئیدوز

سار کوئیدوز تقریباً در تمام اعضاء بدن می تواند ایجاد ضایعه کند و در یک بیمار غالباً منحصر به یک عضو نیست. شرح ضایعات هر عضو بهتر است به وسیله متخصص رشته مربوط انجام گیرد، ولی در نگارش حاضر مروری اجمالی بر اعضاء بدن در این بیماری ضروری است.

سار کوئیدوز در گوش و حلق و بینی

در این اعضاء انواع مختلفی از ضایعات سار کوئیدوز ممکن است دیده شوند. از جمله ابتلا مخاط و خشکی دهان و اختلالات شنوایی و غدد مترشحه بزاق، به خصوص غده پاروتید و غدد اشک و سینوس های استخوان های صورت. علائم حاصله غیر اختصاصی هستند، به صورت گرفتگی و احتقان و ترشحات زیاد بینی و پشت بینی و ایجاد سردرد بروز می کند. عفونت نیز ممکن است اضافه شود. ضایعات استخوانی ممکن است تغییراتی در ساختمان بینی بدهند مانند فرورفتگی قسمت فوقانی بینی. ندول های سار کوئیدوز در بینی ممکن است بزرگ شوند و به بافت اطراف خود تجاوز کنند و خونریزی بدهند. انسداد مجاری اشک و ضایعات آن باعث اشک ریزی می شود. بیمار ممکن است از آنوسمی شکایت داشته باشد. یک خانم خانه دار از اشکال در تشخیص انواع بوها در آشپزخانه ناراحت بود. برای اثبات بیماری باید بیوپسی از بینی انجام داد و سایر بیماری ها را نیز رد کرد.

ابتلا غدد پاروتید از مشخصات سار کوئیدوز است که ممکن است یک طرفی باشد ولی اغلب دو طرفی است (شکل ۲۰-۱) و ممکن است جزئی از سندرم هیرفوردت یا uveoparotid fever باشد. حنجره و سایر مناطق در مجاری تنفسی فوقانی نیز ممکن است با شدت کم و زیاد مبتلا به ضایعات سار کوئیدوز شوند.

غدد لنفی

غدد لنفی مهم در سار کوئیدوز عبارتند از: غدد ناف (هیل) ریتین و مدیاستن و گردن. سایر غدد لنفی محیطی نیز ممکن است بزرگ شوند. ابتلا غدد بالای ترقوه و اطراف تراشه و مدیاستن قدامی و زیر بغل ها و کشاله های ران شایع است. غدد مبتلا نسبتاً سفت و الاستیک اند و به هم نمی چسبند و در لمس درد ندارند.

کبد

در اغلب مبتلایان به سار کوئیدوز کبد نیز مبتلاست. سیلا شریاک (شکل ۴-۱) میزان ابتلا کبد را از ۶۷٪ به بالا ذکر کرده است (۲۶). در Stage II از ۶۷٪ موارد و در Stage III تا ۶۰٪ موارد کبد مبتلاست. وقتی فقط غدد هیل و مدیاستن به طور تحت حاد مبتلا باشند ابتلا کبد بیشتر دیده شده است (۲۷). در سار کوئیدوز مزمن ابتلا کبد کمتر است. در ۲۰٪ موارد کبد ممکن است کمی بزرگ شود. با وجود این تظاهرات



بالینی ضایعات کبد کم است و در لمس شکم معمولاً هیپاتومگالی واضح نیست. تست های بیوشیمیایی نیز ممکن است منفی باشند اما فسفاتاز قلیایی بالا می رود. بیوپسی کبد گرانولم ها را به دست می دهد. در بسیاری از موارد گرانولم ها جذب می شوند اما در برخی از بیماران به طرف فیروز هیالین سیر می کنند و علائم اختلال عمل کبد و تظاهرات بیوشیمیایی آن آشکار می شود. فیروز پورتال و انسداد بستر عروقی از عوارض آن است و از نظر بالینی یرقان و خارش و علائم هیپرتانسیون پورتال بروز می کند و نیز واریس مری و هماتمز ممکن است بروز کند.

یافتن گرانولم در کبد به تنهایی باعث تشخیص سارکوئیدوز نمی شود. هر چند حساسیت آن زیاد است ولی خصوصیت آن کم است زیرا علل ایجاد گرانولم در کبد زیاد هستند. بنابراین وجود گرانولم در کبد باید با مدارک بالینی و فرابالینی سارکوئیدوز همراه باشد. ضایعات کبد اگر تظاهر بالینی نداشته باشند معمولاً به درمان نیاز ندارند.

تشخیص افتراقی مهم سارکوئیدوز کبد از سیروز اولیه صفراوی (PBC) است. این دو با همدیگر شباهت های چندی دارند از جمله آنکه SACE در هر دو بالاست. در سیروز اولیه صفراوی گرانولم ها در بافت ریه نیز ممکن است پیدا شوند و نیز در غدد لنفی و طحال و پوست (۲۸). اما گرانولم آن استحکام گرانولم سارکوئیدوز را ندارد. حتی یک آلوئولیت فیروز دهنده در سیروز صفراوی اولیه ممکن است به وجود آید و در لاواژ برنکوآلوئولر (BAL) لنفوسیت های T^4 و نسبت لنفوسیت های T^4 به T^8 زیاد باشند. اما تفاوت این دو بیماری در این است که سیروز صفراوی اولیه در زنان ۸ برابر مردان دیده می شود در حالیکه شیوع سارکوئیدوز در زنان فقط قدری بیش از مردان است. در سیروز صفراوی اولیه تست کوایم منفی است و آنتی بادی ضد غشاء داخلی میتوکندری مثبت است (بر خلاف سارکوئیدوز).

در سارکوئیدوز وریدهای کبدی نیز مبتلا می شوند و گرانولم ها در جدار آن ها ممکن است ایجاد انسداد کنند و سندرم بود کیاری ایجاد شود.

طحال

در سارکوئیدوز طحال خیلی بزرگ نمی شود و ضایعات آن معمولاً شدید نیست ولی ممکن است به علت ایجاد فشار، درد و ناراحتی در شکم ایجاد کند و آنمی و لکوپنی و ترومبوسیتوپنی بدهد. درمان سارکوئیدوز باعث جذب گرانولم ها و کوچک تر شدن طحال می شود. سارکوئیدوز پیشرفته کبد نیز می تواند منجر به هیپرتانسیون پرتال و اسپلنومگالی شود. از بیماران نگارنده دو زن دچار اسپلنومگالی و اثرات خونی آن بودند و طحال برداری شدند.

پوست

ابتلا پوست در سارکوئیدوز شایع و بسیار گوناگون است. در واقع در ابتدا سارکوئیدوز با تظاهرات پوستی آن شناخته شد. در حدود ۲۵٪ از موارد پوست مبتلاست در برخی از گروه ها، از جمله سیاهان امریکا، بیش از سفیدان دیده می شود. اشکال گوناگون شامل ضایعات ماکولوپاپولر و پاپولر (شکل ۲۰-۱) و ندول های زیر پوستی هستند.

ضایعات کلئوئید در محل اسکارهای قبلی پوست از مشخصات سارکوئیدوز است. ضایعات شبیه آکنه و شبیه به پسوریازیس و آنژیولوپوئید واریتر و درمیک و فلس دار دیده می شوند. از این میان دو ضایعه مشخص و شایع اند: یکی اریتمانودوزوم (شکل ۲۱-۱) که در مبحث سندرم لوفگرن نیز گفته خواهد شد و دیگری لوپوس پرنیو (شکل ۲۲-۱) که ضایعه سفت و مشخصی است و بیشتر در نوک بینی و نیز در لب و گونه ها و گوش و گردن پیدا می شود و معمولاً با ضایعات پوستی دیگر در سر و صورت و مخاط و بینی و دهان و مجاری تنفس فوقانی همراه است. سیر آن مزمن است و به درمان کمتر پاسخ می دهد. در سیاهان امریکا بیشتر دیده می شود و حاکی از سارکوئیدوز مزمن است. در این بیماران کیست های استخوانی همراه با ضایعات فیبروتیک ریه دیده می شود. بهبود خود به خود در لوپوس پرنیو نادر است. در زنان بیش از ۴۰ ساله بیشتر بروز می کند و ممکن

است با دسکاماسیون همراه باشد و غضروف استخوان محلی را نیز فرا گیرد و نیز اولسراسیون در مخاط بینی و سوراخ شدن سپتوم بینی را ایجاد کند. پس از بهبود ممکن است تلانژکتازی و اسکار باقی بماند.

شکل ۲۲-۱: لوپوس پرنیو: خانم پ. ج، ۵۷ ساله، اهل و ساکن شهریار، در ۹ تیر ۱۳۶۵ به علت ضایعات پوستی در صورت و بزرگی غده کشاله ران مراجعه کرد. رادیوگرافی ریتین ضایعات Stage II را نشان داد. در بیوپسی از کشاله ران گرانولم یافت شد. تصویر حاضر ضایعات صورت و بینی با مشخصات لوپوس پرنیو را نشان می دهد. ضایعات چشمی با خشکی اشک و ندول هایی در ملتحمه نیز داشت و طحال نیز بزرگ بود. (عکس رنگی)

پلاک های پوستی غالباً گرد یا بیضی هستند به اندازه چند میلی متر یا چند سانتی متر، معمولاً به رنگ قرمز مایل به قهوه ای و بدون خارش و بدون درد. ممکن است به اطراف توسعه بیابند. در جریان بهبود شان یک ناحیه مرکزی فرو رفته باقی می گذارند. در تنه و پشت و اندام های فوقانی و تحتانی دیده می شوند. بثورات ماکولوپاولر شایع ترین تظاهر پوستی در سارکوئیدوز را تشکیل می دهند و پیش آگهی آنان بهتر از سایر تظاهرات پوستی است.

ضایعات پوستی در اسکارهای پوستی قبلی و نیز در مناطق خالکوبی شده و زخم هایی که به طور سنتی عمداً ایجاد شده باشند به طور بارز دیده می شوند. گاهی این واکنش به طور لکالیزه ایجاد می شود و ممکن است با ضایعات سارکوئیدوز در سایر مناطق همراه نباشد. (یکی از بیماران نگارنده خانم تکنسین جوانی است که هنگام کار در آزمایشگاه یک لام شیشه ای آزمایشگاه در انگشت سبابه دستش فرو رفت و در زخم ایجاد شده ضایعه گرانولوماتو پیدا شد. همزمان، رادیوگرافی ریتین ضایعات سارکوئیدوز در ریتین او را نیز نشان داد.) در مبتلایان به عفونت HIV که شدیداً با داروهای آنتی ویرال درمان شده اند نیز واکنش گرانولوماتو در محل خالکوبی آنان دیده شده است.

ضایعات سارکوئیدوز در مناطق پوشیده بدن، اگر زیاد نباشند، احتیاج به درمان ندارند و یا با درمان

موضعی (پماد کرتیکوستروئید) تخفیف می یابند و یا از بین می روند. ولی ضایعات پوستی در صورت از نظر زیبایی به خصوص در خانم ها مزاحم اند. خوشبختانه بیماران ایرانی به درمان با کرتیکوستروئید خوراکی به خوبی پاسخ می دهند و حتی ضایعات وسیع صورت (به غیر از لوپرس پرنیو) پاک می شوند (شکل ۲۳-۱).

شکل ۲۳-۱: ضایعات سارکوئیدوز در صورت با پاسخ خوب به درمان در بیماران ایرانی.

خانم ز. الف، ۵۴ ساله، ساکن قصر شیرین در تاریخ اردیبهشت ۱۳۷۶ با ضایعات وسیع صورت و ساعد دو طرف مراجعه کرد. بیوپسی از ساعد چپ ضایعات گرانولوماتو بدون کازئوم را نشان داد. رادیوگرافی ریتین ادنوپاتی هیل دو طرف و ندول های دو ریه را آشکار کرد. درمان با ۳۰ میلیگرم پردنیزولون شروع شد (۷۶/۱۲/۸، تصویر چپ). ضایعات در مدت کوتاهی کمتر شدند و پس از یک سال، هم در صورت و هم در اندام های فوقانی، پاک شدند (۷۷/۳/۳۱ سمت راست). داروی بیمار قطع شد و حال او همچنان خوب است. (عکس رنگی)

قلب

ابتلا قلب را در حدود ۰.۵٪ از مبتلایان به سارکوئیدوز، در حین زندگی، گزارش داده اند اما در اتوپسی این نسبت خیلی بیشتر است (در ژاپن در اتوپسی در بیش از ۵۰٪). نخستین گزارش سارکوئیدوز قلبی در ۱۹۲۹ منتشر شد (۲۹). ضایعات قلبی در این بیماری متنوع اند و ممکن است بدون علامت باشند. ابتلا میوکارد ایجاد کاردیومیوپاتی و اتساع قلب و گاهی ابتلا کرونرها را می دهد و منجر به نارسایی قلب می شود. ضایعه مهم دیگر ابتلا سیستم هدایت کننده در قلب است که آریتمی و کاردیاک آرست ایجاد می کند. بررسی ۲۴ ساعته با دستگاه هولتر تاکی کاردی بطنی و بلوک قلب و ضربات اکتوپیک قلب را آشکار می سازد. با تست تالیوم $^{201}\text{Thallium}$ به ضایعات موجود در مناطق مختلف قلب می توان پی برد که حاکی از گرانولم فیبروز موضعی اند. MRI و PET نیز به تشخیص کمک می کنند. حدود ۲۰ سال پیش تعدادی از افراد جوان ظاهراً سالم و نیرومند پلیس انگلستان دچار



مرگ آنی شدند و علت مرگ را انفارکتوس میوکارد قلمداد می کردند که در سنین آنان غیر عادی به نظر می رسید. به این جهت اوتوپسی شدند. شرائین کرونر سالم بودند ولی در سیستم هدایتی قلب آنان ضایعات گرانولوماتو را پیدا کردند. در موارد اختلال ریتم قلب با علت نامعلوم به خصوص در جوانان و میانسالان باید سارکوئیدوز را در نظر داشت. قبل از مرگ با بیوپسی میوکارد می توان گرانولم ها را به دست آورد هر چند همیشه این روش نتیجه مثبت نمی دهد زیرا ضایعات اند و میوکاردیوم به طور یکنواخت توزیع نشده اند. برای کنترل ضایعات از pacemaker و implantable defibrillator می توان استفاده کرد. ابتلا پریکارد ممکن است باعث پریکاردیال افیوژن و فیبروز پریکارد و پریکاردیت فشارنده constrictive شود. ضایعات پیشرفته ریه هم به قلب ریوی cor pulmonale و هیپر تروفی بطن راست و افزایش فشار شریان ریوی منجر می گردند.

دستگاه خون ساز

ابتلا مغز استخوان در سارکوئیدوز می تواند ناهنجاری هایی در دودمان گلبول های سفید و قرمز و پلاکت ها ایجاد کند. آنمی در ۴٪ تا ۲۰٪ موارد گزارش شده است. آنمی همولیتیک نادر است. لنفوسیت ها در جریان خون کم می شوند و برعکس در ضایعات اعضا تراکم می یابند. واکنش لوکموئید وائوزینوفیلی نادر است. در تعدادی از بیماران پلاکت ها کم می شوند و ترمبوسیتوپنی ممکن است پورپورا ایجاد کند چنانکه یکی از بیماران (یک دختر ۱۹ ساله) با این عارضه مراجعه کرده بود. درباره تغییرات ناشی از ابتلا طحال و بروز پان سیتوپنی قبلاً اشاره شد که با درمان باکورتیکواستروئید اصلاح می گردد.

استخوان و مفاصل

آرتروپاتی و دردهای استخوانی در سارکوئیدوز شایع اند (حدود ۷۰٪). در بیماران گزارش شده در پایان این نگارش در ۶۹٪ موارد وجود داشته است. در عده زیادی از بیماران آرتروپاتی همراه با اریتمانودوزوم بروز می کند و زودگذر است یعنی دو یا سه ماه طول می

کشد ولی ممکن است مداوم و مزمن باشد و یا عود کند. آرتریت و پری آرتریت ممکن است مدتی قبل از شروع سایر تظاهرات سارکوئیدوز بروز کند و شبیه به آرتریت روماتوئید باشد بسیاری از بیماران ابتدا به روماتولژیست مراجعه می کنند. گرانولم معمولاً دیده نمی شود و بیوپسی نباید کرد فاکتور روماتوئید در ۳۰٪ موارد در سارکوئیدوز همراه با آرتریت مثبت است.

ابتلا استخوان در سارکوئیدوز در سنین قدری بالاتر (۳۰-۵۰ سالگی) دیده می شود و در سیاهان امریکا شایع تر است. استخوان های اندام های فوقانی و تحتانی مبتلا می شوند و نیز استخوان های جمجمه و مهره ها، اما معمولاً دیسک ها مبتلا نمی شوند (بر خلاف سل). در موارد ابتلا به ضایعات استخوانی معمولاً اعضا دیگر بدن نیز گرفتارند به خصوص پوست و مخصوصاً لوپرس پرنیو. ابتلا متاکارپ ها و متاتارس ها و انگشتان دست به خصوص انگشت دوم و سوم شایع است. انگشتان پا کمتر از انگشتان دست مبتلا می شوند. تورم انگشتان ممکن است دفورمیتی همراه با تغییر رنگ و خرابی ناخن با منظره ای شبیه به سوسیسی ایجاد کند. از طرف دیگر ابتلا استخوان ممکن است بدون علامت باشد و فقط در رادیوگرافی شناخته شود. در رادیوگرافی استئوپوروز و رقیق شدن بافت استخوانی و منظره رتیکولر و به ندرت اسکلروز و پری استئیت دیده می شود. یک ضایعه مشخص مناطق نسبتاً گرد روشن است مثل آنکه یک تکه از استخوان را با منگنه کنده باشند. حفره نیز به اندازه های مختلف ممکن است دیده شود. اسکن تکنیسیوم افزایش برداشت آن را نشان می دهد و شبیه به نفوپلاسم می شود. سی تی اسکن خرابی استخوان و اسکلروز را نشان می دهد. MRI با گودالی نیوم نیز همین نتیجه را می دهد اما اسکن رادیوایزوتوپ در سارکوئیدوز به طور روتین توصیه نمی شود. بیوپسی استخوان و پریوست گرانولم را نشان می دهد. ضایعات مزمن مفاصل و استخوان معمولاً قرینه اند و با درد همراه اند. ضایعات تخریبی ممکن است آرتروپلاستی را ایجاب کند.

ضایعات استخوانی به خوبی به کورتیکواستروئیدها



پاسخ نمی دهند. درمان معمولاً سمپتوماتیک است. داروهای NSAID و کلشی سین و کلروکین برای تسکین درد به کار می روند.

استئوپوروز یکی از مشخصات سارکوئیدوز است. هیپر کلسمی و هیپر کلسی اوری و کاهش مصرف کلسیم در رژیم غذایی و بی حرکت ماندن و درمان با کرتیکواستروئیدها از عوامل ایجاد آن هستند. وقتی بیماری طولانی شود شیوع استئوپوروز بیشتر خواهد بود. باید کلسیم استخوان را اندازه گیری کرد و ترکیبات بی فسفونات به کار برد.

عضلات

ضایعات عضلانی در سارکوئیدوز ممکن است به علت گرانولم های این بیماری ایجاد شوند. ابتلا اعصاب کوچک و بی حرکتی نیز از عوامل ابتلا عضله اند. ضایعات عضلات ممکن است بدون علامت باشند ولی ممکن است با خستگی و ضعف تظاهر کنند. بیوپسی در ۵۰٪ تا ۸۰٪ موارد نتیجه می دهد و گرانولم ها بیشتر در بافت همبند عضله و به خصوص در اطراف عروق به طور فوکال قرار دارند. الکترومیوگرافی در موارد میوپاتی و نوروپاتی محیطی به کار می رود. میوپاتی مزمن در زنان شایع تر است. عضلات پروکسیمال اندام های فوقانی و تحتانی مبتلا می شوند. آتروفی و یا سفتی عضله و پسودوهیپرتروفی ممکن است دیده شود. تست گالیوم Gallium scintigraphy می تواند ضایعات عضلات را نشان دهد و در بعضی موارد MRI نیز کمک می کند، به شرط آنکه ضایعات کوچک نباشند. الکترومیوگرافی ممکن است طبیعی باشد. میوزیت حاد نادر است و بیشتر در سنین جوانی دیده می شود. ابتلا عضلات تنفس تنگی نفس ایجاد می کند. ضایعات عضله در سارکوئیدوز با درمان و یا به طور خود به خود بهبود می یابند. درمان سارکوئیدوز با کرتیکواستروئیدها ممکن است میوپاتی ایجاد کند به خصوص با کرتیکواستروئیدهای محتوی فلوئور مثل بتامتازون و دگزامتازون و تریامسینولون. میوپاتی ناشی از مصرف کرتیکواستروئید را باید از میوپاتی سارکوئیدوز تفکیک کرد و در صورت لزوم باید بیوپسی عضله انجام داد.

چشم

ابتلا چشم در سارکوئیدوز در ۸٪ تا ۸۹٪ موارد ذکر شده است (۳۰). شیوع ضایعات چشم در گروه های مختلف متفاوت است. گزارش متخصصین از ژاپن ارقام بیشتری را نشان می دهد و در سیاهان امریکا نیز بیشتر بوده است. هر قسمت از چشم ممکن است مبتلا شود. از همه شایع تر یووئیت است. یووئیت قدامی خود به خود یا با درمان با کرتیکواستروئید بهبود می آید.

یووئیت خلفی مزمن ممکن است سبب چسبندگی بین عنبیه (iris) و عدسی شود و منجر به گلوکوم و کاتاراکت و کوری گردد. این عوارض را در ۱۰٪ موارد ذکر کرده اند و به درمان مقاوم بوده است. وقتی به بیماری عروق چشم مشکوک باشیم آنژیوگرافی فلوئورسنت به تشخیص ضایعات ته چشم کمک می کند.

سایر ضایعات چشم در سارکوئیدوز عبارتند از فولیکول های ملتحمه و بزرگ شدن غدد اشک و کراتوکنژونکتیویت و داکریوسیستیت و اسکولیت رتینال. ترشح اشک کم می شود و با بیماری شوگرن ممکن است اشتباه شود. تشخیص و درمان ضایعات چشمی مشکل است و باید به وسیله متخصصین با تجربه چشم انجام گیرد. در بیوپسی ملتحمه می توان گرانولم را پیدا کرد ولی این کار مشکل است.

علائم بالینی عبارتند از سرخی و درد چشم و فتوفوبی و اشک ریزش. در معاینه چشم ممکن است باندهای کلسیفیکاسیون در قرنیه دیده شوند که در ارتباط با هیپر کلسمی است. لپتومنژیت سارکوئیدوزی در قاعده مغز ممکن است اگزفتمالی ایجاد کند و عصب اپتیک مبتلا گردد.

درمان عوارض چشمی بر حسب نوع و شدت ضایعات متفاوت است. یووئیت قدامی حاد ممکن است خود به خود بهبود یابد. داروی مهم کرتیکواستروئید است به شکل قطره چشمی. اگر نتیجه ندهد باید در زیر ملتحمه تزریق شود. در موارد شدید کرتیکواستروئید به صورت سیستمیک باید به کار رود. در ضایعات مزمن و متعدد چشم از متوترکسات و آزاتیوپرین نتیجه گرفته شده است. داروهای ضد TNF تحت بررسی هستند (رجوع شود به مبحث درمان).



نوروسار کوئیدوز

اعضاء متعددی در سیستم عصبی مرکزی و محیطی مبتلا به ضایعات سارکوئیدوز می شوند. شیوع ابتلا را از ۵٪ تا ۱۵٪ ذکر کرده اند ولی در بسیاری از موارد در طول زندگی تشخیص داده نمی شوند. در اتوپسی نشان داده اند که در بالین بیمار فقط در ۵۰٪ موارد به تشخیص نائل شده بودند.

ضایعات مرکزی:

از همه شایع تر انفیلتراسیون و التهاب مننژ است همراه با گرفتاری اعصاب جمجمه و هیدروسفالی و آنسفالوپاتی و ضایعات نخاع. این عوارض به صورت حاد یا مزمن پیدا می شوند و هر جای مغز را ممکن است مبتلا کنند، از جمله اعصاب جمجمه و هیپوتالاموس و هیپوفیز و برین استم و لایه اپاندیمال سیستم بطن ها و پلکسوس کوروئید. ابتلا هیپوفیز باعث دیابت بی مزه و هیپرپرولاکتین امی و خواب آلودگی می شود. ضایعات گرانولوماتو ممکن است مانند تومورها ایجاد فشار کنند و تشنج و صرع منتشر یا موضعی و عوارض روحی و فراموشی پیدا شود. تشنج ممکن است اولین علامت نوروسارکوئیدوز باشد و نشانه مزمن بودن بیماری و پیش آگهی بد است. فشار مایع نخاع ممکن است زیاد شود و پروتئین و لنفوسیت های آن افزایش یابند. MRI با گودالینیوم در تشخیص ضایعات کمک زیاد می کند و از سی تی اسکن بهتر است. معذک وقت طبیعی باشد سارکوئیدوز را رد نمی کند به خصوص در مورد نوروپاتی اعصاب کرانیال. مایع نخاع افزایش پروتئین و لنفوسیت را نشان می دهد.

تظاهرات در اعصاب محیطی: همه اعصاب جمجمه ممکن است مبتلا شوند. از همه شایع تر ابتلا عصب هفتم (فاسیال) است که معمولاً یک طرفی است ولی ممکن است دو طرفی باشد. اختلال در بویایی و چشایی ممکن است ایجاد شود. در عصب اپتیک نیز ممکن است ضایعات گرانولوماتو ایجاد شود و افزایش فشار داخل جمجمه منجر به ادم ته چشم گردد. اعصاب حسی و حرکتی نیز مبتلا می شوند به صورت ابتلا اعصاب متعدد به طور جداگانه یا پولی نوروپاتی قرینه. یکی از بیماران نگارنده در گزارش انتهای این

کتاب دچار فلج اعصاب هفتم و دهم و یازدهم و عصب فرنیک راست شده بود که با درمان با پردنیزولون بهبود یافت (شکل ۲۴-۱).

ابتلا اعصاب کوچک: در سال های اخیر شناخته شده است (۳۱) و ممکن است باعث درد و پارستزی و سندرم پای بی قرار شود. در معاینه بالینی بیمار از خستگی و اختلال در تعریق و عدم تحمل به لمس اشیاء نرم مانند ملافه، اشکال در دفع ادرار و اختلال دید و اختلال جنسی شکایت دارد اما در الکترومیوگرافی هدایت در اعصاب بزرگ طبیعی است.

سیر ضایعات عصبی سارکوئیدوز یکسان نیست. نوروپاتی های محیطی سیر بهتری دارند و نیز ضایعات اعصاب جمجمه. پیش آگهی ضایعات پارانشیم مغز و نخاع و ضایعات ماسیو بدتر است.

شکل ۲۴-۱: نوروسارکوئیدوز با ابتلا اعصاب متعدد. خانم ز. خ، ۴۴ ساله، اهل و ساکن حومه بابل. اردیبهشت ۱۳۷۴ دچار درد و ورم صورت و فلج حلق گردید و با شک به دیفتری با سرم ضد دیفتری تحت درمان قرار گرفت ولی نتیجه نداده بود. رادیوگرافی و CT اسکن ضایعات هیل دو طرف و ندولر در ریه راست را نشان داد. بیمار توراکتومی شد و پاتولوژی گرانولم های بدون کازئوم در ریه را نشان داد. تست توبرکولین منفی و SACE ۱۴۱ واحد بود. رادیوسکوپي توراکس فلج دیافراگم راست و بالا آمدن آن را در هنگام دم نشان داد (تصویر فوق). پردنیزولون برای بیمار تجویز گردید. بیمار بهبود یافت، هر سال کنترل می شود و بدون علامت مانده است (آخرین مراجعه در اردیبهشت ۱۳۸۷).

درمان نوروسارکوئیدوز مانند درمان سارکوئیدوز سیستمیک ولی اولاً درمان در همه موارد ضروری است و ثانیاً مقدار دارو باید بیشتر باشد و ادامه یابد تا بهبود واضح دیده شود و از عود بیماری جلوگیری شود. کرتیکروئیدها مؤثرند. مقدار دارو ۱ میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن است. در صورت لزوم متوترکسات و آزاتیوپرین و سیکلوسپورین و سیکلوفسفامید را نیز به کار برده اند.

کلیه:

ابتلا کلیه در سارکوئیدوز زیاد نیست و در بررسی



ACCESS در ۷۰٪ موارد گزارش شده است ولی با وجود این در نگه داری مبتلایان به سار کوئیدوز باید مواظب این عضو بود زیرا هیپر کلسمی و هیپر کلسی اوری ممکن است به نفروکلسینوز و نارسایی کلیه ختم شود. در اتوپسی تا ۲۰٪ موارد مبتلایان به سار کوئیدوز دچار ضایعات کلیه بوده اند. این ضایعات عبارتند از: (۳۲)

۱- نفريت انترستيسيل گرانولوماتو که معمولاً تظاهر بالینی مهمی ندارد. در بیوپسی کلیه گرانولم را می توان یافت.

۲- گلومرولونفریت با انواع هیستولوژیک مختلف از جمله فوکال سگمنتال اسکروزیس و گلومرولونفریت ممبرانو و گلومرولونفریت مزانژیو پرولیفراتیو. نفروپاتی IgA و گلومرولونفریت کرسنتیک را نیز گزارش داده اند. اغلب این بیماران دچار پروتئین اوری و سندرم نفروتیک هستند. دیپوزیت های کمپلمان و IgA نیز دیده شده است. تشخیص افتراقی با بیماری و گنر مطرح می شود. کورتیکواستروئیدها در درمان این ضایعات مؤثراند.

۴- نفروپاتی IgA (بیماری Berger) چنانکه گفتیم در سار کوئیدوز گزارش شده است. ضمناً در سرطان ها و از جمله سرطان کلیه ممکن است گرانولوم در مجاری لنفاتیک پیدا شود و نباید با سار کوئیدوز اشتباه گردد.

دستگاه گوارش

ابتلا معده و روده در کمتر از ۱٪ موارد سار کوئیدوز گزارش شده است (۱) و از همه بیشتر در معده دیده می شود. جدار معده کلفت شده و محتوی گرانولم است. در بعضی موارد آکلریدری پیدا می شود. ابتلا غدد بزاق (شکل ۲۰-۱) مشخص است. ابتلا مری و پانکراس و رکتوم کمتر اتفاق می افتد. معمولاً بیماران بدون علامت اند. با بیماری کرون ممکن است اشتباه شود ولی بیماری کرون در معده ایجاد ضایعه نمی کند.

آندوکراین ها

در اغلب موارد در غدد آندوکراین به طور تصادفی

گرانولوم سار کوئیدوز پیدا می شود. ابتلا هیپوتالاموس و هیپوفیز خلفی چنانکه در قسمت نوروسار کوئیدوز گفته شد دیابت بی مزه ایجاد می کند و بیمار از پولی دیپسی شدید و پولی اوری شکایت دارد. هیپوتیروئیدیسم و هیپرتیروئیدیسم و اختلال هیپوفیز قدامی و آدرنال نادر است (۱).

بیشتر بیماران مزبور در سایر اعضا نیز دچار ضایعات سار کوئیدوز هستند. در عده کمی از بیماران در غده تیروئید گرانولم دیده شده و به طور تصادفی در غده پاراتیروئید نیز یافت شده است.

دستگاه ژنیتال

در موارد جزئی در بیضه و اپی دیدیم و وزیکول های سمینال و پروستات مبتلایان به سار کوئیدوز وسیع ندول های گرانولوماتو دیده شده است. در زنان نیز آندومتر و میومتر رحم و لوله های فالوپ ممکن است مبتلا به ضایعات سار کوئیدوز شوند. ابتلا پستان در زنان ذکر شده است (۱). سار کوئیدوز در باروری زنان و آبستنی تأثیر نداشته است. یکی از بیماران نگراننده طبق تصمیم قبلی خود بدون عارضه حامله شد و فرزند سالم به دنیا آورد. بهبود ضایعات در جریان آبستنی و عود آن پس از زایمان دیده شده است. انسیدانس سقط و ناهنجاری های جنین بیش از افراد سالم نیست.

هیپر کلسمی و متابولیسم ویتامین D

ویتامین D هم یک ویتامین است و هم به صورت یک هورمون عمل می کند. در ابتدا به صورت یک پروهورمون است به نام ویتامین D^۳ که در اثر اشعه آفتاب یا اشعه ماوراء بنفش در پوست ایجاد می شود و یا از خارج بدن در غذا وارد می شود و از روده به کبد انتقال می یابد. در کبد یک مولکول آب به آن اضافه می شود (هیدروکسیله می شود) و ۲۵-hydroxyvitamin D^۳ ایجاد می شود که غیر فعال است. سپس این ترکیب از کبد به کلیه می رود و در آنجا یک مولکول دیگر آب به خود می گیرد و تبدیل می شود به کلسی تریول یا dihydroxyvitamin D^۳ که ترکیب فعال ویتامین است. عمل مهم آن ازدیاد جذب کلسیم از روده و تحویل و جذب آن

در استخوان است. به طور طبیعی کلیه تنها عضوی است که می تواند $25\text{-hydroxyvitamin D}^3$ به $1,25\text{-dihydroxyvitamin D}^3$ تبدیل کند. در سارکوئیدوز بافت گرانولم همان کار کلیه را انجام می دهد، یعنی همان تبدیل را به عمل می آورد و ویتامین D^3 می سازد. این عمل منحصر به سارکوئیدوز نیست بلکه گرانولم ها و ماکروفاژها در تعداد دیگری از بیماری های گرانولوماتوز نیز ویتامین D تولید می کنند، از جمله در بیماری کرون و سل و جذام و هیستوپلاسماز و کوکسی دیوایدومیکوز و عفونت مایکوباکتریوم های آتی پیک. در سل میلیر هیپرکلسمی در ۳٪ موارد گزارش شده است. شیوع هیپرکلسمی در سارکوئیدوز در گزارش ها از ۲٪ تا ۶۳٪ تفاوت دارد. به عنوان حد وسط جمس در ۳۶۷۶ بیمار رقم ۱۱٪ را ذکر کرده است (۳۳). در امریکا هیپرکلسمی در سفیدان بیش از سیاهان مبتلا دیده می شود و در حدود ۱۰٪ از بیماران ذکر شده است. در اروپای شمالی این نسبت ۲/۶٪ است و در اروپای جنوبی بیشتر، و در ژاپن در ۲۷٪ موارد دیده شده است.

ویتامین D^3 فعال اثر ضد التهابی مهمی دارد و باعث کاهش تولید اینترفرون گاما می شود (در حالی که در سارکوئیدوز مکرופاژهای آلئولر و گرانولم ها مقدار بیشتری اینترفرون گاما ترشح می کنند). در هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه ویتامین D^3 فعال ترشح پاراتورمون را مهار می کند اما این اثر مهاری در سارکوئیدوز کم و ناقص است. در هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه نیز ممکن است گرانولم پیدا شود و برای تفکیک آن از سارکوئیدوز باید از SACE استفاده کرد.

مقدار طبیعی کلسمیم در سرم ۸/۶ تا ۱۰ میلیگرم درصد سانتیمتر مکعب (میلی لیتر) یعنی ۲/۱۵ تا ۲/۵ میلی مول در لیتر است. در سارکوئیدوز مقادیر بیش از ۱۴ میلی گرم در صد میلی لیتر سرم شایع نیست. هیپرکلسمی اوری در سارکوئیدوز بیش از هیپر کلسمی دیده می شود (تقریباً سه برابر) و در مردان بیشتر از زنان است. مقدار طبیعی دفع کلسمیم در ادرار ۲۴ ساعته ۱۰۰ تا ۳۰۰ میلی گرم (۲/۵ تا ۷/۵ میلی مول) است اما در سارکوئیدوز به ۱۰ تا ۲۰ میلی مول در ۲۴

ساعت می رسد. افزایش دفع کلسمیم در ادرار باعث نفروکلسمینوز و نفرولیتیاژ می شود و منجر به نارسایی کلیه می شود. در سایر بافت ها نیز کلسمیم رسوب می کند از جمله در قرنیه چنانکه اشاره شد.

علائم هیپرکلسمی عبارتند از بی اشتهایی و تشنگی و یبوست و لتارژی و دپرسیون و خماری و اختلال در شناخت و اختلال گوارشی و ایجاد اولسزپتیک. در الکتروکاردیوگرافی فاصله Q-T کوتاه می شود.

هیپرکلسمی در سارکوئیدوز را باید درمان کرد، هر چند ممکن است خود به خود بهبود یابد یا دوره ای باشد بهترین دارو کرتیکواستروئیدها هستند. پردنیزولون باید به مقدار ۲۰ تا ۴۰ میلی گرم در روز شروع شود کرتیکواستروئیدها تولید کلسی تریول آندوژن را کاهش می دهند و در ظرف ۳ تا ۵ روز غلظت کلسی تریول و کلسمیم سرم را پایین می آورند ولی کلسمیم ادرار بعد از ۷ تا ۱۰ روز کم می شود و اگر کم نشود باید بیماری های همراه دیگری را در نظر گرفت مانند هیپر پاراتیروئیدیسم و لنفوم ها و سرطان ها و میلوم. مقدار پردنیزولون را باید در جریان ۴ تا ۶ هفته پایین آورد و به مقدار حداقل برای نگاه داری بیمار رسانید. کلسمیم سرم و ادرار را باید به طور منظم اندازه گیری کرد. چنانچه کرتیکواستروئیدها تحمل نشوند باید از کلروکین (یا هیدروکسی کلروکین) استفاده کرد. کتوکونازول نیز غلظت کلسمیم سرم را پایین می آورد. بیمار باید از آفتاب زیاد بپرهیزد و از مصرف زیاد ویتامین D و کلسمیم خودداری کند و آب فراوان بنوشد.

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;4 th 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; 29:203-210.
- 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,Anevlavis,SE. Genetics in Sarcoidosis. In European Respiratory Monograph ;2005 :32 :64-81.
- 17- Iannuzzi,MC,Maliarik,M,RylicksBA. 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 bod-



ies 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- Soske1 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

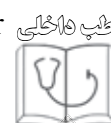
38- Lynch, JPrd, White, ES. Pulmonary Sarcoidosis. In *Sarcoidosis; European Respiratory Monograph* 2005;32:105-129.

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. Infliximab 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;32327-333.

بیماری‌های کیستیک ریه

دکتر پیام مهربان^۱، دکتر جلال حشمت نیا^۲

۱- متخصص رادیولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن تنفسی، مؤسسه ملی تحقیقات سل و بیماری‌های ریه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- فوق تخصص بیماری‌های ریه، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

مقدمه

از نظر پاتولوژی کیست‌ها فضاهاى گرد و حاوی هوا هستند که دیواره آنها از پوشش اپی‌تلیال یا از بافت فیبروز با ضخامت متغیر تشکیل شده است. از نظر رادیولوژی کیست‌ها تصاویر گرد سیاه رنگ یا با تراکم پائین هستند که با یک دیواره صاف به طور کاملاً مشخص از پارانشیم ریه اطراف خود جدا شده‌اند (۱). تشخیص افتراقی‌های بیماری‌های کیستیک ریه شامل بیماری‌های محدود به ریه تا بیماری‌های درگیرکننده چند ارگان می‌باشند (۲). برخلاف کاویته که دارای دیواره نامنظم و قطر بیش از ۴ میلی‌متر است، دیواره کیست صاف و با قطر کمتر از ۴ میلی‌متر می‌باشد (۳).

بهترین روش تصویربرداری برای ارزیابی کیست‌ها HRCT (high resolution computed tomography) است (۴). در ریه برخلاف سایر ارگان‌های توپر، از اصطلاح کیست ساده نمی‌توان استفاده کرد و هر زمان که ضایعه کیستیک در ریه پیدا شد باید علت آن را پیدا کرد (۳). برای تشخیص علت ایجاد کیست‌ها مدت زمان پیدایش آنها و شرایط بالینی که کیست در آن ایجاد می‌شود اهمیت دارد. کیست‌هایی که در مدت

زمان چند روز تا چند هفته ایجاد می‌شوند معمولاً به علت مسائل عفونی، بیماری‌های التهابی پیش‌رونده مثل مسائل قلبی-عروقی نظیر آمبولی سپتیک یا تروما هستند. وقتی زمان ایجاد کیست‌ها مزمن باشد علل دیگر مثل بدخیمی، بیماری‌های التهابی و فیبروتیک طول کشیده و آنومالی‌های مادرزادی مطرح می‌شود (۳).

شرایط بالینی مهم و شامل موارد زیر می‌باشد: سن، جنس، سابقه مصرف سیگار، وضعیت سیستم ایمنی، بیماری‌های زمینه‌ای، داروها، وجود همزمان علائم و نشانه‌های غیر ریوی، محیط و شغل، ترومای اخیر، سابقه مسافرت و نتایج آزمایشات مرتبط با بیماری فرد (۲).

برخورد تشخیصی با کیست‌ها

کیست‌ها ممکن است در سیر بعضی از بیماری‌های ریه ایجاد شوند مثل:

۱. آمفیزم: مثل بول یا پاراسپتال آمفیزم یا سنتری آسینار آمفیزم

۲. IPF (idiopathic pulmonary fibrosis):



مثل نمای لانه زنبوری یا honey combing

۳. پنومونی: مثل پنوماتوسل در پنوموسیستیس جیروسی

۴. کیستیک برونشکتازی

۵. پنومونی افزایش حساسیت تحت حاد

۶. تروما به همراه پارگی ریه

۷. کاویته‌های متعدد خوب شده

۸. بعضی عفونت‌های انگلی ریه (۵).

در تعدادی از بیماری‌های ریه، تظاهر اولیه آنها در ریه به صورت ایجاد کیست‌های متعدد می‌باشد. این بیماری‌ها نادر بوده و شامل موارد زیر می‌باشند:

۱. لنفانژیولیومیوماتوز ریه

۲. لانگرهانس هیستوسیتوز ریه

۳. پنومونی بینابینی لنفوئید (۵).

۴. فولیکولار برونشیولیت

۵. آمیلوئیدوزیس

۶. بیماری رسوب زنجیره سنگین

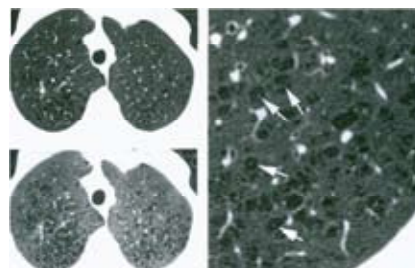
۷. Birt-Hogg-Dube Disease

۸. بیماری متاستاتیک کیستیک ریه (۶).

بیماری‌هایی که در سیر بیماری ممکن است کیست‌های متعدد ریه ایجاد شوند عبارتند از: آمفیزم، فیبروز ایدیوپاتیک ریه، پنومونی، کیستیک برونشکتازی و پنومونی افزایش حساسیت تحت حاد.

آمفیزم

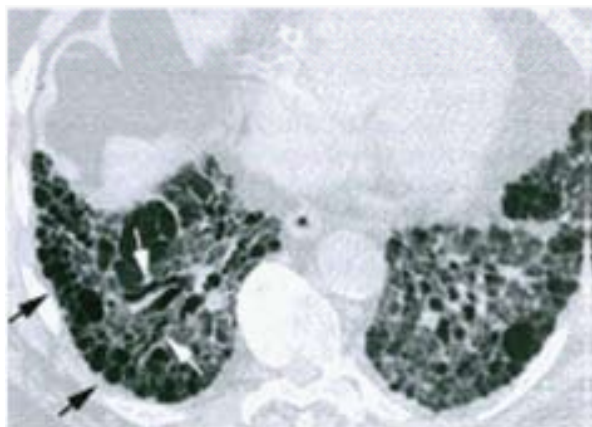
آمفیزم به چند صورت در ریه دیده می‌شود: آمفیزم پان آسینار، آمفیزم سنتری آسینار، آمفیزم پاراسپتال و آمفیزم پاراسیکاتریسیل. در آمفیزم سنتری آسینار فضاهای کیستیک بدون دیواره واضح بیشتر در قله ریه دیده می‌شود. لازم به ذکر است که در آمفیزم سنتری آسینار کیست‌ها دیواره ندارند (۴).



شکل شماره ۱- سنتری آسینار آمفیزم

فیروز ایدیوپاتیک ریه

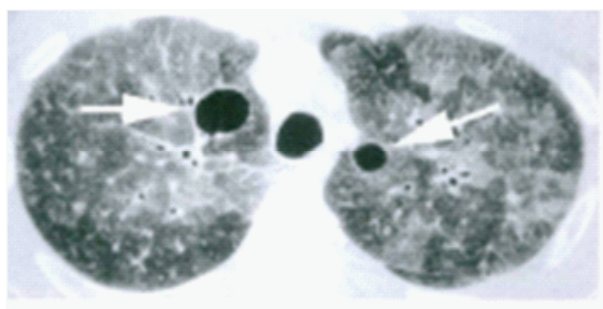
بیماری التهابی بافت بینابینی ریه که باعث فیروز، کاهش حجم ریه و نمای لانه زنبوری در قواعد ریه‌ها می‌شود. این بیماری از نظر پاتولوژی با کانون‌های فیبروبلاستیک متعدد، درگیری غیریکنواخت ریه، درگیری بیشتر در قواعد و طرح تحدیدی در اسپرومتری مشخص می‌شود (۴).



شکل شماره ۲- نمای لانه زنبوری در بیماری فیروز ایدیوپاتیک ریه

پنومونی

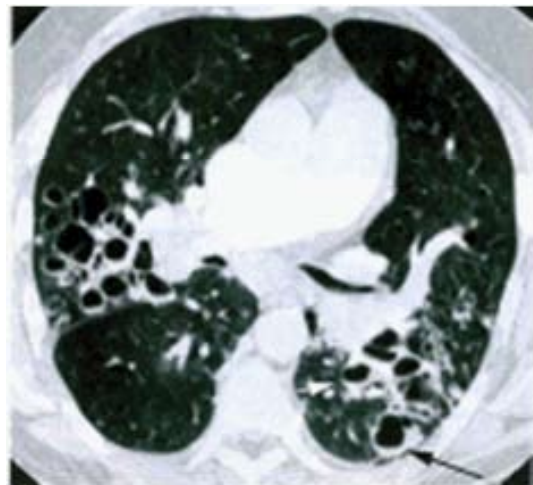
در بعضی از عفونت‌های ریه، بافت ریه در سیر عفونت حاوی فضاهای کیستیک می‌شود که اصطلاحاً به آنها پنوماتوسل می‌گویند. این حالت در حین عفونت‌هایی نظیر پنومونی استافیلوکوکی و پنومونی پنوموسیستیس جیروسی دیده می‌شود (۴).



شکل شماره ۳- پنوماتوسل در پنوموسیستیس جیروسی

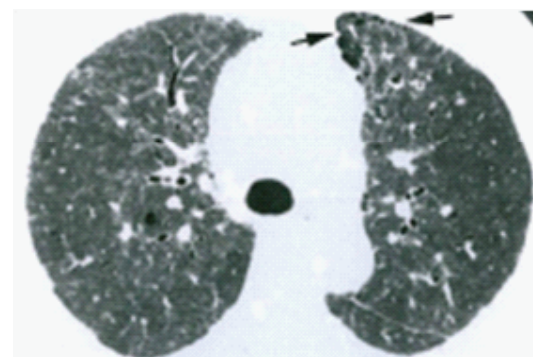
کیستیک برونشکتازی

برونشکتازی از نظر رادیولوژیک به چهار فرم سیلندریکال، واریکوئید، ساکولار و لانه زنبوری تقسیم می‌شود. در نوع ساکولار برونش‌های دیلاته شبیه کیست می‌باشند. این فرم از برونشکتازی به صورت منفرد یا متجمع دیده می‌شود که در فرم اخیر به آن کیستیک برونشکتازی می‌گویند (۴).



شکل شماره ۴- ساکولار یا کیستیک برونشکتازی

پنومونی افزایش حساسیت تحت حاد این بیماری ناشی از استنشاق مکرر و واکنش حساسیتی ریه به گروه گوناگونی از آئروسول‌های ارگانیک و مواد شیمیایی با وزن مولکولی کم می‌باشد. طرح غالب رادیولوژی در این بیماری نمای گراند گلاس (شیشه مات) یا ندول‌های سنتری لوبول می‌باشد اما گاهی ممکن است به صورت کیست تظاهر کند (۴).

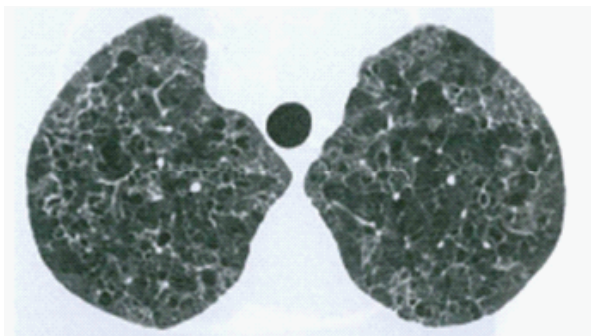


شکل شماره ۵- پنومونی افزایش حساسیتی تحت حاد

بیماری‌هایی که تظاهر اولیه آنها در ریه به صورت ایجاد کیست‌های متعدد می‌باشد، عبارتند از: لنفانژیولیومیوماتوز ریه، لانگرهانس هیستوسیتوز ریه، پنومونی بینابینی لنفوئید، فولیکولار برونشیت، آمیلوئیدوزیس، بیماری رسوب زنجیره سنگین، Birt-Hogg-Dube Disease و بیماری متاستاتیک کیستیک ریه.

لنفانژیولیومیوماتوز ریه

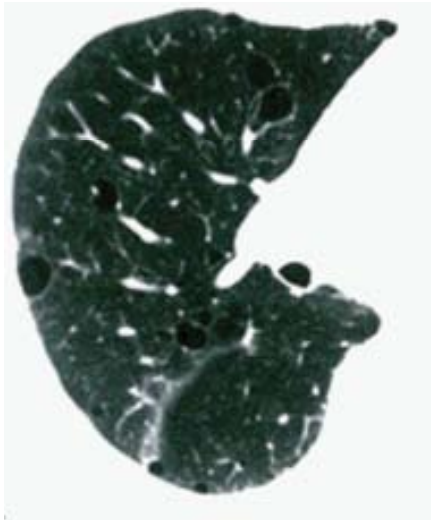
یک بیماری نادر است که به طور ویژه زنان را درگیر کرده و باعث ارتشاح عضلات صاف در ریه می‌شود. سن بروز آن دهه چهارم زندگی است و به صورت کیست‌های متعدد و با اندازه‌های متفاوت در سرتاسر ریه بروز می‌کند (۳). این بیماری به دو صورت وجود دارد: همراه با توپروس اسکروز (شایعتر) و اسپورادیک. همراهی با آنژیومیولیپوم کلیه نیز دیده می‌شود. سلول‌های عضلات صاف در دیواره عروق، مجاری هوایی، مجاری لنفاتیک، دیواره آلوئول‌ها و پلور رسوخ کرده و گاهی با کیلو توراکس همراه است (۷).



شکل شماره ۶- لنفانژیولیومیوماتوز ریه

لانگرهانس هیستوسیتوز ریه

این بیماری به طور واضح در بالغین جوان دیده شده و با سیگار رابطه‌ای قوی دارد. درگیری ریه در ابتدا به صورت پری برونکیال ندول با قطر ۱ تا ۱۰ میلیمتر است. در مراحل بعدی تظاهر اصلی آن کیست‌های ریه می‌باشد و ممکن است از ندول خبری نباشد. به طور واضح قواعد ریه درگیر نمی‌شوند و برخلاف IPF تنها حجم‌های ریه کم نشده، بلکه افزایش مختصر هم پیدا کرده است (۱). کیست‌های آن ممکن است دیواره



شکل شماره ۸- پنومونی بینابینی لنفوئید و شوگرن

فولیکولار برونشیولیت

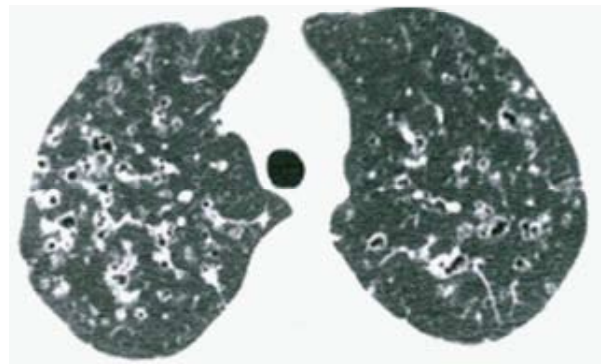
جزء بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو مثل LIP می‌باشد اما فقط مجاری هوایی را درگیر می‌کند. هیپرپلازی فوکال در بافت لنفاوی همراه با برونکوس (BALT: bronchus associated lymphoid tissue) باعث انسداد برونشیول‌ها می‌شود. در HRCT به صورت ندول‌های سنتری لوبول دیده می‌شود. کیست‌ها شیوع کمتری دارند. افتراق آن از LIP با حضور ارتشاح پارانشیم اطراف ندول‌ها مشخص می‌شود (۱۱).

آمیلوئیدوزیس

آمیلوئیدوز ناشی از رسوب پروتئین‌های گوناگون به صورت ورقه‌های لایه دار بتا در بافت‌های مختلف می‌باشد. به دو صورت موضعی (۱۰ تا ۲۰ درصد) یا سیستمیک (۸۰ تا ۹۰ درصد) دیده می‌شود. نوع سیستمیک یا به صورت اولیه (همراه با مولتیپل میلوم) و یا به صورت ثانویه و در همراهی با آرتریت روماتوئید، سل، کرون، سیستمیک فیبروز (CF: cystic fibrosis) یا تب مدیترانه‌ای خانوادگی (FMF: familial Mediterranean fever) دیده می‌شود. یافته‌های HRCT شامل افزایش ضخامت سپتوم بین لوبول‌ها، نمای لانه زنبوری، لنفادنوپاتی مدیاستن و نمای گراند گلاس می‌باشد (۱۲). کیست‌های ریه ندارند و بیشتر در آمیلوئیدوز همراه با شوگرن دیده می‌شوند (۱۳).

نامنظم داشته یا گرد، دو لوبه یا شبیه گل کلم باشند. این کیست‌ها به طور واضح زوایای کوستوفرنیک دو طرف را درگیر نمی‌کنند (۸).

از بیماری‌های بینابینی ریه مرتبط با سیگار که ممکن است با کیست همراه باشند می‌توان از DIP یا desquamative interstitial pneumonia یا پنومونی بینابینی پوسته ریز ریه نام برد. این کیست‌ها در واقع برونشیولکتازی و دیلاتاسیون آلوئولار داکت‌ها هستند که بعداً می‌توانند به سمت سنتری آسینار آمفیرم پیشرفت کنند (۹).



شکل شماره ۷- لانگرهانس هیستوسیتوز ریه

پنومونی بینابینی لنفوئید (LIP: lymphocytic interstitial pneumonia)

این بیماری در اثر ارتشاح سلول‌های لنفاوی در جدار آلوئول‌ها ایجاد می‌شود. با اینکه نادر است ولی ممکن است به لنفوم با درجه پائین تبدیل شود (۱). این بیماری با اختلالات سیستم ایمنی مثل ایدز، بیماری لوپوس، شوگرن، سیروز صفراوی اولیه، بیماری کستلمن (castleman disease) و تیروئیدیت اتوایمون همراهی دارد. در پاتولوژی رسوب سلول‌های لنفاوی و پلاسماسل‌ها دیده می‌شود. در HRCT ریه نمای گراند گلاس، ندول‌های سنتری لوبولار با حدود نامشخص و کیست‌های متعدد دیده می‌شود. اندازه کیست‌ها بسیار متغیر است (۱۰).

بیماری رسوب زنجیره سنگین

این بیماری در سنین میانسالی با میانگین سنی ۶۷ سال دیده شده و به طور شایع کلیه را درگیر می‌کند. ممکن است به طور نادر ریه را درگیر کند و باعث نارسائی ریه شود. ۷۵٪ موارد این بیماری با مولتیپل میلوم دیده می‌شود. درگیری ریه به صورت ندول، لنفادنوپاتی و کیست مشاهده می‌شود (۱۴).

Birt-Hogg-Dube Disease

بیماری نادر اتوزوم مغلوب با فیبرو فولیکولوم‌های منتشر در صورت، گردن و بالای تنه می‌باشد. همچنین تومورهای کلیه از انکوسیتوم‌های خوش خیم تا سرطان کلیه، پولیپ‌های کلون و بیماری شبکیه و شبکه کوروئید چشم دیده می‌شود (۱۵). در HRCT به صورت آمفیزم بولوس، کیست‌های با دیواره نازک و پنوموتوراکس مشخص می‌شود (۱۶).

بیماری متاستاتیک کیستیک ریه

این بیماری بیشتر در تومورهای با منشاء اپی تلیال دیده می‌شود تا تومورهای با منشاء مزانشیمال و هماتوپوئیتیک. تومورهای مزانشیمال که در ریه متاستازهای کیستیک می‌دهند شامل لیومیوسارکوم، سارکوم سینوئیدال، سارکوم سلول اپی تلیوئید و سارکوم استرومال اندومتر می‌باشند. برای افتراق لنفانژیو لیومیوماتوزیس از سارکوم استرومال اندومتر رنگ‌آمیزی (IHC immunohistochemistry) کمک کننده می‌باشد. برای لنفانژیو لیومیوماتوزیس رنگ‌آمیزی با CD۴۳ و HMB۴۵ مثبت و برای سارکوم استرومال اندومتر منفی است (۱۷).

منابع

1. Price M, Leiberman G. Cystic lung disease. Advanced radiology clerkship Beth deaconess Medical center, November 2008.
2. Beddy P, Babar J, Devaraj A. A practical approach to cystic lung disease on HRCT. Insights Imaging. 2011;2(1):1-7.
3. Ryu JH, Swensen SJ. Cystic and cavitory lung diseases: focal and diffuse. Mayo Clin Proc. 2003;78(6):744-52.
4. Mason RJ, Broaddus VC, R. Martin MT, King TE, Schraufnagel DE, Murray JF, Nadel J. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5th ed 2010;19,39,42,66.
5. Webb WR, Higgins CB. Thoracic imaging: pulmonary and cardiovascular radiology 2011;25:608.
6. Seaman DM, Meyer CA, Gilman MD, McCormack FX. Diffuse cystic lung disease at high-resolution CT. AJR Am J Roentgenol. 2011; 196(6):1305-11.
7. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Frazier AA, Franks TJ, Pugatch RD, Galvin JR. From the archives of the AFIP: lymphangioliomyomatosis-radiologic-pathologic correlation. RadioGraphics 2005; 25:803-28.
8. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Franks TJ, Frazier AA, Galvin JR. From the archives of the AFIP: pulmonary Langerhans cell histiocytosis. RadioGraphics 2004; 24:821-41.
9. Marten K, Hansell DM. Imaging of macrophage-related lung diseases. Eur Radiol 2005; 15:727-41.



10. Johkoh T, Müller NL, Pickford HA, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1999; 212:567-72.
11. Howling SJ, Hansell DM, Wells AU, Nicholson AG, Flint JD, Müller NL. Follicular bronchiolitis: thin-section CT and histologic findings. *Radiology* 1999; 212:637-42.
12. Desai SR, Nicholson AG, Stewart S, Twentyman OM, Flower CD, Hansell DM. Benign pulmonary lymphocytic infiltration and amyloidosis: computed tomographic and pathologic features in three cases. *J Thorac Imaging* 1997; 12:215-20.
13. Jeong YJ, Lee KS, Chung MP, et al. Amyloidosis and lymphoproliferative disease in Sjögren syndrome: thin section computed tomography findings and histopathologic comparison. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28:776-81.
14. Colombat M, Stern M, Groussard O, et al. Pulmonary cystic disorder related to light chain deposition disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:777-80.
15. Souza CA, Finley R, Müller NL. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a rare cause of pulmonary cysts. *AJR* 2005; 185:1237-9.
16. Tobino K, Gunji Y, Kurihara M, et al. Characteristics of pulmonary cysts in Birt-Hogg-Dubé syndrome: thin-section CT findings of the chest in 12 patients. *Eur J Radiol*. 2011; 77(3):403-9.
17. Aubry MC, Myers JL, Colby TV, Leslie KO, Tazelaar HD. Endometrial stromal sarcoma metastatic to the lung: a detailed analysis of 16 patients. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:440-9.





خبر سال ۲۰۱۳



در سال گذشته مرگ ناشی از سرطان در دنیا افزایش یافت. هشت میلیون و دویست هزار نفر در سال ۲۰۱۲ از سرطان مرده اند و بزرگترین کشنده سرطانی، سرطان سینه بانوان بوده است. کشورهای در حال توسعه سعی در مهار بیماری می کنند که محصول تمدن و زندگی غربی است. مرگ و میر سرطان از ۷/۶ میلیون در آمار ۲۰۰۸ به ۸۶۰۰ در سال ۲۰۱۲ رسید. سرطان سینه ۵۲۲ هزار نفر را در سال گذشته کشت که ۱۴ درصد بیشتر از سال قبل بود. سرطان سینه در کشورهای توسعه نیافته نیز یک علت مهم مرگ است. سازمان بهداشت جهانی علت آن را تغییر روش زندگی و عدم دسترسی به درمان های نوین بیماری دانست. ۱۴ میلیون و یکصد هزار نفر در سال ۲۰۱۲ سرطان گرفته اند که نسبت به سال ۲۰۰۸ ۷/۱۲ بوده است. سرطان سینه در سال گذشته در دنیا افزایش ۲۰ درصدی داشته است. سرطان های ریه، سینه بانوان و کولون بیشترین موارد ظهور سرطان جدید را داشتند در حالیکه مهمترین علت مرگ ناشی از سرطان در دنیا ریه، کبد و معده بوده است. تا سال ۲۰۲۵ چون طول عمر بیشتر می شود ابتلا به سرطان نیز در دنیا افزایش می یابد. علت افزایش: تغییر رژیم غذایی، هورمون و عدم بهداشت دستگاه تولید مثل می باشد.



ارزیابی آنزیمهای ALT و AST

نورلی رادگهر

این آنزیمها را قبلاً "AST (SGOT) و ALT (SGPT) مینامیدند. این آنزیمها در حالت طبیعی به مقدار کم در خون وجود دارند، اما در ادرار یا صفرا وجود ندارند. ALT یک آنزیم سیتوزولی است، AST دو ایزوآنزیم دارد یکی سیتوزولی و دیگری میتوکندریال. در حدود ۸۰ درصد فعالیت AST کبد میتوکندریال است، در حالیکه اغلب AST گردش خون از نوع ایزوآنزیم سیتوزولی می باشد. این آنزیمها بطور عمده در کبد، قلب، عضلات اسکلتی، کلیه ها، مغز، پانکراس، ریه، گلبولهای قرمز و سفید یافت می شوند. جدول ۱-۴ میزان فعالیت چند برابری (در مقایسه با سطح سرمی) آنزیمها را در بافتهای مختلف نشان میدهد. طبق جدول ۱-۴ ALT بطور عمده در کبد وجود دارد، و برای کبد اختصاصی تر از

جدول ۱-۴

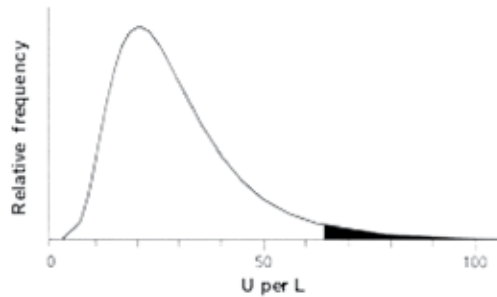
عضلات اسکلتی	قلب	کلیه	کبد	
۳۰۰	۴۰۰	۱۲۰۰	۲۸۰۰	ALT
۵۰۰۰	۸۰۰۰	۴۵۰۰	۷۰۰۰	AST

AST است. AST در قلب بیشتر از سایر بافتهاست. نیمه عمر پلاسمائی ALT حدود ۵۰ ساعت و AST حدود ۱۶ ساعت میباشد. در جریان آسیب حاد کبدی سطح سرمی ALT > AST و در جریان صدمه قلبی یا عضلات اسکلتی ALT > AST میباشد. در جریان آسیب حاد هپاتوسلولر آنزیمهای ALT و AST حساس ترین مارکرهای سرمی هستند، سایر مارکرهای آنزیمی از قبیل LDH و گلوتامات دهیدروژناز و غیره بطور ثانویه در نکرز هپاتوسلولر بالا میروند و حساسیت و ویژگی لازم را ندارند، بدین جهت بندرت برای هدفهای تشخیصی بکار میروند. هر گاه مامبران سلول کبد صدمه ببینند هر دوی ALT و AST به مقادیر فزاینده ای در خون آزاد میشوند، برای آزاد سازی این آنزیمها نکرز سلول کبد الزامی نیست. حدود ۸ ساعت بعد از آسیب حاد سلول کبدی آنزیمها شروع به بالا رفتن میکنند و در ۲۴-۳۶ ساعت به حد اکثر میرسند. اگر صدمه تکرار نگردد یا ادامه نداشته باشد بعد از ۳ تا ۶ روز به محدوده نرمال بر میگردند.

پراکندگی جمعیتی ALT و AST :

جهت تستهای بیوشیمیائی سرم، محدوده طبیعی (Normal interval) طبق کنوانسیون میانگین ± 2 و ± 2 - انحراف معیار پراکندگی استاندارد جمعیت ظاهراً "سالم میباشد. باین تعریف ۵ درصد نتایج بدست آمده از این افراد خارج از محدوده نرمال است، یعنی ۲/۵٪ افراد ظاهراً "سالم افزایش غیر طبیعی و ۲/۵٪ کاهش غیر طبیعی نشان می دهند. طبق تصویر منحنی ۱-۴ نمودار جمعیتی تست ALT و AST از منحنی استاندارد زنگوله ای (bell shape) پیروی نمیکند، بلکه در بالای محدوده نرمال دارای اریب (ناحیه سایه شده) است. اگرچه میانگین در جمعیت های مختلف





تصویر ۱-۲

یکی است اما پراکندگی آن در بالای محدوده نرمال در مردان و نژادهای غیر سفید دارای اوریب بیشتری است. محدوده طبیعی ALT و AST در بین آزمایشگاه ها بر حسب کیت در دسترس بطور وسیع فرق می کند، در جدول ۲-۴ محدوده نرمال یکی از آزمایشگاه ها بر حسب سن و جنس آورده شده است.

جدول ۲-۴

	مردان	زنان	اطفال
ALT	۱۰ - ۴۰ U/L	۷ - ۳۵ U/L	۷ - ۳۵ U/L
AST	۱۵ - ۴۰ U/L	۱۳ - ۳۵ U/L	۱۹ - ۲۸ U/L

محدوده نرمال در افراد غیر سفید پوست و افراد چاق ۱۵-۱۰ درصد بالاتر است. سطح روزانه (diurnal) آنزیمها در صبح و ظهر بالاتر از عصر است، از روزی به روز دیگر نیز ممکنست نوسان کند. غذا خوردن تاثیر مهمی بر سطح سرمی آنزیمها ندارد.

علل افزایش ترانس آمینازها در سرم: علل کبدی: ۱- هپاتیت های ویروسی ۲- داروها و گیاهان و مواد توکسیک ۳- مصرف الکل ۴- استئاتوز و استئاتوهپاتیت (NASH, NAFLD) ۵- هپاتیت اتوایمیون ۶- علل ارثی (بیماری ویلسون، هموکروماتوز، کمبود آلفا یک-آنتی تریپسین) ۷- سندروم Reye. علل غیر کبدی: ۱- بیماریهای قلبی (Mi)، میوکاردیت، پریکاردیت، CHF) ۲- بیماریهای عضلات اسکلتی (میوزیت، رابدومیولیز، دیستروفی عضلانی دوشن، تزریق عضلانی) ۳- سوختگی شدید ۴- انفارکتوس کلیه ۵- پانکراتیت حاد ۶- آنمی همولیتیک حاد.

طبقه بندی سطح افزایش سرمی ترانس آمینازها: سطح افزایش ترانس آمینازها را در سرم به چهار کلاس تقسیم می کنند: (۱) خیلی شدید (very severe) - ۵۰ تا ۱۰۰ برابر حد نرمال. (۲) شدید (severe) - ۲۰ تا ۵۰ برابر حد نرمال. (۳) متوسط (Moderate) - ۵ تا ۲۰ برابر حد نرمال. (۴) خفیف (Mild) - ۲ تا ۵ برابر حد نرمال.

طبقه بندی سطح سرمی آنزیمها در محدودتر کردن تشخیص افتراقی علل بیماری و حاد یا مزمن بودن آنها کمک کننده است. ۱- علل افزایش خیلی شدید- تزریقات توکسیک (از قبیل استامینوفن با دوز بالاتر از ۱۰ گرم)، مسمومیت با حلال ها (solvents) از قبیل تتراکلرور کربن، آسیب ایسکمیک و نکروز کبد بعلت انفارکتوس. در هپاتیت حاد ویرال افزایش خیلی شدید نادر است. ۲- علل افزایش شدید- هپاتیت دارویی یا توکسیک، نکروز ایسکمیک کبد (شوک کبدی)، ترومای وسیع عضلانی، نارسائی حاد قلب، علل نادر افزایش شدید عبارتند از تشدید حاد هپاتیت اتوایمیون، بیماری ویلسون، سندروم بودکیاری، سندروم

(Hemolytic anemia, Elevated Liver enzyme, Low platelet count) Hellp.

۳- علل افزایش متوسط - منونوکلئوز عفونی، هپاتیت مزمن، کلستاز داخل کبدی، کله سیستیت، مراحل اول یا دوره نقاهت هپاتیت ویرال، کونژسیون شدید کبد بعلت نارسائی قلب.



۴- علل افزایش خفیف - میتواند بعلت بیماریهای حاد و مزمن کبدی و غیر کبدی باشد.

علل شایع - بیماری کبدی NASH, NAFLD, سیروز فعال، هپاتیت دارویی، الکل، هپاتیت مزمن B و C، نارسائی احتقانی قلب، پریکاردیت، کانسر اولیه یا ثانویه.

علل کمتر شایع - هپاتیت اتوایمیون، هموکروماتوز، کمبود آلفا یک-آنتی تریپسین، بیماری ویلسون علل غیر کبدی - بیماری سلیاک، همولیز، میوپاتی ها (از قبیل دیستروفی عضلانی دوشن، رابدومیولیز بعد از ورزش سنگین)، هیپرتیروئیدی، نارسائی قلبی، Macro-AST, OHSS.

لیست داروها، گیاهان و مواد مخدر عامل افزایش ALT, AST:

۱- داروها: i) آنتی بیوتیکها سیپروفلوکساسیلین، Amoxycillin - Clavulanic Acid، نیتروفورانتوئین، کتوکونازول، فلوکونازول، سولفونامیدها، Protease inhibitors, INH. ii) داروهای ضد صرع فنی توئین، کاربامازپین. iii) استاتینها از قبیل آتورواستاتین. iv) سولفونیل اوره: گلی پیزاید، گلی بوراید (۷ مسکنها استامینوفن، NSAIDs متفرقه آمیودارون، ترازودون، هپارین، لابتالول.

۲- درمان گیاهی و همئوپاتی: بلوط کوتاه جنگلی (chapparral leaf)، جی بوهان (jibu huan)، افدرا، کوشاد (Gentian)، سیزاب (Germander)، سنا، Lady's Mantel Alchemilla، گیاه عرق چین (Scutellaria (Skullcap)، Kava، غضروف کوسه ماهی، ویتامین A.

۳- مواد مخدر: کوکائین، چسب (glue)، حلال ها (solvents) مانند تولوئن تری کلرواتیلن، کلروفرم.

بحث Discussion

هپاتیت دارویی و توکسیک: در هپاتیت توکسیک از قبیل مسمومیت با دوز بالای استامینوفن سطح سرمی آنزیم ها در عرض چند ساعت صعود نموده و روز ها تا هفته ها بالا باقی میماند. در یک درصد مصرف کنندگان استاتین ها در سه ماه اول آنزیمهای کبدی تا ۳ برابر حد نرمال صعود میکنند و معمولاً علائم کلینیکی ندارند.

هپاتیت الکلیک: در هپاتیت الکلیک آنزیمها عموماً از ۱۰ برابر حد نرمال تجاوز نمیکنند، بطوری که اگر $U/L 500$ $AST > U/L 300$ تجاوز نماید به فکر بیماری همزمان دیگر باشیم.

هپاتیت ویرال: در هپاتیت حاد A یکی از اولین مارکرهایی که صعود میکند ALT است معمولاً ۳-۴ هفته بعد از شروع عفونت بالا رفته و در عرض ۸ تا ۱۲ هفته به محدوده نرمال برمیگردد. هپاتیت حاد B فاز نهفته کلینیکی طولانی تری دارد و ممکنست ۲ تا ۶ ماه طول بکشد تا آنزیمها صعود نمایند. سیر مشابهی در هپاتیت C دیده میشود. در هپاتیت مزمن فعال B و C سطح آنزیمهای سرمی بسته به مرحله بیماری ۵ تا ۱۰ برابر حد نرمال میگردد. در مرحله پایانی بیماری (end stage) سطح سرمی آنزیمها تا محدوده نرمال یا پائین تر افت میکند، زیرا هپاتوسیتها از آنزیم خالی شده اند. در هپاتیت حاد ویرال مارکرهای کلتاز (NT-۵) ALP, GGT، سطوح سرمی شان معمولاً از ۲ تا ۳ برابر حد نرمال تجاوز نمیکنند، بنابراین افزایش نامتناسب مارکرهای التهاب و نکروز (ALT, AST) در مقابل مارکرهای کلتاز به نفع صدمه هپاتوسلولر است. در بیماری مزمن کبد از قبیل هپاتیت C و سیروز، هپاتوسیت ها بعلت آپوپتوز و نکروز میمیرند، سلولها ای که برنامه آپوپتوز دارند احتمالاً ترانس آمیناز نمیسازند و این موضوع توجیه میکند که چرا حداقل در یک سوم بیماران آلوده به HCV علیرغم وجود انفلاماسیون در بیوپسی کبد، ترانس آمینازهایشان نرمال است. بیماران مبتلا به سیروز اغلب آنزیم هایشان نرمال یا جزئی بالاست، از این رو در بیماری مزمن کبد ALT و AST حساسیت شان را از دست میدهند و سطح سرمی این آنزیمها شدت بیماری را نشان نمیدهند و ارتباطی با پیش آگهی بیماری ندارند.

علل خارج کبدی: در انفارکتوس حاد قلبی معمولاً در ۶ تا ۱۲ ساعت اول AST شروع به بالا رفتن میکند و در ۲۴ تا ۳۶ ساعت به حد اکثر (۴ تا ۱۰ برابر حد نرمال) می رسد و در ۳ تا ۴ روز به محدوده نرمال برمیگردد. در آسیب عضلات اسکلتی ممکن است سطح آنزیمها بیش از ۱۰ برابر حد نرمال گردد و $AST > ALT$ می باشد. فعالیت شدید بدنی میتواند AST را تا ۳ برابر حد نرمال افزایش دهد. در کسانی که تمرین منظم دارند سطح ALT سرم ۲۰٪ کمتر از محدوده نرمال میباشد. در هیپرتیروئیدی هر دوی ALT و AST بالا میروند،

تصور می رود که فعالیت بیش از حد تیروئید تقاضای اکسیژن توسط کبد را افزایش داده منجر به ایسکمی و افزایش آنزیمها می گردد.

Ovarian Hyper Stimulation Syndrome (OHSS):

یکی از علل نادر افزایش آنزیمهای کبدی القا اوولاسیون است. علائم شامل تهوع، استفراغ، درد شکمی، افزایش وزن و درسونوگرافی اندازه تخمدان ها بیش از ۱۲ سانتیمتر و آسیت و هیدروتراکس دیده میشود. مکانیسم ایجاد آسیت و افزایش آنزیمها را باین شکل توجیه میکنند که استروژن باعث تحریک سیستم رنین- آنژیوتانسین - آلدوسترون و افزایش پرمابیلیته عروقی گردیده باعث پیدایش آسیت و ادم کبد و صدمه هپاتوسلولر می گردد.

ماکرو آنزیمها (macro enzymes):

یک کمپلکس auto antibody-enzyme هستند که بصورت یک مولکول بزرگتر درآمده اند. کلیرانس این مولکولها بعلت درشتی با تاخیر صورت میگیرد و در نتیجه سطح سرمی اشان بالا میماند. ماکرو آنزیمها برای آمیلاز، لیپاز، AST, GGT, ALP, CK, و LDH گزارش شده است. در ۲/۵۶٪ موارد هیپر آمیلازمی، ماکرو آمیلاز گزارش شده، Macro-LDH در کمتر از یک در ۱۰۰۰۰ جمعیت وجود دارد. ماکرو آنزیمها در اطفال و نو جوانان نادر هستند. در یک مطالعه ۱۲۸ بیمار کبدی، AST-iga complex در ۴۱/۸٪ بیماران هپاتیت مزمن، ۶۲/۲٪ بیماران سیروتیک، ۹۰٪ کارسینومای هپاتوسلولر، ۶۶/۷٪ بیماران الکلیک کبدی وجود داشت. بهترین متد تشخیص ماکرو آنزیم بر داشتن آن از سرم توسط پروتئین A یا پروتئین G میباشد. با برداشتن ایمونوگلوبولین آنزیم متصل به آن نیز برداشته میشود و آنچه در سرم باقی میماند آنزیم آزاد است.

علل کاهش AST, ALT: ۱- در همودیالیزها و بیماران

اورمیک سطح سرمی AST, ALT به ۵۰٪ محدوده نرمال میرسد که احتمالاً "ثانویه به همودیالیز است و / کمبود vitB است. ۲- در بیماران کبدی مرحله پایانی که به کبد سوخته «burnt out» معروف است. ۳- کتواسیدوز دیابتی ۴- بری بری.

AST/ALT Ratio: میزان های مطلق ALT

و AST ارتباط خیلی ضعیفی با شدت یا وسعت آسیب هپاتوسلولر دارند و اطلاعات پیش آگهی قابل اعتمادی فراهم

نمیکند. نسبت AST/ALT در بعضی موارد میتواند نکات تشخیصی مهمی ارائه نماید و در تشخیص افتراقی بیماریهای خاص کمک کننده باشد. در افراد عادی این نسبت در حدود ۱/۱۵ - ۰/۸ است. یک نسبت مساوی ۲ یا بیشتر و ALT کمتر از ۱/۳۰۰ u مشکوک به بیماری الکلیک کبد است. این پاترن مشخص را میتوان با دو مکانیسم توجیه نمود: اول، بیماران الکلیک اغلب بعلت سوء تغذیه کمبود vitB ۶ دارند. اما این ویتامین تمایل بیشتری به AST دارد تا ALT. در ثانی الکلیک باعث القا AST میتوکندریال گردیده و آزاد شدن آنرا تحریک میکند. باین حال در الکلیکهای که مشروب به میزان قابل توجهی میخورند ولی بیماری شدید کبدی ندارند نسبت AST/ALT کمتر از یک میباشد. در بیماری ویلسون نیز این نسبت بیشتر از ۲ و گاهی بیش از ۴ می گردد. در هپاتیت حاد این نسبت کمتر از یک است (ratio ≥ 0.65) و با پیشرفت بیماری به طرف سیروز این نسبت بیشتر از یک میگردد (با ویژگی ۹۴ تا ۱۰۰ درصد اما با حساسیت کم ۴۴ تا ۷۵ درصد). نسبت AST/ALT در NASH کمتر از ۱/۳ (با ۸۷ درصد حساسیت و ۸۴ درصد ویژگی) است، با پیشرفت بیماری و پیدایش فیروز این نسبت به بالاتر از ۱/۴ میرسد. پائین بودن نسبت AST/ALT در هپاتیت حاد را با ۳ علت توجیح می کنند: ۱) فعالیت ALT در کبد زیاد است. ۲) ALT یک آنزیم سیتوزولی است در حالیکه فقط ۲۰ درصد AST سیتوزولی است که در جریان انفلاماسیون آزاد میشود و ۸۰ درصد AST میتوکندریال است که فقط در صورت بروز نکرز آزاد می گردد. ۳) ALT نیمه عمر طولانی تری (۵۰ ساعت) نسبت به AST (۱۶ ساعت) در خون دارد. نسبت AST/ALT در مواردی که آنزیمهای کبد در حد نرمال باشند یا چندین بیماری همزمان وجود داشته باشند ارزش تشخیصی ندارد. این نسبت گرچه در محدوده تشخیصی هم پوشانی قابل توجهی دارد اما میتواند بعنوان یک شاخص عمومی کمک نماید آیا بیماری حاد است یا مزمن؟ منشأ بیماری داخل کبدی است یا خارج کبدی؟ در اختلالات حاد هپاتوسلولر (از قبیل هپاتیت حاد ویرال، منونوکلئوز عفونی) نسبت AST/ALT همیشه کمتر از یک است. نسبت AST/ALT برابر ۱/۵ یا بیشتر بنفع کلتستاز داخل کبدی و نسبت کمتر از ۱/۵ بنفع انسداد خارج کبدی است. این



قلبی و ریوی تنها ۲ الی ۳ برابر ULN بالا می‌رود. LDH یک مارکر کمتر اختصاصی نکرورز هپاتوسلولر است. حساسیت تشخیصی آن برای بیماری کبد کمتر از ALT, AST می‌باشد و اطلاعات تشخیصی اضافه تری نمی‌دهد و بدین جهت بعنوان تست کبد کمتر کاربرد دارد. اما در دو مورد خاص می‌تواند مفید باشد:

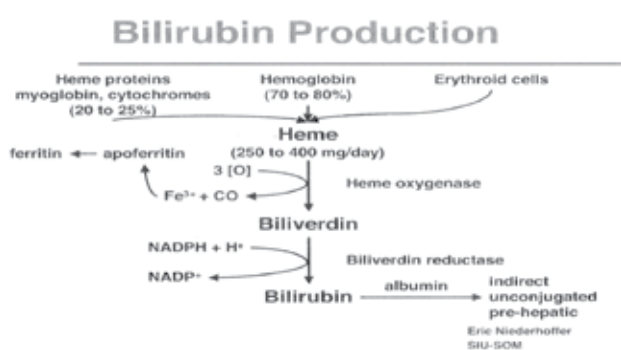
- ۱- در هپاتیت ایسکمیک صعود خیلی بالا و گذرا دارد.
- ۲- صعود طولانی مدت همراه با ALP بالا در انفیلتراسیون نئوپلازیک کبد.

منابع خطا: LDH گلبولهای قرمز ۱۰۰ الی ۱۵۰ برابر سرم است، بنابراین هر درجه همولیز تست را نامعتبر می‌نماید. بدون توجه به درجه حرارتی که نگهداری می‌شود فعالیت LDH در سرم پایدار نیست.

حدود مرجع: (۳۷ °C) LDH = ۱۰۰ - ۲۲۵ U/L

بیلیروبین

فیزیولوژی و متابولیسم: در اشخاص بالغ روزانه ۲۵۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم (۴ mg/kg/day) بیلیروبین تولید می‌شود. در حدود ۷۰ تا ۸۰ درصد آن از تجزیه گلبولهای قرمز پیر و فرسوده و سلول‌های اریتروئید در حال تکامل یا جوان (ineffective erythropoiesis) و ۲۰ تا ۲۵ درصد نیز از کاتابولیسم پروتئینهای heme از قبیل میوگلوبین، سیتوکرومها، کاتالازها تولید می‌شود.



تصویر ۲-۴

گلبولهای قرمز پیر و فرسوده در سیستم رتیکولوآندوتلیال بخصوص در طحال توسط ماکروفاژها بلعیده شده به گلوبین و heme تجزیه می‌گردند. heme توسط آنزیم میکروزومال heme oxygenase اکسیده شده به بیلی وردین تبدیل می‌گردد. بیلی وردین یک ماده سبز رنگ محلول در آب، غیر

اختلاف با اختلالات حاد و مزمن کبد مطابق است بعنوان مثال انسداد خارج کبدی اغلب توسط عبور سنگ (حاد) می‌باشد، در حالی که انسداد داخل کبدی اغلب مزمن است از قبیل سیروز صفراوی و بد خیمی. بهر حال مارکرهای کلستاز کمک کننده مهمی هستند.

ارزیابی ترانس آمیناز بالا در یک بیمار آسمپتوماتیک:

جهت تفسیر یک ترانس آمیناز بالا در یک بیمار آسمپتوماتیک، قبل از راه انداختن قطاری از تستهای لابراتواری، صلاح است اول به شرح حال بیمار دقت نمائیم، آیا بیمار سابقه ای از مصرف ویتامینها، داروها، مواد مخدر، داروهای OTC، الکل، گیاهان داروئی و غیره دارد؟ آیا سابقه ای از بیماری در ارتباط با افزایش آنزیمها دارد؟ آیا در معاینه فیزیکی سرنخی بدست می‌دهد؟ در مرحله دوم برای اثبات نتیجه آزمایش، تکرار آن لازمست. اگر سطح آنزیمها کمتر از ۱/۵ برابر حد نرمال باشد طبق منحنی پراکندگی معیار ممکنست غیر طبیعی هم نباشد (بر حسب سن، جنس، نژاد). بایستی توجه نمود که سطح بالاتر آنزیمها احتمالاً منفی کاذب کمتری دارد. در بیماران با ALT, AST بالا اولین کوشش بر داشتن علل قابل درمان و برگشت پذیر می‌باشد از قبیل کنترل چاقی، قطع مصرف الکل و داروهای مشکوک و مواد مخدر. اگر با بررسی های کلینیکی و آزمایشگاهی و رفع علل قابل درمان نتوانستیم به نتیجه ای برسیم و سطح آنزیمها همچنان بمدت ۶ تا ۱۲ ماه غیر طبیعی دوام داشته باشد اقدامات ذیل توصیه می‌گردد (۱) اگر سطح ترانس آمینازها کمتر از ۱/۵ برابر حد نرمال دوام داشته باشد، تنها نظارت توصیه

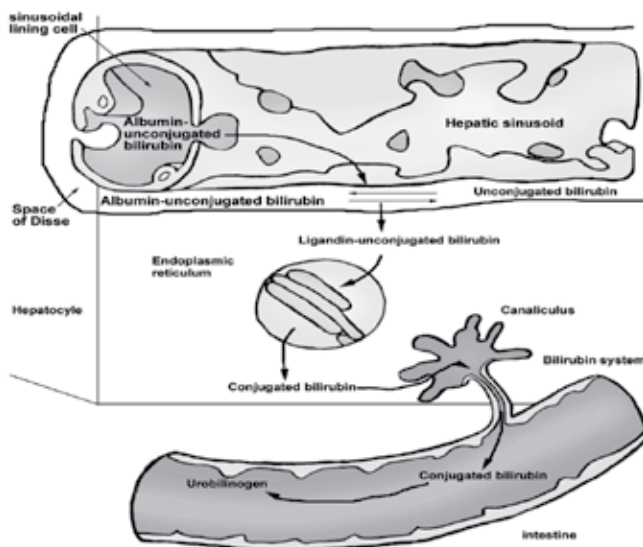
(LDH) Lactic Dehydrogenase

بیوشیمی و بیولوژی: LDH در سیتوپلاسم همه سلولهای بدن وجود دارد. بیشترین فعالیت آن در بافتهای قلب، کبد، عضلات اسکلتی، کلیه و گلبول قرمز می‌باشد. به مقدار کمتر در ریه، عضلات صاف و مغز یافت می‌شود. غلظت آنزیم در بافتها ۵۰۰ مرتبه بیش از سرم است.

اهمیت کلینیکی: بعلت فعالیت گسترده LDH، در اختلالات متنوعی بالا می‌رود. بالاترین میزان LDH توتال در آنمی پرنیسیوز و اختلالات همولیتیک دیده می‌شود. در اختلالات کبدی از قبیل هپاتیت ویرال و سیروز، انفارکتوس



دید می‌شود. دفع بیلروبین کونژوگه از هپاتوسیتها به داخل کانالیکول های صفراوی بصورت فعال و rate limiting بوده و توسط ترانسپورتر مخصوصی به نام Multiple Drug Resistance associated Protein₂ (MRP₂) با مصرف انرژی ATP انجام می‌گیرد. این تنها مرحله وابسته به انرژی در متابولیسم بیلروبین است. پیگمان صفراوی که به داخل روده می‌ریزد تنها ۱ تا ۴ درصد آن به صورت بیلروبین غیر کونژوگه است که در روده جذب می‌شود و بقیه که کونژوگه می‌باشد در روده قابل جذب نبوده در انتهای ایلئوم و کولون توسط β -glucuronidase باکتریال به بیلروبین غیر کونژوگه و با احیا بیشتر به اوروبیلینوژن (بی رنگ) تبدیل می‌شود. اوروبیلینوژن در روده متابولیزه شده به استرکوبیلینوژن (بی رنگ) تبدیل می‌شود.

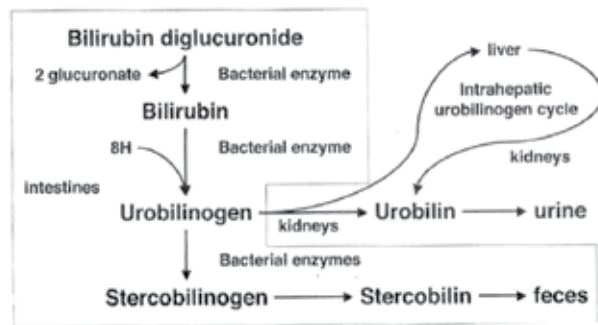


تصویر ۳-۴

سپس با اکسیداسیون به استرکوبیلین (قهوه ای رنگ) تبدیل گشته روزانه حدود ۲۰۰ میلیگرم از آن دفع گردیده باعث رنگ قهوه ای مدفوع می‌گردد. باین ترتیب ۹۰ درصد اوروبیلینوژن از راه روده دفع شده و ۱۰ درصد جذب واز راه کبد و مجاری صفراوی دوباره وارد روده می‌گردد (سیکل آنترهپاتیک).

توکسیک و قابل دفع از راه ادرار است. سپس یک آنزیم سیتوزولیک بنام biliverdin reductase آنرا به بیلی روبین غیر کونژوگه تبدیل میکند، که یک ماده برنگ زرد قهوه ای محلول در چربی نامحلول در آب وشدیدا" توکسیک است. بیلروبین ایزومرهای مختلفی دارد ولی در انسان بیشتر ایزومر آلفا-۹ تولید می‌شود. بیلی روبین غیر کونژوگه وارد خون شده محکم به آلبومین باند می‌گردد و بدین جهت از گلوومرولها فیلتر نشده و در ادرار ظاهر نمی‌گردد. بیلروبین آلفا - ۹ بعلت داشتن طبیعت لیپوفیلیک میتواند از مامبران فسفو لیپید عبور نماید. در دوران جنینی این خاصیت اجازه می‌دهد که بیلروبین از جفت عبور نموده از طریق مادر دفع گردد. بعد از تولد این خاصیت اجازه می‌دهد که هر گاه سطح بیلروبین سرم بیش از حد بالا رود از سد خونی - مغزی عبور نموده باعث کرن ایکترس گردد. بیلروبین غیر کونژوگه متصل به آلبومین به کبد رفته در سطح سینوزوئیدال هپاتوسیتها از آلبومین جدا شده وارد هپاتوسیت ها گردیده در سیتوزول دو لیگاند به نامهای پروتئین Z و Y آن را بطرف سیستم رتیکولوم آندوپلاسمیک حمل می نمایند. اتصال بیلروبین به این دو لیگاند از برگشت آن به خون می‌کاهد. یک آنزیم میکروزومال بنام UDPGT)Uridin Diphosphate Glucuronyl Transferase بیلروبین را کونژوگه نموده به بیلروبین مونوگلوکرونید و دی گلوکرونید تبدیل میکند، یک مقدار کمی نیز توسط گلیکوزیدهای خنثی (گلوکز و گریلوز) کونژوگه می‌گردد. بیلروبین کونژوگه به رنگ زرد قهوه ای محلول در آب و غیر توکسیک میباشد به مقدار کمی از طرف سینوزوئیدال هپاتوسیتها وارد گردش خون می‌گردد، بطوریکه در حالت نرمال بیلروبین سرم ۹۵ درصد غیر کونژوگه و ۵ درصد کونژوگه میباشد. بیلروبین کونژوگه چون محلول در آب میباشد میتواند از راه ادرار دفع گردد. در حالت عادی ۸۰ درصد بیلروبین کونژوگه بصورت دی گلوکرونید میباشد، در افرادی که کمی فعالیت UDPGT کبدی دارند از میزان بیلروبین دی گلوکرونید کاسته می‌گردد بیلروبین مونوگلوکرونید بیش از ۳۰ درصد پیگمان صفر را تشکیل میدهد. هر گاه فعالیت این آنزیم باز هم بیشتر کاهش یافته به ۳۰ درصد حد نرمال برسد باعث افزایش خفیف بیلروبین غیر کونژوگه سرم می‌گردد. کاهش یا فقدان فعالیت UDPGT در بیماری های ارثی و اکتسابی متعددی

Bilirubin Excretion



تصویر ۴-۴

مقدار کمی از اوروبیلینوزن که توسط هپاتوسیتها برداشت نمیشود از راه خون وارد کلیه شده به فرمهای دست نخورده و فرم اکسیده (اوروبیلین زرد رنگ) دفع گردیده باعث رنگ زرد ادرار میگردد. افزایش دفع ادراری اوروبیلینوزن در بیماری همولیتیک و در نقص فونکسیون سلول کبدی از قبیل هپاتیت دیده میشود. فقدان اوروبیلینوزن در ادرار و مدفوع در ایکتر انسدادی کامل دیده میشود. اوروبیلینوزن ادرار با معرف ارلیخ (Ehrich,s reagent) رنگ قرمز تولید میکند. ترکیباتی که با معرف ارلیخ واکنش مینمایند میتوانند بطور کاذب اوروبیلینوزن ادرار را مثبت نشان دهند از قبیل پورفوبیلینوزن، سولفونامیدها، پروکائین، ۵- هیدروکسی ایندول استیک اسید.

حدود نرمال Normal ranges: حدود نرمال برحسب کیت آزمایشگاهها قدری فرق می کند. حدود نرمال یکی از

لابراتوارها بشرح ذیل است

$(\mu\text{mol/L } 1/17 - 1/5) \text{ mg/dl } 1 - 3/0$ Total Bilirubin(TB) = $(\mu\text{mol/L } 4/3 >) \text{ mg/dl } 2/0 >$ = Conjugated Bilirubin (CB) $(\mu\text{mol/L } 12 - 4/3) \text{ mg/dl } 8/0 - 2/0$ = Unconjugated bilirubin(UCB)

برای تبدیل میلی گرم به میکرومول از $17 \mu\text{mol/L} / 1 \text{ mg/dl}$ conventional to SI) $\text{mg/dl} \times 17$ و برای تبدیل میکرومول به میلیگرم به عدد 0.584 ضرب نمائید. در آزمایش متعارف چون بیلروبین کونژوگه بدون واسطه (direct) نشان داده میشود باین جهت بیلروبین مستقیم نیز میگویند، بیلروبین غیر کونژوگه بطور غیر مستقیم از روی محاسبه بدست میاید و بدین جهت بیلروبین غیر مستقیم نیز می نامند.

جدول ۳-۴ میزان بیلروبین توتال سرم در نوزادان

سن	نوزاد نارس	نوزاد فول ترم
کمتر از ۲۴ ساعت	$\text{mg/dl} < 8$	$\text{mg/dl} < 6$
کمتر از ۴۸ ساعت	$\text{mg/dl} < 12$	$\text{mg/dl} < 10$
۳ تا ۵ روزه	$\text{mg/dl} < 15$	$\text{mg/dl} < 12$
۷ روزه یا بیشتر	$\text{mg/dl} < 15$	$\text{mg/dl} < 10$

Excretory Index			
Test	Comments		
Total bilirubin (TB) with fractionation into conjugated (CB) and unconjugated bilirubin (UCB)	CB/TB $\times 100$ CB fractionation $< 20\%$: primary increase in UCB (intravascular hemolysis, problem with uptake or conjugation); 20-50% raised CB and UCB (deposition); $> 50\%$: primarily CB (obstructive jaundice).		
	Urine bilirubin	Urine urobilinogen	
Normal	Absent	Trace	
CB $< 20\%$	Absent	***	
CB 20-50%	**	**	
CB $> 50\%$	***	Absent	

$$100\text{CB}\% = \text{CB} / \text{TB} \times 100$$

تصویر ۴-۵



تقسیم بندی هیپر بیلیروبینمی:

از نظر پاتوفیزیولوژیک هیپر بیلیروبینمی را بر حسب درصد بیلیروبین کونژوگه در سرم به سه نوع تقسیم می کنند.

(۱) هیپر بیلیروبینمی غیر کونژوگه ($CB \% < 20$)

(۲) هیپر بیلیروبینمی مخلوط ($CB \% = 20-50$)

(۳) هیپر بیلیروبینمی کونژوگه ($CB \% > 50$)

علل هیپر بیلیروبینمی غیر کونژوگه: علل ارثی یا

اکتسابی میتواند داشته باشد. (۱) افزایش تولید بیلیروبین - از قبیل ایکتر فیزیولوژیک، ایکتر شیر مادر، خونسازی ناکارآمد، همولیز، هماتوم و غیره (۲) اختلال برداشت کبدی - بعضی داروها مانع برداشت کبدی میگردند از قبیل ریفادین، پروبنسید، مواد حاجب (۳) اختلال کونژوگاسیون کبدی: ارثی از قبیل سندرم کریگلر نجار، سندرم ژیلبرت و لیست بلند بالائی از داروها. در هیپر بیلیروبینمی غیر کونژوگه بعنوان مثال در یک همولیز ممکنست روزانه ۲۰۰۰ تا ۳۰۰۰ میلیگرم بیلیروبین تولید شود، ولی هیپر بیلیروبینمی خفیف بوده معمولاً از ۴-۱ mg/dl تجاوز نمیکند. زیرا کبد بطور نرمال قسمت اعظم آنرا کونژوگه نموده از راه صفرا دفع میکند. بیلیروبین زیادی در روده به اوروبیلینوژن تبدیل شده و اوروبیلینوژن در ادرار مثبت میگردد. اگرچه میزان بیلیروبین پلاسما در ارتباط با تولید بطور خطی افزایش مییابد، در بیماران با ۵۰٪ کاهش طول عمر گلبولهای قرمز بشرطی که کلیرانس بیلیروبین نرمال باشد، ممکنست غلظت بیلیروبین سرم هنوز نزدیک به حدود نرمال باقی بماند. در همولیز حاد مانند آنچه در آنمی سیکل سل، فاویسم یا هموگلوبینوری حمله ای شبانه رخ میدهد میزان بیلیروبین سرم بطور موقت از ۴ mg/dl تجاوز میکند. (۴) شنت جراحی پورتوسیسستمیک

علل هیپر بیلیروبینمی مخلوط: بیشتر در آسیب

هپاتوسلولر دیده میشود از قبیل هپاتیتها و سیروز. دریافت بیلیروبین غیر کونژوگه و دفع بیلیروبین کونژوگه دچار اختلال می گردد. در این نوع هیپر بیلیروبینمی اوروبیلینوژن ادرار نرمال یا کاهش یافته و در ادرار بیلیروبین ظاهر می شود.

علل هیپر بیلیروبینمی کونژوگه: به علل مادرزادی یا

اکتسابی می تواند باشد ۱- اختلال در دفع هپاتوسیتها: از قبیل نقص MRP۲ در سندروم دوبین جانسون و روتر یا بعزل داروئی یا در هپاتیت حاد فولمینانت بعلت نارسائی هپاتوسیتها در ترشح. تا حداقل نصف ظرفیت ترشحی کبد از

دست نرفته بیلیروبین کونژوگه سرم بالا نمیرود. ۲- انسداد مجاری صفراوی - آترزی مادرزادی مجاری صفراوی، انسداد مجاری صفراوی بعلت سنگ، التهاب و فیروز، نئوپلاسم. در این نوع هیپر بیلیروبینمی چون صفرا وارد روده نمیشود اوروبیلینوژن تشکیل نشده و در ادرار اوروبیلینوژن مشاهده نمی شود. اما بعلت پس زدن بیلیروبین کونژوگه از کبد به خون دفع ادراری بیلیروبین افزایش می یابد و ادرار برنگ چای یا کولا درمییابد. اگر هیپر بیلیروبینمی کونژوگه طولانی مدت ادامه یابد آلبومین خون با جابجائی غیر آنزیماتیک بتدریج جای اسید گلوکونیک را در بیلیروبین کونژوگه میگیرد (شبه گلیکو هموگلوبین) و به آن Delta Bilirubin می گویند. دلتا بیلیروبین چون به آلبومین باند است از راه ادرار دفع نمیشود و نیمه عمر پلاسمائی ۲-۳ هفته ای (شبه آلبومین) دارد. بدین جهت در ایکترهای انسدادی مزمن پس از رفع انسداد ۲-۳ هفته ای طول میکشد تا بیلیروبین سرم به حد نرمال برگردد. در خون افراد سالم دلتا بیلیروبین وجود ندارد.

علل کاهش بیلیروبین: ۱- مصرف بعضی داروها از قبیل

باربیتورات ها. ۲- در معرض نور آفتاب یا اشعه ماورا بنفش ۳- وجود هموگلوبین در سرم.

روش های اندازه گیری بیلیروبین

۱- روش های متعارف با Diazo Reagent: روش های متعارف همه بر اساس روش اورژیئنال Van Den Bergh میباشند. باین ترتیب که بیلیروبین (تتراپیرول) با Diazotised Sulfanilic Acid شکافته شده Azodipyrrole قرمز رنگ تولید میشود. داروهائی که در روش دیازو تداخل ایجاد میکنند عبارتند از ethoxazene, indicant, هیسیتیدین، فنازوپیریدین، ریفامپین، تتوفیلین، تیروزین. در سنجش با اسپکتروفتومتری هیپرلیپمی تداخل ایجاد میکند. ۲- روش های غیر متعارف: الف- High Performance Liquid Chromatography (HPLC) برای استفاده روتین نمی باشد. ب- Vitros Analyzer امروزه بیشتر طرفدار دارد. در روشهای متعارف بیلیروبین دلتا جزو بیلیروبین کونژوگه نشان داده میشود، اما در روش Vitros بیلیروبین دلتا طبق تصویر ۶-۴ جداگانه نشان داده میشود. بنابراین با این روش معنی بیلیروبین مستقیم و بیلیروبین کونژوگه یکی نخواهد بود. پ- روشهای آنزیماتیک.



Alkaline phosphatase (ALP) آلکالین فسفاتاز

این آنزیم متصل به ممبران سلول بخصوص در لبه مسواکی سلولها بوده در تمام بافت های بدن وجود دارد. اما تولیدش در کبد، استخوان، جفت و روده بیش از سایر بافتها ست. یک آنزیم هیدرولیز کننده است که برداشتن فسفات از انواع مولکول ها از قبیل نوکلئوتید ها، پروتئین ها و الکالوئید ها را کاتالیز مینماید. بنابراین، این آنزیم وظیفه باز یافت (recycling) فسفات را در بدن به عهده دارد. فعالیت این آنزیم وابسته به روی Zn و منیزیم Mg است. در PH نزدیک به خنثی خون فعالیت ندارد. در محیط قلیائی فعال میگردد و بدین جهت آنرا آلکالین فسفاتاز نامیده اند در $PH = 8$ فعال شده و حداکثر فعالیتش در $PH = 10.5$ است. آنزیم های تولیدی در اورگان های مختلف از نظر ساختمان شیمیائی با هم فرق دارند اما از نظر عمل یکی هستند و اینها را ایزوآنزیم مینامند. در یک فرد سالم و بالغ درصد ایزوآنزیم ها در سرم عبارتست از ایزوآنزیم کبدی ۴۵ درصد، استخوانی ۴۰ درصد و روده ای ۱۵ درصد.

شرایط آزمایش : ۱- ایزوآنزیم روده ای با خوردن غذا مخصوصاً در افراد با گروه خونی B و ۰ میزانش بالا میرود. بدین جهت ۱۰ ساعت ناشتا بودن لازمست. ۲- این آنزیم به داروهای تحریک کننده میکروزمال کبدی حساس است. بدین جهت داروهائی که بیمار میخورد کنترل گردد. باید توجه داشت که بعد از چندین روز از خوردن دارو ALP خون بالا میرود و ۲ تا ۴ هفته پس از قطع دارو به حد نرمال بر میگردد ۳- جمع اوری نمونه آزمایش در EDTA، سدیم فلوراید یا اگزالات پتاسیم و نمونه خون همولیز شده غیر قابل قبول است (غلظت ALP در گلبولهای قرمز ۶ برابر پلاسما میباشد). از سرم یا پلاسمای هپارینه برای اندازه گیری ALP استفاده میشود. ۴- بعد از جدا سازی سلولهای خونی نمونه سرم یا پلاسما را در هوای معمولی حد اکثر میتوان یک ساعت نگه داشت با طولانی ماندن (یک روز) بر فعالیت آنزیم ۲۰ تا ۳۰ درصد افزوده میشود. نمونه را در یخچال به مدت یک هفته و در فریزر یک سال میتوان نگه داشت.

میزان نرمال آنزیم : میزان نرمال در یک فرد بالغ ۴۰-۱۲۰ U/L ، در اطفال و نوجوانان و در خانم های حامله در ماه های آخر تا دو برابر میزان افراد بالغ است. بعد از ۶۰ سالگی میزان نرمال این آنزیم بالا میرود بعنوان مثال دریک

نکات قابل توجه : ۱) جهت آزمایش نمونه سرم بایستی شفاف و فاقد همولیز باشد. ۲) بیلروبین به نور حساس است، در معرض نور هر ساعت ۳۰ الی ۴۰ درصد از میزان بیلروبین کاسته میگردد. بهتر است آزمایش حداکثر تا ۲ ساعت بعد از نمونه گیری انجام شود. اگر سرم در ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شود نمونه را میتوان تا ۲ ماه نگهداری کرد. تست ادرار : بدلیل اینکه فقط بیلروبین کونژوگه از راه ادرار دفع می شود حضور آن نشان دهنده هیپر بیلروبینمی کونژوگه میباشد. برای بررسی بیلروبین و اوروبیلینوژن ادرار از روش آنزیماتیک نواری (dipstick) استفاده میکنند و بایستی توجه داشت که بعضی داروها از قبیل فنوتیازین ها ممکنست باعث راکسیون مثبت کاذب گردند. مقادیر زیاد اسیداسکوربیک و نیتريت نیز حد تشخیصی تست را کاهش می دهند.

بررسی افزایش جزئی و ایزوله بیلروبین در یک فرد آسمپتوماتیک : ۱- معیارهای تا ۲۰ درصد بالاتر از حد نرمال احتمالاً علت استاتیکی دارد تا یک غیر نرمال کلنیک. ۲- در معیارهای کمتر از ۱/۵ برابر حد نرمال با فاصله ۱ تا ۳ ماه آزمایش را تکرار کنید. ۳- اگر بیش از ۷۰ درصد بیلروبین غیر کونژوگه باشد تشخیص احتمالی سندروم ژیلبرت

HPLC Peak	α	β	γ	δ
Bilirubin Species	Unconjugated	Singly Conjugated	Doubly Conjugated	Conjugated to Albumin
Traditional Methods	Total			
	Indirect (Total – Direct)	?	Direct	
Vitros Methods	Total			
	Unconjugated (Bu)	Conjugated (Bc)		
	Neonatal (Bu+Bc)			
		Direct (Total – Bu)		

تصویر ۴-۶

است. با تکرار آزمایش اگر میزان بیلروبین تغییری ننماید، بررسی بیشتر لازم نیست، اگر بیلروبین افزایش یابد بفکر همولیز باشید و CBC و شمارش رتیکولوسیت، اندازه گیری هاپتوگلوبین و LDH بعمل آورید. ۴- اگر میزان بیلروبین سرم بیش از ۳ برابر حد نرمال باشد احتمالاً بیماری کلنیک در کار است.



زن ۶۵ ساله سالم میزان ALP سرم بیش از ۵۰ در صد بالاتر از سطح همین آنزیم در یک زن ۳۰ ساله است.

تفکیک ایزوآنزیم ها : در مواردی که ALP توتال بالاست منشأ آنرا اغلب از روی علائم کلینیکی و یا با استفاده از اسکن استخوان و سونوگرافی کبد و غیره پیدا میکنیم و یا در صورت لزوم از تستهای سرولژیک دیگر کمک میگیریم مانند GGT و ۵- نوکلئوتیداز که در بیماری کبدی بالا میروند ولی در بیماری استخوانی در حد نرمال باقی میمانند. اگر با تمام این تفصیلات نتوانستیم منشأ آلكالین فسفاتاز را پیدا کنیم از تست های تفکیک ایزوآنزیمها بهره میگیریم. به روش ایمونواسی با استفاده از مونوکلونال آنتی بادی، ایزوآنزیم ها را دقیقاً شناسائی می نمایند.

ایزوآنزیم کبدی L-ALP (Liver - ALP) : ایزوآنزیم کبدی در میکروزوم اپیتلیوم مجاری صفراوی داخل کبدی و هپاتوسیتها تولید شده در حالت عادی از راه مجاری صفراوی درناژ میگردد. هر گاه انسدادی در مسیر صفراوی بوجود آید با تجمع داخل سلولی اسیدهای صفراوی (با چند روز تاخیر) این آنزیم از طرف سینوزوئیدال هپاتوسیتها وارد گردش خون شده و ALP خون بالا می رود. بالا رفتن ALP در جریان آسیب هپاتوسیت (مانند هپاتیت) خفیف تا متوسط (۲ تا ۳ برابر حد نرمال) و در بیماریهای انسدادی صفراوی شدیداً (۵ تا ۱۰ برابر حد نرمال) بالا می رود. در جریان آسیب هپاتوسیتها ترانس آمینازها (ALT, AST) بالا میروند و بدین طریق میتوان ایکتر کلستاتیک را از ایکتر هپاتوسلولر افتراق داد. در انسداد یک شاخه مجرای هپاتیک یا انسداد ناقص مجرای هپاتیک اصلی ALP سرم بالا می رود در حالیکه بیلیروبین سرم ممکنست نرمال یا مختصری بالا باشد. بالا رفتن L-ALP یک تا ۲ روز بعد از انسداد شروع میشود. ایزوآنزیم کبدی در خون نیمه عمری برابر یک هفته دارد بنابراین حتی بعد از برطرف شدن انسداد صفراوی چندین روز طول میکشد تا سطح ALP خون به حد نرمال برگردد، بر عکس در بیماری متاستاتیک منتشر یا انسداد مجاری صفراوی بزرگ خارج کبدی میتواند ALP نرمال و بیلیروبین بالا باشد. ایزوآنزیم روده ای I-ALP (Intestinal) : این آنزیم توسط اپی تلیوم مخاط روده تولید میشود وظیفه اش در سطح مخاط روده شکستن کلسترول و اسید های چرب با زنجیره سنگین و کمک به جذب کلسیم میباشد. I-ALP در خون

بطور نرمال در ۷۰ تا ۸۰ در صد افراد با گروه خونی B و O و ۲۰ تا ۳۰ در صد گروه خونی AB و در ۱۰ در صد گروه خونی A وجود دارد. غلظت این آنزیم در خون در حالت ناشتا ناچیز است بعد از خوردن غذا مخصوصاً غذای چرب بالا رفته و در حدود ۷ ساعت بعد به حداکثر میرسد این افزایش در گروه خونی B و O مشخص تر است. اگر در مخاط روده ضایعه اروزو یا اولسراتیو پیدا شود I-ALP بطور پاتولژیک بالا می رود بطور مثال در کولیت اولسروز. اما در سندروم سو جذب اگر مخاط روده دست نخورده باشد میزان خونی نرمال خواهد بود. ایزوآنزیم روده ای در خون نیمه عمر کوتاهی دارد بدین جهت در جریان بیماریهای روده ای بطور خفیف بالا می رود.

ایزوآنزیم جفتی P-ALP (Placental) : توسط تروفوبلاست جفت تولید میشود، در هفته ۱۶ - ۲۰ حاملگی در خون ظاهر شده در سه ماه آخر حاملگی ALP خون را ۴۰ تا ۶۵ در صد و گاهی تا صد در صد بالا میبرد. بعد از ماه اول زایمان ناپدید میگردد. بطور پاتولژیک در مول هیداتیفرم و کوریو کارسینوم بالا می رود. تومرهای با منشأ Germ cell از قبیل سمی نوما و بعضی نئوپلاسمهای ریه و مغز، آلكالین فسفاتازی تولید میکنند که شبیه ایزوآنزیم جفتی بوده و بنامهای ایزوآنزیم Regan, Kasahara, Nagao معروفند. ایزوآنزیم رگان در ۳ تا ۱۵ درصد کانسره های ریه، پستان، تخمدان و کولون دیده میشود. بعلت شیوع کم، جهت تشخیص کانسر ندرتاً مفید است، اما برای مونیتر اثرات درمان مفید میباشد زیرا با درمان موفقیت آمیز از بین می رود.

ایزوآنزیم استخوانی B-ALP (BONE) : ایزوآنزیم استخوانی اندیکاتور بیوشیمیائی واگردش استخوان است. این آنزیم توسط استئوبلاست ها تولید میشود در استخوان سازی فعال میزانش بالا می رود و در کاهش فعالیت استئوبلاستها مثلاً در استئوپتروز پائین میاید.

ایزوآنزیم نوتروفیلی یا لکوسیتی Leukocyte or LAP : (NAP or LAP) در نوتروفیل بالغ و منوسیت قابل شناسائی است. در یک فرد سالم اکثر ALP سرم منشأ کبدی و استخوانی دارد و LAP معمولاً بعنوان منشأ ALP سرم شناخته نمیشود. اسمیر خون محیطی را جهت ALP رنگ آمیزی نموده لکوسیتها را بر حسب درجه رنگ پذیری از صفر تا +۴ نمره میدهند و جمع



ت - بیماری عفونی : ویروس ابشتین بار، سیتومگالوویروس، سپیسیس.

ث - داروها : داروهای محرک میکروزمال کبد از قبیل فنی توئین، فنوتیازین ها، نیتروفورانئوئین، اریترومایسین، سایمتیدین، فوروسماید، متیل دوپا، آلپورینول، دی سولفیرام، کلوفیرات و غیره. ج- سایر علل : ۱- آسیب بافتی بهر علت از قبیل انفارکتوس قلب، ریه، تومرها. بعلت آزاد شدن آلکالین فسفاتاز موجود در آندوتلیوم عروق آنها ۲ - در نارسائی احتقانی قلب ثانویه به کونژستیون پاسیو کبد ۳ - نئوپلاسم ها از قبیل لنفوم، هوچکین، مولتیپل میلوما، لوسمی ۴ - نارسائی مزمن کلیوی.

علل پائین بودن ALP سرم : ۱- بطور گذرا در ترانسفوزیون ماسیو خون یا جراحی بای پاس قلب (بعلت کمبود موقتی Mg). ۲- کمبود روی Zn و Mg، ویتامین C، اسید فولیک و B₆، B₁₂ (آنمی پرنیسیوز) ۳ - رسوب مواد رادیواکتیو در استخوان ۴ - هیپرویتامینوز D. ۵ - هیپوفسفاتازی ۶ - سندرم شیرقلیا. ۷ - آکندروپلازی در اطفال ۸ - بیماری سلیاک ۹ - سو تغذیه اختلال جذب پروتئین مثلاً "بعلت هیپوکلریدری، کواشیورکور ۱۰ - بیماری ویلسون ۱۱ - کم کاری پاراتیروئید و تیروئید. ۱۲ - آنمی پرنیسیوز (کمبود کوبالامین باعث کاهش فعالیت استئوبلاست میگردد). ۱۳ - درمان استئوپوروز در یائسگی (استروژن، رالوکسیفن، بیس فسفونات) ۱۴ - رسوب مواد رادیواکتیو در استخوان.

در موارد ذیل ALP نرمال است : ۱- بیماریهای ارثی متابولیک : سندروم دوپین جانسون، روتر، کریگلر نجرار و هموکروماتوز وابسته به فیروز کبد ۲- مصرف الکل توسط یک فرد سالم (برخلاف GGT)، حتی در هپاتیت الکلیک

اندیکاسیون تست : ۱) بیشترین کاربرد این تست برای بررسی بیماریهای کبد و استخوان است. ۲) کنترل درمان بیماری پاژه، با درمان دارویی میزان آلکالین فسفاتاز بطرف نرمال شدن سقوط میکند. ۳) کنترل عوارض داروهای کلستاتیک. ۴) برای تعیین دوز مناسب داروهای ضد استئوپوروز (هورمن درمانی جانیشینی، رالوکسیفن، بیس فسفونات ها) که در حدود ۲ ماه بعد از شروع درمان دارویی ALP خون بطرف نرمال شدن میرود.

۵' - نوکلئوتیداز - (5NT)

5NT فسفاتازی است که نوکلئوزید ۵' - فسفات استر را هیدرولیز نموده فسفات معدنی را آزاد میکند. اگرچه 5NT در تعداد زیادی از سلولها وجود دارد، میزان سرمی آن در بیماری کبدی - صفراوی بالا میرود. در انسداد صفراوی ۳ الی ۶ برابر افزایش مییابد اما در آسیب سلول پارانشیم فقط بطور متوسطی افزایش مییابد. منبع استخوانی برای 5NT وجود ندارد، بنابراین برای تشخیص افتراقی افزایش ALP استخوانی از کبدی مفید است. با این حال نیمی از افراد با

نمره یکصد عدد لکوسیت بنام LAP score معروف است که برای تشخیص افتراقی یک پدیده راکتیو هیپرلکوسیتوز از لوسمی میلوژنیک مزمن بکار میرود. در هیپرلکوسیتوز اسکور در محدوده نرمال یا قدری بالاتر است اما در CML کاهش مییابد.

علل بالا رفتن طبیعی آلکالین فسفاتاز: ۱) بالا بودن در یک فرد از هر لحاظ سالم ممکنست یک واریانت نرمال خانوادگی باشد در اینها I-ALP بالا خواهد بود. ۲) در افراد با گروه خون B و O بدنبال خوردن غذای چرب تا ۳۰ U/L بیش از حد نرمال. ۳) در اطفال و نو جوانان تا سن ۱۸ سالگی بمیزان ۱/۵ الی ۷ برابر حد نرمال بالغین. ۴) در حاملگی در سه ماه آخر ۲ تا ۳ برابر نرمال (۳ الی ۶ روز پس از زایمان به حد نرمال برمیگردد). قرصهای جلوگیری تا ۲۰٪ - ۵ در افراد چاق با BMI بالا تا ۲۵٪ - ۶ استعمال دخانیات تا ۱۰٪

جدول (۴-۴) میزان نرمال ALP توتال و ایزوآنزیمها بر حسب سن و جنس

	male	female
Total ALP	0-30 DAYS: 60-320 u/l 1-11 MONTHS: 70-350 u/l 1-3 YEARS: 125-320 u/l 4-6 YEARS: 150-370 u/l 7-9 YEARS: 150-440 u/l 10-11 YEARS: 150-470 u/l 12-13 YEARS: 160-500 u/l 14-15 YEARS: 130-530 u/l 16-19 YEARS: 60-270 u/l 20 YEARS AND OLDER: 40-120 u/l	0-30 DAYS: 60-320 u/l 1-11 MONTHS: 70-350 u/l 1-3 YEARS: 125-320 u/l 4-6 YEARS: 150-370 u/l 7-9 YEARS: 150-440 u/l 10-11 YEARS: 150-530 u/l 12-13 YEARS: 110-525 u/l 14-15 YEARS: 55-305 u/l 16-19 YEARS: 40-120 u/l 20 YEARS AND OLDER: 40-120 u/l
Bone ALP	1-6 YEARS: 0-206 u/l 7-9 YEARS: 0-264 u/l 10-15 YEARS: 0-340 u/l 16-19 YEARS: 0-185 u/l 20 YEARS AND OLDER: 0-85 u/l	1-6 YEARS: 0-189 u/l 7-9 YEARS: 0-246 u/l 10-13 YEARS: 0-340 u/l 14-15 YEARS: 0-81 u/l 16 YEARS AND OLDER: 0-55
Liver-ALP	1-6 YEARS: 0-145 u/l 7-11 YEARS: 0-182 u/l 12-15 YEARS: 0-226 u/l 16-19 YEARS: 0-114 u/l 20 YEARS AND OLDER: 0-55	1-9 YEARS: 0-148 u/l 10-15 YEARS: 0-162 u/l 16 YEARS AND OLDER 0-40 u/l

علل بالا رفتن پاتولژیک : الف - بیماری گاستروانستینال : ۱) بیماری روده ای با آسیب مخاط مثل کولیت اولسروز، سوراخ شدن روده، انفارکتوس یا انسداد روده، I-ALP بالا میرود. ۲) کلستاز کبدی مثل هپاتیت، کبد چرب، تومرهای اولیه یا ثانویه کبد، انفیلتراسیون کبد توسط اختلالات لنفوپرولیفراتیو، بیماری گرانولوماتوز، آمیلوئیدوز، سارکوئیدوز. ۳) کلستاز صفراوی مثل کله سیستیت حاد، کله لیتیاز، کلانژیت اسکروزان اولیه، سیروز صفراوی اولیه.

ب - بیماری استخوانی : از قبیل بیماری پاژه (استئیت دفرمان) بمیزان ۱۰ الی ۲۵ برابر حد مرجع، ریکتز بمیزان ۲ الی ۴ برابر حد مرجع، استئومالاسی، نئوپلاسمهای استئوبلاستیک اولیه یا متاستاتیک، شکستگی در حال ترمیم، میلو فیبروز.

پ - بیماری آندوکراین: هیپرویتامینوز D، هیپر پاراتیروئیدیسم، هیپرتیروئیدیسم، آکرومگالی، پرکاری کورتیکال آدرنال.



ALP کبدی بالا ممکنست -NT5 طبیعی داشته باشند. افزایش -NT5 در بیماران دارای ALP کبدی نرمال در اغلب موارد به وجود بیماری کبدی مربوط می شود. بنابراین اندازه گیری هر دو آنزیم بازده تشخیصی بیماریهای کبد را بالا می برد.

گاما - گلوتامیل ترانسفراز

Gamma-Glutamyltransferase (GGT)

GGT یک آنزیم میکروزومال است که در مامبران تمام سلول های بدن انسان بجز میوسیت وجود دارد. حداکثر میزان آن در سلول های با فعالیت ترشحی یا جذبی میباشد، از قبیل سلول توبولر کلیوی و بعد از آن در هپاتوبیلیاری، پانکراس و پروستات، در سایر بافتها بمقدار کمتر وجود دارد. GGT سرم اکثرا "منشا کبدی دارد زیرا GGT توبولهای کلیوی از راه ادرار دفع میشود و GGT پانکراس وارد لومن روده میگردد. این آنزیم در خون توسط لیپوپروتئین ها و آلبومین حمل شده ونیمه عمر 4 روزه دارد و توسط کبد از خون پاک میگردد. GGT انتقال اسید آمینه از یک پپتید به اسید آمینه یا پپتید دیگر را کاتالیز مینماید. بعضی ها این آنزیم را بعنوان یک traspeptidase شناخته و گاما-گلوتامیل ترانس پپتیداز (GGTP) می نامند اما مناسب تر است که در گروه transferase اسید آمینه قرار گیرد. گلو تاتیون (GSH) یک تری پپتید آنتی اکسیدانی است که رادیکالهای آزاد اکسیژن (Reactive oxygen spesces(ROS را از خون پاک میکند بدین طریق که با عمل کاتالیزوری GGT گروه gamma-glutaryl از گلو تاتیون به گیرنده دیگری منتقل شده و عوامل اکسیدان را خنثی می نماید. GGT در پلاکهای آترواسکلروتیک یافت می شود و در افراد با ریسک بالای بیماریهای آترواسکلروتیک قلبی عروقی میزان خونی اش بالاست. این آنزیم مدیاتورهای التهابی حاوی گلو تاتیون مانند لکوترین-4C را به لکوترین-4D کاتالیز مینماید. بنابراین GGT یک آنزیم آنتی اکسیدان است و بالا رفتن آن در خون حاکی از استرس اکسیداتیو میباشد. استرس اکسیداتیو مارکر های دیگری نیز دارد از قبیل CRP(مارکر انفلاماسیون) و دیگری Isoprostanes -F2 (مارکر آسیب اکسیداتیو اسید آراشیدونیک). از میان این سه مارکر استرس اکسیداتیو، حساس ترین، زودرس ترین و با دوام ترین اش GGT میباشد. GGT در اختلالات هپاتوسلولر متناسب با آلکالین فسفاتاز (ALP) و 5-نوکلئوتیداز بالا میرود و یک اندیکاتور حساستری نسبت به آنها است ولی چون اختصاصی نیست بعنوان یک تست اولیه برای بیماریهای هپاتوسلولر بکار نمیروند. تست GGT دوتا کاربرد عمده دارد : (1) برای اثبات منشا ALP بالا :

• هرگاه ALP و GGT هر دو بالا باشند منشا هپاتوبیلیاری مطرح است.

• هرگاه ALP بالا و GGT نرمال باشد منشا هپاتوبیلیاری مطرح نیست و در موارد ذیل دیده می شود:

i) در کودکان و نوجوانان (ii) حاملگی (iii) بیماریهای مغز استخوان. ۲- جهت کنترل و پی گیری ترک الکل توسط معتادان به الکل. در ۷۵ درصد افراد الکلیک میزان GGT بالاست. در صورتیکه معتاد به الکل اگر واقعا "مصرف الکل را ترک کرده باشد بعد از دو هفته میزان GGT بطور قابل توجهی سقوط میکند. بایستی توجه داشت بعد از یک پرنوشی الکل حتی تا ۳-۴ هفته ممکنست GGT بالا بماند.

تکنیک آزمایش : یک آزمایش ارزان و آسانی است. از Glutamyl-Para-Nitroanilide بعنوان سوبسترا و از Glycylglycine بعنوان گیرنده استفاده می شود. جهت این آزمایش از سرم استفاده می کنند EDTA Plasma نیز مورد قبول است. سایر ضدانعقادها از قبیل هپارین سیترات یا اگزالات مورد قبول نیست زیرا باعث اختلال راکیون میگردد. همولیز در میزان GGT بی تاثیر است زیرا گلبولهای قرمز فاقد این آنزیم هستند. رفرانس : میزان رفرانس آزمایشگاه ها ممکن است با هم فرق داشته باشند.

حدود مرجع IU/L	سن (سال)
۶-۱۹	۱-۱
۱۰-۲۲	۴-۱
۱۳-۲۵	۷-۱
۱۷-۴۴	۱۰-۱۳
۱۱-۵۰	مردان
۷-۳۲	زنان

علت بالاتر بودن رفرانس در مردان را وجود پروستات میدانند. در موارد ذیل نیز رفرانس قدری بالاتر است : سن بالا، BMI، بالا، سیگاری ها و الکلیک ها و افراد چاق. در آغاز میزان GGT بالاست و در نوزادانی که از شیر مادر تغذیه میکنند(تا سه ماهگی) رفرانس بطور طبیعی بالاتر است. در اطفال بالاتر از یک سال و زنان حامله رفرانس در حد بالغین سالم میباشد (بر خلاف آلکالین فسفاتاز).

اهمیت کلینیکی : GGT در تمام اختلالات اولیه و ثانویه سیستم هپاتوبیلیاری بالا میرود. در آسیب منتشر سلول های کبدی بعلت سموم یا عفونت افزایش متوسط (۲ تا ۵ برابر رفرانس) است، در هپاتیت حاد میزان آن در هفته دوم یا سوم بطور ملایم افزایش مییابد و ممکنست تا ۶ هفته بالا باقی بماند و دیرتر از بقیه آنزیمها به حد نرمال بر میگردد و میتواند بعنوان یک اندیکاتور بهبود باشد. در هپاتیت مزمن افزایش GGT بیش از هپاتیت حاد است و در مرحله سکون

جدول منابع خارج کبدی آنزیمها

منابع خارج کبدی	تست
گلبولهای قرمز	بیلیروبین
عضلات اسکلتی و قلب	AST
قلب، گلبول قرمز	LDH
استخوان، سه ماه اول حاملگی (جفت)، کلیه، روده	آلکالن فسفاتاز

ارزیابی بیماری های کبد بر اساس میزان آنزیم ها : جهت سهولت تشخیصی بیماریهای کبد را به سه دسته بزرگ تقسیم می کنند. (۱) هپاتوسلولار - آسیب اولیه در هپاتوسیتهاست (۲) کلستاتیک - آسیب اولیه در مجاری صفراوی است (۳) انفیلتراتیو - کبد بوسیله مواد غیر کبدی از قبیل نئوپلاسم یا آمیلوئید مورد تهاجم یا جانشینی قرار میگیرد. اگرچه همپوشانی قابل توجهی در نتایج غیر طبیعی تستهای کبدی مخصوصا در کلستاتیک و انفیلتراتیو مشاهده می گردد، کوشش برای مشخص نمودن یک مورد کلنیکی نامشخص بعنوان هپاتوسلولر، کلستاتیک یا انفیلتراتیو اغلب ارزیابی بعدی را سریعتر و کاراتر مینماید. جدول ذیل براساس برتری بالا بودن آنزیمهای کبدی می باشد.

تست	هپاتوسلولر	کلستاتیک	انفیلتراتیو
ALT و AST بیش از ALP	تیبیک	-	-
ALP بالا، AST و ALT نزدیک به نرمال	-	تیبیک	تیبیک
افزایش ALP بیش از AST و ALT	-	تیبیک	-

بیماری ممکنست تنها آنزیمی باشد که سطح سرمی بالائی دارد. در کلستاز داخل یا خارج کبدی افزایش شدید (۵ تا ۳۰ برابر رفرانس) میباشد. در اطفال در آترزی مادرزادی مجاری صفراوی افزایش این آنزیم خیلی بیشتر از هپاتیت نئوناتال است. در اختلالات کلستاتیک GGT در مقایسه با ALP زودتر بالا رفته و دوام طولانی تری دارد. در متاستاز کبدی قبل از اینکه اسکن چیزی نشان دهد، میزان این آنزیم بالا می رود.

علل افزایش GGT : ۱ - بیماریهای پانکراس ۲ - انفارکتوس میوکارد (۵۰ درصد موارد) شروع افزایش از روز ۴-۵ و حد اکثر افزایش در روزهای ۸ تا ۱۲ COPD - ۳ بیماری کلیوی ۵ - دیابت ۶ - نئوپلاسم پروستات ۷ - سندروم متابولیک ۸ - الکلیسم ۹ - سپسیس ۱۰ - SLE ۱۱ - داروهای که آنزیمهای میکروزمال کبدی را القا میکنند از قبیل دیلانتین فنوباریتون ها، NSAIDs، استروئید ها، قرصهای جلوگیری، St-John's Wort (علف سنت-جان)، فلوکلوزاسیلین، تری متوپریم/سولفامتوکسازول، اریترومايسين، و داروهای آروماتیک ممکنست سطح سرمی GGT را ۲ تا ۳ برابر حد نرمال افزایش دهند. ۱۲ - مصرف زیاد گوشت قرمز. ۱۳ - (بی اشتهاهی عصبی) Anorexia Nervosa، ۱۴ - هیپرتریوئیدیسم. افزایش GGT در انفارکتوس قلبی، نارسائی قلبی، COPD، دیابت و پانکراتیت غالبا منشأ کبدی دارد. بالا رفتن GGT با خوردن گوشت قرمز بلعت وجود Heme Iron (عامل اکسیدان) در آنست. در صورتیکه گوشت سفید باعث بالا رفتن GGT نمی گردد و حتی مختصری پائین میاورد.

علل افزایش ایزوله GGT : ۱ - سو مصرف الکل ۲ - کبد چرب ۳ - داروهای آروماتیک.

علل کاهش GGT : از نظر کلنیکی مهم نیست. (۱) مصرف قرص سایمتیدین. (۲) مصرف میوه و غذاهای گیاهی.

کاربرد تست GGT : ۱) هرگاه در بیماری آلکالن فسفاتاز بالا باشد برای تعیین منشأ آن که آیا کبدی هست یا خیر از تست GGT کمک میگیریم. (۲) جهت کنترل و پی گیری ترک اعتیاد معتادان الکلیک. (۳) بعنوان پیش بینی کننده ریسک بیماریهای عروق کرونر، مغزی و محیطی، سندروم متابولیک، دیابت تیپ ۲، کبد چرب، اختلالات کلیوی و پروستات. اختلالات ایزوله تستهای کبد : هرگاه در یک پانل از تستهای کبد یکی غیرنرمال باشد علاوه بر ماکروآنزیمها بدنبال علل خارج کبدی باشید.

دستورالعمل ۲۰۱۴ درمان و پروفیلاکسی CDC پس از تماس با آنتراکس

دکتر کامران شرفی
بورده تخصصی بیماریهای عفونی و گرمسیری

به عنوان PEP آنتراکس تنفسی تأیید شده است .
ترکیب سیپرو فلوکساسین و داکسی سایکلین اولین
خط درمان می باشد.

۴- درمان مننژیت آنتراکس به صورت سه آنتی
بیوتیکی که حداقل یک باکتریساید و یک مهار کننده
سنتز پروتئین باید در درمان باشد.

۵- در آنتراکس پوستی غیر کمپلیکه علاوه بر آنتی
بیوتیک می بایست آنتی توکسین به درمان اضافه
شود آنتراکس پوستی غیر کمپلیکه را می توان با
یک آنتی بیوتیک خوراکی درمان کرد و همگی در
خط اول درمان یکسان می باشند (سیپرو فلوکساسین
و لووفلوکساسین و موکسی فلوکساسین و داکسی
سایکلین).

۶- درمان در موارد بارداری و پس از بارداری و
شیردهی مانند بیماران غیرباردار می باشد .

Sign & Symptoms

بر اساس نوع تماس با Bacillous Anthrax
Spore {حمل حیوان بیمار و پشم آلوده و مو و نوع
نامحسوس (استنشاقی و گوارشی) } بیمار می تواند
تظاهرات پوستی ، تنفسی و گوارشی داشته باشد .

آنتراکس پوستی :

- بیماری ظرف ۱ تا ۷ روز پس از تماس پوستی رخ
می دهد .

- بیشتر ضایعات بر روی لاسریشن ها و خراشها و

آنتراکس بیماری زئونوز (zoonosis) می باشد که
توسط باسیلوس آنتراسیس ایجاد می شود . بیشتر
موارد بالینی آنتراکس نوع کوتانئوس (۹۵٪) و سایر
موارد عبارتند از : استنشاقی Inhalation (۵٪) و
گوارشی Gastro-Intestinal (> ۱٪) . تظاهرات
بالینی آنتراکس استنشاقی معمولاً ظرف چند روز پس
از تماس ایجاد شده و کشنده می باشد . در تمام موارد
آنتراکس استنشاقی حدس بالینی بیوتروپسم باید در
نظر گرفته شود.

CDC دستورالعملی در مورد پروفیلاکسی و درمان
پس از تماس با آنتراکس (PEP) در غیر بارداری و
بزرگسالان باردار داده است.

این موارد عبارتند از :

۱ - تمام افراد پس از تماس با Spores Bacillous Anthrax
باید درمان کامل ۶۰ روزه PEP
(post exposure prophylaxis) را دریافت
کنند که شامل موارد واکسینه شده نیز می باشد.
۲- در مقایسه با منوتراپی استفاده از آنتی بیوتیک
به صورت combination رسیدن به درمان را امکان
پذیرتر می کند (ترکیب یک آنتی بیوتیک باکتری
سایدال و یک مهار کننده سنتز پروتئین مفید
می باشد).

۳- سیپرو فلوکساسین و لووفلوکساسین و داکسی
سایکلین توسط FDA برای افراد بالای ۱۸ سال

- تهوع ، استفراغ ، بد حالی ، آنورکسی ، هماتمز و اسهال خونی یا آبکی دیده می شود .
- می تواند به صورت شوک بروز کند .

آنتراکس تنفسی :

آنتراکس استنشاقی به صورت ناگهانی ظرف ۱ تا ۳ روز پس از تماس (بین ۱ تا ۶۰ روز) بروز می کند .
تظاهرات بالینی به صورت Biphase می باشد .
مرحله اولیه : به صورت میالژی ، بدحالی ، خستگی ، سرفه غیر خلطی و گاهی احساس فشار رترواسترنال و تب می باشد . پس از یک دوره کوتاه بهبودی گذرا علائم بالینی به صورت پیش رونده و وخیم بروز می کند .

مرحله دوم : به صورت تب بالا ، کوتاهی شدید عمیق تنفس ، تاکی پنه ، سیانوز ، تعریق شدید ، هماتمز ، درد قفسه سینه (به حدی شدید که گاهی با ایسکمی قلب اشتباه می شود) ، کاهش سطح هوشیاری ، مننژیسموس ، کما (با درگیری مننژ) و شوک می باشد .

تشخیص:

باسیلوس آنتراسیس به تعداد بسیار زیاد در نمونه بافتی یافت می شود و می توان آنرا با رنگ آمیزی و کشت مشخص کرد . پرسنل آزمایشگاه می بایست سطح Biosafety level II را رعایت کرده و از تماس به نمونه خودداری نمایند .

روش های تشخیصی عبارتند از :

۱- رنگ آمیزی اگزودای ضایعات پوستی با متیلن بلو یا گیمسا .

۲- پانچ بیوپسی از لبه زخم و رنگ آمیزی نقره یا ایمونوهیستو کیمیکال .

۳- کشت خون و رنگ آمیزی گیمسا در فرم سیستمیک .

۴- سرولوژی ELISA برای سم باسیلوس آنتراسیس و پاسخ IgG علیه آنتی ژن پرو تکتیو باسیلوس آنتراسیس .

۵- گرافی قفسه سینه برای آنتراکس استنشاقی با رویت " پهن شدن مدیاستن و پلورال افیوژن - هر

محل گزش حشرات در مناطق اکسپوز بدن در اندام فوقانی و به میزان کمتر در دستها و گردن می باشد .

- ضایعات به شکل پاپول خارش دار شروع می شود و ظرف ۲۴ تا ۴۸ ساعت به صورت وزیکول یک سانتی متری در می آید و در نهایت به یک زخم و ادم پیرامون آن (Edematous Halo) تبدیل می شود .

- ضایعات قطر ۲ تا ۳ سانتی متری داشته و دارای لبه گرد و منظم و برجسته می باشد .

- منطقه پوستی عفونت یافته ممکن است ادماتو و نکروتیک شود ولی حاوی چرک نمی باشد .

- ضایعات پوستی بدون درد و با مختصری خارش ممکن است همراه باشد .

- لنفادنوپاتی موضعی که در تائز منطقه پوستی عفونی را انجام می دهد ممکن است بروز کرده و همراه با درد باشد .

- زخم آنتراکس و ادم اطراف آن ظرف ۷ تا ۱۰ روز به Black scar تبدیل شده و برای ۷ تا ۱۴ روز باقی می ماند و در نهایت اسکار دائم باقی می گذارد .

- لنفادنوپاتی ممکن است به شکل persistant باقی بماند .

- ضایعات گردنی همراه ادم و لنفادنوپاتی ممکن است تراشه را تحت فشار قرار دهد و موجب استریدور و دیسترس تنفسی گردد .

آنتراکس اوروفارنکس :

- ضایعات پس از ۲ تا ۷ روز پس از بلع ایجاد شود .
- با ضایعات حفره دهان ، تب ، تورم گردن می تواند رخ دهد .

- ضایعات به شکل ادم لوکال که به تدریج نکروتیک شده و ظرف ۲ هفته سودوممبران تشکیل می دهند .
- گلو درد ، دیسفاژی ، دیسترس تنفسی و خونریزی دهانی می تواند رخ دهد .

- تورم بافت نرم و بزرگی لنف نود گردنی به صورت برجسته دیده می شود .

آنتراکس روده ای :

- ظرف ۲ تا ۵ روز پس از بلع می باشد .
- تب و درد شکم دارد .



چند پارانشیم ریه ممکن است نرمال باشد . "

۶- CT Scan ریه در فرم آنتراکس استنشاقی ویافتن " هموراژی مدیاستن و لنفودنوپاتی هیلار و ادم وضخیم شده گی پری برونکیال و پلورال افیوژن "

۷- LP در صورت وجود علائم تحریک مننژ که نمای CSF عبارت است از فرم هموراژیک با تعداد PMN کم و تعداد زیاد باسیل گرم مثبت.

درمان :

آنتراکس جلدی : ۷ تا ۱۴ روز یکی از ترکیبات داکسی سایکلین و یا کینولون ها (سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین در بیمارانی که نمی توانند پنی سیلین دریافت کنند.

۲۰۰ mg/q۱۲h/po or iv Doxycycline برای ۷۲ ساعت و در بیماران بد حال severe ill تا آخر دوره درمان می توان با همین دوز ادامه می یابد.

آنتراکس استنشاقی غیربیوتروریسم و مننژیت آنتراکس : پنی سیلین با دوز مننژیال و در صورت عدم تحمل کینولون ها استفاده شود .

آنتراکس بیوتروریسم : کینولون ها یا داکسی سایکلین برای ۱ تا ۲ هفته که می توان از کلیندامایسین به دلیل خاصیت آنتی آگزوتوکسین به عنوان آنتی بیوتیک سوم استفاده کرد . سایر آنتی بیوتیک های موثر عبارتند از (ریفامپین ، تتراسایکلین ، ونکومایسین ،ایمی پنم ، مروپنم ، کلرا مفنیکل ، آمینو گلیکوزیدها)

آنتراکس گوارشی : سیپروفلوکساسین یا داکسی سایکلین برای ۶۰ روز و در صورت حساسیت به پنی سیلین می توان از آموکسی سیلین و یا کوآموکسی کلاو استفاده کرد.

مقاومت باسیلوس آنتراسیس با سفالوسپورین نسل سوم و کوتریموکسازول دیده می شود .

PEP: داکسی سایکلین یا کینولون ها را برای ۶۰ روز جهت جلوگیری از فرم استنشاقی آنتراکس استفاده می کنند در صورتی که این درمان در دسترس نباشد می توان از کورتیکو استرئید +/- آنتی بیوتیک مناسب و دردسترس + Raxibacnmab (آنتی بادی منوکلونال علیه آنتی ژن پروتکتیو باسیلوس آنتراسیس) استفاده می کنیم.

در بیماران سپتیک یا با شوک هموراژیک و یا نارسائی پیش رونده ریه ، بیمار در ICU بستری شده و تحت مانیتورینگ همودینامیک و حمایت تنفسی قرار می گیرد .

Dr. Kamran Sharafi: MD, MPH, Infectious & Tropical Diseases Specialist:

kamsharafi@yahoo.com

PARSA Hospital: Tehran, Vali-asr Ave, YAS SEFID Hospital: Tehran, Keshavarz Bolívar

مروری بر یک تجربه بالینی

آیا درمان کوتاه مدت در بروسلوزیز قابل انجام است؟

دکتر کامران شرفی
بورد تخصصی بیماریهای عفونی و گرمسیری

مقدمه:

طول درمان بلند مدت، عدم پذیرش بیماران برای مصرف طولانی مدت آنتی بیوتیک ها، امکان ابتلا مجدد به دلیل عدم کنترل منبع اولیه آلودگی، بروز عوارض دارویی ناخواسته و همچنین تشخیص نادرست اولیه موجب مراجعات متعدد بیماران به پزشکان می گردد که با مصرف استروئیدها و NSAID موجب تأخیر در تشخیص و بروز عوارض تشدید بیماری از جمله اندوکاردیت و استیومیالیت می گردد. کاهش طول درمان بیماری یکی از روش های قابل انجام تیم پزشکی جهت پذیرش بهتر بیماران و همچنین کاهش عوارض ناخواسته ی دارویی می باشد که در این تجربه بالینی مد نظر بوده است.

مرور مقالات:

بروسلوزیز به نام های Mediterranean fever, Undulant fever, Malta fever نیز شناخته می شود. ۱. تمام گروه های سنی و هر دو جنس را می تواند درگیر کند که با وجود برنامه های کنترلی در بسیار کشورها در حال انتقال است. توسعه ی شرکت های نگهداری از حیوانات خانگی و Urbanization حیوانات و آلودگی در طی حمل و نقل مواد غذایی و

لازم به تذکر است که این تغییر در مداخله درمانی صرفاً بر اساس تجربه بالینی و یا مواجهه با موارد خاصی بوده و نمی توان از آن به عنوان درمان استاندارد کرد. بروسلوزیز از جمله بیماری های عفونی مشترک بین انسان و حیوان می باشد که بطور اندَمیک در بسیاری از مناطق ایران وجود داشته و تشخیص داده میشود. بروسلوزیز در میان روستاییان و دامداران و همچنین مشاغل مرتبط با دامداری و یا مشاغل که در ارتباط با محصولات دامی می باشند به طور شایع وجود دارد. در مناطق روستایی ایران و دامداریهای خصوصی و محلی غالباً "بروسلوزیز بَشکل اپیدمی خانوادگی یا محلی بروز میکند ولی در مناطق شهری بصورت اسپورادیک دیده میشود. لذا بهتر است در صورت بروز بیماری در مناطق روستایی سایر افراد خانواده و یا در تماس تحت غربال جهت موارد تحت حاد یا مزمن قرار گیرند. تشخیص دقیق بیماری و گونه میکروارگانیسم با کشت از نمونه های خون و یا بافت می باشد که در بسیاری از مناطق کشور بخصوص روستایی قابل انجام نیست، لذا پزشکان غالباً با حدس بالینی، اپیدمیولوژی منطقه و همچنین تست های سِرولوژی در بیماران برنامه ی درمان آنها را شروع می کنند.



انتقال مواد غذایی به صورت بین المللی از جمله عوامل انتقال بیماری در جوامع شهری هستند. بیماری ضرورتاً مربوط به حیوانات است و انسان میزبان تصادفی می باشد. عامل بیماری از Brucella group که شامل شش گونه: (B.abortus, B.suis, B.melitansis, B.neotomae, B.ovis, B.canis) و یک نژاد که در پستانداران دریایی به نام Nomen Spicies دیده می شود. ۱. بیماری به صورت حاد، تحت حاد، مزمن با طیف وسیعی از علائم شامل: تب ۹۳٪، لرز ۸۲٪، تعریق ۸۷٪، درد بدن ۹۱٪، درد مفاصل ۸۶٪، آرتریت ۴۰٪، یبوست ۴۷٪، اسهال ۷٪، سرفه ۲۴٪، سر درد ۸۱٪، کاهش وزن ۶۵٪، پنومونی ۱٪، اندوکاردیت ۲٪، نروبروسلوزیز ۵٪ و هیپاتومگالی ۱۹٪، اسپلنومگالی ۲۵٪ و لنفادنوپاتی ۳۲٪ دیده می شود. نوع مزمن بیماری (بیش از یکسال) غالباً با Chronic fatigue syndrom دیده می شود. تنها راه تشخیص قطعی کشت از، Blood, Bone marrow, CSF, Pus, Wound در محیط Castanida Biphasic طی هفت تا بیست و یک روز می باشد. سایر روش ها عبارت از ۹۲۰۴ BACTEC, Bac/Alert و PCR می باشند. بررسی سرولوژی IgG ELISA و ۲ME و Coombs از روش های آزمایشگاهی رایج می باشد. طول درمان چهار تا شش هفته در موارد غیر کمپلیکه و در صورت اندوکاردیت، اسپوندیلیت و نروبروسلوزیز هشت هفته می باشد. آسبه های پاراورتبرال نیاز به درناژ ندارد. B.abortus در بیوپسی کبد نمای اپیتلوئید گرانولوما دارد که از ضایعات کبدی سارکوئیدوز غیر قابل افتراق است. B.melitansis کانون های التهابی کوچک شبیه هیپانیت ویرال و گاهاً "ضایعات بزرگتر همراه هیپاتوسلوز لانکروزیز می باشد. علی رغم درگیری کبد Post necrotic cirrhosis بسیار نادر است. ۱،۲،۳،۴

بحث:

در مناطق روستایی، شهرستان ها و شهرهای گوناگون ایران با موارد بالینی پیچیده و متفاوت بیماری تب مالت بشکل تحت حاد، حاد و مزمن مواجه می شویم که نیاز است برای هر کدام مداخله ی خاصی

در نظر گرفته شود. شروع این تجربه بالینی بر اساس شکست درمان استاندارد و بروز مجدد بیماری و یا مزمن شدن آن بوده است. بیماران این مداخله درمانی بر پایه امکانات موجود و یکسان در مراکز درمانی کشور و قابلیت اجرا در مناطق روستایی به چهار گروه بالینی تقسیم شده اند که برنامه ی درمانی کلیه ی بیماران چهل و پنج روزه و با کنترل سرولوژی، ۲ME، CBC/dif، (IgG ELISA, COOMBS)، بررسی ESR و CRP بیماران در ابتدای تشخیص و انتهای هفته دوم، هفته چهارم و ششم درمان بوده است. کلیه بیماران در این مداخله درمانی به دلایل نداشتن کشت میکروبی و آنتی بیوگرام، زمان طولانی، تعداد کم بیماران، نداشتن گروه کنترل و مسایل اخلاق پزشکی در درمان، دوره درمان کامل چهل و پنج روزه را طی می کردند. چهار گروه بالینی عبارتند از:

گروه اول: بیمارانی که مبتلا به بیماری حاد اولیه (CRP+, ESR+, IgG+, ۲ME+) بوده و طی هفت تا ده روز پس از بروز علائم بالینی، با تشدید علائم مراجعه کرده بودند. این گروه در طی سه روز اول بیماری علاوه بر درمان استاندارد دو دارویی یکی از ترکیبات آمینو گلیکوزیدها به شکل تزریقی و یا فلوروکینولونها به شکل خوراکی با توجه به شدت علائم بالینی دریافت می کرده اند، این بیماران شامل بیست و یک نفر بودند که بجز دو بیمار کلیه بیماران در انتهای هفته دوم هم از نظر بالینی و هم پاراکلینیک بهبودی کامل داشتند، با این حال دوره درمان کامل دو دارویی ادامه پیدا می کرد. بدلیل عدم وجود گروه کنترل و عدم آنتی بیوگرام نمی توان بصراحت بیان کرد که اضافه نمودن آنتی بیوتیک سوم در سیر بیماری کاملاً موثر بوده و امکان منفی شدن کلینیکی و پاراکلینیکی در هفته دوم بدون آنتی بیوتیک سوم وجود دارد. جهت بررسی کامل نیاز به طرح ملی در شناسایی گونه های متفاوت میکروارگانیسم، نمای مقاومت آنتی بیوتیکی و استانداردهای یکسان و قابل اجرا می باشد.

گروه دوم: بیمارانی که کمتر از یکسال قبل مبتلا به بیماری حاد بوده و چندین نوبت درمان های گوناگون دریافت کرده اند و هنگام مراجعه علائم بالینی



خفیف (بشکل تب و تعریق شبانه بدون لرز، ضعف، کاهش وزن و کمر درد خفیف) و همچنین بررسی های سرولوژی مثبت (ME, IgG, ESR, CRP) در تیتراژ درمانی داشته اند. در این گروه در طی ده روز اول علاوه بر درمان استاندارد دو دارویی یکی از ترکیبات کینولونها به درمان آنها اضافه می شد که پس از چهار هفته، شش بیمار از هفت بیمار از نظر بالینی و پاراکلینیک بهبودی یافته و برای بیمار هفتم که از نظر بالینی بهبودی نیافته بود ولی سرولوژی و ESR و CRP منفی شده بود، استروئید (پردنیزولون با دوز ۱۰ میلی گرم روزانه) شروع شد و دوره درمان تا شش هفته ادامه پیدا کرد. پس از بهبودی بالینی بیمار تحت اقدامات حمایتی و کنترلی تا شش ماه به طور ماهیانه قرار گرفت که عود بیماری رؤیت نشد. این موضوع که آیا اثر استروئید باعث بهبودی بالینی شده و یا تغییر الگوی درمانی، دقیقاً مشخص نمی باشد.

گروه سوم: بیمارانی که بیش از یکسال قبل مبتلا به بیماری حاد بوده ولی کماکان علایم بالینی بشکل خفیف باقی مانده ولی تست های سرولوژیک منفی و یا در تیتراژهای غیر درمانی بوده اند. که برای این بیماران درمان ۱۴ روزه سه دارویی خوراکی همراه با استروئید شروع شد که پس از طی درمان علایم بالینی بهبودی یافته لذا تست های سرولوژیک در تیتراژ پایین باقی مانده بود. پنج بیمار این گروه سن بالای ۶۰ سال داشتند و احتمال ابتلا به سایر عفونتها و همچنین استئوآرتریت نیز مطرح بوده است. لذا این گروه فقط با اقدامات حمایتی تا شش ماه و بررسی ماهیانه تحت کنترل قرار گرفتند که تغییر محسوسی در وضعیت بالینی ایجاد نشد ولی هیچ مورد عود بالینی و سرولوژی برای بروسلوزیز نیز رؤیت نگردید.

گروه چهارم: در این گروه فقط یک بیمار جای گرفت که فاقد هر گونه علایم بالینی بوده ولی تیتراژ سرولوژی بسیار بالا برای بروسلا داشته (IgG+) ولی سایر آزمایشات در محدوده نرمال بوده است. در طی بررسی طولانی مدت این بیمار نه تغییری در سطح تیتراژ سرولوژی بوجود آمد و نه تغییری در علایم بیماری رؤیت شد.

نتیجه:

همانگونه که قبلاً گفته شده، این تغییر در مداخله درمانی صرفاً بر اساس تجربه بالینی و یا مواجهه با موارد خاصی بوده و نمی توان از آن بعنوان درمان استاندارد قلمداد کرد. همچنین با توجه به این موضوع که عدم اثبات گونه بالینی دقیق میکروارگانیزم از طریق کشت و آنتی بیوگرام، تعداد کم بیماران، عدم وجود گروه کنترل و بسیاری عوامل مداخله کننده دیگر نمی تواند مبنای محکمی برای استفاده از درمان کوتاه مدت باشد. بنابراین تنها می تواند به عنوان مبنایی باشد برای سایر همکاران که در مناطق اندمیک فعالیت می نمایند تا با طراحی همراه با مطالعه جامع و در نظر گرفتن کلیه عوامل مداخله کننده و بررسی آماری دقیق بتوان اثبات نمود که در چه مواردی از درمان سه دارویی کوتاه مدت در بیماری تب مالت غیر کمپلیک می توان استفاده کرد. کوتاه نمودن دوره درمان علاوه بر کاهش موربیدیتی و پذیرش بهتر بیماران موجب کاهش هزینه درمان در خانواده ها و برنامه های کشوری خواهد شد.

References:

1. Brucellosis in humans and animals. WHO/CDS/EPR/2006.7
2. Brucellosis in humans and animals: WHO guidance. Geneva, World Health Organization, 2005.
3. Heymann DL (ed.). Control of communicable diseases manual: an official report of the American Public Health Association. 18th ed. Washington DC, World Health Organization/American Public Health Association, 2004.
4. Northern Ireland Regional Zoonoses Group August 2004: PATHWAY OF CARE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ACUTE BRUCELLOSIS IN PRIMARY CARE



پزشکی و پاسخهای شایع در رفلاکس معدی - مری

دکتر حمید کلانتری
فوق تخصص گوارش و کبد
استاد دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

Non Erosive Gastroesophageal (۵) Reflux Disease (NERD) چیست؟

بیمارانی که نشانگان تی پیک سوزش پشت جناغ را دارند ولی در آندوسکوپی ازوفاژیت ندارند.

۶ انواع NERD کدامند؟

الف) در بیمارانی که با مطالعه PH متری ۲۴ ساعته میزان بازگشت اسید به مری نرمال است که افزایش حساسیت (Hypersensitivity) نامیده میشود.

ب) مواردی که میزان بازگشت اسید به مری بیش از طبیعی میباشد.

ج) مواردی که سوزش پشت جناغ ارتباطی با بازگشت اسید به مری ندارد که سوزش پشت جناغ فونکسیونل (Functional heartburn) نامیده می شود.

۷) درمان نشانگان ناشی از افزایش حساسیت (Hypersensitivity) چگونه است؟

استفاده از داروهایی از قبیل ضد افسردگیهای تری سیکلیک، ترازادون، مهارکنندگان انتخابی باز جذب سروتونین (SSRI) که با اثر روی سیستم عصبی مرکزی (CNS) و یا اعصاب آوران درد سینه غیر قلبی را کاهش می دهند.

۱) تعریف GERD چیست؟

بازگشت محتویات معده به مری که به صورت سوزش و یا درد پشت جناغ تظاهر می نماید.

۲) چگونه تشخیص داده میشود؟

علائم و نشانه هایی مانند سوزش پشت جناغ یا بازگشت اسید که به درمان داروهای ضد اسید جواب می دهند.

۳) اندیکاسیون انجام آندوسکوپی در GERD کدامند؟

الف) کسانی که به درمان طبی جواب نمی دهند.

ب) کسانی که نشانگان خطر ساز از قبیل سختی بلع، کاهش وزن، کم خونی، خونریزی گوارشی و سوزش پشت جناغ مداوم دارند.

ج) در کسانی که به طور مزمن دارو مصرف مینمایند و احتمال مری بارت دارند.

۴) اهداف آندوسکوپی در GERD کدامند؟

الف) تشخیص ازوفاژیت اروزو

ب) تشخیص عوارضی از قبیل: تنگی پپتیک، مری

بارت، سرطان مری

ج) بررسی حالاتی از قبیل ازوفاژیت ائوزینوفیلیک

که GERD را تقلید می کند.



۸) آیا GERD میتواند بدون نشانگان تیپیک
تظاهر نماید؟

بلی، میتواند به صورت ساکت (Silent) باشد.

۹) نشانگان GERD ساکت (Silent) کدامند؟
الف) اختلالات خواب

ب) سرفه مداوم

ج) حملات آسم

د) گرفتگی صدا (Hoarseness)

ه) خرابی دندانها (میتواند اولین نشانه باشد)

و) بوی بد دهان

ز) افزایش ترشح بزاق

۱۰) آیا GERD در روز و شب با هم متفاوت
است؟

نشانها در شب بعلا و وضعیت بدن و قرار گرفتن
سطح معده بالاتر از مری و بنابراین بازگشت اسید به
مری بدتر می شود. از طرفی کاهش رفلکس بلع در
شب اتفاق می افتد که هم اسید مدت بیشتری در
مری میماند و هم میتواند آزادانه وارد مجاری تنفسی
شده که منجر به تورم حنجره، سرفه مزمن، آسم و یا
پنومونی می شود.

۱۱) آیا GERD میتواند باعث تغییر صدا گردد؟

بلی، بازگشت مداوم اسید به سطح طنابهای صوتی
میتواند باعث ایجاد پولیپها در ناحیه حنجره گردد که
خطر سرطان حنجره را افزایش میدهد.

۱۲) علائم هشدار دهنده که باعث ایجاد احتمال
عوارض و خطرات در GERD میگردد کدامند؟
الف) سوزش پشت جناغی که ۳ مرتبه یا بیشتر در
هفته وجود داشته باشد.

ب) وجود درد سینه ناشی از بازگشت اسید

ج) درد سینه ای که به بازو انتشار یابد و یا باعث
نفس تنگی گردد.

د) درد سینه ای که فرد را از خواب بیدار کند و مانع
از یک خواب عمیق گردد.

ه) علائم GERD که بیشتر از ۶ ماه طول بکشد.

و) سرفه مزمن یا بی دلیل که به درمان داروهای ضد
سرفه مقاوم باشد.



ز) آسمی که به درمان جواب ندهد.

ح) علائم GERD باعث کاهش وزن در چند ماه
اخیر شده باشد.

ط) وجود سختی بلع (Dysphagia)، بلع دردناک
(Odynophagia) و یا هر دو

ی) وجود برونشیت و پنومونی های مکرر

۱۳) آیا کودکان نیز مبتلا به GERD میشوند؟

بلی، ولی علائم بالینی آنان با بزرگسالان متفاوت
است.

سوء تغذیه و عدم افزایش وزن که بدلیل استفراغهای
مکرر، سرفه های مزمن و تحریک پذیری بعد از تغذیه
حاصل میشود می تواند علائم اطفال باشد.

۱۴) آیا مردان و زنان به یک نسبت دچار علائم
GERD میشوند؟

زنان مختصر بیشتر دچار علائم GERD میشوند
زیرا آرمونهای استروژن و پروژسترون باعث شل شدن
عضلات صاف دستگاه گوارش از جمله مری و معده
میشوند بنابراین مدت انتقال غذا از مری به معده و
از معده به دوازدهه کاهش می یابد و اسفنکتر تحتانی
مری نیز شل میگردد بنابر این غذا می تواند به مری
بازگشت نماید.

۱۵) چگونه می توان نشانگان GERD را بهبود
بخشید؟

در نشانگان خفیف، اصلاح سبک زندگی همراه
با آنتی اسیدها و داروهای ضد اسید خوراکی مانند
آنتاگونیستهای H₂.

در نشانگان قوی، درمان ضد اسید با مهار کننده های
پمپ پروتون (PPI)

اما اگر نشانه های بیماری در بین این دو طیف باشد،
می توان درمان را از یکی از روشهای فوق شروع کرد.

۱۶) اهداف اصلاح سبک زندگی کدامند؟

الف) افزایش پاکسازی مری از اسید

ب) به حداقل رساندن بروز رفلاکس

۱۷) آیا بالا گذاشتن زیر سر و تنه در کنترل علائم
رفلاکس موثر است؟

در کسانی که علائم شبانه GERD را دارند بالا
گذاشتن زیر سر و تنه حدود ۶ تا ۸ اینچ می تواند در

علائم بیمار بسیار موثر باشد.

۱۸) چه مواد غذایی علائم GERD را تشدید میکند؟

غذاهای چرب، غذاهای حاوی ادویه، شکلات، نوشابه‌های حاوی کربنات، نعنای، الکل، کلا، عصاره پرتقال

۱۹) چه مواد غذایی در کنترل علائم GERD توصیه می‌گردد؟

غذاهای سبک حاوی چربی کمتر و فیبر بیشتر و مواد پروتئین کم چرب توصیه می‌گردد.

۲۰) مکانیزم تأثیرگذاری مواد غذایی بر تشدید علائم GERD کدامند؟

الف) کاهش فشار اسفنکتر تحتانی مری: در اثر خوردن مواد غذایی چرب، شکلات، نعنای و زیاده‌روی در مصرف الکل

ب) PH اسیدی که باعث افزایش علائم می‌شود که در اثر مصرف کولا و عصاره پرتقال میباشد.

۲۱) آیا سیگار کشیدن میتواند باعث GERD گردد؟

سیگار کشیدن مستقیماً باعث GERD نمی‌گردد اما علائم GERD را تشدید می‌نماید، زیرا نیکوتین سیگار وارد جریان خون شده و باعث کاهش فشار اسفنکتر تحتانی مری میشود. از طرفی باعث کاهش ترشح بزاق شده و بنابراین اسید بازگشت یافته به مری خنثی نمی‌شود.

۲۲) آیا استرس باعث افزایش نشانگان GERD می‌شود؟

هورمون‌های استرس باعث کاهش انقباضات معده شده و از طرفی باعث افزایش ترشح اسید میشود بنابراین در مواردی سوزش پشت جناغ را بیشتر می‌نماید.

بعضی داروها با چه مکانیزم‌های باعث تشدید GERD می‌گردند؟

الف) زمان استراحت (Relaxation) اسفنکتر تحتانی مری (LES) را افزایش می‌دهند.

ب) آسیب مستقیم به مخاط مری می‌زنند.

ج) باعث کاهش حرکات پریستالتیسم دستگاه

گوارش شده و باعث افزایش تولید اسید می‌شوند.

۲۳) چه داروهایی می‌توانند ایجاد GERD نمایند؟

(جدول ضمیمه)

۲۴) قرصها چگونه باید مصرف شوند تا به GERD دچار نشویم؟

معمولاً دستور مصرف داروها در درون جعبه دارویی و یا به صورت برچسب روی جعبه دارو موجود است. بعضی از داروها جهت جلوگیری از عوارض جانبی آنها بایستی همراه با مصرف غذا خورده شوند و بعضی دیگر بایستی ساعاتی قبل و یا بعد از غذا مصرف شوند که جذب آنها مختل نشود. زمان تماس داروها با مخاط مری با معده در ایجاد عارضه مهم است بنابراین داروها بخصوص آنهایی که اثر تحریکی بر مری و معده دارند بهتر است در حالت نشسته و یا ایستاده خورده شود تا در اثر نیروی جاذبه حرکت قرص سریعتر گردد. خوردن مقادیر کافی آب نیز در حرکت قرص بسیار مهم است. بعضی از داروها دارای پوشش محافظ جهت جلوگیری از آسیب به مخاط دستگاه گوارش را دارند بنابراین نباید جویده شوند.

۲۵) آیا فعالیت بدنی میتواند در GERD موثر باشد؟
با فعالیت بدنی مسیر جریان خون از دستگاه گوارش به عضلات منحرف میشود. بنابراین برای هضم کافی غذا باید مدت بیشتری در معده باقی بماند بنابراین شانس افزایش تولید اسید و GERD افزایش مییابد. بنابراین بهتر است بلافاصله بعد از خوردن غذا فعالیت فیزیکی صورت نپذیرد. نوع غذا نیز مهم است. غذاهای چرب مدت بیشتری در معده باقی میمانند و مدت طولانیتر هضم آنها صورت میگیرد و به اسید بیشتری جهت هضم نیاز دارند. اما غذاهای حاوی کربوهیدراتها سریعتر هضم میگردند و با سرعت بیشتری از معده عبور می‌کنند. مایعات در هنگام فعالیت فیزیکی مفید بوده به شرط آنکه حاوی سودا و یا آب مرکبات و یا کافئین نباشد.

۲۶) آیا GERD با افزایش سن بدتر میشود؟

با افزایش سن بتدریج افزایش وزن ایجاد میگردد و بزاق که یک خنثی کننده اسید در مری است نیز



فاموتیدین (Pepcid) - نیزاتیدین (AxiD)
 ۳۳ کدامیک از مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) در درمان GERD و با چه مقادیری تجویز می‌گردند؟

Drug	Dose (adult) oral
Omeprazole	۲۰ mg/ day; maintenance dose, ۲۰ mg/ day
Lansoprazole	۳۰ mg/ day; maintenance dose, ۱۵ mg/ day
Pantoprazole	۴۰ mg/ day; maintenance dose, ۴۰ mg/ day
Rabeprazole	۲۰ mg/ day; maintenance dose, ۲۰ mg/ day
Esomeprazole	۴۰-۲۰ mg/day; maintenance dose, ۲۰ mg/ day
Dexlansoprazole	۶۰-۳۰ mg/day; maintenance dose, ۳۰ mg/ day

۳۴ مصرف داروهای ضد اسید فقط موقع پیدایش رفلاکس و یا باید هر روزه مصرف گردند؟
 بسته به نوع داروی ضد اسید دارد اگر از آنتیاسیدهای معمولی استفاده می‌شود فقط موقع رفلاکس کمک‌کننده هستند اما مصرف داروهای خوراکی بسته به شدت رفلاکس دارند. در صورت پیدایش اذوفازیت ناشی از رفلاکس در ابتدا بایستی اذوفازیت توسط دارو درمان شود و سپس بیمار جهت جلوگیری از عود اذوفازیت روی درمان نگهدارنده قرار گیرد که میتواند برای سالها و یا حتی در تمام طول عمر ادامه داشته باشد.

۳۵ مری بارت (Barrett's esophagus) چیست؟
 متاپلازی بافت مطبق مری به بافت استوانه‌ای روده‌ای را مری بارت گویند.
 ۳۶ میزان خطر سرطان مری در مری بارت چه میزان است؟

میزان بروز آن دو دهم تا دو درصد یا معدل متوسط نیم درصد در سال میباشد. به طور مثال اگر ۲۰۰ نفر مری بارت داشته باشند یک نفر ممکن است در هر

کاهش مییابد. از طرفی بسیاری از داروها که در افراد مسن مصرف میشوند میتوانند خشکی دهان بدهد. کاهش تخلیه معده نیز از اتفاقات دوران پیری است. هیاتال هرنی نیز که باعث کاهش عملکرد اسفنکتر تحتانی مری میشود نیز با افزایش سن شایعتر است. بنابراین نشانگان GERD می‌تواند در دوران پیری افزایش یابد.

۲۷ آیا وزن روی GERD تأثیر دارد؟
 افزایش وزن همانطوری که باعث بروز بیشتر بیماریهای قلبی، دیابت، افزایش فشار خون، سگته‌های مغزی، سرطان‌ها میشود میتواند علائم GERD را افزایش دهد. از جمله چاقی شکمی که با افزایش فشار روی معده می‌تواند باعث برگشت مواد غذایی به مری گردد.

۲۸ هدف درمان با داروهای ضد اسید چیست؟
 کاهش ترشح اسید به طوری که PH داخل معده بالای ۴ برسد.

۲۹ مهمترین و موثرترین درمان GERD علامت دار و اذوفازیت‌های ناشی از آن کدامند؟
 الف) بلوک‌کننده‌های H₂

ب) مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI)
 قابل ذکر است داروهای فوق از رفلاکس پیشگیری نمی‌کنند اما اسیدیتی مایع برگشتی را کاهش می‌دهند.

۳۰ میزان فایده داروهای کاهش دهنده اسید معده در مقایسه با دارونماها در ترمیم اذوفازیت ناشی از GERD چگونه است؟

الف) مهارکننده‌های گیرنده H₂ ۱۰ تا ۲۴ درصد
 ب) مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) ۵۷ تا ۷۴ درصد

۳۱ از بین رفتن کامل سوزش پشت جناغ در هفته در مقایسه با تجویز کاهش دهنده‌های اسید و دارونماها چگونه است؟

الف) مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) ۱۱/۵ درصد
 ب) مهارکننده‌های گیرنده H₂ ۶/۴ درصد
 ۳۲ آنتاگونیست‌های گیرنده H₂ کدامند؟
 سایمتیدین (Tagamet) - رانیتیدین (Zantac)

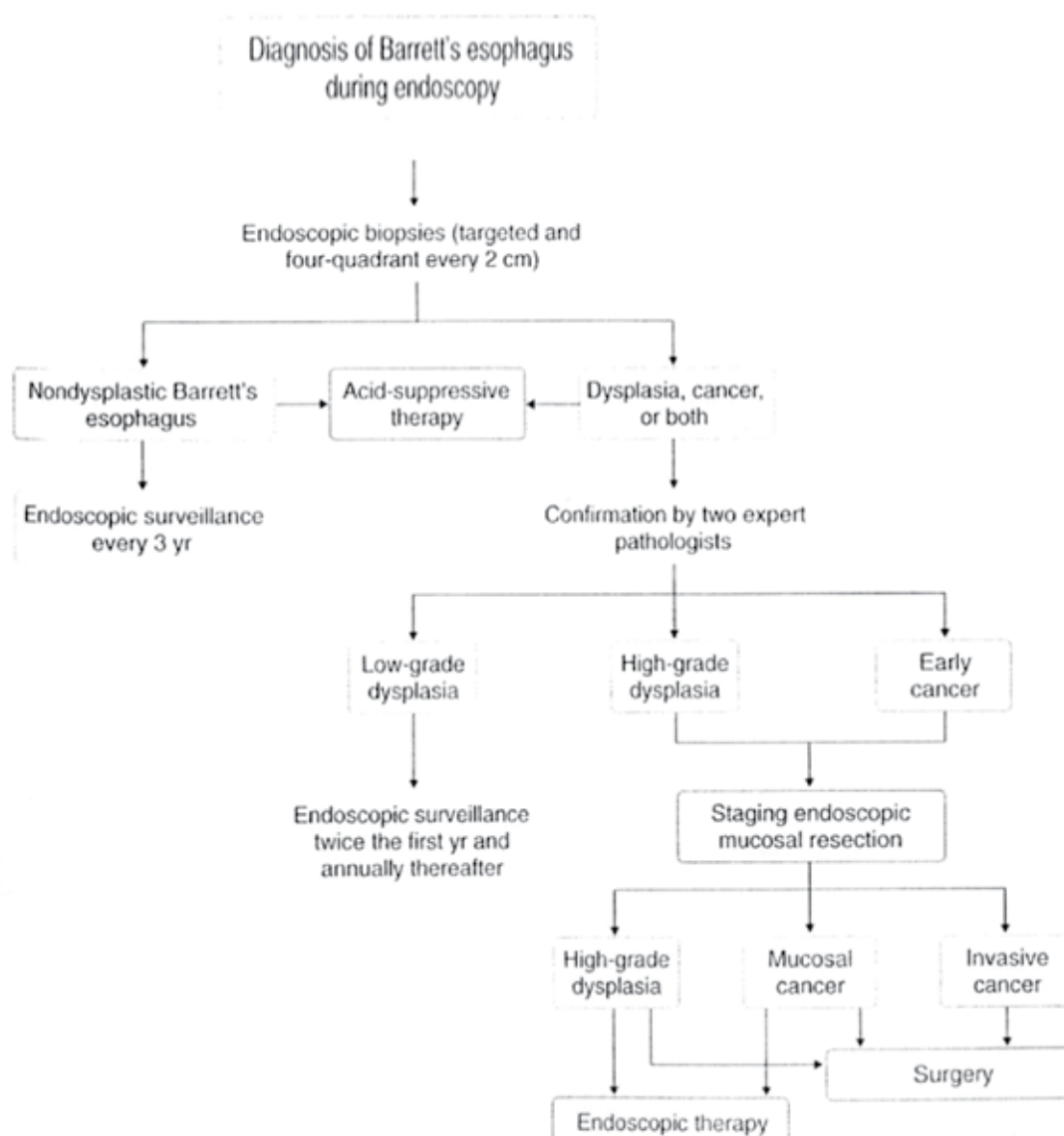


سال کانسر مری بگیرند. بیمار مبتلا به مری بارت سه برابر بیماری که مری بارت ندارد امکان ابتلا به سرطان مری را دارد.

۳۷ جهت بهبودی بارت یا از بین رفتن آن میتوان کار خاصی انجام داد؟
 بعنوان یک پاسخ کوتاه کار خاصی نمیتوان کرد. اما درمان با مهار کنندههای پمپ هیدروژن (PPI) یک تا دو بار در روز باید صورت پذیرد. این درمان از پیشرفت بارت جلوگیری میکند. عارضه این درمان قیمت و عوارض دارو در درازمدت می باشد.

۳۸ بیمار مبتلا به مری بارت چگونه باید پیگیری گردد؟
 در صورت تشخیص مری بارت توسط آندوسکوپی بایستی یکسال بعد مجدد آندوسکوپی و بیوپسی صورت پذیرد. اگر تغییری حاصل نشده باشد بیوپسی هر سه سال بایستی انجام شود. اگر دیسپلازی با گرید پایین یا خفیف باشد باید آندوسکوپی و بیوپسی سالانه صورت پذیرد. اگر دیسپلازی با گرید بالا باشد میتواند علامت سرطان باشد. در این مرحله جراحی جهت برداشتن قسمت گرفتار مری توصیه می گردد.

۳۹ مدیریت درمان مری بارت چگونه می باشد؟



معه گرفتار شده باشد که Hypo Secretors نامیده می شود درمان هلیکوباکتر علائم را بدتر می کند.

۴۶) تعریف GERD مزمن چیست؟
نشانگان GERD سه بار یا بیشتر در هفته که به مدت حداقل ۶ ماه یا بیشتر طول بکشد را GERD مزمن نامند.

۴۷) درمان نگهدارنده و طولانی مدت چه موقع در GERD اندیکاسیون دارد؟

بسته به سرعت عود علائم دارد. اگر بعد از یک دوره درمان عود علائم در کمتر از سه ماه اتفاق بیفتد باید درمان مدتها ادامه یابد. اما اگر عود علائم بیش از سه ماه اتفاق بیفتد یک دوره درمان حاد GERD بایستی صورت گیرد. دوز استاندارد وجود ندارد. مهارکننده های پمپ پروتون (PPI) کافی می باشد.

۴۸) درمان منقطع چه موقع در GERD اندیکاسیون دارد؟

درمان منقطع یا برحسب نیاز در کسانی که سوزش پشت جناغ خفیف تا متوسط داشته باشند و ازوفاژیت متوسط تا شدید وجود نداشته باشد.

۴۹) داروهای مهارکننده های اسید چه عوارضی در درازمدت می توانند داشته باشند؟

هیپرگاسترینمی، پنومونی، گاستریت آتروفیک، عفونتهای روده ای، سوءجذب به ویتامین B۱۲، شکستگی استخوان ران و سوء جذب به کلسیم، سوء جذب به منیزیوم

۵۰) بکلوفن (Baclofen) چه نقشی در GERD دارد؟

بکلوفن یک آگونیست رسپتور گاما آمینوبوتریک اسید B میباشد که در کسانی که به مهارکننده های پمپ پروتون جواب نمی دهند، بعنوان درمان کمکی استفاده میشود. این دارو زمان استراحت اسفنکتر تحتانی مری را ۴۰ تا ۶۰ درصد و میزان حملات رفلاکس را تا ۴۳ درصد کاهش میدهد، از طرفی فشار پایه اسفنکتر تحتانی مری و سرعت تخلیه معده را افزایش میدهد. در بیمارانی که سوزش پشت جناغ مداوم علیرغم درمان با مهارکننده های پمپ پروتون (PPI) دارند دوز ۲۰ میلیگرم سه بار در روز توصیه

۴۰) تعریف GERD مقاوم به درمان چیست؟
عدم پاسخ به درمان مهارکننده های پمپ پروتون (PPI) که روزی یکبار تا دو بار در روز داده شود.
۴۱) تشخیصهای افتراقی GERD مقاوم به درمان چیست؟

الف) GERD غیر اروزو (NERD)

ب) آشالازی

ج) سرطان مری

د) تنگی مری

ه) ازوفاژیت بععل داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، قرصها، مواد سوزاننده، کاندیدا، هرپس، پرتودرمانی

و) حساسیت دارویی

۴۲) درمان GERD مقاوم به درمان چیست؟

الف) تأکید بر اصلاح سبک زندگی

ب) مهار کننده پمپ پروتون (PPI) به نوع دیگری تغییر یابد یا دوز داروی اولیه به دو برابر افزایش یابد که در دو نوبت صبح و شب تجویز میشود. بیشتر توصیه میگردد به جای تغییر نوع دارو دوز مهارکننده پمپ هیدروژن به مدت ۸ هفته به دو برابر افزایش یابد.

۴۳) چه درمانهای کمکی در بیماران مبتلا به GERD مقاوم به درمان توصیه میگردد؟

داروهای پروکینتیک (prokinetic) از قبیل:

بتانکل - متوکلوپراماید، دمپریدون

۴۴) مکانیزم داروهای داروهای پروکینتیک

(prokinetic) چیست؟

باعث افزایش فشار اسفنکتر تحتانی مری میشوند. باعث افزایش حرکات پرستالتیسیم مری و معده میشوند.

۴۵) درمان هلیکوباکترپیلوری چه تأثیری بر علائم GERD دارد؟

بسته به اینکه هلیکوباکتر کدام قسمت معده را گرفتار کرده باشد متفاوت است. اگر گاستریت ناشی از هلیکوباکترپیلوری انتر را بطور عمده گرفتار کند که Hyper Secretors نامیده میشود که با درمان هلیکوباکتر علائم GERD کاهش مییابد اما اگر تنه



می‌شود. عوارض سیستم اعصاب مرکزی شامل فراموشی، گیجی، بیحالی و لرزش می‌باشد. توصیه می‌گردد دوز ۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز شروع شود سپس دوز آن به آرامی تا ۲۰ میلی‌گرم سه بار در روز افزایش می‌یابد تا عوارض دارو کمتر ظاهر شود.

(۵۱) اندیکاسیون PH متری در GERD کدامند؟

- بیمارانی که به روزی دو بار مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) جواب نداده‌اند.
- بررسی میزان اسید رفلاکس شده به مری علیرغم درمان موثر بیمار
- هنگامیکه درمان متوقف شده و بیمار علامتدار است. بررسی اینکه آیا رفلاکس اسید عامل علائم بیمار است.

(۵۲) نقش مانومتری مری در GERD چیست؟

- بیمار مشکوک به آشالازی، در GERD مقاوم به درمان، بیماری که کاندید جراحی GERD است.
- (۵۳) در بیماری که به درمان طبی جواب ندهد و کاندید عمل جراحی باشد چه اقداماتی قبل از جراحی باید صورت پذیرد؟

- آندوسکوپی فوقانی، مانومتری مری

- بررسی اندازه هرنی هیاتال

(۵۴) اندیکاسیونهای جراحی در GERD کدامند؟

الف) اندیکاسیونهای گوارشی

ب) اندیکاسیونهای غیرگوارشی

الف) اندیکاسیونهای گوارشی عبارتند از:

عدم پاسخ مناسب به درمان طبی

عدم پذیرش اولیه درمان

رفلاکس حجم زیاد مواد غذایی و اسید

ازوفاژیت شدید در آندوسکوپی

تنگی‌های خوش خیم

مری بارت با دیسپلازی

ب) اندیکاسیونهای غیرگوارشی عبارتند از:

حدود نیمی از بیماران مبتلا به GERD نشانگان تنفسی دارند که شامل:

سرفه (شایعترین علامت خارج مری)

خروسی شدن صدا، خُرخر صدای تنفسی

آسم شبانه، پوسیدگی دندانها

(۵۵) عمل Fundoplication چه موقعی اندیکاسیون دارد؟

در بیمارانی که به دوز بالای مهار کننده های پمپ پروتون جواب نمیدهند بخصوص اگر جوان باشند.

جداول ضمیمه

Medications that May Cause
Reflux or Heartburn

Medication (generic)	Medication (trade)	Uses
Amitriptyline	Elavil	Antidepressant medication
Diazepam	Valium	Antianxiety
Diltiazem	Cardizem, Cartia, Tiazac	Calcium channel blocker-High blood pressure
Doxepin	Sinequan	Antidepressant medication
Felodipine	Plendil	Calcium channel blocker-High blood pressure
Imipramine	Tofranil	Antidepressant medication
Isosorbide nitrate	Imdur, Nitrodur	Nitrates-High blood pressure or angina

Medication (generic)	Medication (trade)	Uses
Labetalol	n/a	Beta-Blocker-High blood pressure
Levodopa	Sinemet	Anti-Parkinsons
Nifedipine	Adalat, Procardia	Calcium channel blocker-High blood pressure
Nortriptyline	Aventyl, Pamelor	Antidepressant medication
Progestin	n/a	Birth control or abnormal menstrual bleeding
Theophylline	Theolair, Uniphyl	AntiAsthma
Metoprolol	Toprol	Beta blocker-High blood pressure



Medications that can Cause Direct Damage to the Esophagus

Medication (generic)	Medication (trade)	Uses
Alendronate	Fosomax	Osteoporosis Medication
Aspirin		Anti-inflammatory
Azithromycin	Zithromax	Antibiotic
Clarithromycin	Biaxin	Antibiotic
Erythromycin	E-mycin	Antibiotic
Ibuprofen	Advil, Motrin	Anti-inflammatory

Medication (generic)	Medication (trade)	Uses
Iron		Mineral supplementation
Naproxen	Aleve, Naprosyn	Anti-inflammatory
Potassium	K-Dur	Mineral supplementation
Quinidine	Duraquin	Heart rate medication
Risedronate	Actonel	Osteoporosis medication
Tetracycline	Sumycin	Antibiotic
Vitamin C		Vitamins

References

- 1) Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatol Int 2008; 2:263.
- 2) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009; 50:661.
- 3) European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012; 57:167.



- 4) Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55:1.
- 5) Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54:1.
- 6) Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57:1.
- 7) Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, et al. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2007; 47:760.
- 8) Kumar M, Sarin SK, Hissar S, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008; 134:1376.
- 9) Andreani T, Serfaty L, Mohand D, et al. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:636.
- 10) Hui CK, Leung N, Yuen ST, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007; 46:395.
- 11) Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009; 150:104.
- 12) Chien RN, Liaw YF, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. Hepatology* 1999; 30:770.
- 13) Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 36:186.
- 14) Köklü S, Tuna Y, Gülşen MT, et al. Long-term efficacy and safety of lamivudine, entecavir, and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:88.
- 15) Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005; 25:472.
- 16) Hadziyannis SJ, Sevestianos V, Rapti I, et al. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012; 143:629.
- 17) Kumar M, Satapathy S, Monga R, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45:97.
- 18) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus-infected health-care providers and students. *MMWR Recomm*

Rep 2012; 61:1.

19) Lok AS, Trinh H, Carosi G, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012; 143:619.

20) Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49:1335.

21) Mallat A, Hezode C, Lotersztajn S. Environmental factors as disease accelerators during chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008; 48:657.

22) Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 42:63.

23) Hu SX, Kyulo NL, Xia VW, et al. Factors associated with hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a retrospective study of a large cohort of U.S. patients. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43:758.

24) Hu KQ, Kyulo NL, Esrailian E, et al. Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States. *J Hepatol* 2004; 40:147.

25) Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and tea consumption are associated with a lower incidence of chronic liver disease in the United States. *Gastroenterology* 2005; 129:1928.

26) Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, et al. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:293.

27) Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, et al. Impact of treatment on extra hepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2002; 36:812.

28) Piche T, Vanbiervliet G, Cherikh F, et al. Effect of ondansetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, on fatigue in chronic hepatitis C: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54:1169.

29) Wilson WM, Maughan RJ. Evidence for a possible role of 5-hydroxytryptamine in the genesis of fatigue in man: administration of paroxetine, a 5-HT re-uptake inhibitor, reduces the capacity to perform prolonged exercise. *Exp Physiol* 1992; 77:921.

30) Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:349.

31) Onofrei MD, Butler KL, Fuke DC, Miller HB. Safety of statin therapy in patients with preexisting liver disease. *Pharmacotherapy* 2008; 28:522.

32) Harrison SA, Rossaro L, Hu KQ, et al. Serum cholesterol and statin use predict virological response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatology* 2010; 52:864.

33) Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010; 139:1593.



- 34)Ng V, Saab S. Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:923.
- 35)Koh C, Heller T, Haynes-Williams V, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis C after sustained virological response to interferon-based therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:887.
- 36)Rutter K, Hofer H, Beinhardt S, et al. Durability of SVR in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon- α 2a/ribavirin in combination with a direct-acting anti-viral. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:118.
- 37)Backus L, Boothroyd DB, Phillips BR, et al. Impact of sustained virologic response to pegylated interferon/ribavirin on all-cause mortality by HCV genotype in a large real-world cohort: The US Department of Veterans Affairs' experience. *Hepatology* 2010; 52:428A.
- 38)Russo MW. Antiviral therapy for hepatitis C is associated with improved clinical outcomes in patients with advanced fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4:535.
- 39)Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 52:833.
- 40)Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol* 2010; 52:652.
- 41)Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007; 147:677.
- 42)van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308:2584.
- 43)Morgan RL, Baack B, Smith BD, et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013; 158:329.
- 44)Aleman S, Rahbin N, Weiland O, et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2013; 57:230.
- 45)Singal AG, Dharia TD, Malet PF, et al. Long-term benefit of hepatitis C therapy in a safety net hospital system: a cross-sectional study with median 5-year follow-up. *BMJ Open* 2013; 3:e003231.

بررسی پاسخ به درمان مبتلایان به بیماری هوچکین با رژیم درمانی ABVD در بیمارستان ۵۰۱ ارتش از سال ۱۳۷۳ لغایت ۱۳۸۳



دکتر حسن جلایی خو، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ارتش، مرکز تحقیقات سرطان (ACRC-AJA University of medical sciences)

دکتر منوچهر کیهانی، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر نژند سالک، دانشگاه علوم پزشکی ارتش

مقدمه

بیماری هوچکین شایعترین لنفوم در بالغین جوان است. بطور کلی لنفوم برای شرح ضایعات پرولیفراتیو و بدخیم لنفوئیدی بکار می رود که به صورت توده های مجزا ظهور می کنند. در دسته بزرگ لنفوم ها بیماری هوچکین از بقیه انواع لنفوم که دسته لنفوم های غیر هوچکینی را می سازند جدا شده است، زیرا بیماری هوچکین از نظر بالینی و بافت شناسی و نحوه درمان و پاسخ به درمان از لنفوم های غیر هوچکینی متمایز است. در کشورهای صنعتی شیوع بیماری هوچکین در دو محدوده سنی ۱۵ تا ۳۵ سالگی و بالاتر از ۵۰ سالگی افزایش می یابد.

از نظر اتیولوژی علت بیماری هوچکین نا مشخص است ولی در افراد خاصی از جمله افرادی که دچار سندرم نقص ایمنی مادر زادی هستند و یا مبتلایان به ایدز شیوع بالاتری دارد و یا مثلا در سلول های بدخیم بیماری هوچکین، Ebstein Bar virus گزارش شده است.

بیماری هوچکین از نظر پاتولوژی به ۴ نوع: ۱. ندولراسکوزریز. ۲. سلولهای مختلط. ۳. بدون لنفوسیت

۴. سرشار از لنفوسیت تقسیم می شود.

بطور کلی بیماری هوچکین می تواند بصورت: ۱. بزرگ بودن بدون درد عقده های لنفاوی ۲. آدنوپاتی مدیاستین ۳. علائم B (تب - تعریق شبانه و کاهش وزن) ۴. خارش ۵. عفونت های فرصت طلب بروز کند. عواملی از قبیل: تقسیم پاتولوژیک بیماری - جنس بیماران - مرحله بیماری - سن بیماران - وجود علائم ESR Constitutional بالا - حجم بیماری - هموگلوبین $Hb < 10$ و یا $WBC < 15000$ و یا $lymphocyte > 6\%$ می توانند بر پروگنوز بیماری اثر بگذارند. در صورتی که بیماری هوچکین درمان نشود به آرامی پیشرفت می کند و عقده های لنفاوی متعددی را درگیر می کند و از راه خون به مغز استخوان - کبد و سایر احشاء انتشار می یابد. با پیشرفت بیماری علائم B، بی حالی - کاشکسی و عوارض عفونی ایجاد می شوند. بیمار مبتلا به بیماری هوچکین معمولا در اثر عوارض نا رسایی مغز استخوان یا عفونت از دست می رود.

در حال حاضر در کشور ما بیشتر از رژیم ABVD

جهت کموتراپی مراحل مختلف هوچکین استفاده می شود در صورت پیدا کردن رژیم مناسبتری از ABVD و یا در صورت تشخیص نا کار آمد بودن ABVD می توانیم از خروج میلیونها ریال ارز از مملکت جهت رژیم درمانی نا کارآمد جلوگیری کنیم که این خود می تواند هم از نظر سیاسی - اجتماعی و بهداشتی در کشور ما اثر مثبت داشته باشد. همچنین با توجه به شیوع بیماری در قشر جوان و آینده ساز کشور، در صورت وجود یک رژیم کارآمد تر و کم عارضه تر، می توان چه از نظر اقتصادی - اجتماعی سیاسی به کشور خدمت کرد.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع مطالعات توصیفی موارد (Descriptive Case Series) می باشد. بیماران مبتلا بیماری هوچکین جمعیت هدف این مطالعه را تشکیل می دادند و بیماران مبتلا بیماری هوچکین که در سال ۱۳۸۳ در بیمارستان ۵۰۱ ارتش بستری بوده اند، جمعیت مورد مطالعه را تشکیل دادند. نمونه گیری این مطالعه بصورت Convenient Existing Data بوده و تمامی موارد بیماران هوچکین که از ۱۰ سال پیش تا سال ۱۳۸۳ در بیمارستان ۵۰۱ ارتش بستری بودند وارد مطالعه شدند. پرونده های اولیه و پرونده های پیگیری بیماران، از نظر مدت زمان بدون عود و یا مرگ و میر بررسی شد. با استفاده از نرم افزار SPSS Ver ۱۱ تغییرات و وضعیت متغیرها مورد آنالیز قرار گرفت.

نتایج

در این مطالعه ۱۴۸ بیمار مبتلا به لنفوم هوچکین که تحت شیمی درمانی با پروتکل ABVD قرار گرفته بودند، بررسی شدند و نتایج بدست آمده به شرح زیر می باشد:

از میان بیماران بررسی شده، ۶۰ نفر (۴۰/۵٪) مونث و ۸۸ نفر (۵۹/۵٪) مذکر بودند. میانگین سنی بیماران تحت مطالعه $10/7 \pm 25/6$ بود. این در حالی است که بیماران مونث دارای میانگین سنی در حدود $11/9 \pm 28/2$ و بیماران مذکر دارای میانگین سنی

در حدود $9/6 \pm 23/9$ سال بودند. در بررسی نتایج پاتولوژی بیماران این نتیجه مشهود است که شیوع لنفوم هوچکین با سلولاریته مختلط بیش از سایر انواع است (۶۸/۱٪) و پس از آن انواع اسکلروزان ندولار، خالی از لنفوسیت و با ارجحیت لنفوسیت قرار دارند. در بررسی مراحل بیماری نیز مشخص شد که بیماری در مرحله دوم شایعتر است (۵۸/۸٪) و پس از آن به ترتیب مراحل چهار، یک و سوم بیماری قرار دارند. به نظر می رسد توده گردنی شایعترین علت مراجعه بیماران باشد (۶۱/۸٪). توده آگزیلاری در میان علل مراجعه بیماران، پایین ترین شیوع را دارا است (۲/۸٪) ۲۳ نفر از بیماران تحت مطالعه (۱۵/۵٪) دچار عود بیماری و یا فوت شدند. برای بدست آوردن میزان دقیق سورویوال ۵ و ۱۰ ساله طراحی مطالعه دیگری که زمان تشخیص بیماری، زمان عود و یا فوت بیمار به دقت در آن پیگیری شده باشد لازم است. به نظر می رسد که بیماران مونث از سورویوال بهتری نسبت به بیماران مذکر برخوردار بودند (مقدار P با استفاده از آزمون کای مربع پیرسون برابر با ۰/۰۰۰ بود). در بررسی پاسخ به درمان بر حسب سن، با بهره گیری از آزمون T ارتباط معناداری از لحاظ آماری بدست نیامد ($P=0/377$). قابل ذکر است که میانگین سنی بیمارانی که پاسخ مثبت و منفی به درمان دادند به ترتیب $25/9 \pm 11/4$ و $23/8 \pm 5/6$ سال بود. در این مطالعه ارتباط پاسخ به درمان با میزان گلوبولهای سفید و ESR از لحاظ آماری با استفاده از آزمون T معنادار نشد. تشخیص پاتولوژی نوع بیماری هوچکین و مرحله بیماری نیز با وضعیت پاسخ به درمان ارتباط معنادار داشتند (مقادیر P با استفاده از آزمون T به ترتیب ۰/۰۰۵ و ۰/۰۰۰ بود).

استنتاج

با عنایت به نتایج بدست آمده در این مطالعه، به نظر می رسد که بیماری هوچکین در دهه سوم سن از شیوع بالاتری برخوردار است. البته با توجه به هیستوگرام سنی بیماران تحت مطالعه می توان به توزیع دو قله ای بیماری پی برد. قله اول در دهه سوم و قله دوم در دهه ششم زندگی مشاهده می شود. این



امر با نتایج مطالعات مشابه دیگر، همخوانی دارد. این بیماری بطور کلی در مردان شایعتر از زنان می باشد، البته نتایج آزمون های آماری در این مطالعه سورویوال بهتری برای درمان زنان با رژیم ABVD نسبت به مردان مشخص شده است که با اندکی تأمل می توان علت آن را ابتلای زنان به انواع خوش خیم تر و یا سیر خوش خیم تر هوچکین در زنان مرتبط دانست.

همانطور که در مطالعات اپیدمیولوژیک ذکر شده، هوچکین با سلولاریته مختلط شایعترین نوع این لنفوم در کشورهای جهان سوم می باشد. در مطالعه ما نیز این نوع از لنفوم هوچکین در رده نخست قرار داشت. در بررسی شیوع مراحل مختلف بیماری در هنگام تشخیص ابتدایی، مرحله دوم بیماری در صدر قرار دارد. توده گردنی نیز شایعترین علت مراجعه بیماران بود، در حالی که تعداد کمی از بیماران به علت توده ناحیه آگزیلاری مراجعه کرده بودند. شاید علت این امر یکی در معرض دید بودن ناحیه گردن و دیگری شیوع زیاد توده های خوش خیم غدد لنفاوی در ناحیه آگزیلاری باشد.

با توجه به اینکه مطالعات در یک دوره ۱۰ ساله انجام شده و مطالعات مرجع افزایشی در شیوع ابتلا به لنفوم هوچکین را نشان نمی دهند، می توان اینگونه بیان کرد که سورویوال ۵ ساله درمان با رژیم ABVD در این مطالعه در حدود ۸۴/۵٪ بوده که این مطلب با مقالات مشابه همخوانی دارد.

در کل پیشنهاد می شود برای به دست آوردن میزان دقیق سورویوال و یا یافتن رژیم های درمانی با سورویوال بالاتر از رژیم ABVD مطالعاتی از نوع هم گروهی و یا کار آزمایی بالینی طراحی شود و تاثیر متغیرهای مختلف بر میزان کمی سورویوال بررسی گردد.

منابع

1. Fauci et al. Harrison's principles of Internal Medicine. Mc Graw Hill. 15th Ed. 2001. Chapter 112.
2. Valachaki MT, Ha CS, Hagemeistret FB, et al; Long-term outcome of treatment for Ann Arbor stage I Hodgkin's disease: Pattern of failure, late toxicity and second malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39:609-616, 1997.
3. Sears JD, Greven KM, Ferree CR, et al: Definitive irradiation in the treatment of Hodgkin's disease: Analysis of outcome, prognostic factors, and long-term complications. Cancer 79: 145-151, 1997.
4. Duhmke E, Franklin J, Pfreundschuh M, et al: Low-dose radiation is sufficient for the non-involved extended- field treatment in favorable early stage Hodgkin's disease: Long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone. J Clin Oncol 19:2905-2914, 2001.
5. Wirth A, Chao M, Corry J, et al: Mantle irradiation alone for clinical stage I-II Hodgkin's disease: Long-term follow-up and analysis of prognostic factors in 261 patients. J Clin Oncol 17:230-240, 1999.
6. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, et al: Clinical Staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. J Clin Oncol 11:2258-2272, 1993.
7. Cosset JM, Ferme C, Noordijk EM, et al: Combined modality treatment for poor prognosis stage I and II Hodgkin's disease. Semin Radiat Oncol 6:185-195, 1996.

8. Specht L, Gray RG, Clarke MJ, et al: Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early stage Hodgkin's disease: A meta-analysis of 23 randomized trials involving 3888 patients. J Clin Oncol 16:830-843, 1998.
9. Zanini M, Viviani S, Santoro A, et al: Extended-field radiotherapy in favorable stage IA-IIA Hodgkin's disease (prognostic role of stage). Int J Radiat Oncol Biol Phys 30:813-819, 1994.
10. Duggan DB, Petroni GR, Johnson L, et al: Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABVD hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an Intergroup Trial. J Clin Oncol 21:607-614, 2003.

۱- کدام یک جزء علائم B در بیماری هوچکین نمیباشد :

الف-خارش ج-کاهش وزن

ب-تعریق شبانه د-تب

۲- آقای ۲۵ ساله مبتلا به بیماری هوچکین میباشد. در معاینه بالینی غدد لنفاوی گردنی و زیر بغل بزرگ شده است. طحال نیز بزرگتر از حد طبیعی است. مغز استخوان توسط سلولهای هوچکین آنفیلتره شده، در ضمن نامبرده از تب و تعریق شبانه نیز شکایت دارد. بیمار یاد شده در چه مرحله ای (stage) از بیماری قرار دارد:

الف- stage II B ج- stage III A

ب- stage III B د- stage IV

۳- کدام یک از رژیم های درمانی زیر بیشتر به بیماران مبتلا به هوچکین داده میشود:

الف- ABVD ج- CMF

ب- CHOP د- R-CHOP

۴- شایعترین غدد لنفاوی درگیر در هوچکین معمولا کدام یک از موارد زیر است:

الف- درگیری ناحیه سرویکال دو طرفه دردناک ج- درگیری ناحیه اگزیلاری یک طرفه دردناک

ب- درگیری ناحیه سرویکال دو طرفه بدون درد د- درگیری ناحیه سرویکال یک طرفه بدون درد

۵- کدام یک از موارد زیر شامل پیش آگهی بد در بیماران مبتلا به هوچکین پیشرفته نمی باشد:

الف- مرحله چهار بیماری ج- هموگلوبین کمتر از ۵/۱۰ گرم در صد

ب- سن بالای ۴۵ سال د- گلبولهای سفید کمتر از پانزده هزار در میلی لیتر

پاسخنامه

۱- الف

۲- د

۳- الف

۴- د

۵- د



طب مکمل

دکتر حسن جلائی خو .
بیمارستان امام رضا (ع) مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی آجا .

طب مکمل چیست ؟

طب مکمل لغتی است که برای دیگر انواع درمان که همراه درمان های متعارف بکار میروند اطلاق می شود. در گذشته طب مکمل برای بسیاری از بیماریها معجزه میکرد. مثلا درمان سرطان ، پای چلاق، فلج بدن.

در کلیسای نوتردام مونترال در یک گوشه هزاران چوب زیر بغل جمع است که اشخاص فلج پس از بهبودی آنجا انداخته و رفته اند و این گوشه پر عصا و چوب زیر بغل نشانه یی از معجزات بی پایان این کلیسا می باشد.

در حال حاضر همه این نوع درمانها غیر اثبات شده و در معنی هم فاقد ارزش و حتی کلاه برداری قلم داد شده اند.

ولی اضافه کردن مکمل های طبی به درمان ارزش خود را دارند. بسیاری از بیماران از یک نگاه محبت آمیز یا یک معاینه احساس بهبود می کنند و حتی همراه بیمار بسیاری اوقات تقاضای یک نگاه به بیمار را در بیمارستان دارند و از همین یک نگاه دلشان قرص و بیمارشان احساس بهبودی می کند.

در بسیاری از مراکز درمانی به اهمیت روانی و جسمانی این نوع درمانها آگاهی بیشتری پیدا شده است. در مراکز درمان بیماران روانی و جسمانی طب مکمل نه به صورت یک درمان تنها بلکه کمک درمانی جای خود را پیدا می کند. گروه درمانی انرژی درمانی ، خواب درمانی، خود درمانی همگی بکار می آیند. و بسیاری از عوارض درمانی طب نوین را کاهش می دهند یا رنج درمان های نوین را می کاهند. طب مکمل اضطراب و درد همراه درمان را کاهش می دهد.

بعضی بجای لغت طب مکمل لغت طب جایگزین را بکار میبرند که اشتباه است و آن طب دیگری است و باید بین این دو طب , Complementary Alternative تفاوت قائل شد. در حالیکه طب مکمل مورد قبول بسیاری از مراکز درمانی قرار گرفته است طب جایگزین Alternative هنوز جایی در درمان نوین ندارد. طب مکمل می تواند همراه سایر درمانها بکار رود.

طب جایگزین اعمال طب نوین را مخدوش می کند



و طبیب را به بیراهه می کشاند هر نوع درمان مکمل باید با موافقت پزشک صورت گیرد.

انواع درمان های مکمل در طب : کارشناسان درمان این نوع درمان ها را به پنج گروه تقسیم کرده اند.

حواس :

شناختی Sensory , Cognitive, Empric
Medicine

طب مکمل حواسی با ۵ حس بویائی، لمس دیدنی، چشائی و شنوائی ارتباط دارند.

بویایی : این نوع طبابت بر اساس آنست که بوها از راه بینی یا سوراخهای پوست جذب می شوند که بتوسط تنفس از راه بینی یا مالیدن به پوست جذب می شوند. بو که از روغن های بودار جدا می شوند در هیپوتالاموس احساس می شود (قسمتی که نزدیک مراکز هورمونی بدن قرار دارد). بنابراین بو می تواند موجب تحریک هورمون ها شود در تئوری بو می تواند خلق، سوخت و ساز استرس و اشتهاى غذایی و جنسی را تحریک کنید.

اگر چه اثرات طبی بو بر بیماریهای بدنی ناچیز و غیر اثبات شده است اثرات روانی بیشتر قابل بررسی و قابل بحث است.

بوهای متساعد شده از بسیاری از روغن ها مانند، Peppermint, و چای Tea Tree بوهای دلپذیر دارند ولی اثرات آنها مشخص و قابل تعمیم به همه مردم نیست.

لمس دیدنی: درمان با منظره و نشان دادن یا بردن بیماران به دشت و کوهسار موجب آرامش و سکون فکری آنان می شوند. می توان مناظر را در اطاق نیمه تاریک به بیماران نشان داد. گذاشتن تابلوی مناظر در اطاق بیماران یا نشان دادن فیلم مناظر موجب کاهش اضطراب و درد بیماران می شود.

درمان موسیقی :

موسیقی اثرات قابل ملاحظه در انسان و حیوان دارد. موسیقی تعادل فکری و هم آهنگی روان و جسم را برقرار می کند. موسیقی درمانی با گوش دادن به آن یا نواختن موسیقی انجام میگردد.

درمان کنندگان با موسیقی نوازندگان ماهر هستند

که از آنها داستانها در ادبیات ایران و جهان وجود دارد و موسیقی های متعدد نواخته شده قدیمی یا جدید در روان و جسم انسان حرکت و نشاط ایجاد می کنند با موسیقی می توان احساسات ، عواطف و رنج ها را آرام کرد. موسیقی درمانی می تواند بیماران را تحریک به خالی کردن عواطف خود کند. موسیقی هم آرام کننده و هم هیجان آور است.

مالش و لمس :

لمس کردن و ماساژ یک نوع درمان مکمل است که در نقاط لمسی اثر می کند حس فشار، حس نوازش، حس نفس بر بدن همگی شناخته شده است.

انواع آن در فرهنگ های کشورهای گوناگون با نام Heller Work و Rebcoology هم در زمره درمانهای با لمس می باشند همه این نوع مالش ها بر اساس ۵ نوع لمس استوار هستند.

- حرکات آرام مکرر یک نواخت در جهت حرکت خون بطرف قلب .فشار مداوم بر یک گروه عضلات و گرداندن آن ها

- فشار مداوم و حرکات فشاری بر مفاصل

-دق و فشار و کوبیدن با مشت یا دست

-لرزش و تکان ها مداوم عضلات در جهت چسبیدن آنها .درمان با ماساژ و مالیدن بدن عوارض خود را نیز دارد. ماساژ برای کاهش فشار روانی، کاهش اضطراب بهتر کردن خلق، ایجاد آرامش و مهار درد بکار رفته است. بسیاری از مردم خودشان نیز بکار میبرند.

-لرزش در محل برشهای جراحی قدیمی یا محل اسکار زخم برای کاهش اسکار زخم بکار رفته است.

-ماساژ پاها درد و تهوع و آرامش ایجاد می کند و فکر را از تمرکز بر اتفاقات ناگوار دور می کند.

بعضی اوقات ماساژ خطرانی هم دارد مثلا اگر زخم عفونی است ماساژ ممنوع است. بلافاصله پس از جراحی که خطر حرکت لخته وجود دارد ماساژ ممنوع است محل پرتو درمانی نباید ماساژ داده شود. زیرا ماساژ موجب تحریک پوست دریافت کننده اشعه می شود. در حین شیمی درمانی پوست در معرض عفونت است و ماساژ ممنوع است و ممکن است کبودی نیز بروز کند.



ریکی Reiki یک نوع درمان ژاپنی است. در دین بودائی و تبتی بکار رفته است و جدیداً دوباره مورد توجه قرار گرفته است. هدف ریکی بهتر کردن سلامت . نگهداری آن و افزایش شعور است. عامل ریکی انرژی مثبت به بیمار یا بخود و یا محل های مخصوص از بدن می فرستد. عاملین ریکی القا می کنند که این اعمال در سطح اتمی ملکولهای بدن را به لرزه در می آورد و موجب خروج انرژی مسموم کننده می شود و حالت سلامت ایجاد می کند.

یک جلسه درمان یک ساعت بطور می انجامد. عامل با دست خود انرژی را به بیمار می فرستد. بیمار با لباس بر روی تخت می خوابد و عامل به ۱۲ محل بدن انرژی می فرستد هر کدام بمدت ۵ دقیقه بعضی پس از پایان درمان احساس آرامش می کنند و بعضی دیگر پر انرژی می شوند.

رفلکسولوژی Reflexology :

بنا بر این روش پاها آینه بدن هستند فشار بر نقاط متفاوت پا موجب تسکین درد در مواضع متفاوت بدن می شود. و حتی تهوع و یا یبوست را بر طرف می کند. این نوع درمان در بسیاری از نقاهت خانه ها توسط پرستاران اعمال می شود.

اکوپانچر Acupuncture :

روش قدیمی چینی است و با سوزنهای سفت و نازکی که به محل های متفاوتی از بدن فرو می کنند انجام می شود.

تصور می شود که اکوپانچر اندورفین ها Endorphin که ضد درد های طبیعی بدن هستند را آزاد میسازد. اگر ماساژ محل مورد نظر صورت گیرد همان اثر فرو کردن سوزن را دارد ولی اثر آن کمتر است .

درمان شناختی cognitive therapy بهبودی را تسریع می کند مثبت فکر کردن به بهبودی کمک می کند.

تصور کردن . تصور کردن بهبودی به بهبودی کمک می کند. عامل به بیمار کمک می کند که بتواند تصور بهبودی خود و نتیجه درمان مورد نظر را تصور بکند. عامل سعی می کند بداند که تصور بیمار از بهبودی

چیست سپس در ذهن بیمار کمک به ایجاد آن می کند.

به بیمار گفته می شود که خیال خود را در روی اینکه قوی تر و بهتر باشد متمرکز کند یا نابودی غده سرطانی را در حالیکه آرامش خیال از این نابودی یافته است بخواهد بیمار در هر مرحله درمان را در ذهن خود مشخص می کند از ترسناکترین آنها تا بهبودی کامل و در همه مراحل سعی در آرامش خود داشته باشد. با این روشها می توان از تهوع شیمی درمانی یا بعضی از دردها جلوگیری کرد.

هیپنوز Hypnotherapy این حالت مانند تصور کردن است در حالیکه یک هیپوتراپیست کمک به ایجاد آرامش کامل می کند. دعاها کمک به آرامش و اعتماد بیشتر به بهبودی می کند.

مدیتاسیون روشی برای آرام کردن ذهن و شل کردن عضلات است در این حالت روش های متعددی برای مدیتاسیون وجود دارد که در گروه های درمانی به بیماران یاد داده می شود.

شل کردن عضلات و تنفس عمیق به بیماران یاد داده می شود که عضلات را شل کنند. تنگی نفس را برطرف کنند. اضطراب را کاهش دهند و اوضاع موجود را در یدخود بگیرند که بتوانند تحمل درمان های ناگوار و استرس زا را بکنند.

بیوفیدیک روشی است که در آن اشخاص سعی می کنند سلامت خود را به کمک علامتهایی بهتر کنند. به این روش می توان درد و عوارض درد را کاهش داد.

درمان های بیانی

در این نوع درمان ها به بیمار یاد داده می شود که افکار خود را در مورد بیماری بیان کند. بیان کردن رنجهایی که در اندیشه است قدرت مبارزه با آن را می دهد و عبارتند از روان درمانی و مشاور

خاطرات نویسی یک نوع روان درمانی است که شخص رنج و بهبودی روزانه خود را می نگارد. کسانی که بیماری وخیمی دارند نمی توانند به راحتی آنرا برای دیگران بازگو کنند ولی میتوانند آنرا به نگارش در آورند در این نگارش راه حل ها و تصمیمات درست



گرفتن نیز بدست می آید.

هنر درمانی :

با بیماری زندگی کردن سخت است بنابراین با نقاشی مجسمه سازی می توان مشکلات بیماری را بدون آنکه در کلمات ریخته شود نقاشی کرد یا در مجسمه ریخت.

درمان های جسمی :

تمرینات ورزشی: تمرینات ورزشی موجب ریزش آندورفین می شود که خلق را بهتر می کند و نشاط می آورد. حالت سلامت را ایجاد می کند حتی راه رفتن ساده و رقصیدن نیز به بیمار کمک ذیقیمت می کند .

یوگا : Yoga : حرکات و نرمش آرام و بدن را در وضعیت ها گوناگون قرار دادن هزاران سال در هند مرسوم بوده است و اکنون در هم دنیا مرسوم است. در غرب بیشتر روی حرکات تا افکار تکیه می شود. نرم کردن عضلات موجب کاهش استرس و خستگی می شود.

تچی Taichi: حرکت بدن با حرکات موزون موجب آرامش روان و بهبودی می شود و به مدیتاسیون در حرکت موسوم است. بیشتر برای پیشگیری از بیماری در اشخاص سالم بکار می رود.

کی گانگ Gigong: یک روش حرکتی موزون است که همراه با تنفس انجام میگیرد. که موجب حرکت انرژی زندگی در بدن می شود.

گیاه خواری چینی:

طبیعت گرایی برای خود انجمن هایی هم دارد .

Toemi - تویمی درمان با طبیعت است و

درمانهای طبیعی را تشویق می کند.

هومئوپاتی : نوعی طبابت است که طرفداران زیادی

هم دارد و از اروپا به آمریکا راه یافته است.

Anthnophy تمرکز کردن روانی بیمار در

مبارزه با بیماری است که با روشهای مختلف بهبودی را به بیمار القاء می کند.

گیاه درمانی غربی : Western he یک روش

گیاه خواری برای درمان است که به استفاده از غسل

و قارچها صدف و بعضی قسمت های حیوانات و بالاخره

انواع گیاهها محدود می شود.

تخم گیاهها را از قسمتهایی که بنظرشان اصلی

می آید می گیرند و با آنها زراعت می کنند و انجمن ها

و فروشندگان زیادی را در هم بر می گیرد.

Ayurovedo نوعی طب هندی است که شامل

ماساژ ، گیاه درمانی، یوگا و غیره می باشد.

هیچکدام از روش های فوق نمی تواند جای طب

کنونی را بگیرد و هیچکدام به تنهایی نمی تواند نتیجه

مطلوب بجا گذارد.



گزارش بیست و پنجمین کنگره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

بیست و پنجمین کنگره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران از تاریخ ۳۰ اردیبهشت سال جاری با حضور بیش از ۲۰۰۰ نفر شرکت کننده از پزشکان متخصص داخلی، فوق تخصصهای داخلی، پزشکان عمومی و جراحان عمومی و با حضور بیش از ۵۰ نماینده از شرکت های دارویی و تجهیزات پزشکی در سالن همایش های رازی دانشگاه علوم پزشکی ایران شروع به کار نمود.



شرکت های مختلف دارویی و تجهیزات پزشکی در راستای پیشرفت و ترویج علم در همایش جامعه متخصصین داخلی حضوری فعال داشتند.

مراسم روز افتتاحیه پس از سرود جمهوری اسلامی ایران و تلاوت آیاتی از قرآن کریم با سخنرانی رئیس هیئت مدیره و رئیس بیست و پنجمین کنگره متخصصین داخلی دکتر ایرج خسرونیا آغاز شد.

دکتر خسرونیا ضمن عرض خیر مقدم در ادامه صحبت خود اظهار داشتند پزشکی دانشی است کاربردی با هدف حفظ و ارتقای تندرستی و درمان بیماری ها و آسیب ها، قدمت این علم را می توان از سالهای پیش از باستان که بشر همواره می کوشیده است تا با بکارگیری ابزار و علوم و بعضاً عقاید مذهبی گوناگون به کشف راه های جدید و مؤثر برای درمان بیماری ها و آسیب ها بیابد دانست.

ایشان ادامه دادند: نخستین بار در کشور با تصویب قانون راجع به جرائم پزشکی در سال ۹۰ حاکمیت قانون بر سر فعالیت های پزشکی سایه افکند و هرگونه خطا و قصور در انجام وظایف حرفه پزشکی قابل تعقیب و رسیدگی شد از آن زمان تا کنون قوانین مختلف دیگری وضع شده که در آن وظایف پزشکان و ضمانت های اجرایی قانون پیش بینی شده است.

ایشان اضافه کردند: رژیم غذایی ما نه ایرانی است نه فرنگی، با کم شدن مصرف لبنیات روز به روز از قد ایرانی ها به خصوص روستائیان کاسته شده و برعکس به قد کره ای ها و ژاپنی ها به علت مصرف لبنیات افزوده می شود.



حدود ۲۳۰ مقاله به دبیرخانه کنگره ارسال شده است که پس از داوری، ۵۷ مقاله به صورت اورال و ۱۷۳ مقاله به صورت پوستر ارائه شد.



بعد از سخنرانی دکتر خسرو نیا دکتر علیرضا زالی ریاست محترم سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران سخنرانی خود را اینگونه آغاز نمودند که یکی از آسیبهای اجرای پرداخت یارانه ها را کاهش ۲۲ درصدی سرانه مصرف مواد لبنی در کشور دانستند.

دکتر علیرضا زالی در بیست و پنجمین کنگره متخصصان داخلی ایران که در مرکز همایش های رازی برگزار شد فرمودند: در سالهای گذشته حوادث تلخی در حوزه سلامت رخ داده است که بیشترین آسیب آن متوجه مردم بوده است .

وی با اعلام اینکه با اجرای قانون هدفمندی یارانه ها سهم مردم از مصرف مواد لبنی حدود ۲۲ درصد کاهش پیدا کرده است گفت : این در حالی است که مشکل پوکی استخوان به شدت سلامت جامعه و به خصوص زنان ما را تهدید می کند.

دکتر زالی با اعلام اینکه پرداخت یارانه ها اثر مستقیم بر سفره مردم داشته است افزود: کاهش مصرف مواد لبنی در حالی اتفاق افتاده که میانگین مصرف شیر و لبنیات در ایران کمتر از آمار جهانی بوده است.

رئیس کل سازمان نظام پزشکی ایران با اشاره به برخی از بندهای موجود در قانون جدید مجازات اسلامی که جامعه پزشکان نقدهایی را بر آن داشتند، خاطر نشان کرد : باید به طور ویژه از آیت الله آملی لاریجانی تشکر کنم . کارگروهی توسط ایشان تشکیل شد تا قانون مجازات اسلامی مورد بررسی قرار گیرد و با روحیاتی که از آقای آملی لاریجانی می شناسم، اطمینان می دهم که این کار با قوت انجام خواهد شد.



سپس دکتر حمید کلانتری دبیر علمی کنگره گزارشی از چگونگی برنامه ریزی و اجرای بیست و پنجمین کنگره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران به سمع همکاران رساندند



در مراسم روز افتتاحیه سپس، طبق رسم هر ساله ی کنگره ، به ۵ نفر از پزشکان پیشکسوت هدایایی به رسم یادبود تقدیم گردید.



دکتر کیوان الچیان دبیر اجرایی کنگره در روز سه شنبه در حاشیه بیست و پنجمین کنگره سالیانه جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران اظهار داشتند: عفونتهای تنفسی با علایمی همچون آبریزش بینی، خارش گلو، چشم و بینی، سرفه های خشک، سرفه های همراه با خلط سفید و دردها و گرفتگی های عضلانی بروز می کند .

ایشان با بیان اینکه گاهی عفونت های تنفسی سبب بروز در قفسه سینه می شود ، افزودند: در اینگونه موارد افراد تصور می کنند به بیماریهای قلبی مبتلا شده اند. بنابراین برای تشخیص صحیح بیماری افراد باید به پزشکان مربوط مراجعه کنند.



در کنگره مذکور سمپوزیوم های متعدد از جمله : اورژانس، پزشکی قانونی ، گوارش، سرطانها ، غدد و احیاء برگزار گردید.

