

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 خسرونیا
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر محمد تقی طالبیان
طب اورژانس

دکتر منوچهر کیهانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر هوشنگ نوشار
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر پرویز وحدانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر حمید کلانتری
استاد دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دکتر داریوش آقاخانی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر حمزه معماریان
دانشگاه علوم پزشکی البرز

طب داخلی

فصلنامه جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

سال دهم / شماره سوم / پاییز ۱۳۹۳

ISSN:1560-8239

جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران



فصلنامه طب داخلی

سال دهم / شماره سوم / پاییز ۹۳

شاپا: ۸۲۳۹-۱۵۶۰

صاحب امتیاز: جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

مدیر مسؤول: دکتر ایرج خسرونیا

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.

چرا باید در کنگره شرکت کنیم

دکتر ایرج خسرونیا

احتمالاً این سوال برای خیلی از همکاران گروه داخلی و نسخه نویسان مطرح می باشد شاید جواب آن هم در ابهام باشد سال ها بود که منتظر بودیم k جراحی و k داخلی برابر شود و فاصله درآمد گروه های جراحی و داخلی کم تر شود. این امیدواری زمانی بیشتر شد که شایع شد k داخلی همان مبلغ ۳۸۰۰۰ تومان است و از ما به عنوان مسئولین گروه داخلی جهت تأیید امضاء گرفته شد اما موقعی که کتاب منتشر شد با یک علامت کوچک در کنار k های داخلی آن را به نصف تقلیل دادند و امید ما به یأس مبدل گردید به خصوص همکارانی که در بیمارستان کار نمی کنند و فقط در مطب فعالیت دارند که این مشکل را توانستیم با مسئولین مطرح و قول دادند در کتاب جدید آن را تصحیح نمایند. اما در انجام پرو سیجرهای گروه داخلی که هر چند وقت یک بار در شهرهای مختلف مشکلاتی برای همکاران به وجود می آورد باهماهنگی هایی که انجام گرفته این مشکل هم تا حدودی حل گردیده است .

همه دوستان باید بدانند که قدرت مذاکره هیئت مدیره جامعه پزشکان متخصص داخلی نشأت گرفته از قدرت اعضا و تعداد آنها می باشد و همه مسئولین تصور می کنند که حدود ۲۰۰۰ عضو یک انجمن می توانند نمایی خوب از قدرت آنها باشد و این تصور زمانی به عینیت تبدیل می شود که در مجمع عمومی و روز انتخابات حداکثر اعضا حضور داشته باشند و به هر کس که مایلند رأی بدهند و یا در روز افتتاح کنگره که پرده برداری از سرود جامعه پزشکان متخصص داخلی هم می باشد و در حضور وزیر محترم بهداشت و درمان و آموزش پزشکی و معاونین ایشان ، روسای دانشگاه علوم پزشکی ، مسئولین محترم سازمان

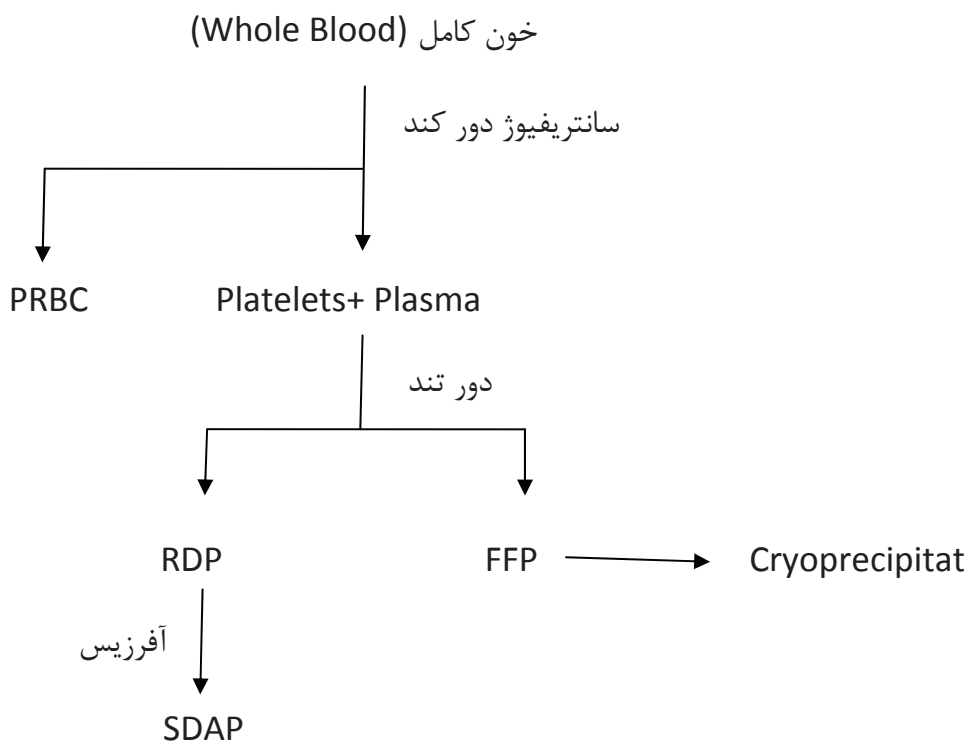
نظام پزشکی برگزار می شود حضور فعال داشته باشند تا بتوانیم به تمام خواسته های خود جامع عمل بپوشانیم حضور در کنگره امسال فقط برای کسب امتیاز نمی باشد زیرا می توانیم این امتیاز را از سایر بازآموزی ها و کنگره ها بدست بیاوریم شرکت در کنگره امسال برای کسب امتیاز در آزمونی با لاتر و پشتیبانی از هیئت مدیره جامعه داخلی و نشان دادن اتحاد همبستگی این گروه فرهیخته پزشکی می باشد امیدواریم با دیدن تمام همکاران متخصص داخلی در کنگره امسال بتوانیم آرزوهای چند ساله شما عزیزان را برآورده کنیم .

هموویژ لانس

Hemovigilance

دکتر محمد علی توکلی اردکانی متخصص بیماری های داخلی

خون و فرآورده های آن که در مواردی تنها داروی حیاتی و شفا بخش برای بیماران می باشد، با عوارض و اثرات سوئی نیز همراه است که گاهی غیر قابل اجتنابند، قسمت اعظم خون اهدا شده مورد فرآوری قرار می گیرد و به اجزای زیر تبدیل می شود: گلبول های قرمز متراکم خون (PRBC)، پلاکت و پلاسمای تازه منجمد شده (FFP) یا کرایوپرسیپیتات



خون کامل (Whole Blood):

حجم آن ۴۵۰ سی سی است و در دمای $6-10^{\circ}\text{C}$ نگهداری می شود که به مدت ۳-۵ هفته قابل استفاده است، هر واحد آن یک گرم هموگلوبین و سه درصد هماتوکریت را زیاد می کند. در مواردیکه نیاز به یک حجم کامل



خون (۴-۵ لیتر) در ۲۴ ساعت باشد اندیکاسیون دارد و در موارد کم خونی مزمن و نارسایی احتقانی قلب توصیه نمی شود و بایستی حتما از نظر ABO و Rh چک شده و سازگار باشد.

گلبول قرمز فشرده (PRBC):

حجم آن ۱۸۰-۲۰۰ سی سی و محتوی گلبول قرمز، مقدار متغیری لکوسیت و کمی پلاسما بوده و در عرض یک ساعت قابل تزریق است. ($2-5^{\circ}\text{C}/\text{kg}/\text{hour}$). اندیکاسیون مصرف آن کم خونی علامت دار، خونریزی حاد بیش از ۱۵٪ و در کل برای استفاده از آن علائم بالینی مهم است تا عدد مطلق هموگلوبین. در صورت نیاز اورژانسی می توان با Blood Warmer فرآورده گرم و تزریق شود.

پلاسمای تازه منجمد: (FFP)

که حجم آن ۲۵۰-۳۰۰ سی سی است و در دمای ۳۰- تا ۱۸- درجه تا سه ماه می ماند و در دمای ۳۷ درجه ذوب می شود و حداکثر تا ۴ ساعت باید تزریق شود و در یخچال تا ۲۴ ساعت می ماند، در عرض یک ساعت تزریق می شود. ($10-20^{\circ}\text{C}/\text{kg}$)، محتوی فیبرینوژن، آلبومین، آنتی ترومبین، پروتئین C و S می باشد. اندیکاسیون مصرف آن کمبود چند فاکتور انعقادی، dilutional coagulopathy، برطرف کردن اثر وارفارین برای جراحی یا حین خونریزی، TTP، DIC و کنتراندیکاسیون های مصرف آن: افزایش حجم، کمبود IgA می باشد. چون سلول ندارد مثلا عوامل داخل سلولی مثل CMV را منتقل نمی کند. برای تزریق Cross Match نمی خواهد ولی سازگاری ABO نیاز است و پلاسمای گروه خونی AB به همه سازگار است.

Cryoprecipitate

حجم آن ۱۵ cc بوده و شرایط نگهداری آن مانند FFP است، دوز آن یک واحد به ازاء هر ۱۰-۵ کیلوگرم و محتوی فاکتور ۸، فیبرینوژن، VWF می باشد و موارد استفاده آن کمبود فاکتور ۸ (هر واحد ۸۰ واحد فاکتور هشت دارد)، بیماری وان ویلبراند II و I، هیپوفیبرینوژنمی، خونریزی اورمیک (DDAVP ارجح است) و جهت تزریق نیاز به سازگاری ABO و Rh نمی باشد.

Cryo poor Plasma (CPP) یا Cryo Precipitate reduced

حجم آن ۲۰۰ cc است و محتوی فاکتورهای پلاسمایی بجز فیبرینوژن، فاکتور هشت، VWF می باشد و بیشتر در درمان TTP کاربرد دارد.

پلاکت:

حجم آن $50-70^{\circ}\text{C}$ می باشد و در دمای اتاق 22°C نگهداری و با تکان خفیف تا ۳ روز قابل استفاده است. موارد استفاده آن ترومبوسیتوپنی ناشی از کاهش تولید و خونریزی است، موارد منع استفاده از پلاکت شامل: ITP با خونریزی، HIT، TTP، (ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین) می باشد، هر واحد پلاکت راندوم (RD) ۵-۱۰/۰۰۰ و نوع آفرزیس (SDAP) ۶ برابر بیشتر پلاکت خون را بالا می برد.

عوارض حاد تزریق خون:

۱- با واسطه ایمنی:

شامل واکنش های همولیتیک حاد ناشی از انتقال خون (AHTR)، واکنش های غیر همولیتیک تب زای مرتبط با انتقال خون (FNHTR)، آسیب حاد ریوی مرتبط با انتقال خون (TRALI)، بیماری پیوند علیه

میزبان (GVHD)، آلرژی، آنافیلاکسی، پورپورا و آلوایمونیزاسیون

۲- بدون واسطه ایمنی:

شامل افزایش بیش از حد مایعات (Over Load)، افت فشار خون، اختلال الکترولیتی، هیپوترمی

شیوع عوارض تزریق خون	
واکنش ها	فراوانی اپیزود
FNHTR	۱-۴ / ۱۰۰
allergic	۱-۴ / ۱۰۰
DHTR	۱ / ۱۰۰۰
TRALI	۱ / ۵۰۰۰
AHTR	۱ / ۱۲۰۰۰
anaphylactic	۱ / ۱۵۰۰۰۰
HBV	۱ / ۲۰۰۰۰۰
HCV	۱ / ۱۸۰۰۰۰۰
HIV I,II	۱ / ۲۳۰۰۰۰۰
malaria	۱ / ۲۹۰۰۰۰۰

AHTR:

بعد از تزریق چند سی سی تا ۱-۲ ساعت پس از تزریق خون یا پلاسما ناسازگار و اکثر موارد ABO رخ می دهد، مکانیسم آن تخریب RBC اهداء شده توسط آنتی بادی های گیرنده که علائم آن بصورت تب، لرز، تهوع، استفراغ، اسهال، هیپوتانسیون، درد قفسه صدري، درد پشت، نارسایی کلیه و خونریزی منتشر که درمان آن حفظ برون ده ادراری، درمان افت فشار خون، مسکن و بررسی های آزمایشگاهی انعقادی و درمان های حمایتی. آلرژی: این عارضه خفیف در اثر پروتئین های پلاسما و آنتی ژنهای محلول ایجاد می شود و بدین ترتیب سیستم هیستامین و IgE فعال می شود که خود را با کهیر، خارش و راش نشان می دهد و درمان آن تنها دادن آنتی هیستامین و ادامه ترانسفیوژن می باشد.

FNHTR:

افزایش بیش از یک درجه حرارت بدن در ۱-۲ ساعت اول تزریق خون که مکانیسم آن آنتی بادی بر علیه سیستم HLA گلبول های سفید درگیرنده و تولید سیتوکینها می باشد و بایستی علل دیگر کنار گذاشته شود. در افرادی که چند بار تحت ترانسفیوژن قرار گرفته اند و یا آنهائیکه زایمانهای متعدد دارند رخ می دهد، درمان آن ضد تب (استامینوفن ولی نباید از آسپرین استفاده شود) و استفاده از فرآورده Leukoreduced بوده و بقیه خون تزریق نمی شود.



:TRALI

سیانوز، هیپوکسی ناگهانی تا ۶ ساعت پس از تزریق فرآورده خونی، PRBC، FFP، کرایو می تواند بروز کند و برای بروز علائم حتی ترانسفوزیون ۱۵ سی سی فرآورده کافی است. در گرافی قفسه صدری انفیلتراسیون دو طرفه ریوی داریم، علت آنتی بادی علیه HLA است و درمان آن اکسیژن، استفاده از ونتیلاتور می باشد ولی کورتون اثر اثبات شده ای ندارد. مرگ و میر آن ۱۰-۵ درصد است، اگر فرآورده ای یک بار این عارضه را داد بایستی از مخزن حذف شود و خانم های چند را نبایستی دهنده باشند.

:GVHD

علت لنفوسیت های زنده مغز استخوان دهنده است که ۱۰-۸ روز بعد از ترانسفوزیون علائم شروع و ۴-۳ هفته بعد باعث مرگ می شود و تاباندن اشعه از آن جلوگیری می کند.

:Anaphylaxis

علائم آن تنگی نفس، برونکواسپاسم، افت فشار خون، استریدور و شوک می باشد و در بیماران کمبود IgA مادرزادی دیده می شود، درمان آن اپی نفرین، آنتی هیستامین و کورتیکواستروئید می باشد و جهت پیشگیری فرآورده شسته شده (washed cell) می دهیم.



اقدامات تشخیصی درمانی میلوم مولتیپل

دکتر داود منادی زاده

آزمایش های درخواستی:

الکتروفورز پروتئین سرم
ایمونوگلوبولین های IgG.IgA.IgM
ایمونوفنوتاایپینگ برای زنجیر Kappa، زنجیر
Lambda
ادار ۲۴ ساعته برای پروتئین و الکتروفورز
پروتئین ادرار با Immunophenotyping، کلسیم،
اسیداوریک، کراتی نین و β_2 - microglobulin
سرم CBC و تعداد پلاکت ها.
رادیوگرافی تمام استخوان های بدن (Bone
Survey) شامل جمجمه، مهره ها، لگن، دنده ها و
استخوان های بلند HIVab، HCVab، HbsAg

توجه: اسکن استخوان ها کمک خوبی برای
تشخیص نیست و به ندرت لازم می شود.
رادیوگرافی وریدی با Contrast کنتراندیکه است
چون ممکن است به کلیه صدمه وارد نماید.

تشخیص:

در تشخیص میلوما، تمام یافته های زیر باید وجود
داشته باشد:

۱. گاماپاتی منوکلونال
۲. آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان، افزایش
پلاسماسل ها لاقل به میزان ۱۵٪ را نشان دهد.
۳. لاقل یکی از آنومالی های زیر وجود داشته باشد.
(CRAB)

Hypercalcemia (C)

Renal failure (R)

Anemia (A)

Lytic bone lesion (B)

یافته های زیر ممکن است در تشخیص کمک
کننده باشند:

کاهش IgG.IgA.IgG گرفتار نشده
(Uninvolved Immunoglobulins)

لازم است یادآوری شود که ۲ تا ۵ درصد بیماران



۲- درمان استاندارد معالجه انتخابی است گرچه ممکن است بیماری ریشه کن نشود ولی بسیار موثر و رضایت بخش است. بیماران با سنین کمتر از ۶۵ تا ۷۰ سال باید با دوز بالای دارویی و سپس با سلول های بنیادی (بن یاخته) خود (اتولوگ) پیوند شوند. در بیماران خیلی مسن تجویز Melphalan و Prednisolone توصیه می شود.

بیمارانی که کاندید پیوند هستند نباید Melphalan بگیرند چون جمع آوری سلول های بنیادی (بن یاخته) کافی را غیر ممکن می کند.
۳- Bisphosphonates:

ژنراسیون سوم biphosphonates در پیشگیری تخریب استخوان و افزایش طول عمر بیماران مفید است: Pamidronate ۹۰ میلی گرم در نیم لیتر سرم نمکی از راه ورید در عرض یک ساعت ۴ تا ۶ هفته یک بار باید به کلیه بیمارانی که شیمی درمانی می شوند تجویز شود.

برای بیمارانی که قرار است پیوند شوند pamidronate باید هر ماه یک بار تا ۲ سال و آنهایی هم که پیوند نمی شوند ماهی یک بار تا ۲ سال تجویز شده و سپس قطع گردد و فقط در مواردی که بیماری پیشرفت می کند دو مرتبه باید از آن استفاده کرد. کلیه بیمارانی که با biphosphonate درمان می شوند باید تحت مراقبت دندان پزشکی قرار گیرند.

مبتلا به میلوم ممکن است پروتئین غیر طبیعی را در سرم و ادرار نداشته باشند که non-secretory myeloma نامیده می شوند. تشخیص میلوما موقعی محقق می شود که بیمار ۲ تا ۳ مورد از خصوصیات فوق را داشته به اضافه ضایعه ی لی تیک استخوانی و یا ۲ خصوصیت از CRAB ذکر شده در فوق.

Staging (مراحل بیماری) اکثر جاها مرحله بندی توسط Durie & salmon را قبول دارند.

مرحله ۱- هموگلوبین بیشتر از ده گرم و کلسیم کمتر از ۱۰/۵ میلی گرم درصد به همراه یک ضایعه ی لی تیک استخوانی.

مرحله ۲- بیمارانی که بین مرحله ۱ و ۳ قرار دارند. مرحله ۳- یکی از یافته ها: هموگلوبین مساوی یا کمتر از ۸/۵ گرم درصد.

کلسیم کمتر از ۱۰/۵ میلی گرم، ضایعات استخوانی متعدد، IgG بیش از ۷۰ گرم در لیتر، IgA بیش از ۵۰ گرم در لیتر، زنجیره سبک کلی ادرار بیش از ۱۲ گرم در ادرار ۲۴ ساعته.

درمان:

۱- همه ی بیماران نباید واکسن با اورگانیزم زنده را دریافت نمایند. واکسن هایی که ایمنی بدن بیماران مبتلا به لنفوم، میلوم و CLL را افزایش می دهد بهتر است تجویز شود.

واکسن Influenza هر سال یک بار در فصل پائیز تجویز شود.

واکسن pneumococcal در زمان تشخیص و هر ۵ سال یک بار تجدید شود.

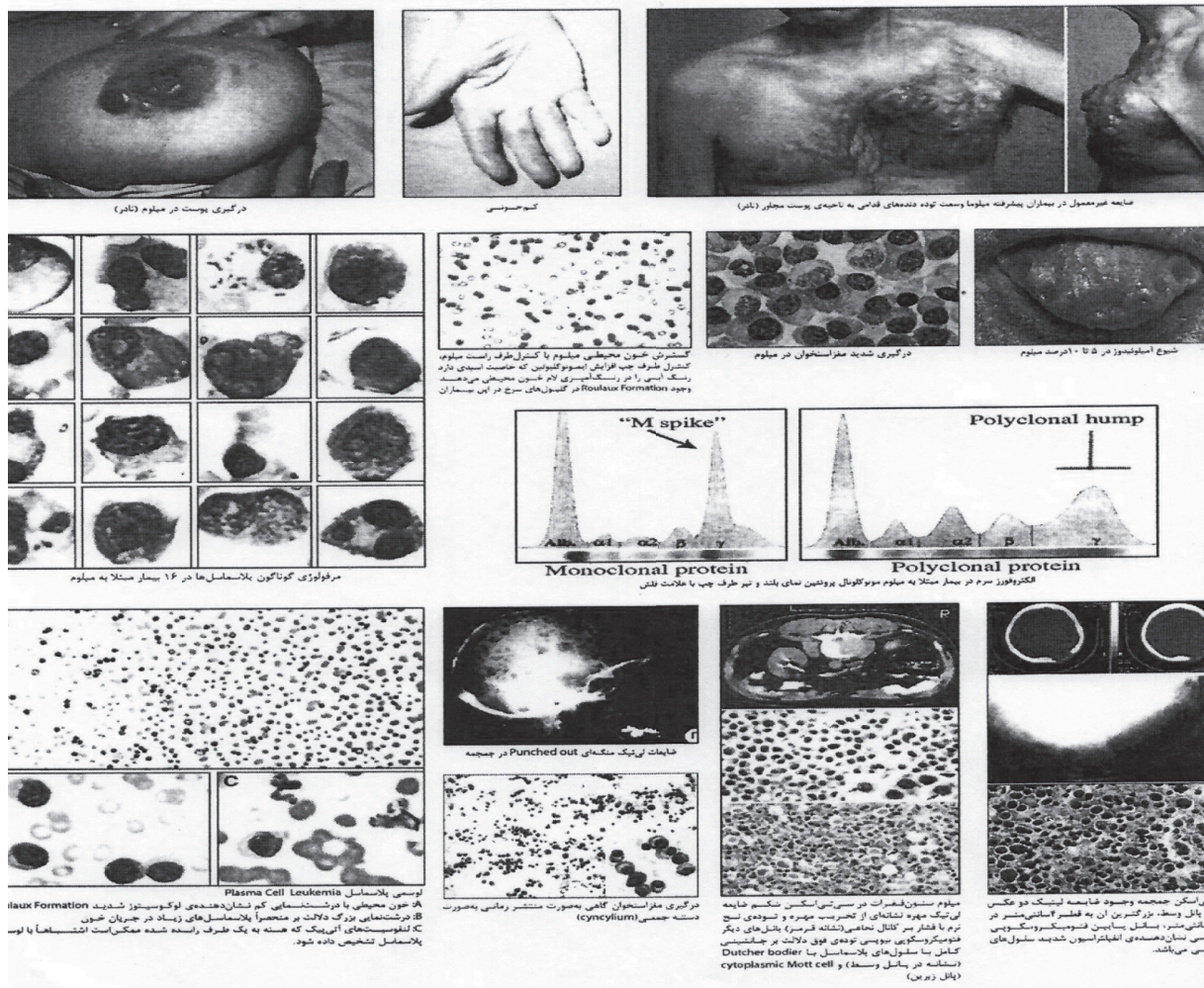
واکسن tetanus/diphtheria هر ۱۰ سال یک بار تجویز شود.

واکسن منگوکوک نوع A و C و Hemophilus Influenza نوع b یک بار فقط اگر قرار است طحال برداشته شود و یا طحال رادیوتراپی می شود.

واکسن polio خوراکی هرگز نباید تجویز شود مگر نوع inactivated polio vaccine

واکسن سرخک yellow fever Rubella, Mumps هرگز نباید تجویز گردد.

نشانه‌های بالینی آزمایشگاهی و رادیولوژیک بیماری میلوم مولتیپل



۴- پیوند سلول بنیادی (بن یاخته):

بیماران مبتلا به میلوم باید با تیم پیوند مغز استخوان در تماس باشند. این افراد دوز بالای Dexamethasone. سپس دوز بالای شیمی درمانی را گرفته به طریق اتولوگ و یا آلوتنیک پیوند می شوند. همانطور که قبلاً ذکر شد این بیماران نباید ملفالن و یا alkylating agent گرفته باشند چون مانع اخذ سلول های بنیادی (بن یاخته) کافی می شود.

۵- شیمی درمانی ثانویه:

Secondary chemotherapy برای عود بیماری میلوم شامل داروهای زیر است:

Dexamethasone به مقدار ۲۰ میلی گرم از راه دهان روزانه چهار روز هر ۲ یا ۴ هفته یک بار.

Bortezomib به مقدار ۱/۳ میلی گرم به ازای متر مربع سطح بدن از راه وریدی ۲ بار در هفته برای ۲ هفته هر ۴ هفته یک بار ماه اول، سپس هر هفته یک بار هر ماه یک بار جهت کاهش عارضه عصبی.

Thalidomide به مقدار ۵۰ تا ۲۰۰ میلی گرم روزانه از راه دهان.

انتخاب زمان و مقدار دارو به صورت فردی (individual) تصمیم گیری می شود که هنوز در دست تحقیق

است. 

۶- عدم لزوم درمان:

به ندرت بیماری میلوم مولتیپل با پیشرفت بسیار کند و یا به صورت ساکن قرار می گیرد. بنابراین شروع درمان با مشخصات زیر لزومی ندارد:

۱- بدون علائم

۲- خون محیطی رضایت بخش

۳- طبیعی بودن کلسیم خون

۴- پاراپروتئین های خون ثابت و بدون تغییر بماند.

۵- هیچگونه ضایعه لی تیک استخوانی وجود نداشته

باشد (رادیوتراپی نشده).

۶- هیچگونه اثری از عارضه کلیوی و نورولوژیک در

کار نباشد.

۷- بیش از یک ضایعه ی لی تیک استخوانی وجود

نداشته باشد که ضایعه باید رادیوتراپی گردد.

۷- رادیوتراپی:

رادیوتراپی موضعی در هریک از حالات زیر باید

مدنظر قرار گیرد:

ضایعه لی تیک استخوانی یا نسج نرم بدون علامت

plasmacytoma که به درمان سیستمیک جواب

نمی دهد.

شکستگی پاتولوژیک.

کمپرسیون فشار به طناب نخاعی که نیاز به درمان

اورژانس دارد.

بررسی و بازبینی اثر درمان:

خصوصیات پاسخ درمانی کافی

کاهش پاراپروتئین سرم به کمتر از ۵۰ درصد و

پاراپروتئین ادرار به کمتر از ۱۰ درصد نسبت به قبل

از درمان

بهبودی و یا ثابت ماندن عمل مغز استخوان

بهبودی و یا ثابت ماندن عمل کلیه ها

طبیعی شدن کلسیم خون

فقدان ضایعه ی جدید استخوانی و یا نسج نرم

از بین رفتن علائم بیماری

خصوصیات عود بیماری:

پیشرفت و افزایش پاراپروتئین خون و ادرار بیش از

۲۵ درصد

ایجاد هیپرکالسمی

عود ضایعه ی جدید استخوانی و یا خارج استخوانی

پیشرفت نارسائی مغز استخوان

ایجاد کم خونی و ترومبوسیتوپنی معمولاً نتیجه ی

یکی از عوارض زیر می باشد:

پیشرفت بیماری

اثر دارو

آزمایش مغز استخوان و یا اندازه گیری پاراپروتئین

خون و ادرار جواب این سوال را محرز می کند اگر

پیشرفت بیماری در کار باشد افزایش سلول های

میلومی در مغز استخوان و یا پاراپروتئین سرم و ادرار

خواهیم داشت. در صورت وجود توکسیسیته ی دارویی

مغز استخوان هیپوسولار با باقی ماندن سلول های

میلومی، پاراپروتئین یا کاهش یافته و یا ثابت می ماند.

پانسیتوپنی با علت نامعلوم معمولاً دلالت بر لوسمی

حاد و یا سندرم میلودیسپلاستیک می نماید.

در مواردی که عیار پاراپروتئین پائین می آید و

در عین حال پیشرفت می نماید (مثلاً ایجاد ضایعه

استخوانی) دلالت بر میلوم non-secretory می

کند. در اینجا اندازه گیری پاراپروتئین ها کمک در

پیگیری بیماری نمی نماید. درمان اصلی باید متوقف

شود. زمانی که پاراپروتئین ها طبیعی و مغز استخوان

خاموشی کامل را نشان دهد، در این موقع باید پیوند

مغز استخوان در نظر گرفته شود و اگر بیمار کاندید

پیوند نباشد چهار ماه بعد بررسی مجدد صورت گیرد.

در صورت پیشرفت بیماری پروتکل درمانی بهتر است

تعویض گردد.

پیگیری درمان:

CBC و تعداد پلاکت ها، کلسیم و کراتی نین

خون، الکتروفورز پروتئین هر ماه یک بار

Bone survey سالی یک بار

آزمایش مغز استخوان در موارد لزوم

درمان بیماران با پروتکل

Melphalan+prednisone:

افراد مناسب برای دریافت این پروتکل (معمولاً افراد بسیار مسن)، افرادی که کاندید پیوند مغز استخوان نیستند می باشند. آزمایش های درخواستی در مقدمه این مقاله نوشته شده، بیمار نیاز به آمادگی (premedication) ندارد.

مقدار داروها:

Melphalan به مقدار ۹ میلی گرم به ازای هر متر مربع سطح بدن از راه دهان روزانه چهار روز در ماه
Prednisolone به مقدار ۱۰۰ میلی گرم روزانه از راه دهان چهار روز در ماه
این پروتکل برای ۶ ماه هر ماه یک بار تکرار می شود تا زمانی که بیماری پیشرفت نماید و یا عیار پاراپروتئین منوکلونال تغییر نیابد (plateau)
مقدار دارو در شروع درمان بسته به تعداد نوتروفیل ها و پلاکت ها تغییر می کند.

نوتروفیل ها بیش از 3000 mm^3
پلاکت ها مساوی یا بیش از 200000 mm^3 مقدار دارو ۲ میلی گرم در روز اضافه شود.
نوتروفیل ها بین 1000 mm^3 تا 3000 پلاکت ها مساوی یا بیش از 100000 mm^3 صد در صد داروی قبلی

نوتوفیل ها کمتر از 1000 mm^3 پلاکت ها کمتر از 100000 mm^3 باشد هر هفته CBC تکرار شود زمانی که نوتروفیل ها 1000 mm^3 یا بیشتر تعداد پلاکت ها 100000 mm^3 یا بیشتر شد دارو به مقدار فوق شروع گردد و اگر بیش از ۶ هفته نوتروفیل ها هزار یا کمتر از 1000 و پلاکت تا کمتر از $100/000$ باشد دوز ملفالن به ۷۵ درصد تقلیل یابد.
در صورتی که نارسائی کلیه در کار باشد مقدار Melphalan کاهش یابد.

در زمان نوتروپنی و تب و عفونت علت سریعاً بررسی و درمان فوری شروع گردد.

در صورتی که هیپاتیت B و هیپاتیت C مثبت باشد بهتر است استروئید قطع شده بیمار با Lamivudine



صد میلی گرم از راه دهان روزانه درمان شده تست های کبدی تکرار گردد.

درمان میلوم با Lenalidomide و Dexamethasone:

افراد مناسب برای این درمان آنهایی هستند که بیماری میلوم آن ها لاکل به یک پروتکل قبلی جواب نداده است.

انجام آزمایش های درخواستی در مقدمه ی این مقاله نوشته شده به اضافه آزمایش حاملگی در زن ها. افرادی که مناسب برای این پروتکل نیستند عبارتند از خانم های حامله و یا در سنین حامله شدن، پلاکت کمتر از 30000 mm^3 ، هموگلوبین 7 Gr/dl یا بدون وابستگی به ترانسفوزیون خون و آن ها که تعداد نوتروفیل های کمتر از 1000 mm^3 دارند به اضافه AST-ALT بیش از ۳ برابر طبیعی بیلیروبین بیش از $1/5$ میلی گرم، حدس زنده ماندن کمتر از ۱۲ هفته، افرادی که به Lenalidomide حساسیت دارند.

آزمایش CBC تعداد پلاکت عیار کراتی نین خون، کلسیم، الکتروفورزپلاسما، الکترولیت ها و آزمایش حاملگی در خانم ها هر ماه یک بار و $T3, TSH, T4$ هر ۳ ماه یک بار باید اندازه گیری شود.
مقدار دارو Lenalidomide ۲۵ میلی گرم روزانه از راه دهان به مدت ۳ هفته.

Dexamethasone ۴۰ میلی گرم روزانه روزهای ۱ تا ۴ هر ماه تقلیل می یابد. این درمان ماهی یکبار تا زمانی که بیماری پیشرفت نمی کند و یا بیمار عکس العمل بدی (Toxicity) ندارد ادامه یابد.
روش دیگر مصرف ۴۰ Dexamethasone میلی گرم روز های ۱، ۸، ۱۵ و ۲۲ است.

تعدیل دارو

دوز ۲۵ میلی گرم زمانی شروع گردد که تعداد نوتروفیل ها بیش از 1000 mm^3 باشد از G-CSF نیز می توان استفاده کرد. اگر این G-CSF در دسترس نباشد دوز Lenalidomide به ۱۵ میلی گرم روزانه تقلیل یابد. اگر تعداد نوتروفیل ها کمتر از 1000 mm^3 باشد تجویز دارو تا ماه بعد قطع شود.
بسته به تعداد نوتروفیل ها Lenalidomide را می

توان روزانه ۵ تا ۱۰ میلی گرم تجویز کرد. آزمایش CBC باید هفته ای یک بار تجدید گردد.

پلاکت ها نیز باید اگر کمتر از 30000 mm^3 باشد دارو مصرف نشود و اگر روز ۱۵ پلاکت ها کمتر از 30000 mm^3 باشد دارو قطع گردد.

در این جا نیز مقدار Lenalidomide را روزانه ۱۰ تا ۱۵ میلی گرم و یا ۵ میلی گرم می توان تجویز نمود. دوز این دارو را نیز با توجه به کلیرانس کراتی نین باید تعدیل کرد.

باکلیرانس کراتی نین بیش از ml/min ۵۰ Lenalidomide ۲۵ میلی گرم روزانه.

بین ml/min ۳۰ تا ۴۹ مقدار دارو ۱۰ میلی گرم روزانه. در صورتی که کراتی نین کمتر از ml/min ۳۰ باشد دارو قطع شود.

بیمار غیر وابسته به دیالیز ۱۵ میلی گرم یک روز در میان و در آنها که وابسته به دیالیز هستند ۵ میلی گرم ۳ بار در هفته بعد از دیالیز این دارو را بگیرند.

Lenalidomide در خانم های حامله ممکن است اختلال در رشد جنین و یا سقط جنین را باعث گردد. یبوست در بیمارانی که این دارو را مصرف می نمایند ممکن است ایجاد شود، بهتر است درمان و پیشگیری گردند. این دارو ممکن است Hyperthyroidism ایجاد کند و به این دلیل T_4 , TSH, T_3 هر ۳ ماه یکبار اندازه گیری شود.

مصرف توام Lenalidomide با دگزامتازون امکان دارد موجب عارضه ی Thromboemboli گردد تجویز ۸۱ میلی گرم Aspirin در روز باید برای کلیه ی بیماران صورت گیرد.

فعال شدن هپاتیت B را با آزمایش HbsAg باید کنترل کرد و در صورت لزوم از ۱۰۰ میلی گرم Lamivudine روزانه استفاده نمود.

اسهال، خارش، بثورات جلدی و Myelosuppression از عوارض این دارو هستند. درمان با Thalidomide:

افراد مناسب برای این درمان آنهایی هستند که به ملفالن، پردنیزولون، پامیدرونیت، Bortezomib، دگزامتازون جواب نداده باشند.

تالییدوماید اکثرا سبب خواب آلودگی، یبوست مزاج، نوروپاتی محیطی می شود. در بیمارانی که این علائم را دارند Thalidomide نباید مصرف شود.

آزمایش های در مقدمه ی این نوشتار به اضافه آزمایش حاملگی باید انجام شده باشد.

داروی آمادگی در شروع این دارو لازم نیست. Thalidomide را با مقدار مختلف می توان استفاده کرد. از روزی ۵۰ میلی گرم تا روزی ۸۰۰ میلی گرم.

مقدار شروع این دارو اکثرا ۲۰۰ میلی گرم روزانه می باشد.

درمان تا زمانی که بیماری ملوم پیشرفت نکرده و یا ایجاد Toxicity نکرده باید ادامه یابد.

خواب آلودگی، یبوست مزاج نوروپاتی محیطی ممکن است با کاهش مقدار دارو بهتر شود.

Teratogenicity تالییدوماید اگر در زنان حامله مصرف شود موجب ناهنجاری و یا مرگ جنین می شود، خانم های حامله اگر حتی یک عدد از این دارو را مصرف کرده باشند ممکن است اختلال رشد یا مرگ جنین را تجربه نمایند. زمان کریتیکال (Critical) بین ۲۰ تا ۴۰ روزه حاملگی است. بنابر این، این دارو به هیچ وجه در این زنان نباید تجویز گردد.

Peripheral Neuropathy:

نوروپاتی دائم ممکن است ایجاد شود. علائم بالینی عبارتند از نوروپاتی سیمتریک sensorimotor، پاراستری دردناک در دست ها و پاها، هیپوستزی دیستال، ضعف پروکسیمال در پاها، لرزش خفیف در ایستادن، کرامپ در پاها، از بین رفتن رفلکس مچ پا و قرمزی کف دست.

تالییدوماید در این موارد باید قطع شود و یا مقدار مصرف آن کاهش یابد.

Constipation:

بیماران را برای این عارضه باید آگاه کرد و گوشزد نمود که درمان آن آسان نیست. مصرف این دارو باید با احتیاط زیاد تجویز گردد به خصوص در افرادی که narcotic و analgesics دریافت می دارند درمان

یبوست در این بیماران با استفاده از داروهایی است که برای یبوست در اثر narcotic و analgesics ایجاد شده است.

Somnolence

بیماران باید بدانند که با مصرف تالیدوماید ممکن است خواب آلود شوند و تا زمانی که هوشیاری کامل ندارند رانندگی نکنند به خصوص اگر نارکوتیک و یا مشروب مصرف کرده اند.

فعال شدن هپاتیت B:

با بررسی HbsAg و مصرف Lamivudine ۱۰۰ میلی گرم روزانه در صورت لزوم. درمان میلوم با Bortezomib

بیماران مناسب برای این درمان:

سن بیش از ۱۸ سالگی
بیماری که لااقل یک بار با پروتکل دیگر نتیجه نگرفته است.

پلاکت به تعداد بیش از 30000 mm^3 وابسته به ترانسفوزیون یا بیش از 50000 mm^3 غیر وابسته به ترانسفوزیون

هموگلوبین بیش از 7 Gr/dL یا بدون Transfusion support

نوتروفیل مطلق بیش از 500 mm^3

کلسیم کمتر از 14 mg/dL

AST کمتر از ۲ برابر طبیعی

بیلروبین کمتر از $1/5$ برابر طبیعی. حدس زنده ماندن بیمار بیش از ۱۲ هفته

کلیرانس کراتی نین بیش از 30 mL/min

افرادی که این درمان برای آن ها مناسب نیست:

عقونت فعال

آزمایش های درخواستی: آن ها که در مقدمه این نوشتار درخواست شده (وجود جواب آزمایش ها برای دوره ی اول درمان ضروری نیست)

روز قبل از درمان، CBC, Plt, creatinin, Bil, AST, Ca الکتروفورز سرم

قبل از روز یازدهم: مقدار پلاکت های بیمار روز اول اگر کمتر از 10000 mm^3 بود روز یازدهم تعداد آن تعیین گردد.

اگر کمتر از 5000 mm^3 بود دارو آن روز قطع گردد. زمان درمان در هر سیکل ۲۱ روز است و ماکزیمم ۸ سیکل.

مقدار دارو:

Bortezomib به مقدار $1/3$ میلی گرم به ازای هر متر مربع سطح بدن روزهای ۱، ۴، ۸، ۱۱

Dexamethasone: ۴۰ میلی گرم روزانه از روز ۱ تا ۴-۹ تا ۱۱ و ۱۷ تا ۲۰ برای سیکل اول.

به منظور کاهش عارضه ی نوروپاتی Bortezomib از سیکل ۱ به بعد هفته ای یک بار روز های ۱-۸-۱۵-۲۲ هر ماه یک بار توام با Dexamethasone توصیه می شود.

مقدار دارو: اگر تعداد نوتروفیل های مطلق mm^3 ۵۰۰ و تعداد پلاکت ها بیش از 50000 mm^3 صد درصد دارو. اگر نوتروفیل ها کمتر از ۵۰۰ و پلاکت ها کمتر از 50000 mm^3 بود درمان متوقف شود و هفته ای یک بار CBC تعداد پلاکت ها آزمایش گردد. وقتی که بهبودی در تعداد آنها مشاهده شد مقدار Bortezomib به ۷۵ درصد تقلیل یابد.

عوارض Peripheral Neuropathy

مرحله ۱: پارستزی، از بین رفتن رفلکس و تری بدون درد یا اختلال در عمل (Function) صد در صد دارو.

مرحله ۲: مرحله یک به اضافه درد یا تداخل در عمل ولی نه در فعالیت روزانه مقدار دارو ۱ میلی گرم به ازای متر مربع سطح بدن.

مرحله ۳: مرحله ۲ به اضافه درد، تداخل در فعالیت روزمره درمان متوقف شده تا علائم کاهش یابد آن وقت به مقدار 2 mg/m^2 سطح بدن

مرحله ۴: Sensory پایدار (Permenant) که دخالت در اعمال کرده قطع دارو به طور کامل.

توکسیسیته: افزایش AST و بیلروبین کمتر از ۵ برابر طبیعی صد درصد دارو.

افزایش AST و Bil مساوی و یا بیش از ۵

برابر طبیعی توقف دارو تا این آزمایش ها کمتر از ۵ برابر طبیعی شوند و اگر تا ۳ هفته باقی بمانند Bortezomib به طور کامل قطع گردد.

احتیاط:

نوتروپنی، تب و یا سایر علائم عفونی باید سریعاً بررسی و درمان شود.

بیماران بهتر است در موقع لزوم از فرآورده های خونی irradiated استفاده نمایند چون عارضه مهلک GVHD ممکن است ایجاد شود.

مرحله ۱: اسهال کمتر از ۴ بار در روز
مرحله ۲: اسهال بین ۴ تا ۶ بار در روز
مرحله ۳: اسهال ۷ بار یا بیشتر در روز، به همراه عدم کنترل مدفوع نیاز به سرم وریدی داشته بیمار باید بستری شود.

مرحله ۴: تهدید به مرگ و کلاپس همودینامیک و دخالت در فعالیت روزانه

درمان: در شروع اسهال Loperamide ۲ میلی گرم هر ۲ ساعت موقع بیداری هر ۴ ساعت در زمان خواب تا ۱۲ ساعت بعد از قطع اسهال مجدداً دارو شروع شود و درمان تکرار گردد. اگر اسهال مرحله ۳ و یا اسهال توام با موکوس و یا دهیدراته باشد هیدراتاسیون شروع شده Bortezomib قطع گردد و بعداً به مقدار ۸۰ درصد درمان ادامه یابد.

واکسن Live vaccines نباید مصرف شود.
درمان فعال شدن هپاتیت B قبلاً ذکر شده است.
تعداد پلاکت ها در اولین روز درمان اگر کمتر 100000 mm^3 باشد شمارش آن روز یازدهم تکرار شود اگر کمتر از 50000 mm^3 باشد داروی آن روز نباید تجویز گردد.



پزشک و بیمار

دکتر هوشنگ شفیعی

دانشیار گروه داخلی دانشکده علوم پزشکی تهران

توانائی پزشک برای تسریع در بررسی تشخیص از طریق گزینش هوشمندانه آزمایشها به تجربه و هم چنین قضاوت او بستگی دارد تجزیه و تحلیل نشانه ها و تفسیر یافته های فیزیکی پزشک را در برگزیدن تست های آزمایشگاهی و دیگر ابزارهای تشخیصی مناسب راهنمایی خواهد نمود.

بگفته دکتر **Bockns** پزشکی در اقدامات تشخیصی و درمانی موفق خواهد بود که حداکثر و وقت خود را صرف گرفتن شرح حال و تاریخچه بیمار نماید. گاهی پزشک با گرفتن شرح حال و تاریخچه دقیق از بیمار به نکته ای برخورد خواهد کرد که می تواند تاحدی کلید تشخیص باشد. ولی آنچه که برای پزشک و بیمار اهمیت دارد آگاه سازی بیمار به بیماری وی با مدارک تشخیص علمی و ثابت شده بویژه درمورد بیماری های بدخیم می باشد در غیر اینصورت بیمار باذهنی مغشوش و روحیه غیرطبیعی محل درمان (مطب یا بیمارستان) کار را ترک خواهد کرد. بسا با بیمارانی مواجه شده که بدون در دست داشتن مدارک کافی و قابل قبول تشخیص بیماری بدخیم و صعبالعلاج برای آنها مطرح شده این تشخیص می تواند برای بیمار اضطراب آور همراه با ناامیدی از زندگی و ترس از مرگ

پزشک سالها باتلاش و کوشش بدون وقفه در صدآنست که بتواند روزی برزخم بیماران مرهم نهاده و دردها را تسکین دهد و غم ها را بشادی تبدیل کند درصدی از این اقدامات علاوه برتجویز دارو، برخورد دوستانه و احترام متقابل و سخنان امید بخش بدرمان و مشکل او کمک خواهد کرد وبا درک احساس بیمار موجب می شود تا پزشک شناخت بیشتری درمورد بیمار بدست آورد و براساس این آگاهی می تواند تصمیم مناسبی را درمورد بیمار اتخاذ و خدمت بهتری به او ارائه دهد احساسی که مراقبت درمانی را تسریع و رفتاری که احساس بهبودی را سرعت می بخشد اطلاعاتی که با گرفتن شرح حال بدست می آید پزشک را در جستجوی یافته های فیزیکی مشخص راهنمایی می کند و هرچه پزشک معالج در گرفتن شرح حال، تاریخچه بیماری و تاریخچه مصرف دارد و اعمال انجام شده برروی بیمار دقت صرف کند می تواند برای تشخیص بیماری تصمیمات علمی و منطقی بگیرد. اطلاعاتی که با گرفتن شرح حال بدست می آید پزشک را در جستجوی یافته های فیزیکی مشخص راهنمایی می کند و گردآوری این اطلاعات مطالعات و آزمایشهای تحقیقی جدی را تعیین می نماید.



باشد چه بسا که با پی گیری و انجام آزمایشهای تکمیلی بیماری بدخیم رد شده است.

لذا این نکته قابل اهمیت است که پزشک تا زمانی که دلائل کافی بر له بیماریها بخصوص بیماریهای بدخیم نداشته باشد از آگاهی به بیمار خودداری نماید. با تلفیق همه اطلاعات مهم و مربوط به هم در یک فرضیه مستحکم تشخیص بعمل خواهد آمد و سرانجام می توان باتوجه به نکات زیر به تشخیص نهائی و دور از خطای پزشکی دست یافت :

۱- گرفتن اطلاعات کافی در مورد شرح حال- تاریخچه بیماری- تاریخچه مصرف دارو و سابقه اعمال جراحی های انجام شده روی بیمار با زبان ساده و عامیانه.

۲- انجام معاینه کامل بدنی

۳- انجام آزمایشهای ضروری و خودداری از درخواست آزمایشها و عکس برداری غیرلازم و هزینه بر

۴- درج خلاصه ای از شرح حال و تاریخچه بیمار بر روی فرم های ارسالی به رادیولوژی و پاتولوژی
۵- خودداری از بیان تشخیص قطعی و نهائی بدون مدارک کافی و قابل قبول.
در پایان دادن امید بهبودی به بیمار و بازگشت به زندگی سالم.

سخت ترین چیز درباره پزشک شدن آن است که او بهترین مطلب ها را از اشتباهات خود نیاموزد . اشتباهاتی که روی انسان های زنده انجام می دهد.

آلرژی به شیر (Milk Allergy)

مهندس محمد حسین آهوئی ۱

دکتر رضوان پوراحمد ۲

دکتر سید محمود اسحق حسینی ۳

۱ - کارشناس ارشد مهندسی صنایع غذایی

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

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

انواع پروتئین های شیر :

فقدان β - لاکتوگلوبولین و نیز حضور بسیار زیاد لاکتو فرین در شیر انسان و نیز اختلاف نسبت کازئین به پروتئین های سرمی در شیر انسان (۲ به ۳) در مقایسه با شیر گاو (۴ به ۱) بسیار حائز اهمیت می باشد (۲) .

آلرژی به شیر گاو (CMA) :

آلرژی به شیر گاو (CMA) شایع ترین آلرژی در کودکان می باشد [۲۳] و [۲۹] و ۲/۵٪ از ۶٪ آلرژی غذایی را به خود اختصاص داده است [۲۶]، در واقع یک واکنش از طرف سیستم ایمنی بدن در برابر پروتئین های بی ضرر شیر گاو می باشد که با پاسخ این دستگاه همراه می باشد و باعث بالا رفتن سطح ایمونوگلوبولین E یا IgE می گردد [۱۶]. آلرژی به شیر گاو معمولاً در ماه اول زندگی نوزاد رخ می دهد [۳] و عمدتاً در ۶ ماه اول زندگانی نوزادی که با شیری غیر از شیر مادر تغذیه می شود بروز خواهد کرد [۹]

پروتئین های اصلی شیر شامل کازئین (پروتئین نامحلول) و پروتئین های آب پنیر یا سرمی (پروتئین محلول) می باشد . کازئین خود شامل کازئین های نوع α_1 ، α_2 ، β و κ می باشد و نیز کازئین های γ که از β - کازئین مشتق می شوند . پروتئین های سرمی نیز شامل β - لاکتوگلوبولین و α - لاکتالبومین می باشند و در میزان جزئی شامل لاکتوفرین و پروتئوز پیتون و سرم آلبومین گاوی (BSA) و ایمونوگلوبولین ها می باشد . البته باید متذکر شد در شیر گاو پروتئین های جزئی بسیاری وجود دارد که عبارتند از β_2 - میکروگلوبولین ، استئوپنتین ، PP_3 (پروتئوز پیتون ۳) ، پروتئین های متصل به فولات ، پروتئین های متصل به ویتامین D ، پروتئین های متصل به ویتامین B_{12} ، آنژیوژنین I ، آنژیوژنین II ، کینینوژن ، ترانسفرین ، سرولوپلاسمین ، α_1 - گلیکوپروتئین اسیدی و پوروزا پوزین و همچنین حدود ۶۰ آنزیم مختلف در مقادیر بسیار جزئی تروجود دارند [۱۸] .

و در اکثر موارد تا سنین ۴ - ۳ سالگی برطرف خواهد شد [۲۶]. به بیان دیگر CMA واکنش ایمنولوژیک بدن به یک یا چند پروتئین شیر گاو می باشد [۱۱] و حتی در برخی موارد شیر مادری که از شیر گاو در رژیم غذایی استفاده می کند و این پروتئین ها در شیر او ترشح شده است نیز ممکن است در نوزاد وی ایجاد آلرژی نماید و نیز ۲۰٪ - ۱۳٪ نوزادانی که به شیر گاو آلرژی دارند به سایر محصولات غذایی گاو (مثل گوشت گاو) نیز حساسیت نشان می دهند [۱۷].

CMA ممکن است وابسته به IgE باشد یا به IgE وابسته نباشد. CMA وابسته به IgE شروعی فوری دارد و حاد می باشد و ممکن است تا سنین دبستان کودک ادامه داشته باشد و به نظر می رسد یک فاکتور خطرناک برای Atopic March باشد [۱۶]. علائم CMA وابسته به IgE اسهال ، استفراغ ، بثورات پوستی مانند کهیر و اگزما ، شوک آنافیلاکسی و نیز Atopic Dermatitis حاد می باشد [۱۱].

در CMA غیر وابسته به IgE علائمی مانند سندرم انتروکولیت ، اسهال ، استفراغ و به تبع آن از دست دادن شدید آب بدن دیده می شود و باید متذکر شد که سندرم انتروکولیت نیز با علائم شدید دستگاه گوارش و نیز Metabolic Acidosis همراه می باشد [۱۲].

آستانه تحمل هر فرد متفاوت بوده و بروز CMA می تواند پس از مصرف یک قطره شیر تا ۱۵۰ میلی لیتر شیر در افراد متغیر باشد. برخی موارد مانند Atopic Dermatitis و علائم گوارشی مثل Proctocolitis نیز ممکن است در افراد پس از چند ساعت تا چند روز بروز نماید [۱۱].

موارد شایع در CMA بثورات پوستی مانند اگزما و کهیر ، ناراحتی های گوارشی مثل اسهال و استفراغ و حالت تهوع و وجود خون در مدفوع و نیز التهاب روده یا کولیت می باشد. موارد نادر CMA می تواند شامل حساسیت شدید به ماده حساسیت زا یا آنا فیلاکسی ، تورم و التهاب دهان و زبان ، مشکلات تنفسی به علت انسداد مجاری هوایی ، بثورات پوستی شدید همراه با خارش ، حالت تهوع بسیار شدید تنها چند لحظه پس

از مصرف شیر باشد و در موارد بسیار نادر و غیر شایع اگر مشکلات به سرعت برطرف نشود حیات شخص به خطر می افتد. CMA در نوزادان نارس و همچنین در نوزادانی که از طریق سزارین به دنیا می آیند شیوع بیشتری دارد ، هر چه زود تر شروع گردد احتمال خطر عقب افتادن رشد نوزاد بالاتر می رود. البته باید متذکر شد سابقه خانوادگی پدر یا مادر به این آلرژی احتمال بروز آن را در نوزاد ۵۰٪ - ۲۵٪ افزایش می دهد [۲۶].

نوزاد مبتلا به CMA ممکن است علائمی مانند بی قراری ، خواب نامنظم ، دل درد شدید ، استفراغ های مکرر ، رنگ پریدگی ، کمبود آهن (که حتی به درمان هم جواب نمی دهد) را از خود نشان دهد و در کودک با سن بالاتر علائمی مانند تنگی نفس ، خارش چشم ، عطسه و آبریزش بینی نیز مشهود می باشد [۲۶].

در بیش از نیمی از مبتلایان بلافاصله پس از مصرف شیر گاو کهیر ، Angio - edema ، استفراغ و نیز Atopic Dermatitis حاد مشاهده می شود [۱۱]. البته باید متذکر شد حساسیت به پروتئین های سرمی بیشتر شایع می باشد در حالی که کازئین ها باعث تداوم CMA می گردند [۹].

اصول تشخیص CMA:

هیچ کدام از آزمایش های بالینی به صورت دقیق و حتمی نمی توانند CMA را اثبات کنند و بدین منظور باید شرح حال کامل بیمار ، سابقه خانوادگی Atopy و معاینات بالینی وی به دقت صورت پذیرد تا روند تشخیص انجام گیرد [۱۱].

Severe manifestations
Gastrointestinal tract
Failure to thrive
Iron deficiency anemia
Enteropathy
Skin
Exudative/Severe atopic dermatitis
Respiratory tract
Larynx edema
General
Anaphylaxis
Moderate-mild manifestations
Gastrointestinal tract
Regurgitations and vomiting
Diarrhea
Constipation
Colitis
Colic/Abdominal pain
Skin
Atopic dermatitis
Angio-edema
Urticaria
Swollen lips
Respiratory tract
Rhinitis
Conjunctivitis
Wheezing
General
Irritability

جدول شماره ۱ - علائم بالینی CMA

اصول درمان CMA :

استاندارد طلایی و توصیه اکثر متخصصین ، تغذیه نوزاد با شیر مادر در ۴ ماه نخست زندگانی وی می باشد که در این صورت در این کودکان علائم بالینی CMA (در صورت ابتلا) بسیار خفیف و احتمال وقوع علائم نادر و بسیار کم می باشد [۱۱]. در واقع تغذیه زودهنگام با شیر گاو ممکن است باعث بروز CMA گردد [۱۸]. روش استاندارد دیگری که اکثر منابع اعلام نموده اند هیدرولیز و حذف پروتئین های شیر گاو می باشد که البته ۱۰٪ نوزادان به این فرمولاسیون هم آلرژی دارند [۲۱]. محدود کردن مصرف پروتئین های شیر گاو نیز هم در رژیم غذایی نوزاد و هم در رژیم غذایی مادر موثر می باشد [۳]، [۱۰] و [۱۲]. البته باید متذکر شد شخص مبتلا به CMA نه تنها شیر بلکه هیچ گونه فرآورده شیری (مانند ماست ، دوغ ، پنیر ، خامه و سایر) را نمی تواند تحمل کند



[۱۲]. مصرف شیر حیواناتی مانند بز و گوسفند و مادیان نیز پیشنهاد شده است [۹] البته اگر چه از نظر ژنتیکی پروتئین های شیر هر حیوان و هر گونه خاص خودش است [۲] اما در برخی از گزارشات آلرژی به شیر این حیوانات نیز اثبات شده است [۹] و [۲۲].

یک روش درمانی آسان و ارزان حساسیت زدایی زیرزبانی می باشد که با استفاده از دز بسیار پایین شیر گاو (حدود ۰/۱ میلی لیتر شیر بدون چربی) هر روز دو دقیقه قبل از صرف وعده صبحانه زیر زبان کودک چکانیده می شود و این مقدار به تدریج افزایش داده می شود. تا ۶ ماه بعد کودک قادر است شیر را تحمل نماید [۴]، [۱۲] و [۳۰].

در مورد واکنش های شدید بیمار باید اپی نفرین قابل استفاده را همراه خودش داشته باشد تا در صورت لزوم از آن استفاده نماید [۱۷] و نیز در برخی موارد که حیات او به شدت تهدید می شود مانند علائم شدید تنفسی و Anaphylaxis باید به سرعت به نزدیک ترین مرکز درمانی انتقال یابد [۱۱].

البته مجدداً باید متذکر شد در اکثر موارد CMA به خودی خود در سنین ۵ - ۳ سالگی کاملاً برطرف می گردد [۱۵] و [۲۶].

راهکارهای تغذیه ای موثر جهت پیشگیری و درمان CMA :

بدین منظور در برخی پژوهش ها فرمولاسیون هایی مبتنی بر اسید های آمینه آزاد و عاری از پروتئین های سالم و پپتید ها طراحی و بیان شده است [۱۲] حتی شیر خشک های بسیار هیدرولیز شده بر پایه کافئین نیز پیشنهاد شده است [۲۶].

جایگزینی پروتئین های شیر با پروتئین های برنج در فرمولاسیون غذای کودک و استفاده از لیزین و ترئونین در غذای کودک با میانگین سنی ۳ سال با موفقیت همراه بوده است و برای اولین بار در اسپانیا مکمل غذای کودک محتوی لیزین و ترئونین و تریپتوفان به بازار عرضه گردید [۱۲].

همچنین فرمولاسیون غذای کودک بر پایه پروتئین های سویا نیز وجود دارد اگرچه طبق گزارش ها ۱۴٪

کودکانی که مبتلا به CMA می باشند به پروتئین های سویا نیز آلرژی دارند [۸]. غذای کودک با فرمولاسیون بر پایه سویای غنی شده همراه با متیونین و کارنیتین و آهن و روی در کودکان مبتلا به CMA با موفقیت گزارش شده است [۱۲]. البته باید متذکر شد فرمولاسیون مبتنی بر پروتئین های سویا حتما باید پس از ۶ ماهگی در رژیم غذایی کودک گنجانده شود [۱۱].

تقریباً ۵۰٪ جذب پروتئین در Duodenum صورت می پذیرد. برخی گونه های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتیریا از طریق مکانیسم های مختلف ایمونولوژیک بر روی انتروسیت ها و لنفوسیت های T و B و نیز T-reg اثر می گذارند و می توانند سیستم ایمنی را تحت تاثیر قرار دهند. باکتری های Commensal در محیط روده باعث کاهش واکنش های التهابی می شوند و یک زنجیره پروبیوتیک لازم است تا باعث کاهش اثر آنتی ژن ها گردد. در تحقیقاتی که بر روی حیوانات آزمایشگاهی صورت پذیرفته است مشخص شده است که مصرف پروبیوتیک ها باعث افزایش T-reg می شود همچنین در مطالعات انسانی مشخص شده است پروبیوتیک ها باعث افزایش سایتوکین ها می گردد. البته باید متذکر شد این اثرات در گونه های خاصی شامل *Lactobacillus casei* و *L. reuteri* مشهود است، در واقع این باکتری ها سلول های Dendritic را به منظور افزایش تولید سلول های T-reg تحریک می نمایند [۲۸] و می توان اینگونه اظهار داشت که نقش پروبیوتیک ها هم پیشگیری و هم درمان بیماری های Atopic مثل CMA می باشد [۲۵] و [۲۸]. گزارش هایی وجود دارد که کازئین همراه با هیدرولیزات های آب پنیر غنی شده همراه با پروبیوتیک ها می توانند CMA را قابل تحمل سازند [۳].

مکمل *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) از طریق مدولاسیون سیستم ایمنی می تواند بر فلور روده کودک تاثیر بگذارد. LGG در کاهش سندرم انتروکولیت و بهبود Calprotectin مدفوع و نیز جلوگیری از خونریزی های مخفی

گوارشی موثر گزارش شده است [۳]. شیر خشک بسیار هیدرولیز شده به همراه LGG بدون نیاز به حذف کامل فرآورده های شیری از رژیم غذایی کودک باعث افزایش تحمل CMA در او خواهد شد [۳] و [۵] و در نتیجه ضمن اثر مثبت بر کیفیت زندگی کودک و والدین، باعث کاهش چشمگیر هزینه های پزشکی و درمانی خواهد شد. در واقع LGG تولید سایتوکین ها را که می توانند شامل IgE باشند تغییر داده و در نتیجه روند مثبتی را ایجاد می کند و در نهایت طبق یک تغییر چشمگیر در فلور میکروبی روده باعث کاهش آلرژی و آتوپی خواهد شد [۵]. به نظر می رسد LGG پاسخ های T-h^۲ را که باعث ایجاد حساسیت و آلرژی می شود سرکوب نموده و این در حالیکه پاسخ های T-h^۱ را افزایش می دهد [۲۵].

هم چنین طبق گزارشات *Bifidobacterium lactis BB-۱۲* (1×10^9 CFU) به همراه *Streptococcus thermophilus TH-۴* (1×10^8 CFU) باعث کاهش علائم گوارشی CMA در کودک خواهد شد [۳].

کازئین و Whey پنهان :

برخی مواقع در فرمولاسیون بعضی از مواد غذایی غیر از فرآورده های شیری مانند انواع سوسیس و کالباس یا انواع سوپ های آماده، بیسکوئیت ها و کیک ها و سایر محصولات غذایی از کازئین استفاده می شود [۱۵] که این موارد حتما باید بر روی برچسب ماده غذایی اعلام گردد [۱۰] و [۱۵] و فقدان اطلاع رسانی در این زمینه می تواند باعث تهدید سلامتی مبتلایان به CMA گردد [۱۰] همچنین بسیاری از مواد غذایی می توانند حاوی Whey باشند مانند انواع اسنک های پنیری [۱۲].

دلیل بالا رفتن سطح IgE :

جنبه هورمورال CMA، Immunopathogenesis می باشد و علت آن می تواند همپوشانی مکانیسم های التهاب زمینه ای به علت عفونت های ناشی از آلرژی غذایی و کرم های روده ای باشد. عفونت بر اثر کرم روده می تواند باعث پاسخ سلول های T-h^۲ گردد و

به این دلیل افزایش سطح IgE به منظور حذف این پارازیت ها صورت می پذیرد [۱۶].

اشتباهات احتمالی در تشخیص CMA :

گاهی اوقات علائم گوارشی CMA باعث می شود تا به اشتباه عدم تحمل لاکتوز (Lactose Intolerance) تشخیص داده شود و گاهی نیز به اشتباه عفونت های ویروسی تشخیص داده می شود [۱۱].

نتایج سایر تحقیقات در زمینه CMA :

در کودک مبتلا به CMA پایدار مصرف پروتئین های شیر گاو می تواند باعث Eosinophilic Gastroenteropathies شود. همچنین بیمار مبتلا به CMA مزمن مستعد ابتلا به آلرژی های تنفسی مانند آسم می باشد [۱۶].

CMA می تواند باعث اختلال در رشد کودک شود همچنین می تواند موجب کم خونی ناشی از فقر آهن گردد [۱۲].

حرارت دادن شیر بر روی کازئین اثری ندارد اما باعث دناتوراسیون و نامحلول شدن پروتئین های سرمی می شود [۱۷].

در سال ۲۰۰۷، WHO به صورت رسمی اعلام کرد CMA در حال توسعه می باشد و تخمین زد ۴/۹٪ - ۱/۹٪ کودکان جهان به CMA مبتلا می باشند [۲۷].

۲۰٪ - ۱۳٪ کودکان مبتلا به آلرژی به سرم آلبومین گاوی (BSA) به CMA نیز دچارند [۱۲].

کودکان مبتلا به CMA مشکوک به GERD Gastroesophageal Reflux Disease در

حضور مقادیر بالای پروتئین های شیر در رژیم غذایی خود دچار بازگشت اسید معده می شوند که در طول ۴۸ ساعت و از طریق بررسی pH قابل تشخیص می باشد [۱۶].

β - لاکتوگلوبولین در شیر مادر وجود ندارد، α - لاکتالBUMIN در سنتز لاکتوز نقش دارد، میزان β - لاکتوگلوبولین در پروتئین های سرمی شیر در بالاترین حد می باشد، BSA نیز می تواند آلرژن باشد، IgG

به ندرت باعث علائم بالینی CMA می شود، $s^1\alpha$ - کازئین یک آلرژن عمده می باشد که می تواند باعث اثرات فوری و یا تاخیری شود. البته باید متذکر شد ۷۵٪ بیماران $s^1\alpha$ - کازئین و $s^2\alpha$ - کازئین و β - کازئین را تحمل می کنند و این در حالی می باشد که ۸۱/۳٪ مبتلایان در واقع به β - لاکتوگلوبولین و κ - کازئین حساسیت دارند. α - لاکتالBUMIN بهترین نشانگر آلرژن می باشد [۱۳]، $s^1\alpha$ - کازئین و $s^2\alpha$ - کازئین در شیر انسان وجود ندارد و در شیر نشخوارکنندگان یافت می شود [۲].

طبق یک پژوهش که در ژاپن صورت گرفت عنوان شد کودکان مبتلا به CMA ممکن است دچار کمبود بیوتین و کارنیتین شوند و با توجه به اهمیت آن ها در سلامتی و رشد کودک استفاده از مکمل های حاوی بیوتین و کارنیتین در نوزاد نارس پیشنهاد گردید [۱۴].

و بر طبق یک گزارش اثبات نشده سطح بالای IgG۴ با میزان تحمل شیر مرتبط می باشد البته نقش آن در تغییر و اصلاح T-h۲ تا کنون ناشناخته باقی مانده است [۱۵].

آلرژی به شیر مادر :

در چندین مورد بسیار نادر Hyper Sensitiveness به شیر مادر نیز گزارش شده است اما تا کنون تشریح و توصیف دقیق و واضحی از چرا و چگونگی بروز این آلرژی نادر در دسترس نمی باشد [۲۲].

منابع

۱ - پور احمد، ر. و فدائی، و. (۱۳۸۶) فرآوری شیر بهبود کیفیت فرآورده های لبنی، مرز دانش ۲ - مرتضوی، ع. قدس روحانی، م. و جوینده، ح. (۱۳۹۲) تکنولوژی شیر و فرآورده های لبنی، دانشگاه فردوسی مشهد

Ahanchian, H. Nouri, Z. Jafari, S. A. Moghiman, T. Amirian, M. H. Ezzati, A and Kianifar. H. R. (2014) Synbiotics in children

with cow's milk allergy: A randomized controlled trial . Iran J Pediatr , 24 (1) : 29 – 34

4 – Battista Panjo , G . Caminiti , L . Ruggeri , P . De Luca , R . Vita , D . La Rosa , M and Passalacqua , G . (2010) Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up – dosing regimen : A randomized single – blind controlled study . ANNALS OF ALLERGY , ASTHMA & IMMUNOLOGY , 105 : 376 – 381

5 – Berni Canani , R . Nocerino , R . Terrin . G . Frediani , T . Lucarelli , S . Cosenza , L . Passariello , A . Leone , L . Granata , V . Di Costanzo , M . Pezzella , V and Troneone , R . (2013) Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance : A prospective multicenter study . The Journal Of Pediatrics , 163 (3) : 771 – 777

6 – Borrelli , O . Mancini , V . Thapar , N . Giorgio , V . Elawad , M . Hill , S . Shah , N and Lindley , K . J . (2012) Cow's milk challenge increases weakly acidic reflux in children with cow's milk allergy and gastroesophageal reflux disease . The Journal Of Pediatrics , 161 (3) : 476 – 481

7 – Braun – Fahrlander , C and Mutius , E . V . (2011) Can farm milk consumption prevent allergic disease ? , Clinical & Experimental Allergy , 41 : 29 – 35

8 – Caffarelli , C . Plebani , A and Poiesi , C . (2002) Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and amino acid – derived formula in children with cow's milk allergy . Clin Exp Allergy , 32 : 74 – 79

9 – Cases , B . Garcia – Ara , C . Boyano , M . T . Perez – Gordo , M . T . Pedrosa , M . Vivanco , F . Quirce , S and Pastor – Vargas , C . (2011) Phosphorylation reduces the allergenicity of cow casein in children with selective allergy to goat and sheep milk . J Investig Allergol Clin Immunol , 21 (5) : 398 – 400

10 – Dambacher , M . W . HM de Kort , E . Marty Blom , W . Houben , F . G and De Vries , E . (2013) Double – blind placebo – controlled food challenges in children with alleged cow's milk allergy : Prevention of unnecessary elimination diets and determination of eliciting doses . Nutrition Journal , 12 : 22

11 – De Greef , E . Hauser , B . Devreker , T . Veereman – Wauter , G and Vandenplas , Y . (2012) Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants . World J Pediatr , 8 (1) : 19 – 24

12 – Dupont , C . Chouraqui , J . P . De Boissieu , D . Bocquet , A . Bresson , J . L . Briand , A . Darmaun , D . Frelunt , M . L . Ghisolfi , J . Girardet , J . P . Goulet , O . Hakard . R . Rieu , D . Vidailhet . M and Turck , D . (2011) Dietary treatment of cow's milk protein allergy in childhood : A commentary by committee on nutrition of the french society of paediatrics , British Journal Of Nutrition : 1 – 14

13 – Fiocchi , A . Bouygue , G . R . Albarini , M and Restani , P . (2011) Molecular diagnosis of cow's allergy . Current opinion in allergy & clinical immunology , 11 : 216 – 221

14 – Hayashi , H . Tokuriki , S . Okuno , T . Shigematsu , Y . Akiba , Y . Matsuyama , G . Sawada



, K and Ohshima , Y . (2013) Biotin and Carnitine deficiency in infant with milk allergy due to hypoallergic formula nutrition . Department of pediatrics , Faculty of medical sciences , University of Fukui

15 – Ito , K . Futamura , M . Moverare , R . Tanaka , A . Kawabe , T . Sakamoto , T and Borres , M . P . (2012) The usefulness of casein – specific IgE & IgG4 antibodies in cow's milk allergic children . Clinical & Molecular Allergy , 10 : 1

16 – Jo , J . Garssen , J . Knippen , L and Sandalova , E . (2014) Role of cellular immunity in cow's milk allergy : Pathogenesis . Tolerance Induction & Beyond . Hindawi publishing corporation mediators of inflammation Article ID 249784

17 – Levy , M . B . Elizur , A . Goldberg , M . R . Nachshon , L and Katz , Y . (2014) Clinical predictors for favorable outcomes in an oral immunotherapy program for IgE – mediated cow's milk allergy . ANN ALLERGY ASTHMA IMMUNOL , 112 : 58 – 63

18 – Mazzoleni , S . (2011) Feeding of cow's milk formula at maternity hospital & development of cow's milk allergy . Mazzoleni clinical & translational allergy , 1 : 102

19 – Novakova , S . Novakov , I and Joncheva , M . (2011) The result of desensitization of children with severe Ig-E mediated cow's milk allergy . Clinical & Translational Allergy 2011 , 1 : 106 , University Hospital , Plovdiv , Bulgaria

20 – Oldz , R . D . Wershil , B . K . Leichter , A . M and Antonioli , D . A . (1995) Allergic colitis in infants . J Pediatr , 126 : 163 – 170

21 – Petrus , N . C . M . Schoemaker , A . A . Van Hoek , M . Jansen , L . Jansen-Van der Weide , M . C . Van Aaldren , W . M . C and Sprickelman , A . B . (2013) Standard treatment with an extensively hydrolysed cow's milk formula not effective in half of the children with cow's milk allergy . Abstracts ingediend voor het Amsterdam Kindersymposium , 193

22 – Sood , S and Singh , H . (1965) Human milk allergy . Indian J . Pediatr , 32 : 163 – 165

23 – Spergel , J . M . (2013) Natural history of cow's milk allergy . J ALLERGY CLIN IMMUNOL , 131 : 813 – 814

24 – Swart , J . F . Ulteek , K . (2003) Rectal bleeding in pre term infant as a symptom of allergic colitis . Eur J Pediatr , 162 : 55 – 56

25 – Tang , C . L . Bauhoo , B . Boye , J . I . Simpson . B . K and Zhao , X . (2011) Effect of Lactobacillus rhamnosus GG supplementation on cow's milk allergy in a mouse model . Allergy . ASTHMA & CLINICAL IMMUNOLOGY , 7 : 20

26 – Vandenplas , Y . Brueton , M and Dupont , C . (2007) Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants . Archives of diseases in children , 92 : 902 – 908

27 – Venter , C . Brown , T . Shah , N . Walsh , J and Fox , A . T . (2013) Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy – a UK primary care practical guide . Clinical & Translational Allergy , 3 : 23



- 28 – Vitaliti , G . Cimino , C . Coco , A . Domeni Copratco , A and Lionetti , E . (2012) The immunopathogenesis of cow's milk protein allergy Italian Journal Of Pediatrics , 38 : 35
- 29 – Withers , N . (2012) Atopy patch tests predict oral tolerance in children with milk allergy . Springer Health Care News Allergy 2012 ; Advance online publication
- 30 – Yeung , J . P . Kloda , L . A . Mc Devitt , J . Ben – Shoshan , M and Alizadehfar , R . (2012) Oral immunotherapy for milk allergy . The cochrane collaboration





مروری بر دستور العمل CDC/ACIP برای استفاده از واکسن آنفولانزا 2014، 2015



*دکتر کامران شرفی ، بورد تخصصی بیماری های عفونی

ماه که کتراندیکاسیون ندارند توصیه شده است .
مطلوب است که این واکسیناسیون قبل از شروع
فصل همه گیری ویروس آنفولانزا باشد . تهیه
کنندگان واکسن می بایست تا پیش از ماه اکتبر (مهر ماه)
واکسن های مورد نظر را تهیه و به مراکز
درمانی مجاز ارائه دهند . انجام واکسیناسیون تا
زمانی که احتمال شیوع ویروس در جامعه وجود
دارد می بایست ادامه یابد . تمامی کودکان بین ۶ ماه
تا ۸ سال که نیاز به دو دوز واکسن دارند می بایست
اولین دوز را در اولین فرصت دریافت کنند و فاصله
تا دوز بعدی پس از ۴ هفته می بایست باشد . اولین
مراجعه بیماران به کلینیک های خصوصی ، مراکز
بهداشتی و درمانی ، درمانگاه ها و یا بیمارستان ها
به هر دلیل ، فرصت مناسب برای توصیه ، یادآوری
و همچنین تزریق واکسن آنفولانزا می باشد .

مراکز درمانی و افرادی که مجاز به تزریق واکسن می
باشند می بایست موارد مصرف ، کترانداکاسیونها
، هشدارها و مراقبت های لازم و ضروری را از
طریق سایتهای CDC یا ACIP و یا FDA مرور
نمایند.

Abbreviations:

IIV = inactivated influenza vaccine;

RIV3 = recombinant influenza vaccine, trivalent

ACIP = Advisory Committee on Immunization Practices

FDA = Food and Drug Administration

LAIV = Live attenuated inactive virus

واکسیناسیون منظم سالیانه در تمام افراد بالای ۶



سطح آنتی بادی پس از انجام واکسیناسیون آنفولانزا در طول زمان کاهش پیدا می کند. مرور مقالات سال ۲۰۰۸ نشان داد این کاهش سطح آنتی بادی در افراد مسن بالای ۶۵ سال از نظر آماری معنی دار نمی باشد ولی مطالعات ۲۰۱۰ نشان داد در طی ۶ ماه پس از واکسیناسیون در افراد بالای ۶۵ سال این کاهش سطح آنتی بادی وجود دارد و میبایست در بیماران با ضعف ایمنی در نظر گرفته شود.

ترکیبات موجود در واکسن آنفولانزا ۲۰۱۴، ۲۰۱۵:

Trivalent influenza vaccines will contain hemagglutinin (HA) derived from an A/California/7/2009 (H1N1)-like virus, an A/Texas/50/2012(H3N2)-like virus, and a B/Massachusetts/2/2012-like (Yamagata lineage) virus. Quadrivalent influenza vaccines contain these antigens, and also a B/Brisbane/60/2008-like (Victoria lineage) virus.

دستورالعمل ACIP- در مورد واکسن آنفولانزا ۲۰۱۴، ۲۰۱۵

۱- کلیه افراد بالای ۶ ماه می بایست سالیانه واکسن را دریافت کنند. تزریق واکسن نباید تا ارائه نوع بخصوصی از واکسن به تأخیر بیافتد و هر نوع مناسبی که در دسترس بود می بایست تزریق شود.

۲- واکسن LAIV در اولین فرصت دسترسی می بایست به کودکان سالم بین ۲ تا ۸ سال که هیچ کتراندیکاسیون و یا ملاحظات خاصی ندارند تزریق شود. در صورت در دسترس نبودن واکسن LAIV از واکسن IIV می بایست استفاده شود و نباید به دلیل در دسترس نبودن LAIV و یا نبودن نوع بخصوصی از واکسن انجام آن به تأخیر بیافتد. بهترین سن با بیشترین تاثیر قابل قبول برای تزریق LAIV سنین ۲ تا ۶ سال ذکر شده است، ولی ۸ سالگی بالاترین سن تزریق ذکر شده است. این دستورالعمل مربوط به ۲۰۱۴، ۲۰۱۵ می باشد و

دستورالعمل ۲۰۱۴ تا ۲۰۱۵ در همان سال اعلام می گردد.

۳- واکسن LAIV در افراد زیر نباید استفاده شود.

A: افراد زیر ۲ سال و بالای ۴۹ سال.

B: افراد ۲ تا ۱۷ سال که آسپیرین یا محصولات حاوی آسپیرین مصرف می کنند.

C: هرگونه واکنش آلرژیک به تزریق واکسن آنفولانزای قبلی

D: خانم های باردار

E: افراد با نقص ایمنی

F: افرادی با سابقه حساسیت به تخم مرغ

G: کودکان ۲ تا ۴ سال که در ۱۲ ماه گذشته سابقه ای از آسم یا حملات ویز توسط والدین و یا در مراکز بهداشتی، درمانی بصورت ثبت شده دارند.

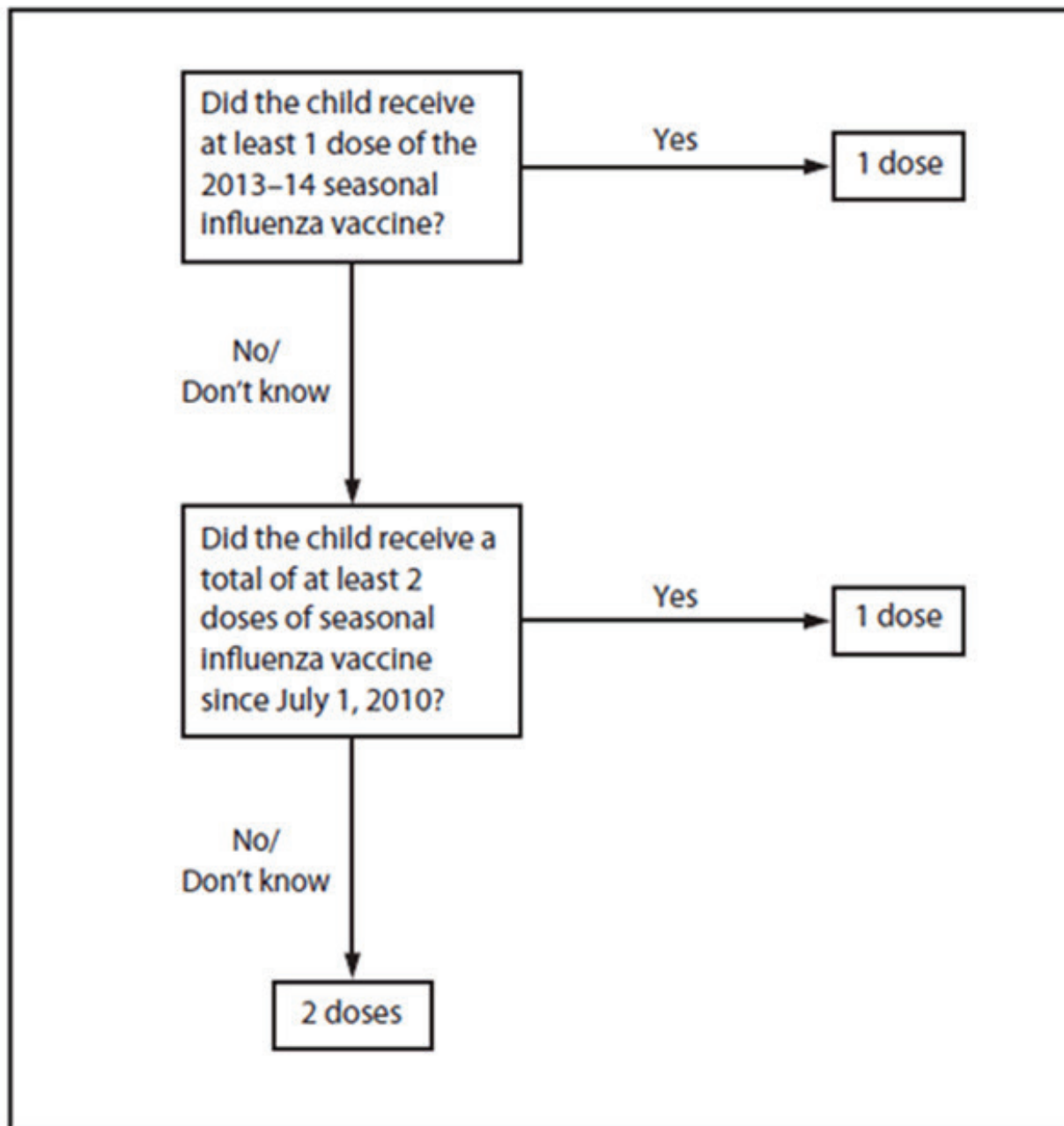
H: افرادی که داروهای ضد ویروس آنفولانزا را در ۴۸ ساعت قبل دریافت کرده اند.

I: ایمن بودن واکسن LAIV در بیمارانی که دارای بیماری های مزمن و زمینه ای مستعد کننده برای کمپلیکاسیون تماس با ویروس نوع وحشی آنفولانزا هستند:

Chronic pulmonary, cardiovascular [except isolated hypertension], renal, hepatic, neurologic, hematologic, or metabolic disorders [including diabetes mellitus]

قطعی نمی باشند. لذا می بایست با احتیاط و دقت در این گروه بیماران تزریق واکسن آنفولانزا انجام شود.

۴- بیمارانی که دچار ضعف ایمنی شدید می باشند و کاملاً در محیط می بایست محافظت شوند واکسن LAIV را دریافت نمی کنند و حتی تا ۷ روز افراد واکسینه شده با واکسن LAIV (همکاران هماتولوژیست، انکولوژیست و شاغل در بخشهای سرطان شناسی) نمی بایست با این گروه از بیماران تماس داشته باشند.



سابقه حساسیت به تخم مرغ و تزریق واکسن آنفولانزا:

در حال حاضر واکسن آنفولانزا از (embryonated chicken eggs) آماده می شود . واکنش شدید آلرژی به واکسن های تولید شده از تخم مرغ شایع نمی باشد. ولی موارد از آنافیلاکسی دیده شده است . واکسن **FluBlok (FluBlok is considered egg-free)** در محیط بدون تخم مرغ تهیه شده است ولی هیچ کدام از واکسن های **(Flucelvax or FluBlok)** مدرک **FDA** برای استفاده در افراد زیر ۱۸ سال را ندارند. دستورالعمل **ACIP** به شرح زیر است : افراد با سابقه حساسیت به تخم مرغ که فقط سابقه کپیر دارند می توانند واکسن آنفولانزا را بزنند .

دستورالعمل ACIP- در مورد حساسیت به تخم مرغ و واکسن آنفولانزا ۲۰۱۴ ، ۲۰۱۵

۱- افراد ۱۸ تا ۴۹ سال که کتراندیکاسیون برای تزریق واکسن ندارند می توانند از RIV^۳ استفاده کنند .
A: واکسن می بایست توسط فردی که آشنایی کامل با تظاهرات و کنترل حساسیت و آنافیلاکسی با تخم مرغ را دارد تزریق گردد.

B: کلیه دریافت کنندگان واکسن به مدت حداقل ۳۰ دقیقه می بایست در مرکز درمانی تحت نظر باشند.

۲- افرادی که سابقه حساسیت تخم مرغ و سمپتوم های آنرا دارند

(angioedema, respiratory distress, lightheadedness, or recurrent emesis; or who required epinephrine or another emergency medical intervention, if they are aged 18 through 49 years and there are no other contraindications.) may receive RIV₃

می توانند در صورتی که هیچ کتراندیکاسیونی نباشد و بین ۱۸ تا ۴۹ سال باشند از RIV^۳ استفاده کنند. در صورت عدم دسترسی به RIV^۳ و یا فرد در این گروه سنی نباشد ، پزشک می تواند از IIV استفاده کند. مشروط به داشتن آگاهی و تجربه در کنترل عوارض آلرژیک شدید و همچنین امکانات لازم را در دسترس داشته باشند.

۳- حتی با وجود عدم حساسیت و آلرژی به واکسن آنفولانزا عمل واکسیناسیون می بایست در مراکز مجهز به تجهیزات کافی مورد نیاز درمان آنافیلاکسی باشد.

۴- تحمل به مواد غذایی حاوی تخم مرغ احتمال آلرژی به آن را رد نمی کند، آلرژی به تخم مرغ می بایست با سابقه واکنش های جسمی به تخم مرغ و مواد غذایی حاوی تخم مرغ همراه با تست پوستی مثبت و یا تست های خونی IgE علیه پروتئین های تخم مرغ باشد .

۵- افرادی که هیچ سابقه ای از تماس با تخم مرغ یا مواد غذایی حامل تخم مرغ نداشته ولی احتمال حساسیت تخم مرغ وجود دارد می بایست قبل از تزریق واکسن تحت مشاوره با پزشک قرار گیرند. در صورت عدم پذیرش ریسک تزریق LAIV در بیماران و یا توسط پزشک RIV^۳ توصیه می شود .

۶- هرگونه واکنش آلرژی شدید به واکسن آنفولانزا به هر دلیل منع مصرف برای تزریق این واکسن می باشد.



مورد ۳۰ : ۱۲۴۷ - ۱۲۳۸ : ۳۷۱ : ۲۰۱۴ : NEJM (مرد ۲۹ ساله با اسهال ، تهوع و کاهش وزن t)

دکتر محمد تقی مهربان پور (متخصص داخلی)

دکتر جواد جلالی (دکترای علوم آزمایشگاهی)

** معرفی بیمار:

دکتر دانیل رال موتو لا: مرد ۲۹ ساله بعلت اسهال و کاهش وزن در درمانگاه سرپائی این بیمارستان ویزیت شد. بیمار تا یک سال پیش از معرفی فعلی سالم بود، زمانی که اسهال شل و مدفوع غیرعادی بوجود آمد: اسهال بیش از ۶ بار در روز همراه با احساس فوریت و درد شکم بوقوع پیوست. در طی چهار ماه قبل از معرفی تقریباً ۱۰ کیلو بطور ناخواسته لاغر شده بود و خستگی فزاینده ای داشت. هیچ وقت تب نداشت و علایمش پس از صرف لبنیات و فرآورده های گندم بدتر نشده بود. در گذشته سابقه آسم، جراحی خال مادرزادی و عمل فتق مغبنی داشت. او هیچ دارویی مصرف نمی کرد. به پنی سیلین حساسیت داشت. از نظر نژادی ایتالیایی و چینی بود. هیچگونه تماس جنسی شناخته شده از نظر بیماری مقاربتی و هپاتیت ها نداشت. او مجرد بود و در مغازه خرده فروشی کار می کرد. جد پدریش پرفشاری خون داشت و پدر بزرگ خودش بیماری قند، بیماری تیروئید، سنگ کلیه، آرتریت روماتوئید، آسم و فشار خون بالا داشت. برادر و خواهر های ناتنی همگی سالم بودند.

در معاینه فشارخون ۱۰۲/۱۴۷ میلی متر جیوه، نبض ۸۰ در دقیقه، درجه حرارت ۳۶/۸ سانتی گراد بود. بقیه معاینات طبیعی بود. سطح همتوکریت، هموگلوبین، شمارش پلاکت، سدیم، پتاسیم و نتایج آزمایشات کلیوی سالم بودند. همچنین سطوح ویتامین B۱۲ و اسید فولیک، الکترولیت ها، کلسیم، منیزیم، قند، هموگلوبین A1c، پروتئین تام، آلبومین، گلوبولین، تیروکسین آزاد طبیعی بودند. نتایج سایر آزمایشات هم در تابلوی شماره ۱ نشان داده شده است. آزمایش برای آنتی بادی ویروس انسانی نقص ایمنی (HIV) و آنتی ژن p۲۴ مثل آزمایش سرولوژی برای بیمار سلیاک منفی بود.

پس از اینکه نتایج آزمایشات بدست آمد با تلفن از بیمار خواسته شد که روز آینده به درمانگاه سرپائی مراجعه نماید.

در معاینه فشارخون ۹۱/۱۵۶ میلی متر جیوه، نبض ۸۰ در دقیقه، درجه حرارت نرمال بود. بقیه آزمایشات تغییر نکرده بود. آزمایش آنتی بادی سطحی هپاتیت B مثبت بود، و آزمایشات آنتی ژن سطحی هپاتیت B، آنتی بادی core، آنتی ژن e و آنتی بادی e منفی بودند. همچنین آزمایش آنتی بادی ویروس هپاتیت C منفی بود. سایر



آزمایشات در شکل (۱) نشان داده شد. آزمایش مدفوع برای تخم و انگل منفی بود. کشت مدفوع فلور طبیعی روده را نشان داد و هیچ عامل بیماریزای روده ای وجود نداشت. یک نوبت معاینه دستگاه گوارش برایش گرفته شد. ۳ روز پس از اولین معرفی، بیمار افزایش تهوع را متذکر شد و به درمانگاه سرپائی مراجعه کرد.

Variable	Reference Range, Adults†	On Presentation	1 Day after Presentation, Outpatient Clinic	3 Wk after Presentation, Gastroenterology Clinic	6 Wk after Presentation	6.5 Wk after Presentation
White-cell count (per mm ³)	4500–11,000	10,300	8200	7400		7800
Differential count (%)						
Neutrophils	40–70	60.6	64.3	52.1		53.4
Lymphocytes	22–44	17.4	16.3	24.4		30.1
Monocytes	4–11	10.7	8.3	10.8		8.4
Eosinophils	0–8	8.9	9.1	10.7		6.8
Basophils	0–3	2.0	1.6	1.6		1.2
Activated partial-thromboplastin time (sec)	22.0–35.0				49.1	44.6
Prothrombin time (sec)	11.0–14.0				17.7	16.8
International normalized ratio	0.9–1.1				1.5	1.4
Globulin (g/dl)	2.3–4.1	3.9	3.5	4.2	4.0	4.7
Bilirubin (mg/dl)						
Total	0.0–1.0	1.7	2.0	1.4	2.8	1.6
Direct	0.0–0.4		0.8	0.4	1.1	0.6
Alkaline phosphatase (U/liter)	45–115	111	102	98	68	114
Alanine aminotransferase (U/liter)	10–55	180	176	131	142	132
Aspartate aminotransferase (U/liter)	10–40	167	172	154	167	143
Phosphorus (mg/dl)	2.6–4.5	1.4				
Thyrotropin (μU/ml)	0.40–5.00	9.17	4.86			
Ferritin (ng/ml)	30–300		1716	1677		
Iron (μg/dl)	45–160		134	109		
Iron-binding capacity (μg/dl)	230–404		Unable to perform test	142		
Antinuclear antibody	Negative at 1:40 and 1:160 dilutions		Positive at 1:40 dilution, speckled pattern; negative at 1:80 and 1:160 dilutions			
Immunoglobulin (mg/dl)						
IgA	69–309	389		467		
IgG	614–1295			2559		
IgM	53–334			242		
Serum protein electrophoresis						
Smooth-muscle antibody	Negative at 1:20 dilution			Normal pattern		
Antimitochondrial antibody	Negative at 1:20 dilution			Positive at 1:20 dilution		
α ₁ -Antitrypsin (mg/dl)	76–189			Negative at 1:20 dilution		
Free kappa light chain (mg/liter)	3.3–19.4			240		

دکتر دوشیان وی. ساهانی : در طی آن معاینه اولترا سونوگرافی داپلر رنگی شکم، بزرگی خفیف طحال با طول ۱۴/۳ سانتی متر (طبیعی کمتر از ۱۲ سانتی متر) بنظر رسید. کبد از نظر اندازه و ساختار اکوئی طبیعی بود. عروق کبدی (شامل ورید باب، وریدهای کبدی، ورید اجوف) باز بود و منظره جریان خون طبیعی بود (شکل ۱). هیچگونه مایع آزاد در شکم نبود.

دکتر موتولا: در بررسی پیگیرانه درمانگاه گوارش سه هفته پس از اولین معرفی، بیمار سیری زودرس اخیر و مدفوع قرمز رنگ (بدون خون آشکار) را گزارش نمود. او پوست خشک همراه با خالهای متعدد داشت ولی تب، راش پوستی، زخمهای دهانی، دردهای مفصلی یا ضایعات پوستی را نداشت. ده ماه قبل به سواحل نیوانگلند مسافرت کرده بود اما هیچ گزش کنه ای ذکر نکرد.

هیچگونه سابقه فامیلی برای بیماری کبد یا بیماری آماسی روده وجود نداشت. در معاینه، علایم حیاتی طبیعی بود. وزن ۸۵/۳ کیلو و قد ۱۹۰/۳ سانتی متر معیار توده بدنی (BMI) (وزن به کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر) ۲۳/۵ بود. سایر معاینات طبیعی بودند. آزمایش مربوط به موتاسیون وابسته به هموکروماتوزیس ارثی (HbA_{1c} و HbA_{1c}) منفی بود. سه هفته بعد، اندوسکوپی مری و معده و اثنی عشر انجام شد در ۳/۱ تحتانی مری واریس درجه یک مشاهده شد. سایر نتایج طبیعی بودند. در معاینه با کولونوسکوپ، مخاط طبیعی بود. نمونه برداری های تصادفی از معده، روده باریک و روده بزرگ انجام شد که پس از آن خونریزی غیرمنتظره زیادی اتفاق افتاد. در بررسی آسیب شناسی نمونه های برداشته شده مخاط طبیعی بودند. نتایج آزمایش تکمیلی در تابلوی شماره یک نشان داده شد. یک اقدام تشخیصی انجام شده بود.

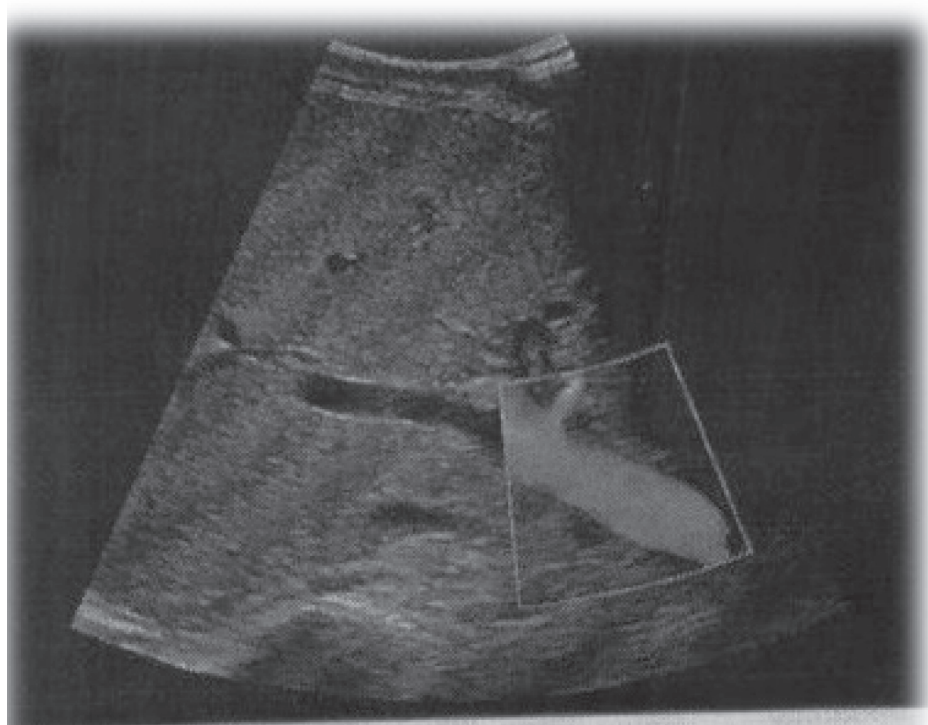


Figure 1. Abdominal Ultrasound Image.
An image obtained during a color Doppler ultrasound examination of the abdomen shows normal liver

تشخیص افتراقی

دکتر دانیل پی. هانت : اسهال در این مرد جوان تقریباً یکسال قبل از اینکه تحت مراقبت پزشکی قرار گیرد، بروز کرده بود. در طی چهار ماه قبل از اولین بررسی، خستگی شروع و به اسهال اضافه شد و پس از آن ۱۰ کیلو وزن از دست داد. کمک کننده خواهد بود که قبل از انجام آزمایشات گران قیمت، با پرسش های بیشتر جهت درک بهتر بیماری این فرد و تلخیص تشخیص های افتراقی اقدام نمائیم. چرا بیمار پس از یکسال از شروع علائم برای اولین بار مراقبت پزشکی را انتخاب کرد؟ آیا دلیلی برای تاخیر وجود داشت؟ آیا او احساس افسردگی داشت؟ آیا قبلاً بیمار درباره این علائم با پزشکی مشورت کرده بود؟

اسهال مزمن : مفید خواهد بود که وضعیت اسهال بیمار را بهتر توصیف کنیم. برای مثال قوام و رنگ مدفوع چگونه است؟

اسهال با یبوست متناوب دارد ؟ آیا اسهال در طی شب اتفاق می افتد؟

آیا فرد عدم کنترل مدفوع دارد؟ بیمار در مورد علل یا اهمیت وقوع اسهال چه فکر می کند؟

جهت اسهال مزمن تشخیص افتراقی وسیعی وجود دارد. راهکارها در بررسی اولیه شمارش کامل خون، بررسی های آهن، آزمایش سرولوژیک بیماری سلیاک و آزمایشات عملکرد کبد، عملکرد تیروئید، سطح سرمی کلسیم و B₁₂ را توصیه می کنند. این بیمار تحت بررسی وسیع قرار گرفت. در بین نتایج انجام شده اولیه، سطوح آمینو ترانسفرازهای کبدی و سطح بیلیروبین غیر مستقیم توجه به کبد را نشان می دهد و ممکن است بعضی از انواع هپاتیت مزمن مطرح باشند. بعلاوه افزایش خفیف زمان پروترومبین که دلالت بر اختلال عملکرد کبد می کند احتمال وجود سیروز را افزایش می دهد. طحال بزرگ و وجود یافته غیر قابل انتظار واریسهای مری، پرفشاری وریدپورت را مطرح کرده به احتمال زیاد بعلت سیروز می باشد.

بیماری کبد و سیروز: علل شایع سیروز شامل مصرف الکل، هپاتیت ویروسی (HCV یا HBV) استئاتو هپاتیت غیر الکلی، هموکروماتوزیس ارثی می باشند. این بیمار الکل مصرف نمی کند. بررسی سرولوژی نشانگرهای هپاتیت، در معرض قرار گرفتن یا ایمن بودن را نشان می دهد. ولی عفونت جدید وجود ندارد. HCV هم نداشت و ما نمی توانیم بر اساس یافته ها موجود استئاتو هپاتیت غیر الکلی را رد کنیم، اما سنجش توده بدنی فعلی بیمار طبیعی است، هیچگونه سابقه چاقی وجود ندارد. فریتین افزایش یافته احتمال هموکروماتوزیس ارثی را بالا میبرد اما موتاسیون های (c^{282j}, H^{63D}) مشخص نیستند. با این حال سطوح بالای فریتین حتی بالای ۱۰۰۰ نانو گرم در میلی لیتر در بیماریهای متعدد کبدی علاوه بر هموکروماتوزیس دیده می شود.

چون علل شایع هپاتیت مزمن و سیروز در این مورد احتمال ندارد ما می بایستی ازین پس به علل کمتر شایع مثل نقص آلفا ۱ آنتی تریپسین، هپاتیت اتو ایمون، بیماری ویلسون، سیروز اولیه صفراوی و مصرف دارو توجه نمائیم. نقص آلفا ۱ آنتی تریپسین بخاطر افزایش بیش از حد نرمال سطح آنتی تریپسین رد می شود. آزمایش منفی برای آنتی بادی ضد میتوکندریال بر علیه تشخیص سیروز اولیه صفراوی می باشد.

هیچ گونه سابقه مصرف دارو وجود ندارد. آیا بیمار می تواند هپاتیت اتوایمون یا بیماری ویلسون داشته باشد؟

Table 2. Scoring Systems to Differentiate Autoimmune Hepatitis from Wilson's Disease.*			
Criteria for Autoimmune Hepatitis†	Points	Criteria for Wilson's Disease‡	Points
Female sex	+2	Presence of Kayser–Fleischer rings	+2
Ratio of alkaline phosphatase to aspartate aminotransferase		Presence of neuropsychiatric symptoms suggestive of Wilson's disease	+2
>3	-2	Negative Coombs' test for hemolytic anemia (plus high serum copper level)	+1
<1.5	+2	24-Hr urinary copper level (in the absence of acute hepatitis)	
Gamma globulin or IgG level		Normal	0
>2.0 mg/dl above the ULN	+3	1–2 times the ULN	+1
1.5–2.0 mg/dl above the ULN	+2	>2 times the ULN	+2
1.0–<1.5 mg/dl above the ULN	+1	Normal, but 5 times the ULN after the administration of penicillamine	+2
<1.0 mg/dl above the ULN	0	Copper quantitation in the liver	
Antinuclear antibody, smooth-muscle antibody, or anti-liver–kidney microsome type 1 antibody titer		Normal	-1
>1:80	+3	≤5 times the ULN	+1
1:80	+2	>5 times the ULN	+2
1:40	+1	Positive rhodanine stain for hepatocytes	+1
<1:40	0	Serum ceruloplasmin level	
Positive test for antimitochondrial antibody	-4	Normal	0
Viral hepatitis		10–20 mg/dl	+1
Positive	-3	<10 mg/dl	+2
Negative	+3	Mutation analysis	
Illicit-drug use		No mutation detected	0
Yes	-4	Disease-causing mutation on one chromosome	+1
No	+1	Disease-causing mutation on both chromosomes	+4
Alcohol use		Total score	
<25 g/day	+2	Wilson's disease highly likely	>3
>60 g/day	-2	Wilson's disease probable, investigate further	2–3
Presence of HLA-DR3 or HLA-DR4 allele	+1	Wilson's disease unlikely	0–1
Presence of immune disease (thyroiditis, colitis, or other)	+2		
Presence of antibody to soluble liver antigen, anti-actin antibody, anti-liver cytosol type 1 antibody, or perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody	+2		
Presence of histologic features			
Interface hepatitis	+3		
Plasmacytes	+1		
Rosettes	+1		
No interface hepatitis, plasmacytes, or rosettes	-5		
Biliary changes	-3		
Other features	-3		
Treatment response			
Complete	+2		
Relapse	+3		
Pretreatment aggregate score			
Definite diagnosis of autoimmune hepatitis	>15		
Probable diagnosis of autoimmune hepatitis	10–15		
Post-treatment aggregate score			
Definite diagnosis of autoimmune hepatitis	>17		
Probable diagnosis of autoimmune hepatitis	12–17		

* ULN denotes upper limit of the normal range.

† Data are adapted from Manns et al.⁸

‡ For Wilson's disease, Leipzig criteria were used. Data are adapted from Wong et al.⁹



هیپاتیت اتوایمون :

بیماران مبتلا به هیپاتیت اتوایمون با خستگی، ضعف، بی اشتها، تهوع، درد شکم، خارش و درد مفاصل کوچک مراجعه می کنند. اسهال در این بیماری علامت شایعی نیست. گروه بین المللی هیپاتیت اتوایمون یک سیستم امتیاز دهی به منظور کمک به تخمین احتمالی این بیماری طرح ریزی کردند (تابلوی ۲). این بیمار نسبت آلكالین فسفاتاز به اسپاراتات امینو ترانسفراز کمتر از ۱/۵ (در سیستم امتیاز دهی دو نمره مثبت) : سطح IgG ۱/۹۸ مرتبه بیش از طبیعی (دو نمره مثبت)، اندازه انتی بادی ضد هسته ای ۴۰/۱ (یک نمره مثبت)، آزمایشات ویروسی منفی (سه نمره مثبت)، سابقه مصرف هیچ دارو (یک نمره مثبت) و عدم سابقه مصرف الکل (دو نمره مثبت) دارد. سایر اجزاء نمره دهی شامل نتایج نمونه برداری کبد و جواب به درمان هنوز در این بیمار مشخص نیست. بر اساس امتیاز کلی ۱۱ نمره ای در این سیستم، هیپاتیت اتوایمون را احتمال می دهد ولی سنجش قطعی نیست. وجود آئوزینوفیلی با هیپاتیت اتوایمون همراه بوده است. همچنین افزایش سطح فریتین ممکن است در هیپاتیت اتوایمون اتفاق بیفتد. هیپاتیت اتوایمون در مردم ایتالیا و چین وجود دارد. در مطالعات موردی بزرگ اختلالات اتوایمن در منسو بین درجه اول افرادی که به هیپاتیت اتوایمون مبتلا شدند، فراوان است.

بیماری ویلسون :

بر اساس راهکارهای اتحادیه مطالعات بیماریهای کبد آمریکا، بیماری ویلسون را باید قبل از اینکه تشخیص هیپاتیت داده شود رد نمود. مسئله عجیبی که من دریافتم این است که سطح سرولوپلاسمین در بین معیارهای گزارش شده وجود نداشت. بیماران مبتلا به ویلسون بصورت یک مجموعه علائم کبدی شامل سطوح بالای آمینوترانسفرازهای سرمی، هیپاتیت مزمن، سیروز و نارسائی کبدی برق آسا می باشند. من بطور طبیعی بیماری ویلسون را از نظر تشخیص افتراقی وقتی که بیماری کبدی با بیماری عصبی روانی همراه باشد در نظر می گیرم. در این بیمار هیچگونه اختلال عصبی و بیماری روانی ذکر نشده بود. با این حال چه عاملی باعث شد که بیمار اسهال یک ساله و کاهش وزن چهار ماهه را قبل از مراجعه به امکانات پزشکی تحمل کند؟

معیارهای تشخیصی بیماری ویلسون در تابلوی ۲ وجود دارد. بدبختانه ما همه نتایج لازم برای استفاده در معیار Leipzig را نداریم، اما این معیار بررسی های دیگری را که ممکن است در این بیمار موجود باشد توصیه می کند نظیر معاینه عصبی روانی، معاینه چشم با لامپ اسلایت برای یافتن حلقه های کایزر فلیشر، و آزمایش سرولوپلاسمین سرم. در راهکار ۲۰۰۸ برای تشخیص و درمان بیماری ویلسون توصیه می کند که وقتی می توان تشخیص ویلسون را اثبات کرد که حلقه های کایزر فلیشر وجود داشته باشد، سرولوپلاسمین کمتر از ۲۰ میلی گرم در cc ۱۰۰ و سطح مس ادرار ۲۴ ساعته از ۴۰ میکرو گرم بیشتر باشد. بررسی بعدی، نمونه برداری کبد است که می توان در بیماری که تشخیص لازم دارد انجام داد. من فکر می کنم براحتی می توان گفت که اقدام تشخیصی در این بیمار نمونه برداری کبد بود که بر اساس آن می توان تشخیص بین هیپاتیت اتوایمون و بیماری ویلسون را ثابت کرد.

آیا با توجه به معرفی بیمار شواهد دیگری که مطابق با بیماری ویلسون باشد در این بیمار موجود است؟ هیپوفسفاتی غیرقابل توضیح است اما بیماری ویلسون می تواند با سندرم فانکونی همراه باشد که بالقوه منجر به این یافته می شود. من هنوز با اسهال مزمن بیمار مشکل دارم، این علامت در اطفالی که تشخیص ویلسون داده می شود گزارش گردیده است.

آیا ممکن است که بیمار هیپاتیت اتوایمون و ویلسون را که در خیلی از بیماران گزارش شده با هم داشته باشد؟ در یک مطالعه از یک سری کوچک از بیماران از ۳۳ مورد ویلسون تنها ۹ مورد با بیماری کبدی همراه بود (شامل ۴ بیمار هیپاتیت اتوایمون)، سطح الکلان فسفاتاز بطور واضح در بیمارانی که همراه با بیماری کبدی بوده اند بالاتر است. این بیمار فسفاتاز الکلان طبیعی دارد که برخلاف پدیده های همراه است و مرا بر آن داشت که باور کنم که

بیماری ویلسون تنها مطرح ترین تشخیص احتمالی است.

دکتر اریک روز نرگ (پاتولوژی):

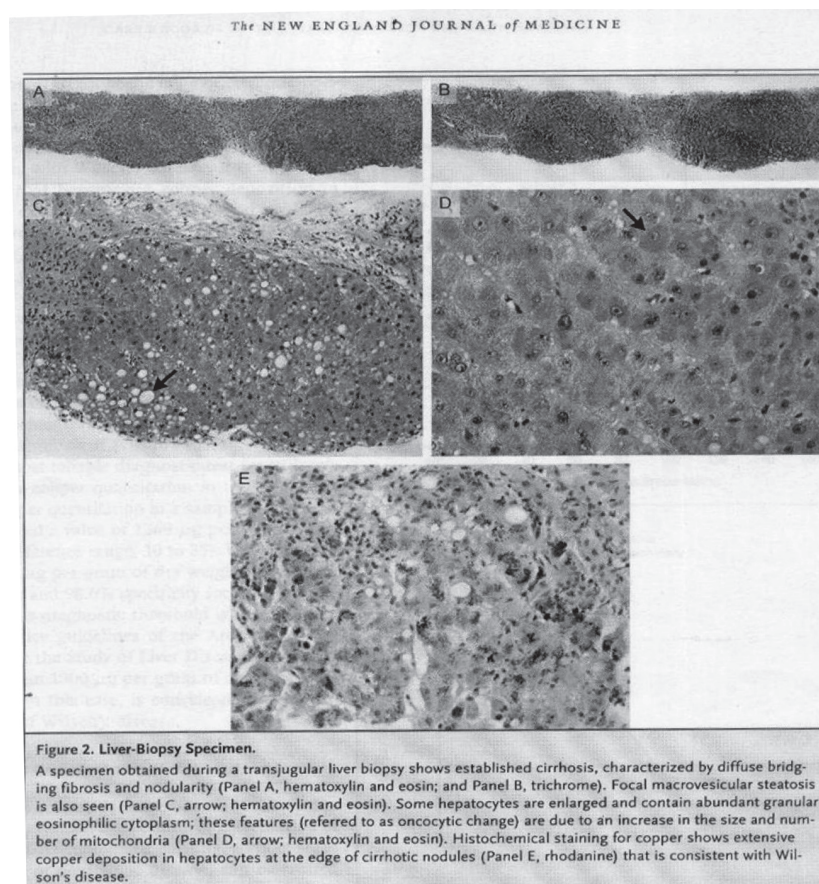
دکتر موتولا، وقتی که برای اولین بار بیمار را معاینه کردید نظر شما چه بود؟
دکتر موتولا: به تشخیص افتراقی نتایج غیر طبیعی آزمایشات کبدی و اسهال خونی توجه نمودیم. گرچه ما به کلانژیت اسکروزان اولیه و کولیت اولسرو هم فکر می کردیم ولی احتمال این دو بیماری با وجود سطح طبیعی آلکالین فسفاتاز کم است. ما همچنین بیماری هموکروماتوزیس، بیماری ویلسون و هپاتیت اتوایمون را در نظر داشتیم. برای بررسی اسهال ما اندوسکوپي فوقانی و تحتانی را انجام دادیم که واریس درجه یک بدست آمد: تمام نمونه های برداشته شده طبیعی بود. در نهایت او تحت آزمایش ادرار ۲۴ ساعته از نظر مس و نمونه برداری کبد قرار گرفت.

تشخیص بالینی: بیماری ویلسون با هپاتیت اتوایمون

تشخیص دکتر دانیل پی هانتز: بیماری ویلسون

پاتولوژی

دکتر ریکاداماسیا: در نمونه برداری کبد از راه ورید وداجی گردن، سیروز کبد ثابت شد که بایل فیبروزی منتشر ندول دار مشخص گردید. (شکل A^۲ و B^۲). آماس دیواره ای تک هسته ای خفیف با فعالیت مختصر بینابینی وجود داشت. استئاتوزیس ماکروویزیکولار موضعی بدون بالونینگ سلولهای کبد موجود بود (عکس C^۲).



در رنگ آمیزی تری کروم دور سلولی و اطراف سینوزوئید فیروز مشخص بود. وجود استئاتوز و فیروز دور سلولی ممکن است دلالت بر استئاتو هیاتیت قبلی نماید. در بعضی مناطق سلولهای کبدی بزرگ بوده و محتوی مقدار زیاد سیتوپلاسم ائوزینوفیلیک دانه دار بود: این علایم (به تغییر انکوستیک بر می گردد) به دلیل افزایش اندازه و تعداد میتوکندریها بوده و تایید کننده صدمات سمی متابولیک می باشند (عکس D۲). همه این علایم غیر اختصاصی هستند اما می توانند در بیماران مبتلا به اختلالات ژنتیکی متابولیسم کبد مثل بیماری ویلسون دیده شوند. رنگ آمیزی آهن و رنگ آمیزی PAS با هضم دیاستازی، هیچ سلول کبدی دارای آهن و یا بصورت توده نشان نداد.

با این حال رنگ آمیزی شیمیائی بافتی (رودانین) برای مس، رسوب وسیع مس را در کناره سلولهای کبدی ندول های سیروزی نشان داد. گرانولهای مسی از ظریف تا خشن وجود داشته و محل تجمع آنها در اطراف هسته بعضی از سلولها بود. این یافته های بافتی آسیب شناختی با بیماری ویلسون مطابقت دارند. مهم است که ذکر کنیم رسوب مس در سلولهای کبدی در بیماری ویلسون ممکن است نامرتب باشد و نمونه برداری با سوزن اغلب با خطای نمونه برداری همراه می باشند: بنابراین رنگ آمیزی شیمیائی بافتی احتمال دارد غیر مطمئن بوده و نتایج منفی کاذب بدهد. بعلاوه شایعترین رنگ آمیزی مورد استفاده (رودانین و روبنیک اسید) است که مس تغلیظ یافته را بطور عمده در لیزوزوم ها آشکار می کند.

این یافته در مراحل آخر بیماری دیده می شود. در مراحل اولیه بیماری مس اضافی بطور منتشر در سیتوپلاسم پخش می گردد و با این رنگ آمیزی ها مشخص نمی شود. بنابراین رنگ آمیزی بافتی شیمیائی منفی جهت مس نمی تواند تشخیص بیماری ویلسون را رد کند.

معتبرترین آزمایش تشخیص برای بیماری ویلسون اندازه گیری مقدار مس در بافت است. در این خصوص مقدار مس در یک نمونه بافت تازه ۱۳۵۶ میکرو گرم در یک گرم از وزن خشک (۳۵-۱۰ حد طبیعی) بدست آمد. مقادیر بیش از ۲۵۰ میکروگرم در یک گرم از وزن خشک ۸۳/۳٪ حساسیت و ۹۸/۶٪ ویژگی برای بیماری ویلسون دارد: این حد تشخیص در راهکارهای عملی اتحادیه مطالعات بیماریهای کبدی امریکائی ثبت نشده است. مقدار بالاتر از ۱۰۰۰ میکرو گرم وزن خشک همانطوریکه در این بیمار دیده شده واقعاً با تشخیص بیماری ویلسون مطابقت دارد.

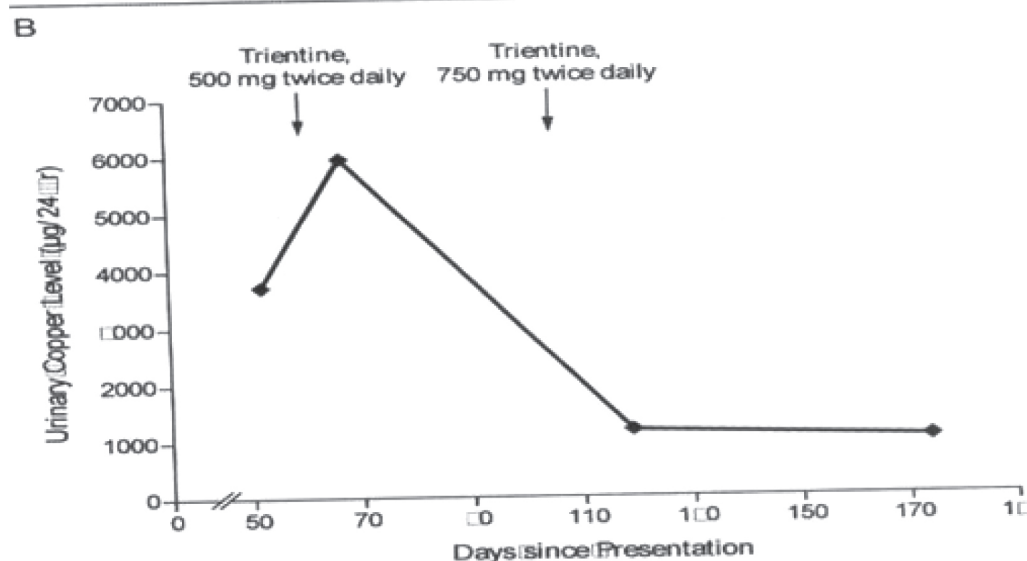
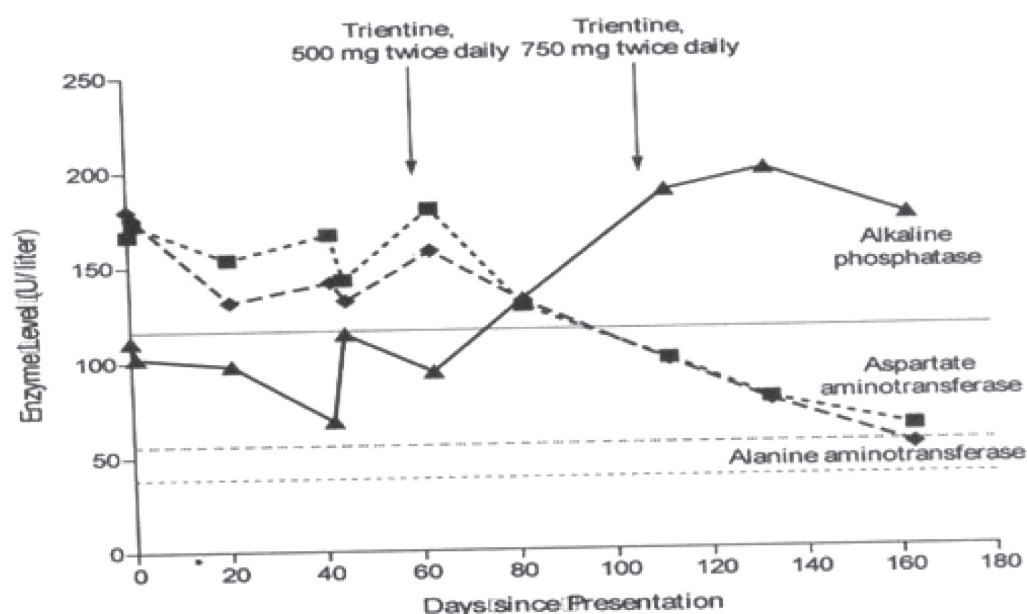
بحث درمان

دکتر کاتلین اِ کوری: درمان بیماری ویلسون با ظهور بالینی مشخص شده بود. بیماران بدون علایم و نشانه های کبدی یا عصبی با روی (Zinc) می توانند درمان شوند. روی در گلبول قرمز با تولید متالوتیونین به عنوان تعویض کننده فلزی درون سلولی عمل می کند. برای بیماران مبتلا به علایم عصبی یا کبدی درمان تعویض کننده با پنی سیلن آمین یا ترینتین مورد دارد.

انتخاب تعویض کننده بستگی به وجود بیماری عصبی دارد. بیماران مبتلا به علایم عصبی که ابتدا با تری ئنتین درمان می شوند اختلال عصبی زیادتری نسبت به بیمارانی که ابتدا با پنی سیلن آمین درمان می شوند، دارند. بنابراین پنی سیلن آمین در این گروه برتری دارد. گرچه پنی سیلن آمین در مقایسه با تری ئنتین عوارض سوء بدی دارد که منجر به قطع درمان می شود. بنابراین در بیماران بدون ابتلای عصبی بعنوان درمان اولیه تری ئنتین منطقی تر بنظر می رسد. برای بیماران مبتلا به نارسائی کبدی که به درمان با تعویض کننده ها پاسخ نمی دهند و برای بیماران مبتلا به نارسائی برق آسای کبدی ارجاع جهت تعویض کبد توجیه کننده است. برای این بیمار که هیچگونه ابتلای عصبی، بیماری جبران شده کبدی یا نارسائی کبد نداشت، درمان تعویض کننده با تری ئنتین انتخاب شد.

پیگیری:

دکتر موتولا: در این بیمار تجویز تری ئنتین با مقدار ۵۰۰ میلی گرم دوبار در روز شروع شده بود. ما قبل از شروع درمان و دو ماه پس از آن مقدار مس ادرار ۲۴ ساعته را اندازه گیری کردیم. دو ماه پس از آن مقدار مس ادرار ۲۴ ساعته را اندازه گیری کردیم. دو ماه پس از زمانی که درمان با تری ئنتین شروع شده بود مقدار آنرا به ۷۵۰ میلی گرم دوبار در روز افزایش دادیم. سطح مس ادرار ابتدا افزایش و سپس بصورت ثابت با فرض اینکه ذخیره مس تخلیه شد، افت کرد. در زمانی که بیمار تری ئنتین میگرفت سطح خونی اسپارتات آمینو ترانسفراز، آلانین آمینو ترانسفراز و فسفاتاز الکالن که در ابتدای درمان طبیعی بود افزایش یافت (شکل ۳) حالا فسفاتاز الکالن بالای حد طبیعی است و ما فکر می کنیم که در ابتدا بخاطر تداخل مس با اندازه گیری فعالیت آنزیم باشد.



پس از اینکه درمان تری ئنتین شروع شد اسهال قطع شد. بیمار با افزایش انرژی و اشتها به سرکار برگشت و تقریباً ۵ کیلوگرم افزایش وزن پیدا کرد.

دکتر استفین گلد فینگر (دستگاه گوارش): در درمان بیماران مبتلا به بیماری ویلسون آیا شما رژیم غذایی شامل غذاهای محتوی مس زیاد مثل شکلات و جگر را پرهیز دادید؟
دکتر کوری: قطعاً این بیمار جهت استفاده از رژیم غذایی حاوی مس ناچیز توصیه شد و پس از آن غذاهایش براساس این رژیم برقرار شد.

یک پزشک: چه مقدار از بیماران سیروزی پیشرفته با بررسی تصویری طبیعی دیده می شوند؟
دکتر کوری: قسمت زیادی از بیمارانی که مشکوک به سیروز هستند دارای مطالعات تصویری طبیعی هستند مخصوصاً بیمارانی که اختلالات متابولیک دارند.



آزمایشات عملکرد تیروئید

Thyroid Function tests (TFTs)

دکتر نورلی رادگهر

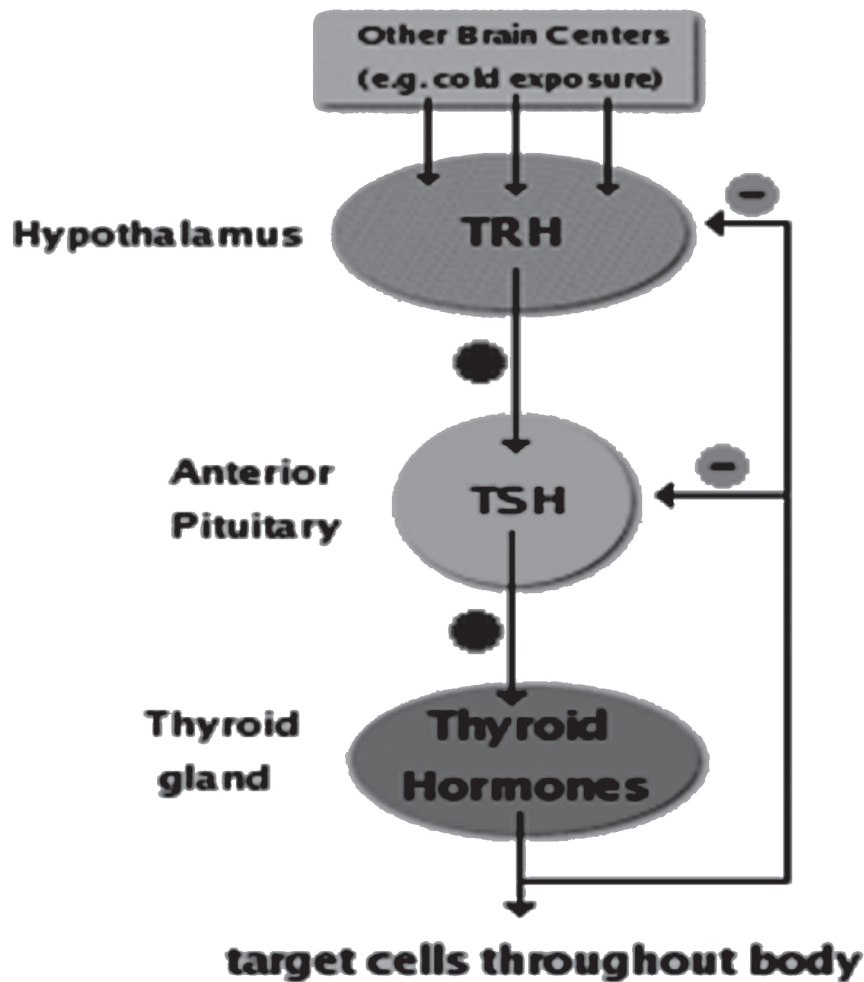
در جدول ۱-۵ آورده شده است. هورمونهای متصل به پروتئین از نظر متابولیسمی غیر فعال هستند. فقط T_3 و T_4 آزاد، در سلولهای بدن از نظر متابولیسمی فعال میباشند. در بافتهای بدن T_4 با از دست دادن یک یُد به T_3 تبدیل شده قسمت اعظم آن دوباره به خون برگردد، بطوریکه ۸۰ درصد T_3 خون از این طریق تامین میشود، برای تبدیل T_4 به T_3 حضور سلنیوم ضروری است. T_4 همچنین به rT_3 تبدیل می شود. rT_3 از نظر متابولیسمی غیر فعال است. متابولیسم T_4 در بافتهای بدن را نشان می دهد. آنزیم Iodothyronine Deiodinase (IDI) تجزیه هورمون های تیروئید می شود. فقط ۱۳ درصد T_3 و ۵ درصد rT_3 موجود در گردش خون توسط تیروئید ترشح می شود (و بقیه از تبدیل آنزیماتیک). در دوران زندگی جنینی مقدار زیادی T_3 معکوس و مقدار ناچیزی T_3 تولید میشود، اما ۶ هفته پس از تولد این نسبت تغییر کرده بهمان نسبت افراد بالغ میرسد. بین ۰/۰۲٪ تا ۰/۰۴٪ تیروکسین خون بصورت آزاد است. T_4 متصل به پروتئین بصورت منبع ذخیره عمل کرده همواره پراکندگی هورمون بین

فیزیولوژی: فعالیت غده تیروئید تحت کنترل Thyroid Stimulating Hormone (TSH) غده هیپوفیز قدامی است.

ترشح TSH از هیپوفیز نیز بوسیله Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) هیپوتالاموس تنظیم میگردد. کاهش هورمونهای آزاد تیروئید در خون باعث تحریک تولید TRH میگردد، در حالیکه افزایش T_3 و T_4 آزاد سرم مانع ترشح هر دوی TRH و TSH هستند. بنابراین طبق تصویر ۵-۵ یک سیستم فیدبک، ترشح و آزادسازی هورمون تیروئید را تنظیم میکند. غده تیروئید فرد بالغ سالم روزانه حدود ۸۰ میکروگرم (10^{-3} نانومول) T_4 ، ۴ میکروگرم (7×10^{-3} نانومول) T_3 و ۲ میکروگرم ($3/5 \times 10^{-3}$ نانومول) rT_3 (معکوس) ترشح میکند. بیش از ۹۹ درصد هورمون های تیروئید در خون به پروتئین متصل می شوند. پروتئینهای گیرنده عبارتند از Thyroxine Binding Globulin (TBG)، Thyroxine Binding Pre Albumin TBPA که امروزه ترانس تیرتین (Transthyretin) نامیده میشود. نسبت در صد اتصال هورمونها به پروتئینها



سرم و سلول را زیر نظر دارد و هر موقع



تصویر ۵-۶

جدول ۵-۱

نام هورمون	TBG	ترانس تیروتین	آلبومین
T ₄ (تیروکسین)	۷۵ - ۸۰ درصد	۱۰ - ۱۵ درصد	۵ - ۱۰ درصد
T ₃ (لوو تیرونین)	۶۵ - ۷۰ درصد	۱ - ۵ درصد	۲۵ - ۳۰ درصد

لازم باشد با آزاد سازی هورمون تعادل هموستاتیک را برقرار میکند. نسبت معمول T₄ / T₃ ترشحی از تیروئید ۱۰/۱ است در حالی که بعلت اختلاف در قدرت اتصال T₄ و T₃ به پروتئین گیرنده نسبت T₄ / T₃ در خون ۲۰/۱ تا ۴۰/۱ میباشد، اما قدرت متابولیک T₃ سه برابر T₄ است.

گلوبولین گیرنده تیروکسین (Thyroxine Binding Globulin (TBG): پروتئین TBG با وزن مولکولی ۵۴ KDa در کبد ساخته میشود و بوسیله کبد نیز از خون پاک میگردد. نیمه عمر بیولوژیک ۵ روزه دارد. حجم گسترش مشابه آلبومین دارد. هر مولکول TBG یک مکان منفرد برای اتصال یک مولکول هورمون تیروئید دارد،



جاذبه آن برای T_4 جزئی بیشتر از T_3 می باشد. در افراد بالغ نرمال، حدود یک سوم ظرفیت TBG با هورمون تیروئید اشباع شده است، و قتیکه اشباع کامل گردد حداکثر ظرفیت آن برای حمل T_4 حدود $20 \mu\text{g/dl}$ می باشد. غلظت TBG در سرم افراد بالغ سالم ($350 - 180 \text{ nm}$)

$1 - 2 \text{ mg/dl}$ است، غلظت آن در سرم اطفال تا سن ۲ الی ۳ سالگی یک و نیم برابر بالغین است، در نیمه سن بلوغ به حد اقل میرسد و بتدریج با افزایش سن دوباره به حد بالغین میرسد.

علل افزایش TBG: شایعترین علت افزایش TBG استروژن اضافی خواه با منشا درونزاد (حاملگی، مول هیداتیفرم، تومرهای مترشح استروژن) یا برون زاد (قرص های جلوگیری، تاموکسی فن، رالوکسیفن) می باشد. علل کاهش TBG: عبارتند از آندروژن ها و استروئیدهای آنابولیک و غیره که در جدول ۲-۵ علل افزایش و کاهش TBG آورده شده است. اگرچه هورمون های جنسی بر میزان سرمی TBG تاثیر می گذارند، اما اختلافات جنسی اندک است، بجز در حاملگی که غلظت سرمی بطور متوسط دو و نیم برابر حد نرمال بالغین می گردد. اختلافات اکتسابی TBG: تغییر در ساخت یا تجزیه، هر دو مسئول اختلافات اکتسابی TBG هستند. ناخوشی شدید ترمینال بی شک شایعترین علت کاهش غلظت سرمی TBG است. واگردش TBG (turnover) ر هیپوتیروئیدیسم کاهش و در هیپرتیروئیدیسم افزایش می یابد.

ترانس تیرتین (Trans thyretin (TTR: ترانس تیرتین یک تترامر با وزن مولکولی 55 KDa است. قبلاً بنام Retinol-binding protein (RBP) می شناختند. بعداً ثابت گردید که با Retinol-binding protein نیز یک کمپلکس تشکیل میدهد، از اینرو در انتقال ویتامین A Retinol or trans retinoic acid زلی بازی میکند و بدین جهت نامش در ۱۹۸۱ تغییر یافت تا اتصال و انتقال هر دو هورمون تیروئید و رتینول را نشان دهد. TTR توسط کبد و شبکه کورئوئید سیستم عصبی مرکزی سنتز میشود. سنتز آن توسط گلوکوکورتیکوئیدها، آندروژن ها و NSAIDs تحریک میشود. TTR یک راکتانت منفی است بدین جهت غلظت آن در التهابات و تومرهای بدخیم کاهش می یابد، در سیروز کبدی و حالات اذ دست دهنده پروتئین از کلیه و روده نیز افت میکند. غلظت متوسط نرمال TTR در سرم 25 mg/dl است. علیرغم اینکه غلظت آن بیست برابر TBG می باشد، رل کمتری در حمل یدوتیروئین دارد. در حدود 0.5% ترانس تیرتین در گردش به T_4 متصل است. تغییرات ترانس تیرتین اثر نسبتاً اندکی بر غلظت هورمون تیروئید دارد. نیمه عمر بیولوژیک ترانس تیرتین ۲ روز می باشد.

جدول ۲-۵ حالاتی که پروتئین های گیرنده هورمون تیروئید را متاثر می نمایند.

اختلالات HSA, TTR	علل کاهش TBG	علل افزایش TBG
هورمونهای تیروئید، آندروژن ها، آنترلوکین ۶ استروئیدهای آنابولیک، گلوکوکورتیکوئیدها، L - آسپارازیناز	استروژن، تاموکسیفن، رالوکسیفن، فنوتیازین، ۵-فلورواوراسیل، هروئین، متادون، کلوفیرات، اسید نیکوتینیک	داروها
بیماری غیر تیروئیدی، سو تغذیه، حاملگی، انفلاماسیون	هیپرتیروئیدیسم، ناخوشی شدید، سپسیس، نارسائی کبد، سندروم نفروتیک، سو تغذیه، کتو اسیدوز دیابتی، الکلیسم مزمن، آکرومگالی، سندروم کوشینگ	هیپوتیروئیدیسم، حاملگی، هپاتیت، AIDS، HCC/PBC، نارسائی آدرنال، ادم آنژیونروتیک، پورفیری حاد متناوب، کارسینوم سلول جو دانه ای
دیس آلومینمی فامیلیال (FDH)، هیپرتیروکسینمی وابسته به ترانس تیرتین	کمبود TBG	TBG بالا
مادرزادی		

آلبومین (HSA) Human Serum Albumin:

وزن مولکولی آلبومین در حدود ۶۶/۵ KDa و توسط کبد ساخته میشود. آلبومین میتواند با مواد متنوعی باند شود از جمله هورمون‌ها، داروها، از این رو باند شدن هورمون تیروئید با آلبومین غیر اختصاصی میباشد. با وجودیکه مولکول HSA مکانهای متعددی برای اتصال یدوتیروئین دارد، تنها یک محل جاذبه نسبتاً بیشتری برای T_3 ، T_4 دارد و تازه جاذبه آن ده هزار برابر کمتر از TBG است. نیمه عمر بیولوژیک آلبومین ۱۳ روز میباشد. اسیدهای چرب و یون کلر جاذبه آلبومین را به هورمون‌های تیروئید کم میکنند. علیرغم ظرفیت بالای آلبومین برای یدوتیروئین‌ها بعلت کمی جاذبه اش مشارکت آن در انتقال هورمون تیروئید نسبتاً اندک است. از اینرو نوسانات عمده آلبومین از جمله آنالابومینمی اثر عمده ای بر تراز سرمی هورمون تیروئید ندارد.

لیوپروتئین‌ها:

لیوپروتئین‌ها به T_4 و تا حدی به T_3 جاذبه دارند، جاذبه اش به T_4 مانند TTR است. تخمین میزنند در حدود ۳ درصد T_4 و شاید تا ۵ درصد T_3 سرم توسط لیوپروتئین‌ها حمل میگردد.

واکنش تیروئید به تغییرات محیط بیرون

۱- درجه حرارت - تغییرات درجه حرارت محیط از طریق محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید اثر میگذارد. در سرما بر میزان ترشح TSH افزوده میشود و در گرما بر عکس.

۲- ارتفاع و کمبود اکسیژن - در ابتدای برخورد با ارتفاع بالا بر میزان غلظت T_3 ، T_4 سرم افزوده میگردد. با عادت کردن به ارتفاع از میزان T_4 توتال قدری کاسته شده، (FT_4) T_4 آزاد و FT_3 قدری بالاتر و TSH در حد نرمال تثبیت میگردد. در کمبود اکسیژن از ترشح TSH کاسته میگردد.

۳ - نور - ملاتونین یک اثر مهاری بر فونکسیون غده تیروئید دارد (ملاتونین در تاریکی ترشح میشود).

۴- تغذیه - غده تیروئید به انرژی و ید غذای دریافتی حساس است.

گرسنگی - در ۲۴ - ۴۸ ساعت اول روزه داری از میزان T_3 توتال (TT_3)، FT_3 سرم ۱۰ تا ۲۰ درصد و با ادامه گرسنگی در ۳ تا ۷ روز تا ۵۰ درصد کاسته می گردد. به طور هماهنگ با سقوط T_3 بر میزان T_3 معکوس (rT_3) سرم افزوده می گردد. تغییرات TT_4 و FT_4 جزئی است. FT_4 جزئی افزایش مییابد که به کاهش پروتئین حمل کننده نسبت داده میشود. افزایش اسیدهای چرب آزاد نیز نقش دارند. سوء تغذیه - فقر تغذیه پروتئینی منجر به کاهش پروتئین های گیرنده هورمون تیروئید (آلبومین، TBG، TTR)، کاهش T_3 و افزایش rT_3 می گردد.

تغذیه بیش از حد و چاقی - در تغذیه بیش از حد تبدیل T_4 به T_3 افزایش مییابد.

۵- مینرال ها: ید (Iodine) - افزایش دوز ید خوراکی سبب افزایش سنتز هورمون تیروئید میگردد، تا اینکه میزان ید داخل غده تیروئید به حد بالای بحرانی برسد، بالاتر از این حد، اورگانیفیکاسیون ید و سنتز هورمون بلوکه میشود که به آن بلوک حاد ولف - چایکوف (acute wolff-chaikoff block) می نامند. ادامه تجویز ید با دوز بالا سبب کاهش انتقال ید بداخل تیروئیت شده و منجر به کاهش غلظت ید داخل سلول می گردد. این پدیده سبب تخفیف بلوک ولف - چایکوف شده و بنام پدیده تطابق یا فرار escape adaptation phenomenon، معروف است و غده شروع به سنتز هورمون مینماید. اثر دیگر دوز بالای ید ممانعت فوری از آزاد شدن هورمون تیروئید است. جالب ترین اثر دوز بالای ید کاهش واسکولاریته غده تیروئید در گواتر دیفیوز توکسیک می باشد. ید اضافی میتواند باعث هیپوتیروئیدیسم، گواتر و تیروتوکسیکوز گردد. این حالات بیشتر در بیمارانی دیده میشود که نقص زمینه ای در فونکسیون تیروئید دارند، مثلاً گواتر + هیپوتیروئیدیسم، تیروئیدیت هاشیموتو یا بیماری گریوز عمل شده. سایر افراد مستعد عبارتند از افراد با رزکسیون پارسیل تیروئید، بیماران دارای نقص تولید هورمون و تعدادی از بیماران با فیبروز کیستیک. تعدادی از داروها از قبیل فنازون، لیتیوم

، سولفادiazین ، سیکلوهگزیمید ، ممکنست بطور سینرژیک با ید سبب گواتر و/ یا هیپوتیروئیدیسم کردند. ندرتاً ید اضافی سبب تیروتوکسیکوز باز دو (jod Basedow) میشود. کمبود ید سبب گواتر میگردد. کلسیم - میزان اضافی کلسیم غذا گواتروژنیک است. تجویز روزانه ۲ گرم کلسیم باعث کاهش کلیرانس ید در غده تیروئید میگردد. کلسیم جذب T_4 از روده راکاهش می دهد. نیترا- برداشت ید توسط غده تیروئید را مختل مینماید. بروم - بروم توسط غده تیروئید بر داشته میشود و با ید ممانعت رقابتی دارد. روبیدیوم - گواتروژنیک است.

فلور - توسط غده تیروئید بر داشته نمیشود ، اما اثر ضد تیروئیدی خفیف دارد. کبالت - کمبود کبالت باعث کاهش فعالیت $mono\ deiodinase$ نوع یک و T_3 می گردد. کبالت اضافی مانع اتصال ید به تیروزین در غده تیروئید شده سبب گواتر و کاهش هورمون تیروئید میشود. کادمیوم - باعث کاهش تراز سرمی T_4 ، T_3 می گردد.

Lithium - در سنتز و آزاد سازی هورمون تیروئید اختلال ایجاد میکند. در درمان طولانی مدت پسیکوز مانیاک دپرسیو با لیتیوم ، گواتر در ۵۰ درصد موارد ، هیپوتیروئیدیسم سوب کلنیکال در ۲۰ درصد موارد و هیپوتیروئیدیسم آشکار نیز در ۲۰ درصد موارد دیده میشود.

تعریف چند ترم پاتولوژیک

بیماری ساب کلنیکال تیروئید : هرگاه TSH سرم بالا یا پائین باشد اما T_4 ، T_3 نرمال باشند هیپر یا هیپوتیروئیدیسم ساب کلنیکال نامیده میشود. توکسیکوز T_3 : هرگاه T_4 سرم نرمال اما T_3 بالا باشد توکسیکوز T_3 نامیده میشود و در موارد ذیل مشاهده می شود:

- ۱ - ندول توکسیک ۲- گواتر مولتی ندولر توکسیک
 - ۳- عود بیماری گریوز ۴- مصرف قرص T_3 .
- سندروم ناخوشی اوتیروئید Euthyroid Sick

ESS : Syndrome (ESS) یک سندروم حاد و قابل برگشت بوده و عموماً بدنبال جراحی ، دوران گرسنگی ، در بسیاری بیماریهای تبار حاد ، بدنبال انفارکتوس میوکارد ، سو تغذیه ، نارسائی کلیوی و قلبی ، بیماریهای کبد ، دیابت کنترل نشده ، بیماریهای مغزی و عروقی و بدخیمی دیده می شود. در این سندروم متابولیسم بدن توسط تیروئید متناسب با فرد بیمار کاهش مییابد، بطور تیپیک تبدیل محیطی T_4 به T_3 کاهش یافته و در نتیجه FT_4 ، FT_3 پائین ، TT_4 نرمال و TSH نرمال یا پائین میباشد. در دوران بهبودی TSH نرمال یا قدری بالاتر می شود. ۷۵ درصد بیماران بستری در بیمارستان دچار ESS میباشند. بنابراین در بیماران بستری تراز TSH سرم با احتیاط تفسیر گردد ، مگر اینکه $TSH < 0.1\text{ miu/L}$ و یا $TSH > 20\text{ miu/L}$ باشد.

مقاومت به هورمون تیروئید: دو نوع است. مشخصات مقاومت به هورمون تیروئید در سطح هیپوفیز عبارتند از ۱- TSH بالا ۲- هورمون های آزاد تیروئید بالا ۳ - علائم تیروتوکسیکوز وجود دارد. مشخصات مقاومت ژنرالیزه به هورمون تیروئید عبارتند از: ۱- TSH بالا ۲ - هورمونهای آزاد تیروئید بالا ۳ - علائم تیروتوکسیکوز ندارد ۴ - گواتر ۵ - سابقه فامیلی.

تستهای فونکسیون تیروئید

تستهای فونکسیون تیروئید عبارتند از :

۱- تست جذب ید رادیو اکتیو Radio Active Iodine Uptake (RAIU)

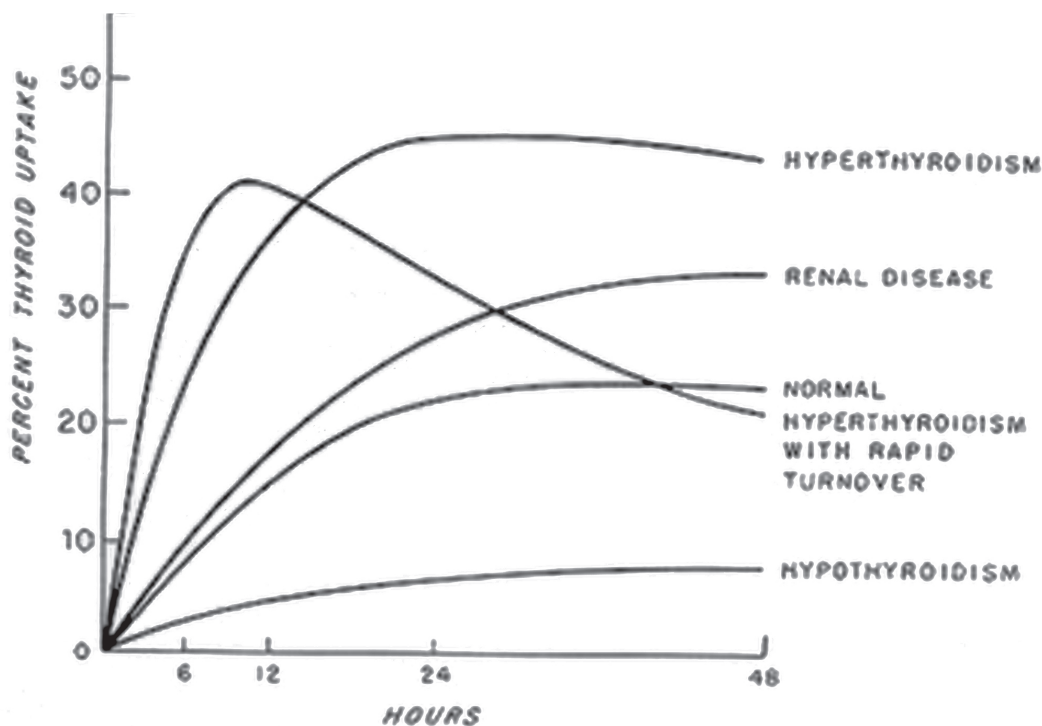
۲- اندازه گیری تیروکسین و لووتیرونین کل TT_4 ، TT_3

۳- اندازه گیری هورمون های آزاد تیروئید T_3 و T_4 آزاد (FT_3 ، FT_4) و اندکس های هورمون آزاد از قبیل $FT_4 i$ (اندکس T_4 آزاد) و $FT_3 i$ و نسبت $\frac{TBG}{TT_4}$

۴- اندازه گیری TSH ، TRH ۵- اندازه گیری آنتی بادی های ضد تیروئید.

تست جذب ید رادیو اکتیو RAIU : این تست

اشتیاق غده تیروئید در به دام انداختن ید را نشان می دهد. ید نشاندار که برای مقاصد اسکن استفاده می شود عبارتند از ایزوتوپهای با زوال فیزیکی آهسته تر از قبیل I^{125} و I^{131} که جهت مطالعات طولانی مدت مناسب هستند و با ایزوتوپهای با زوال فیزیکی سریعتر از قبیل I^{123} و I^{132} معمولاً بیمار دوز کمتری از اشعه دریافت میکند و جهت مطالعات کوتاه مدت و تکراری مناسب میباشد. دوز مشخصی از ید نشاندار به بیمار خورانده میشود و با فاصله زمانی خاص (معمولاً ۶ و ۲۴ ساعت بعد) بوسیله کنتور دتکتور گاما مقدار ید رادیواکتیو برداشت شده توسط غده تیروئید تعیین میگردد. نتایج این تست معمولاً بصورت نسبت درصد مقدار ید تجویز شده بیان میشود. حدود رفرانس بر حسب منطقه جغرافیائی، میزان ید دریافتی از طریق غذا و سن افراد فرق میکند، مثلاً در امریکا مردم از نان غنی شده با ید تغذیه میکنند حدود رفرانس ۵ تا ۳۰ درصد است، در حالی که در سایر نقاط دنیا از ۱۰ تا ۴۵ درصد نوسان دارد. هرچه ید دریافتی از طریق خوراک بیشتر باشد درصد RAIU پائین تر است. غده تیروئید اطفال بیشتر از بالغین ید برداشت میکند. میزان ید برداشتی به فونکسیون کلیه نیز بستگی دارد، زیرا ید اضافی از راه کلیه دفع میگردد. بایستی توجه داشت که نتایج این تست مساوی با سنتز یا آزادسازی هورمون تیروئید نیست. طبق منحنی ۷-۵ در اشخاص هیپوتیروئید میزان جذب کمتر از ۱۰ درصد و در افراد هیپرتیروئید بیش از ۴۰ درصد است. در بعضی بیماران هیپرتیروئید سرعت خروج ید نشاندار از تیروئید بصورت هورمون، امکان دارد بقدری سریع باشد که مقادیر جذب شده در ۲۴ ساعت به حد نرمال بر گردد (طبق تصویر ۷-۵)، بطور عموم اندازه گیری میزان جذب در ۶ ساعت مطمئن تر بنظر میرسد، زیرا دیگر این دو عمل (برداشت ید و آزاد سازی هورمون) رویهم (overlap) قرار نمیگیرند. اندیکاسیون - اندازه گیری RAIU یکی از قدیمی ترین تستهای فونکسیون تیروئید میباشد، اما بعلت حساسیت و ویژگی پائین امروزه کاربرد کمی دارد. بهر حال تست RAIU همراه با اسکن تیروئید ارزش آشکاری در هیپرتیروئیدیسم دارد.



تصویر ۷-۵

کاربرد آن : ۱) ارزیابی رادیوئید درمانی ۲) تشخیص نقص اورگانیکاسیون^۱ در تیروئید ۳) تشخیص افتراقی بیماری گریوز (گوآتر دیفیوز توکسیک) از بیماری plummer (گوآتر ندولر توکسیک) ۴) بررسی فونکسیون ندول گرم یا سرد ۵) تعیین مکان و اندازه بافت تیروئید فونکسیونل ۶) بررسی متاستاز کانسر تیروئید دیفرانسیه (DTC) ۷) تشخیص هیپرتیروئیدیسم همراه با RAIU پائین (هیپرتیروئیدیسم کاذب، تیروئیدیت تحت حاد، struma ovarii) ۸) در ترکیب باتست سوپرسیون T^۳ : ندولهای خودکار را میتوان با تست سوپرسیون T^۳ ارزیابی نمود. در حالت فیزیولوژیک که تیروئید تحت کنترل هیپوفیز میباشد تجویز T^۳ منجر به وقفه ترشح TSH و کاهش جذب^۱ رادیو اکتیو به مقدار کمتر از ۲۵ درصد میگردد، اما ندول های خودکار به اثر تضعیفی T^۳ پاسخ نمی دهند. ۹) تست تحریک جذب^۱ رادیو اکتیو با TSH : برای تشخیص افتراقی هیپوتیروئیدیسم ناشی از نارسائی هیپوفیز (هیپوتیروئیدیسم ثانویه) از نارسائی تیروئید (هیپوتیروئیدیسم اولیه) بکار میرود. در نارسائی اولیه تیروئید با تجویز TSH میزان بر داشت^۱ رادیو اکتیو افزایش نخواهد یافت، اما در بسیاری از بیماران دچار هیپوتیروئیدیسم ثانویه جذب^۱ رادیو اکتیو افزایش مییابد.

کنتراندیکاسیون : در دوران حاملگی، شیردهی و اطفال. تا ۲-۴ هفته پس از تجویز داروهای آنتی تیروئید یا ترکیبات^۱ در این تست نامعتبر است.

افزایش RAIU : ۱) هیپرتیروئیدیسم (گریوز، بیماری پلامر، آدنوم توکسیک) ۲) گوآتر غیر توکسیک (آندمیک، نقص بیوسنتتیک ارثی، مقاومت ژنرالیزه به هورمون تیروئید، تیروئیدیت هاشیموتو در اوائل بیماری، تیروئیدیت تحت حاد در مرحله بهبود) ۳) دفع هورمون بیش از حد (نفريت، اسهال مزمن، رزین های هیپولیپمیک، رژیم غنی از سویا) ۴) مرحله بهبودی سوپرسیون تیروئید (قطع هورمون تیروئید یا آنتی

تیروئید) ۵) عدم کفایت^۱ (کمبود غذائی آندمیک، اسپورادیک، حاملگی، کمبود آنزیم dehalogenase) ۶) TSH اضافی (تجویز TSH، تومر هیپوفیز مترشح، hCG بالا، نقص سنتز هورمون تیروئید). کاهش RAIU : ۱) هیپوتیروئیدیسم (ثانویه، ثالثیه، اولیه در مراحل دیرتر) ۲) تیروئیدیت (مراحل دیرتر هاشیموتو، مراحل حاد تیروئیدیت تحت حاد) ۳) درمان با هورمون تیروئید، آنتی تیروئید ۴) هیپوتیروئیدیسم ایجاد شده با^۱ید، مواد حاجب^۱ید دار ۵) سندروم مقاومت به TSH ۶) دیس ژنز تیروئید (هیپوپلازی، اکتوپی، آژنزی) ۷) نقص جذب سدیم^۱ Na/I، defect (NIS) symporter ۸) تولید هورمون در محل دیگر (بافت تیروئید اکتوپیک، کارسینوم تیروئید متاستاتیک فونکسیونل، استرومای تخمدان. با توجه به مطالب فوق در هیپوتیروئیدیسم RAIU ممکنست بالا، پائین یا نرمال باشد که بعلت طبیعت گذرای بعضی فرمهای بیماری بوده و با گذشت زمان فونکسیون تیروئید تغییر میکند.

۴ T توتال (TT) و ۳ T توتال (TT) ۴ T تقریباً ۹۹/۹۷٪ و ۳ T حدوداً ۹۹/۷۰٪ به پروتئین های خون متصل هستند. TT ۴ و TT ۳ خون با غلظت Nano molar در گردش بوده و بطور قابل توجهی آسانتر اندازه گیری می شوند، در مقایسه با ۴ FT و ۳ FT که با غلظت Pico molar در گردش هستند. TT ۴ و TT ۳ راعوماً بوسیله ایمونواسی رقابتی غیرایزوتوپیک اندازه گیری می کنند و بعنوان سیگنال از آنزیم، مولکولهای فلورسانس یا کمی لومیناسنت استفاده می کنند.

موارد استفاده کلینیکی TT ۴ TT ۳ : دقت تشخیصی اندازه گیری هورمون توتال در مواردی که پروتئین های گیرنده (TBG) غلظت نرمال داشته باشند با تست هورمون آزاد برابری می کند. برای مثال تست TT ۴ خون بند ناف تست معتبری برای اسکرین هیپوتیروئیدیسم مادرزادی است. متأسفانه بسیاری از موارد بیماری همراه با تغییرات TBG میباشد که

، پروپرانولول) .

در بیماران تحت درمان با هپارین آزاد شدن لیپوپروتئین لیپاز از آندوتلیوم عروق منجر به افزایش غلظت اسیدهای چرب غیر استریفیه شده و این باعث جابجائی هورمون تیروکسین از TBG میگردد و سبب افزایش گذرای T_4 آزاد میگردد. همچنین این پدیده میتواند in-vitro در دوران نگهداری سرم در درجه حرارت اطاق صورت گیرد و در غلظت های پائین آلبومین تشدید گردد. باین جهت ارزیابی حالت تیروئید در بیماران تحت درمان با هپارین با اندازه گیری TT_3 و TT_4 معتبرتر از FT_4 و FT_3 است. در شرایط خاص پاتولوژیک از قبیل اورمی اجزاء غیر نرمال سرم از قبیل indole acetic acid ممکن است تجمع یافته در اتصال هورمون تیروئید به TBG اخلاص نمایند. متدهای تست تیروئید که سیگنال فلورسنت بکار میبرند ممکنست به حضور عوامل درمانی یا تشخیصی فلوروفور دار (Fluorophor) در نمونه سرم حساس باشند.

اندازه گیری TT_3 :

اندازه گیری TT_3 نیز مانند TT_4 تحت تاثیر نوسانات پروتئین های گیرنده هورمون قرار میگیرد ، گرچه قدری کمتر از TT_4 . در شرایط نرمال TT_3 نیز حداقل مانند TT_4 جهت تشخیص هیپرتیروئیدیسم حساسیت دارد. TT_3 در مراحل اول هیپرتیروئیدیسم بعضی اوقات قبل از TT_4 بالا میرود ، بعلاوه TT_3 در تشخیص فرمی از هیپرتیروئیدیسم بنام « توکسیکوز T_3 » کمک کننده است که در آن T_4 نرمال اما T_3 بالا می رود. با این حال اندازه گیری TT_3 کاستی هایی نیز دارد ، کیت های T_3 مانند کیت های T_4 در دسترس هستند اما نوسانات نتایج بیشتر از کیت های T_4 می باشد. از نواقص عمده اندازه گیری TT_3 اینست که در بسیاری از بیماریهای حاد یا مزمن شدید ، کاهش TT_3 وجود دارد حتی از نظر کلینیکی بیمار اوتیروئید باشد. اندازه گیری TT_3 در هیپوتیروئیدیسم قابل اعتماد نیست ، زیرا

تناسب بین هورمون توتال و هورمون آزاد را بهم میزند و اندازه گیری هورمون توتال را جهت تشخیص بیماری نامعتبر می نماید. بدین جهت اندازه گیری TT_4 و TT_3 بعنوان یک تست منفرد ندرتاً بکار می رود. TT_4 و TT_3 با دو مکانیسم کاهش یا افزایش می یابند : ۱ - افزایش یا کاهش تولید هورمون T_2 - افزایش یا کاهش TBG (در اینجا منظور از TBG مجموعه تمام پروتئینهای گیرنده شامل ، TBG و آلبومین میباشد). تغییرات در مکانیسم اول باعث هیپر یا هیپوتیروئید یسم میگردد. اما در نوع دوم با وجود تغییرات TT_4 و TT_3 خون میزان FT_4 و FT_3 نرمال است.

حدود رفرانس TT_4 بر حسب سن :

سن	$\mu\text{g/L}$
خون بند ناف	۱۳/۱ - ۷/۴
۱ الی ۲ هفتهگی	۱۶/۵ - ۹/۹
۱ الی ۴ ماهگی	۱۶/۵ - ۷/۸
۵ الی ۱۲ ماهگی	۱۴/۵ - ۶/۵
۱ الی ۵ سالگی	۱۴ - ۵/۷
۵ الی ۱۰ سالگی	۱۳/۳ - ۵/۵
بالغین	۱۲ - ۴/۶

حدود رفرانس TT_3 در بالغین : ۱۸۰ - ۸۰ ng/dl . علل داروئی هیپوتیروکسینمی : تعدادی از داروها در بیماران اوتیروئید (با FT_4 و FT_3 نرمال) باعث هیپوتیروکسینمی تام (TT_4 پائین) می گردند با مکانیسمهای ذیل : ۱) کاستن غلظت TBG (آندروژنها ، نیاسین) ۲) کاستن اتصال T_4 به TBG (دوز بالای سالیسیلاتها و فنی توئین) ۳) افزایش متابولیسم T_4 (کاربامازپین ، فنی توئین ، فنوباریتال).

علل داروئی هیپرتیروکسینمی در بیماران اوتیروئید : ۱) افزایش TBG (کلوفیرات ، استروژن ، ۵- فلورواوراسیل ، هروئین / متادون) ۲) ممانعت از تبدیل T_4 به T_3 (آمیودارون ، iopanoic acid

همپوشانی قابل توجهی بین معیارهای هیپوتیروئید و محدوده رفرانس نرمال پائین ۳ TT وجود دارد. وجود چنین کاستی هائی استفاده کلینیکی اندازه گیری ۳ TT را محدود ساخته است. ۳ TT سرم در کمبود ید افزایش مییابد. اندازه گیری ۳ TT در برخی موارد همراه کننده است، زیرا هر دوی T ۳ و rT ۳ را باهم اندازه گیری میکند. مسئله مهم دیگر که اندازه گیری ۳ TT را گرفتار ساخته مشکل تعریف محدوده رفرانس می باشد. محدوده رفرانس در افراد بالای ۶۰ سال بطور قابل توجهی پائین تر از افراد زیر ۶۰ سال است. بسیاری مطالعات ۱۰ تا ۳۰ درصد کاهش در معیار متوسط رفرانس بعد از ۶۰ سالگی نشان داده است، باز هر ۱۰ سال افزایش سن از میزان نرمال رفرانس T ۳ تا ۱۰-۵ ng/ml کاسته می گردد.

معکوس (rT ۳):

rT ۳ در نتیجه حذف ید از موقعیت ۵ حلقه هورمون T ۴ بوجود می یاید. rT ۳ فعالیت بیولوژیک ندارد و در حقیقت یک مسیر حذف T ۴ می باشد. در دوران گرسنگی یا استرس فیزیکی شدید میزان سرمی rT ۳ بالا میرود در حالی که تراز T ۳ پائین مییاید. در هیپوتیروئیدیسم T ۳ و rT ۳ هر دو پائین می یابند. از این رو rT ۳ را میتوان برای کمک به تشخیص بین هیپوتیروئیدیسم و تغییرات فونکسیونل تیروئید در بیماری حاد از قبیل سندرم ناخوشی اوتیروئید (ESS) بکار برد. حدود رفرانس در بالغین (nmol/L) ۰/۴۶-۰/۲۲ است. rT ۳ در موارد ذیل بالا میرود:

(۱) در بیماران با TBG بالا

(۲) هیپر تیروکسینمی فامیلیال دیس آلبومینمیک FDH (Familial Dysalbuminemic Hyperthyroxinemia)

(۳) خون بند ناف نوزادان.

اندازه گیری هورمون های آزاد تیروئید در سرم

FT ۴، FT ۳

محرك پیدایش اندازه گیری هورمون های آزاد

تیروئید در سرم، شیوع زیاد تغییرات میزان سرمی پروتئین های گیرنده هورمون مخصوصاً TBG در حاملگی بود. تنها قسمت آزاد هورمون (T ۴ ۰/۰۳٪ و T ۳ ۰/۳٪) مسئول فعالیت بیولوژیک در سطح سلول است، از اینرو فیزیولوژی حکم میکند که هورمون آزاد و نه هورمون توتال بایستی برای ارزیابی فونکسیون تیروئید اندازه گیری شود. با این حال کاستی های متدولوژیک روتین برای اندازه گیری هورمون آزاد و فقدان یک متد رفرانس قابل قبول که به دقت کالیبره شده باشد بر اندازه گیری FT ۴ FT ۳ سایه افکنده است.

متدهای اندازه گیری هورمون آزاد به دو دسته تقسیم می شوند:

الف- متد های مستقیم سنجش هورمون آزاد به دو طریق انجام می شود: (۱) جداسازی فیزیکی هورمون آزاد از هورمون متصل به پروتئین قبل از آنالیز کمیتی (۲) آنالیز هورمون آزاد در سرم بدون مرحله جداسازی. ب- متد های غیر مستقیم یا تست های محاسبه ای خود به دو نوع هستند: (۱) محاسبه اندکس هورمون آزاد FT ۴i، FT ۳i Free thyroid hormone index = FT ۴ / TBG TT ۴.

بایستی توجه داشت عموماً هیچ تست هورمون آزادی وجود ندارد که برای همه موقعیتهای کلینیکی معتبر باشد. متدهای غیر مستقیم (از قبیل تستهای اندکس FT ۴i، FT ۳i و TBG TT ۴) همه اشان تا حدودی وابسته به پروتئین گیرنده هستند، حتی متد های مستقیم نیز مصون از پروتئین های گیرنده (TBG، ترانس تیروتین و آلبومین) و خطای تکنیکی نیستند. متاسفانه صحت تشخیصی متدهای هورمون آزاد خواه از روی دسته بندی متدولوژیک یا بوسیله یک تست اعتبار تکنیکی in-vitro قابل پیش بینی نیست. متدهای مستقیم اندازه گیری FT ۴ و FT ۳ پس از مرحله جداسازی: ایده آل آنست که قبل از آنالیز کمیتی بطور فیزیکی هورمون آزاد از بخش متصل به پروتئین بدون بهم زدن تعادل آندوژن آنها جدا گردد.

متدهای فیزیکی جداسازی مورد تأیید عبارتند از: (۱) دیالیز موازنه ای (Equilibrium Dialysis (ED) (۲) اولترافیلتراسیون (Ultrafiltration (UF). اگرچه دیالیز موازنه ای و اولترافیلتراسیون متدهای رفرانس به حساب می‌آیند، اما جدا کردن مقدار ناچیز هورمون آزاد از هورمون متصل به پروتئین کاری است از نظر تکنیکی پیچیده، پرزحمت و بعلت وجود ممانعت کننده‌های اتصال در نمونه سرم، رقت، PH، خطای آذورپشن یا درجه حرارت (خیلی مهم است که دیالیز موازنه ای در 37°C صورت گیرد) مستعد محاسبه بیشتر یا کمتر از حد واقعی هستند. اخیراً "با بکارگیری (ID-LC-MS/MS) ED Isotope dilution-) Liquid Chromatography / Tandem Mass spectrometric procedure سنجش FT ۴ برای FT۳ همراه افتاده است. این سنجش فوق العاده دقیق و محدوده شناسایی پائین داشته و بعنوان رفرانس کاربرد دارد.

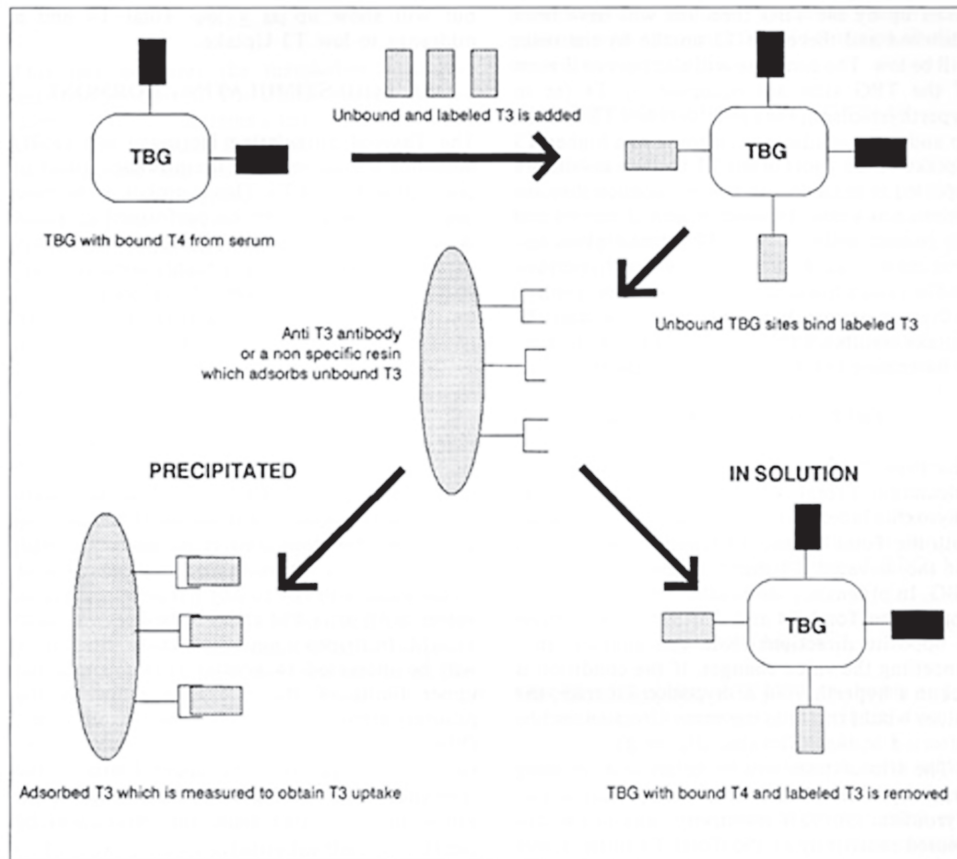
متدهای غیر مستقیم اندازه گیری FT۴, FT۳: متدهای مستقیم با جداسازی هورمون آزاد فقط در آزمایشگاه‌های رفرانس مورد استفاده است اغلب متدهای معمول در آزمایشگاه‌ها، FT۴ و FT۳ را از روی متد محاسبه ای و یا با ایمونواسی مستقیم سرم بدست می‌آورند.

متدهای اندکس دو تست two – test index (FT۴i methods) و (FT۳i): این اندکسها جهت محاسبه غلظت هورمون آزاد بیش از ۴۰ سال است که مورد استفاده بوده، و به دو اندازه گیری جداگانه احتیاج دارند. اولین تست – اندازه گیری غلظت هورمون توتال (TT۳, TT۴) است. دومین تست – اندازه گیری غلظت پروتئینهای گیرنده است که به دو طریق انجام میشود: (۱) ایمونواسی مستقیم TBG (۲) T^۳ RU Resin Uptake T^۳ و Thy-roid Hormone Binding Ratio or index (THBR or THBI).

محاسبه هورمون آزاد از طریق ایمونواسی مستقیم

TBG: با استفاده از اندازه گیری مستقیم TBG و TT۴ یک اندکس هورمون آزاد TBG/TT۴ بدست می‌آید که از نظر تشخیصی نسبت به تست THBR مزیتی ندارد، وانگهی اندکس TBG / TT۴ مستقل از غلظت TBG نیست و اختلالات پروتئینهای گیرنده را اصلاح نمیکند، ازاینرو علیرغم مزیت احتمالی تئوریک، اندکسهای بدست آمده با THBR از نظر تشخیصی برتر از نسبت TBG/TT۴ بنظر می‌رسد. T^۳ resin uptake و THBR و محاسبه FTI: اولین تستهای T^۳RU با استفاده از T^۳ نشاندار با I۱۳۱ در ۱۹۵۰ بکار رفت. در ۱۹۷۰ بجای I۱۳۱ از I۱۲۵ برای نشاندار کردن T^۳ استفاده کردند. طبق تصویر ۸-۵ به مقدار معینی T^۳ رادیواکتیوبه سرم بیمار اضافه کرده و فرصت کافی میدهند تا مکان‌های خالی TBG (در اینجا منظور از TBG تمام پروتئینهای گیرنده شامل TBG, TTR و آلبومین میباشد) اشباع گردد. سپس T^۳ نشاندار باقی مانده آزاد را توسط اسفنج رزین بر داشته و رادیواکتیویته آنرا با کنتور گاما شمارش کرده و در صد برداشت توسط رزین را گزارش میدهند. مثال: از مقدار ۲۰۰۰ راد T^۳ رادیواکتیو ۸۰۰ راد توسط اسفنج رزین برداشت شده درصد T^۳RU عبارتست: T^۳UR = (۸۰۰ / ۲۰۰۰) × ۱۰۰٪ = ۴۰٪. این تست غیر مستقیم ظرفیت خالی TBG را نشان میدهد، هرچه TBG ظرفیت خالی بیشتری داشته باشد درصد بیشتری از T^۳ نشاندار به آن می‌چسبد و بر داشت رزین کمتر میگردد و بالعکس. در صد جذب نرمال ۲۵ تا ۳۵ درصد میباشد. در این تست استفاده از T^۳ نشاندار بجای T^۴ نشاندار به دلایل عملی میباشد، زیرا TBG ۱۰ بار جاذبه کمتری به T^۳ در مقایسه با T^۴ دارد و این سبب میشود که در صد بالاتری از T^۳ نشاندار توسط رزین بر داشت شود و اجازه میدهد زمان شمارش ایزوتوپیک کوتاه تر گردد. اما در متدهای فعلی که از آنالوگهای T یا T^۳ غیر ایزوتوپیک استفاده میکنند دیگر زمان شمارش مسئله ای نیست. برای محاسبه

هورمون آزاد، T^3RU ، را ضربدر TT^4



تصویر ۸-۵

می کنند. FTI نرمال بین ۲ تا ۴ می باشد. یک روش دیگر محاسبه FTI استفاده از thyroid hormone binding ratio or index (THBR or THBI) است.

$THBI = \frac{RU \text{ of patient}}{RU \text{ of normal pool}}$ پایه برابر ۱,۰۰ و حدود نرمال از ۰,۸۳ تا ۱,۱۶ می باشد محاسبه اندکس هورمون آزاد بدین طریق است:

$THBI \text{ index} = \frac{\text{total } T^4}{\text{Free } T^4}$ تا ۱,۱۶ می باشد محاسبه اندکس هورمون آزاد بدین طریق است: FT^4 محاسبه با این روش تقریباً معیاری مطابق با T^4 کل اصلاح شده نشان میدهد یعنی FT^4 حاصل از محاسبه با THBR در افراد اوتیروئید حدود رفرانس نرمال ۴/۶ الی ۱۲ می باشد. THBR تا حدی به پروتئینهای گیرنده وابسته است، در اختلالات خفیف TBG مثلاً در حاملگی و درمان با استروژن معیارهای FT^3 و FT^4 نرمال بدست می دهند، اما اندکس نمی تواند اختلالات شدید پروتئین گیرنده را کاملاً اصلاح نماید، از قبیل non thyroidal illness (NTI)، هیپر تیروکسینمی دیس آلبومینمیک فامیلیال یا داروهائی که مستقیماً یا غیر مستقیم اتصال هورمون تیروئید به پروتئینهای گیرنده را تحت تاثیر قرار میدهند.

استفاده کلینیکی: T^3RU و THBR برای تشخیص افتراقی تغییرات (افزایش یا کاهش) TBG (باعث هیپر یا هیپوتیروکسینمی توتال) از هیپر یا هیپوتیروئیدیسم طراحی گردیدند. تغییرات فاکتورها در جدول ذیل خلاصه می گردد.

جدول ۳-۵

	TT4	THBR یا T3 RU	FT4 I
هیپرتیروئیدیسم	بالا	بالا	بالا
هیپوتیروئیدیسم	پائین	پائین	پائین
TBG افزایش	بالا	پائین	نرمال
TBG کاهش	پائین	بالا	نرمال

روش اندکس I FT₄ جهت مونیتورینگ بیماران حامله و بیماران بستری دچار NTI بر متدهای ایمونواسی هورمون آزاد ارجح است.

از قبیل حاملگی، هیپرتیروکسینمی دیس آلبومینمیک فامیلیال و آنالابومینمی یا ناخوشی حاد معیار FT₄ با این متد بطور کاذب غیر طبیعی نشان میدهد در حالیکه در بیماران اوتیروئید با TBG زیرنرمال یا خیلی بالا نتایج طبیعی است. در حال حاضر اغلب آزمایشگاهها برای اندازه گیری غلظت FT₃، FT₄ از ایمونواسی اتوماتیک استفاده میکنند. ایمونواسی هورمون آزاد بر اساس استفاده از آنتی بادی ویژه طراحی شده است. کلید اعتبار این متدها بستگی به استفاده از شرایطی دارد که تعادل هورمون متصل به پروتئین و آزاد حفظ گردد. متأسفانه در حال حاضر نتایج ایمونواسی هورمون آزاد، مخصوصاً FT₃ خیلی متلون بوده و نسبت به اندازه گیری هورمون توتال کمتر قابل اعتماد است. روش ایمونواسی هورمون آزاد فعلی به تغییرات غلظت آلبومین سرم و پروتئینهای گیرنده، بعلاوه داروها، تراز بالای اسیدهای چرب و ممانعت کننده های هورمون بایندینگ موجود در سرم بیماران دچار ناخوشی غیر تیروئید (NTI) حساس است. بهر حال تستهای آنتی بادی نشاندار در مقایسه با دو روش دیگر اندازه گیری، هورمون آزاد معتبرتری ارائه می دهند و این روش بیشتر مورد استفاده است.

استفاده کلینیکی:

متأسفانه صحت تشخیصی اندازه گیری هورمون آزاد با هر نوع متدی که انجام شود غیر قابل پیش

ایمونواسی هورمون آزاد FT₃، FT₄ سرم بدون مرحله جداسازی: روش های ایمونواسی FT₃، FT₄ عبارتند از:

(۱) هورمون نشاندار دو مرحله ای (۲) آنالوگ نشاندار یک مرحله ای (۳) تستهای آنتی بادی نشاندار. اولین کیت تجارتي اندازه گیری FT₄ توسط Corning در ۱۹۷۸ به بازار عرضه شد. این روش دولوله ای بود که بر اساس کینتیک T₄ پایه ریزی شده، در لوله های سری A بخش FT₄ سرم را بوسیله پروتئین گیرنده جذب مینمایند و در لوله های سری B غلظت TT₄ را اندازه گیری میکنند. بنابراین در لوله های A میزان جذب FT₄ تحت تاثیر میزان اشباع پروتئین گیرنده میباشد، در نتیجه متد کورنینگ یک سنجش مستقیم FT₄ نیست بلکه یک اندکس FT₄ میباشد. بدنبال متد کورنینگ، سنجش FT₄ دو مرحله ای << two-step >> به بازار آمد. در این متد از کپسولهای ظریف با ممبران نیمه تراوا استفاده کردند که در آن [I¹²⁵T₄] نشاندار و سرم آنتی T₄ درهم آمیخته بودند که بصورت یک سیستم دیالیز مینیاتوری عمل می کرد. این روش تا ظهور متد آنالوگ مورد پذیرش وسیع قرار گرفت. در روش آنالوگ، آنالوگ T₄ نشاندار طوری طراحی شده که با پروتئینهای گیرنده هورمون تیروئید (TBG و ترانس تیترین) برخورد نمیکند، اما نه با آلبومین. این توجیه میکند که چرا در اختلالات گیرنده آلبومینی

بینی است. زیرا این تستها FT₄ را در سرم بدون مرحله جداسازی اندازه گیری میکنند و پروتئینهای گیرنده در سنجش FT₄ تاثیر دارند. با این حال علیرغم این نواقص بعلاوت فواید تشخیصی امروزه این تستها مورد استفاده روتین قرار گرفته اند. در بیماران سرپائی: اندازه گیری هورمون آزاد در مواری که اختلالات پروتئین گیرنده هورمون وجود دارد، نسبت به اندازه گیری هورمون توتال ارجحیت دارد. اغلب اندازه گیری FT₄ انجام می شود و اندازه گیری FT₃ کاربرد محدودی دارد. برنامه جاری در اغلب موارد کلینیکی بکارگیری TSH بصورت تست خط اول است، در حالیکه اندازه گیری FT₄ و FT₃ تستهای خط دوم و سوم هستند. استثنا برای این قانون کلی در موارد خاصی وجود دارد، جائیکه TSH ممکنست از نظر تشخیصی نامعتبر باشد، در آن صورت FT₄ به عنوان تست خط اول انتخاب میگردد. چنین حالاتی در موارد ذیل مشاهده میشوند (۱) در دوران بی ثباتی بیماری تیروئید (مراحل اول درمان هیپو یا هیپر تیروئیدیسم) (۲) دیسفونکسیون هیپوتالاموس - هیپوفیز (۳) در هنگام استفاده از داروهائی که ترشح TSH را تحت تاثیر قرار میدهند از قبیل گلوکوکورتیکوئیدها. عدم هماهنگی بین نتایج FT₄ و TSH در یک نمونه سرم بعضی اوقات میتواند باعث معمای تشخیصی گردد. بالینحال بایستی دانست که رابطه $\log / \text{linear TSH} / \text{FT}_4$ حکم می کند که با کاهش خفیف TSH ($0.3 - 0.5 \text{ mIU} / \text{L}$) یا افزایش خفیف آن ($3 - 10 \text{ mIU} / \text{L}$) نبایستی انتظار داشته باشیم تغییرات FT₄ خارج از محدوده رفرانس گردد. از طرف دیگر وقتیکه یک عدم هماهنگی شدید TSH / FT_4 مشاهده گردد، جهت رد مسئله تداخل در سنجش ها، اولین قدم بایستی تکرار آزمایش TSH و FT₄ با کیت های سازندگان دیگر باشد. اینگونه مسائل FT₄ عموماً در نتیجه تغییرات در یک نوع پروتئین گیرنده (اغلب آلبومین) یا یک تداخل دارویی اتفاق میافتد. از طرف دیگر شایعترین علت نتایج کاذب بالای TSH تداخل توسط آنتی بادی ضد موش انسانی Human Anti Mouse Antibody (HAMA) است.

یا یک آنتی بادی ضد TSH آندوزن است. توضیح: آنتی بادی هتروفیل (Heterophile Antibodies) - اگر یک فرد در گردش خون علیه ایمونوگلوبولینهای حیوانی آنتی بادی داشته باشد به آن آنتی بادی هتروفیل یا Human Anti Animal Antibodies (HAAA's) یا HAMA می نامند. بطور شایع با HAMA,s در بیمارانی برخورد میکنیم که بدلائل درمانی به آنها آنتی بادهای مونوکلونال موش تجویز شده است یا با موش تماس داشته اند، اما ممکن است ایدیوپاتیک نیز باشد. در بیمارانی که حاوی این آنتی بادی هستند بعلاوت اتصال متقاطع آنتی بادی شکارچی و ردیاب منجر به نتایج مثبت کاذب یا بطور ناشایع منفی کاذب میگردد. با افزودن سرم حیوان غیر ایمن اغلب میتوان اثرات آنتی بادهای هتروفیل را به حد اقل رساند.

در بیماران بستری:

در بیماران بستری در بیمارستان، ناخوشی های غیر تیروئید (NTI) و درمان دارویی باعث اختلال در صحت تشخیصی هر دوی هورمون تیروئید و TSH میگردند، توصیه میشود که ترکیبی از هر دوی تست T₄ و TSH جهت ارزیابی فونکسیون تیروئید مورد استفاده قرار گیرد. در اغلب موارد که نتایج FT₄ و TSH با هم نمیخوانند، تست TSH معمولاً نتایج تشخیصی معتبرتری ارائه میدهد، به شرطی که بیمار داروهائی از قبیل گلوکوکورتیکوئید، دوپامین که مستقیماً مانع ترشح TSH می گردد، مصرف نکرده باشد یا نارسائی هیپوفیز در کار نباشد.

حدود رفرانس FT₄:

نوزادان تا ۳ روزه $20 - 50 \text{ ng} / \text{L}$ (۲۶ - ۶۵ pmol / L)، شیرخواران ۳ تا ۳۰ روزه $9 - 22 \text{ ng} / \text{L}$ ($12 - 30 \text{ pmol} / \text{L}$) اطفال ۳۱ روزه تا نو جوانان ۱۸ ساله $8 - 20 \text{ ng} / \text{L}$ ($10 - 26 \text{ pmol} / \text{L}$) بالغین ۸ - ۱۴ ng / L ($10 - 20 \text{ pmol} / \text{L}$)، خانمهای حامله $5 - 10 \text{ ng} / \text{L}$ ($6.5 - 13 \text{ pmol} / \text{L}$) حدود رفرانس FT₃: اطفال ۲ تا ۵ ساله $1 - 6 \text{ ng} / \text{L}$ ($1.5 - 9.2 \text{ pmol} / \text{L}$)

Thyroid hormone autoantibodies و T^3 (THAAb) بسته به متد آزمایش بطور کاذب باعث بالا نشان دادن هورمون آزاد یا توتال یا THBR میگردند.

شیوع اتوآنتی بادی های هورمون تیروئید از ۲ درصد در جمعیت عمومی تا ۳۰ درصد در جمعیت بیماران دچار بیماری اتوایمیون تیروئید نوسان دارد. باین حال علیرغم شیوع بالای اتو آنتی بادی های قابل تشخیص، شیوع تداخل کم است و به خصوصیات اتو آنتی بادی بستگی دارد (جاذبه برای رآژان تست) ، زیرا تداخل در متدهای مختلف یکسان نیست. چون تشخیص اتو آنتی بادی از اول برای آزمایشگاه مشکل است ، اول پزشک با دیدن عدم هماهنگی بین نتایج آزمایش و کلنیک بیمار به وجود اتوآنتی بادی شک می کند. در اینگونه موارد جهت بررسی تداخل در سنجش چهار خط مشی عمده میتواند کمک کننده باشد :

(۱) اندازه گیری TSH توسط متد ایمونوتریک حساس

(۲) بکاربردن متد های دیگر. باین حال ممکنست در بیش از یک متد مداخله وجود داشته باشد.

(۳) اندازه گیری هورمونهای تیروئید پس از تخلیه ایمونوگلوبولین.

(۴) تست برای حضور اتوآنتی بادی:

سنجش (Thyroid Stimulating Hormone / Thyrotropin) Serum TSH : مانند تمام هورمون های هیپوفیز بصورت ضربانی ترشح میشود. نوسانات روزانه سرمی آن ۲ تا ۳ برابر حد پایه است و یک ریتم شبانه روزی دارد ، حد اکثر میزان سرمی در ساعت ۱۰ الی ۱۱ شب و حداقل در ساعت ۱۰ صبح می باشد.

بالغین $2 - 5 \text{ ng / L}$ ($3.1 - 7.7 \text{ pmol / L}$). حدود رفرانس نرمال بر حسب کیت آزمایشگاه ها فرق می کند.

تداخل در تست های FT^3 و FT^4 :

حالات شایعی که صحت تشخیصی تستهای محاسبه ای هورمون آزاد را مکدر مینمایند عبارتند از : اختلالات TBG : حالتی از افزایش یا کاهش TBG قبلاً در فصل مربوطه بصورت جدول آورده شده است. کمبود یا افزایش مادرزادی TBG- هرگاه غلظت TBG بطور شدید تغییر نماید از قبیل موارد کمبود یا افزایش مادرزادی TBG ، هیچکدام از ایمونواسی های هورمون آزاد یا بعضی تستهای ایندکس (FT^4I) قادر نیستند بطور مطمئنی غلظت هورمون آزاد را محاسبه نمایند. بارداری: حدود رفرانس ایمونواسی FT^4 غیر حامله را نمیتوان برای حامله ها بکار برد ، مخصوصاً در قسمت اعظم زنان در سه ماهه سوم بارداری معیارهای پائین مشاهده میگردد ، مطابق تصویر ۹-۵. حدود رفرانس اندکس FT^4I بالغین را میتوان برای ارزیابی T^4 بیماران حامله بکار برد. حتی از اندازه گیری TT^4 نیز میتوان استفاده کرد بشرطی که حدود رفرانس با ضرب کردن در عدد ۱/۵ برای جبران افزایش TBG تطبیق داده شود. Familial dysalbuminemic and transthyretin associated Hyperthyroxinemia : موتاسیون اتوزومال غالب در ژن آلبومین یا ترانس تیرتین یا تغییر در ساختمان پروتئین میتواند منجر به افزایش جاذبه برای T^4 و/ یا T^3 گردیده باعث افزایش TT^4 ، TT^3 شود. این پروتئینهای غیر طبیعی میتوانند در سنجش FT^4 و/ یا FT^3 تداخل نموده منجر به گزارش معیارهای خیلی بالای نامتناسب گردند. در حالیکه FT^4 ، FT^3 واقعی در اینها نرمال است. آنتی بادی های T^3 ، T^4 : سه منبع احتمالی تداخل آنتی بادی در سنجش هورمون های تیروئید عبارتند از :

۱- اتوآنتی بادی ها

۲ - آنتی بادی های هترووفیل

۳ - فاکتور روماتوئید. آنتی بادی برعلیه T^4

بنام >> IRMA >> Immunoradiometric assay معروف است. در متد های بعدی از انواع سیگنال های غیر ایزوتوپیک استفاده کردند که تعدادی از آنها عبارتند از :
 Immuno enzymetic assay (IEMA) دارای سیگنال های آنزیمی ،
 Immuno fluorometric assay (IFMA) دارای سیگنال های فلوروفور ،
 Immuno chemimetric assay ICMA دارای مولکول های کمی لومینسنت
 بدین ترتیب نسل سوم سنجش TSH ظهور یافت که FS آن ده برابر نسل دوم و صد برابر نسل اول (10^{-3})
 L / بود. از سال ۱۹۹۰ این متدهای غیر ایزوتوپیک بعلا حساسیت و ویژگی ذاتی بیشتر و دقت بالا و کمی راکسیون متقاطع با گلیکوپروتئین جایگزین نسل های قبلی گردید.

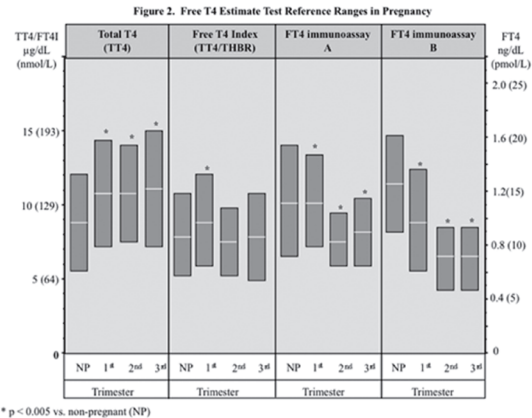
حدود رفرانس TSH :

حد پائین رفرانس را به اتفاق آرا 0.3 mIU/L تعیین نموده اند که ربطی به جمعیت مورد مطالعه یا متد بکار رفته ندارد. در مقابل حد فوقانی رفرانس (5.5 mIU/L) مورد بحث و اختلاف نظر بوده واز ۲٫۱ تا 5.5 mIU/L در نظر گرفته اند. فاکتورهای متعددی محاسبه حد فوقانی رفرانس را متاثر میسازد از قبیل دموگرافی جمعیت مانند جنس ، نژاد ، سن ، BMI ، میزان دریافت ید ، سیگار و غیره. مطالعات جدید حاکی از آنست که با افزایش سن TSH نیز افزایش مییابد ، میزان TSH سرم عموماً در نوزادان بالاتر است و تدریجاً تا سن بلوغ پائین می یابد.

حدود رفرانس TSH بر حسب سن جدول ۴-۵

سن	حدود رفرانس $\mu\text{IU/ml}$
۰ تا ۳ روزه	۱-۲۰
۳ تا ۳۰ روزه	۰/۵-۶/۵
یک تا ۵ ماهه	۰/۵-۶
۶ ماهه تا ۱۸ ساله	۰/۵-۴/۵
بزرگتر از ۱۸ سال	۰/۶-۳/۳

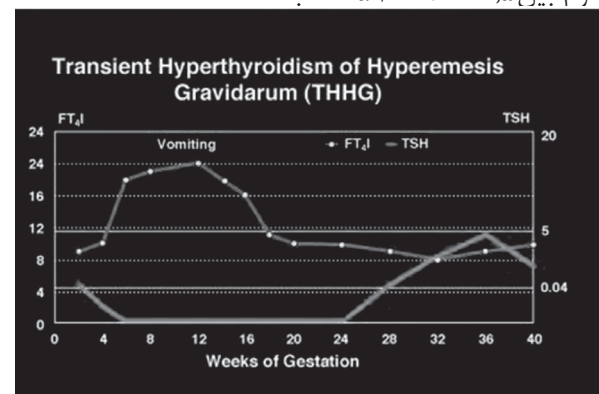
حد فوقانی رفرانس را در حال حاضر بین $2.5 - 3 \text{ mIU/L}$ پذیرفته اند. حد فوقانی رفرانس در بانوان باردار پائین تر است ، زیرا hCG ، غده تیروئید را تحریک میکند و بطور تپیک منجر به سوپرسیون جزئی TSH میگردد مخصوصاً در سه ماهه اول حاملگی که hCG در بالاترین حد میباشد. تصویر ۵-۸ تغییرات



تصویر ۵-۹

متدولژی سنجش TSH : اولین نسل سنجش TSH، متدولژی RIA بود که بین سالهای ۱۹۶۵ تا ۱۹۸۵ بکار رفت و FS (functional sensitivity) محدودی داشت (10^{-3} mIU/L). بعلا حساسیت پائین این متد کار برد کلینیکی اش محدود به تشخیص هیپوتیروئیدسم اولیه بود. نسل دوم سنجش TSH در نیمه ۱۹۸۰ ظهور یافت بنام IMA (Immunometric assay methodology) یا متد ساندویچ Sadwich or non competitive methodology. در این روش دو نوع آنتی بادی بر علیه دو قسمت مختلف مولکول TSH تولید میکنند. یک آنتی بادی مونوکلونال + آنتی بادی شکارچی) TSH را روی سطح جامدی (دانه تسبیح ، لوله ، اجزا ریز آهنربا یا ژل جاذب) میچسبانند و سرم بیمار را به مدت کافی (۲۰ الی ۱۲۰ دقیقه) با آن مجاورت میکنند. پس از پایان انکوباسیون سطح جامد را میشویند تا اجزا متصل نشده پاک گردد. آنتی بادی دوم که بوسیله ید رادیواکتیو (^{125}I) نشاندار شده (آنتی بادی ردیاب) روی همان سطح میریزند تا آن نیز به TSH موجود در سطح جامد متصل شود و به اصطلاح هورمون بین دو آنتی بادی ساندویچ گردد. سپس رادیواکتیویته آن را مورد سنجش قرار میدهند که متناسب با غلظت TSH سرم است. تغییرات بعدی این متد استفاده از آنتی بادی های مونوکلونال chimeric جهت تقلیل تداخل آنتی بادی های هتروفل HAMA/ Avidin - و استفاده از تکنیکهای جداسازی توسط Biotin و ذرات آهنربا بود. حساسیت فونکسیونل نسل دوم ده برابر نسل اول (10^{-3} mIU/L) بود. در دهه اخیر روشن گردید که حساسیت IMA تا حد زیادی مربوط به سیگنال میباشد. اولین متد IMA که بکار رفت از سیگنال رادیوایزوتوپیک (^{125}I) استفاده کردند که

TSH و FT₄I را در دوران حاملگی نشان میدهد. TFT در حاملگی: در اوائل حاملگی بعلت افزایش ترشح TBG و کمی سرعت تجزیه آن TT₄, TT₃ سرم بالا میروند اما قسمت آزاد T₃ و T₄ نرمال هستند. تراز سرمی TSH در سه ماهه اول حاملگی سقوط میکند (طبق تصویر ۵-۱۰) و در ۱۵ درصد موارد غیر قابل اندازه گیری میگردد. در سه ماهه دوم شروع به افزایش میکند تا مجدداً به حد نرمال برگردد. منکوب شدن TSH در سه ماهه اول ثانویه به باز خورد منفی (feed back) تراز بالای hCG سرم میباشد، زیرا hCG به رسپتورهای تیروئید متصل شده و بعنوان یک محرک ضعیف عمل میکند. در بارداری اندازه گیری TSH سرم عملی ترین تست غربالگری جهت ارزیابی فونکسیون تیروئید است. هرگاه در اسکرین، TSH قبل از حاملگی بالاتر از ۲,۵ mIU/L باشد با لووتیروکسین درمان نموده و FT₄ را هر ۳۰ - ۴۰ روز کنترل ننماید. در اوائل بارداری در سه ماهه اول TSH بطور نرمال پائین است، اگر FT₄ نرمال باشد هیپرتیروئیدیسم رد میشود. اگر بیمار حامله دچار هیپوتیروئیدیسم باشد، دوز هورمون جانشین در حدی تنظیم گردد که TSH در سه ماهه اول بین ۰,۵ - ۲,۵ mIU/L و در سه ماهه دوم و سوم بین ۰,۵ - ۳ mIU/L باشد.



تصویر ۵-۱۰

استفاده کلینیکی اندازه گیری TSH:

اگر بیمار لووتیروکسین مصرف میکند، جهت اندازه گیری TSH احتیاجی به قطع دارو نیست، زیرا ترشح TSH به تغییرات T₄ خون آهسته جواب میدهد. برای تشخیص هیپو یا هیپرتیروئیدیسم آشکار یا مخفی، خط اول تست اندازه گیری TSH میباشد. از کاستی های این تست به عنوان تست غربالگری فونکسیون تیروئید این است که اگر بیماری هیپوتالاموس و/یا هیپوفیز (هیپوتیروئیدیسم مرکزی یا تومرهای هیپوفیز ترشح کننده

TSHoma TSH) باشد اغلب نمیتواند آنرا آشکار نماید، در این موارد TSH سرم بطور پارادوکسیک در حد نرمال باقی میماند، زیرا سنجش های جاری نمیتوانند بین ایزوفرمهای TSH نرمال و غیر نرمال (از نظر بیولوژیک تغییر یافته) افتراق دهند. برای مثال TSH isoforms با فعالیت بیولوژیک مختل بطور تیبیک در هیپوتیروئید یسم مرکزی ترشح میشود، در حالی که ایزوفرمهای TSH با فعالیت بیولوژیک اغلب بوسیله TSHoma ترشح میشود. این ایزوفرمهای غیر طبیعی در موارد هیپو یا هیپر تیروئیدیسم میتوانند بطور پارادوکسیک منجر به نتایج تست TSH نرمال یا بالا گردند. در هیپرتیروئیدیسم اولیه میزان $TSH > 0.3 \text{ mIU/L}$ و معمولاً کمتر از ۰,۱ mIU/L است، در این گونه موارد اگر FT₄ نرمال باشد، بایستی به T₃ toxicosis مشکوک شده FT₃ اندازه گیری شود. در هیپوتیروئیدیسم اولیه TSH بالا و FT₄ پائین است. هرگاه $TSH > 10 \text{ mIU/L}$ و FT₄ پائین باشد قویاً به نفع اتیولوژی هیپوتالامیک/هیپوفیز (هیپوتیروئیدیسم مرکزی) است. اگر TSH بالا و FT₄ نرمال باشد، ممکنست فقط منعکس کننده فاز بهبودی یک ناخوشی غیر تیروئید (NTI) باشد تغییرات TSH در زمان های مختلف نشان میدهد که برای تشخیص بیماری روی TSH تنها نمیتوان تکیه نمود، مواردی از آن عبارتند از:

- ۱- ناخوش غیر تیروئید ۲- تغییر حالات تیروئید
- در تیروئیدیت ۳- هیپوتیروئیدیسم مرکزی ۴-
- هیپرتیروئیدیسم بعلت ترشح TSH نابجا ۵- مقاومت مرکزی به هورمون تیروئید.

TSH بالا با FT₄ بالا در موارد ذیل دیده می شود:

- (۱) تومر مترشح هیپوفیز (TSHoma)

(۲) مقاومت به هورمون تیروئید. اندازه گیری TSH سرم برای مونیتورینگ کارآمد بیماران تحت هورمون درمانی جانشینی نیز بکار میرود. بایستی توجه داشت نتایج TSH در چند ماه اول درمان تا برقراری تعادل فیزیولوژی تیروئید ممکنست گمراه کننده باشد.

در این دوران اندازه گیری FT₄ یا TT₄ بعنوان سنجش خط اول توصیه میگردد. با برقراری تعادل فیزیولوژیک اگر TSH بالا باشد نشان دهنده درمان جانشینی کمتر از حد، و اگر TSH پائین باشد نشان دهنده درمان جانشینی بیش از حد است.



سارکوئیدوز (قسمت پنجم)

دکتر کاظم آملی

استاد گروه بیماریهای داخلی (ریه) دانشگاه علوم پزشکی تهران

تشخیص

هیچ یافته بالینی و یا پاراکلینک به تنهایی تشخیص سارکوئیدوز را مسلم نمی کند. وجود گرانولم در یک ارگان واحد مثل پوست باعث تشخیص قطعی این بیماری نمی شود. وقتی علت اصلی ایجاد کننده یک بیماری مشخص نباشد دست یافتن به مجموعه ای از مدارک ضرورت دارد تا تشخیص قابل قبول داده شود. در سارکوئیدوز علائم بالینی به نفع این بیماری باید موجود باشند ولی در بسیاری از موارد بیمار بدون سمپتوم است و یا سمپتوم ها هنگام مراجعه بیمار هنوز بروز نکرده اند. برای تشخیص، یافتن گرانولم ضروری است. اما گرانولم اختصاصی نیست و باید سایر بیماری های موجد این ساختمان رد شوند. جامعه جهانی سارکوئیدوز (WASOG) و انجمن توراسیک امریکا (ATS) و انجمن توراسیک اروپا (ERS) اقدامات زیر را برای تشخیص سارکوئیدوز پیشنهاد کرده اند:

- ۱- تاریخچه، شامل سمپتوم ها و شغل ها و تماس های محیطی
- ۲- امتحان بالینی
- ۳- رادیوگرافی ریتین
- ۴- اسپیرومتری و DLco
- ۵- امتحان خون محیطی
- ۶- بیوشیمی خون و ادرار
- ۷- الکتروکاردیوگرافی
- ۸- امتحان چشم
- ۹- تست توبرکولین

سمپتوم ها و یافته های بالینی و رادیولوژیک در مراحل Stages مختلف تا اندازه زیادی به تشخیص کمک می کنند. نبودن سمپتوم ها وقتی همراه با آدنوپاتی قرینه در هیل ریه دو طرف باشد قویاً

سارکوئیدوز را مطرح می کند. اگر رادیوگرافی های متوالی با آدنوپاتی های دو طرفه مشخص و با یافته های پاراکلینیک مثبت همراه باشند ممکن است از بیوپسی هم صرف نظر شود. در Stage I و Stage II یافته های بالینی و رادیولوژیک با دقت بیشتری به تشخیص کمک می کنند تا سایر مراحل.

پاتولوژی: از آنجا که یافته های بالینی و رادیولوژیک اختصاص به سارکوئیدوز ندارند باید برای تأیید تشخیص از پاتولوژی استفاده کرد. اما یافته های پاتولوژیک نیز اختصاصی نیستند بلکه پشتوانه تشخیص به شمار می روند. از اعضا مبتلا باید نمونه گرفته شود. از همه آسان تر بیوپسی از ضایعات پوستی است ولی یافتن گرانولم در پوست به تنهایی برای تشخیص سارکوئیدوز کفایت نمی کند، زیرا انواع بسیاری از بیماری ها و اجسام خارجی می توانند گرانولم ایجاد کنند (جدول ۱-۱). از این رو لازم است بیوپسی از سایر اعضا مبتلا نیز به عمل آید یا از سایر ملاک های تشخیص نیز استفاده شود. بیوپسی از غدد لنفی قابل لمس به تشخیص کمک می کند ولی بیوپسی ناحیه اسکالن به طور عموم (روتین) توصیه نمی شود و بیوپسی از ضایعات اریتمانودوزوم بی مورد است زیرا کمتر اتفاق می افتد گرانولم به دست آید و یافته ها غیر اختصاصی هستند و یک واسکولیت نشان می دهند.

در ضایعات دستگاه تنفس برنکوسکپی (به خصوص برنکوسکپی فیبر اپتیک) دسترسی آسان به ضایعات

راه های هوایی و پارانشیم ریه را ممکن ساخته است. بیوپسی از برنش و از وراء آنها، از ریه باید انجام شود (TBLB) هر چه تعداد نمونه ها بیشتر باشد نتیجه مثبت بیشتری عاید می شود زیرا نمونه های به دست آمده ریز هستند. از پارانشیم محیطی ریه نیز می توان نمونه گرفت. عوارض برنکوسکپی فیبر اپتیک در دست متخصصین ورزیده زیاد نیست. در موارد کمی خونریزی یا پنموتوراکس پیدا می شود. از غدد اطراف برنش های بزرگ و تراشه نیز به کمک سوزن های مخصوص می توان بیوپسی انجام داد و این کار را ممکن است از راه مری نیز انجام داد. قطعات به دست آمده معمولاً برای تشخیص سارکوئیدوز کافی هستند (بر عکس موارد فیبروز منتشر ریه که نیاز به قطعات بزرگتری دارد). در برنکوسکپی می توان ترشحات راه های هوایی و آلئول ها را نیز به دست آورد و اگر این کار را با روش های استاندارد به کار بریم اصطلاحاً برنکو آلئولر لاواژ (BAL) نامیده می شود که می تواند اطلاعاتی در تأیید سارکوئیدوز تحویل دهد، از جمله آنکه تعداد سلول ها از مقدار طبیعی خیلی بیشتر نشان داده می شود. ماکروفاژها و مخصوصاً لنفوسیت ها زیاد می شوند و بیش از همه لنفوسیت های $CD4^{+}$ به طوری که نسبت $CD4^{+}/CD8^{+}$ زیاد می شود. استفاده از این روش منوط به حضور سیتولوژیست باتجربه است. روش دیگری که برای بیوپسی و نمونه گیری از ضایعات به کار می رود استفاده از سوزن مخصوص از راه پوست جدار قفسه سینه است. معمولاً این کار با کمک سی تی اسکن قفسه سینه انجام می گیرد و گاهی با راهنمایی سونوگرافی. در این روش نیز نمونه های به دست آمده کوچک اند ولی غالباً برای تشخیص سارکوئیدوز کافی هستند زیرا می توانند گرانولم را نشان بدهند. این روش اکنون به وسیله رادیولوژیست های باتجربه انجام می گیرد. در موارد نسبتاً کمی با عارضه خون ریزی و یا پنموتوراکس همراه است. اگر پنموتوراکس ایجاد شود مقدار هوا معمولاً زیاد نیست و با استراحت جذب می شود. معذک در مواردی احتیاج به لوله گذاشتن در فضای جنب پیدا می شود و بیمار باید بستری شود.

برای به دست آوردن نمونه های بزرگ تر و عمیق تر باید روش های تهاجمی به کار برد که جراح باید با بیهوشی عمومی و کمک آنستزیست در اطاق عمل

انجام دهد. این روش ها عبارتند از:

مدیاستینوسکپی (دسترسی به ضایعات به کمک یک لوله فلزی پس از برش پوست در قسمت داخلی فضای فوق ترقوه ای راست) و مدیاستینوستومی (برش در فضای بین دنده ای دوم (عمل چمبرلن) و توراکوسکپی (وارد کردن لوله از راه فضاهای بین دنده ای همراه با ویدیوسکوپ (VATS). این عمل در اقلیتی از بیماران ضرورت پیدا می کند زیرا در اغلب موارد نمونه های کوچک با روش های غیر تهاجمی فوق برای تأیید تشخیص سارکوئیدوز و رد کردن سایر تشخیص های افتراقی کافی هستند و در بیش از ۹۰٪ موارد گرانولم را نشان می دهند. بیوپسی از برنش نیز به تنهایی در بسیاری از موارد نتیجه مثبت می دهد حتی وقتی مخاط برنش در هنگام برنکوسکپی طبیعی به نظر برسد و اگر در سطح برنش ندول ها و سایر تغییرات مشهود باشند تا ۹۰٪ موارد نتیجه مثبت به دست می آید. همیشه یک نمونه از بافت بیوپسی شده و نمونه ای از ترشحات را نیز باید از نظر باسیل سل و قارچ ها برای امتحان مستقیم و کشت به آزمایشگاه باکتریولوژی فرستاد.

برونکوآلئولر لاواژ (BAL) نیز برای تشخیص سارکوئیدوز به کار می رود و در حدود ۹۰٪ از موارد افزایش لنفوسیت ها را نشان می دهد ولی این یافته برای سارکوئیدوز اختصاصی نیست. نبودن پلازما سل و ماکروماژهای foamy از مشخصات سارکوئیدوز است (۴۲). هر چند در مطالعات دیگر نشان داده شده است که افزایش ماست سل ها همراه با پیش آگهی بدتری است ولی یافته ها متفاوت بوده اند (۳۸). تغییراتی که در فرآورده لاواژ برنکوآلئولر (BAL) به دست می آید نمایانگر یک آلئولیت است که در اثر واکنش متقابل بین ماکروفاژها و لنفوسیت های $CD4^{+}$ رخ می دهد و منجر به ایجاد گرانولم می شود. لنفوسیت های $Th1$ که در ریه جمع شده اند سایتوکاین های $TNF-\gamma$ و $IL-2$ ترشح می کنند. آلئولیت حاصله ممکن است بدون علامت باشد ولی معمولاً باعث بروز سرفه و تنگی نفس می شود. چنانکه قبلاً هم اشاره شد در سارکوئیدوز نسبت $CD4^{+}/CD8^{+}$ در BAL بالا

می رود و اگر بیش از ۳/۵ باشد به تشخیص کمک می کند. حساسیت این یافته تا ۵۹٪ و خصوصیت آن تا ۹۶٪ گزارش شده است ولی کاملاً اختصاصی نیست.

چنانچه در مبحث کبد اشاره شد در سیروز صفراوی اولیه و چند بیماری گرانولومائی دیگر نیز ممکن است چنین باشد. اما در مورد سارکوئیدوز اگر یافته های دیگر به نفع این بیماری باشند ممکن است نیاز به بیوپسی را منتفی کند (۴۴). نسبت $CD4+/CD8+$ برای رد کردن بیماری های دیگر نیز کمک می کند. در پنومونی های حساسیتی این نسبت معکوس است و در بیماری های عفونی و تومورال سلول های مربوطه به آن ها بدست می آیند.

نقش BAL در پیش آگهی قطعی نیست ولی برای بررسی روند بیماری (monitoring) می تواند مورد استفاده قرار گیرد.

سایر روش های تشخیص

تست های فیزیولوژیک تنفسی: تغییرات فیزیولوژیک تنفسی تا اندازه ای با تغییرات رادیولوژیک همگام است. بررسی وضع موجود baseline در هر بیمار برای پی بردن به تغییرات و روند بیماری کمک می کند. درباره پارامترهای اسپرومتری در مبحث آزمون های عملی تنفسی توضیح داده شده است. با وسایل ساده امروزی میزان اشباع هموگلوبین از اکسیژن SaO_2 به آسانی به دست می آید و تغییرات آن را پس از ورزش و اکسیژن درمانی می توان تا اندازه ای با دقت بررسی کرد. در مراحل اولیه سارکوئیدوز ممکن است نتایج طبیعی باشند و با پیشرفت بیماری ناهنجار شوند. در Stage I ممکن است تا ۸۰٪ موارد ارقام به دست آمده طبیعی باشند و در Stage II تا ۴۰٪ الی ۷۰٪ موارد. حساس ترین تست چنانکه گفته شد بررسی فشار اکسیژن در خون شریانی (PaO_2) قبل و بعد از ورزش است. DLco و تغییرات آن نیز بسیار حساس است. طرح های غیر طبیعی در اسپرومتری ممکن است رستریکتیو باشند، یا انسدادی و یا مخلوط باشند. ابتلا پارانشیم ریه و جنب باعث طرح رستریکتیو می شود و ابتلا راه های هوایی طرح انسدادی را نشان می دهد. بنابراین در همه بیماران مبتلا به سارکوئیدوز نباید طرح مخصوص و ثابتی را انتظار داشت. افزایش تحریک پذیری راه های هوایی به مواد محرک در یک چهارم موارد ممکن است دیده شود.

تست های مربوط به اعضا غیر ریوی از جمله تست های کبدی و هماتولوژیک و کلیوی و عصبی

و آندوکرینی و گوارش برای بررسی ابتلا و عوارض بیماری ضرورت دارد که درباره آنها بحث نمی کنیم؛ ولی هیپرکلسمی و هیپرکلسی اوری را باید مخصوصاً در نظر داشت. سی تی اسکن قفسه سینه و ریه چنانچه گفته شد در همه موارد برای تشخیص بیماری به طور روتین لازم نیست. اما در حدود ۳۰٪ موارد به دلایل زیر ممکن است ضرورت یابد:

۱- مواردی که علائم بالینی و رادیولوژیک غیر عادی باشند.

۲- وجود علائم بالینی همراه با رادیوگرافی طبیعی

۳- عوارض احتمالی سارکوئیدوز از قبیل آسپرژیلوم و برنشتکاری در اثر کشش و آمفیزم

۴- وجود عفونت های اضافی یا بد خیمی.

آنچه سی تی اسکن اضافه بر رادیوگرافی ساده ریتین نشان می دهد ندول های ریز و دسته های برنکو واسکولو و منظره دانه های تسبیح مانند و گراوند گلاس و کلفتی پرده جنب و ندول های فوکال در زیر پرده جنب و غدد گردن و اطراف تراشه و مدیاستن قدامی و جزئیات هیل ها و پنجره آئورتی پولمنر است.

تشخیص یافتی در اعضاء خارج ریه و برنش: در ضایعات راه های هوایی فوقانی بافت مبتلا در چشم رس است. بیوپسی مخاط بینی به تشخیص کمک می کند. در مورد بافت های دیگر باید از همان بافت بیوپسی انجام گیرد زیرا برای اثبات تشخیص و رد کردن بیماری های دیگر یافتن گرانولم فاقد کازنوم ضروری است. در برخی از بیماران به دلایل مختلف، از جمله امتناع بیمار از بیوپسی، پشتمانه بافتی برای تشخیص قطعی به دست نمی آید. پزشک متخصص و باتجربه می تواند با استفاده از مدارک بالینی و رادیولوژیک و آزمایشگاهی و بررسی سیر بیماری و رد کردن سایر بیماری ها و بی نتیجه ماندن درمان های مخصوص بیماری های دیگر (مانند سل) به تشخیص سارکوئیدوز برسد. اما با گذشت زمان هر آینه ممکن است اشتباه در تشخیص آشکار شود و بیماری اصلی نهفته خود را نشان دهد. در موارد ویژه ای ممکن است نیاز به پاتولوژی را کم نمود. از جمله در موقعیت های زیر:

۱- در Stage I همراه با سایر مشخصات بیماری در ۹۸٪ موارد می توان به تشخیص سارکوئیدوز اطمینان یافت.

۲- در سندرم لوفگرن با بزرگ شدن مشخص غدد هیل دو طرف و غدد پاراتراکئال راست و اریتمانوزوم

همراه با تب و آرترالژی و سیر حاد آن.

۳- در مواردی که تیرگی های مشخص به مرور جذب شوند و یا سایر یافته های مثبت و منفی به نفع سارکوئیدوز باشند.

۴- وقتی برداشت گالیوم منظره پاندا- لاند ایجاد کند.

۵- در مواردی که تست کوایم مثبت باشد.

بیوپسی از ضایعات مغز و قلب مشکل است و اگر گرانولم در سایر اعضا به دست آید می توان از بیوپسی از آن ها صرف نظر کرد.

در موارد زیر دسترسی به بافت گرانولم در یکی از اعضا اکیداً ضروری است:

۱- در یووئیت ها با علت نامعلوم و رادیو گرانی ریتین طبیعی.

۲- در هیپر کلسمی پس از رد کردن سایر تشخیص ها از قبیل بدخیمی ها و هیپر پاراتیروئیدیسم.

۳- در بیماری گرانولوماتوز کبد

۴- در اریتمانودوزوم عود کننده با علت نامعلوم.

تست کوایم (شکل ۶-۱): درباره این تست در مبحث ایتولوژی توضیح داده شده است. در اینجا یادآوری می شود که این تست ارزش زیادی در تشخیص سارکوئیدوز دارد و در حدود ۸۴٪ موارد نتیجه مثبت داده است. نتیجه منفی در مبتلایان به سارکوئیدوز فقط در ۲٪ موارد گزارش شده است. معذک امروزه به علت زمان زیاد انتظار برای گرفتن نتیجه تست (حدود ۶ هفته) و اشکال در تهیه آنتی ژن آن در مقیاس وسیع و پیدایش اپیدمی مزاحم HIV کاربرد آن جهان شمول نشده و فقط در مراکز معدودی به کار می رود. در همین زمینه بررسی هایی برای استعمال مایع لاواژ برونکوآلوئرلر (BAL) به عمل آمده (۴۶) ولی این روش نیز به علت اشکال در به دست آوردن آنتی ژن و بلای ایدز به جایی نرسیده است.

بررسی فعالیت بیماری

منظور از فعالیت تنها وسعت ضایعات نیست. البته وسعت ضایعات در فعالیت بیماری نقش مهم دارد ولی شدت جریان بیماری نیز باید در نظر گرفته شود. منظور از فعالیت آن است که ضایعات سارکوئیدوز آرامش نیافته و خاموش نشده باشند. علائم عمومی و موضعی و رادیولوژیک و بروز ضایعات تازه در اعضا مختلف نشانه های فعالیت بیماری هستند. وقتی

فعالیت بیماری زیاد باشد در پیش آگهی اثر دارد. اما آثار فعالیت همیشه در جهت وخامت بیماری نیست و برعکس ممکن است پیش آگهی بهتری را نوید بدهد، چنانکه در سندرم لوفگرن با علائم حاد چنین است، زیرا در اکثر موارد بدون تجویز کورتیکواستروئید فروکش می کند.

وقتی سارکوئیدوز در جهت ایجاد ضایعات تازه و توسعه آن ها سیر کند غلظت آنزیم ACE و گیرنده محلول IL۲ در سرم بالا می رود. پارامترهای دیگری نیز برای بررسی فعالیت این بیماری پیشنهاد شده اند که بهتر است برای روشن شدن موضوع توضیح بیشتری پیرامون آن ها داده شود. آنچه بیش از همه به کار می رود همان آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین است (ACE) زیرا حاکی از افزایش تعداد و فعالیت گرانولم هاست. در سارکوئیدوز فعال غلظت آن در سرم بیمار بالاست و با درمان با کورتیکواستروئیدها پس از چند هفته عیار آن پایین می آید.

تغییرات در عناصر سلولی لاواژ برونکو آلوئرلر (BAL) نیز می تواند فعالیت سارکوئیدوز را نشان دهد. از جمله تعداد کلی سلول ها و تعداد لنفوسیت های $CD4^{+}$ و نسبت $CD8^{+}/CD4^{+}$. بررسی مراحل (Stage) در رادیوگرافی ساده ریتین و تغییرات آن ها نیز کمک بسیاری در پیش بینی وضع بیمار به دست می دهد.

مارکرهای بیولوژیک در بررسی فعالیت سارکوئیدوز:

مارکرها نشانگرهایی هستند که تغییرات بیوشیمیایی و جریانات بیولوژیک را نشان می دهند و حاکی از تغییراتی در ساختمان ها و یا عمل سلول ها در سیستم های حیاتی هستند، به طوری که بتوانیم آن ها را اندازه گیری کنیم. مارکرها از چند جهت می توانند آگاهی ما را از آنچه در بیماری ها می گذرد افزایش دهند: نخست آنکه اثر فیزیولوژیک طبیعی خود را در ساختمان های طبیعی بدن نشان می دهند. دوم آنکه تغییرات ساختمانی و عملی ارگان ها را نشان می دهند. سوم آنکه واکنش های سلولی و بیوشیمیایی را در برابر عوامل محیطی بیان می کنند. در بیماری های التهابی و اختلالات ایمنولوژیک به منظور بررسی اثر التهاب و واکنش های بیولوژیک و اثرات دفاع بدن و اقدامات درمانی در کنترل بیماری ها و از جمله در سارکوئیدوز از مارکرها استفاده می شود. این مارکرها

در همه بافت های بدن از جمله در خون و ترشحات گوارش و مایع لاواژ برنکو آلوئولر (BAL) و مایع نخاع وجود دارند. آنچه بیشتر از همه مورد استفاده قرار می گیرد سرم بیمار است. مارکرها از منابع مختلفی از جمله از منوسیت ها و لنفوسیت ها و پلی نوکلرها و ماتریکس خارج سلولی سرچشمه می گیرند. در جدول ۱-۲ تعدادی از این مارکرها و محل تولید آن ها ذکر شده است.

جدول ۱-۲:

MARKERS IN RELATION TO SARCOIDOSIS

Origin	Marker
Monocytes	Angiotensin converting enzyme (ACE), Lysozyme, Calcitriol, Kininase, Neopterin, Thermolysin-like metalloproteinase.
Lymphocytes	Soluble Interleukin2- receptor (sIL2-R), Adenosine deaminase (ADA), Beta-2microglobulin
Neutrophils Extracellular	Collagenase, Elastase. Fibronectin, Vitronectin, Hyaluronic acid, Procollagen III peptide.
Others	ESR, CRP, Amyloid.

ACE

لیبرمن در سال ۱۹۷۵ برای نخستین بار نشان داد که مقدار این آنزیم در سارکوئیدوز افزایش می یابد (۴۴). عمل طبیعی آن این است که آنژیوتانسین I را به آنژیوتانسین II تبدیل می کند. در همه بافت ها و بیشتر از همه در مجاری گوارشی و کلیه و ماکروفاژهای آلوئولر وجود دارد، به طور طبیعی در وزیکول های سیتوپلاسم سلول های اند و تلیال در کاپیلرهای ریه. در سرم مقدار طبیعی آن ۹ تا ۶۷ واحد در لیتر است (۴۵)، ولی رقم طبیعی هر آزمایشگاه را باید در نظر گرفت. در جوانان مقدار آن بیشتر است. در سارکوئیدوز به نظر می رسد منشاء آن از سلول های اپی تلیوئید در گرانولم ها باشد. چنانکه در مبحث عوامل ژنتیک گفته شد، موتاسیون ژن آن ممکن است به صورت insertion (I) یا deletion (D) در آید و به همین جهت سه نوع ژن ممکن است ایجاد شود: DD، II و ID. فعالیت نوع DD از همه بیشتر است. این انواع با گونه بالینی (فنوتیپ) سارکوئیدوز نیز ارتباط دارند. نوع DD با کاردیومیوپاتی و نفروپاتی سارکوئیدوز همراهی بیشتری داشته است و نیز با موارد مزمن سارکوئیدوز. اما در میزان شیوع و شدت این بیماری اثر نداشته است. به طور کلی ACE در سرم در ۳۰٪ تا ۸۰٪ موارد سارکوئیدوز بالاست (۳۸). ولی عیار آن بر حسب حاد یا مزمن بودن بیماری و اثر درمان تفاوت می کند. این مارکر در ابتدا برای تشخیص سارکوئیدوز مورد استقبال قرار گرفت ولی بعداً معلوم شد که برای سارکوئیدوز اختصاصی نیست و مقدار آن در تعداد زیادی از بیماری های دیگر نیز بالا می رود، با شدت کمتر یا بیشتر. از همه بیشتر در بیماری گوشه و جذام که همیشه به مقدار زیاد بالاست. در سل و هیستوپلاسموز و کوکسی دیوایدومیکوز و هیپرتیروئیدیسم و بریلیوز و سندرم خستگی مزمن نیز افزایش می یابد. در نارسایی مزمن کلیه و دیابت و آسبستوز و سیلیکون نیز کمی زیاد می شود. برعکس در فیبروز ریه و COPD افزایش این ماده گزارش نشده است. در بیماری کرون و هوچکین مقدار آن کمتر از حد طبیعی بوده است. بین شدت بیماری سارکوئیدوز و عیار SACE و بار (مقدار) کلی ضایعات همراهی تقریبی وجود دارد و نیز با میزان برداشت گالیوم ۶۷. در سارکوئیدوز حاد مقدار آن بیشتر است و پس از گذشت چند سال از شروع بیماری کم می شود ولی در بعضی موارد همچنان بالا می ماند. درمان با کرتیکواستروئید و مهار کننده های ACE عیار آن را پایین می آورد. چنانچه پس از قطع داروها مقدار آن در سرم همچنان بالا بماند حاکی از آن است که بیماری هنوز به صورت فعال باقی مانده است ولی نشان نمی دهد که این بیماری در حال شدت گرفتن باشد. نقش SACE در مانیتورینگ سارکوئیدوز کم است ولی در بیماری که کرتیکواستروئید مصرف نکرده باشد برای تعقیب (فالوآپ) بیمار مفید است. ACE علاوه بر سرم در مایع لاواژ برنکوآلوئولر (BAL) و مایع نخاع و اشک نیز وجود دارد اما ارتباط آن

در اشک با ضایعات چشم مشخص نشده است.

Lysozyme

لایزوزایم از منوسیت ها مشتق می شود و در خون می توان مقدار آن را اندازه گیری کرد. غلظت آن در ماکروفاژها و از جمله ماکروفاژهای آلوئولر زیاد است. در سل و لوسمی ها و سارکوئیدوز مقدار آن زیادتر می شود و نیز در بیوپسی ضایعه حاصله در تست کوایم. در سرم مبتلایان به سارکوئیدوز فعال افزایش داشته اما حساسیت و خصوصیت آن در این بیماری کم است و مزیت خاصی بر SACE نداشته است. سایر مارکرهای ناشی از منوسیت ها و ماکروفاژها عبارتند از: کالسی تریول که در قسمت متابولیسم کلسیم مورد بحث قرار گرفت و در سارکوئیدوز ترشح آن از گرانولم ها زیاد می شود. مواد دیگر عبارتند از: Kininase و Neopterin و Thermolysin-like metalloproteinase که کاربرد آن ها در سارکوئیدوز معمول نشده 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; 4th edition ii: 1634-1649.
- 9- Mitchell, DN, Rees, RJW. A Transmissible agent from human sarcoid and Crohn's disease tissues. Lancet 1969; ii: 81.
- 10- Mitchell, DN, Goswami, KKA. Transmissible agents from human sarcoid and Crohn's disease tissues. Lancet 1976; ii: 761-765 ..
- 11- Siltzbach, LE. The Kveim Test in Sarcoidosis. JAM 1969; 178:476-482.
- 12- Mitchell, DN, Sutherland, K, Bradstreet, CMD, Dighe, NW. Validation and standardization of Kveim test suspensions prepared from 2 human spleens. J Clin Pathol; 29:203-210.
- 13- Almenoff PL, Johnson A, Lesser M, Mattman LH Growth of acid-fast L forms from the blood of patients with sarcoidosis. Thorax. 1996 May; 51(5):530-3
- 14- Dorland, Medical Dictionary 2000: 1469, Harcourt International Edition.
- 15- Thomas, KW, Hunninghake, GW. The Search for a Potential Pathogen in Sarcoidosis. In Lung Biology in Health and Disease; 2006; 210.

- 16- duBois,RM,Berine,PA,Anevlavis,SE. Genetics in Sarcoidosis. In European Respiratory Monograph ;2005 :32 :64-81.
- 17- Iannuzzi,MC,Maliarik,M,RylicksBA. Genetics of sarcoidosis. Sarcoidosis. In Lung Biology in Health and Disease. 2006;210.
- 18- Kreider,ME,Rossmann,MD, HLA and the Risk of Sarcoidosis. In Sarcoidosis. Lung Biology in Health and Disease.2006;210:207.
- 19- Grunewald,JE,Eklund,A. Effects of genetics pattern on subsequent forms of sarcoidosis. In Sarcoidosis.Lung Biology in Health and Disease 2006;Chapter 11.210.
- 20- Takemura T, Hiraga Y, Oomichi M et al. Ultrastructural features of alveolitis in sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 1995 Jul;152(1):360-6
- 21- Semenzato,G,Bortoli,M,Brunetta,E,Agostini C. Immunology and Pathophysiology of Sarcoidosis. in Sarcoidosis. European Respiratory Monograph 32 ;2005:49-63.
- 22- Mochizuki I, Fukushima M, Hirose Y et al. Ultrastructural studies of concentric lamellar bodies in the bronchus of patients with sarcoidosis. Sarcoidosis. 1987 Sep; 4(2):111-5
- 23- De Vries, J, Wimsberger, Fatigue, quality of life and health status in sarcoidosis. In Sarcoidosis. European Respiratory Monograph 2005;32: 92-104.
- 24- Scadding,JG. Sarcoidosis. In Oxford Textbook of Medicine 1983;ii:490-501.Oxford University Press, London.
- 25- Soskel NT, Sharma OP. Pleural involvement in sarcoidosis. Curr Opin Pulm Med. 2000 Sep;6(5):455-68.
- 26- Sherlock, S. The Liver-lung interface. In Sarcoidosis,Excerpta Medica 1988: 59-70. Elsevier Sciences Publications, London.
- 27- Scadding, JG, in Sarcoidosis, 1967, Eyre and Spottiswoode, London.
- 28- Sherlock, S. The Liver-lung interface. In Sarcoidosis;1992;9 Supplement 1 :47-"51.
- 29- Bernstein, M., Konzelman, FW, Sidluck, Boeck's Sarcoid: Report of a case with visceral involvement.Arch Inter Med 1929;4_721-734.
- 30- Ohar, K, Judson, MA, Baughman, RP. Clinical aspects of sarcoidosis. in European Respiratory Monograph 2005;32: 188-209.
- 31- Hoistma, E, Sharma, OP. Neurosarcoidosis. in European Respiratory Monograph 2005; 32:164-187.
- 32- Sharma, OP. Renal Sarcoidosis and Hypercalcemia. In Sarcoidosis European Respiratory Monograph 200532:220-232.
- 33- James DG, Neville E, Siltzbach LE. A worldwide review of sarcoidosis. Ann N Y Acad Sci. 1976;278:321-34
- 34- Roy M, Sharma OP, Chan K. Sarcoidosis presenting in infancy: a rare occurrence. Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis. 1999 Sep; 16(2):224-7
- 35- Byg KE, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980-1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis. 2003 Mar;20(1):46-52.
- 36- Wilsher ML. Seasonal clustering of sarcoidosis presenting with erythema nodosum. Eur Respir J. 1998 Nov;12(5):1197-9.
- 37- Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestations of Lofgren's syndrome. Am J Respir

Crit Care Med. 2007 Jan 1; 175(1) :40-41

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

39- Askling, J, Grunewald, J, Eklund, A. et al. Increased risk of cancer following sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1668-1672.

40- Naccache, J. Antoine, M. Wislez, M. et al. Sarcoid-like pulmonary disorder in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiviral therapy. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:

41- Grunewald, J. Eklund, A. Role of CD4+ T cells in sarcoidosis. Pros Am Thorac Soc 2007; 4:462-464.

42- Morris, DG. Jasmer, RM. Huang, L. et al. Sarcoidosis following HI'V infection: evidence for CD4+ lymphocyte dependence. Chest 2003; 124:929-935.

43- Muller-Quernheim, J. Sarcoidosis: Immunopathogenetic concepts and their clinical application. Eur Resoir J 1998;12:716-738.

44- Lieberman, J. Elevation of serum angiotensin converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis. Am J Med 1975;59:365-379.

45- Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition, 2008; Appendix A-3.

46- Molter, JF, Park, HP. Sjoerdsma, W. Kataria, YP. Nonviable cell preparations induce intradermal epithelioid cell granulomas in sarcoidosis patients. Am Rev Respir Dis 1992;145;864-871.

47- Baughman, RP, Costabel. Markers of Sarcoidosis. In Sarcoidosis. Lung Biology in Health and Disease 2006, 210: Chapter 20.

48- Eklund, AG, Sigurdardottir, O, Ohorn, M. Vitronectin and its relationship to other extracellular matrix components in bronchoalveolar lavage fluid in sarcoidosis. Am Rev Respir Dis 1992;145:646-650.

49- Newman, LS, Orton, R, Kreiss, K. Serum angiotensin converting enzyme activity in chronic beryllium disease. Am Rev Respir Dis 1992;146:39-42.

50- Bradford Hill, A. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc/Med 1965;58:295-300.

51- Baughman, RP, Teirstein, AS, Judson, MA et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1885-1889.

52- Siltzbach. LE. Effects of cortisone in sarcoidosis: a study of thirteen patients. Am J Med 1952;12:139-160.

53- ??? Respiratory Monograph 2005; 32 (Chapter 20):301-315.

54- Camus, P, et al. Interstitial disease induced by drugs and radiation. Respiration 2004; 71:301-326.

References AV

55- Wyser, CP, et al. Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with cyclosporine A: A randomized control trial. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1371-1376.

56- Martinet, Y, Pinkston, P, Saltini, C, et al. Evaluation of the in vitro and in vivo effects of cyclosporine on the lung T-lymphocyte alveolitis of active pulmonary sarcoidosis. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 1242-1248.



- 57- Abbas, AK, Litchman, AH. Glossary. in Basic Immunology 2004:287-288.Saunders London.
- 58- Ziegenhagen, NW, Benner, UK, Zissel, G, et al. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1586-1592.
- 59- Ziegenhagen, NW, Rothe, E, Zissel, G, Muller-Quernheim.J. Exaggerated TNF-alpha release of alveolar macrophages in corticosteroid resistant sarcoidosis. Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis 2002;19:185-190.
- 60- Zabel, P. Entzian, P. Dalhof, K, et al. Pentoxiphyllin in treatment of sarcoidosis. Am J Respir Med 1997;155:1665-1669.
- 61- Baughman, RP, Judson, MA, Teirstein, AS et al. Thalidomide in chronic sarcoidosis. Chest 2002;122:227- 232.
- 62- Baughman,RP,Lower,EE,. Infiximab for refractory sarcoidosis. Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis 2001;18:70-74.
- 63- Pritchard, C, Nadarajah, K. TNF-alpha inhibitors treatment for refractory to conventional treatment: a report of sarcoidosis patients. Ann Rheum Dis 2004; 63:318-32.
- 64- Rossman, MD, Newman, LS, Baughman, RP et al. A double-blinded placebo controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis 2006;23:201-208.
- 65- Baughman. RP, Drent, M, Kavuru, M. Infiximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement 2006;Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:795-802.
- 66- Utz, JP, Limpon, AH, Karla, S et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. Chest 2003;124:177-185.
- 67- Baughman, RP, Lower, EE, Bradley, DA et al. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. Chest 2005; 128: 1062-1074.
- 68- Nunley, DR et al. Lung transplantation for end-stage pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis 1999;16:93-100.
- 69- Judson, MA. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. Eur Respir J 1998; 11:738-744.
- 70- Scott, J. Higgenbottom, T. Transplantation of the lungs and heart for patients with severe pulmonary complications from sarcoidosis. Sarcoidosis 1990;7:9.
- 71- Walker, S. et al. Medium term results of lung transplantation for end-stage pulmonary sarcoidosis Thorax 198;53 :281-284.
- 72- Shore, AF, Helman, DL, Davis, DB. Et al. Long-term outcomes following lung transplantation. Chest 2004;125:990-996.
- 73- Saleem, J, Beirne, SO, Egan, J. Transplantation for Sarcoidosis. European Respiratory Monograph 2005;32327-333