

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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 اسفندیبد
فوق تخصص خون و انکولوژی

دکتر کیوان الجیان
دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر مصطفی انوری
متخصص داخلی

دکتر انوش برزیگر
استاد دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دکتر امیر حسین بقراطیان
استادیار دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر ایرج خسرونی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر محمد تقی طالبیان
طب اورژانس

دکتر سعید فلاح تفتی
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر منوچهر کیهانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر هوشنگ نوشاد
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر پرویز وحدانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

طب داخلی

فصلنامه جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

سال دهم / شماره دوم / تابستان ۱۳۹۳

ISSN:1560-8239

جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران



فصلنامه طب داخلی

سال دهم / شماره دوم / تابستان ۹۳

شاپا: ۸۲۳۹-۱۵۶۰

صاحب امتیاز: جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

مدیر مسؤول: دکتر ایرج خسرونی

ویرایش: دکتر نعمت اله حسینی

سردبیر: دکتر پرویز وحدانی

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.

به نام خدا

دکتر ایرج خسرونی

مقدمه: نامه ما به مسئولین امر

سال های متمادی بود که وعده تعرفه عادلانه را می دادند و سعی در کم کردن فاصله درآمدی کلیه اقشار پزشکی می دادند. در جلسات مختلفی که گاهی ساعتها به طول می کشید شرکت کردیم و تعرفه جدید را مطابق کتاب تعرفه نوشتیم و به همه مزدگانی دادیم که k جراحی و داخلی یکی شده است و هر k هم حدود ۳۸۰۰۰ تومان گذاشته شده است و ویزیت متخصص داخلی ($k/2$) می باشد و به همین امید کتاب تعرفه را امضاء کردیم تا به چاپ برود. غافل از اینکه با یک تبصره که معلوم نیست طبق چه ضوابطی نوشته شده و تصویب شده و با یک دایره کوچک در کنار k مربوط به ویزیت، تعرفه مربوط به ویزیت به نصف تقلیل پیدا کرده است و گروه متخصصین داخلی را که تنها درآمدشان از ویزیت می باشد از این تعرفه نا عادلانه ناراحت و به فکر فرو برد و مجدداً فاصله درآمدی بین پزشکان چاقو به دست و داخلی افزایش پیدا نمود. ما از خود سؤال می کنیم آیا درمان بیمار مبتلا به انفارکتوس قلبی، خونریزی گوارش، آمبولی ریه سخت تر

است و یا عمل کاتاراکت یا عمل پروستات و یا حتی تخلیه یک آبسه.

ما اعتراض خود را نوشتیم و به مسئولین امر دادیم امیدواریم روزی
برسد که گوش شنوایی وجود داشته باشد و مشکلات تعرفه جدید را
هم به طور عادلانه برطرف نمایند.

خوشبختانه با مذاکراتی که انجام گرفت مسئولین امر (وزارت بهداشت و
درمان، سازمان نظام پزشکی) قرار شد بعد از سه ماه اجرای این برنامه مجدداً
تعرفه مورد بازبینی قرار گرفته و ویزیت پزشکان متخصص داخلی و اطفال بر
حسب K ۳۸۰۰۰ تومان تعیین گردد. که این امر توسط آقای دکتر زالی و
همکاران سازمان نظام پزشکی در حال پیگیری و انجام است.

نگرشی بر نقش آنتاگونیست های کانال های کلسیمی در درمان فشار خون

دکتر علیرضا رفیعی نیا (داروساز)

مقدمه

غالباً برای درمان فشار خون پزشکان از ۲ یا چند داروی وابسته به گروه های مختلف داروهای ضد فشار استفاده می نمایند که از جمله آنها ۲ داروی CCBS می باشد تاکنون ۱۰ داروی بلوک کننده کانال کلسیمی معرفی شده اند که مهمترین آنها با توجه به گروه شیمیایی آنها بشرح زیر می باشد:

۱ - گروه فنیل الکیل آمینها نظیر وراپامیل

۲ - گروه بنزوتیازپینها نظیر دیلتیازیم

۳ - گروه دی هیدروپیریدینها نظیر نیفدیپین،

آملودیپین و فلوودیپین.

قدرت انبساط عروقی این داروها متفاوت بوده و از عوامل پر قدرت نظیر دی هیدروپیریدینهای نیفدیپین شروع و به داروهای ضعیفتر وراپامیل، دیلتیازیم و بی پریدیل می رسند. تحقیقات متعدد بیانگر فعالیت آنتاگونیستی CCBS طی پیوند با کانالهای کلسیمی از نوع L موجود در عروق خونی بصورت اختصاصی و انتخابی بوده ضمن اینکه وراپامیل علاوه بر تأثیر فوق با کانالهای کلسیمی از نوع L قلب نیز قادر به پیوند است. این تحقیقات (آزمایشگاهی) همچنین نشان دادند که هر زیر گروه های CCB دارای هر دو توانایی تضعیف گره سینوسی و کاهش انتقال دهلیزی - بطنی نیز می

باشد. اما تنها وراپامیل و دیلتیازیم قادر به تأخیر انتقال دهلیزی - بطنی یا تضعیف گره سینوسی با دوزهای معمول مورد استفاده بالینی بوده اند. به بیانی دیگر می توان مدعی شد گر چه کلیه CCBS در محیط آزمایشگاه یک اثر اینوتروپ منفی وابسته به دوز از خود بروز داده اند ولی تنها وراپامیل و دیلتیازیم چنین تأثیری را در محیط بدن انسان نیز از خود بروز داده اند. در حال حاضر در آمریکا از گروه CCBS داروهای آملودیپین، دیلتیازیم، فلوودیپین، isradipine، نیکاردیپین، نیفدیپین، nisoldipine و وراپامیل برای درمان فشار خون مورد استفاده قرار می گیرند. از این داروها وراپامیل بصورت فرمولاسیون آهسته رهش برای دوزهای شبانه و شروع اثر تأخیری نیز در دسترس می باشد. در روند کلی درمان فشار خون در صورت عدم نتیجه گیری مناسب از تجویز مدرتیازیدی یا یک بتابلوکر از داروهای CCBS بعنوان خط اول درمان استفاده می شود. بیماران دچار فشار خون حاد نظیر نارسایی کلیه و همودیالیز بدلیل نیاز به چندین دارو برای کنترل فشار خون از جمله استثنای این روند درمانی می باشند. CCBS علیرغم تفاوت ساختمان



شیمیایی بواسطه مکانیسم تأثیرشان بعنوان یک گروه واحد دارویی محسوب می‌شوند. در این طیف وراپامیل و دیلتیازیم در یک طرف و گروه دی هیدروپیریدینی در طرفی دیگر قرار دارند. بدلیل تفاوت‌های درون گروهی CCBS بواسطه محل اثر ترجیحی می‌توان با بکارگیری CCBS های متعلق به گروه های متفاوت بصورت ترکیبی هم برای درمان آنژین فشارنده و هم برای فشار خون استفاده کرد. بعنوان مثال جریان خون بازویی بیمار تحت درمان با آملودیپین در صورت تجویز همزمان وراپامیل به میزان ۵۰٪ افزایش خواهد یافت. از جمله کاربردهای دیگر CCBS استفاده از آنها در درمان ایسکمی قلبی در مواردی است که بیماران به یک داروی ضد آنژینی پاسخ مناسب نداده باشند خصوصاً بعنوان جایگزین و موارد منع مصرف سایر داروها نظیر بتابلوکرها. در این رابطه تحقیقات نشان داده که آثار انبساط عروقی دیلتیازیم در صورت تجویز با سایر CCB های گروه دی هیدروپیریدینی تشدید می‌شود. همچنین ثابت شده که: برای درمان علامتی عارضه شریان کرونری اگر محدودیتی در استفاده از سایر داروهای تجربی نظیر بتابلوکرها وجود داشته باشد درمان دوگانه با CCB ارجحیت دارد. (۶)

آنتاگونیستهای کانالهای کلسیمی در دسترس برای درمان فشار خون در جدول شماره ۱ نشان داده شده اند. سه گروه داروی شاخص این دسته عبارتند از ۱- فنیل آلکیل آمینها نظیر وراپامیل و گالوپامیل ۲- بنزوتیازینها نظیر دیلتیازیم و ۳- دی هیدرو پیریدینها نظیر نیفیدپین ، فلودیپین ، آملودیپین ، نیکاردپین ، نیتروندپین و نیلوادپین.

جدول شماره ۱: خصوصیات فارماکوکینتیکی بعضی آنتاگونیست های کلسیمی معمول و در دسترس

نام دارو	دسته ^a	خصوصیات فارماکوکینتیکی							تأثیرات سن بالا و سایر بیماریها روی حذف
		F(%)	t _{1/2} h	CL(L/h)	Vd (L)	Pb(%)	سن بالا	بیماری کلیوی	بیماری کبدی
آملودیپین	D	۶۴	۳۴	۲۱/۵	۱۴۷۰	۹۵	↑½CL↓,t	۱½t,CL↓	↑½CL↓,t
دیلتیازیم	B	۳۹	۵/۷	۶۰	۳۱۵	۸۰-۸۶	↑½CL↓,t	۱½t,CL↓	↓CL
فلودیپین	D	۱۶	۱۱/۴	۶۹	۶۷۹	۹۹	↑½CL↓,t	۱½t,CL↓	↓CL
Gallopanil	P	۲۲/۶ (b)	۲/۵-۵/۵	۶۶-۷۲	۱۴۵	۹۳	-	-	↑½CL↓,t
نیکاردپین	D	۱۵-۴۰ (d)	۱	۴۲	۵۲/۵	>۹۸	-	۱½t	↑½CL↓,t
نیفیدپین	D	۴۵	۳/۴	۳۷	۹۸	>۹۶	-	-	↑½CL↓,t
وراپامیل	P	۲۴	۵/۷(b)	۵۲	۳۰۸	۹۰	↑½CL↓,t	-	↑½CL↓,t
Nilvadipine	D	۱۴-۱۹	۱۴	۷۶	۱۶۸۰	۹۸	-	-	↓CL

مخفف ها a: دسته شیمیایی شامل
b: با تکرار حذف
F= دستیابی خوراکی
vd = حجم توزیع
= تمایل به افزایش
D=دی هیدرو پیریدین ،
c= در موقعیت ثابت
CL= کلیرانس کلی پلاسمایی ،
Pb= پیوند پروتئینی
= بدون تغییر
B= بنزوتیازپین ،
d = وابسته به دوز
½t = نیمه عمر حذف
\$= تمایل به کاهش
P= فنیل آلکیل آمین

مکانیسم و محل اثر

این داروها با بلوک ورود یونهای کلسیم به داخل سلولها در اثنای مرحله دیلاریزه پتانسیل فعالیت آنها و متعاقباً کاهش میزان یونهای کلسیم لازم برای فعالیت انقباضی سلولها عمل می کنند. عضلات صاف عروق حساسترین سلولها به چنین بلوکی می باشند .

دو نوع کانال کلسیمی از نظر فعالیت وجود دارند یکی با واسطه گیرنده و دیگری با واسطه پتانسیل فعالیت . داروهای گروه فنیل الکیل آمینها نظیر وراپامیل برروی کانالهای گروه اول و دی هیدرو پیریدینها نظیر نیفدیپین بر روی کانالهای گروه دوم مؤثرند. بنزو تیزاپین و دیلتیازیم دارای فعالیت میانه ای می باشند . (۱)

خصوصیات فارما کودینامیکی

بر خلاف سه عامل قدیمی وراپامیل ، دیلتیازیم و نیفدیپین ، آنتاگونیستهای کلسیمی جدید تر در غلظت های پلاسمایی پائین تر عمل می کنند که این امر به نوبه خود انجام تحقیقات بر پایه غلظت - اثر را مشکل می نماید . رویهمرفته ارتباطی خطی بین غلظتهای پلاسمایی و آثار کاهش فشار خون اکثر این داروها قابل تصور است . (۲)

خصوصیات فارما کوکینتیکی

عمده این خصوصیات در جدول ۱ بیان شده اند داروهای جدید تر این گروه دارای خصوصیات فارماکوکینتیکی مشابه سه داروی قدیمیتر این گروه یعنی وراپامیل، دیلتیازیم و نیفدیپین می باشند. اینداروها همگی وسیعاً تحت متابولیسم عبور اول قرار گرفته و عمدتاً از طریق متابولیسم کبدی دفع شده و جزء بدون تغییر دفع شده آنها توسط کلیه بسیار کم است . داروهای جدید تر این گروه دارای نیمه عمرهای حذف طولانی تر بوده و لذا می توان آنها را بصورت ۲ بار یا حتی یک بار درروز تجویز نمود. آملودیپین با نیمه عمر حذف ۳۴ ساعت و لاسیدیپین با ۱۸/۷ ساعت دارای طولانی ترین نیمه عمر حذف در این گروه می باشند . (۳)

فرمولاسیونهای با رهایش کنترل شده ای از بعضی عوامل این گروه نظیر نیفدیپین ، وراپامیل و دیلتیازیم تولید شده که به پزشکان امکان تجویز یک یا دو بار در روز این داروها را داده است . مزیت های فرآورده های با آزادسازی کنترل شده عبارت است از نسبت های C_{max}/C_{min} کمتر (پیک کمتر غلظت

پلاسمایی) ، مقادیر پائین تر C_{max} و سرعت کمتر افزایش غلظتهای پلاسمایی در مقایسه با فرمولاسیونهای معمول که منتج به ایجاد نوسانات کمتر در فشار خون و تمایل کمتر به ایجاد عوارض جانبی وابسته به غلظت پلاسمایی می گردند . در بیماران مسن ، کاهش کلیرانس فردی و کاهش جریان خون کبدی سبب کاهش کلیرانس و افزایش غلظت های پلاسمایی آنتاگونیست های کلسیمی می شود . در همین راستا در بیماران دچار سیروز کلیرانس این داروها کاهش می یابد که منتج به ایجاد غلظتهای پلاسمایی بالاتر و کاهش فشار خونهای با پیک بلند تر می شود . نقص فعالیت کلیوی تأثیر ناچیزی بر کلیرانس یا غلظت های پلاسمایی این داروها اعمال می کند . چون آنتاگونیستهای کلسیمی تحت متابولیسم کبدی قرار می گیرند داروهای القاء کننده آنژیمی به نظر می رسد که بر کینتیک این داروها تأثیر گذار باشند .

اثر بخشی بالینی

اثر بخشی ضد فشار خونی اشکال دارویی آنتاگونیستهای کلسیمی اعم از اشکال معمول و فرمولاسیونهای با آزاد سازی کنترل شده مسئله ای اثبات شده است . طی یک تحقیق مدون و گسترده روی آثار ضد فشار خون عوامل مختلف که طی آن ۱۲۹۲ مرد به صورت تصادفی تحت درمان تک دارویی با داروهای دیلتیازیم آهسته رهش، کلونیدین، آتنولول، هیدرو کلرتیازید، پرازوسین، کاپتو پریل، یا پلاسبو قرار گرفتند دیلتیازیم آهسته رهش دارای بالاترین نسبت پاسخ در هر دو دوره ۸ هفته و درمان نگه دارنده یکساله بود. دیلتیازیم همچنین مؤثرترین درمان در هر دو گروه مسن و جوان بیماران سیاه پوست ارزیابی شد. (۴)

این تأثیر خاص، نتیجه ای بود که با تجویز اشکال آهسته رهش نیفدیپین و وراپامیل نیز مشاهده شده بود. در بیماران مسن با استفاده از داروهای نیکاردیپین، دیلتیازیم معمولی، فلودیپین، نیل وادیپین و اشکال آهسته رهش نیفدیپین نیز نتایج قابل قبولی بدست آمد. کاهش بزرگ شدن بطن چپ با نیکاردیپین و فلودیپین مشاهده شد. البته اثر بزرگی بطن چپ در مرگ ومیر بیماران فشار خونی هنوز مورد شک و تردید بوده و تحت بررسی است .

طی یک تحقیق دیگر مشخص شد که ایزرادیپین در درمان فشار خون بر آتنولول برتر است . در رابطه با ضربان قلب دیلتیازیم و وراپامیل تمایل به کاهش ، ایزرادیپین تمایل به افزایش مختصر و سایر آنتاگونیستهای کلسیمی فاقد تأثیر خاصی در این رابطه

اند. مشاهده شده از نظر بهبود کیفیت زندگی بیماران اشکال آهسته رهش نیکاردیپین سبب بهبود این مسئله شده، اشکال آهسته رهش نیفدیپین دارای اثری مشکوک و دو گانه روی این علائم بوده و اشکال آهسته رهش وراپامیل در این رابطه اثری معکوس داشته اند. (۵)

تحمل پذیری و تداخلات دارویی شدید:

عوارض جانبی آنتاگونیستهای کانالهای کلسیمی تا حدی مربوط به دسته و کلاس خاص دارویی آنها بوده ولی مهمترین آنها عبارتند از سر درد، فلاشینگ، ضربان قلب، ادم قوزک پا و تپش قلب. این عوارض جانبی وابسته بدوز بوده و با مرور زمان قابل تحمل می شوند. نکته جالب در این رابطه این است که طی تحقیق انجام شده با استفاده از ایزرا دیپین با تجویز دوزهای پائین تر نه بالای آن تحمل خوبی به عوارض جانبی آن به مرور زمان حاصل شده است. از نظر تعداد موارد توقف مصرف داروهای آهسته رهش به خاطر عوارض جانبی، اشکال آهسته رهش نیفدیپین نسبت به داروهای ایزرادیدین، اسپرنولاکتون، انالاپریل و متوپرولول بیشتر بوده است. بطور کلی عوارض جانبی در ارتباط با انبساط عروقی با اشکال آهسته رهش کمتر بوده ضمن اینکه با فلودیپین اصلاً اتفاق نیفتاده است. عارضه بیوست با تجویز وراپامیل معمولتر بوده و می تواند حتی مسئله ساز نیز بشود.

تحقیق انجام شده با استفاده از شکل دارویی سریع آزاد شونده نیفدیپین برای بیماران پس از سکته قلبی با ۱۶٪ افزایش ریسک مرگ و میر همراه بوده است. بر همین اساس بهتر است نیفدیپین و سایر بلوکه کننده های کلسیمی پس از سکته قلبی مصرف نشوند. بعلاوه طی یک تحقیق موردی مشخص شد که تجویز اشکال سریع آزاد شونده نیفدیپین برای فشار خون نیز می تواند با افزایش مرگ و میر همراه باشد. البته نتایج این تحقیق را نمی توان برای سایر آنتاگونیستهای کلسیمی بسط داد. بر عکس، شواهد موجود بر ضد کاربرد آنتاگونیست کلسیمی در بیماران فشار خونی که مشکوک به سکته میو کاردی نبوده اند بسیار ضعیف است.

تداخلات دارویی:

یکی از تداخلات شدید و مهم این داروها تجویز همزمان دیگوکسین با آنهاست زیرا آنتاگونیستهای کلسیمی قادر به افزایش غلظتهای پلاسمایی دیگوکسین می باشند. این داروها همچنین قادر به افزایش غلظتهای پلاسمایی بتا بلوکرهای

چربی دوست (لیپوفیل) و نهایتاً ایجاد دپرسیون شدید قلبی می باشند. تداخلی که با تجویز اشکال آهسته رهش نیفدیپین و پروپرانولول اتفاق افتاده است. الکل غلظت پلاسمایی نیفدیپین را بالا برده و سیمتیدین نیز قادر به افزایش غلظت های پلاسمایی کلیه آنتاگونیستهای کلسیمی است به همین دلیل در صورت تجویز سیمتیدین برای بیماران مصرف کننده آنتاگونیستهای کلسیمی تعدیل دوز آنها ضروری است. نشان داده شده هر دو داروی وراپامیل و نیفدیپین قادر به افزایش طول اثر داروهای بلوکه کننده عصبی - عضلانی بوده و احتمالاً این تداخل وابسته به طبقه و دسته دارویی بلوکه کننده های کلسیمی می باشد. غلظت های تئوفیلین توسط بعضی آنتاگونیستهای کلسیم قابل افزایش است و لذا غلظت های تئوفیلین در چنین مواردی باید به دقت ثبت وضبط شود. همچنین نشان داده شده که دیلتیازیم قادر به افزایش غلظت های سیکواسپورین بوده به همین دلیل بیماران گیرنده پیوند کلیه در چنین مواردی باید از دوز کمتر سیکلو اسپورین استفاده نمایند.

استفاده از پروبیوتیک ها و پری بیوتیک ها در غذای کودک

دکتر رضوان پوراحمد

دکترای تخصصی علوم و صنایع غذایی - استادیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین - پیشوا

مهندس محمد حسین آهوئی

کارشناس ارشد مهندسی صنایع غذایی

دکتر سید محمود اسحاق حسینی

فوق تخصص داخلی، گوارش، آندوسکوپی و کبد - استاد دانشگاه پزشکی تهران

چکیده:

macedonicus می توان پلی ساکارید خاصی تولید کرد که که مشابه الیگوساکاریدهای شیر انسان است. در خاتمه باید متذکر شد در مورد هر پروبیوتیک باید آزمایش صورت بگیرد تا مشخص شود که در غذای کودک کاملاً مطمئن و بی خطر می باشد.

واژگان کلیدی:

پروبیوتیک - پری بیوتیک - الیگوساکارید - شیر انسان - غذای کودک

مقدمه

غذای کودک یکی از فرآورده های لبنی فراسودمند می باشد که تا حد امکان مشابه با شیر انسان ساخته می شود. پایه شیر خشک معمولاً شیر گاو می باشد و بهترین روش ساخت غذای کودک ساخت شیر خشکی مشابه با ترکیبات شیر مادر است می باشد. در برخی

غذای کودک یکی از فرآورده های لبنی فراسودمند می باشد که تا حد امکان مشابه با شیر مادر تولید می شود. در کودکی که با شیر مادر تغذیه می شود برخلاف کودکی که با شیر خشک تغذیه شده است *Bifidobacteria* ساکن دائمی روده می باشند. الیگوساکاریدها می توانند باعث افزایش *Bifidobacteria* روده کودک شوند. ترکیب *B. Lactobacillus rhamnosus GG* و *bifidum* و *Streptococcus thermophilus* در غذای کودک، در جلوگیری از اسهال ویروسی موثر می باشد. *B. bifidus* بر خلاف *B. adolescentis* در کودک ایجاد آلرژی نمی کند. *B. longum* BB۵۳۶ همراه با LGG باعث ارتقاء قدرت هضم در کودک نارس می شود. در استرالیا شیر خشکی به نام Neslac تولید می شود که محتوی *Bb۱۲ B. animalis* می باشد. با استفاده از باکتری *Streptococcus*



موارد مثل نارس بودن کودک ، آلرژی و کلستازیس فرمولاسیون غذای کودک باید با آن شرایط تطبیق داده شود . غلظت الیگوساکارید های شیر انسان ۱۰۰ برابر شیر گاو می باشد و محتوی مواد مغذی و غیر مغذی بسیار زیادی همراه با فاکتورهای ضد میکروبی ، تنظیم کننده های رشد ، آنزیم های هضم کننده و غیره می باشد . در شیر انسان الیگوساکارید های غیر قابل هضمی وجود دارد که در واقع آن ها پری بیوتیک های اولیه می باشد مانند اینولین نوع Fructans که در این موارد فاکتور بیفیدوس دخیل می باشد . پروبیوتیک ها در کودک نارس (کودکی که کمتر از ۳۷ هفته در بدن مادر رشد کرده است) باعث کاهش NEC (از بین رفتن بافت داخلی روده بزرگ) می شود . معمولا پروبیوتیک ها همراه با پری بیوتیک ها به غذای کودک افزوده می شود تا میکروفلورای روده کودک بهبود یابد . عقیده بر آنست که توزیع پروبیوتیک ها در غذای کودک نارس می تواند از بروز NEC و عفونت جلوگیری کرده ضمن آن که دز مصرف آنتی بیوتیک ها را هم پایین می آورد . در سال های اخیر تلاش شده است از Bifidobacteria و Lactobacillus ها در غذای کودک استفاده شود و بیفیدوزنیک هایی مانند گالاکتو الیگوساکارید ها (GOS) و فروکتو الیگوساکارید ها (FOS) را هم به آن اضافه کنند تا فلورایی با محتوای بالای بیفیدوس در روده کودک ایجاد شود. البته نمی شود غذای کودک را کاملا شبیه به شیر مادر تولید کرد ولی سعی بر آنست که تا جایی که امکان دارد این کار صورت پذیرد.

استفاده از پروبیوتیک ها و پری بیوتیک ها در غذای کودک

غنی سازی غذای کودک با پری بیوتیک ها اگر چه ممکن است منجر به تولید محصولات ضد میکروبی کاملا شبیه با شیر انسان نشود ولی جمعیت Bifidobacteria روده کودک را افزایش می دهد . با استفاده از باکتری Streptococcus macedonicus می توان پلی ساکارید خاصی تولید

کرد که مشابه الیگوساکاریدهای شیر انسان می باشد . در استرالیا شیر خشکی به نام Neslac به صورت تجاری برای کودکان چند ماهه تولید می شود که محتوی Bb۱۲ animalis B. می باشد .

ترکیب ۹۰٪ GOS و ۱۰٪ اینولین در فرمولاسیون غذای کودک در اروپا موفق گزارش شد و باعث پیشرفت چشمگیری در این زمینه شد . در شرایط in-vitro ، اینولین توانایی ارتقاء بخشیدن کلسیم را از خود نشان داد ضمن آنکه التوفروکتوز به همراه اینولین باعث افزایش جذب کلسیم و افزوده شدن مواد معدنی استخوان ها شد .

در مقایسه دو باکتری B. bifidus و B. adolescentis گزارش شد B. bifidus بر خلاف B. adolescentis در کودک ایجاد آلرژی نمی کند و در دز کمتر از ۱ gr . L اثر سوئی بر سلامت کودک نخواهد داشت .

بر طبق یک پژوهش به منظور افزایش بقاء پروبیوتیک B.lactis DSM ۱۰۱۴۰ به منظور نگهداری و محافظت از آن ، روش لیوفیلیزاسیون بهترین روش برای این منظور اعلام شد . این پروبیوتیک در حالت بهینه به میزان ۳/۴٪ همراه با ۱۵٪ شیر پس چرخ استفاده شد و توانست باعث بقاء ۶۲/۱۶٪ سلول ها شود . B.lactis DSM ۱۰۱۴۰ در شرایط شبیه سازی شده معده ای - روده ای کودک (pH = ۳٫۰ و PH = ۴٫۰ ، ۹۰ دقیقه ، شرایط معده ای) و (pH = ۷٫۵ ، ۵ ساعت ، شرایط روده ای) افزایش بقاء به ترتیب ۱٫۲۴ Log CFU . ml و ۰٫۵۷ Log CFU . ml داشت و نیز همراه با پری بیوتیک ها در ترکیب با شیر پس چرخ ارتقاء بقاء آن گزارش شد.

کودک نارس در مقایسه با کودک طبیعی بیشتر در معرض Sepsis و NEC می باشد . در مورد سپتی سمی موردی توسط پروبیوتیک ها گزارش نشده است ولی در برخی گزارشات آمده است تعداد محدودی از سویه های Lactobacillus و Bifidobacterium باعث Sepsis شده است .

افزودن FOS همراه با GOS و یا FOS به تنهایی به غذای کودک در افزایش وزن و نیز رشد



نتیجه گیری

در خاتمه باید متذکر شد درست است که استفاده از پری بیوتیک ها و پروبیوتیک ها می تواند در استفاده در غذای کودک سودمند باشند اما این یک قانون کلی نیست و برخی از این پروبیوتیک ها حتی می توانند در کودک و کودک نارس با توجه به سیستم بدن حساس آن ها و نیز ذکر این نکته که در کودک نارس بسیاری از اعضاء و سیستم ایمنی او در حال ارتقاء یافتن است و به طور خاصی آسیب پذیر است ، ایجاد مشکل و حتی بیماری کند لذا باید در مورد استفاده از هر مورد پری بیوتیک و هر گونه پروبیوتیک آزمایش های لازم و مربوط به طور دقیق و به صورت مکرر صورت پذیرد و پس از حصول اطمینان کامل به غذای کودک افزوده شود .

قسمت سر کودک نارس تاثیر چشمگیری ندارد ، FOS همراه با GOS اثری بر رشد طولی کودک نارس ندارد ولی FOS به تنهایی اثر چشمگیری بر رشد طولی او می گذارد البته افزودن FOS همراه با GOS و یا FOS به تنهایی به غذای کودک باعث افزایش تعداد Bifidobacteria روده می شود.

پروبیوتیک ها می توانند به صورت چشمگیری Enterobacteria را کاهش دهند و اثری بر روی باکتریوئیدها ندارند . پری بیوتیک ها باعث تناوب دفع کودک می شوند ولی در جلوگیری از ایجاد اسهال ناتوانند.

استفاده از Lactobacillus ها و Bifidobacteria در غذای کودک VLBW (وزن بسیار پایین) کمتر از ۱۵۰۰ گرم [در هنگام تولد) پس از ۶ هفته با کاهش NEC گزارش شد.

Bifidobacterium animalis spp lactis CN CM ۱-۳۴۴۶ یا B. lactis Bb۱۲ می تواند باعث افزایش Bifidobacteria و کاهش Enterobacteriaceae و Colstridium ها شود و ایجاد Sepsis نمی کند همچنین باعث کاهش دز مصرفی آنتی بیوتیک ها در کودک می شود.

LGG (L. rhamnosus GG) می تواند در روده کودک نارس مستقر شود ، LGG عفونت ادراری و NEC و Sepsis ایجاد نمی کند و می تواند باعث کاهش گونه های Candida در روده کودک شود . LGG همراه با B. longum BB۵۳۶ می توانند در شرایط سخت معده ای - روده ای کودک بقاء داشته باشند و باعث بهبود عمل هضم شود.

مکمل محتوی LGG و B. bifidum و S. thermophilus در جلوگیری از ایجاد اسهال و ویروسی کودک مؤثر می باشد.

در مقایسه دو باکتری B. longum spp infantis ATCC ۱۵۹۶۷ (Binf) و B. animalis spp (Blac) در غذای کودک گزارش شد Binf توانایی هضم HMO (الیگوساکاریدهای شیر انسان) را دارد و Blac می تواند از لاکتوز استفاده کند در حالی که توانایی هضم HMO را ندارد .



References

- 1 – De Vrese , M & Schrezenmeir , J . (2008) Probiotics , prebiotics and synbiotics . Adv Biochem Engin/Biotechnol , 111:1-66
- 2 – Embleton , N & Skeat , T . (2014) Probiotics for preterm in infants on NICU . Paediatrics and health , 24:1
- 3 – Indrio , F & Riezzo , G . (2013) Probiotics and prebiotics : infant health and growth , Department of nutrition & dietetics school of medicine king's college London , UK
- 4 – Mugambi , M . Musekiwa , A . Lombard , M . Yang , T & Blaauw , R . (2012) Probiotics and prebiotics infant formula use in preterm or low birth weight infants : asystemic review . Nutrition Journal , 11:58
- 5 – Mugambi , M . Musekiwa , A . Lombard , M . Yang , T & Blaauw , R (2012) Synbiotics , probiotics or prebiotics in infant formula for fullterm infants : asystemic review . Nutrition Jouurnal , 11:81
- 6 – Shamekhi , F . Shuhaimi , M . Ariff , A . B & Yazid , A . M (2012)Optimization of a cryoprotective medium for infant formula probiotics application using response surface methodology . Ann Microbial , 62:911-921
- 7 – Szajewsk , H . (2010)Probiotics and prebiotics in preterm infants : were are we ? where are we going . Early Human Development , 86:81-86
- 8 – Underwood , M . Kalanetra , K . Bokulich , N . Lewis , Z . Mirmiran , M . Tancred , D & Mills , D . (2013)A comparison of two probiotic strains of Bifidobacteria in pretmature infants . The Journal of Pediatrics , 163(6):1585-91
- 9 – Veerman-Wauters , G . (2010) Probiotics as infant foods . pediatric gastroenterology and nutrition . Queen Paola Children's Hospital – ZNA , Antwerp , Belgium



اصلاح شیوه صحیح زندگی

Life style Change

دکتر هوشنگ شفیعی
دانشیار گروه داخلی دانشکده علوم پزشکی تهران

۱- چربی های اشباع نشده: Monounsaturated fat یا درجه ۱ :

بهتر است از این نوع چربی در تغذیه استفاده شود ، که باعث کاهش LDL و بالابردن HDL می شود . مثل روغن زیتون ، کانولا ، گردو ، آوکادو ، تخمه های گیاهی ، انواع بادام .

۲- چربی های اشباع نشده (پولی) Polyunsaturated fat :

این روغن ها که به شکل مایع هستند باعث کاهش LDL و HDL می شوند که پدیده دوم مطلوب نیست و جزء روغن های درجه ۲ محسوب می شود . مثل روغن ذرت ، آفتابگردان ، کنجد ، سویا .

۳- امگاها
امگاها یک نوع روغن اشباع نشده هستند که بصورت امگا ۳-۶ وجود دارد و بیشتر در انواع ماهی های اقیانوس یافت می شود . باید همیشه یک تعادلی بین امگا ۳ و ۶ وجود داشته باشد که با خوردن ماهی این تعادل برقرار می شود .
مصرف ماهی باعث می شود که کلسترول خون

تغییر شیوه زندگی بازگشت به عمر طبیعی است . سلامتی و روحیه جوانی به شخص می بخشد . از پیری زودرس جلوگیری کرده باضافه باعث دوام تفکر و حافظه شده و انسان را از ابتلا به بیماریهای مختلف مصون می دارد .

قبل از پرداختن به نکات کلی در مورد تغییر شیوه زندگی درباره چربی ها - کربوهیدراتها ، پروتئین ها که تغذیه روزانه را شامل می شوند ، اشاره ای خواهد شد.

۱- چربی ها :

چربی ها منبع عمده انرژی هستند و علاوه بر تولید انرژی از پوست حفاظت نموده و برای پوست یک عایق حرارتی محسوب می شوند . از طرفی در حلالیت و انتقال دهندگی ویتامین های A,D,E,K نقش بسزائی دارند . مصرف چربی ها برای سلامتی الزامی است . مشروط بر آنکه مصرف آنها در حد متعادل باشد که باعث اضافه وزن و چاقی نشود . چربی ها را میتوان به چند دسته تقسیم کرد :



۵۰ درصد از کالری بدن را کربوهیدراتها تامین می کنند.

منابع عمده کربوهیدراتها عبارتند از شکر، سبزیجات، میوه ها، غلات، شیر و لبنیات. این مواد مغذی علاوه بر تأمین کربوهیدراتها منابع عمده تأمین مواد معدنی و ویتامینها نیز می باشند. ولی کربوهیدرات های تصفیه شده نظیر شکر سفید، برنج پوست گرفته و نشاسته و ذرت کربوهیدراتهای تقریباً خالص هستند که فقط ایجاد انرژی می کنند.

بهترین نوع کربوهیدراتها در میوه جات است. باضافه حاوی انواع ویتامین ها و مواد مغذی مورد نیاز است، یکی از عیوب مواد قندی باقی ماندن آن در شکاف دندانهاست که تخمیر آن باعث پوسیدگی دندان می شود که برای پیشگیری از پوسیدگی بهتر است، پس از مصرف دهان و دندان با آب معمولی شستشو داده شود.

فیبرها یک پلی ساکارید غیر نشاسته ای هستند که از سلولز، پکتین و چند عنصر دیگری هستند که در میوه جات و دانه های کامل غلات وجود دارند و آنها در بدن به گلوکز تبدیل نمی شوند. چون آنزیم لازم برای هضم آنها وجود ندارد و عمدتاً برای پیشگیری از یبوست مصرف می شود.

۳- پروتئین ها

پروتئینها جزء عناصر آلی هستند که از تعدادی اسیدآمینو درست شده که مجموع این اسیدآمینوها با هم مولکول پروتئین را درست می کنند. ۲۲ اسید آمینو هستند که پروتئین ها را سازمان می دهند، از این تعداد ۹ اسید آمینو به نام اسیدآمینو های اصلی هستند که باید حتماً از راه غذا گرفته شده، چون بدن انسان قادر به ساختن آنها نیست، ولی بدن به ۲۲ اسید آمینو احتیاج دارد. ماده اصلی هر کدام از سلولهای بدن، اعم از استخوان، عضله، خون و آنزیمها را پروتئین تشکیل می دهد.

از وظایف دیگر پروتئین ها در بدن ساخت آنتی بادی است، که از غذاها گرفته می شود و به نظر می رسد که قسمت اعظم پروتئین ها به قند تبدیل می شود.

منابع پروتئین حیوانی، گوشت گاو، گوسفند، بز،

بالا نرود و تری گلیسرید کاهش یابد و همچنین از حالت انعقادی و چسبندگی درون رگی پیشگیری کند. مصرف ماهی هفته ای ۲ - ۳ بار کافیست.

۴- چربی های اشباع شده

این چربی ها جامد و منابع حیوانی دارند. مثل لبنیات چرب، گوشت، پوست مرغ، چربی خوک، روغن نارگیل. این چربی ها باعث بالا رفتن کلسترول و LDL خون می شود و HDL را کم می کند، مصرف چربی های اشباع شده باعث آسیب به بدن شده و بایستی به حداقل مصرف کرد.

۵- Trans fat

این نوع چربی ها در حرارت معمولی نیمه جامد هستند و با هیدروژنه کردن روغن نباتی تهیه می شود و برای تهیه مارگارین - کیک - چیپس - دونات و سایر محصولات به کار می رود. این نوع چربی باعث بالابردن کلسترول و LDL و پائین آوردن HDL می شود و بر سلامتی اثر منفی و مضر دارد و بایستی حتی المقدور از مصرف روزانه آن کاسته شود.

لازم است برای هر فردی از سن ۲۵ به بالا سالانه از نظر کنترل عوارض قلب و عروق سنجش کلسترول - تری گلیسرید - LDL - HDL صورت گیرد.

۲- قندها و کربوهیدرات ها

این مواد تامین کننده عمده انرژی بدن هستند، این انرژی در گرم نگه داشتن و حرکات و فعالیت های گوناگون بدن نقش دارد و نیمی از کالری تغذیه شده به بدن را تشکیل می دهند.

گلوکز - فروکتوز - گالاکتوز - جزء قندهای ساده هستند.

مالتوز - سوکروز - لاکتوز جزء دی ساکاریدها هستند.

نشاسته و فیبرها پلی ساکارید نام دارند.

وقتی کربوهیدراتها هضم شوند، صدها درصد به گلوکز تبدیل می شوند. گلوکز از تمام قندها شناخته تر است و بدن بعنوان سوخت تمام آن را مصرف می کند.

افزایش زیاد از حد کربوهیدراتها باعث تولید کالری زیاد، اضافه وزن و افزایش گلوکز خون شده و بشکل چربی درآمده و در بدن ذخیره می شود. تقریباً

بو قلمون ، شیروماست است .

منابع پروتئین گیاهی سویا ، عدس ، قارچ ، نخود و خشکبار است.

۴- مکمل ها ، ویتامین ها و املاح

مجموع ویتامین ها که در طبیعت وجود دارد ، تعدادی محلول در چربی و تعدادی محلول در آب هستند . ویتامین های محلول در چربی شامل A,D,E,K می باشند و آنهایی که در محلول در آب هستند ، در بدن ذخیره نمی شوند . ویتامین ها و املاح برای سلامت انسان الزامی است . ویتامین ها در ساختن خون ، استخوان ، دندان ، کار قلب ، تعادل الکترونیک و انقباض عضلانی نقش عمده ای دارند . املاح اصلی شامل کلسیم ، منیزیم ، پتاسیم ، فسفات ها ، سدیم و سولفورها هستند که هر کدام به نوبه خود نقش اساسی دارند .

ولی املاحی شبیه آهن ، روی ، کروم ، مس ، ید ، سلنیوم به مقدار ناچیز برای بدن نقش دارند . املاح در بدن با هم در حال تعادل هستند و اگر یکی از آنها به مقدار زیاد وارد بدن شود ، در کار دیگر املاح وقفه ایجاد می شود .

بررسی کلسیم ، آهن ، ویتامین D ، اسید فولیک در خانم ها ضروری است که در صورت کمبود بایستی جبران شوند . همچنین در افراد مسن مولتی ویتامین ، کلسیم ، ویتامین D و ویتامین B12 مورد نیاز است . بررسی ویتامین D که بنام ویتامین آفتاب گفته می شود ، برای تمام سنین ضروری است ، بویژه در کسانی که از گرفتن آفتاب محروم یا به دلایلی از آن خودداری می کنند ، چون کمبود ویتامین D با بیماریهایی نظیر اغلب کانسرها مثل کلن ، پانکراس ، بیماریهای قلب و عروق ، دیابت ، لیمفوما و افسردگی در ارتباط است .

تمام رادیکالهای آزاد که مولکول اکسیژن ناپایدار دارند و در بدن درست می شوند ، وضع ثابتی ندارند ، دائماً به مولکولهای سالم دیگر هجوم آورده و نتیجتاً باعث بیماریهای مختلف از جمله سرطان ، بیماری های اعصاب و پیری زودرس می شود. این رادیکال های آزاد در نتیجه متابولیسم خود بدن یا در اثر آلودگی هوا ، سیگار یا سایر مواد مخدر ، اشعه ماوراء بنفش و

XRey پیدا می شود . برای پیشگیری از ضایعات این اکسیدانها مصرف آنتی اکسیدان مثل ویتامین C ، بتا کاروتن ، ویتامین E و همچنین سبزیجات ، میوه جات ، حبوبات ، سبوس غلات ، چای سبز ، شکلات سیاه و مغزهای گیاهی مفید است .

مواد موثر در دانه های روغنی

۱- حاوی چربی های غیراشباع و سالم هستند که باعث کاهش LDL می شوند .

۲- حاوی فیبر و استرول گیاهی می باشد که باعث تسهیل در کار گوارش و برطرف کردن یبوست می شود.

۳- حامل امگا ۳ می باشد که در بیماری های قلب و عروق ، ریتم قلب ، تنظیم فشار خون مؤثر بود و باعث بهبود کار مغز شده و همچنین از فراموشی جلوگیری می کند.

۴- حاوی اسید آمینه آرژنین هستند که در سلامت دیواره عروق نقش دارند .

۵- حاوی ویتامین E می باشند که مانع رسوب در عروق قلبی و مغزی می شوند .

۶- غنی از املاح منیزیوم ، مس و کلسیم می باشند که هر کدام به سهم خود در سلامتی نقش دارند.

۷- حاوی اسید فولیک است که یک نوع آنتی اکسیدان می باشد .

۸- کليه دانه های روغنی و آجیل های بدون نمک، حاوی مقادیر بسیار کمی از کربوهیدراتها می باشند . در مجموع مصرف آجیل و دانه های روغنی در کنترل وزن ، فشارخون ، چربی ها ، دیابت نوع ۲ نقش اساسی دارد .

در پایان از دیدگاه علم تغذیه ، ماده غذایی ترکیبی است که از نظر کیفی و کمی احتیاجات انسان را به منظور نگهداری و رشد سلولها و تأمین انرژی برآورده سازد و لازم است برای حفظ سلامتی و طول عمر و جلوگیری از بیماریهای ناخواسته به نکات زیر توجه و مورد عمل قرار گیرد .

(۱) انتخاب تغذیه معتدل متناسب با سن و وزن و حالت عمومی .

(۲) افزایش تحرک فیزیکی روزانه و ورزش شامل

۱۷) همیشه یک لیوان آب قبل از غذا نوشیده شود

۱۸) در مصرف ادویه، زردچوبه، دارچین، سیر و پیاز، فلفل، امساک نشود، چون علاوه بر داشتن آنتی اکسیدانهای خوب، در کاهش فشار خون و کلسترول نقش دارند.

۱۹) جوانان احتیاجی به ویتامین ندارند، مگر به دلایلی علائم کمبودی در ویتامین خاصی داشته باشند. ولی افراد بزرگسال احتیاج به مجموعه ویتامینهای مختلف دارند، بخصوص زنان که نسبت به مردان احتیاج بیشتری به کلسیم دارند.

۲۰) در پایان گذشته از نکات فوق هر فردی بخصوص در سنین بالا بایستی تحت نظر پزشک مورد معاینات فیزیکی و بررسی آزمایشهای مختلف قرار گیرد.

پیاده روی، شنا، اسکی، دوچرخه سواری و حرکات ایروبیک

۳) ترک سیگار، الکل و سایر اعتیادات زیان بار
۴) انجام معاینات و آزمایشات مرتب و ادواری پزشکی و آزمایشهای اختصاصی برای شناخت به موقع سرطان و بیماریهای قلب و عروق و دیابت
۵) درمان فشار خون، دیابت بطور دائم و همچنین تنظیم چربی های خون

۶) جلوگیری از اضافه وزن و درمان چاقی با محاسبه کالری روزانه غذاها و افزایش تحرکات
۷) گریز از استرس، فشارهای عصبی، استفاده از پتانسیل مغز در بهبود تن و روان

۸) خواب لازم در طول شبانه روز که بین ۶ تا ۷ ساعت است، زیرا خواب کافی و عمیق مصونیت بدن را بالابرده، باعث سلامت دستگاه قلب و عروقی می شود.

۹) پرهیز از رانندگی با سرعت زیاد و رفت و آمد در خیابان های پر تراکم و شلوغ

۱۰) از دست ندادن امید و آرزو در زندگی
۱۱) در نظر گرفتن ساعتی سکون، آرامش، Relaxation، شنیدن موزیک، مطالعه کتاب در برنامه روزانه

۱۲) داشتن عشق، شوق و حرارت در انجام کار روزانه بطوریکه همیشه کار امروز بهتر از کار دیروز باشد.

۱۳) مصرف غذای روزانه در چهار یا پنج وعده با حجم کم.

۱۴) از خوردن نمک، شکر، مواد قندی، شکلات، Snake، در بین غذاها خودداری شود بویژه در افراد دیابتی

۱۵) غذاهای مملو از کلسترول نظیر پوست مرغ، پوست ماهی، کباب کوبیده، همبرگر، سوسیس، کالباس، خورشتهای چرب محتوی گوشت قرمز، گوشت غاز و خوک از برنامه غذایی حذف شود.

۱۶) خودداری از صرف نوشابه ها به علت داشتن مقدار قند ناخواسته و مواد محرک و بجای آنها از آب معدنی روزانه ۶ تا ۸ لیوان استفاده شود.

آلبومین سرم

برگرفته از کتاب تفسیر بیوشیمی بالینی

دکتر نورلی رادگهر

متابولیسم :

فضای خارج عروقی کنترل می گردد. ظرفیت افزایش تولید نسبتاً پائین (فقط تا ۲ برابر) و بوسیله تحریک سیستم نوروآندوکراین عمدتاً انسولین، هورمونهای تیروئید و کورتیزول صورت میگیرد. آلبومین با سرعت ۹ تا ۱۲ گرم در روز کاتابولیزه میشود (برابر با سرعت تولید). در گرسنگی از کاتابولیسم آن کاسته میشود و در این شرایط اسید آمینه لازم برای سنتز از کاتابولیسم عضله تامین میگردد. گرچه فکر میکنند که آلبومین یک پروتئین داخل عروقی باشد، اما باید دانست که میزان آلبومین خارج عروقی ۳۰ درصد بیشتر از داخل عروقی است. آلبومین در کاپیلرها از سد آندوتلیال بوسیله دیفیوژن رد شده وارد فضای خارج عروقی و انترستیسیل میگردد و از طریق مجاری لنفاتیک و مجرای توراسیک دوباره به خون بر میگردد. غلظت آلبومین لنف حدود ۸۰ درصد غلظت پلاسمائی آن می باشد. ۴ الی ۵ درصد آلبومین داخل عروقی در هر ساعت بدین طریق از گردش خون خارج می شود،

آلبومین پروتئین اصلی پلاسما و محلول در آب است که توسط کبد ساخته میشود. ابتدا بصورت Pro-pre albumin ساخته شده و قبل از اینکه از رتیگولوم آندوپلاسمیک آزاد گردد، یک N - Terminal peptide از دست داده به پروآلبومین تبدیل میشود. پروآلبومین در وزیکولهای گلژی شکافته شده به آلبومین تبدیل و سپس وارد گردش خون میگردد. در خون نیمه عمری ۲۰ روزه دارد. آلبومین یک پروتئین منومر هلیکال است که از ۵۸۵ اسید آمینه ساخته شده و وزن مولکولی آن ۶۶/۵ کیلودالتون میباشد. آلبومین ۵۲ الی ۶۸ درصد پروتئین پلاسما را تشکیل می دهد، سطح سرمی نرمال در بالغین ۳/۶ - ۵/۲ g/dl و در اطفال کمتر از ۳ سال دامنه نرمال وسیعتر (۵/۵ - ۲/۹) است. در بدن یک فرد بالغ ۳۰۰ تا ۵۰۰ گرم آلبومین وجود دارد. آلبومین سرم منبع ذخیره یا رزرو ندارد و روزانه ۹ تا ۱۲ گرم توسط کبد ساخته میشود. میزان تولید آن با تغییرات فشار اسموتیک کلئید و اسمولالیتیه



نیمه عمر این سیکل ۱۶ تا ۱۸ ساعت است.

فونکسیون آلبومین:

آلبومین در خون فونکسیون های متعددی دارد که عبارتند از: (۱) تنظیم حجم خون - با ایجاد فشار انکوتیک. (۲) انتقال مواد - حمل مولکولهای با حلالیت کم در آب از قبیل هورمون های محلول در چربی، املاح صفراوی، بیلروبین غیر کونژوگه، اسیدهای چرب آزاد، ویتامینها، ترانسفرین، کاتیونها (کلسیم، سدیم، پتاسیم، منیزیم و غیره) و داروها. باین جهت به آلبومین "تاکسی خون" نیز گفته می شود. (۳) بعنوان آنتی اکسیدان. (۴) بعنوان یک بافر اسید/باز کنترل PH خون. (۵) Negative acute phase protein - آلبومین بعنوان یک پروتئین فاز حاد منفی باعث تخفیف انفلاماسیون میگردد. علل هیپوآلبومینمی: (۱) کاهش دریافت پروتئین - سوء تغذیه، سوء جذب (۲) کاهش سنتز - بیماری کبدی، بیماریهای مزمن (عفونت سیستمیک، بیماریهای رماتیسمی اتوایمیون، لوسمی و سایر نئوپلاسمها). (۳) پخش - رقت خون در حاملگی، هیدراتاسیون بیش از حد (سرم تراپی، مسمومیت با آب)، SIADH، افزایش پرمابیلیته عروقی، کاهش کلیرانس (۴) افزایش دفع: (i) از راه دستگاه گوارش از قبیل آنتروپاتی از دست دهنده پروتئین. بیماری منتریه. (ii) از راه کلیوی، سندرم نفروتیک. (iii) سوختگی ها، تراوش پلاسما بعلت نبود حفاظ پوستی. (iv) خونریزی. (۵) افزایش کاتابولیسم - دیسفونکسیون هورمونال گلوکوکورتیکوئیدها، بیماری کوشینگ، تیروتوکسیکوز، شیمی درمانی، عفونت، نئوپلاسم ها. (۶) مادرزادی بعلت موتاسیون و واریاسیون ژنتیکی مانند Analbuminemia (نادر). تشخیص افتراقی هیپوآلبومینمی: هیپو آلبومینمی با منشاء کلیوی با آزمایش ادرار مشخص می شود. گاهی تشخیص بین علت کبدی از گاستروانتستینال مشکل است، اگر سرنخی از بیماری کبدی (علائم کلینیکی یا آزمایشگاهی) بدست نیاید، اندازه گیری گلوبولین سرم کمک کننده است. در بیماری کبدی گلوبولین سرم نرمال یا بالاست، درحالیکه در آنتروپاتی از

دست دهنده پروتئین معمولاً "گلوبولین سرم کاهش می یابد.

علل هیپرآلبومینمی:

۱- تقریباً همیشه بعلت دهیدراتاسیون میباشد بقیه علل ذیل نادر هستند. ۲- شوک ۳- مصرف هورمونهای آنابولیک ۴- بستن تورنیکت بمدت طولانی قبل از خون گیری (مصنوعی) ۵- ترانسفوزیون آلبومین.

کاربرد آلبومین بعنوان یک تست فونکسیون کبد:

اگرچه سطح سرمی آلبومین میتواند اندکسی از ظرفیت سنتتیک کبد باشد، فاکتورهای متعددی تفسیر غلظت سرمی آلبومین را مغشوش می نمایند: (۱) کبد میتواند تا دو برابر حد پایه نرمال آلبومین بسازد و در نتیجه کاهش نسبی ظرفیت تولید یا افزایش دفع آنرا جبران می نماید.

(۲) آلبومین نیمه عمر سه هفته ای دارد و در نتیجه تغییر غلظت سرمی آن به آهستگی به تغییرات سنتز واکنش نشان می دهد.

(۳) دوسوم آلبومین بدن در فضای اکسترا واسکولرمیباشد و تغییرات پخش میتواند باعث تغییرات در غلظت سرمی آن گردد.

پس با توجه به نیمه عمر طولانی آلبومین اندازه گیری سطح سرمی آن برای ارزیابی فونکسیون سنتتیک کبد در بیماری حاد کبدی کارآمد نبوده و اندیکاتور مطمئنی نیست. سطح سرمی آلبومین در هپاتیت حاد ویرال، هپاتوتوکسیسیته دارویی و ایکنتر انسدادی در حد نرمال است. در آسیتی ها ممکنست سنتز آلبومین در حد نرمال باشد اما بعلت پخش آن در حجم زیاد ظاهراً "غلظت پائین نشان داده می شود. هیپوآلبومینمی برای بیماری کبد اختصاصی نیست، در عمل بیماران با غلظت آلبومین سرم پائین با طبیعی بودن سایر تستهای کبد بدنبال علت غیر کبدی برای هیپوآلبومینمی بود. سطح سرمی آلبومین درسیروز بطور تیپیک پائین می باشد و در

بیماران سیروتیک با و یا بدون آسیت سطح سرمی آن با پیش آگهی بیماری هم خوانی دارد. در یک بیمار هپاتیتی هرگاه میزان آلبومین سرم کمتر از 3g/dl باشد بایستی مشکوک به بیماری مزمن کبد بود از قبیل سیروز. میزان آلبومین سرم پائین و PT بالا حاکی از اختلال فونکسیون سنتتیک کبد میباشد و اگر همراه با پلاکت پائین باشد حاکی از هیپراسپلنسم و هیپرتانسیون پورتال در نتیجه سیروز است. نسبت آلبومین به گلبولین A/G Ratio در بیماری های کبد: این نسبت در حالت نرمال بیش از یک است. نسبت کمتر از یک بطور تیپیک بنفع استئاتوز کبد یا هپاتیت مزمن است. هرگاه این نسبت بیش از ۲ باشد به نفع بیماری الکلیک کبد است اما تشخیصی نیست. نسبت آلبومین به گلبولین A/G Ratio در بیماری های غیر کبدی: کاهش این نسبت بعلت افزایش گلبولین در جریان انفلاماسیون مزمن و در نئوپلاسمهای لنفوسیت B از قبیل میلوما و ماکروگلوبولینمی والدن اشتروم دیده میشود. افزایش این نسبت یعلت کاهش گلبولین سرم در بیماریهای مادرزادی یا اکتسابی آگاماگلوبولینمی و هیپوگاماگلوبولینمی دیده میشود. پره آلبومین Pre Albumin یا ترانس تیرتین: میزان پره آلبومین سرم در حالت نرمال $0.3-0.7\text{g/dl}$ است. چون نیمه عمر کوتاهی (۲-۳ روزه) دارد در بیماریهای کبدی زودتر از آلبومین میزان سرمی اش پائین میاید و ظاهراً "برای ارزیابی فونکسیون سنتتیک کبد مناسبتر از آلبومین است اما متاسفانه تحت تاثیر عوامل خارج کبدی قرار گرفته و استفاده تشخیصی آنرا محدود میسازد. بهر حال اندازه گیری پره آلبومین در هپاتوتوکسیسیته دارویی، هپاتیت حاد فولمینانت کاربرد دارد. از این پروتئین بیشتر بعنوان معیاری برای ارزیابی وضعیت تغذیه ای بیمار استفاده می کنند.

طرح تست های کبد

طرح تست های کبد را به ۴ دسته تقسیم می کنند:

- ۱- طرح کلساتیک: بعلت انسداد یا اختلال فونکسیون مجاری صفراوی ALP, Gamma Glutamyl transferase و بیلیروبین بالا میروند.

داروهائی که کلستاز ایجاد میکنند عبارتند از قرصهای جلوگیری، استروئیدهای آنابولیک، اریترومايسين، آموکسی سیلین - کلانولانیک اسید، فلوکساسیلین، کلپیدوگرل و میرتازاپین.

۲- طرح هپاتوسلولار: بعلت آسیب هپاتوسیتها آمینوترانسفرازها بالا میروند. ALP مختصری افزایش می یابد.

۳- طرح انفیلتراتیو: از قبیل سل، سارکوئیدوز (بیماری گرانولوماتوز) یا لنفوم همراه با افزایش ALP, GGT هستند اما بیلیروبین، آمینوترانسفرازها و زمان پروترومبین بالا نمیروند.

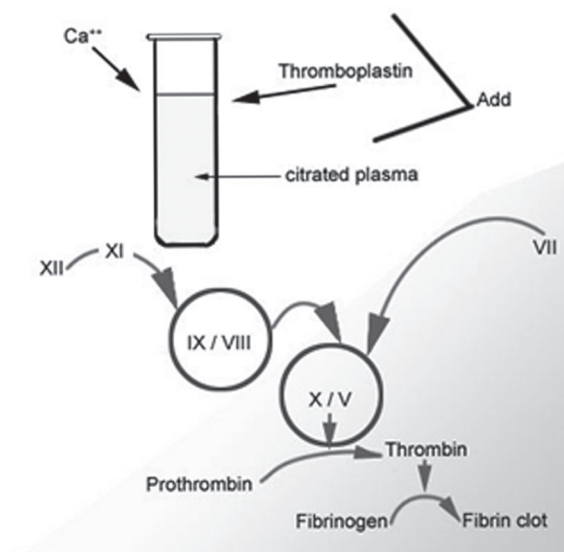
۴- طرح مخلوط کلساتیک و هپاتوسلولار: توسط بعضی داروها ایجاد میشود از قبیل تری متوپریم- سولفامتوکسازول، آمی تریپتیلین، نیتروفورانتوئین، و ترازودون.

Prothrombin Time زمان پروترومبین

مقدمه: کبد ۱۱ فاکتور انعقادی را سنتز مینماید که عبارتند از: فاکتورهای ۱ (فیبرینوژن)، ۲، ۵، ۷، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، پره کالیکرئین و کینینوژن با وزن مولکولی بالا. کبد جهت سنتز فاکتورهای ۲، ۷، ۹، ۱۰ به ویتامین K نیاز دارد. ویتامین K از دو طریق تامین میشود یکی از طریق غذا (سبزیجات و میوه جات) و دیگری از طریق سنتز توسط باکتریهای روده ای. این ویتامین محلول در چربی بوده و برای جذب در روده احتیاج به املاح صفراوی و آنزیم پانکراس (لیپاز) دارد. میزان ذخیره ویتامین K بدن برای سه هفته مصرف کفایت می کند.

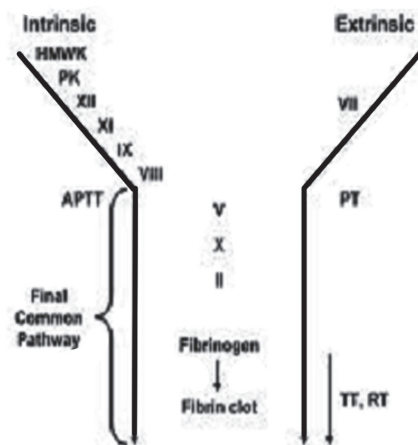
انعقاد خون:

جهت فعال شدن فاکتورها و براه افتادن آبشار انعقاد مسیرهای اکسترنسک و انترنسک و یک مسیر مشترک نهائی وجود دارد. در مسیر اکسترنسک فاکتور ۷، در مسیر انترنسک کینینوژن با وزن مولکولی بالا (HMWK)، پره کالیکرئین، فاکتورهای ۱۲، ۱۱، ۹، و ۸، در مسیر مشترک نهائی فاکتورهای ۵، ۱۰، ۲، و ۱ (فیبرینوژن) شرکت مینمایند. تست اسکرین انعقاد خون عبارتند از PT و aPTT.



تصویر ۴-۸

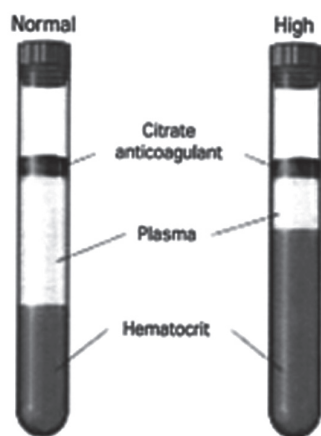
خون را در لوله سیترا ته ریخته با سانتریفوژ پلاسما ی آنرا جدا میکنند و سپس پلاسما را با ترومبوپلاستین و کلسیم مخلوط نموده ثانیه شماری می کنند تا پلاسما منعقد گردد. حدود نرمال با متد کوئیک ۱۰ تا ۱۳ ثانیه است. امروزه ۹۰ درصد آزمایشگاه های دنیا از این روش استفاده میکنند. ۲- متد اورن : تکنیک انجام آزمایش مشابه تست کوئیک است با این تفاوت که Paul Owren در ۱۹۵۹ بمنظور رفع نارسائی های متد کوئیک به معرف، فاکتور ۵ و فیبرینوژن اضافه نمود با این متد فقط فاکتورهای وابسته به ویتامین K (فاکتور ۷، ۱۰، ۲) مورد ارزیابی قرار میگیرند. حدود نرمال با متد اورن ۲۲/۶ - ۱۷/۴ ثانیه است. این متد بیشتر در کشورهای اسکاندیناوی (Nordic) و شمال غرب اروپا (Benelux) و ژاپن (۱۰ درصد آزمایشگاه های دنیا) مورد استفاده است. ۳- متد Point Of Care Testing (POCT) : در این متد از دستگاه پرتابلی شبیه دستگاه تست گلوکز استفاده میشود. مکانیسم آزمایش شبیه متد کوئیک است با این تفاوت که بجای پلاسما از خون کامل استفاده میشود. یک قطره خون را از نوک انگشت گرفته به محفظه دستگاه میریزند در عرض چند ثانیه INR/PT را مونیتور دستگاه نشان میدهد. این متد برای مونیتورینگ بیمارانی طراحی شده که بمدت طولانی تحت درمان ضد انعقاد خوراکی Oral



تصویر ۴-۷

Pro-test یا تست PT : تست PT فاکتورهای مسیر اکسترنسک (فاکتور ۷) و مسیر مشترک نهائی (فاکتورهای ۵، ۱۰، ۲، ۱) را ارزیابی میکند. این تست بر خلاف اسمش که پروترومبین (فاکتور ۲) بایستی عامل اصلی در ارزیابی PT باشد، به فاکتور ۷ حساستر از پروترومبین است. بطور کلی تست PT به کمبود فاکتورهای مسیر مشترک نهائی کمتر حساس است. بعنوان مثال فیبرینوژن پلاسما بایستی کمتر از ۱۰۰ mg/dl (رفرانس ۴۰۰ - ۲۰۰ mg/dl) گردد تا هیپوفیبرینوژنمی اثر خود را بر PT بگذارد. تست PT عبارتست از طول زمانی که پلاسما با افزودن ترومبوپلاستین (تبدیل پروترومبین به ترومبین - مرحله ۱) و سپس با افزودن کلرور کلسیم (تبدیل فیبرینوژن به فیبرین - مرحله ۲) به لخته تبدیل شود. عملاً "تست را بصورت یک مرحله ای با یک معرف (reagent) مخلوطی از ترومبوپلاستین + کلسیم انجام می دهند. سه متد برای انجام تست PT وجود دارد. ۱- متد استاندارد یک مرحله ای کوئیک : Armand Quick در ۱۹۳۵ این متد را ارائه نمود.

از ۲ ساعت باشد. اگر نمونه در ظرف پلی پروپیلن و لوله واکتوم دارنگهداری شود تا ۲۴ ساعت ماندگاری دارد. ۵- غلظت سیترات در نمونه خون اثر مهمی بر نتیجه آزمایش دارد، هر گاه هماتوکریت بالا باشد (تصویر ۹-۴) یا خون کمتر از حد به لوله ریخته شود غلظت سیترات در پلاسما بالا میرود و برای خنثی کردن آن کلرور کلسیم اضافی لازمست و گر نه PT بطور کاذب بالا نشان می دهد.



تصویر ۹-۴

ب- متغیرهای آنالیتیکال :

۱- ترومبوپلاستین مورد استفاده در تست از منابع طبیعی مانند مغز انسان، گاو، خرگوش، جفت انسان، ریه خرگوش یا ترومبوپلاستین نو ترکیب است. نوع ترومبوپلاستین بر نتیجه آزمایش تاثیر دارد، بعنوان مثال ترومبوپلاستین انسانی و خرگوشی ۲۵ درصد در نتیجه PT با هم اختلاف دارند که خیلی قابل توجه می باشد.

۲- انکوباسیون نمونه بایستی در حرارت 37°C باشد.

۳- تعیین نقطه پایانی آزمایش.

برای تعیین نقطه پایانی و تشخیص لخته شدن پلاسما از دتکتورهای فتو اپتیکال، مکانیکی و الکتریکی استفاده می کنند. هرگاه نمونه خون همولیز شده یا لیپمیک یا ایکتریک باشد در سیستمهای فتو اپتیکال خطا رخ می دهد اما در سیستم های مکانیکی یا

(Anticoagulant Therapy (OAT متدی مناسب برای استفاده در بالین بیمار Point (OF Care (POC است. متد POCT در مقایسه با متدهای استاندارد کوئیک و اورن دارای همخوانی ۰/۹۶ - ۰/۹۱ است. یکی از مزایای دستگاههای POC استفاده در اطاق عمل است. خونریزی در حین جراحی یک پدیده دینامیک است و ممکنست منجر به از دست دادن خون زیاد و اختلالات انعقادی بعلت رقت خون و مصرف فاکتورهای انعقادی گردد. ترانسفوزیون فرآورده های خونی بایستی بر مطالعات انعقادی مطمئن استوار باشد. در حالیکه نتیجه آزمایش هموگلوبین و شمارش پلاکت در عرض ۱۵ دقیقه میسر است، مطالعات انعقادی استاندارد احتیاج به چند ساعت زمان دارد. بنابراین در گذشته تصمیم به تجویز فرآورده های خونی در اطاق عمل اغلب در فقدان اطلاعات لابراتواری و تنها بر اساس قضاوت کلینیکی صورت میگرفت. متد POCT این امکان را فراهم میآورد که پارامترهای عمده انعقاد (PT, aPTT) در اطاق عمل در عرض چند دقیقه آماده گردد. با دستگاههای POC میتوان سریعاً ارزیابی نمود که خونریزی حین عمل یک پدیده نرمال مربوط به جراحی است یا بعلت کواگولوپاتی؟. این متد سریع، آسان و کم هزینه بوده و پزشک را قادر میسازد با آگاهی تصمیم به ترانسفوزیون فرآورده های خونی نماید.

نکات قابل توجه در آزمایش متد کوئیک و اورن

الف- متغیرهای پره آنالیتیکال :

۱- جهت خون گیری کمپرسیون وریدی نبایستی بیش از ۶۰ ثانیه طول بکشد.

۲- هر گاه خون از کاتتر هیپارینه گرفته شود یا در مدت کمتر از ۶ ساعت قبل بیمار هیپارین دریافت نموده باشد میتواند در نتیجه آزمایش تاثیر بگذارد.

۳- ضد انعقاد مصرفی جهت نمونه خون می تواند سیترات، اگزالات، یا EDTA باشد، توصیه WHO به استفاده از محلول سیترات ۳/۲٪ (mol/L) ۰/۱۰۹ به نسبت یک قسمت سیترات و ۹ قسمت خون است.

۴- نگهداری نمونه در حرارت اطاق در لوله های از جنس بوروسیلیکات یا جدار سیلیکونی نبایستی بیش



INR با بسیاری از مشکلات غیر قابل پیش بینی روبرو گردیده و برای هارمونی هنوز خیلی مانده است.

مقایسه متد کوئیک با متد اورن:

(۱) در متد کوئیک فاکتورهای ۷، ۱۰، ۵، ۲، و فیبرینوژن و در متد اورن فقط فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K (فاکتورهای ۷، ۱۰، و ۲) مورد ارزیابی قرار میگیرند، باین جهت متد اورن برای بیمارانی که OAT (oral anti coagulant) مصرف میکنند مناسبتر است. ۲) مهمترین اختلاف تکنیکی، غلظت پلاسما در مخلوط آزمایش می باشد، در متد کوئیک $33\% (5 \text{ ml} / 15 \text{ ml})$ پلاسما + ۱ ml معرف و در متد اورن $5\% (1 \text{ ml} / 20 \text{ ml})$ پلاسما + ۲/۸۵ ml معرف است و این سبب می شود متد کوئیک (در مقایسه با متد اورن) به بسیاری از متغیرهای پره آنالیتیکال حساستر گردد. ۳) پلاسمای بیماری که OAT مصرف میکند حاوی فاکتورهای انعقادی غیر فعال (پروفاکتور) است که افزایش اینها باعث افزایش کاذب INR میگردد، در حالیکه انعقاد خون به فاکتورهای فعال وابسته است بدین جهت در بعضی موارد مشاهده میشود با وجودیکه INR در حد متعارف درمانی ۲ تا ۳ می باشد ترومبوآمبولیسم اتفاق میافتد. باینحال چون در متد اورن غلظت نمونه پلاسما کم (۵٪) است تاثیر فاکتورهای غیر فعال کمتر است.

علل افزایش INR/PT:

- ۱ - بیماریهای کبد.
- ۲ - کمبود ویتامین K - بعلت کمبود تغذیه ای نادر بوده و اغلب بعلت کلستاز مزمن، بیماری پانکراس و سوء جذب می باشد
- ۳ - استفاده از عوامل ضد انعقاد - مانند هپارین و وارفارین

۴ - DIC

- ۵ - وجود عوامل ممانعت کننده در خون: از قبیل آنتی ترومبین ۳، لوپوس آنتی کوآگولانت (lac)، ممانعت کننده های غیر اختصاصی نظیر آنچه در اختلالات لنفوپرولیفراتیو، اختلالات پروتئین

الکتریکی (متد POCT) این نقص وجود ندارد. INR (International Normalized Ratio): با توجه به تنوع رآژان ها، متدها، و آنالیزها بدیهی است که نتایج PT یکسان نخواهد بود. برای حل این معضل و یکسان سازی نتایج در سال ۱۹۸۳ کمیته بین المللی ترومبوز و هموستاز (ICTH) و کمیته بین المللی استاندارد سازی همتولژی (ICSH) و WHO یک پروتوکل برای استاندارد سازی نتیجه PT ارائه کردند. طبق این پروتوکل تمام رآژان های سازندگان جهت ارائه نتایج یکسان بایستی کالیبره گردند. در این طرح ترومبوپلاستین نو ترکیب با منبع ICTH بعنوان رفرانس بین المللی انتخاب شد و سایر سازندگان موظف شدند محصول خود را با آن رفرانس کالیبره نمایند و در نتیجه یک International Sensitivity Index (ISI) برای هر محصول رآژان تعیین گردید. ISI نشان میدهد که یک نمونه ترومبوپلاستین با نمونه استاندارد بین المللی به چه نسبتی قابل قیاس است و باین ترتیب INR خلق گردید.

$$INR = (PT \text{ Test} / PT \text{ Normal})^{ISI}$$

رآژان رفرانس WHO دارای ISI = 1 می باشد. اگر رآژان یک سازنده حساسیتی برابر رفرانس داشته باشد ISI = 1 خواهد داشت. اگر رآژان کارخانه سازنده حساسیت نسبتاً کمتری داشته باشد ISI بیشتر از یک خواهد داشت و آزمایش با این رآژان نتیجه اش کوتاهتر شدن زمان PT خواهد بود. ISI سازندگان اغلب بین ۱ تا ۲ می باشد. طبق پروتوکل WHO در محاسبه INR بایستی تاثیرات آنالیتیکال کمتر از ۵٪ و تورش (bias) آنالیتیکال کمتر از INR ± 0.2 units باشد. میزان نرمال INR در یک فرد سالم ۰/۹ تا ۱/۳ است. هدف از طراحی INR این بود که تمام آزمایشگاهها بدون توجه به نوع آنالیزر، رآژان و متد آزمایش دارای نتایج یکسان و قابل تکرار در آزمایشگاههای دیگر باشد. متأسفانه شواهد زیادی حاکی از عدم حصول به این هدف است و علیرغم تلاش برای کالیبراسیون بین المللی هنوز اختلافات عمده ای بین کیت های مختلف وجود دارد. در عمل

مونوکلونال دیده می شود.

علل کاهش INR/PT:

- ۱ - داروئی - ویتامین K، گلوتمید، استروژنها، گریزوفلوین، دی فن هیدرامین.
- ۲ - ترومبوفلیت - هر گاه $INR = 0.5$ باشد به فکر وجود لخته در عروق خونی باشیم.

کاربرد تست INR/PT:

- (۱) بیشترین کاربرد این تست جهت مونیتورینگ بیماران دچار فیبریلاسیون دهلیزی، انفارکتوس قلبی و دارندگان دریچه های مصنوعی مکانیکی قلب است که از OAT برای پیشگیری از ترومبوآمبولیسم شریانی و وریدی استفاده می کنند.
- (۲) ارزیابی بیماران قبل از عمل جراحی.
- (۳) ارزیابی بیماران کبدی.

INR/PT در بیماری های کبد:

INR/PT یک مارکر غیر حساس جهت فونکسیون سنتتیک کبد است. زیرا در بیماری کبدی PT هنگامی مختل میشود که بیش از ۸۰٪ فونکسیون سنتتیک کبد از بین رفته باشد. INR برای نشان دادن اختلالات جزئی کبد بانداژه کافی حساس نیست، بدین جهت PT در بیماری کبد بهتر از INR است، زیرا تغییر PT بیش از ۲ ثانیه میتواند به نفع تغییر فونکسیون کبد باشد. فاکتور ۷ نیمه عمر کوتاهی (۶ ساعت) دارد و به تغییرات سریع در فونکسیون سنتتیک کبد حساس است، از اینرو در بیماری هپاتوسلولر حاد و مزمن PT میتواند بعنوان یک اندیکاتور پیش بینی بکار رود. PT یکی از پیش بینی کننده های عاقبت بیماری در موارد مسمومیت با استامینوفن و هپاتیت الکلی حاد میباشد. در بیماری هپاتوسلولر حاد بدتر شدن PT حاکی از افزایش احتمال نارسائی حاد کبد است. در هپاتیت حاد ویرال PT نرمال یا مختصری افزایش می یابد. در بیماری متاستاتیک کبدی PT نرمال است مگر اینکه توده متاستاتیک باعث انسداد صفراوی گردد. در سیروز خفیف تا متوسط PT نرمال است. طولانی شدن PT در یک بیمار سیروتیک و ایکتریک میتواند بعلت نارسائی هپاتوسلولر یا کمبود ویتامین K باشد. اگر ۲۴ ساعت پس از تزریق ۵ تا ۱۰ میلی گرم ویتامین K میزان PT نرمال یا حداقل ۳۰٪ بهتر شود. نشانه فونکسیون خوب پارانشیم کبدی است و اگر جواب ندهد حاکی از عاقبت بد بیماری میباشد. PT بعنوان یکی از اندیس های پیش بینی کننده بیماری مزمن کبد در نمره بندی چایلد - پو مورد استفاده است.

نمره بندی فونکسیون کبد توسط کلاس Child - Turcotte اصلاح شده بوسیله Pugh: جدول ۴-۵

نمره	۰	۱	۲
آلبومین	بیشتر از ۳/۵ dl	۲/۸ - ۳/۵ g/dl	کمتر از ۲/۸ g/dl
بیلیروبین	کمتر از ۲ mg/dl	۲ - ۳ mg/dl	بیشتر از ۳ mg/dl
طولانی شدن PT	کمتر از ۴ ثانیه	۴ تا ۶ ثانیه	بیشتر از ۶ ثانیه
آسیت	ندارد	قابل کنترل	مقاوم
انسفالوپاتی	ندارد	قابل کنترل	مقاوم

کلاس چایلد- تورکات اصلاح شده بوسیله Pugh بطور ساده بنام « Child class » معروف است. با شمارش نمرات

$$\Delta < \text{or } \Delta = \text{Class C} \quad 4 - 2 = \text{Class B} \quad \diamond = \text{Class A}$$

کلاس ها نشان دهنده شدت اختلال فونکسیون کبد است. در کلاس A پیش آگهی خوب و در کلاس C پیش بینی عمر محدود است. با نمرات کلاس چایلد میتوان طول عمر بیمار و مرتالیت جراحی در بیماران سیروتیک و سایر بیماریهای کبد را پیش بینی نمود. بعنوان مثال در جراحی شکمی الکتیو مرتالیت حوال و حوش عمل در کلاس A با درصد پائین، در کلاس B ۱۰ تا ۲۰ درصد و در کلاس C حدود ۵۰ درصد میباشد.

ارزیابی INR/PT طولانی بدون توجیه کلینیکی :

قدم اول - بررسی علل پره آنالیتیکال. قدم دوم - تکرار آزمایش بمنظور حذف آرتیفکت های پره آنالیتیکال. اگر باز INR/PT طولانی باشد. قدم سوم - کنترل متغیرهای آنالیتیکال. اگر باز INR/PT طولانی باشد. قدم چهارم - مخلوط کردن پلاسمای بیمار با پلاسمای سالم به نسبت ۵۰:۵۰ میباشد، و با آن تست را انجام میدهند، اگر تست نرمال گردد، کمبود یک یا چند فاکتور مطرح است. اگر بطور جزئی اصلاح گردد یا اصلاً "اصلاح نگردد مطابق است با وجود ممانعت کننده انعقاد از قبیل لوپوس آنتی کوآگولانت، آنتی بادی خنثی کننده یک فاکتور خاص.

گاسترین سرم

اندازه گیری گاسترین سرم در صبح ناشتا انجام می دهند. اگر بیمار PPI,s مصرف می کند یک هفته قبل از تست قطع گردد. افزایش گاسترین سرم در انسداد خروجی معده، زخم پپتیک و بخصوص در سندرم زولینگرالیسون دیده می شود. برای تأیید تشخیص سندرم زولینگرالیسون تست تحریک با سکرترین انجام می دهند. میزان گاسترین بیش از ۱۲۰ پیکوگرم/ میلی لیتر در پاسخ به سکرترین برای گاسترینوما تشخیصی است.



بیماری ابولا

دکتر محمدرضا سربازی

توصیف بیماری ویروسی ابولا

بیماری ویروس ابولا (EVD)، که قبلاً به عنوان تب خونریزی دهنده ابولا شناخته شده است، یک بیماری ویروسی با درجه کشندگی شدید در انسان است. میزان کشندگی این بیماری تا ۹۰٪ نیز می رسد. این بیماری برای اولین بار در روستاهای مرکز و غرب آفریقا، در نزدیکی جنگلهای انبوه مناطق گرمسیری رخ داده است. ابولا، یک بیماری زئونوز بوده و از حیوانات به انسان سرایت می کند. ابولا اولین بار در سال ۱۹۷۶ در NzaraU، سودان، و Yambuku (جمهوری دموکراتیک کنگو) بصورت دو مورد همه گیری همزمان دیده شد. بار دوم همه گیری در یک روستای واقع در نزدیکی رودخانه ابولا رخ داد. به همین علت بیماری به نام ابولا نام گذاری شد.



تصویر ۱: عکسبرداری با میکروسکوپ الکترونیک از ویروس ابولا

ویروس شناسی

Marburgvirus همراه با (filovirus) اعضای خانواده فیلوویریده یکی از ۳ Ebolavirus می باشد. Cuevavirus و Ebolavirus شامل ۵ گونه متمایز است:

۱. ebolavirus Bundibugyo (BDBV)

۲. ebolavirus (EBOV) زئیر.

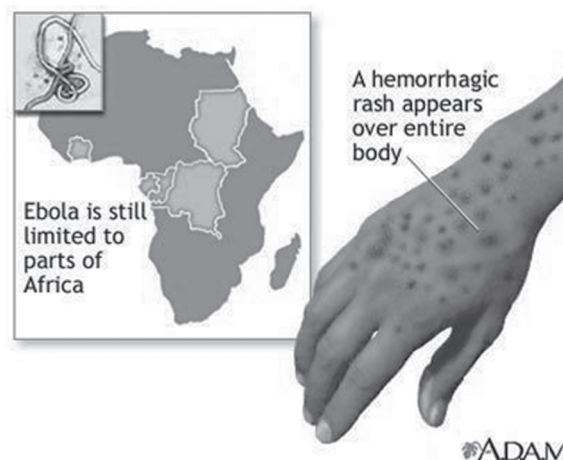
۳. رستون

۴. ebolavirus (SUDV) سودان

۵. Taiforest ebolavirus (TAFV).

EBOV، BDBV و SUDV عوامل اصلی ایجاد طغیان بیماری EVd در آفریقا هستند، در حالی که RESTV و TAFV تاکنون ایجاد همه گیری نکرده اند.

گونه RESTV در فیلیپین و جمهوری خلق چین، دیده شده است و قادر است انسان ها را آلوده کند، اما هیچ مورد بیماری یا مرگ در انسان به علت این ویروس گزارش نشده است.



تصویر ۲: پراکندگی ویروس ابولا در آفریقا

راه انتقال

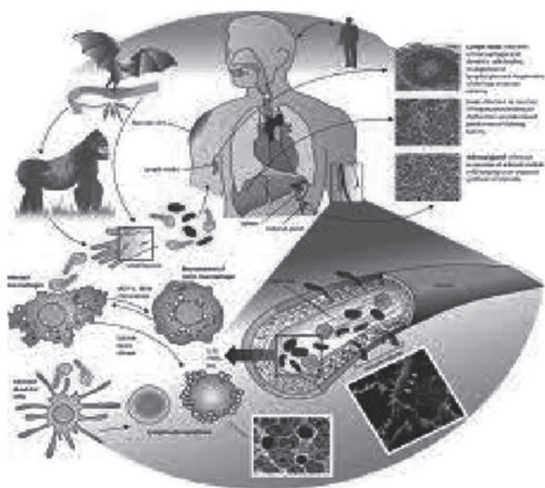
انتقال ابولا از حیوانات به جمعیت انسانی از طریق تماس نزدیک با خون، ترشحات بدن، ارگان و یا سایر مایعات بدن حیوانات صورت می گیرد. در آفریقا، انتقال عفونت از طریق دست زدن به شامپانزه آلوده،

گوریل، خفاش میوه خوار، میمون، بز کوهی و خارپشت به انسان نیز گزارش شده است.

ابولا از انسان به انسان به روش تماس مستقیم (از طریق پوست زخمی یا غشای مخاطی) با خون، ترشحات ارگان های داخلی و یا سایر مایعات بدن افراد آلوده و تماس غیر مستقیم با محیط آلوده به این مایعات و نیز از طریق ذرات مخاطی هنگام سرفه یا عطسه، انتقال می یابد همچنین انتقال بیماری در مراسم کفن و دفن که در آن تعدادی از عزاداران یا کسانی که به کار شستشوی مردگان مشغولند، و تماس مستقیم با بدن آلوده متوفی دارند، دیده شده است.

مردانی که از این بیماری بهبود یافته اند. این ویروس را از طریق مایع منی خود تا ۷ هفته بعد منتقل می کنند.

کارگرانی که در تماس با میمون یا خوک آلوده به ebolavirus رستون بوده اند، مبتلا به عفونت بدون نشانه های بالینی شده اند بنابراین، به نظر می رسد RESTV کمتر قادر به ایجاد بیماری در انسان نسبت به سایر گونه ای ابولا می باشد. با این حال، تنها شواهد موجود در این باره مربوط به مردان بزرگسال سالم است و ممکن است این گونه از ویروس قادر به بیمار کردن سایر گروه های انسانی مانند افراد در معرض خطر کاهش ایمنی بدن، افراد مبتلا به بیماری های زمینه ای، زنان باردار و کودکان باشد.



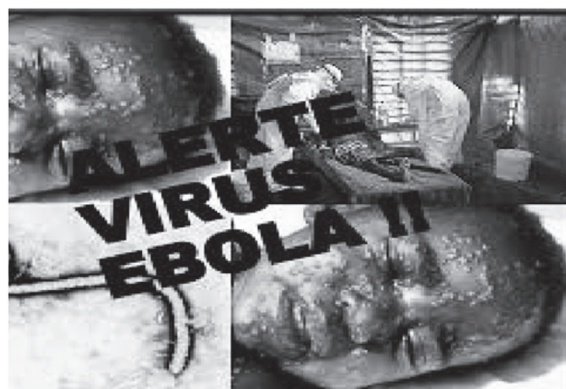
تصویر ۳: چرخه انتقال ویروس ابولا

علائم و نشانه ها

EVD یک بیماری ویروسی حاد است که ، اغلب با شروع ناگهانی تب، ضعف شدید ، درد عضلانی، سردرد و گلودرد مشخص می شود.

از نشانه های دیگر این بیماری می توان به استفراغ، اسهال، بثورات جلدی ، اختلال کلیه و کبد ، در بعضی موارد خونریزی داخلی و خارجی اشاره کرد.

یافته های آزمایشگاهی شامل کاهش تعداد گلبول های سفید و پلاکت ها و افزایش آنزیم های کبدی می باشد کسانی که به این ویروس آلوده می شوند ، می توانند تا مدتهای طولانی ویروس را از طریق خون و ترشحات داخلی بدن خود دفع کنند. در یک مورد ویروس ابولا از مایع منی مردی پس از ۶۱ روز از شروع بیماری در آزمایشگاه ، جدا شد



تصویر ۴: تظاهرات پوستی بیماری ابولا

تشخیص پاراکلینیک

ابتلا به عفونت ویروس ابولا را می توان در آزمایشگاه از طریق انواع مختلفی از تست ها مانند موارد زیر، تشخیص داد:

- Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) - Antibody-capture
- Antigen Detection Tests
- Serum Neutralization Test - تشخیصی
- آزمون خنثی سازی سرم -
- RT-PCR -
- میکروسکوپ الکترونی -
- کشت ویروس -

تذکر مهم :

نمونه های تهیه شده از بیماری شدیداً آلوده کننده بوده و خطر زیست محیطی بسیار بالایی دارند. آزمایشها باید در آزمایشگاههای با قدرت مهار ویروس بالا انجام شود(توصیه به آزمایشگاههای با درجه زیستی ایمنی ۲ یا ۳)



تصویر ۵: آزمایشگاه با درجه زیست ایمنی بالا

دوره نهفتگی

بطور متوسط از ورود ویروس به بدن تا شروع علائم ۲ تا ۲۱ روز است .

تشخیص افتراقی

سایر بیماریهایی که قبل از تشخیص EDV باید مد نظر قرار گیرند عبارتند از :

مالاریا ، حصبه، شیگلا، وبا ، لپتوسپیروز، طاعون، ریکتزیز، تب راجعه، مننژیت، هپاتیت و دیگر تب های خونریزی دهنده ویروسی .

واکسیناسیون و درمان

تا کنون واکسنی برای EVD معرفی نشده است. چندین واکسن در حال آزمایش بوده، اما هیچکدام برای استفاده بالینی مجاز نمی باشد.

درمان، نگه دارنده بوده و شامل مراقبت های ویژه، مبارزه با دهیدراتاسیون و استفاده از مایع درمانی، خوراکی با محلول های حاوی الکترولیت ها و همچنین مایعات داخل وریدی می باشد. درمان اختصاصی ضد ویروسی وجود ندارد.

ابولا در حیات وحش

حیواناتی که در طبیعت میزبان ویروس ابولا می باشند؛ در آفریقا، خفاش میوه، میزبان این ویروس می باشد، در نتیجه، توزیع جغرافیایی Ebolaviruses با توزیع جغرافیایی خفاش میوه همپوشانی دارد.

ویروس ابولا در حیوانات

از سال ۱۹۹۴، شیوع ابولا از گونه EBOV و TAFV در شامپانزه ها و گوریل ها مشاهده شده است.

RESTV باعث شده است که شیوع بیماری های EVD شدید در نوعی میمون های (Fascicularis macaca) پرورشی در فیلیپین دیده شود. همچنین ویروس در میمون های وارد شده از فیلیپین به آمریکا و ایتالیا در سال ۱۹۸۹، ۱۹۹۰ و ۱۹۹۶ دیده شده است.



تصویر ۵: میمون ماکاکا

از سال ۲۰۰۸، ویروس RESTV در طول چند همه گیری در خوک، در جمهوری خلق چین و فیلیپین تشخیص داده شده است. عفونت بدون علامت در خوک ها گزارش شده است ولی تلقیح تجربی RESTV نمی تواند در خوک بیماری ایجاد کند.

پیشگیری و کنترل

۱- تمیز کردن معمول و ضد عفونی مکانهای نگه داری خوک و یا میمون (با هیپوکلریت سدیم و یا دیگر مواد پاک کننده) در غیر فعال سازی ویروس مؤثر باشد.

اگر به طغیان بیماری مشکوک باشیم، محل باید فوراً قرنطینه شده، حیوانات آلوده جمع آوری شده و بر دفن یا سوختن لاشه ها نظارت کامل صورت گیرد.

۲- به منظور کاهش خطر انتقال بیماری از حیوان به انسان ممکن است محدود یا ممنوع کردن نقل و انتقال حیوانات لازم باشد. محدود کردن انتقال حیوانات از مزارع آلوده به مناطق دیگر، میتواند گسترش این بیماری را کاهش دهد.

۳- در نبود درمان مؤثر و واکسن انسانی، بالا بردن سطح آگاهی عمومی در مورد بیماری ابولا و آموزش اقدامات حفاظتی بصورت همگانی، بهترین راه کاهش خطر ابتلا به عفونت ابولا در افراد و همچنین کاهش مرگ و میر این بیماری می باشد.

۴- خودداری از تماس با حیوانات آلوده مثل خفاش میوه خوار یا میمون و خودداری از مصرف گوشت خام و شیر خام از دیگر راههای پیشگیری از بیماری می باشد.

۵- تماس با حیوانات آلوده باید با دستکش و دیگر لباس های محافظ مناسب انجام شود.

۶- در طی طغیان بیماری گوشت باید قبل از مصرف به طور کامل پخته شود و از مصرف گوشت های نیم پز مانند کباب خودداری شود.

۷- کاهش خطر انتقال انسان به انسان در جامعه با کاهش تماس مستقیم یا نزدیک با افراد آلوده، به ویژه با مایعات بدن افراد آلوده ارتباط مستقیم دارد.

۸- در بیمارستان ها و مراکز درمانی باید از تماس فیزیکی نزدیک با بیماران مبتلا به ابولا اجتناب شود.

۹- دستکش و وسایل حفاظت فردی مناسب باید در مراقبت از بیماران استفاده شود همچنین بیماران در اتاق های ایزوله نگه داری شوند . پرسنل درمانی در صورتی که بیمار به Intubation احتیاج پیدا کند می باید حتما از ماسک N ۹۵ استفاده کنند.

۱۰- شستن دست ها به طور منظم پس از بازدید از بیماران در بیمارستان، و همچنین پس از مراقبت از بیماران در خانه مورد نیاز است.

۱۱- اقدامات احتیاطی استاندارد دیگر شامل پیشگیری از نیدل استیک و صدمات ناشی از دیگر وسایل نوک تیز، و مجموعه ای از کنترل های زیست محیطی از عوامل موثر در کاهش خطر انتقال بیماری است.



سارکوئیدوز (قسمت چهارم)

دکتر کاظم آملی

استاد گروه بیماریهای داخلی (ریه) دانشگاه علوم پزشکی تهران

موارد خاص در سارکوئیدوز

سندرم لوفگرن

لوفگرن (شکل ۴-۱) پزشک سوئدی در ۱۹۴۱ سندرمی را شرح داد مرکب از اریتمانودوزوم همراه با بزرگ شدن غدد لنفی هیل ریتین (BHL) که به نام او معروف شد. این مجموعه معمولاً با آرتریت و پری آرتریت مفاصل بزرگ مخصوصاً مچ پاها و زانوها و اریتمانودوروم (شرح در پایین) و تب همراه است. این سندرم خصوصیتی دارد که آن را از سایر اشکال سارکوئیدوز متمایز می سازد. به این جهت بعضی آن را بیماری متمایزی دانسته اند. از جمله این خصوصیات سیر حاد بیماری است و معمولاً همراه است با سمپتوم های عمومی مانند تب و کسالت و درد مفاصل. سندرم لوفگرن بیشتر در اسکاندیناویان و سفید پوستان ایالات متحده امریکا (از تیره اروپاییان) یا به اصلاح قفقازیان Caucasians دیده می شود (منظور از Caucasians تیره ای از نژاد سفید هند و اروپایی است که هزاران سال قبل از ناحیه قفقاز به طرف غرب اروپا و سپس به قاره امریکا

مهاجرت کرده اند و نیز اکثریت اروپاییان را شامل می شود). در سیاهان امریکا کمتر دیده می شود. سیر آن نسبتاً حاد است و معمولاً کمتر از ۲ ماه طول می کشد و بهبود می یابد، ولی عود می کند. در فصل بهار در نیمکره شمالی بیشتر بروز می کند و در نیمکره جنوبی در ماه های مربوطه مقابل یعنی به طرف (پائیز) (۳۶). در رادیوگرافی ریتین در حدود ۸۰٪ موارد با Stage I و در ۸۰٪ موارد با Stage II همراه است. در لاواژ آلوئولر (BAL) تعداد لنفوسیت ها و نسبت CD۸/CD۴ بالاست. یک بررسی در سوئد نشان داده است که موارد فاقد اریتمانودوزوم را نیز می توان در زمره سندرم لوفگرن قرار داد. در زنان اریتمانودوزوم بیشتر دیده می شود و در مردان التهاب مفصل مچ پا بیشتر بوده است (۳۷). در اینجا درباره اریتمانودوزوم توضیحات بیشتری داده می شود.

طبی داخلی



اریتماتودوزوم

یک التهاب مشخص ولی غیر اختصاصی در پوست است، به صورت مناطق اریتماتو و ندول های دردناک زیر پوستی بیشتر در سطح قدامی ساق پاها، در دو طرف ولی در زانو و ران و اندام های فوقانی و تنه نیز ممکن است بروز کند. ندول ها به قطر ۱ یا ۲ سانتی متر و بیشتراند و لمس می شوند. در زنان جوان بیشتر بروز می کند و در مردان کمتر است. شروع آن حاد است و با تب و کسالت و درد همراه است. سیر آن نیز معمولاً حاد است و پس از چند هفته خود به خود یا با درمان فروکش می کند. آسپیرین و داروهای NSAID آن را تخفیف می دهند.

کورتيكوستيروئیدها هم مؤثراند ولی در این مورد معمولاً ضروری نیستند. از نظر بافتی در پوست و در بافت چربی زیر پوست انفیلتراسیون سلول های التهابی (در ابتدا پولی نوکلرها و سپس لنفوسیت ها و هیستوسیت ها) ایجاد می شود. تشکیل گرانولم و سلول های giant نادر است و به این جهت بیوپسی توصیه نمی شود و بی مورد است.

اریتمانودوزوم علت واحدی ندارد و بر حسب شرایط همراه با علل مختلفی دیده می شود. در مناطقی که سل شایع است: در مبتلایان به این بیماری بروز می کند و در مناطقی که سل کنترل شده و سارکوئیدوز از نظر اپیدمیولوژیک جای آن را گرفته است از تظاهرات مهم آن به شمار می رود. علل دیگر آن عبارتند از: گلودردهای استرپتوکوکی و عفونت های دیگر از جمله سیفیلیس و جذام و تولارمی و بیماریهای قارچی (هیستوسیتوز و کوکسی دیوایدومیکوز و بلاستومیکوز) و ویروسی و بیماری های غیر عفونی و التهابی روده و نیز در آبستنی و پس از مصرف برخی داروها از جمله سولفونامیدها. شیوع اریتمانودوزوم در سارکوئیدوز در دو بررسی ۱۳٪ بوده است. اما در سیاهان و ژاپنی ها کمتر از ۱۰٪ موارد دیده شده است (در سری بیماران نگارنده ۱۱/۲٪ بیماران با اریتمانودوزوم مراجعه کرده اند). تظاهر حاد این پدیده نشانه خوش خیم بودن آن است اما در اقلیتی از بیماران ممکن است سیر طولانی و مزمن پیدا کند.

این موارد معمولاً با سایر ضایعات مزمن سارکوئیدوز همراه اند.

اریتمانودوزوم ممکن است با برخی تظاهرات پوستی ناشی مکانیسم های ایمنی دیگر اشتباه شود، از جمله با اریتما ایندوراتوم بازن که در اواسط قرن نوزدهم به وسیله بازن (پزشک فرتنسوی ۱۸۷۸-۱۸۰۷) شرح داده شد. این عارضه را مرادف با تشخیص سل دانسته اند و به صورت تورم پوست بیشتر در قسمت های تحتانی ساق پاها همراه با ندول هایی به رنگ بنفش (شکل ۲۱-۱، صفحه ۴۰) شروع می شود. بیشتر در زنان میانسال دیده می شود و ممکن است اولسر ایجاد کند. در میکرسکپی سلول های التهابی در زیر پوست شامل هیستوسیت ها و سلول های giant دیده می شوند و با نکروز در بافت چربی همراه است. شرایین و وریدها نیز مبتلا می شوند و ممکن است در آن ها ترمبوز پیدا شود. گاهی گرانولم نیز دیده می شود.

نکروتایزینگ سارکوئید آنژی آیتیس

این بیماری در ۱۹۷۳ به وسیله لیبو شرح داده شد که مشخص می شود با واسکولیت و پیدایش گرانولم و تصاویر ندولر در رادیوگرافی ریتین. مشخصات بافتی آن به شرح زیر است:

سرعوئیدوز

- ۱- وجود یک واسکولیت گرانولوماتو در شریان ها و وریدها
- ۲- گرانولم های بهم آمده بدون نکروز در برنش ها و برنشبول ها و ریه
- ۳- فیبروز به درجات مختلف
- ۴- نکروز وسیع پارانشیم ریه.

اما واسکولیت سیستمیک در کار نیست. ابتلا پرده جنب نیز گزارش شده و به نظر می رسد بیش از سارکوئیدوز تی پیک دیده شود. این مجموعه را گونه ای از سارکوئیدوز دانسته اند. مشخصات بالینی و رادیوگرافیک آن به عارضه دیگری به نام nodular sarcoid نیز شباهت دارد که مشخص می شود با ندول های فوکال از توده های گرانولم و بافت همبند

هیالی نیزه. پیش آگهی هر دو خوب است و به درمان پاسخ می دهند. به نظر می رسد هر دو نوعی از سارکوئیدوز باشند.

سارکوئیدوز در کودکان

سارکوئیدوز در کودکان ۲-۳ ماهه نیز گزارش شده است (۳۴) اما بیشتر در سنین قبل از بلوغ و در نو بالغین دیده می شود. هر چه کودک از سن شروع بلوغ بیشتر فاصله داشته باشد احتمال بروز آن کمتر است. انسیدانس سارکوئیدوز در کودکان را تا ۱ درصد هزار کودک ذکر کرده اند ولی قاعدتاً بیشتر است زیرا بدون علامت است. در سیاهان امریکا بیشتر دیده شده است. در دانمارک در جمع آوری و ثبت موارد سارکوئیدوز در کل کشور از ۵۵۳۶ بیمار مبتلا به سارکوئیدوز ۴۸ کودک کمتر از ۱۵ سال داشته اند (۳۵) یعنی ۰/۸۶٪ کل مبتلایان به این بیماری. علت مراجعه این کودکان خستگی و لاغر شدن و تب بوده است. در امتحان بالینی لنفادنوپاتی و علائم تنفسی و ضایعات کبدی و پوستی و ناهنجاری های چشمی و سیستم اعصاب مرکزی و مفصلی یافت شده است. ضایعات کبدی بدون علامت بوده اند. ضایعات ریوی در ۷۱٪ موارد در Stage I و ۶/۳٪ در Stage II دیده شده اند و فقط یک مورد در Stage III بوده است. ضایعات تخریبی و فیبروتیک نداشته اند. تشنج در کودکان بیشتر و ابتلا قلب کمتر بوده است. دردهای مفصلی در ۲۰٪ مبتلایان ذکر شده است. ضایعات سیستمیک استخوان به ندرت گزارش شده است. تفاوت هایی که در شدت بیماری بین کودکان و بالغین دیده می شود می تواند نتیجه کوتاه بودن زمان ابتلا در سنین کودکی و نبودن فرصت کافی برای پیشرفت ضایعات و نیز مرهون تشخیص به موقع می باشند.

سارکوئیدوز در سالخوردگان

مبتلایان به سارکوئیدوز به سن پیری می رسند اما آغاز سارکوئیدوز پس از ۶۵ سالگی کمتر رخ می

دهد. در سنین بالا بیماری های همراه را باید در نظر گرفت که معمولاً متعدد اند. همچنین به علت افزایش ابتلا به بیماری های بد خیم در سنین بالا ممکن است واکنش سارکوئیدوزی ایجاد شود. به این جهت در تعبیر گزارش گرانولم باید دقت بیشتری مبذول گردد.

ابتلا هر عضو به سارکوئیدوز می تواند عوارضی در پی داشته باشد. در اینجا عوارض آن را در ریه در نظر می گیریم:

عوارض راه های هوایی

بافت برنش در بسیاری از موارد دچار گرانولم و التهاب می شود و به این جهت بیمار از سرفه (معمولاً خشک) و تنگی نفس شکایت دارد. آدنوپاتی هیل و مدیاستن ممکن است از اطراف به راه های هوایی فشار بیاورند و تنگی و خس خس و در سمع صدای اضافی ممتد و بم (رونکاری) ایجاد کنند. در اسپرومتری تغییرات انسدادی گزارش می شود. ابتلا تراشه (نای) و برنش های بزرگ و حنجره ایجاد تیراژ دردم می کند. در مراحل پیشرفته فیروز و جابجایی تراشه و راه های هوایی بزرگ مقاومت در برابر عبور هوا را افزایش می دهد. برنش های لوب های فوقانی به طرف بالا و عقب تغییر مسیر می دهند. در اثر انسداد راه های هوایی احتباس هوا و سپس آتلکتازی به وجود می آید. عفونت های اضافی در اثر عوامل باکتریال و ویروس ها و قارچ ها و عوامل آلرژیک برنشیت های گوناگون ایجاد می کنند.

یک عارضه مهم راه های هوایی در سارکوئیدوز برنشکتازی است (از جمله به علت کشش ناشی از فیروز اطراف برنش) که در ضایعات فیبروسیتیک پیدا می شود و باعث عفونت های مکرر می گردد. وقتی هنگام برنکوسکپی ضایعات ندولر در راه های هوایی دیده شود باید درمان اختصاصی (کرتیکوستروئید و غیره) را شروع کرد تا از دفورمیتی برنش ها و عوارض آن جلوگیری شود. اگر برنشیت عفونی پیدا شود باید طبق معمول در هر مورد آنتی بیوتیک تجویز کرد.

عوارض پارانشیمال

علاوه بر التهاب سارکوئیدوزی علل دیگری نیز ممکن است در بافت ریه التهاب اضافی ایجاد کنند. بیمار ممکن است دچار پنمونیت های گوناگون شود. دو عارضه مهم عبارتند از سل و آسپرژیلوز.

عفونت سلی: ممکن است قبل از تشخیص سارکوئیدوز در ریه و سایر اعضا بیمار وجود داشته باشد و خاموش یا فعال باشد. همراهی سل فعال ریه و سارکوئیدوز فعال نادر است به خصوص که معمولاً در جریان تشخیص سارکوئیدوز لازم است امتحانات ضروری جهت رد کردن سل انجام شده باشد. در جریان ابتلا به سارکوئیدوز از آنجا که اختلال ایمنولوژیک در کار است بیمار بیش از افراد سالم استعداد به سل پیدا می کند به خصوص وقتی که تحت درمان با کورتیکواستروئید و داروهای مهار کننده ایمنی قرار گرفته باشد و مقدار و مدت درمان به درازا بکشد. به این جهت باید در جریان درمان سارکوئیدوز منتظر بروز این عارضه باشیم و چنانچه تغییری در وضع بالینی و رادیوگرافی بیمار پیدا شود خلط بیمار باید از نظر سل امتحان مستقیم و کشت شود.

یکی از بیماران نگارنده که با مقدار نگاه دارنده پردنیزولون تحت درمان بود دچار سل حاد و پیشرونده شد و یک حفره بزرگ سلی لب تحتانی چپ او را از بین برد ولی با تشخیص و درمان سل، ضایعات آن التیام یافتند و درمان سارکوئیدوز ادامه یافت (شکل ۲۵-۱).

شکل ۲۵-۱: بروز سل در ضایعات سارکوئیدوز. خانم ف. ز، ۳۰ ساله، اهل خوی. در تاریخ ۱۵ آبان ۱۳۷۶ به علت سرفه و خلط و تنگی نفس و طپش و سیانوز انگشتان مراجعه کرد. رادیوگرافی و CT اسکن ریه ضایعات پیشرفته ریتین را نشان داد. برنکوسکوپ و بیوپسی ریه گرانولم های بدون کازئوم را آشکار کرد. ترشحات ریه از نظر AFB منفی و تست توپرکولین نیز منفی بود. بیمار به درمان با پردنیزولون به خوبی پاسخ داد ولی یک سال بعد تب و لرز و سرفه عارض او شد و رادیوگرافی و CT

ضایعات تخریبی لوب تحتانی ریه چپ همراه با حفره را نشان داد. خلط بیمار از نظر AFB مثبت شد و تست توپرکولین به ۲۵ میلی متر تبدیل گردید. بیمار با داروهای ضد سل با موفقیت درمان شد و بهبود یافت. درمان سارکوئیدوز ادامه یافت. از دی ماه ۱۳۷۹ رابطه با بیمار به علت نامعلومی قطع گردید و بعداً معلوم شد در مرداد ۱۳۸۳ فوت کرده است.

آسپرژیلوز

در ضایعات پیشرفته و فیبروتیک سارکوئیدوز ممکن است حفره هایی در بافت ریه پدید آید. در این محفظه ها قارچ های مختلف و به خصوص آسپرژیلوس ها ممکن است رشد کنند و آسپرژیلوم (شکل ۱۷-۱) تشکیل دهند که در رادیوگرافی ریتین یا سی تی اسکن نمایان می شود. این بیماران علاوه بر رنجی که از این عفونت قارچی می برند در خطر هموپتیزی هستند که ممکن است کشنده باشد به خصوص اگر منشاء خونریزی خرابی بافت حاوی جریان سیستمیک (شریانی) باشد. برای درمان باید محل خونریزی را پیدا کرد و برای بستن عروق آمبولی ایجاد کرد. این کار باید به وسیله رادیولوژیست باتجربه انجام گیرد زیرا خطر ورود ماده کنتراست در شریان اسپینال و فلج اندام های تحتانی وجود دارد. از این گذشته باید عمل جراحی برای برداشتن بافت خویریزی دهنده به وسیله جراح انجام گیرد که خود کار مشکلی است و مرگ و میر فراوان را دارد.

هیپرتانسیون پولمونر

هر چند گرانولم های سارکوئیدوز در ریه در امتداد رشته های برنکو و اسکولر پیدا می شوند ولی ابتلا عروق ریه به نحوی که از نظر بالینی مهم باشد زیاد گزارش نشده است. اما در ضایعات پیشرفته و فیبروزه شدید، عروق ریه خراب می شوند و بستر عروقی کاهش می یابد. فشار غدد لنفی بزرگ شده نیز از اطراف عروق، می تواند آن ها را ببندد. هیپوکسی شدید نیز ایجاد وازوکنستریکشن می کند. همه این تغییرات باعث افزایش فشار شریان پولمونر می

گردند. سی تی اسکن می تواند به تشخیص این عارضه کمک کند. ملاک های تشخیص عبارتند از:

- ۱- افزایش قطر شریان پولمونر و شاخه های آن
 - ۲- افزایش نسبت قطر شاخه های سگمانتال شریان پولمونر به قطر برنش مجاور
 - ۳- افزایش قطر شریان پولمونر نسبت به قطر آئورت صعودی.
- هیپرتانسیون پولمونر وقوع مرگ را در بیمارانی که در انتظار پیوند ریه بوده اند بیشتر کرده است. نقش داروهای وازودیلاتور در این بیماران نامعلوم است ولی پاسخ های کوتاه مدت و بلند مدت گزارش شده اند. ابتلا وریدها در گزارش های تک یا سری های محدود نیز آورده شده است.

بدخیمی ها

درباره ریسک ابتلا به سرطان در مبتلایان به سارکوئیدوز اطلاع زیادی در دست نیست. اسکلینگ و همکارانش در سوئد بیماران مبتلا به سارکوئیدوز را به مدت ۳۰ سال پیگیری کرده اند (۳۹). ابتلا به سرطان ریه و لنفوم غیر هوچکینی در ده سال اول بررسی دو برابر جمعیت کلی مشاهده شده بود و ابتلا به سرطان کبد نیز افزایش داشت. به نظر این مولفین ریسک ابتلا به کانسر در اعضاء مبتلا شده به سارکوئیدوز زیاد می شود و التهاب مزمن را عاملی موثر در این ریسک پنداشته اند. در بررسی سیر (فالو آپ) ۱۳۴ بیمار توسط نگارنده دو بیمار به علت سرطان معده، یک بیمار به علت سرطان لوزالمعده در گذشتند و یک بیمار از سندرم Sezary فوت کرده اند.

آمبولی ریه

گاهی تظاهر سارکوئیدوز حاد، همراه با درد قفسه سینه و تنگی نفس شدید، آمبولی ریه را مطرح می کند. اما مواردی از سارکوئیدوز که در عروق ریوی ایجاد لخته کرده باشد گزارش نشده است. هر چند فعالیت هیروکواگولانت در لاواژ برنکوالوئرلر گزارش شده و D-dimer در مواردی بالا بوده است.

ایدز و سارکوئیدوز

در مبتلایان به عفونت پیشرفته HIV به علت از بین رفتن لنفوسیت ها گرانولم تشکیل نمی شود. ولی گزارش های متعددی از بیماران مبتلا به عفونت HIV که تحت درمان شدید ضد ویروسی قرار گرفته اند (HAART) ایجاد گرانولم گزارش شده است.

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, Rylicks BA. Genetics of sarcoidosis. Sarcoidosis. In Lung Biology in Health and Disease. 2006; 210.
- 18- Kreider, ME, Rossman, MD, HLA and the Risk of Sarcoidosis. In Sarcoidosis. Lung Biology in Health and Disease. 2006; 210:207.
- 19- Grunewald, JE, Eklund, A. Effects of genetics pattern on subsequent forms of sarcoidosis. In Sarcoidosis. Lung Biology in Health and Disease 2006; Chapter 11. 210.
- 20- Takemura T, Hiraga Y, Oomichi M et al. Ultrastructural features of alveolitis in sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 1995 Jul; 152(1):360-6
- 21- Semenzato, G, Bortoli, M, Brunetta, E, Agostini C. Immunology and Pathophysi-

ology of Sarcoidosis. in Sarcoidosis. European Respiratory Monograph 32 ;2005:49-63.

22- Mochizuki I, Fukushima M, Hirose Y et al. Ultrastructural studies of concentric lamellar bodies in the bronchus of patients with sarcoidosis. Sarcoidosis. 1987 Sep; 4(2):111-5

23- De Vries, J, Wimsberger, Fatigue, quality of life and health status in sarcoidosis. In Sarcoidosis. European Respiratory Monograph 2005;32: 92-104.

24- Scadding, JG. Sarcoidosis. In Oxford Textbook of Medicine 1983;ii:490-501 .Oxford University Press, London.

25- Soskel NT, Sharma OP. Pleural involvement in sarcoidosis. Curr Opin Pulm Med. 2000 Sep;6(5):455-68.

26- Sherlock, S. The Liver-lung interface. In Sarcoidosis, Excerpta Medica 1988: 59-70. Elsevier Sciences Publications, London.

27- Scadding, JG, in Sarcoidosis, 1967, Eyre and Spottiswoode, London.

28- Sherlock, S. The Liver-lung interface. In Sarcoidosis;1992;9 Supplement 1 :47-"51.

29- Bernstein, M., Konzelman, FW, Sidluck, Boeck's Sarcoid: Report of a case with visceral involvement. Arch Inter Med 1929;4_721-734.

30- Ohar, K, Judson, MA, Baughman, RP. Clinical aspects of sarcoidosis. in European Respiratory Monograph 2005;32: 188-209.

31- Hoistma, E, Sharma, OP. Neurosarcoidosis. in European Respiratory Monograph 2005; 32:164-187.

32- Sharma, OP. Renal Sarcoidosis and Hypercalcemia. In Sarcoidosis European Respiratory Monograph 2005;32:220-232.

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.l 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 inHealth 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 Sic/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.
- Iiii 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; 13 8: 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.

عدم تحمل لاکتوز

(Lactose Intolerance)

مهندس محمد حسین آهوئی

کارشناس ارشد مهندسی صنایع غذایی

دکتر رضوان پوراحمد

دکترای تخصصی علوم و صنایع غذایی - استادیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین - پیشوا

دکتر سید محمود اسحق حسینی

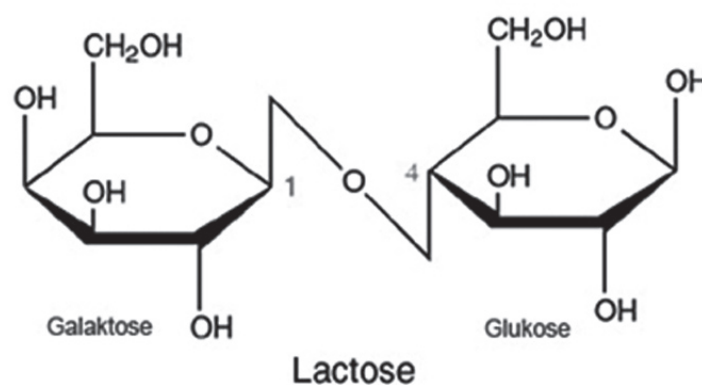
فوق تخصص گوارش ، آندوسکوپی و کبد - استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

لاکتوز

لاکتوز یک دی ساکارید می باشد که قابلیت احیاء کنندگی دارد و قند عمده شیر را تشکیل می دهد . لاکتوز از دو واحد منو ساکارید گلوکز و گالاکتوز تشکیل شده است [۱] و تنها در شیر به صورت یک ملکول آزاد وجود دارد . در بین پستانداران شیر انسان دارای بالاترین محتوای لاکتوز است و این رقم حدود ۷٪ می باشد [۱۷] . شیر و بستنی دارای بالاترین سطح لاکتوز می باشند و پنیر دارای محتوای کمتری از لاکتوز است . البته باید متذکر شد

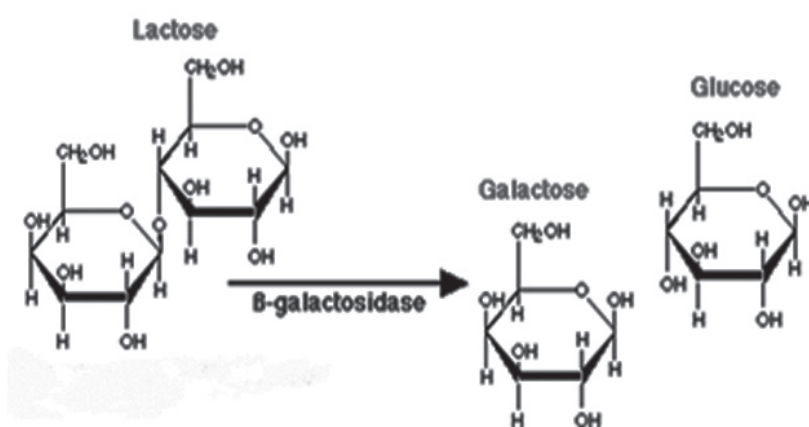
پنیرهای روکفورت و کمبورت فاقد لاکتوز می باشند [۱۷] .

از لاکتوز در صنایع قنادی ، غذای کودک ، داروسازی و فرمولاسیون محیط های کشت میکروبی نیز استفاده می شود [۲] و [۳] .



عدم تحمل لاکتوز

علت عدم تحمل لاکتوز ناکافی بودن آنزیمی به نام لاکتاز یا بتاگالاکتوزیداز در روده می باشد که به ندرت در نوزادان مشاهده می شود ولی در بزرگسالان به استثنای ساکنان اروپای شمال غربی و تعداد کمی از قبایل آفریقایی متداول است. از آنجایی که انسان قادر به جذب دی ساکارید ها از روده باریک نیست، لاکتوز هیدرولیز نشده و به کولون انتقال می یابد و توسط باکتری ها تخمیر می شود که موجب نفخ، دل درد، جذب آب از موکوس روده ای و در نتیجه اسهال می گردد. این شرایط موجب ناراحتی می شود و ممکن است غیر قابل تحمل باشد [۱]. در واقع شکسته نشدن لاکتوز باعث افزایش غلظت آن در روده و متعاقباً افزایش فشار اسمزی می شود که به موجب آن آب زیادی در روده جمع می شود و اسهال ایجاد می شود [۳]. ضمن این که قولنج یا گرفتگی عضلات و نیز استفراغ نیز از جمله علائم عدم تحمل لاکتوز می باشد [۳] و [۱۸].



تعاریف زیر را گروه مشاوره پروتئین ملل متحد ارائه داده است :

Lactose Malabsorption (بد جذبی یا سوء جذب لاکتوز) : ناشی از کاهش جذب لاکتوز به دلیل فعالیت پایین بتاگالاکتوزیداز می باشد [۳].

Lactose Intolerance (عدم تحمل لاکتوز) : در افراد به این صورت مشخص می شود که پس از مصرف محلول حاوی دز استاندارد لاکتوز علائم بالینی آن در شخص ظاهر خواهد شد [۳]. البته باید متذکر شد که ارتباطی بین بد جذبی لاکتوز و عدم تحمل لاکتوز وجود ندارد [۳].

عدم تحمل لاکتوز در دوره بزرگسالی به **Hypolactasia** ارتباط دارد که طی این مورد فعالیت آنزیمی بتاگالاکتوزیداز پس از آن که نوزاد از شیر گرفته شد کاهش می یابد. **Hypolactasia** نوع بزرگسال معمولاً به صورت ارثی و اتوزومال مغلوب می باشد [۱۸]. عدم تحمل لاکتوز در نوزاد بسیار حائز اهمیت است زیرا شیر جزء اصلی رژیم غذایی نوزاد می باشد [۱۵].

۳۰ تا ۱۲۰ دقیقه پس از مصرف ماده غذایی دارای لاکتوز بسته به تحمل فرد نسبت لاکتوز علائم بروز خواهد کرد [۱۶].

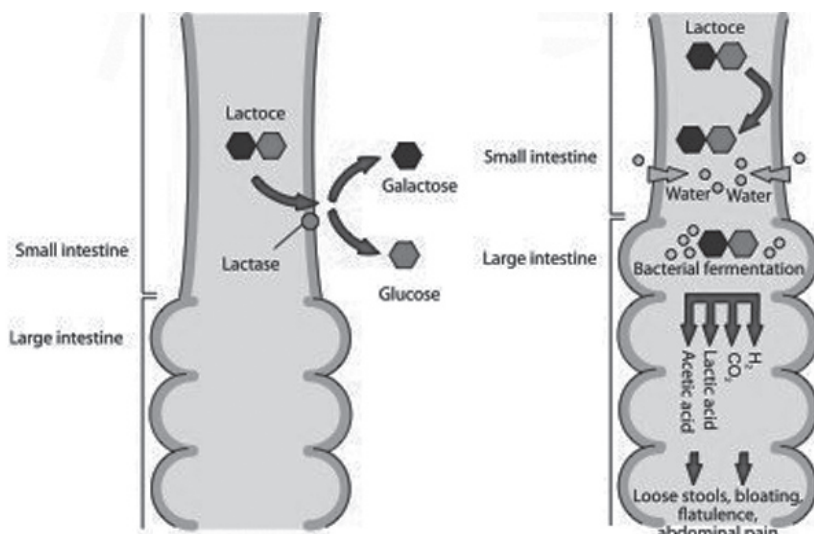
عوامل ایجاد عدم تحمل لاکتوز (موقت)

عدم تحمل لاکتوز می تواند بر اثر بیماری های مختلف که بر مخاط روده اثر می گذارند ایجاد شود [۱۸] مثلاً بیماری سلیاک، بیماری کرون، اسهال و اسفراغ های شدید ویروسی که در این صورت یک سوء جذب موقت یا ثانویه لاکتوز به وجود می آید [۱۷] و [۱۸] همچنین می توان به عفونت ناشی از روتا ویروس ها، ژیاوردیازیس،



اسهال های مداوم ، ایجاد زخم در روده باریک ، تابش اشعه به بدن و نیز Abetalipoproteinemia اشاره داشت که می توانند در جذب لاکتوز اختلال ایجاد کنند [۱۹].

همچنین کمبود یا فقدان بتاگالاکتوزیداز می تواند مادرزادی باشد که این مورد بسیار نادر می باشد [۱۶] که بلافاصله پس از تولد روی می دهد ، موقت نمی باشد و شخص در سراسر عمر خود با آن مواجه خواهد بود [۱۸].



شیوع عدم تحمل لاکتوز

Hypolactasia نوع بزرگسال امروزه به صورت گسترده ای در سراسر دنیا دیده می شود . ۷۵٪ مردم دنیا با شدت های متفاوت دچار Hypolactasia می باشند از ۱۰۰٪ در برخی کشور های آسیایی و ۲۵٪ در ایالات متحده و ۱۵٪ در آلمان گرفته تا ۲٪ در شمال اروپا این مقدار متغیر می باشد ، در واقع اغلب جمعیت جهان Hypolactatic می باشند [۱۸].

اصول تشخیص عدم تحمل لاکتوز

برای این منظور معمولاً از سه روش رایج استفاده می شود که عبارتست از تست تحمل لاکتوز ، تست هیدروژن تنفسی و تست اسیدیته مدفوع [۱۶]. این آزمایش ها در بیمارستان ها و در درمانگاه ها و نیز در مطب پزشک معالج نیز به صورت سرپایی قابل انجام شدن می باشد [۱۸].

در تست تحمل لاکتوز ، فرد باید شب قبل از آزمایش از صرف غذا اجتناب کند ، به منظور این آزمایش به او یک نوشیدنی حاوی لاکتوز داده می شود و پس از ساعتی از او چند نمونه خون گرفته می شود و سطح گلوکز خونس را بررسی می کنند .

اگر لاکتوز به صورت ناقص شکسته شده باشد سطح گلوکز خون شخص پایین است و می توان تایید کرد که او به عدم تحمل لاکتوز مبتلاست [۱۶].

در تست هیدروژن تنفسی مقداری از هیدروژن هوای بازدم شخص اندازه گیری می شود . اگر لاکتوز هضم نشده باشد در کولون توسط باکتری ها تخمیر می شود و انواع گازها از جمله هیدروژن تولید خواهد شد و هیدروژن از طریق روده ها جذب می شود و توسط خون حمل می شود و به ریه ها می رسد و توسط بازدم خارج می شود. به منظور این آزمایش بیمار یک نوشیدنی حاوی لاکتوز مصرف می کند و سپس تنفس او در فواصل منظم زمانی مورد بررسی قرار می گیرد . بالا بودن سطح هیدروژن بازدم او به معنای هضم نامناسب لاکتوز است و این معنای ابتلای

او به عدم تحمل لاکتوز می باشد . البته باید متذکر شد قبل از انجام این آزمایش بیمار باید از مصرف اغلب مواد غذایی و داروها و نیز مصرف مشروبات الکلی و استعمال دخانیات پرهیز نماید [۱۶].

ضمن آنکه آزمون هیدروژن تنفسی برای تشخیص عدم تحمل به لاکتوز بسیار متداول تر است و به صورت گسترده ای صورت می پذیرد باید متذکر شد که برای نوزاد و کودک این دو آزمون انجام نمی شود زیرا ممکن است برای آن ها مخاطراتی مانند کاهش شدید آب بدن و اسهال را به همراه داشته باشد علاوه بر آن که تحمل کودک و نوزاد در برابر درد ناشی از عدم تحمل لاکتوز نیز کمتر است [۱۰] و [۱۶].

برای نوزاد و کودک می توان از تست اسیدیتیه مدفوع استفاده کرد . لاکتوز هضم نشده توسط باکتری ها تخمیر می شود و در کولون تولید اسید لاکتیک و سایر اسیدهای چرب کوتاه زنجیر صورت می گیرد و اسیدیتیه مدفوع بالا می رود که قابل تشخیص و اندازه گیری می باشد [۱۶].

البته روش دیگری وجود دارد که در واقع استاندارد طلایی برای تشخیص عدم تحمل لاکتوز می باشد و آن بیوپسی از دئودنوم می باشد ولی به طور معمول به منظور بررسی و غربالگری از این آزمون استفاده نمی شود [۴].

اصول درمانی عدم تحمل لاکتوز

درمان عدم تحمل لاکتوز معمولاً بر پایه اجتناب از مصرف مواد غذایی محتوی لاکتوز مانند شیر ، بستنی و پنیر کاتیج بیان شده است [۴] در صورتی که حذف تمامی گروه های لبنی می تواند عوارضی مانند کمبود کلسیم و در نتیجه آن پوکی استخوان را به همراه داشته باشد [۱۶] . حذف شیر از رژیم غذایی ضروری نیست زیرا تا ۲۵۰ میلی لیتر شیر در صورت تقسیم شدن به قسمت های کوچک تر و مصرف در طول روز هیچ اثر سوئی بر مصرف کننده مبتلا به عدم تحمل لاکتوز ندارد [۳] .

به افراد مبتلا به سوء جذب لاکتوز و نیز افراد مبتلا به عدم تحمل لاکتوز توصیه می شود که از فرآورده های کشت داده شده شیر استفاده کنند یا

در واقع شیرهای تخمیر شده (مثل ماست و پنیر و) زیرا تخمیر لاکتیکی میزان لاکتوز را با استفاده بتاگالاکتوزیدازهای میکروبی کاهش می دهد [۳].

با استفاده از هیدرولیز لاکتوز توسط بتاگالاکتوزیداز می توان فرآورده هایی برای افراد مبتلا به عدم تحمل لاکتوز را تولید کرد . هیدرولیز لاکتوز با استفاده از بتاگالاکتوزیداز محلول یا تثبیت شده و یا توسط مصرف کننده در منزل امکان پذیر است . مصرف فرآورده های حاصل از هیدرولیز لاکتوز در کشور های غربی با موفقیت همراه بوده است ولی نتوانسته است در آسیا که بازار فروش اصلی فرآورده های شیری محسوب می شود و عدم تحمل لاکتوز بسیار شایع است موفقیتی به دست آورد [۱].

تحقیقات نشان می دهد که ماست یک منبع مناسب کلسیم برای افراد مبتلا به عدم تحمل لاکتوز می باشد زیرا کشت های باکتریایی موجود در ماست لاکتوز را هیدرولیز می نماید [۱۶] . ضمن آنکه با استفاده از دانش صنایع غذایی شیر های بدون لاکتوز برای افراد مبتلا به عدم تحمل لاکتوز تولید می شود که البته باید متذکر شد شیرینی شیر بدون لاکتوز سه برابر شیر معمولی می باشد زیرا اسکور شیرینی لاکتوز ۱۷ می باشد و وقتی می شکند و به گلوکز و گالاکتوز تبدیل می شود اسکور شیرینی به ۵۰ افزایش می یابد . همچنین با استفاده از دانش صنایع غذایی می توان شیر و محصولات شیری بر پایه گیاهی تولید کنیم که می توان به شیر سویا ، ماست سویا ، توفو (پنیر سویا) و سایر محصولات لبنی بر پایه گیاهی که از سویا در آن ها استفاده می شود اشاره داشت که این محصولات فاقد لاکتوز و دارای کلسیم می باشند، اگرچه کیفیت و کمیت پروتئین ها و کلسیم فرآورده های لبنی بر پایه حیوانی بسیار بالاتر است [۳] ، [۱۵] و [۱۶].

از دیگر روش ها می توان به شربت های لاکتاز اشاره کرد که با چکانیدن چند قطره از آن در شیر و نگهداری آن در یخچال به مدت ۲۴ ساعت محتوای لاکتوز تا ۷۰٪ کاهش می یابد همچنین اگر شیر ابتدا گرم شود و ۲ برابر تعداد قبل قطره در آن چکانیده شود و سپس در یخچال نگهداری شود تا ۹۰٪ لاکتوز

هیدرولیز خواهد شد اما بر روی طعم نیز تا حدودی اثر می گذارد. راهکار بهتر قرص های کوچک جویدنی محتوی بتاگالاکتوزیداز می باشد که بلعیدن ۳ تا ۶ قرص کوچک قبل از صرف ماده غذایی محتوی لاکتوز راهکاری برای عدم تحمل لاکتوز می باشد [۴] و [۱۶].

البته باید متذکر شد که شدت عدم تحمل لاکتوز برای هر فرد متفاوت است مثلاً ممکن است شخصی کمتر از نیمی از لیوان شیر را بنوشد و دچار علائم آن شود در صورتی که فردی یک لیوان شیر را کاملاً بتواند بنوشد ولی دو لیوان شیر را نتواند بنوشد [۱۶].

لاکتوز پنهان

علاوه بر محصولات لبنی باید به لاکتوز پنهان نیز توجه شود. به اغلب مواد غذایی آماده لاکتوز افزوده می شود که از جمله آن ها می توان به نان ها و سایر محصولات پختنی، سیب زمینی آماده، سوپ، نوشیدنی های صبحانه، مارگارین، آبنبات و سایر تنقلات، پن کیک (کیک تابه ای)، بیسکوئیت، کلوچه، سس های سالاد و سایر این نمونه مواد غذایی اشاره داشت [۱۶].

برخی از محصولات با برچسب های غیر لبنی مانند پودر قهوه خامه ای و سس های تزئینی که برای سطح مواد غذایی استفاده می شود نیز می تواند محتوی لاکتوز باشد. مصرف کننده هوشیار باید به برچسب ماده غذایی از این حیث دقت ویژه ای داشته باشد [۱۶]. علاوه بر این موارد لاکتوز در فرمول بیش از ۲۰٪ داروها مانند قرص های ضد بارداری و یا قرص های اسید و گاز معده نیز کاربرد دارد. [۴] و [۱۶].

بتا گالاکتوزیداز میکروبی

بتا گالاکتوزیداز داخل سلولی در میکروب های روده ای به منظور کمک به هضم لاکتوز در بدن انسان می باشد. سوش *Lactococcus lactis* FGZW/MG۱۳۶۳ در یک شرایط آزمایشگاهی بر روی موش های گونه Balb/c به صورت موفقیت آمیزی بتا گالاکتوزیداز تولید کرد و عدم تحمل لاکتوز را در آن ها کاهش داد [۸]. باکتری های

اسید لاکتیک (LAB) آنزیم های تجزیه کننده لاکتوز تولید می کنند و حضور آن ها در فرآورده های لبنی تخمیر شده به هضم لاکتوز کمک خواهد کرد. در شرایط آزمایشگاهی و شبیه سازی شده کولون *Bifidobacteria* که از LAB می باشد توانست دی ساکارید لاکتولوز را که شبیه لاکتوز می باشد را تخمیر کند [۲۰]. بتا گالاکتوزیداز تولید شده از کپک *Aspergillus niger* در محیط شبیه سازی شده معده قرار گرفت و توانست حدود ۷۰٪ فعالیت خود را حفظ کند [۱۱]. بتا گالاکتوزیداز تولید شده از مخمر *Kluyveromyces marxianus* DCM۵۴۱۸ در بیماران مبتلا به عدم تحمل لاکتوز بسیار خوب گزارش شده است [۱۱].

پروتئازهای گوارشی و pH سیستم معده ای - روده ای همه بر روی توانایی آنزیم و پایداری آن در طول عبور از این سیستم اثر می گذارد. با استفاده از قارچ های *A.niger* و *A.oryzae* می توان این آنزیم های اصلی را تولید نمود که در واقع این روش کلاسیک می باشد و پس از تولید قرص ها یا کپسول های محتوی این آنزیم به فروش می رسد. البته آنزیم حاصل شده از

A.niger در وسط دئودنوم با pH=۶٫۸ فعالیت خود را نهایتاً تا ۱۰٪ حفظ می کند ضمن آن که در معده نیز فعالیت خود را به طور چشمگیری از دست می دهد [۱۱].

کپک *Aspergillus carbonarius* ATCC۶۲۷۶ تولید بتا گالاکتوزیداز خارج سلولی می کند و می تواند به عنوان مکمل در افراد مبتلا به عدم تحمل لاکتوز مورد استفاده قرار بگیرد. این بتا گالاکتوزیدازها پس از ۲ ساعت قرار گرفتن در شرایط شبیه سازی شده معده با pH=۲٫۰ و حضور پپسین توانستند تا ۷۰٪ فعالیت خود را حفظ کنند [۱۲]. بتا گالاکتوزیداز حاصل شده از *Aspergillus carbonarius* ATCC۶۲۷۶ به صورت مطلوب تر و مناسب تری لاکتوز را در دستگاه گوارش خصوصاً معده هیدرولیز می کند و می تواند به صورت مطلوب مورد استفاده قرار بگیرد [۱۲]. همانطور که می دانیم

pH معده ۵ تا ۶ می باشد و معمولاً بلافاصله پس از صرف غذا کاهش می یابد و به تدریج به ۲ می رسد که دلیل آن هم تحریک ترشح اسید معده می باشد [۱۱].

طبق یک فرمولاسیون جدید استفاده از مخمر *Kluyveromyces lactis* در تولید پنیر پیشنهاد شده است که می تواند علائم عدم تحمل لاکتوز را به صورت چشمگیری کاهش دهد [۶].

در واقع بتا گالاکتوزیدازهای قارچی به صورت گسترده ای در صنعت مورد استفاده قرار می گیرند و علت آن طبیعت خارج سلولی، سطح تولید فراوان، پایداری و GRAS بودن آن ها می باشد [۱۲] و [۱۳].

عدم تحمل لاکتوز از دیدگاه ژنتیکی

عقیده بر آن است که بیش از ده هزار سال پیش بشر دارای فنوتیپ non-Persistence بتا گالاکتوزیداز بوده است و سپس توسط یک جهش صفت ژنتیکی Persistence بتا گالاکتوزیداز ایجاد می شود که منجر به توانایی تحمل شیر در بشر می شود. در رابطه با عدم تحمل لاکتوز نوع بزرگسال ۲ DNA مخصوص نقش دارند که عبارتست از C/T-۱۳۹۱۰ و G/A-۲۲۰۱۸ که این دو در اینترون های ژن MCM۶ واقع شده اند که kb۳ بالای قسمت ابتدایی ژن LCT که در رابطه با آنزیم (LPH - Lactose - Phlorizin Hydrolase) است قرار دارد. C-۱۳۹۱۰ و G-۲۲۰۱۸ با Persistence بتا گالاکتوزیداز مرتبط است در حالی که T-۱۳۹۱۰ و A-۲۲۰۱۸ با Persistence بتا گالاکتوزیداز ارتباط دارد. فعالیت LPH از طریق C/T-۱۳۹۱۰ و G/A-۲۲۰۱۸ تنظیم شده است. بیان mRNA در افراد مبتلا به عدم تحمل لاکتوز مربوط می شود به LPH در مخاط روده. C/T-۱۳۹۱۰ به صورت مستقیم درگیر ژن LCT می شود (احتمالاً از طریق رونویسی) و فعالیت بتاگالاکتوزیداز را بهبود می بخشد. البته باید متذکر شد که این که کدام فاکتورهای رونویسی در این کار دخالت دارند تا کنون ناشناخته باقی مانده است [۵]، [۹] و [۱۹].

اشتباهات احتمالی در تشخیص عدم تحمل لاکتوز: تشخیص عدم تحمل لاکتوز و سندروم روده تحریک پذیر (IBS) دشوار می باشد زیرا علائم آن ها شبیه به هم می باشد [۱۵]. همچنین آلرژی به شیر علائمی مشابه با عدم تحمل لاکتوز دارد اما آلرژی به شیر به درست عمل نکردن سیستم ایمنی بدن و شناسایی پروتئین های شیر به عنوان سلول های مهاجم مربوط می شود که در نتیجه آن آنتی بادی به نام IgE در جریان خون تولید می شود. علائم آلرژی به شیر علاوه بر علائم عدم تحمل لاکتوز عبارتست از بثورات پوستی، کاهش وزن و خس خس سینه. افرادی که به آلرژی به شیر مبتلا هستند باید تمامی محصولات شیری را از رژیم غذایی خود حذف کنند [۱۹].

نقش لاکتوز در جذب کلسیم

وجود لاکتوز باعث جذب بهتر کلسیم می شود [۱]. طبق پژوهشی که در ایتالیا انجام شد مشخص شد که افرادی که به عدم تحمل لاکتوز مبتلا بودند میزان کمتری کلسیم در استخوانهایشان دارند و احتمال پوکی استخوان در آن ها بالاتر است. مطالعه دیگری نیز نشان داد احتمال ابتلا به پوکی استخوان در زنان مبتلا به عدم تحمل لاکتوز در دوران پس از یائسگی بالاتر است [۷]. البته نکته جالبی نیز وجود دارد و آن که بیش از ۴۵٪ زنانی که به عدم تحمل لاکتوز مبتلا هستند در دوران بارداری خود می توانند بدون هیچ مشکلی لاکتوز را هضم نمایند [۱۴].

سایر عبارات مترادف با عدم تحمل لاکتوز (Lactose Intolerance)

Disaccharidase Deficiency

Glucose - Galactose Malabsorption

Hypolactasia

Lactase Deficiency

Lactase Isolated Intolerance

Milk Intolerance

طبق کدینگ بین المللی طبقه بندی بیماری ها نیز ۲۷۱،۳ مشخصه بیماری عدم تحمل لاکتوز می باشد [۱۶].



منابع

- ۱ - پوراحمد ، ر . و فدائی ، و . (۱۳۸۶) فرآوری شیر بهبود کیفیت فرآورده های لبنی ، مرز دانش
- ۲ - کریم گ . (۱۳۷۴) شیر و فرآورده های آن جهاد دانشگاهی
- ۳ - مرتضوی ، ع . قدس روحانی ، م . و جوينده ، ح . (۱۳۷۴) تکنولوژی شیر و فرآورده های لبنی ، دانشگاه فردوسی مشهد
- 4 - Büning , C. Genschel , J. Jurga , J . Fiedler , T . Voderholzer , W . Fiedler , E . M . Worm , M . Weltrich , R . Lochs , H . Schmidt , H . & Ockenga , J . (2005) Introducing genetic testing for adulttype hypolactasia . *Digestion* , 71 : 245–250
- 5 - Enattah , N . S . Sahi , T. Savilahti , E. Terwilliger , J . D. Peltonen , L . & Jarvela , I . (2002) Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia . *Nat Genet* , 30 : 233–237
- 6 - Fraissl , L . Leitner , R . & Missbichler , A . (2011) Novel formulation of neutral lactose improves digestion of dairy products in case of lactose intolerance . *Clinical & Translational Allergy* , 1 : 104
- 7 - Kudlacek , S . Freudenthaler , O . Weissboeck , H . Schneider , B . & Willvonsedar , R . (2002) Lactose intolerance : A risk factor reduced bone mineral density and vertebral fractures ? . *J Gastroenterol* , 37 : 1014 – 1019
- 8 - Li , J . Zhang , W . Wang , C . Yu , Q . Dai , R . & Pei , X . (2012) *Lactococcus lactis* expressing food-grade B-galactosidase alleviates lactose intolerance symptom- sin post-weaning Balb/c mic . *Apple Microbiol Biotechnol* , 96 : 1499 – 1506
- 9 - Malmstrom , H . Linderholm , A . Liden , K . Stora , J . Molnar . P . Holmlund , G . Jakobsson , M . & Gotherstrom , A . (2010) High frequency of lactose intolerance in a prehistoric hunter-gather population in northern Europe . *BMC Evolutionary Biology* , 10 : 89
- 10 - Nyeko , R . Kalyesubula , I . Mworozzi , E . & Bachou , H . (2010) Lactose intolerance among severely malnourished children with diarrhoea admitted to the nutrition unit , Mulago hospital , Uganda , *BMC Pediatrics* , 10 : 31
- 11 - O'cnnell , S . Walsh , G . (2010) A novel acid-stable , acid-active B-galactosidase potentially suited to the alleviation of lactose intolerance . *Apple Microbiolol Biotechnol* , 86 : 517 – 524
- 12 - O'cnnell , S . Walsh , G . (2008) Application cation relevant studies of fungal B-galactosidases with potential application in the alleviation of lactose intolerance , *Apple Biochem Biotechnol* , 149 : 129 – 138
- 13 - O'cnnell , S . Walsh , G . (2006) Physicochemical characteristics of commercial lactosees relevant to their application in the alleviation of lactose intolerance , Department of chemical and environmental sciences , university of Limerick , Limerick city , Ireland

- 14 – Ozdemir , O . Meter , E . Catal , F . & Ozol . D . (2009) Food intolerances and eosinophilic esophagitis in childhood . Dig Dis Sci , 54 : 8 – 14
- 15 – Parker , J . N . & Parker . P . N . (2004) Lactose intolerance . A medical dictionary , Bibliography & Annotated research guide to internet references , Health publication , Group international , Inc , The USA . San Diego
- 16 – Parker , J . N . & Parker . P . N . (2002) The official patient's sourcebook on lactose intolerance . A revised and updated directory for the internet Age , The USA , San Diego
- 17 – Richard , J . & Robert , K . (2008) Lactose malabsorption . Small bowel disease , 11 : 19 – 25
- 18 – Sahi , T. (1994) Genetics and epidemiology of adult-typehypolactasia . Scand J Gastroenterol Suppl , 202:7–20
- 19 – Tomar , B . S . (2014) Lactose intolerance and other disaccharidase deficiency . Indian J Pediatr
- 20 – Z hang , Y . Priebe , M . G , Vonk , R . J , Huang . C . Y , Antoine , J . M . He . T . Harmsen , H . & Welling , G . W . (2004) The role of colonic microbiota in lactose intolerance . Digestive disease & Sciences , 49 : 78 – 83

پیشگیری از ترومبوآمبولی در بیماران غیر جراحی درمان های آنتی ترومبو تیک و پیشگیری از ترومبوز راهنمای کلینیکی مبتنی بر شواهد

برگرفته از کتاب پیشگیری و درمان حوادث ترومبوآمبولی وریدی

۱- بیماران طب داخلی حاد بستری

عوامل خطر برای VTE در بیماران بستری گروه داخلی

بر اساس گزارش یک مطالعه جمعیتی مورد-شاهدی، بستری شدن ناشی از بیماری های حاد داخلی می تواند باعث افزایش خطر VTE به اندازه ۸ برابر شود و علاوه بر آن جامعه را بطرف وقایع VTE با شیوع ۲۵٪ سوق دهد. VTE در ۵۰ تا ۷۵٪ بیماران پذیرش شده در سرویس های داخلی اتفاق می افتد.

بطور کلی عوامل خطر شایع VTE در بیماران داخلی بستری به دو عامل خطر برون زاد (Intrinsic) و عامل برون زاد (Extrinsic) که در زیر آورده شده تقسیم می شوند:

عوامل خطر درون زاد VTE

- سن بالای ۶۵ سال (بویژه بیشتر از ۷۰ سال)

- سابقه VTE

- شرایط ترومبوفیلی فعلی

- همراهی بیماری هایی مانند سرطان، نارسائی

این مقاله با تأکید بر VTE در بیماران غیر جراحی که شامل گروه های زیر می شوند، می پردازد:

۱- بیماران طب داخلی حاد بستری در بیمارستان

۲- بیماران با وضعیت بحرانی

۳- بیماران مبتلا به بدخیمی که تحت درمان می باشند (همه بیماران بستری و سرپایی که بیش از ۲۴ ساعت تحت شیمی درمانی باشند)

۴- بیماران مبتلا به بدخیمی که کاتترورید مرکزی (CVCs) دارند.

۵- بیماران مزمن با بی حرکتی

۶- مسافران مسافت های طولانی

۷- بیماران مستعد به ترومبوز بدون علامت (ترومبوفیلی)

در مطالعات اخیر یازده عامل خطر شایع در نظر گرفته شده است با در نظر گرفتن مدل های ارزیابی خطر Risk Assessment Models (RAM) پنج عامل شایعتر عبارتند از: بدخیمی فعال، VTE قبلی، بجز ترومبوز وریدهای سطحی، کاهش تحرک، شرایط ترومبوفیلی و تروما یا سابقه جراحی در یک ماه قبل.

عوامل خطر برون زاد VTE

- بی حرکتی بمدت ۳ روز یا بیشتر
- تجویز داروهای هورمونی

عوامل خطر خونریزی در بیماران بستری داخلی

نکته مهم دیگر احتمال خونریزی ناشی از بکارگیری روش های پروفیلاکتیک می باشد. مطالعه جدید بر روی بیش از ۱۰ هزار بیمار بستری داخلی نشان داده که زخم فعال گوارشی، تاریخچه خونریزی در ۳ ماه گذشته و شمارش پلاکتی کمتر از $10^6 / L$ مهمترین عوامل خطر خونریزی در گورهای در نظر گرفته شده بودند و بدنبال آن سن بالای ۸۵ سال، نارسائی کبدی، نارسائی شدید کلیوی و بستری در بخش های CCU و یا ICU بترتیب شیوع قرار می گیرند. جدول شماره ۱ قدرت ارتباط بین ریسک فاکتورها و وقوع خونریزی را نشان می دهد.

عوامل خطر	Odds Ratio
زخم فعال گوارشی	۵۱/۴ (۷۷/۷-۱۲/۲)
خونریزی در ۳ ماه گذشته	۴۶/۳ (۹۹/۵-۱۲/۲)
پلاکت کمتر از $10^6 / L$	۷۳/۳ (۸۱/۶-۴۸/۱)
سن ۸۵ سال و بالاتر (درمقابل سن کمتر از ۴۰ سال)	۶۹/۲ (۵۱/۶-۳۴/۱)
نارسائی کبدی ($INR > 1$)	۸۱/۲ (۳۳/۴-۰۱/۱)
نارسائی شدید کلیوی ($GFR < 30 \text{ ml/min/m}^2$)	۴۱/۲ (۰۲/۳-۴۴/۱)
بستری در CCU/ICU	۰۱/۲ (۰۱/۳-۲۴/۱)
کاتتر ورید مرکزی	۵۸/۱ (۰۹/۲-۸۱/۱)
بیماری های روماتیسمی	۸۷/۱ (۹۸/۲-۹۰/۱)
سرطان	۸۷/۱ (۳۶/۲-۰۲/۱)
در جنس مرد $INR > 1/5$ باید به عنوان یک ریسک فاکتور در نظر گرفته شود.	۸۴/۱ (۹۹/۱-۰۱/۱)

جدول ۱- عوامل خطر مستقل خونریزی در بیماران غیر جراحی

درمان ضد انعقادی در مقابل عدم پیشگیری از بروز VTE

اکثریت غالب مطالعات مروری سیستماتیک و متاآنالیز ادعا می کنند که ترومبوپروفیلاکسی ضد انعقادی با کاهش واضح مرگ و میر آمبولی ریه با ریسک نسبی (RR) ۰/۴۱ (۰/۷۶-۰/۲۲) ارتباط دارد این میزان کاهش به اندازه $RR = 0/47$ برای DVT نیز محاسبه شده است. هیچ کاهش معنی داری برای آمبولی ریه غیر کشنده، خونریزی های وسیع و بقیه عوامل مرگ گزارش نشده است و آنها عموماً بعنوان فاکتورهای نسبی یا مطلق تأثیر یافته از ترومبوپروفیلاکسی طبی در نظر گرفته می شوند.

بنابراین برای بیماران داخلی حاد بستری و بی حرکت می توان ترومبوپروفیلاکسی را قویاً برای PE کشنده و DVT علامت دار با در نظر گرفتن احتمال خطر افزایش خفیف خونریزی استفاده کرد.

بنظر می رسد که دوره ۶ الی ۲۱ روز تجویز ترومبوپرو فیلاکسی طبی تا ترخیص از بیمارستان و به حرکت درآوردن کامل بیمار رویکردی منطقی می باشد که تنها برای موارد پرخطر جدول ۲ توصیه می شود.

در مدل ارزیابی خطر پادوا (Padua Prediction Score)، احتمال خطر بالای VTE بصورت نمره تجمعی مساوی یا بالاتر از ۴ تعریف می گردد.

امتیاز خطر	عامل خطر
۳	سرطان فعال
۳	VTE قبلی (بجز ترومبوز ورید سطحی)
۳	کاهش حرکت
۳	مورد شناخته شده شرایط ترومبوفیلی
۲	تروما یا جراحی اخیر (یک ماه و یا کمتر)
۱	سن بالا (۷۰ سال یا بیشتر)
۱	نارسایی قلبی / نارسایی تنفسی
۱	انفارکتوس حاد قلبی یا سکته مغزی ایسکمیک
۱	عفونت حاد و یا اختلال روماتولوژیک
۱	چاقی
۱	درمان های هومونی، تاریخچه فامیلی VTE، وجود بیماری های التهابی روده، سندروم نفروتیک

جدول ۲: شرایط پر خطر برای VTE

نکته :

VTE در بیماران با ریسک خطر پائین (پائین تر از نمره ۲) بسیار نادر می باشد که بتواند پروفیلاکسی را تأیید نماید.

LDUH یا LMWH?

بر اساس مطالعات، مرتبط، شواهد کم تا متوسطی از تجویز LMWH در مقابل LDUH بدلیل اثر محافظتی نسبی بیشتر آن و کم بودن افزایش مطلق در حوادث خونریزی در یک از هر هزار بیمار درمان شده حمایت می کند، اگر چه یافته ها نمی توانند سود یا ضرر LMWH در مقابل LDUH را برای PE، DVT، مرگ و میر کلی و HIT رد کند. UFH برای بیماران با $GFR > 30$ در نظر گرفته شود.

پیشگیری از DVT با LDUH بصورت ۲ بار در روز در مقایسه با ۳ بار در روز

بر اساس نتایج مطالعات (The international medical prevention registry on venous thrombembolism IMPROVE) هیچ شواهدی مبنی بر آن که دوز LDUH سه بار در روز در مقایسه با دوز دو بار در روز آن باعث کاهش VTE و یا خونریزی بیشتر می شود را تأیید نمی کند. اما بطور مشخص بیماران ترجیح می دهند که جای ۳ مرتبه، روزانه ۲ بار تزریق داشته باشند.

ترومبو پروفیلاکسی ضد انعقاد در بیماران داخلی حاد بستری

رشد و حجم فزاینده تحلیل های ارزیابی کننده هزینه - اثر بخشی به اتفاق آراء مؤید اثر مثبت ترومبوپرو فیلاکسی با عوامل ضد انعقاد در جلوگیری از VTE و هزینه های مربوط به مرگ و میر است. بنابراین از این نقطه نظر، پروفیلاکسی دارویی برای جلوگیری و پیشگیری از بروز VTE بسیار مطلوب و مقبول است.

به هر حال، پیشنهادات فراوانی با شواهد کم تا متوسط وجود دارد که باعث انتخاب LMWH بر LDUH جهت تعادل هزینه ها و یا حتی صرفه جویی

بیشتر می شود. این دارو باعث کاهش احتمالی بروز HIT تا ۰/۳٪ می شود در حالیکه این نسبت در حداکثر اثر LDUH بمیزان ۰/۷٪ بود. در هر صورت بعضی از محققین هیچ تفاوتی بین آنها در این زمینه پیدا نکرده اند.

در مجموع، هیچ شواهدی بطور واضح از داروی خاصی در زمینه هزینه اثر بخشی در ترومبوپرو فیلاکسی طبی در بیماران بستری حاد داخلی حمایت نمی کند.

ترجیح و پذیرش توسط بیمار، سهولت تجویز و احتساب و تأمین هزینه ها نباید نادیده گرفته شود.

روش های مکانیکی پیشگیری از ترومبوز در بیماران داخلی بستری

این روش های عموماً شامل جوراب های فشارنده تدریجی GCS، دستگاه فشارنده متناوب هوایی (IPCs) و پمپ ورید پایی (VFPs) می باشند.

از آنجائیکه استاز وریدی یک عامل خطر برای VTE می باشد روش های ذکر شده هدف مشابه ای در کاهش آن با جابجا کردن خون از وریدهای سطحی به عمقی از طریق وریدهای پرفوراتور (سوراخ کننده) دارند که باعث افزایش سرعت و حجم جریان خون در سیستم وریدی عمقی می شوند.

روش های مکانیکی بدلیل عدم وجود خطر خونریزی که مهمترین مزیت قابل مشاهده آنها می باشند، در پیشگیری VTE در بیماران پر خطری که ترومبوپرو فیلاکسی ضد انعقادی در آنها کنترااندیکه است، بسیار مفید می باشد.

جوراب های الاستیک در پیشگیری از VTE:

در یک مطالعه تصادفی، جوراب های GCS بلند رانی در بیماران غیر جراحی با انفارکتوس میوکارد و سکته مغزی موزد ارزیابی قرار گرفته اند که هیچ اثر واضحی در پیشگیری از DVT علامت دار و یا آمبولی ریه مشاهده نشده بلکه با افزایش خطر بروز زخم و آسیب های پوستی همراه بودند. از نظر آماری آنها اثر منفی و یا مثبت بر ایسکمی و یا آمپوتاسیون اندام تحتانی نداشتند.

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی با بیش از ۳۰۰۰ بیمار، جوراب های بلند رانی با جوراب های زیر زانو مقایسه گردید که میزان DVT پرو گزیمال صرفنظر از علامت دار یا بدون علامت بودن به میزان برابر گزارش شده که گروه دوم تفاوت معنی داری در مرگ و یا بروز آمبولی ریه نداشت .

در مطالعه CLOTS^۱ به استفاده از جوراب های بلند رانی بر دیگر انواع جوراب های GCS با ارجحیت بیشتری پیشنهاد شده است.

دستگاه های فشارنده متناوب هوایی (IPC) جهت جلوگیری از VTE

بطور جالبی بر اساس یک ثبت اطلاعات مداخله ای در سال ۲۰۰۷، ۲۲٪ از بیماران حاد داخلی بستری در بیمارستان های آمریکا برای جلوگیری از VTE از IPC استفاده می کنند. در حالیکه در بیماران مشابه خارج از آمریکا این میزان استفاده تنها ۰/۲٪ بود از آنجائیکه هیچ مطالعه ای بر روی بیماران داخلی یافت نشد، بر اساس یک متا آنالیز از ۲۲ کارآزمایی بر روی بیماران جراحی نه تنها هیچ فایده ای از استفاده IPC نشان داده نشد بلکه اثر آن را بر کاهش خطر مرگ یا آمبولی ریه رد کرده و تنها توانسته بود خطر DVT را کاهش دهد .

اثر فشارنده های مکانیک در مقایسه با هپارین :

شواهد غیر مستقیم از متاآنالیز با ۱۶ کارآزمایی بالینی ، هیچ نتایج تعمیم دهنده بر حمایت و یا علیه اثرات هپارین در پیشگیری از DVT و یا PE را در مقایسه با ابزارهای مکانیک در بیماران ارتوپدیک و یا جراحی غیر ارتوپدیک نشان نداده است .

برعکس، فشار مکانیکی خطر خونریزی بعد از عمل را در مقایسه با هپارین (LDUH و LMWH) کاهش داده بود . وقتی زیر گروهای از هپارین مورد ارزیابی قرار گرفتند، علیرغم افزایش خطر خونریزی ، کاهش بیشتری در بروز DVT ، نسبت به اثر فشاری مشاهده گردید.

فشارهای مکانیکی و پرو فیلاکسی دارویی

ترکیب IPC با دارو درمانی در مقایسه با مداخلات

دارویی به تنهای ، باعث کاهش چشمگیری در کاهش بروز DVT می شود.

این مسئله در موارد استفاده ترکیبی جوراب های الاستیک به همراه پرو فیلاکسی دارویی در کاهش DVT علامت دار یا بدون علامت نسبت به درمان دارویی تنها دیده می شود این روش ترکیبی در بیماران مبتلا به سکتته های مغزی بدلیل عوارض پوستی ، پر هزینه و گران می باشد. جوراب های GCS در مقایسه با IPC ، قیمت پائین تر و سهولت بیشتری در استفاده دارند . با درنظر گرفتن کارایی بیشتر LMWH که قبلا ذکر شد و خطر بالاتر خونریزی بویژه در بیماران جراحی نسبت به تأثیر فشارهای مکانیکی ، شروع ترومبو پرو فیلاکسی دارویی به محض آنکه احتمال خونریزی کاهش یابد . قویاً پیشنهاد می گردد . پرسنل درمانی باید اندازه صحیح و کاربرد صحیح ابزارهای فشارنده را بلد باشند و از پوشیدن و استفاده این ابزار فشار دهنده توسط بیمار در همه حال اطمینان حاصل کنند.

وقتی بیمار از تخت پائین آمده یا انتقال می یابد چون پمپ فشارنده این ابزارها خاموش و سیم دستگاه قطع می شود، کار نخواهد کرد. امروزه ابزارهای قابل حمل باطری دار برای بیماران مناسب تر بوده چرا که نسبت به نوع قدیمی پذیرش بهتری توسط بیمار دارند.

دوره طولانی ترومبوپرو فیلاکسی ضد انعقادی

جهت پیشگیری از VTE در بیماران داخلی

بستری:

خطر VTE نه تنها در دوره بستری بلکه برای هفته ها تا ماه ها بعد از ترخیص از بیمارستان وجود دارد. میزان بروز VTE در ۷۳/۷٪ از بیماران مرخص شده گزارش گردیده که دو سوم آن در خلال ماه اول و یک سوم باقیمانده در ۲ تا ۳ ماه بعدی اتفاق می افتد.

بنابراین توصیه می شود دوره طولانی تری ترومبوپرو فیلاکسی علاوه بر دوره اولیه (۵ تا ۱۴ روز) بطور تقریبی تا ۳۵ روز (در موارد بیماری های حاد داخلی همراه با عوامل خطر بعد از ترخیص) ادامه یابد.

پرو فیلاکسی گسترده و طولانی تر ترومبوآمبولی های

قلبی
- موارد و وقایع مربوط به ICU شامل بی حرکتی ،
جراحی، مداخلات تهاجمی مانند کار گذاری CVC
- ونتیلاسیون مکانیکی
- داروهایی مانند تنگ کننده های عروقی و عوامل
شل کننده

غربالگری VTE:

هیچ شواهد غیر مستقیم در تأیید غربالگری VTE در ICU وجود ندارد در بیماران با وضعیت بحرانی (CRITICAL) توصیه ای به غربالگری DVT نمی گردد.

خطر خونریزی

علیرغم ریسک بالای VTE، بیماران با شرایط بحرانی تا ۸۰٪ بطرف حوادث خونریزیهای خفیف پیشرفت می کنند در حالیکه خونریزی های وسیع در ۲/۷٪ در این بیماران درمان نشده دیده می شود.

کارآزمایی هایی تصادفی ترومبوپرو فیلاکسی:

کلاً ۵ کارآزمایی بالینی انواع مختلف هپارین را با یکدیگر و با پلاسبو مقایسه کرده و به این نتیجه رسیده است که همه اشکال هپارین (LDUH یا LMWH) با خطرات مشابه DVT علامت دار، آمبولی ریه علامت دار و خونریزی های وسیع و مرگ و میر در ارتباط می باشند. در مطالعه مقایسه ای بر روی بیش از ۳۵۰۰ بیمار بستری در ICU با متوسط ۳ روز بستری یا بیشتر بین LMWH (دالتپارین ۵۰۰۰ واحدی روزانه) با LDUH (۵۰۰۰ واحدی دوبار در روز) هیچگونه تفاوتی در میزان DVT بدون علامت پروگنیمال ساق دیده نشده اما آمبولی ریه علامتدار بطور معنی داری در گروه اول کمتر اتفاق افتاد.

هیچگونه تفاوتی از نظر خونریزی وسیع، HIT و میزان مرگ و میر در ICU و بیمارستان وجود نداشت. بنابراین علیرغم سودمندی کم، LMWH بر LDUH پیشنهاد می گردد توجه به این نکته مهم است که اثر ترکیبی ترومبوپرو فیلاکسی دارویی با روشهای مکانیکی جهت جلوگیری از VTE در بیماران بستری در ICU

وریدی در بیماران داخلی حاد با بی حرکتی طولانی (EXCLAIM) تنها کارآزمایی بالینی انتشار یافته ای است که بر ۶۰۸۵ بیمار بالای ۴ سال با نارسایی قلبی، نارسایی ریوی یا عفونت بدون تحرک کافی که انوکسپارین (open-label ۴۰ mg/day) دریافت کرده اند، انجام شده است.

بیماران به دو گروه دریافت کننده طولانی انوکسپارین (با دوز ذکر شده برای 38 ± 4 روز) و گروه پلاسبو تقسیم شدند. بروز VTE (علامت دار یا بدون علامت) و DVT علامت دار وریدهای پروگنیمال بطور معنی داری در گروه اول کاهش یافته بود. خطر خونریزی بطور واضح (۲ برابر) در پروفیلاکسی طولانی بیشتر بود که منجر به ۴ مورد خونریزی داخل مغزی و یک مورد مرگ در آنها گردید. البته به افزایش بار بیماری و تحمیل هزینه روزانه تزریق نیز باید توجه کرد.

آسپرین و دیگر داروهای ضد پلاکتی برای پیشگیری از VTE در بیماران داخلی بستری

بطور آماری، هیچ اثر و یا حداقل اثر ناچیزی در نقش پیشگیرانه داروهای آنتی پلاکتی / ASA در مرگ و میر یافت نشده، اما آنها میزان PE و DVT را کاهش می دهند ($RR=0/47$ برای PE و $RR=0/71$ برای DVT)

این داروها همچنین می توانند خطر خونریزی های محل های غیر جراحی را تا ۱/۵ برابر بیشتر کنند. در نهایت دلیل شواهد غیر کیفی هیچ توصیه ای برای استفاده از داروهای آنتی پلاکتی / ASA برای جلوگیری از DVT با اولتراسونوگرافی در بیماران بستری بدون علامت ندارد.

(۲) بیماران با شرایط بحرانی

خطر VTE

اگرچه هیچ ارزیابی در این رابطه انجام نشده است اما خطر VTE بسته به موارد زیر متفاوت است:

- ناخوشی های حاد مثل سپسیس
- بیماریهای مزمن مثل نارسایی احتقانی قلب
- تشخیص های قبل از بیمارستان مثل VTE

به وضوح کارایی آن در بخشهای داخلی نمی باشد.

۳) بیماران مبتلا به سرطان

نقش VTE

بدخیمی ها میتوانند احتمال VTE را تا ۶ برابر افزایش دهند بویژه در مواردی که شیمی درمانی و یا دستکاری های هورمونی انجام می گیرد. بعضی از انواع مشخص سرطان ها ریسک بالاتری را برای بروز VTE دارند که عبارتند از:

- تومورهای بدخیم
- آدنوکارسینومای ریه
- بدخیمی تخمدان
- بدخیمی پانکراس
- بدخیمی کولون
- بدخیمی معده
- بدخیمی پروستات
- بدخیمی کلیه
- بدخیمی های خونی
- بدخیمی های متاستاتیک پستان
- انواع دیگر بدخیمی ها
- در بیماران با وضعیت بحرانی (Critical)

توصیه ای بر غربالگری اولتراسوند روتین برای DVT (Grade ۲c) نمی شود.

- برای بیماران با وضعیت بحرانی استفاده از LMWH یا LDUH نسبت به عدم استفاده از روشهای پروفیلاکسی پیشنهاد می شود. (Grade ۲c)

- برای بیماران با وضعیت بحرانی که خونریزی دارند یا در معرض خطر بالای خونریزی شدید می باشند ترومبوپروفیلاکسی مکانیک با جورابه های واریس GCS (Grade ۲c) و یا IPC (Grade ۲c) تازمانی که خطر خونریزی کاهش یابد توصیه می گردد. هنگامیکه خطر خونریزی کاهش یابد، ترومبوپروفیلاکسی دارویی جایگزین روشهای ترومبوپروفیلاکسی مکانیک می شود. (Grade ۲c)

از کاتتر همراه هستند و عموماً بیشتر از دستیابی به ورید جوگولار داخلی و یا سابکلوین باعث ایجاد ترومبوز می شوند. CVC های طرف چپ (جاگذاری شده در محل یا بالان دهلیز راست) خطر کمتری برای ایجاد DVT نسبت به نوع طرف راست که در بخش فوقانی و رید اجوف فوقانی SVC هستند دارند. پرتو درمانی قفسه سینه، وجود CVC قبلی و تلاش بیش از یک مرتبه جهت گذاشتن کاتتر با افزایش بروز DVT همراه هستند.

در نهایت دوزهای پروفیلاکتیک هپارین در بیماران مبتلا به کانسر دارای CVC سودمندی بیشتری نسبت به مضرات آنها دارند. بویژه در تومورهای solid که ریسک بالایی برای VTE و ریسک کمی برای خونریزی دارند.

۴) بیماران سرطانی سرپایی

بروز VTE در زنانی که کانسر سینه دارند و داروی اختصاصی گیرنده استروژن تاموکسیفن دریافت می کنند ۲ تا ۵ بار افزایش می یابد و در شرایطی که تاموکسیفن همراه با شیمی درمانی تجویز گردد، بیشتر هم می شود.

در مقایسه، مهار کننده های آروماتاز آناستروزول، لتروزول، و یا اکسمستان تقریباً نیمی از خطر تاموکسیفن در بروز VTE را دارند. داروهای مهار کننده عروق زایی، تالیدومید و لنالیدومید جزء داروهایی هستند که خطر ترومبوآمبولی و یا ترومبوز وریدی را بالا می برند. خطر دو داروی آخر در صورت ترکیب با شیمی درمانی با دوز بالای دگزامتازون حتی بیشتر هم می شود.

بیماران سرطانی درمان شده با داروی bevacizumab نیز ریسک بالایی از بروز VTE را دارند. گذاشتن کاتتر ورید مرکزی (CVC) در بیماران مبتلا به سرطان آنها را به DVT اندام فوقانی مستعد می سازد. اگر هر شرایط حادی اتفاق بیفتد بیمار باید بعنوان بیمار با ریسک خطر بالا در نظر گرفته شود.

۵) بیماران با بی حرکتی مزمن

در افراد با بی حرکتی مزمن که در منزل یا آسایشگاه نگهداری می شوند به استفاده از ترومبوپروفیلاکسی

بیماران سرطانی با کاتتر ورید مرکزی

کاتترهای ورید مرکزی (CVCs) غالباً با افزایش خطر تورم و ناراحتی بازوها، آمبولی و سپسیس ناشی

روتین توصیه نمی شوند (Grade ۲c)

اگر به هر دلیل یا هر بیماری حاد، بیمار مجبور به بستری طولانی مدت در بیمارستان شود، به عدم تداوم استفاده روتین از ترومبوپروفیلاکسی توصیه می گردد.

داروهای ضد انعقادی غیر خوراکی

بر اساس یک مرور سیستماتیک از ۹ کارآزمایی بالینی بر روی ۲۸۵۷ بیمار کانسر پیشرفته موضعی یا متاستاتیک، درمان با هپارین در خلال ۱۲ ماه هیچ تأثیری در مرگ و میر نداشت اما در کاهش میزان مرگ در خلال ۲۴ ماه مفید و مؤثر بود. درمان هپارین همچنین قادر به تقلیل VTE علامت دار به نصف می باشد. بهر حال گزارش واضحی از اثر آن بر روی خونریزی های شدید، خفیف و کیفیت زندگی وجود ندارد.

سرطان سلول کوچک ریه (SCLC) در ۱۲ ماه اول و نه در ۲۴ ماه نسبت به دیگر بدخیمی ها میزان مرگ و میر بالاتری دارد. پیشرفت مطالعات در زمینه سرطان هیچ تأثیری بر نقش هپارین در ۲ زیر گروه ندارد.

داروهای ضد انعقادی خوراکی:

وارفارین که یکماه زودتر و یا در زمان شروع شیمی درمانی آغاز می گردد و تا پایان دوره و یا چند هفته بعد از شیمی درمانی ادامه می یابد، بدون تأثیر بوده و یا هیچ اثری بر روی مرگ و میر در پیگیری ۶ماهه، یکسال، دوسال و یا پنج سال نداشته است.

بنابراین تجویز وارفارین خطر خونریزی های شدید و خفیف را بصورت واضح تر و با اهمیت تری افزایش می دهد که از تأثیر آن بر کاهش VTE بیشتر است.

خطر VTE

بیماران با بی حرکتی شامل:

بیماران بستری در منزل

بیماران در آسایشگاههای پرستاری

بیماران در شرایط مراقبت های دوران نقاهت

وقتی که برای ۳ هفته از شروع وضعیت حاد منتج به بی حرکتی، درمان با داروهای ضد انعقادی ادامه داشته باشد، بروز کلی VTE علامت دار در بیماران بی حرکت با حداقل ۴۸ ساعت بی حرکتی، حدود ۱/۲٪

تخمین زده می شود.

همچنین میزان بروز ۱/۳-۰/۹۱ در هر صد نفر /سال در بعضی مطالعات گزارش شده است. این بروز در هر دو گروه بیماران بستری در بیمارستان و بخش های مراقبتی بعد از شرایط حاد (Post-acute Care Facilities) مشابه و برابر ۱ تا ۲/۴٪ در خلال اقامت آنها می باشد. پروفیلاکسی در این بیماران قابل بحث می باشد.

۶) مسافرت مسافت های طولانی

- در بیماران با مسافرت های طولانی که دارای عوامل خطر بروز VTE می باشند (شامل VTE قبلی، سابقه اخیر جراحی یا تروما، بدخیمی فعال، بارداری، مصرف استروژن، سن بالا، محدودیت حرکت، چاقی شدید یا اختلال شناخته شده ترومبوفیلیک) توصیه به حرکت متناوب، ورزش عضلات ساق و نشستن در ردیف وسط صندلی می شود. (Grade ۲c)

- برای بیماران با مسافرت های طولانی که دارای عوامل خطر بروز VTE می باشند (شامل VTE قبلی، سابقه اخیر جراحی یا تروما، بدخیمی فعال، بارداری، مصرف استروژن، سن بالا، محدودیت حرکت، چاقی شدید یا اختلال شناخته شده ترومبوفیلیک) استفاده از جوراب مناسب زیر زانو که فشار ۱۰ تا ۱۵ میلیمتر جیوه را در مچ پا (Ankle) تأمین می کند، در خلال مسافرت توصیه می گردد (Grade ۲c) برای دیگر مسافران با مسافت های طولانی توصیه به استفاده از GCS نمی شود. (Grade ۲c)

- برای مسافران با مسافت های طولانی، برای پیشگیری از بروز VTE توصیه ای به استفاده از آسپرین یا داروهای ضد انعقادی نمی شود. (Grade ۲c)

۷) افراد با ترومبوفیلی بدون علامت:

ترومبوفیلی، یک شرایط اکتسابی یا ارثی است که از طریق خون قابل شناسایی بوده و با افزایش خطر ترومبوز وریدی مرتبط می باشد. شکل ارثی آن شامل موتاسیون فاکتور V لیدن (R۵۰۶Q) (شیوع ۵٪)، موتاسیون ژن پروترومبین (G۲۰۲۱A) (شیوع ۲٪)، کمبود آنٹی ترومبین (شیوع ۰/۰۴٪)، فقدان پروتئین C (شیوع ۰/۳٪) و فقدان پروتئین S (شیوع ۰/۳٪) می



باشد. شکل اکتسابی آن شامل وجود آنتی بادی های آنتی فسفولیپید (APLA با شیوع ۱٪) بوده که احتمالاً با هر دو نوع ترومبوز شریانی و وریدی همراه است.

خطر VTE در افراد با ترومبوفیلی بدون علامت (بعنوان مثال بدون سابقه قبلی VTE)

مسافرت هوایی طولانی به افزایش خیلی ناچیز در بروز مطلق ($VTE/2=RR$) منتج می شود ارتباط وابسته به دوز (Dose-response) بین مسافرت هوایی و VTE وجود دارد.

این خطر به ازای هر ۲ ساعت اضافی پرواز به میزان ۱۸٪ افزایش می یابد. بطور کلی، بروز VTE علامت دار به میزان ۱ در هر ۴۴۰۰ پرواز بیش از ۴ ساعت در همراه می باشد. در حالیکه این میزان ۰ تا ۱/۵٪ برای VTE های بدون علامت در هنگام رسیدن از یک مسافرت می باشد.

نوع و مدت سفر به همراه وجود عوامل خطر در فرد بیمار مهمترین شاخص های بروز VTE می باشند. مسافرت بوسیله اتوموبیل، اتوبوس و قطار استثنایی برای بروز VTE نیست.

پرواز بیشتر از ۸ تا ۱۰ ساعت بیشترین ارتباط را با بروز VTE دارد و جراحی اخیر و دیگر فاکتورهای خطر فردی می تواند آنها را تشدید کند.

بعضی از عوامل خطر برای بیش از ۶ ساعت پرواز در زیر فهرست گردیده است

- نوع و مدت مسافرت (مسافرت هوایی بیش از ۸ تا ۱۰ ساعت)

- جراحی یا ترومای اخیر
- بیماران خیلی قد بلند یا خیلی کوتاه
- چاقی شدید
- بی حرکتی یا نشستن بر صندلی کنار پنجره بیش از ۴ ساعت

- سابقه VTE قبلی

- بدخیمی فعلی

- بارداری

- استفاده از استروژن

- سن بالا

- اختلالات ترومبوفیلی

- مصرف ضدبارداری خوراکی

هیچ شواهدی دال بر ارتباط دهیدراتاسیون، نشستن در کلاس economy هواپیما و نوشیدن مشروبات الکلی با افزایش خطر VTE وجود ندارد، مطالعات مروری سیستماتیک نشان می دهد که بعد از ۸ ساعت پرواز، فعالیت های انعقادی در حاملین فاکتور ۵ لیدن (factor Vleiden) و در بانوانی که قرص های ضد بارداری OCP مصرف می کردند بیشتر بوده است.

تحرك متناوب، نشستن در صندلی های ردیف وسط و اجتناب از بی آبی (دهیدراتاسیون) به همراه جوراب های فشاری خفیف که مسافران را از DVT بی علامت محافظت می کند ممکن است باعث کاهش خطر VTE گردد.

ترومبوپروفیلاکسی جهت پیشگیری VTE در

افراد ترومبوفیلی بدون علامت

در بیماران با ترومبوفیلی بدون علامت (بعنوان مثال بدون سابقه VTE) توصیه ای به مصرف روزانه طولانی مدت ترومبوپروفیلاکسی دارویی و مکانیکی برای پیشگیری از VTE نمی شود. (Grade 1c)

اندیکاسیون های آزمایش ترومبوفیلی

- بیماران با تشخیص VTE

- وجود VTE در اعضا خانواده

- بعنوان بخشی از بررسی های بیماری های اتو ایمنی

بروز سالانه VTE در افراد بدون علامت با ترومبوفیلی (منسوبین به افراد خانواده با VTE) در محدوده ۱٪ در هر سال در حاملین فاکتور ۵ لیدن تا ۱/۷٪ در هر سال در افراد با فقدان آنتی ترومبین یا نقایص ترومبوتیک مختلط می باشد.

بعضی از محققین بر اثر محافظتی ASA در جلوگیری از VTE در بیماران APLA بدون علامت و یا تجویز ASA به همراه هیدروکسی کلروکین در بیماران با لوپوس اریتماتوس سیستمیک و APLA تأکید و حمایت می کنند.

استاتین های برای پیشگیری از VTE در افراد بدون علامت

با تجویز استاتین ها، کاهش در بیان فاکتورهای بافتی و کاهش در تولید ترومبین ایجاد شده و بدنبال آن کاهش قابلیت انعقادی قابل انتظار می باشد. لذا می توان آنها را بعنوان عوامل بالقوه ای در پیشگیری از VTE معرفی کرد.

کاهش میزان ۵۵٪ در بروز DVT و ۲۳٪ در احتمال بروز آمبولی ریه بدون وجود خطر اضافی خونریزی، دلیل مهمی است که چرا این داروها برای بعضی موارد از پیشگیری VTE انتخاب می شوند و میزان مطلق این کاهش در افراد استفاده کننده از استاتین برابر با نصف افرادی است که از استاتین استفاده نمیکنند. بهر حال توصیه استفاده از استاتین ها در پیشگیری از VTE با توجه به کم بودن اطلاعات و در دسترس بودن درمان های مؤثر اثبات شده، هنوز خیلی زود می باشد.



مورد بیستم در سال

2014

دکتر محمدتقی مهرباب پور - متخصص داخلی

دکتر جواد جلالی - دکترای علوم آزمایشگاهی

مرد ۶۵ سال با تنگی نفس و بیماری ریوی خطرناک و پیشرونده

لزوم (آنتی بیوتیک های دوره ای متعدد، پردنیزون دوره ای با کم کردن تدریجی موجب بهبودی موقت گردید. تقریباً پنج ماه قبل از بستری شدن اخیر، سرفه ی همراه با خلط ظاهر شد.

دکتر کارول سی. وو (C.T. Wu) اسکن ریوی در بیمارستان دیگر انجام گردید، آمفیزم متوسط تا شدید لبولر مرکزی با تیرگی های لب قاعده ای تحتانی دوطرفه را نشان داد که می تواند مویด์ آتلکتازی خفیف، آسپیراسیون یا پنومونی باشد. شریان ریوی گشاد بود که می تواند در پرفشاری ریوی دیده شود.

دکتر روبنز: سه ماه قبل از بستری در این بیمارستان، اکوکاردیوگرام استرسی نشان داد که ظرفیت قلبی متعاقب فعالیت کاهش یافته و با E.F. بطن چپ ۶۵٪، اختلال دیاستولیک و فشار شریان ریوی ۴۵ میلی متر جیوه مطابقت داشت. بیمار یک ماه قبل به فلوریدا مسافرت کرد و در برگشت هم نسبتاً حال خوبی داشت.

دکتر جورج کی. روبنز: یک مرد ۶۵ ساله با سابقه آمفیزم و کولیت آماسی بخاطر تنگی نفس، هیپوکسمی و بیماری ریوی پیشرونده بستری گردید.

بیمار تقریباً تا سه سال قبل از بستری سالم بوده است. پس از بروز عفونت هرپس زاستر (شینگلز) مبتلا به حملات اسهال خونی شد و در بیمارستان دیگر تشخیص کولیت آماسی مطرح گردید. دو سال قبل از بستری شدن، مزالامین به منظور درمان کولیت تجویز می شد که با بهبودی علائم همراه بود. طی دو سال اخیر تنگی نفس فعالیتی پیشرونده ایجاد گردید.

یکسال قبل از بستری تست های عملکرد ریوی انجام شد، بیماری مزمن انسدادی ریه همراه با آمفیزم پیشرفته تشخیص داده شد. تیوتروپیوم بروماید بصورت استنشاقی تجویز گردید. شش ماه قبل از بستری شدن اخیر، حملات مکرر تنگی نفس شدیدتری اتفاق افتاد. اکسیژن کمکی (دو لیتر در دقیقه از راه بینی در صورت

تقریباً هفت هفته قبل از بستری، تنگی نفس فعالیتی بدتر شد؛ اکسیژن کمکی از راه بینی به مقدار دو لیتر در دقیقه تجویز گردید.

دکتر Wu: براساس پروتکل آمبولی ریه، برای بیمار C.T ریه در بیمارستان دیگر انجام گرفت که آمفیزم با ضخیم شدگی دیواره ی برنش، Tree - in- Bud جدید، ندول های کوچک و تیرگی های رشته ای شکل در لبهای تحتانی و میانی ریه راست و لینگولا دیده شد. یک تیرگی ندولر نامنظم جدید در لب تحتانی ریه راست به اندازه ۱/۸ در ۱/۴ سانتی متر مشخص شد. یافته های بالا، پنومونی یا آسپیراسیون به نظر می رسند. هیچ گونه اثری از آمبولی ریه وجود ندارد.

دکتر روبنز: تقریباً سه هفته قبل از بستری، تنگی نفس فعالیتی بطور پیشرونده با سرفه بدون خلط و تب ۳۷/۸ داشت که قادر نبود در منزل فاصله ی کوتاهی را قدم بزند. پردنیزون، تیوتروپیوم استنشاقی، فولات مومتازون دی هیدرات- فومارات فرومترو (بصورت استنشاقی مخلوط) و آزیترامیسین تجویز گردید، بدون بهبودی بود. در حالیکه بیمار از اکسیژن به مقدار دو لیتر در دقیقه مصرف می کرد، اشباع اکسیژن در فعالیت ۷۵٪ را نشان داد و اکسیژن کمکی را بصورت چهار لیتر در دقیقه بوسیله لوله ی بینی برای مدت ۲۴ ساعت افزایش دادند. لووفلوکساسین شروع شد، دو روز بعد در بیمارستان دیگری بستری گردید.

همچنین داروهای مصرفی در منزل شامل متوپرولول، لزیوپریل و گاباپنتین بود. در معاینه درجه حرارت ۳۶/۸، فشار خون ۱۱۹/۷۳ میلی متر جیوه، نبض ۸۳ در دقیقه و تعداد تنفس ۳۰ بار در دقیقه در حالیکه هوای اتاق استنشاق می کرد، اشباع اکسیژن ۷۰٪ بود. با دادن چهار لیتر اکسیژن در دقیقه، اشباع آن به ۹۵٪ رسید. معاینه ی سینه، صداها ی تنفسی در قاعده ریه راست کاهش یافته و در مناطق فوقانی ریه ویزینگ منتشر شنیده می شد. سطوح خونی پلاکت، الکترولیت ها، قند، کلسیم، کراتین کیناز و کراتی نین طبیعی بود، سایر نتایج آزمایشگاهی در شکل (۱) نشان داده شد. در نوار قلب امواج PVC گاهگاهی دیده شد.

دکتر Wu: در عکس سینه خلفی- قدامی و جانبی

تیرگی های مبهم جدید در دو طرف ریه، بیشتر در سمت راست، نشان داده شد (شکل ۱- B, ۱- A) سپس CT اسکن ریه انجام شد، تیرگی های دوطرفه با ابتلای شدید لب میانی و تحتانی راست و سگمان فوقانی لب تحتانی چپ با شدت کمتر در لبهای فوقانی مشخص گردید. (شکل ۱- D, ۱- Bud - in - Tree C) و تیرگی های ندولر گزارش شده در CT قبلی، بهبود یافت. این پدیده با پنومونی بهبود یافته مطابقت دارد. هیچگونه لنفادنوپاتی میان سینه ای و ناف و مایع در پلور وجود نداشت. هیچ اثری از برنشکتازی کششی یا منظره ی لانه زنبوری که بیان کننده فیبروز بینابینی باشد وجود نداشت. قلب بزرگ نبود.

دکتر روبنز: آزمایشات سرولوژی شامل تست ANA, ANCA و فاکتور روماتوئید منفی بود. پردنیزون، گاباپانتین، مزالامین، اپی تروپیوم بروماید استنشاقی، سولفات آلبرتول استنشاقی و لووفلوکساسین تجویز شد. بیمار بدون تب و بدون خلط بود. دو روز قبل از بستری شدن در این بیمارستان، وضعیت ریوی بیمار بدتر شد. بدلیل نیاز بیمار به اشباع اکسیژن ۸۰٪ به صورت ماسک صورت اکسیژن تکمیلی به حد ۸۵-۹۰٪ افزایش داده شد. پردنیزون قطع شد، متیل پردنیزولون با تری متوپریم - سولفامتوکسازول تجویز گردید. در اکوکاردیوگرام، عملکرد بطن چپ طبیعی، E.F پنجاه درصد و بررسی آزمایش حباب مثبت بود (تزریق محلول نمکی بهم زده برای نشان دادن شانت راست به چپ در عرض دیواره دهلیزی) یک روز قبل از بستری شدن، آنژیوگرافی شراین کرومر طبیعی، فشار متوسط Wage ریوی ۱۳ میلی متر جیوه، فشار شریان ریوی ۳۹ روی ۲۰ میلی متر جیوه (متوسط ۲۸) بدون وجود شانت چپ و راست گزارش گردید. در روز نهم بیمار برای درمان بهتر به این بیمارستان منتقل شد.

بیمار پرفشاری خون، زیادی چربی خون و افسردگی دارد. درمان های زمان انتقال عبارتند از:

متیل پردنیزولون سدیم سوکسینات، تری متوپریم- سولفامتوکسازول، لووفلوکساسین اسییتالوپرام، گاباپانتین، استامینیوفن، لورازپام، مومتازون، هپارین، متوپرولول و پانتوپرازول: همچنین اکسیژن ۸۰٪ از طریق ماسک صورت می گرفت. هیچ آلرژی شناخته شده ای نداشت.

او بازنشسته بود و قبلاً فروشندگی می کرد. با همسر خود همراه با سگها و گربه های دست آموز زندگی می کرد. قبل از این بیماری گاهگاهی در حیاط کار می کرد و هیچگونه تماس شناخته شده با پرندگان و یونجه و هیچ تماس شغلی از جمله آریستوز نداشت. او روزانه دو واحد نوشیدنی الکلی مصرف می کرد و از داروهای ممنوع هم استفاده نمی کرد و تا هشت ماه پیش، تا پنجاه پاکت سیگار در سال مصرف می کرد ولی بخاطر وقوع تنگی نفس قطع کرده است. مادرش بیماری مزمن انسدادی ریه داشت اما بچه ها و نوه ها همگی سالم بودند.

در معاینه درجه حرارت نرمال، فشار خون ۱۳۰/۹۰ میلی متر جیوه، نبض ۹۰ در دقیقه و تعداد تنفس ۲۴ در دقیقه بود. صداهای تنفسی بدون ویزینگ و کراکل کاهش یافته بود. اشباع اکسیژن در موقع رسیدن به مرکز در حالیکه بیمار اکسیژن استنشاقی ۴ لیتر در دقیقه از راه بینی مصرف می کرد ۶۷٪ بود، با تجویز اکسیژن (ده لیتر در دقیقه) از طریق ماسک صورت به ۸۹-۹۰٪ رسید و تقریباً ۲/۵ ساعت بعد با مصرف ماسک صورت با حجم بالا و ایجاد کسر دمی اکسیژن به حدود ۶۰٪، اشباع اکسیژن به ۹۳٪ افزایش یافت. بقیه آزمایشات طبیعی بود. الکتروکاردیوگرام ریتم سینوسی ۹۱ در دقیقه با P.V.C های گاهگاهی و احتمالاً همراه با PAC با ارتباط نابجا را نشان داد.

تقریباً ۳/۵ ساعت پس از رسیدن بیمار، سطوح خونی الکترولیت ها، کلسیم، فسفر، منیزیم، گلبولین، کراتی نین، شمارش پلاکت و نتایج تست های کبدی و انعقادی طبیعی بودند. نتایج سایر آزمایشات در تابلوی ۱ نشان داده شده است.

دکتر روبنز: آزمایشات تشخیصی انجام شد

*تشخیص های افتراقی:

دکتر کاتلین. ام. فین: بیمار، یک پدر بزرگ ۶۵ ساله با دو سال سابقه تنگی نفس فعالیتی پیشرونده و سابقه مصرف سیگار سالانه ۵۰ پاکت است. بیمار با تنگی نفس خطرناک بدون سرفه، تب خفیف و هیپوکسمی به این

بیمارستان منتقل شد و به درمان با پردنیزون و آنتی بیوتیک ها پاسخ نداد. ابتدا من فکر کردم که تنگی نفس پیشرونده دو ساله با بیماری فعلی ارتباط دارد. اغلب بیماران به تنگی نفس مزمن شرایطی دارند که به یکی از ۵ دسته کلی زیر تقسیم بندی می شوند:

آسم، چاقی، بیماری قلبی، بیماری انسدادی مزمن ریه و بیماری نسجی بینابینی.

این بیمار سابقه آسم نداشت، چاقی یا وضعیت تغییر یافته شرایط بدنی نمی توانست علت این درجه از هیپوکسمی باشد. برای بیمار بررسی مفصل قلبی انجام شد. هیچگونه دلیل خاصی برای تنگی نفس پیدا نشد. فشار Wage شریان ریوی با نارسایی قلب مطابقت دارد گرچه انتظار داشتیم که نسبت به درجه هیپوکسمی بالاتر باشد. در معاینه اتساع ورید ژوگولر وجود نداشت. عکس سینه هیچگونه مایع دور قلب یا ریه را نشان نداد. اگر چه (BNP type. Natraiotic-peptide) - بطور واضح بالا بود، (حدود ۹۸۸/۵ پیکوگرم در یک سی سی) بیماران مبتلا به نارسایی قلب چپ می توانند سطوح بالای BNP بدون ارتباط با تنگی نفس را داشته باشند.

*بیماری انسدادی مزمن ریه :

آیا می توان تنگی نفس بیمار را با بیماری انسدادی مزمن ریه توجیه کرد؟ تاریخچه قبلی مصرف سیگار احتمال تنگی نفس بیمار به علت بیماری انسدادی مزمن ریه را می تواند افزایش دهد (نسبت احتمالی ۸ الی ۱۹) تشخیص بیماری انسدادی مزمن ریه با بهبودی قبلی زمانی که بیمار با آنتی بیوتیک ها و کورتون درمان شده بود مطابقت دارد. با این حال من از تشدید ناگهانی دفعات تنگی نفس جدید ناراحت هستم. عفونت مکرر دستگاه تنفسی فوقانی عامل تشدید کننده بیماری انسدادی مزمن ریه می تواند بطور نسبی این حالت را توجیه کرده ولی این گونه تشدیدهای بیماری برایش تازگی دارد. حالا چرا علائم بیماری انسدادی مزمن ریه ظاهر شد؟ همچنین بیمار اخیراً سیگار را قطع کرد که اغلب یک پرچم قرمز برای بیمار است و حالت بدی احساس می کند. با اینکه پذیرفتم بیمار یک بیماری مزمن پیشرونده دارد متعجب شدم سه CT اسکن گرفته شده از ریه در طی ۶ ماه اخیر هیچگونه پیشرفت بیماری را نشان نداد.

بجای آن در تازه ترین CT اسکن بطور وسیع تیرگی های شیشه ماتی منتشر جدید را نشان داد.

برعکس تیرگی توده در CT، تیرگی های شیشه ماتی از نظر تفکیک پذیری فضایی پایین تر هستند. و به همین خاطر کناره های عروقی و برونشی را واضح نشان نمی دهند. آنها می توانند موضعی، منطقه ای یا منتشر باشند. از نظر بافت شناسی آنها به صورت فضاها ی هوایی پر شده نسبی بوسیله اغزودا، مایع یا خون مشخص می گردند و حجم خون مویرگی ریوی میزان کولاپس نسبی آلوئول ها یا ضخیم شدگی بین نسجی را افزایش یافته نشان می دهد. بنابراین تشخیص افتراقی این تیرگی ها در مجموع وسیع است. گرچه آنها معمولاً با یافته های دیگری در CT همراه هستند. برای مثال علامت هاله در محیط یک منطقه موضعی توده ای با تشخیص اسپرژیلوزیس مطابقت دارد.

یافته های غیرمعمول دیگر در این بیمار، تیرگی های جداگانه ای هستند که آنها با هیچ گونه از یافته های رادیولوژیک دیگر همراهی ندارند. لیست بیماری هایی که موجب تیرگی های شیشه ماتی می شوند نسبتاً کوتاه است (تابلوی شماره ۲)

*بیماری های بین نسجی حاد و تحت حاد ریه:

بیماری های بین نسجی ریه یک گروه از بیماری هایی هستند که بوسیله سرفه، تنگی نفس، هیپوکسمی شبیه تظاهرات بالینی در این بیمار بروز می کنند. انواع متعددی از بیماری های بین نسجی ریه با تیرگی های شیشه ماتی مجزا همراه هستند. پنومونی بین بافتی دیسکواماتیو (پوسته پوسته شده) (PID) و برنشیولیت تنفسی با توجه به سابقه سیگاری بودن تشخیص های احتمالی این مورد می باشند. هر کدام از این بیماری ها می توانند در طی هفته ها بروز نمایند. اما احتمال بیشتر آن است که بیش از چند ماه طول بکشند. معدودی از علائم بالینی این بیمار، بعضی تشخیص ها را غیرمحمول می کند. اولاً این بیماری ها در دهه چهارم و یا پنجم زندگی اتفاق می افتند و این بیمار در دهه ی هفتم خودش است. ثانیاً پیشرفت PID در ارتباط با قطع سیگار و درمان با کورتون ثابت می ماند در حالیکه چنین اتفاقی نیفتاد و برنشیولیت تنفسی با یک سیر بالینی

خوش خیم در این بیمار بروز نمود.

*پنومونی بین نسجی غیر اختصاصی (NIP):

NIP می تواند در طی هفته ها بروز کند اما احتمال زیاد در طی ماه ها ظاهر می شود. تقریباً یک سوم بیماران مبتلا به آن علائم شبیه آنفلونزا دارند و خیلی از بیماران در معاینه کراکل های ظریف داشته در حالیکه این بیمار هیچ کدام از آن دو را نداشت. NIP اغلب همراه با بیماری های بافت همبند می باشد که با سطوح بالای فاکتور روماتوئید یا آنتی بادی های ضد هسته ای همراه هستند. این بیمار هیچگونه علائمی که دال بر بیماری بافت همبند باشد نداشت. هر دو آزمایش فاکتور روماتوئید و آنتی بادی های ضد هسته ای منفی بودند. پنومونی حاد بین بافتی در این بیمار قابل ملاحظه است مخصوصاً با وقوع نارسایی پیشرفته و سریع آن گرچه عده زیادی از بیماران، بیماری شبه آنفلونزا را گزارش می دهند. با این همه تیرگی های شیشه ماتی ممکن است جزء یافته های ابتدایی در CT ریه باشد. پیشرفت به طرف توده ای شدن (شبیه آنچه که در سندرم تنفسی حاد می بینیم) بطور سریع اتفاق می افتد که با این مورد شباهت ندارد. همچنین پنومونی بیش حساسیتی در این مورد غیرمحمول است چون او هیچ سابقه تماس تنفسی با آنتی ژن های ارگانیک کشاورزی و یا تماس شغلی نداشت.

در انتها نیاز است پنومونی ارگانیک کریپتوزنیک (قبلاً بنام برنشیولیت انسدادی با پنومونی ارگانیک گفته می شد) را که همراه با بیماری آماسی روده است در نظر داشت. به ما گفته شد که این بیمار تشخیص کولیت التهابی دارد. با اینکه تیرگی های شیشه ماتی جداگانه، پراکنده در بیماران مبتلا به این بیماری نادر هستند. این بیمار به طور کلاسیک با توده های پراکنده ظاهر شده و بطور سریع همراه با تجویز گلوکوکورتکوستیدها بهبود یافت.

*مسمومیت دارویی:

داروهای متعددی در وقوع تیرگی های شیشه ماتی مطرح می باشند. این بیمار متوپرولول، لیزینوپریل، گاباپانتین و مزالامین را وقتی حملات کولیت شروع می شد مصرف می کرد. با توجه به لیست داروها، تنها

که بیمار ضایعه دهانی یا تناسلی داشته است. به همین خاطر پنومونی پنوموسیستیس در آخر لیست ما باقی می ماند.

*پنومونی پنوموسیستیس (P.P):

آیا این بیمار PP دارد؟ وقتی این احتمال را در نظر می گیریم ما باید فکر کنیم که دو دسته علائم بالینی مجزا در PP در رابطه با اینکه آیا بیمار مبتلا به HIV همراه با AIDS می باشد یا خیر. گرچه بیماران هر دو گروه با سرفه بدون خلط، تنگی نفس و هیپوکسی تظاهر می کنند ولی بیماران HIV - AIDS بطور عادی زمان مقدماتی طولانی تری (هفته ها به جای روزها)، بار ویروسی بیشتر و هیپوکسمی کمتری دارند. تیرگی های شیشه ماتی منتشر دوطرفه و جداگانه در هر دو گروه بیماران مخصوصاً در بیماران HIV شایع است. بیمار ما از چه نوعی است؟

دوره مقدماتی بیمار بیان کننده آن است که عفونت HIV دارد ولی هیپوکسمی آن کمی شدیدتر می باشد. بنابراین تشخیص آن مشکل است. چرا این پدربزرگ ۶۵ ساله باید PP داشته باشد؟ در این بیمار ما احتیاج داریم که کاهش ایمنی ایجاد شده با گلوکوکورتیکوئیدها و نقص ایمنی لنفوسیت های T را در نظر بگیریم.

*گلوکوکورتیکوئیدها:

به ما گفته شد که در طی شش ماه اخیر برای بیمار بطور مکرر پردنیزون تجویز گردید. مصرف گلوکوکورتیکوئید همراه با خطر بالای ایجاد P.P است. در گزارشات بیماران HIV منفی مبتلا به P.P، ۹۲٪ آنها یک ماه قبل از این تشخیص، گلوکوکورتیکوئید دریافت کرده بودند. گرچه تقریباً تمام بیماران دارای بیماری های زمینه ای دیگر (مثل سرطان، اتوایمیون و واسکولیت) بودند و یا پیوند عضو شده بودند و بطور متوسط ۳۰ میلی گرم پردنیزون برای ۱۲ هفته مصرف داشتند با این حال نمی توان بطور قطع مصرف گلوکوکورتیکوئید را به عنوان علت P.P قبول کرد. بیمار زمانی که در فلوریدا بود پردنیزون مصرف نکرده بنابراین احتمال کمی دارد که پردنیزون مقصر باشد. به علاوه P.P در بیمار COPD و مصرف

مزالامین است که با تنگی نفس، سرفه بدون خلط و تب با درجه کم همراه است. علائم اثرات سمی ریوی مزالامین می تواند روزها یا سالها پس از شروع دارو اتفاق بیفتد. این بیمار دارو را از دو سال قبل گرفته است با این حال بیمارانی که اثرات سمی مصرف مزالامین رانشان می دهند معمولاً آثار توده ای شدن، نفوذپذیری و تجمع مایع دارند، ولی تیرگی های شیشه ماتی جداگانه و پراکنده را ندارند. بنابراین احتمال اینکه مزالامین باعث علائم بیمار بوده باشد کم است.

*عفونت های فرصت طلب:

عفونت هایی که بصورت پراکنده با تیرگی های شیشه ماتی جداگانه همراه باشند شامل: ویروس سنسیتی ال (RSV)، سیتومگالوویروس (CMV)، ویروس هرپس سیمپلکس و پنومونی پنوموسیستیس می باشد. RSV یک عفونت جدی در کهنسالان است و سالانه ۳-۷٪ افراد مسن را مبتلا می کند. افراد مبتلا به COPD خطر ابتلای بالایی به عفونت RSV دارند. چون RSV طبقه پوششی برنکیولار را مبتلا می کند، منجر به انسداد و افزایش مقاومت راه های هوایی می گردد لذا ویزینگ (همچنان که در این بیمار در ابتدا دیده شد) شایع است.

گرچه عفونت از نازوفارنگس با زکام و آبریزش بینی یا سینوزیت یا التهاب ملتحمه شروع می شود، پس از یک تا سه روز به ریه ها انتشار می یابد. این بیمار هیچکدام از علائم فوق را نداشت بنابراین تشخیص عفونت RSV غیرمحتمل است.

پنومونی CMV در میزبان های با دفاع طبیعی بسیار غیرمعمول است، در بیمار مبتلا به پنومونی CMV بطور رایج تب، تنگی نفس و سرفه ی بدون خلط در طی دو هفته با هیپوکسمی شدید اتفاق می افتد گرچه معمولاً این بیماران ابتلای چندعضوی مثل رتینیت، هپاتیت یا کولیت دارند ولی هیچ کدام از این موارد در بیمار ما نبود. پنومونی ویروس هرپس سیمپلکس اغلب بطور وسیع در افراد مبتلا به نقص ایمنی یافت می شود با اینکه علائم شبیه پنومونی CMV است. ویروس هرپس سیمپلکس از طریق آسپیراسیون ضایعات دهانی یا انتشار خونی از ضایعات دستگاه تناسلی منتقل می شود. بما گفته نشد



کننده متناوب گلوکوکورتیکوئید نادر است.

*نقص ایمنی وابسته به T-Cell:

ما در آینده باید به نقص ایمنی وابسته به سلول های T توجه کنیم. هشت روز قبل از انتقال به این بیمارستان، بیمار لنفوسیتوپنی داشت که من در ابتدا آن را به مصرف پردنیزون نسبت دادم. گرچه من وقتی مقدار مطلق آن را محاسبه کردم بطور واضح پایین بود (۸۳۷ لنفوسیت در میلی متر مکعب)، یک بررسی نشان داد که تعداد لنفوسیت کمتر از ۸۰۰ عدد در میلی متر مکعب ۱۰۰٪ با تعداد کمتر از ۲۰۰ عدد مطابقت دارد.

با اینکه اغلب علل لنفوسیتوپنی (تابلوی ۳) قبلاً رد شده، هنوز ما نیاز داریم که نقص ایمنی اولیه، لنفوسیتوپنی ایدیوپاتیک و عفونت HIV را در نظر بگیریم.

ظهور نقص ایمنی اولیه در بالغین نادر است و اکثراً نقص ایمنی هومرال مطرح می باشد. لنفوسیتوپنی ایدیوپاتیک حالتی است که طبق تعریف CDC، تعداد لنفوسیت های T به کمتر از ۳۰۰ عدد در میلی متر مکعب کاهش یافته باشد. این مشکل از نظر بالینی نادر و متنوع و دارای دامنه وسیع است، از فرم های بدون علامت تا آنهایی که مبتلا به عفونت های مکرر فرصت طلب می شوند. این حالت همراه با بیماری التهابی روده می باشد. با این حال تشخیص لنفوسیتوپنی ایدیوپاتیک را فقط در بیماران HIV منفی باید جستجو کرد. آیا این بیمار می تواند مبتلا به عفونت HIV باشد علیرغم اینکه هیچ گونه عوامل خطر را ندارد؟ براساس راهکارهای CDC برای غربالگری جهانی HIV، حتی سن این بیمار در محدوده توصیه شده (۶۴-۱۳) سال نمی باشد. این امر مرا بیاد نمایشنامه آرتور میلر به نام (مرگ یک فروشنده) انداخت که در اینجا هم مرد فروشنده بازنشسته، یک عامل خطر داشت، او یک انسان است و عشق بازی هم شایع است!

سرنخ های ارائه شده در بررسی های بالینی بیش از سی هزار بیمار نشان می دهد این بیمار هم HIV - AIDS دارد. سه سال قبل از معرفی، این بیمار به عفونت زونا مبتلا شد. گرچه این عفونت در افراد بیش از ۵۰ سال شایع است و نشانه کاهش ایمنی می باشد، بیمار ما در زمان تشخیص جوانتر بود. بنابراین می

بایستی برای HIV آزمایش می شد. اسهال خونی که به بیماری آماسی روده نسبت داده شده بود می توانست موید عفونت یا اختلال ایمنی مخاط روده باشد. پیشرفت سریع COPD در طی دو سال اخیر غیرمعمول است، اما COPD تشدید یافته در بیماران مبتلا به عفونت HIV گزارش شده است. حملات متعدد تنگی نفس که ۶ ماه قبل از ظهور بیماری شروع شد عفونت های مکرر را مطرح می کند. حتی امکان دارد که P.P زودتر بوجود آمده باشد و هر بار هم با گرفتن کورتیکوئید استروئیدها بطور ناقص درمان شده باشد. با توجه به اینکه دو CT قبلی بیمار این مطلب را بیان نمی کند، سرنخ دیگر سطح پایین آلبومین سرم است که پدیده آماسی مزمن را مطرح می کند. مثل تمام پزشکان، ما همگی تابع چارچوب کلی هستیم که در آن (تشخیص های احتمالی مربوط به این پدیزرگ، محدود به آنچه می باشد که مشاهده می کنیم) و بدبختانه اغلب به فکر عفونت HIV جدید در افراد پیر نیستیم. در نتیجه HIV در این جمعیت دیر تشخیص داده می شود تشخیص من عفونت HIV با PP است. من آزمایش آنتی بادی های HIV و نمونه خلط تحریک شده برای آزمایش پنوسیتیس جیروسی را خواهم نوشت.

*دکتر اریک. اس. روزنبرگ (پاتولوژی) :

دکتر جنس عقیده شما زمانی که بیمار را بررسی می کردید چه بود؟

دکتر لیو. سی. جنس: واضح بود که این بیمار مبتلا به COPD با علل آمفیزم و برونشکتازی بود. علاوه بر آن من گمان کردم که پدیده دیگری مثل اسپیراسیون بوقوع پیوسته و خود به خود بطور نسبی بهبود یافته است. پیشرفت پدیده بین نسجی موجب انتقال بیمار به بیمارستان جهت بررسی و درمان شده بود. پزشک ارجاع کننده فکر می کرد که بیمار مبتلا به بیماری بین نسجی پیشرونده با علت نامشخص بوده و احتیاج به بیوپسی ریه داشته و در نهایت به پیوند عضو خواهد رسید. وقتی من این بیمار را بررسی کردم تغییرات منتشر رادیولوژیک را در جدیدترین عکس سینه اش که با P.P کلاسیک مطابق بود مشاهده کردم. قبل از در نظر گرفتن برونکوسکوپ یا سایر اقدامات تهاجمی تر، دستور آزمایش HIV را دارم و از خلط تحریک شده جهت

بررسی پنوموسیستیس آزمایش به عمل آمد.

*تشخیص بالینی:

بیماری بین نسجی، احتمالاً به علت P.P

*تشخیص دکتر کاتلین . ام. فنس :

P.P بعلاوه عفونت HIV پیشرفته

*بحث پاتولوژیک :

دکتر جان. آ. براندا : تست بررسی اختصاصی از طریق ایمنوفلورسانس بر روی خلط جمع آوری شده در اولین روز بیمارستان برای پنوموسیستیس جیروسی مثبت بود. این آزمایش تشخیص P.P را تأیید کرد بعلاوه بررسی D - Glucan - و ۳ و ۱ که بر روی سرم تهیه شده روز اول بیمارستان انجام شد که معادل ۳۷۰ پیکوگرم در یک سی سی بود (حد نرمال کمتر از ۶۰) و تشخیص P.P را تأیید نمود. دومین آزمایش تشخیصی، آزمایش آنتی بادی HIV بود که مثبت گردید و تشخیص عفونت HIV را اثبات نمود.

*درمان :

دکتر روبنز: در موقع تشخیص بیماری، شمارش T.cell ۵۰ عدد سی سی (۴/۱٪) بود که تشخیص HIV - AIDS داده شد. بار ویروسی - HIV RNA دویست هزار کپی در یک سی سی بود و آزمایش ژنوتایپینگ هیچگونه موتاسیون مقاوم به دارو را نشان نداد. از آنجائیکه بیماران دارای T.Cell کمتر از ۵۰ عدد در سی سی همراه با یک عفونت فعال فرصت طلب ظاهر می شوند و بطور فزاینده ای مستعد افزایش خطر عفونت های دیگر هستند غربالگری دقیق برای عفونت های دیگر باید انجام داد. بار ویروس CMV ۱۰۷۰ کپی در یک سی سی بود.

تجویز دوز بالای تری متوپریم- سولفامتوکسازول خوراکی شروع شده بود. ما تجویز پردنیزون را ادامه داده و به تدریج در طی سه هفته کم کردیم. در طی چند روز بعد عوارض سوء تری متوپریم- سولفامتوکسازول را در بیمار مشاهده نمودیم، درمان ضد ویروسی و پیشگیری عفونت مایکوباکتریوم اویوم داخل سلولی را

شروع کردیم. برای درمان اولیه HIV در ابتدا الویته گراویر، کربی سیتات، تنوفویر و امتری سیتابین را انتخاب نمودیم. در رابطه با وجود CMV در خون فعلاً راهکار درمانی برای موارد بدون علامت توصیه نمی شود. علیرغم کاهش قدرت ویروسی در این بیمار شمارش T.Cell به آرامی برگشت کرده بود. (نارسایی در نوسازی - T.Cell نارسایی ایمنولوژیک) در تقریباً ۱۵-۱۰٪ بیماران مبتلا به عفونت HIV اتفاق می افتد و پیش آگهی بدتری دارد. همچنین درمان این بیمار با توجه به نارسایی موقت آدرنال با عارضه همراه بود. فعلاً HIV بطور کامل فرونشست اما بیمار کماکان با بیماری ریوی مبارزه می کند. من شک ندارم که اگر عفونت HIV زودتر تشخیص داده می شد خیلی از این عوارض اتفاق نمی افتاد.

در بازنگری این مورد بطور آشکارا با توجه به از دست دادن فرصت های متعدد، انجام آزمایش HIV آنطوری که در بیمار اتفاق افتاد موجب پیشرفت بیماری ریوی و عفونت های فرصت طلب و مرگ نمی شد. بیماران همیشه در مورد عوامل خطر مخصوصاً آن دسته از عواملی که سالیان دور اتفاق افتاده با پزشکان خود صحبت نمی کنند، بخاطر اهمیت این مسئله باید همه بالغان را برای وجود HIV آزمایش کرد. به همین علت از سال ۲۰۰۶ CDC توصیه کرد که آزمایش HIV تا سن ۶۴ سالگی بطور عموم انجام شود اما با توجه به سنین اپیدمیک این مورد و سایر موارد، پیشنهاد می شود که آزمایش HIV را برای افراد پیرتر هم انجام دهیم.

*تشخیص نهایی:

عفونت HIV همراه با AIDS و پنومونی پنوموسیستیس(P.P)

نامه های وارده

شماره دادنامه: ۹۳۰۹۹۷۰۹۰۱۴۰۰۸۳۰ شماره پرونده: ۹۳۰۹۹۸۰۹۰۰۰۳۹۵۶۰ شماره بایگانی شعبه: ۹۳۰۸۲۵ تاریخ تنظیم: ۱۳۹۳/۰۵/۲۸ پیوست:	«فَلَا تَتَّبِعُوا الْهَوَىٰ أَنْ تَغْدِلُوا» شعبه چهاردهم دیوان عدالت اداری	 دیوان عدالت اداری قوه قضاییه دادنامه
تاریخ رسیدگی: ۹۳/۵/۲۸ کلاس پرونده: ۸۲۵/۹۳/۱۴ شماره دادنامه: ۸۳۰ مرجع رسیدگی: شعبه ۱۴ دیوان عدالت اداری به تصدی رامین مرادی رئیس شعبه شاکی: حجت اله مقیمی طرف شکایت: سازمان امور مالیاتی کشور - اداره کل امور مالیاتی استان تهران موضوع شکایت و خواسته: تقاضای صدور دستور موقت مبنی بر جلوگیری بند ۱-۵ دستورالعمل شماره ۲۴۴۶۸/۲۰۰/ص-۲۷/۹۱/۱۰ و بخشنامه های شماره ۲۵۹/۱۴۶/ص-۹۳/۲/۳۰ و ۶/۲۳۴/۹۰۸۴ - ۹۳/۳/۲۱ - ۹۳/۳/۲۱ گردشکار: شاکی با تقدیم دادخواستی به خواسته دستور موقت اظهار داشته که اجرای تصمیم مذکور از ناحیه طرف مشتکی عنه موجب ورود خسارت جبران ناپذیر به نامبرده می گردد و لذا تقاضای صدور دستور موقت مبنی بر جلوگیری از اجرای آن را نموده است که دادخواست پس از ثبت به شماره ۳۹۵۶۰-۹۳/۵/۲۲ به این شعبه ارجاع گردیده اینک شعبه در وقت فسوق العاده با بررسی دلایل و مدارک شاکی به شرح آتی نسبت به تقاضای دستور موقت اتخاذ تصمیم می نماید. قرار قبول دستور موقت با بررسی مفاد دادخواست شاکی و ضمائم آن نظر به اینکه دستورالعمل و بخشنامه های مذکور م شعر بر ارائه فهرست و صورت معاملات فصول برای پزشکان میباشد که در صورت اجرای مفاد آن موجبات ورود خسارت فراهم می گردد با احراز فوریت و ضرورت امر مستندا به مواد ۳۴ و ۳۵ قانون تشکیلات آئین دادرسی دیوان عدالت اداری مصوب ۱۳۹۲ دستور موقت مبنی بر توقیف عملیات اجرایی تا تعیین تکلیف قطعی شکایت صادر و اعلام میگردد. قرار صادره قطعی میباشد. ۱۶/ رئیس شعبه ۱۴ دیوان عدالت اداری رامین مرادی نشانی: تهران - ضلع جنوبی پارک شهر - خیابان بهشت - دیوان عدالت اداری		

سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران
۱۳۹۳/۶/۲۴
۳۲۶۵

