

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



هیأت تحریریه:

دکتر ناصر ابراهیمی دریانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر علیرضا استقامتی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سید محمود اسحق حسینی
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محسن اسفندیبد
فوق تخصص خون و انکولوژی

دکتر کیوان الجیان
دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر مصطفی انوری
متخصص داخلی

دکتر انوش برزیگر
استاد دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دکتر امیر حسین بقراطیان
استادیار دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر ایرج خسرونی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر سعید فلاح تفتی
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر منوچهر کیهانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر هوشنگ نوشاد
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر پرویز وحدانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

طب داخلی

فصلنامه جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

سال یازدهم / شماره دوم / تابستان ۱۳۹۴

ISSN:1560-8239

جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران



فصلنامه طب داخلی

سال یازدهم / شماره دوم / تابستان ۹۴

شاپا: ۸۲۳۹-۱۵۶۰

صاحب امتیاز: جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

مدیر مسؤول: دکتر ایرج خسرونی

ویرایش: دکتر نعمت اله حسنی

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 رز، پلاک ۲

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.

تخریب جامعه پزشکی به ضرر چه کسی می باشد؟

دکتر ایرج خسرونی

در سال های اخیر به خصوص در سال ۱۳۹۴ شاهد هجمه همه جانبه وسایل ارتباط جمعی به خصوص صدا و سیما و بعضی از مسئولین به همکاران پزشک و پرستاران خدوم هستیم به نظر آنها بهترین سوژه خبری مربوط به جامعه پزشکی است چون مردم به علت نیازی که به آنها دارند همچنین احترامی که از سالهای قبل برای آنها باقی مانده است برای آنها قائل هستند انتظار ندارند پزشکان دچار اشتباه شوند حتی انتظار ندارند آنها بیمار شوند، تصادف کنند و یا مشکل خانوادگی و مالی داشته باشند. آنها فکر می کنند که پزشکانی که مجبور هستند با لباس آراسته در محیط کار حاضر شوند و باسبیلی صورت خود را قرمز نگه می دارند افراد بی غم و ثروتمندی هستند که از هرگونه آسیب، بیماری و اشتباه به دور هستند بنابراین هر مطلبی راجع به این قشر زحمت کش نوشته می شود به دقت مطالعه و مورد توجه قرار می دهند.

در فضای مجازی هم بدون تحقیق از کسی دفاع یا برعلیه کسی اظهار نظر می نمایند که خود موجب توجه گروهی دیگر به این امر غیر مهم می گردد مردم با مطالعه و دیدن برنامه های ضد پزشکی به طور غیر عمد به این امر مهم توجه کرده که چطور خود، ناموس و تمام رازهای زندگی خود را به دست پزشکان می سپارند و گاهی هم جنبه دفاعی و دور کردن خود از این جامعه را مدنظر می گیرد و اینجاست که وسایل ارتباط جمعی برای جلب مشتری بیشتر به گروهی از بیماران آسیب می رسانند و از درمان به دور می کنند همه ما می دانیم جامعه پزشکی هم مانند سایر گروهها ممکن است دارای اعضای باشد که اشتباه می کند و حتی توجهی به وضع مالی بیماران ندارند ولی به جرأت می توان گفت ۹۵ درصد جامعه پزشکی با آبرو و حیثیت و شأن پزشکی زندگی می کنند و حاضر نیستند آن را با پول و مال دنیا عوض نمایند. مسئولین وسایل ارتباط جمعی و بعضی مسئولین که اینقدر راجع به مشکلات جامعه پزشکی قلم فرسایی می کنند بهتر است نگاهی به اطراف خود بیاندازند آیا همه آنها به وظایف کاری خود دقت لازم را دارند. خبرنگاری که با هزار خواهش و نیرنگ وقت مصاحبه می گیرد و سپس CD مهندسی شده آن را به مقامات قضایی تحویل می دهد آیا از وجدان خبرنگاری بویی برده است؟

امیدواریم با همت مسئولین و انجمن های پزشکی هر چه زودتر به این قائله پایان داده شود و همه همکاران هم باید بدانند علاوه بر وجدان پزشکی بعضی مردم به خبرنگار تبدیل شده و باگرفتن عکس و فیلم توسط موبایل در ریختن آبروی جامعه پزشکی شریک می باشند.

بررسی فراوانی تغییرات آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به لوسمی حاد بستری در بیمارستان ۱-۵ ارتش طی سال های ۸۰-۱۳۷۲

دکتر حسن جلائی خو (فوق تخصص خون و سرطان بالغین - دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ارتش)
دکتر منوچهر کیهانی (فوق تخصص خون و سرطان بالغین - استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران)
دکتر محسن رجائی نژاد (فوق تخصص خون و سرطان بالغین)
دکتر ناصر کوخانی (دانشگاه علوم پزشکی ارتش)

چکیده :

در این مطالعه پرونده ۱۲۱ بیمار مبتلا لوسمی حاد که طی سال های ۸۰-۷۲ در بیمارستان ۵۰۱ بستری شده بودند مورد بررسی قرار گرفت و اولین آزمایشهای آنها استخراج شد. ۴۲٪ بیماران مبتلا به ALL و ۵۸٪ با تشخیص AML بستری شده بودند. حساسیت تشخیص مورفولوژیک در این مطالعه ۸۰٪ بود. آنمی نرموکروم نرموسیتیک ، ترومبوسایتوپنی و افزایش LDH شایعترین یافته ها بودند. میانگین شمارش WBC بالاتر از سایر مطالعات بود. درصد قابل توجهی دارای ESR نرمال بودند. آنزیمهای کبدی تغییر معنی داری نداشتند ولی افزایش BUN, Cr, Uric Acid چشمگیر بود. همآچوری و پیوری در درصد قابل توجهی از بیماران مشاهده شد. فراوانی سل تایپ M۴ بیشترین میزان را دارا بود.

مقدمه :

لوسمی های حاد شامل: گروهی از نئوپلاسم ها هستند که به طور کامل یا بخشی از سلولهای مادر خون ساز (STEM CELLS) را درگیر می کنند. لوسمی در ۸-۱۰ نفر از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر دیده می شود. لوسمی حاد براساس رده سولی و مورفولوژی، سیتوزنتیک ، مارکرهای سیتوپلاسمی و سطح سلولی و مطالعات مولکولی به دو گروه لوسمی لنفوئیدی و میلوئیدی (غیر لنفوئیدی) تقسیم میشوند. AML حدود ۹۰٪ لوسمی های حاد بزرگسالان و ۱۰٪ از لوسمی های حاد اطفال را تشکیل می دهد در حالیکه ALL نقطه مقابل آن است. پرولیفراسیون تنظیم نشده سلولهای نا بالغ که قادر به تمایز بیشتر نیستند (بلاست ها) منجر به جایگزینی مغز استخوان با بلاستها و نارسایی مغز استخوان می شود که از نظر بالینی با علائمی از کم خونی ،

عفونت و خونریزی ناشی از سیتوپنی تظاهر می یابد.

یافته های آزمایشگاهی در AML :

شمارش سلولهای خونی به طور گسترده ای در AML تغییر می کند. کم خونی معمولاً در زمان تشخیص وجود دارد و می تواند شدید باشد. کم خونی معمولاً از نوع نرموکروم - نرموستیک است. کاهش اریتروپوئیز اغلب منجر به کاهش رتیکولوسیت ها می شود. اتلاف فعال خون نیز در پیدایش کم خونی سهیم است. پیش سازهای اریتروئید در مغز استخوان حالت مگالوبلاستیک ممکن است پیدا می کنند.

بر اساس یک مطالعه گذشته نگر توصیفی که توسط آقای هانتز و همکارانش در سال ۱۹۷۸ انجام شده است در بیش از نیمی از بیماران تعداد لکوسیت ها افزایش نشان می دهد ولی در کمتر از ۲۰٪ بیماران شمارش لکوسیت بالاتر از $10,000/\mu l$ مشاهده می شود.

متوسط شمارش لکوسیت حدود $15,000/\mu l$ است و ۲۵ تا ۴۰٪ بیماران دارای مقادیر کمتر از $5,000/\mu l$ هستند و کمتر از ۵٪ فاقد سلولهای لوکمیک قابل شناسایی در خون محیطی می باشند.

مطالعه آقای بائر بر روی تظاهرات لوسمی حاد که در سال ۱۹۹۳ منتشر شد، نشان داد که هیپرلکوسیتوز که اغلب به صورت افزایش بلاست های خون محیطی است در اکثر موارد کمتر از $10,000/\mu l$ است و این مساله بیشتر در $AML(M5)$ و $AML(M4)$ اتفاق می افتد. که در $M5$ در ۳۰-۲۵٪ و در $M4$ در ۲۴-۲۵ درصد موارد باعلائم لکوسیتوز تظاهر می یابد. نتایج مطالعه آقای لستر (Lester) و همکارانش که در سال ۱۹۸۵ بر روی بیماران لوکمیک دچار هیپرلکوسیتوز انجام شد نشان داد که هیپرلکوسیتوز با لکوستاز در ریه و CNS و مجاری ادراری - تناسلی در ارتباط است. لکوستاز ریوی با تنگی نفس، تاکی پنه، رال و نارسایی تنفسی تظاهر پیدا می کند و از نشانه های پیش آگهی بد بیماری است و با درصد بالاتری از عود همراه است.

نکته مهم آزمایشگاهی در بررسی هیپرلکوسیتوز اینست که ممکن است لکوستاز به صورت افزایش

کاذب پلاکت بروز کند. چرا که اجزای خردشده لکوستی ها توسط دستگاه به عنوان پلاکت شمارش می شود.

هیپراوریسمی در ۵۰٪ بیماران AML دیده می شود و ممکن است در ارتباط با لیز تومور باشد. هرچند لیز تومور در ALL شایع تر است.

سطح سرمی LDH (Lactate Dehydrogenase) ممکن است افزایش یابد به خصوص در ساب تپهای $M5$ و $M4$ و با درجات کمتر در ALL دیده می شود. بر اساس بررسی های انجام شده ساب تاپ MO تمایل به وقوع در سنین بالا دارد و میانگین سنی در آن ۶۰ سال است. در $M1-AM$ متوسط سنی ۴۵-۵۰ سال بوده و آنمی یافته شایع آزمایشگاهی است. ۱/۴ بیماران $M1$ لکوپنیک هستند و ۱/۲ دچار لکوسیتوز می باشند.

متوسط سنی $M3$ بین ۳۸-۳۰ سال است و DIC به وضوح به نسبت بالاتری در این گروه اتفاق می افتد و در $M4$ میانگین سن حدود ۴۵-۴۰ سال است و هیپرلکوسیتوز در اغلب بیماران دیده می شود و در ۲۵-۲۰ درصد آنها $WBC < 10,5/\mu l$ است. و زیر شاخه $M5$ به دو زیر گروه $M5a$, $M5b$ تقسیم می شود. نوع a در ۷۵٪ موارد در افراد زیر ۲۵ سال بروز می کند ولی نوع b گستره سنی وسیعی دارد.

لوسمی لنفوسیتیک حاد که با علائم نارسائی مغز استخوان تظاهر پیدا می کند شایع ترین بیماری بدخیم در کودکان است. که ۳۰٪ کانسره های اطفال راتشکیل می دهد. این بیماری گسترده سنی و وسیعی در بزرگسالان دارد و میانگین سنی بزرگسالان ۴۰-۳۰ است. (۵) بروز ALL در سفیدپوستان اندکی بیشتر از سیاهان است.

یافته های آزمایشگاهی در ALL :

کم خونی یافته شایعی در بیماران مبتلا به ALL است. در عین حال Hb کمتر از $10 g/dl$ با درصد بالاتری از رمیسیون همراه بوده و عود کمتر و بقای بیشتری در بیماران دیده شده است. در بیماری با رشد سریع فرصت کافی برای به وجود آمدن آنمی وجود ندارد و سایر علائم بالینی زودتر بروز می کند و Hb

طبیعی حاکی از درگیری شدید خارج از مغز استخوانی یا درصد بالایی از بلاستها درخون محیطی است. شمارش گلبول های سفید در ۶۰٪ بیماران در هنگام تشخیص افزایش یافته است و به دلیل این که تعداد سلولهای طبیعی کاهش دارد تعداد WBC عموماً بازتابی از سلولهای بلاست در گردش خون است. تعداد WBC بالای $50 \times 10^3 \mu l$ معمولاً با لنفونوپاتی واضح و هیپاتواسپلنومگالی همراه است. هیپرلکوسیتوز در ALL بر خلاف AML به ندرت با عوارض CNS و تنفسی همراه است. در اغلب بیماران پلاکت کاهش دارد و در مطالعه ای که توسط Zippin در سال ۱۹۷۱ به ثبت رسید وجود ارتباط بین شمارش پلاکت کمتر از $30000 \mu l$ با دوره کمتر رمیسیون و احتمال عود بیشتر به خصوص در مردها به اثبات رسید. بر اساس مطالعه Boggs و همکارانش که بر روی ۱۷۸ بیمار مبتلا به ALL انجام گرفت وضعیت لکوسیت و پلاکت این بیماران مطابق جدول زیر گزارش شد:

جدول شماره ۱: نتایج مطالعه آقای Boggs :

WBC($\times 1000/\mu l$)	%	PLT($\times 1000/\mu l$)	%
< 10	40	50 >	62
49 - 10	34	15 - 50	30
99 - 50	15	15 <	8
100 <	11	----	----

به دلیل Turnover زیاد سلولی در ALL چند اختلال متابولیک به وجود می آید که عمده ترین آنها افزایش سطح اوریک سرم است. که ممکن است نفروپاتی اوراتی را به دنبال داشته باشد. همچنین این فرایند سبب افزایش سطح سرمی LDH در این بیماران می شود.

نوع مطالعه

مطالعه از نوع مشاهده ای به صورت Case exiting study واز نوع توصیفی است .

یافته ها

کل بیماران مورد مطالعه در این تحقیق ۱۲۱ نفر بودند که بر اساس نتیجه آزمون آسپیراسیون مغز استخوان (Bone Marrow Aspiration) در دو گروه ALL و AML قرار گرفتند ۴ مورد هم مبتلا به لوکمی دوگانه (Double Leukemia) بودند که تشخیص آنها با فلوسیتومتری محرز گردید. در پرونده ۶۷ نفر از این بیماران نتیجه فلوسیتومتری خون محیطی وجود داشت که برای تشخیص نوع لوسمی حساسیت بالاتری نسبت به بررسی مورفولوژیک (BMA) دارد. از گروه ALL تعداد ۳ مورد و از گروه AML تعداد ۹ مورد از نظر تشخیصی با نتایج فلوسیتومتری تطابق نداشتند. پس از اصلاح (نتایج فلوسیتومتری ارجحیت داده شد) ۴۹ نفر (۴۱/۹٪) با تشخیص ALL و ۶۸ نفر (۵۲/۱٪) با تشخیص AML مورد مطالعه قرار گرفتند.

نتایج حاصل از این مطالعه در جداول زیر آورده شده است:

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی نسبی (درصد) جنس در بیماران مبتلا به لوسمی حاد بستری در بیمارستان ۵۰۱ طی سالهای ۷۲-۸۰

	ALL			AML		
	مرد	زن	جمع	مرد	زن	جمع
تعداد	۴۳	۶	۴۹	۴۶	۲۲	۶۸
درصد	۸۷/۸	۱۲/۲	۱۰۰	۶۷/۶	۳۲/۴	۱۰۰

جدول شماره ۳: توزیع فراوانی نسبی (درصد) سن در بیماران مبتلا به لوسمی حاد بستری در بیمارستان ۵۰۱ طی سال های ۷۲-۸۰

سن	<۲۰	۲۰-۲۹	۳۰-۳۹	۴۰-۴۹	۵۰-۵۹	>۶۰
ALL	۱۸/۴	۵۵	۱۲/۲	۶/۲	۴/۱	۴/۱
AML	۱۱/۷	۳۹/۷	۱۹/۱	۱۱/۷	۷/۵	۱۰/۳

جدول شماره ۴: توزیع فراوانی نسبی (درصد) میزان هموگلوبین در بیماران مبتلا به لوسمی حاد بستری در بیمارستان ۵۰۱ طی سالهای ۷۲-۸۰

HB(mg/gl)	< ۶	۶-۷/۹	۸-۹/۹	۱۰-۱۱/۹	۱۲-۱۳/۹	>۱۴
ALL	۱۰/۲	۲۲/۵	۲۲/۴	۳۴/۸	۶/۱	۲
AML	۱۱/۸	۲۷/۹	۳۲/۴	۲۳/۵	۲/۹	۱/۵

جدول شماره ۵: توزیع فراوانی نسبی (درصد) شمارش گلبول قرمز در بیماران مبتلا به لوسمی حاد بستری در بیمارستان ۵۰۱ طی سالها ۷۲-۸۰

RBC(1000000/ μ l)	کمتر از نرمال	نرمال	بیشتر از نرمال
ALL	۹۳/۹	۶/۱	(صفر)
AML	۹۴/۱	۴/۴	۱/۵

جدول شماره ۶: توزیع فراوانی نسبی (درصد) هماتوکریت در بیماران مبتلا به لوسمی حاد بستری در بیمارستان ۵۰۱ طی سالهای ۷۲-۸۰

HCT	کمتر از نرمال	نرمال
ALL	۹۷/۹	۲/۱
AML	۹۲/۶	۷/۴

جدول شماره ۷: توزیع فراوانی نسبی (درصد) MCV در بیماران مبتلا به لوسمی حاد بستری در بیمارستان ۵۰۱ طی سالهای ۷۲-۸۰

MCV	<۸۰	۸۰-۹۶	>۹۶
ALL	۱۶/۳	۵۸/۱	۲۵/۶
AML	۷/۸	۵۳/۱	۳۹/۱

جدول شماره ۸: توزیع فراوانی نسبی (درصد) MCH در بیماران مبتلا به لوسمی حاد بستری در بیمارستان ۵۰۱ طی سالهای ۷۲-۸۰

MCH(pg)	<۲۷/۵	۲۷/۵-۳۲/۲	>۳۲/۲
ALL	۳۳/۳	۵۵/۸	۱۰/۹
AML	۱۷/۶	۶۴/۸	۱۷/۶

جدول شماره ۹: توزیع فراوانی نسبی (درصد) گلبولهای سفید در بیماران مبتلا به لوسمی حاد بستری در بیمارستان ۵۰۱ طی سالهای ۷۲-۸۰

/WBC(1000)	<۱	۱-۴/۴	۴/۴-۱۱/۳	۱۱/۳-۱۰۰	>۱۰۰
ALL	۴/۱	۲۰/۲	۲۲/۵	۳۴/۷	۱۸/۲
AML	۴/۶	۲۲	۲۲	۴۱/۲	۱۰/۲

جدول شماره ۱۰: توزیع فراوانی نسبی (درصد) شمارش پلاکت در بیماران مبتلا به لوسمی حاد بستری در بیمارستان ۵۰۱ طی سالهای ۷۲-۸۰

(PLT(1000/ μ l)	<۲۰	۲۰-۴۹	۵۰-۱۴۹	۱۵۰-۴۴۹	>۴۵۰
ALL	۱۲/۲	۴۰/۸	۳۸/۸	۶/۲	۲
AML	۱۰/۳	۴۲/۶	۳۸/۲	۷/۴	۱/۵

جدول شماره ۱۱: توزیع فراوانی نسبی (درصد) میزان ESR در بیماران مبتلا به لوسمی حاد بستری در بیمارستان ۵۰۱ طی سالهای ۷۲-۸۰

(ESR(mm/ h)	نرمال	<۱۰۰	>۱۰۰
ALL	۲۷/۲	۴۸/۵	۲۴/۳
AML	۱۲/۵	۵۲/۵	۳۵

جدول شماره ۱۲: توزیع فراوانی نسبی (درصد) میزان اسید اوریک در بیماران مبتلا به لوسمی حاد بستری در بیمارستان ۵۰۱ طی سالهای ۷۲-۸۰

Uric Acid(mg/dl)	نرمال	بیشتر از نرمال
ALL	۶۱/۱	۳۸/۹
AML	۶۰/۹	۳۹/۱

جدول شماره ۱۳: توزیع فراوانی نسبی (درصد) مقادیر BUN در بیماران مبتلا به لوسمی حاد بستری در بیمارستان ۵۰۱ طی سالهای ۷۲-۸۰

BUN(mg/dl)	نرمال	بیشتر از نرمال
ALL	۵۵/۱	۴۴/۹
AML	۵۲/۱	۴۷/۹

جدول شماره ۱۴: توزیع فراوانی نسبی (درصد) مقادیر Cr در بیماران مبتلا به لوسمی حاد بستری در بیمارستان ۵۰۱ طی سالهای ۷۲-۸۰

Cr(mg/dl)	نرمال	بیشتر از نرمال
ALL	۵۳	۴۷
AML	۴۸/۵	۵۱/۵

جدول شماره ۱۵: توزیع فراوانی نسبی (درصد) مقادیر ALT در بیماران مبتلا به لوسمی حاد بستری در بیمارستان ۵۰۱ طی سالهای ۷۲-۸۰

Cr(mg/dl)	نرمال	بیشتر از نرمال
ALL	۷۰/۷	۲۹/۳
AML	۶۶	۳۴

جدول شماره ۱۶: توزیع فراوانی نسبی (درصد) مقادیر AST در بیماران مبتلا به لوسمی حاد بستری در بیمارستان ۵۰۱ طی سالهای ۷۲-۸۰

AST(mg/dl)	نرمال	بیشتر از نرمال
ALL	۸۰/۹	۱۹/۱
AML	۷۸/۴	۲۱/۶

جدول شماره ۱۷: نتایج شمارش سلولهای موجود در ادرار بیماران مبتلا به لوسمی حاد بستری در بیمارستان ۵۰۱ طی سالهای ۷۲-۸۰

U/A	WBC		RBC	
	نرمال	بیشتر از نرمال	نرمال	بیشتر از نرمال
ALL	۶۵/۵	۳۴/۹	۷۴/۴	۲۵/۶
AML	۵۶	۴۴	۶۸	۳۲

جدول شماره ۱۸: توزیع فراوانی نسبی ساب تایپهای AML در بیماران مبتلا به لوسمی حاد میلوسیتیک بستری در بیمارستان ۵۰۱ طی سالهای ۷۲-۸۰

	MO	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	Total
درصد %	۵/۹	۸/۸	۲۲	۲۲	۲۲/۵	۱۱/۸	۰	۰	۱۰۰

جدول شماره ۱۹: میانگین مقادیر اندکسهای خونی در بیماران مبتلا به AML بستری در بیمارستان ۵۰۱ طی سالهای ۷۲-۸۰

	MO	M1	M2	M3	M4	M5
AGE(Year)	۴۷	۳۸	۳۹	۳۳	۳۴	۴۳
WBC(1000/ μ l)	۲۱/۶	۳۵	۹۷	۱۲/۵	۵۳	۱۴
MCV(fL)	۷۸	۸۸	۹۵	۹۰	۹۵	۹۶
MCH(pg)	۲۶/۲۵	۲۹	۳۱	۳۰	۳۱	۳۱
RBC(1000000/ μ l)	۳/۴	۳/۱	۲/۵	۲/۸	۲/۸	۲/۵
PLT(1000/ μ l)	۸	۵۳/۷	۵۷	۴۰	۴۹	۶۳
HCT	۳۰/۲۵	۲۴	۲۴	۲۵	۲۷	۲۴
ESR(mm/h)	۷۵	۸۷	۷۴	۳۸	۶۳	۱۰۴
Hb(g/dL)	۱۰/۲	۸/۱	۸/۳	۸/۸	۸/۸	۸

پروبیوتیک ها

یا میات درونی انسان

دکتر هوشنگ شفیعی

دانشیار گروه داخلی دانشکده علوم پزشکی تهران

با توجه به مصرف یک نوع ماست تخمیر شده به ازدیاد فلور میکروبی به اثربخشی پروبیوتیک ها پی برد .

فولر در سال ۱۹۸۵ پروبیوتیک ها را به صورت جدیدی تعریف کرد . پروبیوتیک ها در قالب مکمل رژیمی متشکل از میکروب های زنده است که مصرف آن به دلیل مطلوب درتوازن میکروبی روده اثرات مفیدی در فرد می گذارد .

او اولین فردی بود که واژه پروبیوتیک را به مفهومی که امروز استفاده می شود به کار برد . Pankim

لاکتوباسیل ها معروفترین باکتری های مورد استفاده در لبنیات تخمیری هستند و قادر به تبدیل قندها به اسیدلاکتیک هستند و این اسیدلاکتیک است که باعث طعم ترشی لبنیات می شود . و از فاسد شدن آنها جلوگیری می کنند . لاکتوباسیل ها در حدود ۵۶۰ گونه هستند که در مواد لبنی ، گوشت و سطح برگ درختان یافت می شود . در یک فرد سالم بین باکتری های مفید و مضر توازن وجود دارد ولی بسیاری از عوامل مثل استفاده از آنتی بیوتیک ها برای درمان بیماری ها - اشعه درمانی - شیمی درمانی - استفاده از آب کلردار - غذاهای حاوی ترکیبات دارویی - استفاده از الکل - حساسیت های غذایی - عمل جراحی - آسیب های فیزیکی - استرس های شدید - توکسین های محیطی و حساسیت های ژنتیکی می توانند سبب از بین بردن میکروب های مفید موجود در بدن فرد شوند و با غالب شدن میکروب های مضر در روده باعث بیماری هایی مثل اسهال - پوکی استخوان - افزایش کلسترل خون - کاهش قدرت پاسخ گوئی بدن به آنتی ژن های خارجی خواهد شد .

مکانیسم عملکرد پروبیوتیک ها

پروبیوتیک ها به طرق مختلفی بر سلامت فرد اثر می

درون بدن انسان میکروب های زنده ای یافت می شوند که اعمال بسیار حیاتی انجام داده و روی تندرستی انسان تأثیر بسزائی دارند . این میکروب ها در دهان ، چشم و بخش های تولید مثل انسان زندگی می کنند ولی عملاً محل اصلی زندگی آن ها در دستگاه گوارش می باشند . تعداد این میکروب ها بالغ بر ۱۰۰ تریلیون می باشد که تعداد آن ها از شمارش سلول های بدن انسان زیادتر است و شامل بر ۵۰۰ نوع هستند که عمدتاً در روده های بزرگ و کوچک حضور دارند و به طور طبیعی در روده آزاد بوده و فلور طبیعی روده را تشکیل داده و به سلول های پوششی روده نمی چسبند ، به طور کلی میکروب های روده به انواع مفید - مضر و خنثی تقسیم می شوند .

باکتری های مفید در تولید ترکیبات مورد نیاز بدن مانند ویتامین ها - تنظیم پاسخ های ایمنی - متابولیسم مواد غذایی و ساختن اسیدهای آلی نقش مؤثری به عهده دارند .

باکتری های مضر ترکیبات سمی و کارسینوژن تولید می کنند و در صورت غالب شدن بر میکروب های مفید باعث تولید افزایش ترکیبات مضر می شوند . و این پدیده موقعی صورت می گیرد که انسان دچار اختلال سیستم ایمنی ، آسیب جدار روده ها ، اختلال در متابولیسم غذایی و همچنین استعداد ژنتیکی که نتیجتاً منجر به چسبیدن باکتری ها به جدار روده می شوند و زمینه را برای میکروب هایی که در حال عادی بی آزار هستند فراهم می کند . و نهایتاً باعث بروز بیماری های مختلف در روده کوچک و بزرگ می شوند مثل بیماری های التهاب روده - کولیت زخمی - بیماری کرون - سندرم روده تحریک پذیر - اسهال و حتی چاقی .

اولین بار یک پزشک روسی بنام میچیکف در سال ۱۹۰۷



مثلاً لاکتوباسیل ها در اسهال ویروسی باعث افزایش پاسخ ایمنی می شود .

به طور خلاصه اثرات سودمند پروبیوتیک ها شامل :

- ۱- تقویت سیستم ایمنی
- ۲- ساخت برخی ویتامین ها مثل B . K و اسیدهای آمینه
- ۳- کاهش کلسترل خون با ۲ مکانیسم، یکی تولید اسید های چرب با زنجیره کوتاه که سنتز کلسترل را در کبد متوقف میکند و دیگری با ممانعت از اتصال کلسترل و نمک های صفراوی از جذب آن جلوگیری می کند.
- ۴- بهبود عملکرد دستگاه گوارش .
- ۵- جلوگیری از کاهش عفونت های روده ای و مجاری ادراری .
- ۶- فعالیت فاگوسیتوزها را تقویت کرده باعث تجزیه ی سلول های توموری در حال رشد می شوند.
- ۷- با تولید اسید لاکتیک PH داخل روده ای را کاهش داده و یک محیط نامناسب برای باکتری های پاتوژن ایجاد خواهد کرد .
- ۸- در افرادی که فاقد آنزیم بتالاکتوزیداز هستند و لاکتوز داخل شیر تبدیل به گلوکز و گالاکتوز نمی شود و در نتیجه لاکتوز بدون تغییر وارد روده شده و سبب اسهال می شود . پروبیوتیک ها در این اسهال ها مؤثر هستند .
- ۹- پروبیوتیک با کاهش غلظت مدفوعی آنزیم ها و نمک های صفراوی و کاهش جذب موثر آن های مضر که سبب سرطان کولون می شود نقش مؤثری ایفا می کند .
- ۱۰- کاهش شیوع و تداوم اسهال .

اثرات درمانی پروبیوتیک ها

- ۱- اسهال وابسته به آنتی بیوتیک ها .
- ۲- اسهال کودکان .
- ۳- هلیکوباکتری پیلوری .
- ۴- اسهال مسافرتی .
- ۵- عدم تحمل لاکتوز .
- ۶- بیماری های التهابی روده .
- ۷- IBS
- ۸- بیماری های ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل .
- ۹- عفونت های ادراری .
- ۱۰- آلرژی تنفسی و پوستی .
- ۱۱- در آخرین گزارش های تیترا شده اثر پروبیوتیک ها در سرطان مثانه .

گذارند :

- ۱- در روده با تولید اسیدهای آلی و مواد ضد میکروبی مانع رشد باکتری های بیماری زا می شوند .
- ۲- اسید های آلی تولید شده می توانند به عنوان یک منبع انرژی مورد استفاده سلول های روده قرار گیرند .
- ۳- تولید ویتامین ها به خصوص B . K
- ۴- لاکتوباسیل های موجود در ماست می توانند قابلیت هضم پروتئینی و میزان دسترسی بیولوژیکی کلسیم - آهن - مس - فسفر - روی و منگنز را افزایش دهد .
- ۵- کاهش کلسترل سرم .
- ۶- جلوگیری از گاستروانتریت ها و انواع اسهال ها .
- ۷- اسید لاکتیک موجود در محصولات تخمیری بر سیستم ایمنی اثر گذاشته و مقاومت بدن را در مقابل عفونت ها ، سرطان و آلرژی افزایش می دهد .
- ۸- از بروز علائم کمبود لاکتاز جلوگیری می کند .

اصولاً به غذائی پروبیوتیک گفته می شود که حاوی میکروارگانیسم های با ویژگی های زیر باشند :

- ۱- میکروارگانیسم های آن فلور میکروبی روده باشند.
- ۲- به صورت زنده و فعال و به تعداد کافی به روده برسند .
- ۳- نسبت به اسید معده و نمک های صفراوی در روده کوچک مقاوم باشند .
- ۴- توانائی تولید ترکیبات آنتی باکتریال مضر مثل تولید اسید لاکتیک ، باکتریوسین و غیره داشته باشند .
- ۵- توانائی اتصال به سلول های اپی تلیال روده را در پی رقابت با پاتوژن ها داشته باشند . مکانیسم های مختلفی برای عملکرد و فعالیت پروبیوتیک ها پیشنهاد شده است که از آن طریق می توانند در بدن میزبان از آسیب های مختلف جلوگیری کنند .

۱- تولید مواد پیشگیری کننده :

- با تولید مواد مهار میکروارگانیسم ها مثل اسید لاکتیک و باکتریوسین و پراکسیداز هیدروژن و غیره می توانند از برخی بیماری های عفونی جلوگیری کنند .
- ۲- مسدود کردن محل اتصال میکروب های بیماری زا :
- پروبیوتیک ها با پوشاندن اتصال میکروارگانیسم های بیماری زا از کلونیزه شدن و رشد آن ها جلوگیری می کند .

۳- رقابت برای تغذیه :

- پروبیوتیک ها مواد غذائی موجود را قبل از این که توسط میکروارگانیسم های بیماری زا مصرف شود استفاده می کنند .

۴- تحریک سیستم ایمنی :

- پروبیوتیک ها می توانند هم ایمنی اختصاصی و هم غیر اختصاصی را در مقابل بیماری روده ای تحریک کنند



سارکوئیدوز (قسمت هفتم و پایانی)

دکتر کاظم آملی

استاد گروه بیماریهای داخلی (ریه) دانشگاه علوم پزشکی تهران

درمان

از آنجا که به عامل یا عوامل اتیولوژیک سارکوئیدوز دسترسی نداریم نمی توانیم درمان اتیولوژیک انجام دهیم، ولی پزشک متخصص در نگهداری بیمار می تواند کارهای مؤثری را برعهده بگیرد نخستین کار تشخیص درست سارکوئیدوز و تفکیک آن از بیماری های دیگر است و نیز جستجوی بیماری های احتمالی همراه آن. نقش بعدی کنترل بیماری و جلوگیری از پیشرفت آن و درمان عوارض آن است و در نهایت نقش سوم تسکین سمپتوم هاست. پزشک معالج باید اطلاعات اساسی درباره سارکوئیدوز را داشته باشد و سپس تجربه کافی در اداره بیماران را به دست آورد و در صورت لزوم از همکاری و مشاوره با متخصصین سابقه دار استفاده کند. با در نظر گرفتن اینکه بیمار باید سال های طولانی و بهتر بگوئیم تمام عمر تحت نظر باشد لازم است برای هر بیمار پرونده ویژه ای ترتیب داده شود. بین پزشک و بیمار باید ارتباط متقابل برقرار شود. پزشک باید این بیماری را برای هر بیمار توضیح دهد و به سوالات او و اطرافیانش پاسخگو باشد. امروزه بیماران در سراسر دنیا و از جمله در ایران

نگران سلامت خود هستند. برخورد با آنان نباید به کلی خالی از عاطفه باشد. آنان معمولاً درباره سرطان و سل و سایر بیماری های کشنده استفسار می کنند و نیازمند به اطمینان خاطر هستند. در غیر این صورت معمولاً به پزشکان متعدد مراجعه می کنند و از راه درستی که باید سال ها در پیش بگیرند منحرف می شوند.

در هر بیمار باید بررسی کرد آیا نیاز به تجویز داروهای اختصاصی دارد؟ در بسیاری از موارد ضایعات خود به خود به سوی محدود شدن و بهبود سیر می کنند که در حدود یک سوم موارد چنین است. در مرحله ۱ (Stage I) وقتی بیمار سمپتوم نداشته باشد اقدام درمانی ویژه ای لازم ندارد. اما سمپتوم های مزاحم را باید تسکین داد به طوری که بیمار با توضیحات پزشک و کنترل شکایات از نظر روانی نیز آرامش یابد و به آینده خود امیدوار شود. ضایعات اعضا مختلف سمپتوم های متفاوت ایجاد می کنند و باید کنترل شوند.

در مرحله ۲ (Stage II) نظر محققین و

صاحب‌نظران یکسان نیست. برخی معتقدند که باید از تجویز کورتیکواستروئیدها و سایر داروهای اختصاصی خودداری کرد، به خصوص که مدت درمان طولانی خواهد بود و فرصت بیشتری برای بروز عوارض فراهم می‌گردد و به علاوه معلوم نیست این داروها در سیر بیماری چه اثری داشته باشند، و یا لااقل در اقدام به درمان باید دست نگه داشت و مهلت داد. عده‌ای دیگر چنین استدلال می‌کنند که ضایعات سارکوئیدوز بالقوه پیشرفت کننده‌اند. بنابراین اگر مداخلات کنیم بیمار از کار افتاده می‌شود به سوی مرگ می‌رود و آن وقت باید تأسّف بخوریم و خود را ملامت کنیم، اگر خود بیمار و کسان او ما را ملامت نکنند. در عمل دیده می‌شود که داروها در محدود کردن ضایعات اثر دارند هر چند انتظار ما را در پاک کردن آن‌ها برآورده نمی‌کنند. برخی نیز وجود سمپتوم‌ها را ملاک قرار می‌دهند و عقیده دارند که وجود ضایعات ریه، هر چند وسیع باشند، بدون سمپتوم درمان را ایجاب نمی‌کند. روشی که نگارنده بر می‌گزیند این است که در Stage I تجویز استراحت و (در صورت وجود سمپتوم‌های حاد) داروهای مسکن و دستورهای بهداشتی و فالوآپ کافی است. اما در Stage II اگر ضایعات جزئی نباشند و به خصوص اگر پیشرفت کنند درمان اختصاصی را ضروری می‌دانم، ولی باید کوشش کرد دوره آن هر چه ممکن است کوتاه‌تر و مقدار استعمال آن‌ها هر چه ممکن است کمتر، ولی کافی و مؤثر باشد. قطع داروها باید با احتیاط و اطمینان از عود نکردن ضایعات صورت گیرد. در این مورد واکنش بیماران بسیار متفاوت است. در برخی موارد ضایعات یکی دو سال پس از مراجعه با درمان، یا بدون آن، تثبیت می‌شوند و می‌توان دارو را قطع کرد. برخی دیگر، چنانکه قبلاً نیز اشاره شد، وابسته به دارو می‌گردند و حتی با کاستن مقادیر جزئی از آن (مثلاً ۲/۵ میلی گرم پردنیزولون) ضایعات افزایش می‌یابند. اگر در Stage II ضایعات منحصر به تعداد کمی از ندول‌ها باشد نگارنده اقدام به تجویز داروهای اختصاصی نمی‌کند. اما اگر ضایعات قسمت‌های وسیع تری از ریه‌ها را فرا گرفته باشند و یا بیشتر شوند

کورتیکواستروئید را تجویز می‌کنم حتی اگر بیمار بدون سمپتوم باشد.

ضایعات Stage III کمتر خود به خود بهبود می‌یابند. اگر مناطق مبتلا در ریه فعال باشند و به مرحله فیبروز نرسیده باشند احتیاج به درمان دارند. ضایعات Stage IV بیشتر از مناطق فیبروز تشکیل شده‌اند و داروهای مورد نظر در آن‌ها بی‌اثر است ولی برخی از متخصصین هستند که فرصت را برای هیچ کس دریغ نمی‌کنند.

در مورد ضایعات خارج ریوی در تعدادی از موارد اتفاق نظر وجود دارد که باید دست به اقدام درمانی زد و کورتیکواستروئید یا داروهای پرعارضه را تجویز کرد. این موارد عبارتند از:

- ۱- ضایعات قلبی
- ۲- نورو سارکوئید
- ۳- ضایعات چشمی
- ۴- هیپرکلسمی و هیپرکلسمی اوری
- ۵- اختلال عمل کبد و کلیه
- ۶- طحال بزرگ و هیپراسپلنسم
- ۷- میوپاتی شدید
- ۸- خستگی زیاد و طولانی
- ۹- ضایعات شدید و ناتوان کننده مفصلی که به داروهای سیتوماتیک پاسخ ندهند.
- ۱۰- ضایعات پوستی مزاحم و مخصوصاً زشت کننده صورت.

نظر تخصصی و مشورتی در رشته مربوطه ضرورت دارد و در صورت لزوم بیمار باید تحت نظر متخصصین آن رشته قرار گیرد.

بسیاری از بیماران از درمان نتیجه‌ای نمی‌گیرند و مانند بیماری که در مقدمه به آن اشاره شد ضایعات وسیع سارکوئیدوز را در تمام عمر در بدن خود نگه می‌دارند و به گفته شاعر به درد خویش خو می‌کنند. برای نگهداری و اداره بیمار باید تدابیر عمومی در نظر گرفته شود. اگر سمپتوم‌ها شدید باشند (مانند تب و درد مفاصل و عرق کردن) بیمار باید استراحت کند و پس از تخفیف علائم نیز از خسته شدن و کار بیش از

حد بپرهیزد، قواعد بهداشتی عمومی را رعایت کند و در عین حال برای ادامه کار و زندگی عادی خود آماده شود. اینها نکاتی است که پزشک و بیمار را در کارشان در سال های متمادی و سراسر زندگی موفق نگاه می دارد.

اصطلاح «درمان» معمولاً وقتی به کار می رود که تنها به کنترل سمپتوم ها اکتفا نشود، بلکه پزشک لاقل برای جلوگیری از پیشرفت ضایعات و بهبود آن ها و کنترل عوارض دخالت کند. نوع بافت یا بافت های مبتلا در هر بیمار باید مشخص گردند تا از انهدام آن ها و پیشرفت به سوی ازمان و مرگ جلوگیری شود.

داروها

داروهای مهمی که برای بیماران مبتلا به سارکوئیدوز به کار می روند در درجه اول کورتیکواستروئیدها هستند و سپس انواعی از داروهای دیگر که ممکن است به تنهایی یا همراه با کورتیکواستروئیدها مورد استفاده قرار گیرند، از جمله داروهای ضد مالاریا و داروهای سیتوتوکسیک و کنترل کننده واکنش های ایمنی.

کورتیکواستروئیدها

داروی استاندارد در سارکوئیدوز به شمار می روند و اثر داروهای دیگر با آن ها مقایسه می شود. اثرات فیریولوژیک و فارماکولوژیک کورتیکواستروئیدها از هنگام کشف و تولید آن ها در نیمه قرن بیستم روشن و در کتب فارماکولوژی به طور مشروح ذکر شده است. در ارتباط با سارکوئیدوز از نظر بالینی اثرات زیر را دارند:

- ۱- سمپتوم ها را تسکین می دهند که ممکن است فوری و معجزه آسا باشند (شکل ۲۸-۱)
- ۲- کاهش تیرگی ها در رادیوگرافی ریتین
- ۳- کاهش اختلالات در تست های عملی تنفسی
- ۴- کاهش ناهنجاری ها در مایع لاواژ برنکو آلوئولر، از جمله کاهش لنفوسیت ها
- ۵- کاهش برداشت گالیوم
- ۶- کاهش SACE
- ۷- کاهش اختلالات همودینامیک ریه
- ۸- کاهش پرمابیلیتی کاپیلرها در ریه.

- ۱- کاهش تولید IL-۱ از ماکروفاژهای ارائه دهنده آنتی ژن
- ۲- کاهش تولید IL-۲ از لنفوسیت های T
- ۳- کاهش پاسخ ماکروفاژها به لنفوکاین ها و کاهش فعالیت خود آن ها
- ۴- کاهش مهاجرت منوسیت ها از خون به بافت ها
- ۵- کاهش نسبت T helpers/T suppressors
- ۶- کاهش تولید TNF و IFN-gamma

نخستین بار سیلتز باخ در سال ۱۹۵۲ گزارش داد که کورتیزون در ۱۳ بیمار مؤثر بوده است (۵۲) و سپس گزارش های بسیار متعدد دیگر یافته های او را تأیید کردند (۵۳). ترکیبی که بیش از همه به کار می رود پردنیزولون است. اما در اینکه کورتیکواستروئیدها در مسیر بیماری چه اثری دارند اتفاق نظر وجود ندارد، آیا کورتیکواستروئید بر عامل مولد سارکوئیدوز (که آن را نمی شناسیم) اثر دارد؟ نمی دانیم. بنابراین درباره اثر آن بر سیر بیماری چه نتیجه ای می توانیم بگیریم؟ اگر اعضاء حیاتی مبتلا شده باشند نظر عموم چنانچه گفته شد، بر اقدام به درمان است.

مقدار پردنیزولون را ۱ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن و در اشخاص چاق ۳۰ تا ۴۰ میلی گرم در روز ذکر می کنند. نگارنده برای بیماران ایرانی با مقدار ۳۰ میلی گرم در روز شروع کرده ام و نتیجه این روش مثبت و در مواردی به خصوص از نظر رفع سمپتوم ها درخشان بوده است (شکل ۲۸-۱). تیرگی های رادیوگرافی ریتین نیز به طور واضح پاک تر شده اند و ارقام FVC و FEV۱ بالا رفته اند. مقادیر بیشتر پردنیزولون (مثلاً ۵۰ میلیگرم) به نظر نمی رسد اثر بیشتری داشته باشند و مورد نیاز باشند به خصوص که BMI در ایرانیان معمولاً کمتر از کشورهای غربی و امریکایی است. توصیه شده است که پس از یک ماه مصرف دارو بیمار بررسی شود و مقدار پردنیزولون به تدریج کاهش یابد. تجربه شخصی نگارنده حاکی است

که بیماران ایرانی زود تر نتیجه می گیرند و بنابراین در پایین آوردن مقدار پردنیزولون سرعت بیشتری می توان به کار برد. مقدار نگه دارنده ۵ تا ۱۰ میلی گرم (یک یا ۲ قرص) در روز است. روش نگارنده معمولاً چنین است که در دو هفته اول ۳۰ میلی گرم (۶ قرص) پردنیزولون تجویز می شود و پس از دو هفته به ۲۵ میلی گرم تقلیل می یابد. بعد از یک ماه از شروع درمان وضع بیمار از نظر علائم بالینی و رادیوگرافی و اسپرومتری بررسی می شود. چنانچه پیشرفت درمان به سوی کاهش فعالیت بیماری و محدود شدن ضایعات باشد مقدار پردنیزولون به تدریج پایین آورده می شود تا به ۵ الی ۱۰ میلی گرم در روز برسد. سپس وضع بیمار هر ماه یا با فواصل طولانی تر مجدداً بررسی می شود.

کرتیکوستروئیدها را به طور موضعی نیز می توان به کار برد. از جمله در یوئیت قدامی به صورت قطره چشمی هیدروکورتیزون یا پردنیزولون، در ضایعات پوستی به شکل قطره و اسپری و پماد و یا تزریق پوستی. در پولیپ بینی و در ضایعات راه های هوایی فوقانی و ریه به صورت استنشاقی ممکن است به کار رود، ولی در مورد ضایعات برنش و ریه معلوم نیست چقدر اثر داشته باشد و بهتر است به صورت سیستمیک تجویز شود.

برای جلوگیری از عوارض کرتیکوستروئیدها و یا کاهش عوارض آنها برخی پیشنهاد می کنند بیماران این دارو را یک روز در میان مصرف کنند، ولی با در نظر گرفتن خصوصیات مردم و گرفتاری های روزانه زندگی در ایران احتمال فراموشی زیاد است و پیشرفت درمان مختل می شود. به این جهت نگارنده روش مصرف روزانه را به کار می برم.

در جریان درمان علاوه بر رسیدگی به علائم بالینی و رادیوگرافی و تست های تنفس باید تست های بیولوژیک نیز انجام شود (هموگلوبین، ESR، SACE، کلسیم سرم و ادرار) و از مجموعه آن ها برای ادامه و تعدیل یا قطع دارو تصمیم گرفته شود. درباره مدت درمان نظریات مختلفی داده اند ولی مدت ثابتی را برای همه بیماران نمی توان در نظر گرفت و بهتر است

در مورد هر بیمار در شرایط خاص او عمل کرد. در برخی بیماران پس از مدت کوتاهی (۶ ماه الی یک سال) ضایعات ثابت می مانند ولی در بعضی دیگر درمان سال ها به طول می انجامد و به مرحله تثبیت نمی رسد، باید تا موقعی که ضایعات تثبیت نیافته و خاموش نشده باشند پردنیزولون را با حداقل مقدار ممکن ادامه داد. فعالیت سارکوئیدوز ممکن است حتی به تغییرات جزئی در مقدار پردنیزولون حساس باشند. هر چند تعداد زیادی از بیماران نگارنده طبق دستور یا خود سرانه پردنیزولون را قطع کردند و ضایعات خاموش ماندند اما در تعداد کمی حتی با تقلیل ۵ میلی گرم به ۲/۵ میلی گرم در روز ضایعات تازه در رادیوگرافی ریتین پیدا شدند.

علل شکست درمان عبارتند از:

- ۱- نداشتن رابطه درست و منظم با بیمار
- ۲- نداشتن تکنیک درست در نگهداری بیمار
- ۳- کم بودن مقدار دارو
- ۴- سهل انگاری و بی نظمی از طرف بیمار
- ۵- بروز عوارض

عوارض کرتیکوستروئیدها فراوان اند. نخستین عارضه که بیمار را ناراحت می کند افزایش اشتها و در نتیجه افزایش وزن و تجمع چربی به خصوص در بعضی از مناطق بدن است. بیماران ایرانی به ویژه خانم های جوان از تغییر شکل ماه گونه صورت شاکی می شوند و از اینکه در خانواده و محیط زندگی زبازد باشند ناراضی می گردند. به این جهت باید در تجویز مقادیر زیاد و مدت زیاد محتاط باشیم و بیمار را برای پذیرفتن حداقل عوارض و جلوگیری از افزایش وزن آماده سازیم. سایر عوارض کرتیکوستروئیدها به طور مشروح در منابع فارماکولوژیک شرح داده شده است: هیپرگلیسمی و هیپر تانسیون و چاقی و استئوپنی و استئوپوروز و آکنه و گلوکوم و پورپورا و سندرم کوشینگ و بی خوابی و دپرسیون و عوارض روحی و استعداد به ابتلا به عفونت ها (از جمله سل). این عوارض را باید قبل از شروع درمان در نظر گرفت و به بیمار آگاهی داد. برای جلوگیری از استئوپوروز



و شکستگی های استخوان تدابیر پیشگیرانه ضرورت دارد.

سایر داروها

اگر کورتیکواستروئیدها در درمان سارکوئیدوز نتیجه ندهند یا عوارض آن ها غیر قابل تحمل باشد و بیماری پیشرفت کند باید از داروهای دیگر استفاده کرد، از جمله داروهای ضد مالاریا و داروهای سیتوتوکسیک. برخی از محققین از این داروها به عنوان داروی ردیف اول یا همراه با کورتیکواستروئیدها استفاده کرده اند. داروهای تازه تر، از جمله عوامل ضد TNF تحت بررسی هستند.

داروهای ضد مالاریا: این داروها از سال ۱۹۶۰ در درمان سارکوئیدوز مورد استفاده قرار گرفته اند و در ضایعات پوستی آن اثر داشته اند زیرا در پوست تراکم می یابند (۵۳). در کنترل هیپر کلسمی نیز مؤثر بوده اند و در موارد مقاوم به کورتیکواستروئیدها اثر داشته اند. در جلوگیری از عود ضایعات نیز مؤثر بوده اند.

کلروکین (قرص ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرمی) به مقدار ۵۰۰ میلی گرم در روز شروع می شود و سپس به ۲۵۰ میلی گرم تقلیل می یابد. حداکثر مقدار آن ۱۰۰۰ میلی گرم در روز است. از هیدروکسی کلروکین (قرص ۲۰۰ میلی گرمی) نیز می توان استفاده کرد زیرا عوارض چشمی آن کمتر است. به مقدار ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی گرم تجویز می شود. بیمار باید به وسیله افتالمولوژیست معاینه شود زیرا ممکن است با مقادیر بالا و طولانی رتینوپاتی غیر قابل اصلاح ایجاد کند. سایر عوارض داروهای ضد مالاریا نیز وابسته به مقدار مصرف هستند و عبارتند از بی اشتها و تهوع، استفراغ و درد شکم.

داروهای سیتوتوکسیک:

متوترکسات از همه بیشتر به کار رفته و پس از کورتیکواستروئیدها داروی استاندارد به شمار می رود و به خصوص اگر با کورتیکواستروئیدها همراه شود می تواند مقدار استعمال آن ها را پایین بیاورد (۵۳). در ضایعات پوستی و ریوی و آرتریت و چشمی و عصبی سارکوئیدوز لاقل در دو سوم موارد مؤثر بوده است

(۵۳). ممکن است تا شش ماه وقت لازم باشد تا اثر آن به دست آید. عوارض متوترکسات حاد یا مزمن هستند. عوارض حاد وابسته به مقدار دارو هستند و عبارتند از: لکوپنی و عوارض گوارشی و اولسره های مخاطی. تجویز اسید فولیک به مقدار یک میلی گرم در روز این عوارض را کاهش می دهد. عوارض مزمن متوترکسات شامل سمیت کلیه و ریه و کبد است. عوارض کبدی آن از دیر باز شناخته شده و ممکن است به سیروز کبد بیانجامد. عوارض ریوی متوترکسات را کامو به تفصیل شرح داده است (۵۴). سمیت ریه در ۳٪ تا ۵٪ موارد ذکر شده است، از جمله بیماری های انترستیسیل ریه مانند SIP و نیز ادم ریه و ARDS و عفونت های اپورتونیستی و غیره. عوارض آن غالباً در دو سال اول پس از تجویز بروز می کنند. سن بالا و دیابت و هیپوآلبومین امی در ایجاد عوارض ریوی متوترکسات مؤثراند. علائم ریوی عبارتند از سرفه و تنگی نفس و تب و پولی پنه همراه با تیرگی های قاعده ریتین و کاهش DLCO. مقدار متوترکسات معمولاً ۵ تا ۱۵ میلی گرم در هفته به طور خوراکی است و باید از ۲۰ میلی گرم در هفته تجاوز نکند.

Leflunomide (Arava) قرص ۱۰ تا ۱۰۰ میلی گرمی): سمیت آن کمتر از متوترکسات است. به تنهایی یا همراه با متوترکسات به کار می رود. از پرولیفراسیون لنفوسیت های T جلوگیری می کند و تولید آنتی بادی به وسیله لنفوسیت های B را کاهش می دهد (۵۳).

آزاتیوپرین: در بعضی موارد سارکوئیدوز نتیجه داده و در ضایعات عصبی و کبد نیز مؤثر بوده است (۵۳). سمیت کبدی آن کمتر از متوترکسات است. عارضه مهم آن لکوپنی و عوارض گوارش است. در یک بررسی با مصرف ۱۵۰ میلی گرم روزانه به مدت شش ماه در ۷ بیمار از ۱۰ بیمار مبتلا به ضایعات ریوی سارکوئیدوز نتایج عینی خوبی داده است. این دارو به صورت قرص ۵۰ میلی گرمی مصرف می شود.

سیکلوفسفامید (Endoxana). قرص ۵۰ میلی گرمی در سارکوئیدوز مقاوم به کورتیکواستروئیدها، به خصوص در ابتلا قلب، به کار رفته است. خطر بدخیمی به خصوص سرطان مثانه را باید در نظر داشت به ویژه



هر دو ترشح TNF را از ماکروفاژهای آلوئولر مهار می کنند.

Trental) Pentoxifilline - قرص ۳۰۰ میلی گرمی) به مقدار ۲۵ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه در سارکوئیدوز موفق بوده است (۶۰).

تالیدوماید در سال ۱۹۶۰ به عنوان یک داروی مسکن قوی به بازار آمد و به همین جهت به طور وسیع مورد استفاده قرار گرفت. چند ماهی نگذشت که زنان آبستن که این دارو را مصرف کرده بودند فارغ شدند و نوزادان آنان با فوکوملیا (فقدان یا جزئی بودن دست و پا) به دنیا آمدند. در آن موقع نگارنده در انگلستان پزشک بیمارستان بودم. خوشبختانه هیچ کدام از بیماران ما آبستن نبودند. این دارو در صورتی که در ۳ ماه اول حاملگی مصرف شود تراژون است و این عارضه فجیع را به دنبال دارد. سال بعد علت این ناهنجاری شناخته شد و بلافاصله پخش این دارو خاتمه یافت. پس از سال ها فراموشی معلوم شد که این دارو خواص ضد التهابی شگرفی دارد و در تنظیم واکنش های ایمنی مؤثر است. از جمله ترشح TNF از ماکروفاژهای آلوئولر را مهار می کند، از آنژیوژنز جلوگیری می کند و باعث تقویت ایمنی سلولی می گردد. اکنون تالیدوماید کاربردهای متعددی یافته است. از جمله در جذام و سیستمیک لوپرس اریتماتوزوس (SLE) و میلوم مولتیپل و بیماری های خونی و در پیوند اعضا و در سرطان های متعدد تحت بررسی است. اما مصرف آن با شرایط دقیق و سختی انجام می گیرد تا بیمار و خانواده او و شرکت های تولید کننده از عواقب گوناگون آن مصون بمانند. عوارض تالیدوماید به غیر از فوکومیلیا عبارتند از خواب آلودگی و بیبوست و نوروپاتی محیطی و بثورات پوستی. اکنون کوشش می شود داروهایی شبیه به آن شناخته و تولید شوند ولی عوارض آن را نداشته باشند. تالیدوماید در سارکوئیدوز در ضایعات پوستی آن از جمله لوپوس پرنیو به کار رفته و مؤثر بوده است (۶۱). تالیدوماید به صورت کپسول ۵۰ میلی گرمی عرضه می شود و روزانه به مقدار ۱۰۰ میلی گرم تجویز شده است.

از داروهایی که از فعالیت TNF-alpha جلوگیری

اگر روزانه و به طور خوراکی و به مقدار زیاد مصرف شود. مقدار مصرف روزانه ۱ تا ۲ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن و حداکثر ۱۵۰ میلی گرم در روز است.

سیکلوسپورین A (Sandimmune) - قرص ۲۵ تا ۱۰۰ میلی گرمی)، داروی مهار کننده ایمنی است که در پیوند اعضا به کار می رود، ولی بر خلاف انتظار در سارکوئیدوز اثر مثبت نداشته است و حتی همراه با کرتیکواستروئید اثرش از کرتیکواستروئید تنها نیز کمتر بوده است (۵۵) درحالی که طبق یک بررسی قبلی در آزمایشگاه ترشح IL-۲ از لنفوسیت های T را مهار کرده بود (۵۶).

داروهای ضد TNF

TNF-alpha سایتوکایینی است که به طور عمده به وسیله فاگوسیت های فعال شده تولید می شود و باعث فراخوانی نوتروفیل ها و منوسیت ها به جایگاه عفونت می گردد و آن ها را تحریک می کند تا میکروب ها را از بین ببرند. **TNF-alpha** همچنین سلول های اند و تلیال عروق را نیز تحریک می کند و سبب ترشح کمو کاین ها از آن ها می شود. در عفونت های شدید TNF به مقادیر زیاد تولید می شود و اثرات سیستمیک دارد، از جمله ایجاد تب و ساختن پروتئین های فاز حاد به وسیله کبد و نیز سبب کاشکسی می شود. هر گاه TNF به مقدار زیاد تولید شود باعث ترمبوز درون عروق و شوک می گردد (۵۷). تحقیقات چندی نشان داده اند که ماکروفاژهای آلوئولر در مبتلایان به سارکوئیدوز فعال مقادیر زیادی TNF ترشح می کنند (۵۸) و به خصوص در موارد مقاوم به کرتیکواستروئیدها مقدار آن همچنان بالا می ماند (۵۹). به این جهات موادی که بر ضد TNF فعال اند در درمان سارکوئیدوز مورد استفاده قرار گرفته اند. البته نقش **TNF-alpha** منحصر به سارکوئیدوز نیست و داروهای مزبور بیشتر در درمان بیماری های بافت همبند به خصوص آرتریت روماتوئید و بیماری کرون و کولیت اولسروز و بیماری وگنر و غیره نقش دارند. این داروها یا از تولید **TNF-alpha** جلوگیری می کنند و یا اگر تولید شده باشند آن را از فعالیت می اندازند. پنتوکسی فیلین و تالیدوماید

می کنند اینفلیکسی ماب و اتانرسپت در درمان سارکوئیدوز بررسی شده اند. در تعداد زیادی از سایر بیماری ها از جمله بیماری کرون و بیماری وگنر نیز به کار رفته اند.

اینفلیکسی ماب یک آنتی بادی منوکلونال دو رگه است که سه چهارم آن از منشاء انسان و یک چهارم آن از موش فراهم شده است و تمایل زیادی به ترکیب با TNF-alpha دارد. به صورت گردلیوفیلیزه شده در آمپول های ۱۰۰ میلی گرمی به نام رمیکاد تهیه شده و با روش درون رگی به مقدار ۳ تا ۵ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن، هر ۶ تا ۸ هفته به کار می رود. این دارو در موارد مقاوم سارکوئیدوز مزمن نتایج خوبی داده است (۶۳، ۶۲) و در دو بررسی دیگر ظرفیت حیاتی (VC) را افزایش داده است (۶۵ و ۶۴) ولی اهمیت بالینی آن معلوم نیست.

اتانرسپت پروتئینی است که از امتزاج (fusion) دو ماده به دست می آید. یک قسمت آن از منطقه FC آنتی بادی IgG۱ انسانی است و دیگری از منشاء گیرنده TNF است. اتانرسپت هم به TNF-alpha یا TNF-beta می پیوندد و هم به TNF-beta. TNF-beta یا لنتوتوکسین (LT) سایتوکائینی است که به وسیله لنتوسیت های T ساخته می شود، اثرات آن پیش التهابی است و نوتروفیل ها و سلول های اندوتلیال را فعال می کند (۵۷). اثرات اتانرسپت شبیه به اینفلیکسی ماب است و به صورت گردلیوفیلیزه در آمپول های ۲۵ میلی گرمی به نام انبرل تهیه شده و زیر پوست، دو بار در هفته، تزریق می شود. اتانرسپت نیز آنتاگونیست گیرنده TNF-alpha است. در بیماری های روماتیسمی از جمله آرتریت روماتوئید به کار رفته است. در مبتلایان به سارکوئیدوز ریه (۶۶) و چشم (۶۷) نیز تجربه شده ولی تا کنون نتیجه مثبتی نداده است. به علاوه عوارضی دارد از جمله آنکه ضایعات خاموش سلی متعاقب مصرف آن فعال شده اند.

پیوند ریه

در Stage IV و ضایعات فیبروتیک منتشر ریتین که بیمار به اکسیژن وابستگی دائمی پیدا می کند پیوند ریه تنها راه نجات اوست. این کار در مورد سارکوئیدوز

با موفقیت انجام شده است (۶۸، ۶۹). اشکال کار انتظار طولانی برای فراهم آمدن ریه دهنده است که در این فاصله بسیاری از بیماران می میرند. تعداد موارد پیوند ریه در مبتلایان به سارکوئیدوز پیشرفته نسبت به سایر بیماری ها از جمله فیبروز منتشر ریه (IPF) کمتر بوده و مرگ و میر پیوند در آنان نیز بیشتر رخ داده است. در سیاهان و زنان پیوند ریه بیشتر از مردان سفید پوست انجام شده است.

عوارضی که پیوند ریه را در مبتلایان به سارکوئیدوز ایجاب کرده است عبارتند از:

- ۱- هیپرتانسیون شریان ریوی
- ۲- برنشکتازی و عفونت های مکرر، که لزوماً ریه هر دو طرف باید پیوند شوند.
- ۳- عوارض قلبی که هم زمان پیوند ریه ها و قلب را ضروری می سازند.
- ۴- عفونت های قارچی به خصوص آسپرژیلوم که در Stage IV در ضایعات تخریبی و حفره ها ایجاد می شود و پیش آگهی آن از همه موارد بدتر است و با عوارض زیاد و مرگ همراه می گردد.

انجام عمل نیز در اینان بسیار مشکل خواهد بود به طوری که وجود مایستوما یک کنتراندیکاسیون برای پیوند ریه به شمار می رود. دوران بعد از عمل نیز پیش آگهی بدی دارد. به این جهت قبل از عمل لازم است عوارض قارچی در بیماران با دقت تشخیص داده شوند. معمولاً حال این بیماران بد است. هر چند جراح می کوشد مقدار زیادتری از توده بافت مبتلا برداشته شود، ولی به احتمال زیاد مقداری از بافت معیوب باقی می ماند که پس از پیوند فعالیت پیدا می کند. خونریزی زیاد نیز رخ می دهد و می تواند کشنده باشد.

پیوند یک ریه و نیز پیوند هر دو ریه و قلب با موفقیت انجام شده است (۷۰). عوارض بعد از عمل پیوند ریه ها فراوان اند و بیمار باید شدیداً تحت نظر و درمان باشد. در فواصل کم و بیش طولانی بستری کردن بیمار ضروری می شود، از جمله در ICU. اقدامات تهاجمی مانند برنکوسکپی مکرر و بیوپسی ها پیش می آیند، چه

در دوران کوتاه و متوسط پس از عمل (۷۱) و چه در مدت طولانی پس از آن (۷۲).
 عود ضایعات گرانولوماتو (بدون کازئوم) در ریه پیوند شده تا ۳۵٪ موارد ذکر شده است و حتی تکرار بروز سارکوئیدوز س از پیوند دوم نیز گزارش شده است. زودرس ترین عود یک ماه پس از پیوند رخ داده است. غالباً موارد عود از نظر بالینی و رادیولوژیک اهمیت زیادی نداشته اند اما در یک مورد باعث پیوند مجدد شده است (۷۱).
 ریجکشن حاد و مزمن تا بیش از ۵۰٪ موارد به علت ایجاد برونشیت ابلیتانت گزارش شده است ولی شیوع آن بیش از سایر موارد پیوند ریه نبوده است.
 پس از پیوند ارقام اسپیرومتری بهتر شده اند و موارد موفقیت آمیز پیوند در این بیماران روزافزون است. روی هم رفته پیوند ریه در سارکوئیدوز پیشرفته ریه کار مفید و مؤثری برای ادامه حیات و نجات بیمار است (۷۱).
 پیوند اعضاء دیگر در موارد غیر ریوی سارکوئیدوز نیز انجام شده است. از جمله پیوند قلب و کبد و کلیه . در اینان نیز عود سارکوئیدوز در عضو پیوند شده رخ داده است ولی از نظر بالینی نتیجه کار رضایت بخش بوده است (۷۳).

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; 170: 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, Anevla, SE. Genetics in Sarcoidosis. In European Respiratory Monograph ; 2005 :32 :64-81.
- 17- Iannuzzi, MC, Maliarik, M, Rylicks, BA. Genetics of sarcoidosis. Sarcoidosis. In Lung Biology in Health and Disease. 2006; 210.
- 18- Kreider, ME, Rossman, MD, HLA and the Risk of Sarcoidosis. In Sarcoidosis. Lung Biology in Health and Disease. 2006; 210: 207.
- 19- Grunewald, JE, Eklund, A. Effects of genetics pattern on subsequent forms of sarcoidosis. In Sarcoidosis. Lung Biology in Health and Disease 2006; Chapter 11. 210.
- 20- Takemura T, Hiraga Y, Oomichi M et al. Ultrastructural features of alveolitis in sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 1995 Jul; 152(1): 360-6
- 21- Semenzato, G, Bortoli, M, Brunetta, E, Agostini C. Immunology and Pathophysiology of Sarcoidosis. in Sarcoidosis. European Respiratory Monograph 32 ; 2005: 49-63.
- 22- Mochizuki I, Fukushima M, Hirose Y et al. Ultrastructural studies of concentric lamellar bodies in the bronchus of patients with sarcoidosis. Sarcoidosis. 1987 Sep; 4(2): 111-5
- 23- De Vries, J, Wimsberger, Fatigue, quality of life and health status in sarcoidosis. In Sarcoidosis. European Respiratory Monograph 2005; 32: 92-104.
- 24- Scadding, JG. Sarcoidosis. In Oxford Textbook of Medicine 1983; ii: 490-501. Oxford University Press, London.
- 25- Soskel NT, Sharma OP. Pleural involvement in sarcoidosis. Curr Opin Pulm Med. 2000 Sep; 6(5): 455-68.
- 26- Sherlock, S. The Liver-lung interface. In Sarcoidosis, Excerpta Medica 1988: 59-70. Elsevier Sciences Publications, London.
- 27- Scadding, JG, in Sarcoidosis, 1967, Eyre and Spottiswoode, London.
- 28- Sherlock, S. The Liver-lung interface. In Sarcoidosis; 1992; 9 Supplement 1 : 47-51.
- 29- Bernstein, M., Konzelman, FW, Sidluck, Boeck's Sarcoid: Report of a case with visceral involvement. Arch Inter Med 1929; 4: 721-734.
- 30- Ohar, K, Judson, MA, Baughman, RP. Clinical aspects of sarcoidosis. in European Respiratory Monograph 2005; 32: 188-209.
- 31- Hoistma, E, Sharma, OP. Neurosarcoidosis. in European Respiratory Monograph 2005; 32: 164-187.
- 32- Sharma, OP. Renal Sarcoidosis and Hypercalcemia. In Sarcoidosis European Respiratory Monograph 2005; 32: 220-232.
- 33- James DG, Neville E, Siltzbach LE. A worldwide review of sarcoidosis. Ann N Y Acad Sci. 1976; 278: 321-34
- 34- Roy M, Sharma OP, Chan K. Sarcoidosis presenting in infancy: a rare occurrence. Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis. 1999 Sep; 16(2): 224-7
- 35- Byg KE, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980-1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis. 2003 Mar; 20(1): 46-52.

- 36- Wilsher ML. Seasonal clustering of sarcoidosis presenting with erythema nodosum. *Eur Respir J*. 1998 Nov;12(5):1197-9.
- 37- Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestations of Lofgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jan 1; 175(1) :40-41
- 38- Lynch, JPrd, White, ES. Pulmonary Sarcoidosis. In *Sarcoidosis; European Respiratory Monograph* 2005;32:105-129.
- 39- Askling, J, Grunewald, J, Eklund, A. et al. Increased risk of cancer following sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1668-1672.
- 40- Naccache, J. Antoine, M. Wislez, M. et al. Sarcoid-like pulmonary disorder in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:
- 41- Grunewald, J. Eklund, A. Role of CD4+ T cells in sarcoidosis. *Pros Am Thorac Soc* 2007; 4:462-464.
- 42- Morris, DG. Jasmer, RM. Huang, L. et al. Sarcoidosis following HI'V infection: evidence for CD4+ lymphocyte dependence. *Chest* 2003; 124:929-935.
- 43- Muller-Quernheim, J. Sarcoidosis: Immunopathogenetic concepts and their clinical application. *Eur Resoir J* 1998;12:716-738.
- 44- Lieberman, J. Elevation of serum angiotensin converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am J Med* 1975;59:365-379.
- 45- Harrison's Principles of Internal Medicine. I 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 Sic/Med* 1965;58:295-300.
- 51- Baughman, RP, Teirstein, AS, Judson, MA et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885-1889.
- 52- Siltzbach. LE. Effects of cortisone in sarcoidosis: a study of thirteen patients. *Am J Med* 1952;12:139-160.
- 53- ??? Respiratory Monograph 2005; 32 (Chapter 20):301-315.
- 54- Camus, P, et al. Interstitial disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71:301-326.

References AV

- 55- Wyser, CP, et al. Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with cyclosporine A: A randomized control trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1371-1376.
- 56- Martinet, Y, Pinkston, P, Saltini, C, et al. Evaluation of the in vitro and in vivo effects of cyclosporine on the lung T -lymphocyte alveolitis of active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*

1988; 13 8: 1242-1248.

57- Abbas, AK, Litchman, AH. Glossary. in Basic Immunology 2004:287-288.Saunders London.

58- Ziegenhagen, NW, Benner, UK, Zissel, G, et al. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1586-1592.

59- Ziegenhagen, NW, Rothe, E, Zissel, G, Muller-Quernheim.J. Exaggerated TNF-alpha release of alveolar macrophages in corticosteroid resistant sarcoidosis. Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis 2002;19:185-190.

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

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

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

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

64- Rossman, MD, Newman, LS, Baughman, RP et al. A double-blinded placebo controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis 2006;23.201-208.

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

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

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

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

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

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

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

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

73- Saleem, J, Beirne, SO, Egan, J. Transplantation for Sarcoidosis. European Respiratory Monograph 2005;32327-333.

لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL):

یک عامل خطر برای انفارکتوس قلب

سیده سعیده نقیعی

متخصص بیماریهای داخلی، گروه داخلی، بیمارستان امینی، لنگرود، گیلان

چکیده:

مقدمه:

سکته قلبی معمولا از ضایعات آترواسکلروتیک در عروق کرونر منتج می گردد. ولی تقریبا ۵٪ از بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد آترواسکلروز ندارد.

بسیاری از ارگان های غیر لنفاوی ممکن است در کالبد شکافی نفوذ سلول لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL) را نشان دهند، اما اینفیلتره شدن عروق کرونر توسط بدخیمی های خونی یکی از علل ناشایع انفارکتوس قلبی می باشد.

لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL) همواره یک بیماری غیر تهاجمی بوده و با احتمال کمی ممکن است به عروق کرونر نفوذ کند. در این گزارش مورد، ما یک عارضه غیر معمول نفوذ لنفوسیتی را در ۴ بیمار با لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL) و لنفوسیتوز شدید که با انفارکتوس حاد میوکارد تظاهر پیدا نموده اند را شرح داده ایم. سکته قلبی به عنوان تظاهراولیه لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL) به ندرت گزارش شده است شرح مورد: ما در حال حاضر ۴ مورد لوسمی

لنفوسیتیک مزمن (CLL) که بدون سابقه پزشکی قابل توجهی با شکایت درد قفسه سینه و کاهش سطح هوشیاری به بیمارستان مراجعه نموده اندو در معاینه فیزیکی کراکل های ریوی در قواعد ریه ها داشته اند، را معرفی می کنیم.

یافته های آزمایشگاهی سطح تروپونین بالا و لمفوسیت سبد شکل در اسمیر خون محیطی را نشان داده بود و در یک مورد سکته مغزی گانگلیون بازال در سی تی اسکن مغز مشاهده شد.

آنها با تشخیص انفارکتوس میوکارد تحت درمان قرار گرفتند. درمان پزشکی شامل آسپرین بتا بولوکر، عامل ضدترومبوز و انفوزیون نیتروگلیسرین بوده و در نتیجه درد بهبود قابل توجهی پیدا نمود و تعادل بین عرضه و تقاضا اکسیژن برای جلوگیری از ایسکمی بیشتر برقرار شد.

بحث:

این مورد نشان می دهد نفوذ سلول های سرطانی خون به عروق کرونر ممکن است عامل خطر بالقوه برای انفارکتوس میوکارد باشد.

کلید واژه ها:

لکوسیتوز ، انفارکتوس میوکارد

معرفی مورد

سکته قلبی با افزایش بیومارکرهای قلبی (ترجیحا تروپونین) در حد حداقل یک ارزش بالاتر از صدک ۹۹ و علائم ایسکمی میوکارد، با حداقل یکی از موارد زیر تعریف می گردد: علائم جسمانی ایسکمی، تغییرات نشان دهنده ایسکمی شدید در نوار قلب (ECG)، توسعه امواج Q پاتولوژیک در ECG، تصویربرداری با شواهدی از کاهش جدید عضله زنده قلب، و یا اختلال حرکت جدید دیوارهای قلبی. تقریباً ۵٪ از بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد بیماری آترواسکلروتیک ندارند و سایر علل تنگی عروق، مانند ناهنجاریهای مادرزادی عروق کرونر، فیستول شریان کرونری، پل میوکارد، آنوریسم عروق کرونر، آمبولی، اسپاسم، واسکولیت، بیماری های عفونی کرونر، بیماری کاوازاکی، اختلالات متابولیک، بیماری متاستاتیک، یا سوء مصرف مواد، دخیل هستند. در اینجا، ما یک عارضه غیر معمول لکوسیتوز در یک بیمار مبتلا به لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL) که با انفارکتوس حاد میوکارد تظاهر نموده را گزارش نموده ایم.

گزارش مورد

در مجموع ۴ بیمار از بیمارستان امینی

۱- مرد ۶۹ ساله که با درد قفسه سینه از ۷ روز قبل از مراجعه و کاهش سطح هوشیاری برای ۲ ساعت قبل به اورژانس مراجعه نموده است. سابقه پزشکی وی عبارت است از فشار خون بالا کنترل شده. ECG او بالا رفتن قطعه ST را در لیدهای انترولتال نشان داد و الکترولیت های سرم نرمال گزارش شده بود. در لام خون محیطی بسیاری از سلول ها لنفوسیت سبد شکل بودند. تروپونین مثبت و در CBC ۲۱۰۰ سلول سفید خون با ۶۹٪ لنفوسیت با ۷۱٪ بسکت سل شمارش پلاکتها ۲۵۹۰۰۰ هموگلوبین ۱۳g / دسی لیتر که شمارش لنفوسیت به ۳۰۰۰۰ افزایش یافت، او اینتوبه و ونتیله شده و به بخش مراقبت های ویژه منتقل شد. کاتتریزاسیون قلبی و تصویر برداری دیگر توسط

متخصص قلب و عروق با توجه به وضعیت پزشکی به تعویق افتاده بود.

۲- مرد ۵۴ ساله به اتاق اورژانس با درد قفسه سینه برای ۱ ساعت قبل معرفی شده اند. سابقه پزشکی وی شامل هیچ بیماری نبوده و ECG او بالا رفتن قطعه ST را در لید های پره کوردیال نشان داد الکترولیت های سرم نرمال گزارش شد و PBS (۵۰٪) سلول بسکت سل را نشان داد، که تا ۶۵٪ پس از ۴۸ ساعت افزایش یافته بود. اکوکاردیوگرافی کسر جهشی ۳۵٪ با اختلال حرکت دیواره قدامی داشته، و تروپونین مثبت. در CBC هموگلوبین ۱۲،۴g / دسی لیتر، تعداد پلاکتها ۱۸۰۰۰ و سلول های سفید خون ۵۹۰۰۰ با ۷۱٪ لنفوسیت که تا ۷۰۰۰۰ با ۸۱٪ لنفوسیت بعد از ۴۸ ساعت افزایش یافت سونوگرافی شکم NL بود

۳- زن ۷۱ ساله به اتاق اورژانس با درد اپی گاستر از ۱ روز قبل، کاهش فشارخون و تهوع مراجعه نموده و. در سابقه او فشار خون بالا کنترل شده وجود داشته است. ECG او بالا رفتن قطعه ST در لید تحتانی نشان داد، و تروپونین مثبت. در CBC تعداد گلبول های سفید خون ۸۰۰۰ با ۷۱٪ لنفوسیت، تعداد پلاکتها ۲۹۰۰۰۰، هموگلوبین ۱۱G / دسی لیتر، و الکترولیت های سرم نرمال گزارش شد PBS بسیاری از سلول های لنفوسیت بسکت سل بود اکوکاردیوگرافی کسر جهشی ۵۰٪ بدون اختلال حرکت را نشان داد، سونوگرافی شکم NL بود. هیچ کدام از آنها لنفادنوپاتی قابل توجه و نشانه های تحول ریشتر را نداشتند. بعد از آغاز درمان ACS، تروپونین ا منفی شده و گلبول سفید ۲۰۰۰-۳۰۰۰ کاهش یافت.

این فرضیه مطرح شده است که انفارکتوس حاد میوکارد میتواند ثانویه به نفوذ لنفوسیت در مویرگ ها بوده یا انفارکتوس مسبب بدتر شدن لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL) گردد.

۴- مرد ۷۰ ساله با سابقه از CHD و اختلال خونی (WBC: ۲۱۰۰۰، HB: ۱۰،۷، PLT: ۱۴۸۰۰۰) که به عنوان فاوویسم تشخیص داده شده بوده) از ۲ سال قبل با شکایت از تنگی نفس، کلاس عملکردی III مراجعه نموده. او در حال درمان منظم با اسپرین ۸۰mg

آتورواستاتین ۲۰ mg روزانه، لوزارتان ۲۵-۲۰ mg بار در روز بود. در معاینه فیزیکی از بیمار علائم حیاتی دمای ۳۷٫۴ درجه سانتیگراد، پالس ۸۸ در دقیقه، تعداد تنفس ۲۴ در دقیقه و فشار خون ۱۳۰/۸۰ میلی متر جیوه ثبت شده همچنین رال در قواعد ریه، و لنفادنوپاتی گردن داشته است، علاوه بر این، حین کار کردن کمتر از معمول تنگی نفس پیدامی نمود. ECG او موج Q در لید تحتانی نشان داد در اکوکاردیوگرافی هیپو کینزی دیواره تحتانی مشاهده شد. در آزمایشگاه CBC: WBC ۷۰۰۰، PMN ۱۳٪، ۸۰٪ لنفوسیت، ESR: ۳۵، PLT: ۵۳۰۰۰، HB: ۱۱،۱، EO: ۶٪، ALT: ۲۳، ALK: ۱۸۶، FBS: ۹۸، CR: ۰/۹، AST: ۱۳، CHOL: ۱۴۷، LDL: ۱۱۳، HDL: ۵۳، TG: ۱۵۶، LDH: ۹۸۵ Retic: ۱،۷ در pbs سلول های سبکی فراوان با ترومبوسیتوپنی گزارش شد پس از فصد و تزریق خون: WBC: ۳۲۰۰۰، HB: ۱۱،۶، PLT: ۱۶۱۰۰۰ و تنگی نفس حل و فصل شد.

بحث

سلول های لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL) در شرایط آزمایشگاهی به سرعت دچار آپوپتوز میگردند، این موضوع نشان می دهد که در داخل بدن سیگنال های ضد آپوپتوزی حیاتی وجود دارد. بیان بالای پروتئین ضد آپوپتوزی Bcl-۲ و MCL-۱ مشخصه CLL است، که بیشتر در بافتهای لنفاوی افزایش می یابد. با این حال، سطوح بالایی از MCL-۱ موجود در نمونه خون محیطی، همراه با نیمه عمر کوتاه آن، این فرضیه را مطرح کرد که بدن باید آن را به طور فعال در گردش خون ترشح کند. کشت همزمان سلول های CLL با سلول های اندوتلیال عروقی انسان موجب زنده ماندن سلول تومور، (که این اثر با سلول های طبیعی B مشاهده نشد) شده است. این با سطوح بالای پروتئین ضد آپوپتوزی خانواده Bcl-۲، MCL-۱، و Bcl-XL و افزایش بیان CD۳۸ و CD۴۹d، که هر دو در بیماری بالینی تهاجمی دیده می شوند همراه بود. از آنجا که CD۳۸، CD۴۹d، و برخی خانواده ژن Bcl-۲ اهداف رونویسی برای NF-kB هستند، NF-kB فعال در کشت همزمان با سلول های اندوتلیال ارزیابی

شده است. که بطور قابل توجهی افزایش یافته بود و به شدت با تغییر در رونویسی از CD۳۸، CD۴۹d، BCL۲، MCL۱ و BCLXL همراه بوده است.

بنابراین، سلول های CLL سیگنال های بقا خاص را در تعامل با سلول های اندوتلیال واسطه از طریق فعال سازی NF-kB و القای ژن هدف پایین دست دریافت می کنند. این نوع از تعامل در عروق محیطی ممکن است سازنده فعال NF-kB و بیان بالای پروتئین Bcl-۲ که در این بیماری دیده می شود را توضیح دهد. (۲) القاء MCL۱ به عنوان یک واکنش سریع به استرس و فشار است در سلول غیر خونساز دیده میشود. در عضله قلب، بیان MCL۱ و cFOS در زمان اوایل پس از انفارکتوس میوکارد افزایش می یابد. در نهایت، احتمالاً به عنوان یک نتیجه از افزایش استرس اکسیداتیو بیان MCL۱ در عضلات اسکلتی افزایش می یابد.

احتمال دگرگونی که مطرح می گردد فرضیه انتقال است، انتقال می تواند در هر لنفوم درجه پایین اتفاق بی افتد، به خصوص در لنفوم سلول B IVL (Intravascular). یک زیر گروه نادر از لنفوم منتشر اکسترانودال سلول B بزرگ ایجاد می گردد. این بیماری از طریق تکثیر لنفوسیت کلونال در رگ های کوچک با حفظ نسبی بافت اطراف مشخص می شود. علایم بالینی این بیماری وابسته به درگیری ارگان خاص، که اغلب شامل سیستم عصبی مرکزی و پوست می باشد. به علت تظاهر مختلف و نادر بودن IVL، تشخیص اغلب توسط بیوپسی جراحی بعد از مرگ صورت می گیرد.

نیروی برشی و تعامل گذرا با سلول های اندوتلیال، فنوتیپ و رفتار سلول لوسمی لنفوسیتیک مزمن را تغییر می دهد. یک مدل که به بررسی مهاجرت سلولی لوسمی لنفوسیتیک مزمن پرداخته نقش حیاتی برای اینتگرین $\alpha\beta 1$ در این فرایند تعیین کرده است. مدل آزمایشگاهی که در آن سلول های CLL نیروهای برشی معادل آن در بستر مویرگی را با کمک جریان لنفوسیتها از طریق الیاف توخالی مویرگ مانند اندود شده با سلول های اندوتلیال را تجربه کرده به دوره بالینی لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL) پویا وارد

می شوند. سلول های CLL در این راه بیان CD۶۲L و CXCR۴ (هر دو $P > ۰,۰۰۰۱$) را افزایش داده و CD۴۹d و CD۵ (هر دو $P = ۰,۰۰۳$) به طور مستقیم در اثر نیروی برشی افزایش می یابد و علاوه بر این، سلول های CLL از طریق اندوتلیوم به " فضای خارج عروقی " مهاجرت ، می کنند. سلول های CLL مهاجر بیان قابل توجهی از CD۴۹d ($P = ۰,۰۲$)، متالوپپتیداز ۹ ماتریس ($P = ۰,۰۰۴$)، CD۳۸ ($P = ۰,۰۰۹$)، CD۸۰ ($P = ۰,۰۴$) ، و CD۶۹ ($P = ۰,۰۴$) در مقایسه با سلول های CLL که در گردش خون باقی مانده اند دارند. درجه مهاجرت به شدت با بیان CD۴۹d همبسته است ($R^2 = ۰,۴۷$ ، $P = ۰,۰۱$) ، و درمان با آنتی بادی CD۴۹d (ناتالیزوماب) منجر به کاهش قابل توجهی در میزان مهاجرت ($P = ۰,۰۱$) می گردد. روی هم رفته ، داده ها شواهدی از یک روند پویا ، و در مدل آزمایشگاهی مهاجرت لنفوسیت ها ارائه و تایید می کنند که یک تنظیم کننده مهم در این روند CD۴۹d CLL، است.

نتیجه

این مورد نشان دهنده یک ارتباط نادر بین انفارکتوس حاد میوکارد و لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL) است . نفوذ عروق کرونر توسط CLL عادی نیست و نقش احتمالی در سندرم کرونری مورد بحث است. ممکن است ضایعه ایسکمی شروع کننده باعث ایجاد فاکتور هایی گردد که موجب فنوتیپ تهاجمی در CLL گردیده و با اینفیلتره شدن عروقی سبب انفارکتوس گردند.

پیشنهاد

کاتتریزاسیون قلبی به منظور رد پارگی پلاک آترواسکلروتیک و ایمونوهیستوشیمی به جهت کمک به تشخیص اینفیلتره شدن عروقی لازم است.

بررسی ارتباط بین تغییرات الکتروکاردیوگرام و سندرم متابولیک در مردان و زنان مراجعه کننده به درمانگاه قلب بیمارستان امیرالمومنین (ع) در سال ۱۳۹۲

دکتر ماه منیر محمدی
استادیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران، متخصص قلب و عروق

چکیده:

سندرم متابولیک برای توصیف مجموعه ای از اختلالات متابولیک بکار می رود. ریسک بیماری عروق کرونر در زنان مبتلا به سندرم متابولیک $2/63$ برابر و در مردان $1/98$ برابر افراد عادی است. معیارهای تشخیص این سندرم وجود ۳ مورد از ۵ مورد زیر است:

۱. دور کمر در آقایان بیشتر از 102 سانتی متر و در خانمها بیشتر از 88 سانتی متر
۲. تری گلیسرید بیشتر از 150 میلی گرم در دسی لیتر
۳. فشار خون $130/85$ میلی متر جیوه یا بیشتر
۴. قند خون ناشتا 110 میلی گرم در دسی لیتر یا بیشتر
۵. HDL کمتر از 40 در مردان و کمتر از 50 در زنان

مورد مطالعه قرار گرفتند. به این افراد قبلاً داروی ضد فشارخون یا داروی کاهنده قند خون یا چربی خون تجویز نشده بود. ۱۸۰ بیمار دارای معیارهای سندرم متابولیک بودند. ECG آنها بررسی شد و یافته های غیر عادی نوار قلب مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. تاکیکاردی سینوسی و PAC شایعترین یافته ها بودند. بین جنسیت و نوع آریتمی نیز ارتباط معنی داری وجود داشت به این صورت که برادی کاردی سینوسی بیشتر در خانمها و PVC بیشتر در آقایان دیده شد. کلید واژه ها: سندرم متابولیک، الکتروکاردیوگرام، آریتمی

مقدمه:

چاقی به خودی خود ریسک بیماری قلبی، عروقی را زیاد نمی کند، بطوریکه وقتی تجمع چربی در بدن به

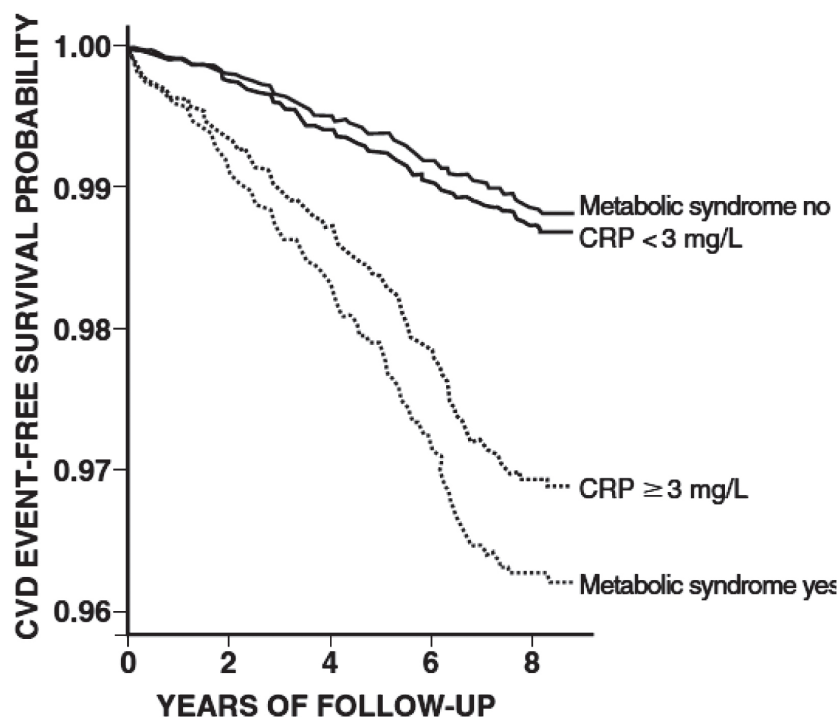
بیمارانی که برای کنترل چربی خون یا پر فشاری خون به درمانگاه قلب مراجعه کردند در سال ۱۳۹۲

شکل گلابی باشد و در ناحیه شکم یا دور کمر انباشته نشود نشان از عدم وجود چربی احشایی است و این افراد ریسک کمی برای بیماری قلبی، عروقی دارند. برعکس در افرادی که تجمع چربی در ناحیه شکم و دور کمر است و به اصطلاح اندام آنها به شکل سیب شده است چربی احشایی زیادی دارند و خطر بیماری قلبی، عروقی در آنها بسیار زیاد است.

برخی از افراد چاق مقاومت به انسولین پیدا نمی کنند و یا سایر معیارهای سندرم متابولیک را ندارند. در سندرم متابولیک سطح انسولین بالا است و عدم تحمل به گلوکز وجود دارد. سطح HDL پایین و سطح تری گلیسرید بالا است. فشارخون افزایش یافته و Small dense LDL زیاد بوده میکروآلبومینوری وجود دارد. مقاومت به انسولین حتی قبل از بروز بیماری دیابت سبب ایجاد آترواسکلروز است. ضمناً خودش یک ریسک فاکتور غیر وابسته برای ایجاد ترمبوز شریانی (آترو ترومبوز) است. افزایش قند خون با بیماری میکرواسکولار همراه است. در مطالعه Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor در بیماران با سندرم متابولیک شیوع مرگ در اثر بیماریهای قلبی و غیر قلبی بیشتر بود. در مطالعات

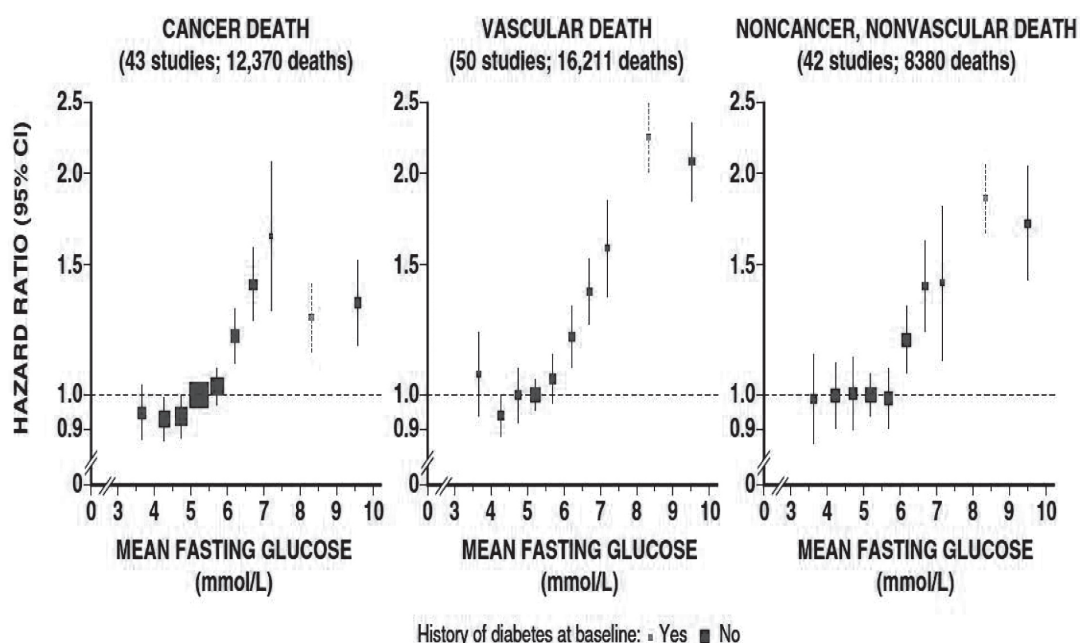
دیگر نیز که ریسک مرگ در افراد به دلیل کانسر، علل عروقی و غیر عروقی بررسی شد حتی افزایش خفیف در میزان گلوکز خون ناشتا سبب مرگ بیشتری به تمام دلایل بوده است.

انستیتیوی ملی قلب، ریه و خون (National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI تعریف جدیدی از سندرم متابولیک ارائه کرده است، به این صورت که می گوید سندرم متابولیک یک موقعیت پیش التهابی است و بیومارکرهای التهابی مثل hsCRP شاید بتوانند ریسک بالینی فرد را تعیین کنند (شکل ۱). نتایج مطالعه سلامت زنان study Women's health نشان می دهد که hsCRP بیشتر از ۳ میلی گرم در لیتر در فرد نشانه ریسک بالای ابتلا به وقایع قلبی و عروقی است در صورتیکه hsCRP کمتر از ۱ میلی گرم در لیتر ریسک کمتری خواهد داشت. اندازه گیری این بیومارکر شاید جزیی از تعریف سندرم متابولیک قرار گیرد. hsCRP همچنین ریسک بروز تیپ دو دیابت را مشخص می کند. ضمناً با سطح پایه انسولین و hypofibrinolysis ارتباط دارد. آترواسکلروز و تیپ دو دیابت یک اساس مشترک التهابی دارند.



شکل ۱: اقتباس از کتاب برانوالد این شکل نمایانگر رابطه CRP و میزان بقا بیماران است.

هایپرگلیسمی سبب می شود موادی که به عروق آسیب می زنند در جداره رگها تجمع یابند ضمناً در هایپرگلیسمی عملکرد وازودیلاتوری اندوتلیوم آسیب دیده است و تجمع لکوسیت ها در اندوتلیوم عروق زیاد می شود که این مساله اولین واقعه در تشکیل پلاک آترواسکلروتیک است. نفروپاتی دیابتی که با میکروآلبومینوری مشخص می شود این واقعه را شدت می بخشد در اشخاص دیابتی غیر وابسته به انسولین وجود میکروآلبومینوری ریسک تمام علل منجر به مرگ را افزایش می دهد (شکل ۲).



شکل ۲: اقتباس از کتاب برانوالد ارتباط بین میزان قند خون ناشتا و تمام علل مرگ

بیماران دیابتی و پره دیابتی اشکالاتی در سیستم های حل کننده لخته اندوژن دارند. ضمناً وازودیلاتاسیون وابسته به نیتریک اکسید در بیماران دیابتی اشکال دارد که سبب تسریع آترواسکلروز می شود (Braunwald's Heart Disease، ۲۰۱۵).

آیا در این سندرم عملکرد الکتریکی قلب تغییری خواهد کرد؟

در این مطالعه ما ECG ۱۸۰ بیمار مبتلا به سندرم متابولیک را بررسی کرده و موارد غیر طبیعی را توضیح دادیم.

روش کار:

این مطالعه یک مطالعه توصیفی-تحلیلی Descriptive – Analytical از نوع مقطعی cross-sectional است و روش نمونه گیری به صورت متوالی Consecutive می باشد. افرادی که برای کنترل چربی خون و یا پرفشاری خون به درمانگاه قلب مراجعه کردند فشارخون آنها اندازه گیری شد پاسخ آزمایشات قند خون ناشتا، HDL، تری گلیسرید و نیز اندازه دور کمر ایشان در فرم مخصوص جمع آوری گردید و نوار قلب آنها مورد بررسی قرار گرفت. این افراد بیماری خاص دیگری نداشتند و هنوز تحت درمان دارویی فشارخون، چربی خون یا قند خون قرار نگرفته بودند.

۱۸۰ نفر که ۳ مورد از ۵ مورد معیارهای سندرم متابولیک را دارا بودند، وارد مطالعه شدند و یافته های غیر طبیعی نوار قلب آنها استخراج گردید.
در انتها پس از جمع آوری اطلاعات مورد نیاز تحلیل داده ها انجام گرفت که از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۳ استفاده گردید. آزمونهای آماری مورد استفاده کای اسکوئر و فیشر بودند و سطح معناداری برای تفسیر روابط بین متغیرها ۰/۰۵ لحاظ شد.

یافته ها:

Age

Mean	55.52
Std. Error of Mean	.513
Median	59.00
Std. Deviation	6.877
Variance	47.290

میانگین سنی بیماران ۵۵/۵۲ سال بود.

Sex

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid male	111	61.7	61.7	61.7
female	69	38.3	38.3	100.0
Total	180	100.0	100.0	

۶۱/۷٪ از آنان مذکر و ۳۸/۳٪ مونث بودند.

Sinus Tachycardia

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid yes	34	18.9	18.9	18.9
no	146	81.1	81.1	100.0
Total	180	100.0	100.0	

تاکیکاردی سینوسی در (۱۸/۹٪) ۳۴ نفر وجود داشت.

Crosstab

			Sinus Tachycardia		Total
			yes	no	
Sex	male	Count	19	92	111
		% within Sex	17.1%	82.9%	100.0%
	female	Count	15	54	69
		% within Sex	21.7%	78.3%	100.0%
Total		Count	34	146	180
		% within Sex	18.9%	81.1%	100.0%

(۱۷/۱٪) ۱۹ نفر آنها مذکرو (۲۱/۷٪) ۱۵ نفر مونث بودند.

Sinus Bradycardia

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid yes	10	5.6	5.6	5.6
no	170	94.4	94.4	100.0
Total	180	100.0	100.0	

برادی کاردی سینوسی در (۵/۶٪) ۱۰ نفر وجود داشت.

Crosstab

			Sinus Bradycardia		Total
			yes	no	
Sex	male	Count	2	109	111
		% within Sex	1.8%	98.2%	100.0%
	female	Count	8	61	69
		% within Sex	11.6%	88.4%	100.0%
Total		Count	10	170	180
		% within Sex	5.6%	94.4%	100.0%

برادی کاردی در زنان (۱۱/۶٪) ۸ نفر و در مردان (۱/۸٪) ۲ نفر بوده است. بنابراین ارتباط بین جنسیت و برادی کاردی سینوسی معنی دار بود ($p = ۰.۰۵$).

PAC

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid no	131	72.8	72.8	72.8
rare	44	24.4	24.4	97.2
frequent	5	2.8	2.8	100.0
Total	180	100.0	100.0	

ضربان زود رس دهلیزی PAC (Premature Atrial contraction) (۲/۲۷٪) ۴۹ نفر دیده شد. در (۸/۲٪) ۵ نفر به صورت تکرار شونده و در (۴/۲۴٪) ۴۴ نفر به صورت یک Beat منفرد دیده شد.

Crosstab

			PAC			Total
			no	rare	frequent	
Sex	male	Count	75	33	3	111
		% within Sex	67.6%	29.7%	2.7%	100.0%
	female	Count	56	11	2	69
		% within Sex	81.2%	15.9%	2.9%	100.0%
Total	Count	131	44	5	180	
	% within Sex	72.8%	24.4%	2.8%	100.0%	

شیوع PAC در مردان (۴/۳۲٪) ۳۶ نفر و در زنان (۸/۱۸٪) ۱۳ نفر بود.

PVC

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid no	149	82.8	82.8	82.8
rare	28	15.6	15.6	98.3
frequent	3	1.7	1.7	100.0
Total	180	100.0	100.0	

ضربان زود رس بطنی PVC (Premature ventricular Contraction) در (۳/۱۷٪) ۳۱ نفر وجود داشت که در (۶/۱۵٪) ۲۸ نفر به صورت یک Beat منفرد و در (۷/۱٪) ۳ نفر به صورت تکرار شونده مشاهده گردید.

			PVC			Total
			no	rare	frequent	
Sex	male	Count	86	22	3	111
		% within Sex	77.5%	19.8%	2.7%	100.0%
	female	Count	63	6	0	69
		% within Sex	91.3%	8.7%	.0%	100.0%
Total	Count	149	28	3	180	
	% within Sex	82.8%	15.6%	1.7%	100.0%	

شیوع PVC در آقایان (۲۲/۵٪) ۲۵ نفر و در خانمها (۸/۷٪) ۶ نفر بود که ارتباط آماری بین جنسیت و PVC معنا دار است. ($p=۰/۰۴۴$).

Sinus Arrest

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid yes	8	4.4	4.4	4.4
no	172	95.6	95.6	100.0
Total	180	100.0	100.0	

وقفه سینوسی در (۰/۰۴۴٪) ۸ نفر دیده شد.

Crosstab

			Sinus Arrest		Total
			yes	no	
Sex	male	Count	7	104	111
		% within Sex	6.3%	93.7%	100.0%
	female	Count	1	68	69
		% within Sex	1.4%	98.6%	100.0%
Total	Count	8	172	180	
	% within Sex	4.4%	95.6%	100.0%	

وقفه سینوسی در (۶/۳٪) ۷ نفر از مردان و (۱/۴٪) ۱ نفر از زنان دیده شد. میزان فراوانی سایر آریتمی ها صفر بود.

بحث و نتیجه گیری:

۲۷/۲٪ از بیماران مبتلا به سندرم متابولیک در این مطالعه PAC و ۱۸/۹٪ آنها تاکی کاردی سینوسی

داشتند. در خانمهای مبتلا به این سندرم برادی کاردی سینوسی بیشتر از آقایان دیده شد و در آقایان میزان PVC بیشتر از خانم ها بود.

تاکی کاردی سینوسی و PAC شایعترین انواع آریتمی در مبتلایان به سندرم متابولیک بودند که در قیاس با الگوی رایج آریتمی اندکی متفاوت است. به علاوه تنها فاکتور موثر در این زمینه جنسیت بود که سبب بروز بیشتر برادی کاردی سینوسی در خانم ها و PVC در آقایان می گردید.

در مطالعه ای که در استرالیا انجام شد و نتایج آن در سال ۲۰۰۹ منتشر گردید، نشان داد که الگوی بروز آریتمی های قلبی در مبتلایان به سندرم متابولیک با سایر بیماران قلبی بستری در بیمارستان متفاوت می باشد که با یافته های مطالعه ما همخوانی دارد.

در مطالعه دیگری که در کانادا انجام شد و نتایج آن در سال ۲۰۰۸ منتشر گردید، اعلام شد که الگوی بروز آریتمی های قلبی در مبتلایان به سندرم متابولیک تفاوت معناداری با سایر بیماران قلبی مراجعه کننده به اورژانس ندارد که با یافته های مطالعه ما همخوانی ندارد. در مطالعه ای که در ایالات متحده انجام شد و نتایج آن در سال ۲۰۰۹ منتشر گردید، مشخص شد که الگوی بروز آریتمی های قلبی در مبتلایان به سندرم متابولیک بدلائل نامعلومی در قیاس با سایر بیماران قلبی بستری در بیمارستان متفاوت می باشد که مشابه یافته های مطالعه ما می باشد.

در مجموع بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه و مقایسه آنها با سایر مطالعات انجام شده در این زمینه، چنین استنباط می شود که الگوی بروز آریتمی های قلبی در مبتلایان به سندرم متابولیک متفاوت از سایر بیمارانی است که با مشکلات قلبی به بیمارستان مراجعه می کنند یا بستری می شوند. در انتها پیشنهاد می گردد، مطالعات بیشتری با حجم نمونه بالاتر جهت تأیید نتایج حاصل از این مطالعه انجام شود.

Reference:

Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular Medicine. 2015. 902-904.

شروع به هنگام انسولین در دیابت نوع ۲

لزوم، موانع و چگونگی

دکتر محمدرضا مهاجری تهرانی

فوق تخصص غدد و متابولیسم، دانشیار مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران

انسولین بر اندوتلیوم عروق و تاثیرات ضدالتهابی و ضد آتروژنیک آن می توان این تغییرات مضر را معکوس کرد. (۲) در نتیجه، اخیراً تاکید زیادی روی درمان زودهنگام و سخت گیرانه بوجود آمده است. مطالعات مقایسه‌ای مهم دنیا (مانند UKPDS و DCCT/EDIC) تاثیر درمان سخت گیرانه و درمان سهل گیرانه بر کنترل عوارض دیابت را بررسی کرده‌اند. نتایج این مطالعات نشان داده است که بیمارانی که تحت

درمان سخت گیرانه تری قرار می گیرند ۲۱ درصد بیشتر به اهداف مورد نظر کنترل قند خون می رسند و

هر یک درصد کاهش در میزان HbA_{1c} سبب کاهش حدود ۱۴ درصدی ریسک انفارکتوس قلبی (MI) و ۲۱ درصدی در مرگ های مرتبط با دیابت می گردد

خطر بروز عوارض میکروواسکولار نیز در آن ها ۲۵ درصد کاهش می یابد. (۳) به نظر می رسد هر یک درصد کاهش در میزان HbA_{1c} سبب کاهش

دیابت شایع ترین بیماری ناشی از اختلال های متابولیک است. پیش بینی می گردد تعداد بیماران دیابت در دنیا از ۳۸۷ میلیون در سال ۲۰۱۴ به ۵۹۲ میلیون نفر در سال ۲۰۳۵ افزایش یابد. در سال ۲۰۱۴، ۴/۹ میلیون نفر در دنیا بر اثر عوارض ناشی از دیابت جان خود را از دست داده اند: هر ۷ ثانیه، یک نفر. همچنین تخمین زده می شود که در هر ۲۰ ثانیه یک قطع عضو ناشی از عوارض دیابت در دنیا رخ می دهد. در حال حاضر در ایران نزدیک به ۴/۶ میلیون نفر از دیابت رنج می برند، که در حدود ۴/۵ میلیون نفر آنها مبتلا به دیابت نوع ۲ هستند. (۱)

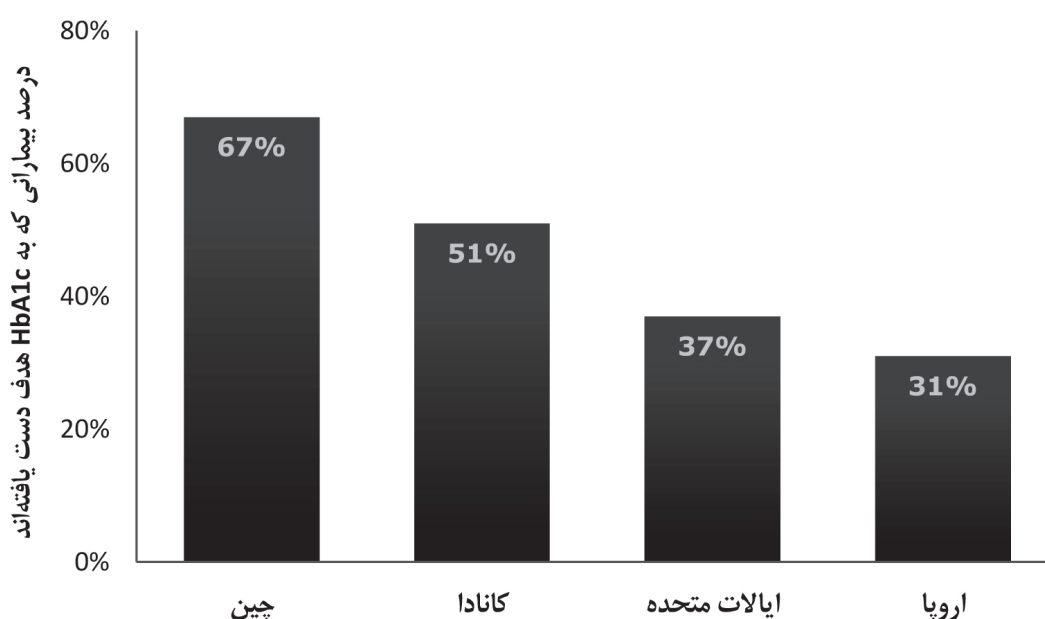
چرا کنترل دقیق قند خون اهمیت دارد؟

مهمترین مشکل در سیر بیماری دیابت، عوارض ناشی از تاثیر هایپرگلیسمی بر سلول های بدن است. شواهد نشان می دهد که در افراد مبتلا به دیابت، آسیب به سلول ها سال ها قبل از بروز هایپرگلیسمی شروع شده است و زمینه ای برای عوارض میکروواسکولار و ماکروواسکولار ایجاد کرده است. از طرفی نتایج مطالعات نشان داده اند با اثر مستقیم محافظتی

طبی داخلی



حدود ۱۴ درصدی ریسک انفارکتوس قلبی (MI) و ۲۱ درصدی در مرگ‌های مرتبط با دیابت می‌گردد. (۴) همچنین در پیگیری‌های انجام شده دیده شده که در دراز مدت نیز در بیماران دریافت کننده درمان سخت گیرانه همچنان ریسک بروز عوارض کمتر است. (۵) این مطالعات نشان دادند دوره طولانی کنترل ضعیف دیابت، باعث باقی ماندن عوارض حتی بعد از شروع کنترل مناسب می‌شود که نشان دهنده پدیده‌ای به نام حافظه متابولیک می‌باشد. در سال‌های اخیر با شناخت پدیده حافظه متابولیک تاکید بیشتری بر کنترل شدید و زودهنگام دیابت بوجود آمده است. (۶) با وجود تاکید گایدلاین‌ها به اهمیت کنترل مناسب دیابت، درصد بیماران دیابتی تحت درمان که به میزان هدف کنترل رسیده اند تنها ۳۱ تا ۶۷ درصد می‌باشد. (۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱) شکل ۱

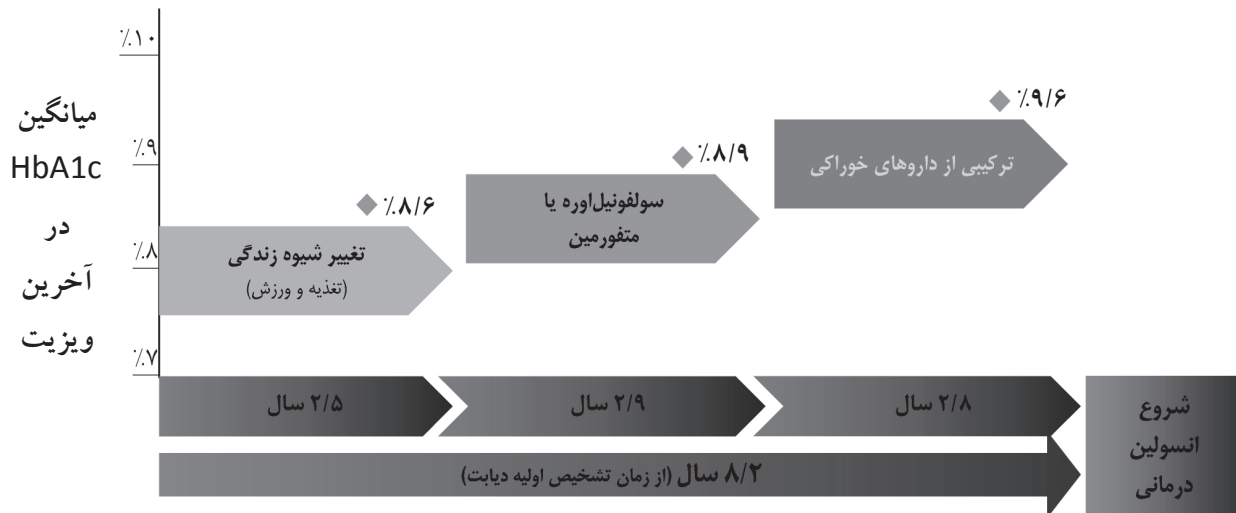


شکل ۱. درصد بیماران دیابتی که در کشورهای مختلف به HbA_{1c} هدف دست یافته‌اند.

چه زمانی شروع انسولین ضرورت می‌یابد؟

انسولین تنها دارویی است که می‌تواند بر روی جلوگیری یا کند کردن روند تخریب سلول‌های بتای پانکراس موثر باشد. هیچ درمان خوراکی با تاثیر مشابه انسولین تاکنون شناخته نشده است. (۱۲) همچنین انسولین به عنوان قدرتمندترین عامل در درمان دیابت که می‌تواند هر میزان HbA_{1c} را به میزان هدف برساند، نقش بسیار پررنگی در راهبردهای جهانی کنترل دیابت پیدا کرده است. اما علی‌رغم توصیه گایدلاین‌ها برای در نظر گرفتن زودهنگام انسولین در قدم‌های درمان دیابت و ادامه درمان با هدف رسیدن به HbA_{1c} کمتر از ۷، در بیشتر بیماران همچنان شروع درمان با انسولین با تاخیر انجام می‌شود. طبق مطالعات، در برخی موارد علی‌رغم HbA_{1c} ۸/۵٪ به مدت سه سال، درمان تنها با ورزش و اصلاح تغذیه دنبال می‌شود، و علی‌رغم HbA_{1c} حدود ۹٪، بیماران برای سه سال بر روی درمان با دو داروی سولفونیل‌اوره و متفورمین نگه داشته می‌شوند و در نهایت حدود ۸ سال طول می‌کشد تا برای بیماران انسولین شروع شود؛ در این هنگام HbA_{1c} به حدود ۹/۵٪ رسیده است و در

۹۰ درصد بیماران عوارض ایجاد شده است. (۱۳) شکل ۲



شکل ۲. علی‌رغم توصیه گایدلاین‌ها، در بیشتر بیماران همچنان شروع انسولین درمانی با تاخیر انجام می‌شود.

چه موانعی برای شروع انسولین وجود دارد؟

شناخت عوامل موثر بر شروع دیر هنگام انسولین کمک می‌کند تا بیمارانی که از درمان با انسولین سود خواهند برد از فواید درمانی آن محروم نشوند. اگرچه موانع مختلفی در شروع دیر هنگام انسولین در سطوح پزشکان و بیماران وجود دارد، اما نتایج مطالعات حاکی از آن است که این موانع پیش از آنکه در ذهن بیماران پررنگ شود، در ذهن پزشکان مطرح است. از مهم‌ترین علل نگرانی پزشکان نسبت به شروع انسولین می‌توان به پیچیدگی درمان با انسولین، نداشتن دانش کافی و احتمال عدم پذیرش درمان توسط بیمار اشاره کرد. در حالی که از جمله مهم‌ترین علل مقاومت بیماران به دریافت انسولین، ترس از درد محل تزریق، نگرش منفی اجتماع در مورد تزریق، در نظر گرفتن تزریق انسولین به عنوان نشانه‌ای از آخرین مرحله بیماری (احساس بیماری شدید و لاعلاج)، ترس از چاقی و افت قندخون، هزینه درمانی و احساس وابستگی و اعتیاد به انسولین و موارد مشابه می‌باشد. (۱۴، ۱۵، ۱۶) جدول زیر، تعدادی از رایج‌ترین نگرانی‌های ذکر شده توسط بیماران برای شروع انسولین درمانی و پاسخ‌های پیشنهادی هر کدام را بیان کرده است. (۱۷) خوشبختانه تحقیقات نشان می‌دهد که موانع ذهنی بیماران بعد از تجربه دریافت انسولین از بین می‌رود و پذیرش بهتری نسبت به آن خواهند داشت. (۱۸)

تحقیقات نشان می‌دهد که موانع ذهنی بیماران بعد از تجربه دریافت انسولین از بین می‌رود

نگرانی بیمار	پاسخ مناسب پزشک
ترس: "من از تزریق هراس دارم"	قلم‌های انسولین و سرسوزن‌های کوچک و نازک آن‌ها، تزریقی تقریباً بی‌درد را فراهم می‌سازند.
شکست: "استفاده از انسولین، نشانه‌ای از عدم موفقیت من در کنترل دیابت‌م است"	دیابت یک بیماری پیشرونده است و با شروع به هنگام انسولین می‌توان از سرعت پیشرفت آن کاست.
باور اشتباه: "اگر مردم من را در حال تزریق انسولین ببینند، مرا بیمار بسیار بدحالی تصور می‌کنند"	ابزارهای جدید تزریق (قلم‌های انسولین)، جلب توجه نمی‌کنند و خیلی به چشم نمی‌آیند. سوزن‌ها نیز بسیار کوچک و نازک‌تر از قبل شده‌اند.
افزایش وزن: "انسولین من را چاق می‌کند"	من به شما کمک می‌کنم تا با مشورت یک متخصص تغذیه و رژیم غذایی مناسب شما روی وزن مناسب باقی بمانید. علاوه‌براین انسولین به اندازه‌ی برخی داروهای خوراکی که قبلاً استفاده می‌کردید، شما را چاق نمی‌کند.
هایپوگلیسمی: "من شنیده‌ام که انسولینی‌ها ممکن است به طور ناگهانی غش کنند؛ این، من را می‌ترساند!"	احتمال بروز این عارضه با انسولین‌های جدید، بسیار ناچیز است و حتی در صورت بروز، بسیار ملایم‌تر و قابل کنترل توسط خود شماست. من به شما یاد می‌دهم چگونه آن را شناسایی و کنترل کنید.
پیچیدگی: "فکر می‌کنم استفاده از انسولین برای من خیلی مشکل باشد"	نگران نباشید. پیروی از راهنمای گام به گام ما در خصوص شروع و تغییرات لازم در رژیم درمانی به شما کمک می‌کند.
عوارض: "من انسولینی‌هایی را می‌شناسم که به عوارض خطرناکی مثل سکنه قلبی و مشکلات کلیوی دچار شده‌اند؛ آیا من هم به این عوارض دچار می‌شوم؟"	عوارض دیابت، (از جمله همین عوارضی که شما ذکر کردید)، دقیقاً نتیجه‌ی عدم کنترل مناسب قند خون هست. انسولین به ما کمک می‌کند تا به بهترین نحو ممکن، قند خون را کنترل کرده، از عوارض دیابت پیشگیری کنیم. به همین دلیل است که من استفاده از انسولین را به شما توصیه می‌کنم.

شروع انسولین درمانی: چگونه و با چه رژیمی؟

برای بیمار، میزان دشواری استفاده از انسولین پایه‌ی یک‌بار در روز، به اندازه سختی رعایت یک رژیم غذایی متوسط برآورد می‌شود

در راهبردهای بین‌المللی، استفاده از انسولین پایه با تزریق یک بار در روز، به عنوان مناسب‌ترین روش شروع انسولین درمانی پیشنهاد شده است. (۱۹) از نظر بیماران نیز پذیرش نسبت به این نوع رژیم درمانی بیشتر از سایر رژیم‌ها می‌باشد. در این مطالعات میزان دشواری استفاده از انسولین پایه‌ی یک‌بار در روز، به اندازه سختی رعایت یک رژیم غذایی متوسط برآورد می‌شود. (۱۸) با معرفی انسولین‌های آنالوگ طولانی‌اثر در آغاز دهه‌ی میلادی پیش، شروع انسولین درمانی به مراتب ساده‌تر شده و نیاز به بستری در بیمارستان را به حداقل ممکن رسانده است. استفاده‌ی یک‌بار

در روز از انسولین‌های آنالوگ طولانی‌اثر، نسبت به انسولین‌های انسانی، کنترل بهتر قند ناشتا در کنار احتمال بروز هایپوگلیسمی شبانه‌ی بسیار کمتر و نوسانات کمتر قند خون در طول شبانه‌روز را به همراه دارد. امروزه به دنبال پیشرفت تکنولوژی‌های دارویی و تلاش شرکت‌های داروسازی، قلم‌های انسولین آنالوگ با هدف افزایش میزان پذیرش و سهولت درمان، در دسترس بیماران قرار گرفته‌اند و بنابراین می‌توانند مسیر را برای انتخاب درمان بهتر در دیابت هموار نمایند.

1. IDF. Diabetes Atlas 6th Edition, 2014 update
2. Diabetes Metabolism Research Review 2005;21:85–90.
3. Robert Turner, et al. UKPDS. The Lancet. 1998;352.
4. Stratton IM, et al. British medicine journal. 2000;321:405-412
5. DCCT. New England Journal of Medicine. 1993;329:977–86
6. Dandona P, et al. Diabetologia 2002; 45: 924–930.
7. Chen Xingbao, Chinese Health Economics 2003.
8. Tang Ling, China Diabetic Journal 2003.
9. Harris SB, et al. Diabetes Research Clinical Practice 2005; 70(1):90–97
10. Saydah SH, et al. Journal of American Medical Association. 2004; 291(3):335–342
11. Liebl A, et al. Diabetologia 2002; 45(7): 23–28
12. Turner RC, et al. Journal of American Medical Association. 1999; 281:2005-12.
13. Brown JB et al. , Diabetes Care. 2004; 27: 1535-1540
14. Peyrot et al. Diabetes Care 2005; 28: 2673–9;
15. Elgrably et al. Diabetes Medicine 1991;8: 773–7;
16. Kunt & Snoek. International Journal of Clinical Practice. 2009; 63(Suppl. 164):6–10
17. Brunton S, et al. The Role of Basal Insulin in Type 2 Diabetes Management J Fam Pract. 2005
18. Vijan et al. Journal of General Internal Medicine. 2005;20:479–82.
19. Inzucchi S. et al. Diabetes Care. 2015; 38, 140-149.

روش های آمادگی جامعه در برابر بیماری نوظهور سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS- CoV)

علیرضا جعفری

چکیده:

شیوع گسترده بیماری تنفسی (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV خاورمیانه در دوسال اخیر که ناشی از یک نوع کورونا ویروس می باشد و تا اول سال نو ۲۰۱۵ میلادی به رقم تأیید شده ۸۳۳ مورد ابتلا با مرگ و میر ۳۵۸ نفر (نزدیک به ۴۰٪) رسید، توجه سازمان بهداشت جهانی (WHO) را بعنوان سازمان مسئول سلامت مردم جهان برانگیخته و خطر همه گیری در بسیاری از کشورها نگرانی عمده ای را پدید می آورد. سهولت شیوع، مشکلات تشخیص قطعی و دارو و درمان مناسب، تحمیل هزینه های کلان به سیستم سلامت و مرگ و میر ناشی از این بیماری اهمیت پیشگیری از آن را در اولویت امور قرار میدهد و کشور ما نیز با حجم میلیونی سفر به نقاط آلوده به این ویروس در معرض خطر جدی قرار دارد. این بیماری مهلک در کشور کره جنوبی تا ۱۶ ماهه ژوئیه از تعداد ۱۵۰ شهروند مبتلا تعداد ۱۸ نفر قربانی گرفت. (WHO ۲۰۱۵ -).

عطف به نقشه کشورهای آلوده به ویروس و کشورهای همجوار و در معرض خطر از جمله ایران و ترکیه (مطابق اشکال) لزوم توجه خاص به نحوه شیوع، روشهای هشدار و پیشگیری این بیماری

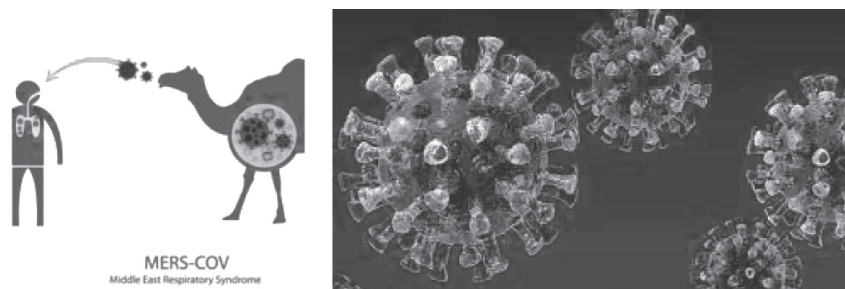
بیش از پیش مطرح است. در گردهمایی های متعدد و علیرغم اقدامات گوناگون و مرگ و میر بالای مبتلایان در کشورهای مختلف از موضوعات مهم سازمان بهداشت جهانی است که اهمیت پیشگیری را تا دستیابی به درمانی مؤثر و واکسن مناسب اجتناب ناپذیر نموده است.

مقدمه:

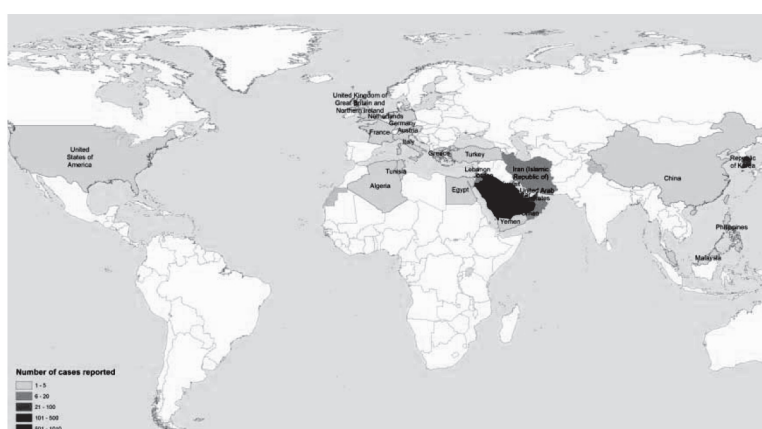
شیوع گسترده بیماری تنفسی (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV خاورمیانه در دوسال اخیر که ناشی از یک نوع کورونا ویروس می باشد (شکل ۱) و تا اول سال نو ۲۰۱۵ میلادی به رقم تأیید شده ۸۳۳ مورد ابتلا با مرگ و میر ۳۵۸ نفر (نزدیک به ۴۰٪) رسید، توجه سازمان بهداشت جهانی (WHO) را بعنوان سازمان مسئول سلامت مردم جهان برانگیخته و از آنجایی که این بیماری در مناطقی شیوع یافته که حجم بالای زائرین مذهبی را از نقاط مختلف دنیا پذیرا است؛ خطر همه گیری در بسیاری از کشورها نگرانی عمده ای را پدید می آورد. سهولت شیوع، مشکلات تشخیص قطعی و دارو و درمان مناسب



، تحمیل هزینه های کلان به سیستم سلامت و مرگ و میر ناشی از این بیماری اهمیت پیشگیری از آن را در اولویت امور قرار میدهد و کشور ما نیز با حجم میلیونی سفر به نقاط آلوده به این ویروس در معرض خطر جدی قرار دارد. اولین مورد این بیماری مهلک در ۲۰ ماه می (اوایل تابستان) ۲۰۱۵ در کشور کره جنوبی گزارش و بدنبال آن تا ۱۶ ماه ژوئیه تعداد ۱۵۰ شهروند مبتلا که از این تعداد ۱۸ نفر فوت نمودند. (WHO ۲۰۱۵ -).



شکل ۱- ویروس عامل بیماری



شکل ۲- شیوع جهانی بیماری

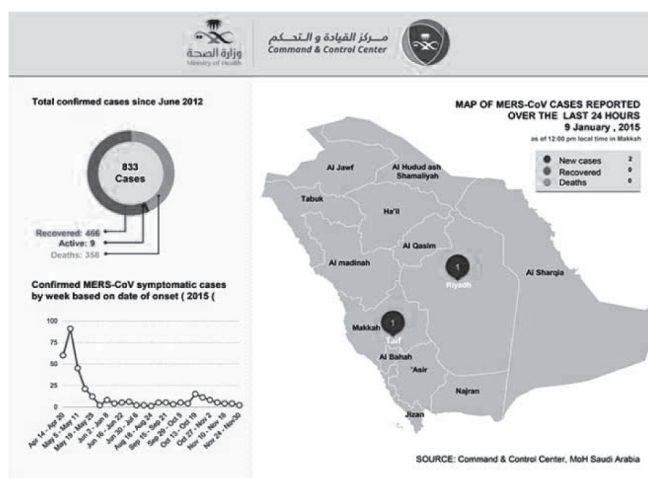
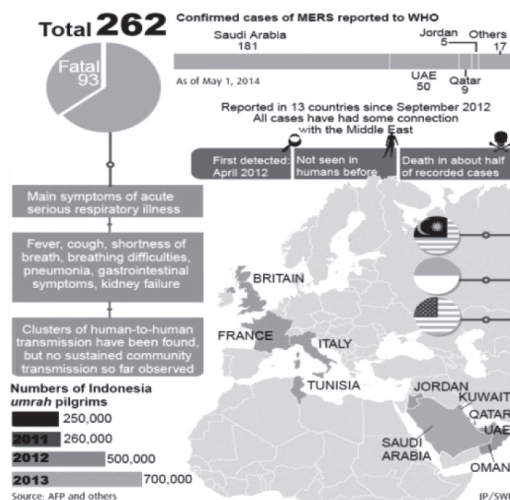
اولین مورد این بیماری مهلک در ۲۰ ماه می (اوایل تابستان) ۲۰۱۵ در کشور کره جنوبی گزارش و بدنبال آن تا ۱۶ ماه ژوئیه تعداد ۱۵۰ شهروند مبتلا که از این تعداد ۱۸ نفر فوت نمودند. (WHO ۲۰۱۵ -).

روش :

تا ماه می سال ۲۰۱۴ میلادی شیوع بیماری ویروسی MERS از دسته کرونا ویروسها در شبه جزیره عربستان و امارات متحده عربی در خاورمیانه به تعداد ۶۲۳ مورد تأیید شده گزارش گردید که مخزن آن حیوانات (شتر و خفاش) و انتقال انسان به انسان نیز مطرح شد که حساسیت زیادی را برانگیخت. لذا در مرحله اول هشدار به زائران حج عمره عربستان و مسافرین بخصوص افراد دچار بیماریهای مزمن چون دیابت ، بیماریهای تنفسی و اختلال سیستم ایمنی داده شد و متعاقباً اجبار کشورها بر اعلام موارد ایمنی بهداشت دست و بکارگیری ماسک

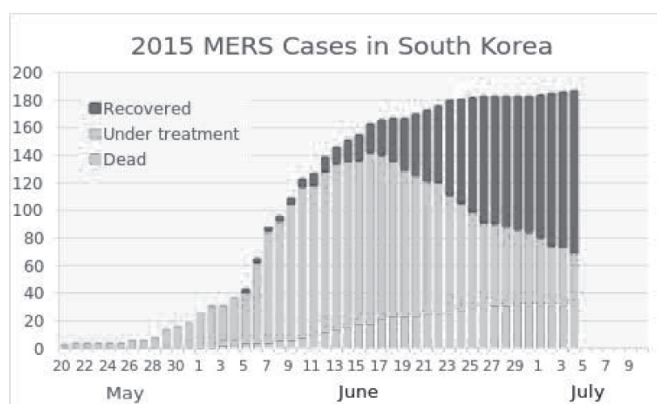
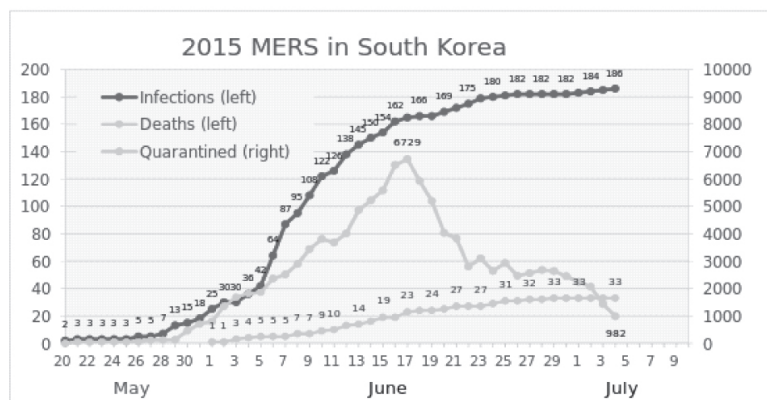


تنفسی وسایر تمهیدات لازم به کارکنان مراکز درمانی و سازمانهای مرتبط با سلامت زایران ، همچنین آژانسهای مسافرتی و مردم مد نظر قرار گرفت که تا حدودی موجب کاهش اشاعه بیماری گردید.



آمار شیوع مبتلایان به MERS در کشورهای مختلف آمار شیوع مبتلایان به MERS در کشور عربستان تا ژانویه ۲۰۱۵

در کره جنوبی نیز با گسترش بیماری و افزایش تعداد مبتلایان از آنجایی که تهدید سلامت جامعه همچنان وجودداشت ، دولت کره در اقدامی قاطع با هدف جلوگیری از شیوع بیشتر بیماری تعداد ۲۲۰۸ مدرسه و ۲۰ دانشگاه را تعطیل اعلام نمود . برابر گزارشات تا ۵ جولای ۲۰۱۵ علیرغم کلیه تلاشها جهت مهار گسترش بیماری ، آمار ناامید کننده حکایت از ۱۸۶ مورد ابتلا تا یید شده و ۳۳ مورد مرگ ناشی از این بیماری داشت لذا وزارت بهداشت کره در شرایطی اضطراری ۲۴۶۷ نفر را در مراکز ویژه و منازل شخصی شان قرنطینه نمود وبا بهره گیری از همه امکانات رسانه ای با آگاه سازی مردم و اعلام روش های مختلف جلوگیری از شیوع این بیماری اقدام به توزیع ماسک تنفسی و آموزش های لازم نمود .



آمار شیوع بیماری MERS در کره جنوبی در تابستان ۲۰۱۵

درچنین شرایط اضطراری و با توجه به مشکلات موجود در تشخیص، درمان و کنترل شیوع بیماری دولت کره در اقدامی شجاعانه و مدیریت شده لیست اسامی ۲۴ بیمارستان در نقاط مختلف را که آلودگی به بیماری در آنها به اثبات رسیده بود اعلام کرد که این امر نیز از هجوم بی مورد مردم به این مراکز و نیز کنترل بهتر بیماری و سرایت آن به افراد سالم نقش بسزایی داشت.

مراحل بعدی برنامه ریزی برای هر مرحله از سفر مردم شامل اقدامات قبل، حین و پس از سفر طراحی شد که توجه به این روشهای سیستمیک میتواند از ناهماهنگی در برنامه های سلامت کشورها بکاهد. سیستم هشدار شیوع بیماریها وعناصر خطرناک موثر بر سلامتی انسان قبل از سفر به مناطق آلوده شامل مراحل زیر است:

الف - اقدامات آمادگی قبل از سفر: از نظر حقوقی و اخلاقی کلیه مسافرین بایستی با مشاوره پزشکی قبلی از عدم وجود بیماری زمینه ای خویش اطمینان یافته و وزارت بهداشت کشورها نیز توجه کافی بر آموزش کادر پزشکی و کارکنان کاروانهای حج و آژانسهای مسافرتی در بکارگیری اصول بهداشتی فردی و مرتبط با غذا داشته و آخرین دستورالعملهای WHO در مورد عارضه MERS-CoV، دسترسی به خدمات آزمایشگاههای تشخیصی و افزایش مهارت کادر پزشکی در مورد افراد با ریسک بالای ابتلا و روشهای کنترل گسترش نمایند.

ب- اقدامات حین سفر در منطقه آلوده: آگاه نمودن مسافری از علایم اولیه بیماری (تب و سرفه) و مراجعه سریع به پزشک ضمن رعایت اقدامات پیشگیری فردی، عدم تماس با حیوانات از جمله شتر و گردش در مزارع، عدم تجمع در محلهای بسته و عدم مصرف غذاهای نیم پخت و لبنیات غیر پاستوریزه.

ج- اقدامات پس از سفر به مناطق آلوده: اطلاع رسانی به مسافری در مورد مراجعه به پزشک در صورت بروز علایم اولیه بیماری، ایجاد تسهیلات لازم تشخیصی و درمان بیماری برای کادر پزشکی از طرف سازمانهای مسئول و آگاه نمودن آنان در مورد امکان بروز فرمهای آتیپیک در افراد دچار بیماریهای نقص ایمنی و در نهایت گزارش موارد تأیید شده عارضه به سازمان بهداشت جهانی در اسرع وقت.

اگرچه الزامی بر بررسی کلیه مسافری در مبادی ورودی توسط (WHO) اعلام نگردیده ولی وجود تسهیلات لازم در فرودگاهها و بنادر و اطلاع کادر پزشکی و آژانسها از آخرین وضعیت شیوع بیماری ضروری است.



کنترل مردم و مسافران در مبادی ورودی شهرها

از منظر اقتصادی بنا بر گزارش وزارت دارایی و بانک مرکزی کره جنوبی در طول دوره کوتاه شیوع سندرم تنفسی خاورمیانه ۰,۲۵٪ افت شاخص سهام و ۱۶,۵٪ کاهش فروش مراکز تجاری و لغو سفر یکصد هزار گردشگر خارجی از این کشور به ثبت رسید که از جمله خسارات MERS بود.

مرکز کنترل و پیشگیری از بیماریها (CDC) اعلام هشدار بیماریها را به صورت سه سطح سبز رنگ (مراقبت نسبی از نظر آلودگی ضمن ادامه کارها)، نارنجی رنگ (مراقبت شدید از نظر آلودگی و محدودیت فعالیتهای معمول) و قرمز رنگ (وضعیت اضطراری و عدم ورود افراد عادی به منطقه) انجام میدهد که قبل از ورود گروههای پزشکی و مسافران به مناطق مختلف دنیا میتوان از وضعیت آلودگی در هر منطقه و نوع بیماری شایع و تمهیدات ضروری جهت پیشگیری از آلودگی اطلاع حاصل نمود. در مورد MERS وضعیت منطقه در حالت نارنجی اعلام شد. (شکل ۴)

با توجه به مبادلات بازرگانی کشورهای غربی با دو کشور عربستان و امارات متحده ابتلا به این ویروس در کشورهای اروپایی و آمریکایی نیز دیده شد که هشدار WHO بر اساس آمار موجود را بدنبال داشت. بر اساس این آمار تا ماه می ۲۰۱۴ از تعداد ۲۶۲ فرد مبتلا ثابت شده که ۱۸۱ نفر آنان در عربستان مبتلا شده اند ۹۳ نفر فوت و بقیه نیز علاوه بر مشکلات تنفسی دچار عوارض گوارشی تا نارسایی کلیه گردیدند (شکل ۲) و تا ابتدای سال ۲۰۱۵ به ۸۳۳ نفر و فوت ۳۵۸ موردی رسید (شکل ۳).

Level 3, Avoid Nonessential Travel

Level 2, Practice Enhanced Precautions

Level 1, Practice Usual Precautions

شکل ۴ - مراحل اعلام هشدار در مورد بیماریهای واگیر CDC

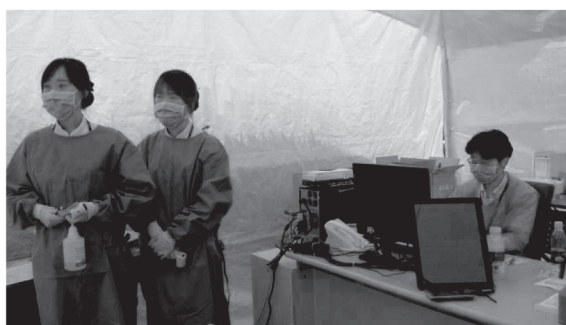
نتایج و بحث : عطف به نقشه کشورهای آلوده به ویروس و کشورهای همجوار و در معرض خطر از جمله ایران و ترکیه (مطابق اشکال) لزوم توجه خاص به نحوه شیوع ، روشهای هشدار و پیشگیری این بیماری بیش از پیش مطرح است. در گردهمایی های متعدد و علیرغم اقدامات گوناگون هنوز مرگ و میر حدود ۴۰ درصد مبتلایان در کشورهای مختلف از موضوعات مهم سازمان بهداشت جهانی است که اهمیت پیشگیری را تا دستیابی به درمانی مؤثر و واکسن مناسب اجتناب ناپذیر نموده است.

بررسی های بعدی در مورد نتایج اقدامات کره ای ها در کنترل بیماری سندرم تنفسی خاور میانه با توجه به اینکه کشور کره و همسایگان آن تجربه برخورد با بیماری سارس را در سال ۲۰۰۳ میلادی نیز داشتند حاوی نکات قابل توجهی بود ، بطور مثال زوج جوانی پس از ملاقات کوتاه خانمی ۷۰ ساله که بعلت کمردرد در بیمارستانی در فلیپین بستری بوده و ابتلا وی به بیماری مرس نیز به اثبات رسید دچار آلودگی گردیدند. در موردی دیگر مردی از اهالی کره جنوبی در ۱۴ ژوئن در اسلوواکی مورد بررسی و تست وی از نظر ابتلا به مرس مثبت و در بیمارستان براتیسلاوا اسلوواکی بستری می شود درحالیکه تست وی در همانروز در کشورش منفی بوده و پس از ترخیص جهت بررسی سایر علل بروز چنین نتیجه ای قرنطینه گردیده بود.



قرنطینه و استفاده از ماسک بعنوان یکی از طرق پیشگیری از ابتلا به MERS

از موارد قابل توجه دیگر در شیوع این بیماری مهلک نقش رفتار مردم و فرهنگ جامعه در کنترل بیماری است که مورد بارز آن در مورد ابتلای دو دانشجوی هنگ کنگی که دوره ای سه ماهه را در دانشگاه Sungkyunkwan در کره طی می کردند اتفاق افتاده است ، در این مرکز علمی استاد با اعتقاد به اینکه استفاده از ماسک تنفسی در کلاس نمایانگر بیحرمتی به حریم علمی است از دانشجویان خواسته است که در کلاس حق استفاده از ماسک را ندارند. بروز رفتارهای مشابهی نقش و اهمیت پیروی از اصول استاندارد و بکارگیری دستورالعملهای تدوین شده توسط مراکز علمی جهانی و لزوم ایجاد تعهد در جامعه جهت ایجاد جامعه ای امن و سالم را بیش از پیش روشن می سازد. بعلاوه در این همه گیری بیماری در کشور کره جنوبی که در سالهای اخیر خود را در زمره کشورهای توسعه یافته قرارداد دولتمردان ، توجه به اصل مردم سالاری و شفافیت در اعلام هشدار و خطرات بیماری برای آحاد مردم و اطلاع رسانی بهنگام و تعطیلی مراکز تجمعی با احتمال آلودگی بالا و کنترل افراد و غربالگری اشخاص با احتمال آلودگی در مبادی پرتدد و از همه مهمتر جلب مشارکت مردم از طریق رعایت اصول بهداشتی و قرنطینه حتی در منازل و حریم شخصی شان ؛ همچنین آگاهی از مراکز درمانی بیمارستانی که آلوده گردیده اند گوشه ای از توان و هنر مدیریت و رهبری را در حفظ سلامت جامعه به نمایش گذاشتند.



عطف به نقشه کشورهای آلوده به ویروس و کشورهای همجوار و در معرض خطر از جمله ایران و ترکیه (مطابق اشکال) لزوم توجه خاص به نحوه شیوع ، روشهای هشدار و پیشگیری این بیماری بیش از پیش مطرح است. در گردهمایی های متعدد و علیرغم اقدامات گوناگون هنوز مرگ و میر حدود ۴۰ درصد مبتلایان در کشورهای مختلف از موضوعات مهم سازمان بهداشت جهانی است که اهمیت پیشگیری را تا دستیابی به درمانی مؤثر و واکسن مناسب اجتناب ناپذیر نموده است.

فرهنگ سازی رعایت اصول پیشگیری در هر سن و سال و حرفه از طریق کارشناسان و تبلیغات وسیع رسانه ای

کلمات کلیدی :

بیماریهای نوظهور ، سندرم تنفسی خاورمیانه ، راههای هشدار و پیشگیری.

منابع :

IATA Operation ,Packing Instruction ; 52nd EDITION, 1 JANUARY 2011.

WHO guidelines for investigation of cases of human infection with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV); July 2013

"S. Korea reports 23 new cases of MERS, bringing total to 87". Yonhap News Agency. 8 June 2015. Retrieved 8 June 2015.

"S. Korea identifies 24 MERS-affected hospitals". Yonhap News Agency. 8 June 2015. Retrieved 8 June 2015.

"MERS Prompts Hong Kong to Declare 'Red Alert' on South Korea Travel". REUTERS. 2015-06-09. Retrieved 2015-06-12.

WHO Risk Assessment: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) Apr 24, 2014 .

2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health-care Settings

Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)-summary and literature update-9 May 2014.

Update on MERS-CoV transmission from animals to humans, and interim recommendations for at-risk groups , WHO; 13 June 2014.

cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-6-conveyance-and-transportation-issues/air-travel.

WHO. Interim surveillance recommendations for human infection with novel coronavirus. 2013.



بیمار با نابلوی نادرینال کولیک

(گزارش موردی)

بابک هادیان ۱، عباس شه دوست ۲، فروزان فتحی ۳

۱. فوق تخصص نفرولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی لرستان
۲. متخصص ارولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی لرستان
۳. دستیار بیماریهای داخلی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

معرفی بیمار:

بیمار خانم ۳۹ ساله ای است که از صبح روز قبل از مراجعه پیش از خوردن صبحانه دچار درد شدید و ناگهانی شکم و چندین نوبت استفراغ شده است. درد ناحیه LLQ بوده و به صورت فرو کردن سوزن در بدن ذکر می شود و سپس دورناف نیز احساس درد شدید را ذکر میکند. درد با غذا خوردن ارتباط نداشته است. درد ابتدا کولیکی و بعد مداوم شده است. اسهال را ذکر نمی کند. ملنا و هماتمز نداشته است. علائم ادراری دیزوری و فرکونسی را ذکر می کند. بیمار سابقه ای از دردهای شکمی را ذکر نمی کند.

◀ در معاینه فیزیکی، بیقرار است. علائم حیاتی
BP ۳۷: ۷۰/۱۱۰ PR: ۱۰۰ RR: ۲۵ T:
◀ تنها نکات مهم معاینه: تندرست (+) در پری
امبلیکال و LLQ، بدون گاردینگ و ریباند است.
◀ جهت بیمار تشخیص افتراقیهای: پانکراتیت

حاد، کوله سیتیت، پرفوراسیون احشا، انسداد روده، سنگ کلیه، حاملگی اکتوپیک و عفونت لگنی مطرح شد.

آزمایشات:

WBC: CBC=۱۷۷۰۰ PMN=۸۰٪ Hg=۱۴
BUN=۲۴ Cr=۱ BS=۱۲۰
SG: U/A=۱،۰۱۸ WBC=۲-۱ RBC=۱۲-۱۰
ESR: U/C=۱۵ neg

در سونوگرافی انجام شده مشخصات اعضای شکم ولگن طبیعی بود، البته کلیه چپ در محل خود دیده نشد و شکم پرگاز بود. جهت بررسی گرافی شکم ولگن با تزریق کنتراست و بدنبال آن سی تی اسکن انجام شد که کلیه چپ در حفره لگن دیده شد. کلیه هیدرو یورترونفروز داشت و سنگ در دیستال حالب قبل از UVJ مشخص بود. تصاویر ضمیمه شده است.

تشخیص انسداد ادراری در حالب کلیه لگنی قطعی شد. جهت رفع انسداد سنگ حالب در بیمار TUL، انجام شد و آنتی بیوتیک مناسب استفاده شد. علایم بتدریج کاسته وبعد از چند روز با حال عمومی خوب مرخص شد.

بحث و نتیجه گیری:

هدف از این گزارش توجه به موارد نادر بیماریهای کلیوی است، که در تشخیص افتراقی دردهای شکمی باید به آنها توجه داشت.

اکتوپسی کلیه با یا بدون اتصال دو کلیه به هم از جمله آنومالیهای مادرزادی کلیه است. (۱)

هر گاه کلیه در محل طبیعی خود در خلف صفاق در حدود مهره دوم کمر نباشد به آن اکتوپسی کلیه گفته می شود. مناطق مختلفی برای کلیه اکتوپیک وجود دارد که شامل حفره شکم یا لگن و حتی قفسه سینه می باشد. (۲)

البته کلیه نابجا در همان سمت یا سمت مقابل ممکن است قرار بگیرد. در صورتی که محل کلیه پایینتر از ورودی لگن باشد به آن کلیه لگنی گفته میشود که شایعترین محل اکتوپسی هم میباشد. بروز یک در هزار گزارش شده است. که در این زمینه گزارشات متعددی داریم. (۳، ۴، ۵)

در هفته چهارم جوانه ادراری از wolffian duct شکل گرفته و به سمت کرانیال رشد خود را ادامه میدهد. این تکامل تا هفته هشتم تکمیل میگردد. عوامل متعددی در این مهاجرت اختلال ایجاد می کنند، که شامل بیماریهای بافت متانفریک-اختلالات عروقی-بیماریهای مادر و علل ژنتیکی است.

افراد مبتلا معمولاً بدون علامت هستند. اکتوپسی بطورتصادفی یا هنگام ایجاد عوارض عفونی یا انسدادی تشخیص داده میشود، که عملکرد کلیه معمولاً کاهش یافته است. (۳) البته اکتوپسی گاهی اوقات منجر به هماچوری- پرفشاری خون و بی اختیاری ادراری می شود. (۶)

درد شدید شکمی ناشی از انسداد ادراری بدنبال سنگ هنوز هم جزو شایعترین علایم ارجاع بیماران است. جایگاه غیر طبیعی کلیه منجر به تابلوهای

نامعمولی از کولیک کلیوی در بیماران میشود که قابل توجه است. موردی که در گزارش بیمار ما به آن اشاره شده است. (۷).

روشهای معمول سونوگرافی ممکن است قادر به شناسایی کلیه اکتوپیک نباشند. بنابراین روشهای اسکن ایزوتوپ DMSA و یا MR urography کمک کننده می باشند. ریفلاکس ادراری از جمله اختلالات همراه میباشد که باید به آن توجه داشت.

در صورت تشخیص کلیه اکتوپیک، به شرط سلامت کلیه مقابل و فقدان هیدرونفروز در کلیه اکتوپیک ارزیابی بیشتر لازم نمیشود. در غیر اینصورت، اسکن DMSA باید انجام شود تا کارکرد کلیه ارزیابی شود. در صورت شواهد اتساع سیستم ادراری براساس شدت انسداد برخورد درمانی تاخیری یا جراحی صورت می گیرد. مشاوره با نفرولوژیست و ارولوژیست ها در این مواقع ضروری است.

در صورت فقدان آنومالیهای دیگر، پیش آگهی افراد دارای کلیه اکتوپیک معمولاً خوب است. (۸)

References:

- (1) Norman D Rosenblum, Renal ectopic and fusion anomalies
Tej K Mattoo, Laurence S Baskin, Melanie S Kim .up to Date. jan 30 ,2015.
- (2) Murphy JJ, Altit G, Zerhouni S. The intra-thoracic kidney: should we fix it? J Pediatr Surg 2012; 47:970.
- (3) Guarino N, Tadini B, Camardi P, et al. The incidence of associated urological abnormalities in children with renal ectopia. J Urol.2004; 172:1757-1759: discussion, 1759.
- (4) Yuksel A, Batukan C. Sonographic findings of fetuses with an empty renal fossa and nor-

mal amniotic fluid volume. Fetal Diagn Ther 2004; 19:525.

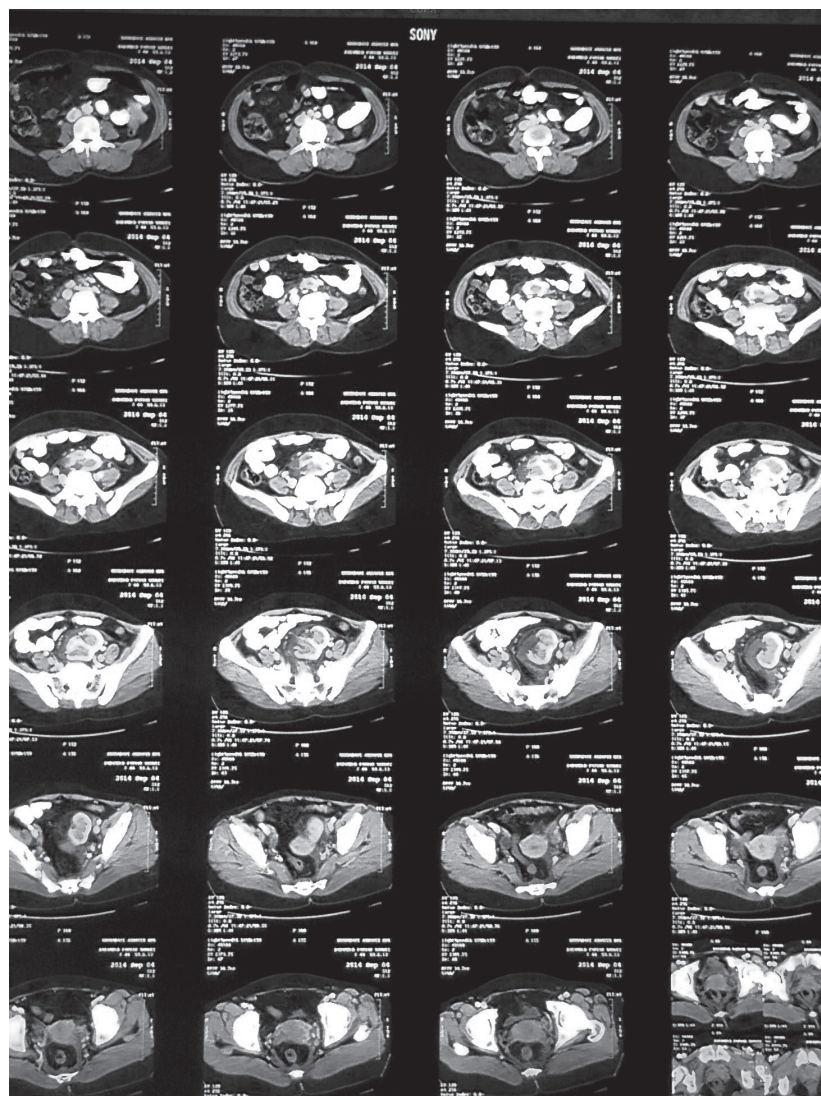
(5) Sashi Kumar, MD; Srinivasa Rao Bolla.Venkata Ramana Vollala. Unilateral Ectopic Kidney in the Pelvis – A Case Report

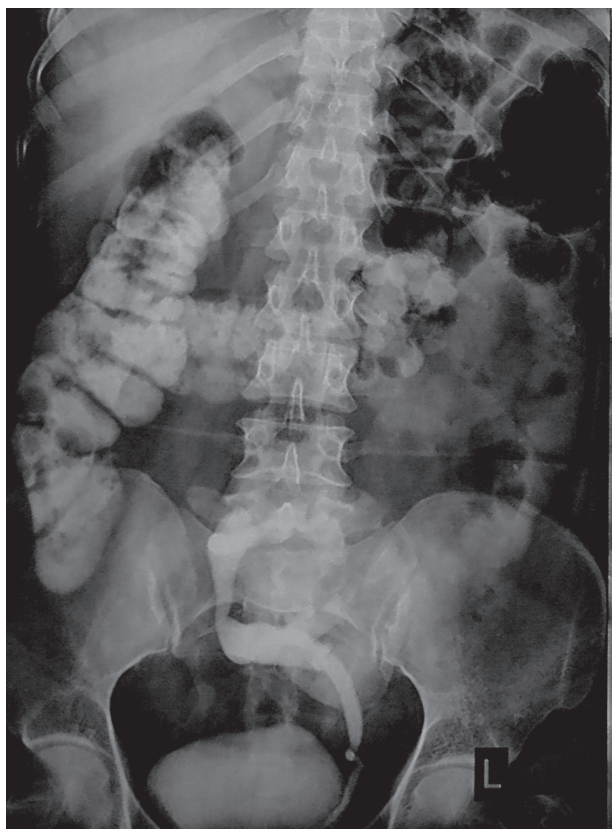
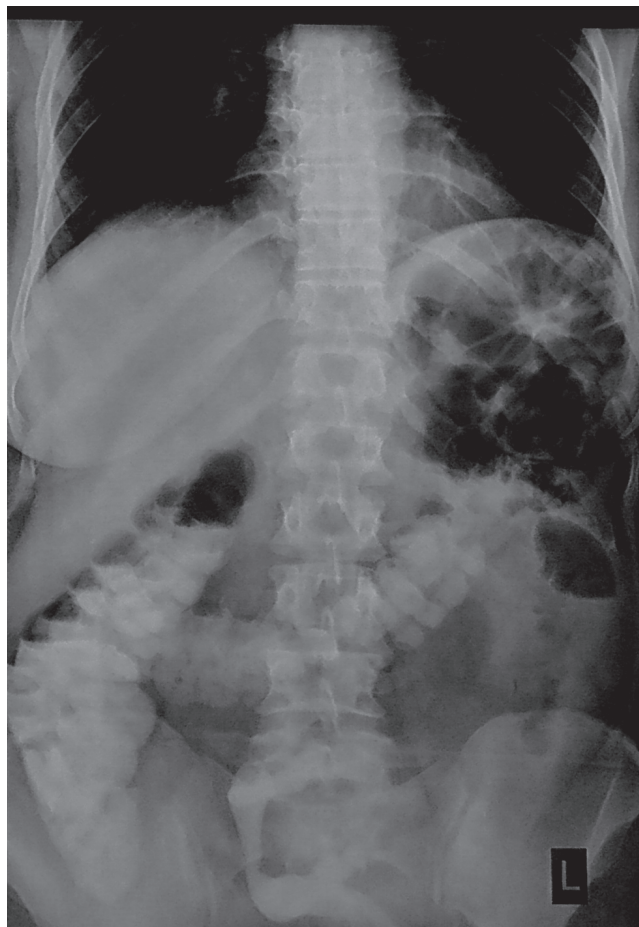
Chang Gung medical journal 2011; 34(6 Suppl):10-2. Source: PubMed .

(6) Brenner & Rector's .The Kidney Maarten W. Taal ... [et al.]. 9th Edition .Saunders, an imprint of Elsevier , Inc.2012 ;P:2625.

(7) Schrier, Robert W. Diseases of the Kidney & Urinary Tract, 8th Edition.Lippincott Williams & Wilkins. 2007; p: 602.

(8). Van den Bosch CM, van Wijk JA, Beckers GM, et al. Urological and nephrological findings of renal ectopia. J Urol 2010; 183:1574.





ویروس و سرطان:

ویروس پاپیلوما

دکتر حسن جلایی خو (فوق تخصص خون و سرطان بالین - دانشیار دانشگاه علوم پزشکی آجا)
دکتر محسن رجائی نژاد (فوق تخصص خون و سرطان بالین - دانشگاه علوم پزشکی ارتش)

ویروس پدید می آورد.
۴۰ نوع ویروس پاپیلوم سرطانزا وجود دارد که همگی ویروسهای مقاربتی در منطقه دستگاه تناسلی و مقعد می باشند و بعضی از انواع ویروس، زگیل مقاربتی ایجاد می کنند. انواع ویروس های پاپیلوم مسبب بروز سرطان دهانه رحم هستند ولی بسیاری از عفونت های ویروسی، بدون علامت هستند.
آنچه که این ویروس را در میان ویروسهای سرطانزا مهم می کند کشف واکسن این ویروس است.
در ۵ تا ۱۰ درصد افرادی که در آنها عفونت باقی می ماند (مخصوصا ضایعات دهانه رحم در بانوان) به تدریج به صورت زخم پیدا می شود و سرطان نتیجه نهایی است. آزمایش مشهور دهانه رحم به نام پاپانیکولائو PAPSmea، بررسی سلول شناسی زخم دهانه رحم است و مهمترین آزمون تشخیصی برای پیشگیری از سرطان می باشد که سالهای سال بسیاری از بانوان را از سرطان نجات داده است. زخم

در انسان و حیوانات ویروس های زیادی مولد سرطان هستند. مهمترین ویروس مولد سرطان و شایعترین آنها ویروس پاپیلومای انسانی می باشد. این ویروس پاپیلومای انسانی (Human Papilloma Virus) یک DNA ویروس شناخته شده است. ویروس، قدرت تقسیم در بافت های مشابه پوست و مخاط را دارد و اغلب علائمی ایجاد نمی کند. در بعضی اشخاص، ویروس فعالیت اضافی داشته و زگیل و یا برجستگی های پوستی به نام پاپیلوم ایجاد می کند و در نهایت در بعضی از بافتها تبدیل به سرطان می شود. شایعترین این سرطان ها، سرطان دهانه رحم (زهدان) است. دیگر سرطانهایی که این ویروس ایجاد می کند، سرطان مهبل، آلت، حلق و مقعد است. از انواع ویروسهای پاپیلوم نوع ۱۶ و ۱۸، شایعترین علت سرطان است و ۷۰ درصد سرطانهای دهانه رحم (Cervical Cancer) را این

مولد سرطان را به وسیله دستگاه یخ می زنند و موجب بهبود می شوند.

با این وجود، سرطان دهانه رحم همچنان بروز می کند و می تواند باعث مرگ باشد. سرطان دهانه رحم موجب مرگ هزاران نفر در دنیا می شود.

زگیل ناحیه تناسلی نیز بسیار دیده می شود و نشانه ابتلا به این ویروس است و سرطان حلق، مقعد، آلت و مهبل نیز با این ویروس ارتباط دارد.

تعداد ویروس های پاپیلوم حدودا یکصد و هفتاد نوع است که با عدد مشخص می شوند. ویروسهای شماره ۳۹-۳۳-۳۱-۱۶-۴۵-۵۱-۵۲-۵۶-۵۸-۵۹-۶۸-۷۳ و ۸۲ سرطانزا هستند. حدود نیم میلیون نفر یا ۵ درصد کل سرطان ها به این ویروس نسبت داده شده است. سرطانزائی نوع ۱۶-۱۸ ویروس پاپیلوما بیشتر است.

در این نوع سرطان ها، ویروس در داخل DNA سلول است و در هسته سلولهای سرطانی قابل شناسایی است و به نام انکوژن خوانده می شود.

در سرطان حلق، ویروس ارتباطی با سیگار و الکل ندارد ولی سریعتر بروز میکند. یک پروتئین P-۵۳ در بروز ضایعات DNA موجب مرگ سلول می شود. سپس در مجاورت انکوژن ناشی از ویروس پاپیلوما، پروتئین P-۵۳ حتی وقتی DNA سلولی ضایعه دارد و مخدوش است قادر به عمل خود نمی باشد و سرطان بروز می کند. نامفهوم است

حدود ۱۰ سال طول می کشد تا عفونت ویروس پاپیلوم به سرطان تبدیل شود. در اشخاص سیگاری و الکلی، ویروس پاپیلوم، زودتر سرطان حلق و مقعد ایجاد می کند. مردان همجنس باز بیشتر به این سرطان ها مبتلا می شوند.

زگیل پوستی:

اگر چه در اغلب موارد خودبخود بهبود می یابند ولی نشانه وجود این ویروس می باشند. زگیل های گل کلمی، مشخصه وجود این نوع ویروس در بدن هستند. زگیل زیر ناخن یا کف پا و دست سخت تر به درمان پاسخ می دهند. زگیل صاف، مولد سرطان

نیست و خودبخود بهبود می یابد. درعین حال که زگیل ناحیه تناسلی شدیدا سرایت کننده بین زن و مرد است ولی زگیل های سایر نواحی بدن این خاصیت را ندارند و سریع سرایت نمی کنند.

زگیل تناسلی:

بهترین علامت عفونت ویروس پاپیلوما، وجود زگیل کوچک و بزرگ یا متعدد در ناحیه تناسلی است و آزمون دیگری پس از دیدن آن ضروری نیست. ویروس پاپیلوما نوع ۶ و ۱۱ مسبب این نوع زگیل است و پس از بروز به سرعت بهبود می یابند. ویروس پاپیلوم که زگیل ایجاد می کند همان نوع ویروسی نیست که تولید سرطان دهانه رحم می کند ولی ممکن است شخص در همان حال مبتلا به نوع ویروس پاپیلومی که سرطان دهانه رحم هم ایجاد می کند باشد. در عین حال ویروس زگیل تناسلی با ویروس زگیل های دیگر نقاط بدن نیز متفاوت است.

پاپیلوم تنفسی و ریوی:

ویروس پاپیلوم نوع ۶ و ۱۱ موجب یک نوع زگیل تنفسی می شوند که در روی حنجره هم بروز می کند. پس پاپیلوم حنجره هم می تواند از همین نوع ویروس ایجاد شود ولی به ندرت موجب سرطان می شود ولی مزاحم و راجعه می باشد و عمل جراحی مکرر لازم است.

نقص ایمنی:

ویروس پاپیلوم در شخص مبتلا به نقص دستگاه ایمنی مثل اچ ای وی (HIV) می تواند موجب بروز زگیل در کل سطح بدن شود و گاهی این نوع زگیل ها مانند شاخ در سر بیمار بروز می کنند.

انتقال از مادر به نوزاد:

اگرچه ویروس پاپیلوم در هنگام عبور نوزاد از مجرای زایمان موجب ابتلای وی می شود ولی

علائمی ایجاد نمی کند ولی در سنین بالاتر موجب زگیل حنجره راجعه می شود.

عفونت تناسلی:

توجه مخصوص به این عفونت پاپیلومی به علت ابتلا بعدی به سرطان دهانه رحم است. در هر صورت ابتدا به علت رابطه جنسی با افراد متفاوت در زن یا شوهر است که همسر خود را مبتلا می سازد. آن نوع ویروس که موجب سرطان می گردد ویروس پرخطر نامیده می شود و از ۱۲۰ نوع شناخته شده ویروس، ویروس پاپیلوم نوع ۱۶-۱۸-۳۱-۳۳-۳۵-۳۹-۴۵-۵۱-۵۲-۵۶-۵۸-۵۹-۶۸-۷۳ و ۸۲ پرخطر و نوع ۲۶-۵۳-۶۶ و ۱۲ مشکوک به پرخطر بودن هستند ولی انواع ۶-۱۱-۴۰-۴۲-۴۳-۴۴-۵۴-۶۱-۷۰-۷۲-۸۱ کم خطر برای ایجاد سرطان هستند. اگر بانویی با ۴ نفر متفاوت، آمیزش داشته باشد آنگاه شانس ابتلا به این ویروس ۸۵ درصد است. کاندوم کاملاً از ابتلا به این ویروس جلوگیری نمی کند زیرا کشاله های ران وسیله انتقال ویروس است.

دست:

تماس با منطقه تناسلی نیز موجب ابتلا به این ویروس می شود ولی شدت بروز کم است اما دیده می شود. انگشتان مردان و زنان مبتلا به ویروس می تواند آن را انتقال دهد و اگر تماس با منطقه تناسلی انجام شود موجب ابتلا می گردد ولی دست زدن به شخص مبتلا بدون تماس جنسی و بدون دخول هم در ۷ درصد موارد موجب ابتلا می شود. حتی در زنان باکره، تماس جنسی موجب ابتلا می گردد.

تماس اشیا:

اگرچه استفاده از حوله و لباس مبتلایان به ندرت موجب ابتلا به ویروس پاپیلوما می شود ولی تماس آنها با مناطق تناسلی راه ابتلا است.

خون:

درجه ابتلا با خون در ویروس پاپیلوما بسیار کم است زیرا ویروس محتاج بافت پوستی برای رشد است.

جراحی:

انتقال ویروس به جراحان از مبتلایان دیده شده است و دود ناشی از سوزاندن محل ابتلا قابل انتقال ولی نادر است.

زندگی ویروس پاپیلوم:

ویروس در بافت های اپتیلوم پوستی زندگی می کند و بدون آن حیات ویروس امکان پذیر نیست. وقتی که ویروس در سلول مستقر شد مدت ها طول می کشد تا قابل تشخیص شود و بنابراین به راحتی نمی توان گفت زن یا شوهر مسئول بروز بیماری در خانواده است ولی حتی وقتی یک نوع ویروس پاک می شود نوع دیگر نیز می تواند با تماس مکرر بروز کند.

پیشگیری:

از همه عفونت های ناشی از تماس های جنسی بیشتر دیده می شود. راه پیشگیری، نداشتن تماس جنسی با مبتلایان است. راه دیگر استفاده از کاندوم و پوشش بدن و در سالهای اخیر واکسیناسیون است.

واکسن ویروس پاپیلوما:

واکسن های ضد ویروس از بسیاری از سرطانها جلوگیری می کنند که مهمترین آنها واکسن ضد هپاتیت است که مانع بروز سرطان کبد می شود. در بحث واکسن ضد پاپیلوما، دو نوع واکسن اصلی وجود دارد که در طی سال ها، در پلی والانت (چند اثره کردن) پیشرفتهای قابل ملاحظه ای داشته اند. واکسنهای ضد ویروس از بروز زگیل در اثر ویروس پاپیلوم جلوگیری می کنند و ابتلا به آن را در شخص

سالم متوقف می سازند.

عارضه ای ایجاد نمی کند.

چگونگی انجام واکسن:

در واکسیناسیون، DNA ویروس را تزریق می کنند و آنتی بادی ضد ویروس در بدن شخص تولید می شود که در ۱۰۰ درصد موارد موثر است و حداقل ۴/۵ سال پس از واکسیناسیون، آنتی بادی در بدن یافت می شود. در ۸۰ کشور دنیا واکسن مورد قبول مقامات بهداشتی دولتی قرار گرفته است.

جایزه نوبل برای کشف این واکسن و ویروس آن به دو دانشمند فرانسوی و یک دانشمند آلمانی داده شد که قبلاً ویروس را کشف کرده بودند و فهمیده بودند که بعضی از انواع این ویروس در ژن سلول سرطانی دهانه رحم وجود دارند.

مراجع:

1. Center for disease control and prevention
2. Wikipedia Encyclopedia HPV

دولت های بعضی از کشورها، واکسیناسیون ضد این ویروس را برای دوشیزگان و پسران توصیه می کنند و آن را برای کاهش مخارج درمانی مبتلایان موثر می دانند. گاردازیل (GARDASIL) و سرواکس (CERVAX) هر دو از بروز سرطان دهانه رحم در ۷۰ درصد جوانان جلوگیری می کنند. واکسیناسیون ضد ویروس پاپیلوم نوع ۱۶-۱۸ که ۷۰ درصد سرطان دهانه رحم، ۸۰ درصد سرطان مقعد و ۶۰ درصد سرطان مهبل و ۴۰ درصد سرطان دهانه مهبل را پدید می آورند جلوگیری می کند. گاردازیل از بروز زگیل که به علت پاپیلوم ۶ و ۱۱ می باشد جلوگیری می کند. این دو پاپیلوم ۹۰ درصد زگیل های منطقه تناسلی را ایجاد می نمایند. همچنین گاردازیل از بروز ضایعات پیش سرطانی مهبل، آلت، مقعد، دهانه مهبل و دهان هم جلوگیری می کند. به تازگی سازمان غذا و داروی ایالات متحده آمریکا گاردازیل ۹ را برای دوشیزگان ۹ تا ۲۶ سال و پسران ۹ تا ۱۵ سال که از ۹ نوع پاپیلوما جلوگیری می کنند مفید تشخیص داده است. ۸۰ درصد بانوان آمریکا در سن ۵۰ سالگی ابتلا به ویروس پاپیلوم دارند. این واکسن، از ضایعه دردناک پیش سرطانی سی-آی-ان (CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLATIA) که درمان بسیار سختی دارد نیز جلوگیری می نماید. درعین حال سازمان بهداشت جهانی، آزمون دهانه رحم را نیز توصیه می کند. چنانچه بانویی تا سن ۴۵ سالگی مبتلا به ویروس پاپیلوم نشده باشد واکسیناسیون، از سرطان رحم جلوگیری می کند. واکسیناسیون ۲ تا ۳ بار صورت می گیرد و اخیراً واکسیناسیون یکباره مانند واکسیناسیون آبله نیز به بازار آمده است. اگر واکسیناسیون در همه دنیا صورت بگیرد آنگاه از دو سوم سرطانهای دهانه زهدان پیشگیری می شود. متأسفانه در جهان توسعه نیافته فقط ۴۱ درصد زنان مبتلا به سرطان دهانه زهدان درمان می شوند. مخارج واکسیناسیون به مراتب کمتر از مخارج درمان سرطان دهانه زهدان و آزمون سلول شناسی دهانه زهدان است. واکسن عوارض نادری دارد و در حاملگی نیز

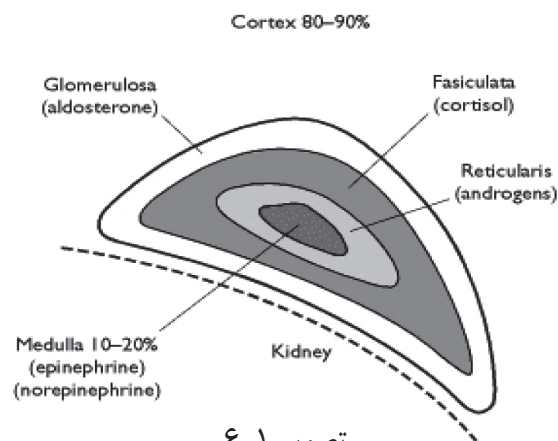
تست های

فونکسیون آدرنال

برگرفته از کتاب تفسیر بیوشیمی بالینی
دکتر نورلی رادگهر (متخصص بیماریهای داخلی)

آناتومی :

در بالای هر کلیه یک عدد غده آدرنال به وزن ۴ گرم قرار گرفته ، از دو قسمت بیرونی (cortex) و مرکزی (medulla) تشکیل شده است . علیرغم اورگانیزاسیون بصورت یک غده ، کورتکس و مدولا از نظر فونکسیونل اورگانهای آندوکرین متفاوتی هستند و منشأ آمبریونیک متفاوتی دارند . کورتکس از مزودرم و مدولا از اکتودرم (neural crest) سرچشمه میگیرند . طبق تصویر شماتیک ۱-۶ کورتکس ۸۰ - ۹۰٪ غده را شامل میگردد و به ترتیب از بیرون به داخل از سه لایه گلمرولوزا ، فاسیکولاتا و رتیکولاریس تشکیل شده است . مدولا توسط سلولهای سمپاتیک پره گانگلیونیک عصب دهی میشود و در اصل مدولا گسترشی از سیستم عصبی سمپاتیک است .



تصویر ۱-۶

فیزیولوژی :

کورتکس آدرنال استروئیدهای مختلف تولید می کند، اما سه کلاس از آنها مهم است :

- (۱) مینرالوکورتیکوئید - آلدوسترون
- (۲) گلوکوکورتیکوئیدها - کورتیزول (هیدروکورتیزون)
- (۳) آندروژنها - استروئیدهای جنسی .

تمام استروئیدها از کلسترول توسط یک سری ترانسفورماسیون آنزیماتیک ساخته می شوند . سنتر استروئیدهای مختلف در کورتکس بطور یکسان گسترده نیست . در خارجی ترین قسمت (zona glomerulosa) آلدوسترون تولید می شود ، در اینجا کورتیزول و آندروژنها تولید نمی شوند ، زیرا سلولهای منطقه گلمرولوزا آنزیم ۱۷-آلفا هیدروکسیلاز ندارند (برای سنتر، ۱۷-هیدروکسی پرگنولون و ۱۷-هیدروکسی پروژسترون لازمست) . این آنزیم در منطقه فاسیکولاتا و رتیکولاریس وجود دارند که محل عمده تولید کورتیزول است . در ناحیه فاسیکولاتا پیشتاز آندروژن Dehydroepiandrosterone (DHEA) تولید می شود که در منطقه رتیکولاریس سولفاته شده به DHEA-S تبدیل می شود. کورتکس آدرنال کلسترول لازم جهت سنتر هورمونهای استروئیدی را از LDL خون برداشت میکند و به مقدار

Dehydrogenase

21= 21-Hydroxylase (Cyp21A2) $11\beta = 11\beta$

Hydroxylase (Cyp11B1) $18 =$ Aldosterone

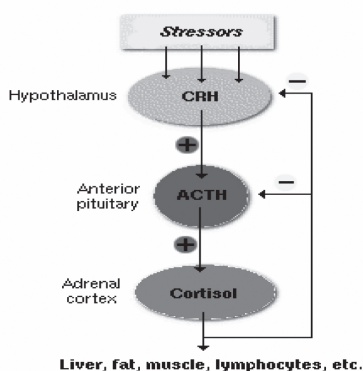
synthase $17\beta R = 17\beta$ -reductase

$5\alpha R = 5\alpha$ -reductase DHEA= Dehydroepi-

androsterone

DHEA-S= Dehydroepiandrosterone-sulfate

A= Aromatase (cyp19)



تصویر ۳-۶

کنترل ترشح ACTH:

CRH احتمالاً "مهمترین محرک ترشح ACTH است. AVP به تنهایی محرک ضعیفی برای ترشح ACTH است و اما عمل CRH را تقویت میکند. کورتیزول مانع آزاد شدن هردوی CRH و AVP میگردد. کمبود کورتیزول باعث آزاد شدن AVP و POMC و در نتیجه احتباس آب و هیپوناترمی و هیپرپیگمانتاسیون پوستی در نارسائی اولیه آدرنال میگردد.

عمل ACTH:

ACTH باعث تحریک ترشح کورتیزول، آندروژنها (عمدتاً DHEA) و به میزان کمتری آلدوسترون از کورتکس آدرنال میگردد. نیمه عمر ACTH بستگی به روش اندازه گیری دارد. نیمه عمر فعالیت بیولوژیک پلاسمائی ۴ الی ۸ دقیقه، در حالیکه ACTH ایمنوراکتیو بسرعت از پلاسما ناپدید می گردد خصوصیات ترشح ACTH: ترشح ACTH چهار خصوصیت عمده دارد که عبارتند از:

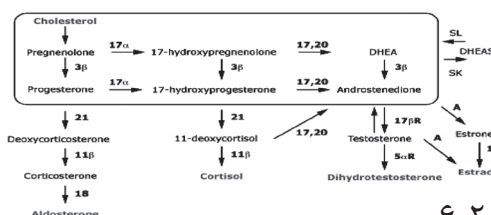
کمی نیز خودش سنتز می کند. مینرالوکورتیکوئیدها و گلوکوکورتیکوئیدها ترکیبات C-۲۱ و آندروژنها ترکیبات C-۱۹ هستند.

تنظیم ترشح آدرنال:

تنظیم ترشح آدرنال توسط محوری صورت میگیرد متشکل از هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال Hypothalamic-pituitary-Adrenal (HPA) axis. تحریک عصبی هیپوتالاموس توسط مغز در واکنش به یک استرس سبب آزاد شدن (Corticotropin-releasing hormone) CRH و Arginine vasopressin (AVP) و سایر مواد از نورونهای هیپوتالامیک شده و این مواد از راه ورید پورتال به هیپوفیز قدامی رسیده باعث تحریک ترشح (Adrenocorticotrophic hormone) ACTH می گردند (به این هورمون corticotropin نیز مینامند). ACTH از طریق جریان سیستمیک به آدرنال رسیده باعث تحریک کورتکس آدرنال جهت ترشح کورتیزول و سایر استروئیدها میگردد. کورتیزول یک اثر ممانعتی بر ترشح CRH, AVP, ACTH دارد و بدین ترتیب حلقه فیدبک منفی کامل می گردد.

سنتز ACTH توسط هیپوفیز قدامی:

ACTH ابتدا بصورت پره کورسور بزرگ بنام POMC (Proopiomelanocortin) ساخته میشود. همچنین POMC حاوی سکانس هائی برای سایر هورمون های پپتیدی می باشد از قبیل beta-endorphin, melanocyte-stimulating hormone و lipotropins. سنتز POMC بوسیله CRH تحریک میگردد.



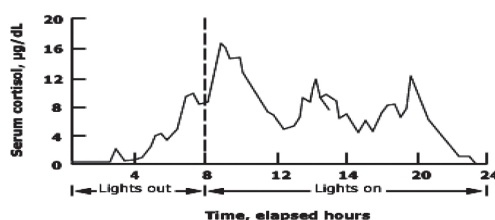
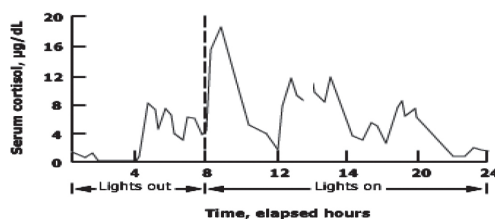
تصویر ۲-۶

$17\alpha = 17\alpha$ - Hydroxylase (Cyp17) $17,20 = 17,20$ Lyase $3\beta = 3\beta$ -Hydroxy steroid

میدهند . ii- گلوکوکورتیکوئیدها اثرات تحریکی CRH و AVP را بر ترشح ACTH و سنتز POMC بلوک مینمایند . iii- در هیپوفیز ، گلوکوکورتیکوئیدها بطور حاد ترشح ACTH و بطور آهسته تر سنتز آن را مانع میشوند . iv- بعد از قطع مصرف طولانی دوز بالای کورتیکواستروئیدهای اگزوزن ، دپرسیون محور HPA برای هفته ها و ماهها ادامه می یابد

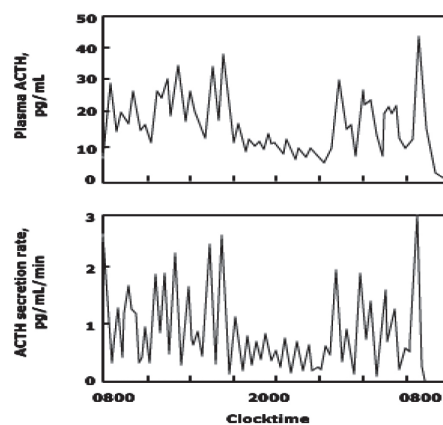
۴- استرس : انواع استرس ها (ترس ، شوک ، سکتة مغزی ، سکتة قلبی ، عفونت و غیره) باعث تحریک ترشح CRH و بدنالش ACTH میگردند .

سنجش ACTH پلازما : غلظت پلاسمائی ACTH آندوزن را میتوان بوسیله RIA اندازه گیری نمود . RIA نه فقط ACTH طبیعی ۳۹ اسید آمینه ای ، بلکه محصولات POMC را نیز اندازه گیری میکند . در شخص بدون استرس در حالت نرمال غلظت پلاسمائی ACTH عصر کمتر از ۲۰ pg/ml و صبح ۱۰ - ۸۰ pg/ml میباشد . با سنجش توسط two - site ACTH chemiluminescent assay میزان نرمال ACTH در ۸ صبح ۲۰ - ۵۲ pg/ml (۴,۵ - ۱۲ pmol/L) است . کورتیزول : همانطور که قبلاً بیان گردید محرک ترشح کورتیزول و سایر گلوکوکورتیکوئیدها ACTH می باشد . کورتیزول بوسیله حلقه فیدبک منفی کلاسیک ، ترشح CRH و ACTH را سرکوب میکند . ترکیبی از کنترل مثبت و منفی باعث ترشح ضربانی کورتیزول میگرددند . طبق تصویر ۵-۶ (منحنی ترشح کورتیزول در ۲ نفر) بطور تیپیک دامنه و تعداد ضربان در صبح حداکثر و در عصر کاهش یافته به نصف صبح رسیده و در ساعت ۱۱ شب به حداقل رسید



تصویر ۵-۶

۱- ترشح ضربانی : ACTH مانند سایر هورمونهای هیپوفیز قدامی بصورت انفجار لحظه ای کوتاه ترشح میشود که باعث افزایش سریع ACTH پلازما و غلظت کورتیزول سرم میگردد . ترشح کورتیزول ده دقیقه دیرتر از ترشح کورتیکوتروپین رخ میدهد و ریتم ترشح آن از کورتیکوتروپین پیروی میکند . دامنه ترشح (اما نه فرکانس اپیزود) ACTH بعد از ۳ الی ۴ ساعت خواب شروع به افزایش نموده حول و حوش بیداری صبح به حد اکثر میرسد و سپس شروع به افت نموده در عصر به حداقل می رسد .



تصویر ۴-۶

۲- ریتم شبانه روزی « circadian rhythm »

« : در انسان نیز مانند سایر اورگانیسماها یک پیس میکر آندوزن وجود دارد که زمان بندی ریتم شبانه روزی را با آفتاب روز سنکرونیزه مینماید (بوسیله جابجائی تاریکی- روشنائی time- giver یا zeitgeber) . پاترن نرمال ترشح ACTH در مقابل تغییرات حاد مقاومت میکند . با استراحت طولانی در بستر ، تغذیه مداوم ، ۳ الی ۴ روز گرسنگی ، ۲ الی ۳ روز بی خوابی تغییری در ریتم شبانه روزی ایجاد نمیشود . بعد از جابجائی عمدۀ زمانی به عنوان مثال بعد از مسافرت طولانی با هواپیما ، ۲ الی ۳ هفته طول میکشد تا ریتم سیرکادیان دوباره تنظیم گردد . تماس با نور درخشان سرعت تنظیم مجدد را تسریع میکند

۳- فیدبک منفی گلوکوکورتیکوئیدها : فیدبک منفی ممانعت ترشح ACTH بوسیله گلوکوکورتیکوئیدها در دو سطح هیپوتالاموس - هیپوفیز و شاید در سایر مراکز بالاتر صورت میگیرد : i- در هیپوتالاموس ، گلوکوکورتیکوئیدها ترشح CRH و AVP را کاهش

حمل و متابولیسم استروئیدهای آدرنو کورتیکال :

روزانه در حدود ۱۵ - ۲۰ میلی گرم کورتیزول توسط آدرنال ترشح میشود . در حالیکه هورمونهای تیروئید در غده تیروئید ذخیره میشوند ، در غدد آدرنال استروئیدهای ذخیره ای وجود ندارند . ۸۰ - ۹۰ درصد کورتیزول پلازما به یک آلفا -۱ گلوبولین بنام (corticosteroid- binding globulin (CBG (یا بنام transcortin) متصل است . کورتیزول با اشتیاق زیادی به CBG وصل بوده ، در حالیکه مقدار کمی (۶ - ۱۰ درصد) با اشتیاق کمتری به آلبومین متصل است . در حدود ۴ الی ۱۰ درصد کورتیزول بصورت آزاد میباشد . ترانس کورتین توسط کبد ساخته شده ، در خون نیمه عمر ۵ روزه دارد . حداکثر ظرفیت CBG برای حمل کورتیزول در پلازما ۲۵۰ $\mu\text{g/dl}$ (۶۹۰ nmol/L) میباشد . هرگاه میزان کورتیزول پلازما از این حد تجاوز نماید ، غلظت کورتیزول آزاد پلازما بالا رفته و دفع ادراری آن افزایش میابد . عواملی که باعث افزایش CBG می شوند عبارتند از : ۱- استروژنها - حاملگی ، قرص جلوگیری با افزایش CBG میزان کورتیزول توتال سرم به ۵۰ $\mu\text{g/dl}$ یا بیشتر میرساند ۲- اختلالات لنفوپرولیفرازیو بد خیم ۳- چاقی . با افزایش CBG غلظت کورتیزول توتال سرم بالا می رود بدون اینکه بر کورتیزول آزاد تاثیری داشته باشد

عوامل کاهش دهنده CBG : ۱- ناخوشی وخیم (critical illness) ۲- سندرم نفروتیک ۳- سندرم کوشینگ ۴- کورتن درمانی ۵- سیروز ۶- رژیم با کربوهیدرات بالا ۷- هیپرتانسیون سیستمیک ۸- آنمی پرنیسیوز ۹- ارثی ۱۰- انسولین و فاکتور رشد شبه انسولین ۱۱. با کاهش غلظت CBG پلازما غلظت کورتیزول توتال سرم پائین می یابد ، اما میزان کورتیزول آزاد سرم نرمال باقی میماند . ۹۵ درصد کورتیزول در کبد متابولیزه شده بصورت کونژوگه از راه ادرار دفع میگردد . مقدار کمی (کمتر از ۲٪) کورتیزول بصورت آزاد از راه ادرار دفع میشود که همراه با متابولیت های کورتیزول بخصوص (OHCS-۱۷) hydroxy corticosteroids اندکسهای کلینیکی مفیدی برای ترشح کورتیزول هستند . آندروژنها (و استروژنها) در خون به Sex- hormone binding globulin (SHBG) متصل شده حمل میگردند . در جدول ۱-۶ خصوصیات حمل انواع استروئیدها در خون آورده شده

است .

نیمه عمر در خون (دقیقه)	% متصل به SHBG	% متصل به آلبومین	% متصل به CBG	آزاد %	غلظت توتال $\mu\text{mol/L}$	استروئید
100	1/0	6	90	4	400	کورتیزول
10	1/0	40	20	40	4/0	الدوسترون
5	6/0	80	17	4/2	6/0	پروژسترون
10	55	40	3	20	20	تستوسترون
20	30	68	0	20	1/0	استرادیول

معیارهای نرمال :

معیارهای نرمال بر حسب هر متد خاص فرق میکند . معیارهای سنجش اتصال رقابتی با پروتئین و RIA یکی است . نتایج سنجش فلورومتريک ۳ $\mu\text{g/dl}$ (۸۵ nmol/L) از اینها بالاتر است . حدود رفرانس نرمال بر حسب ساعات : ۶ صبح ۱۰ - ۲۰ $\mu\text{g/dl}$ (۲۷۵ - ۵۵۵ nmol/L) ، ۴ عصر ۳ - ۱۰ $\mu\text{g/dl}$ (۸۵ - ۲۷۵ nmol/L) ۱۱ شب (یک ساعت بعد از خواب) ۵ $\mu\text{g/dl}$ (> ۱۴۰ nmol/L) برای تبدیل میزان کورتیزول سرم از $\mu\text{g/dl}$ به nmol/L در عدد ۲۷٫۶ ضرب نمائید .

تفسیر کورتیزول سرم :

ترشح کورتیزول بصورت اپیزودیک بوده و حدود نرمال رفرانس وسیع دارد ، بطوریکه اگر یک آزمایش منفرد کورتیزول سرم در محدوده نرمال باشد ، از آن نتیجه چندان نمیتوان گرفت ، زیرا یک شخص میتواند نارسائی نسبی هیپوفیز یا آدرنال داشته باشد در حالیکه ACTH پلازما یا کورتیزول سرم در محدوده نرمال باشد . بدین جهت در موارد مشکوک تستهای تحریک و/ یا سرکوب (suppression) لازمست . معهذ نمونه های گرفته شده در فرصت مناسب میتواند برای تشخیص دیسفونکسیون آندوکرین خیلی کمک کننده باشد .

• بیماران دچار نارسائی آدرنال اولیه یا ثانویه غلظت کورتیزول سرم صبحگاهی پائین دارند . اگر معیارها بیش از ۱۰ $\mu\text{g/dl}$ (۲۷۶ nmol/L) باشد ، بعید است بیمار از نظر کلینیکی نارسائی آدرنال مهمی داشته باشد . در حالیکه با معیار کمتر از ۳ $\mu\text{g/dl}$ (۸۳ nmol/L) احتمال وجود نارسائی آدرنال بالاست.

• - اغلب بیماران دچار سندرم کوشینگ ، غلظت کورتیزول سرم صبح زود در محدوده نرمال یا جزئی بالاتر دارند . اما در شب یک ساعت بعد از خواب غلظت کورتیزول سرم بالاتر از $7.5 \mu\text{g/dl}$ (207 nmol/L) دارند (ریتیم شبانه روزی از بین میرود) و اغلب برابر با معیار صبح است ، درحالی که در افراد افسرده و چاق سقوط میکند . در دو مطالعه غلظت کورتیزول سرم نیمه شب بیش از $7.5 \mu\text{g/dl}$ دارای ۹۰ تا ۹۶ درصد حساسیت و ۱۰۰ درصد ویژگی برای سندرم کوشینگ داشته است . کورتیزول بزاق دارای ۱۰۰ درصد ویژگی میباشد اما برای تشخیص سندرم کوشینگ حساسیتش (۹۲٪) کمتر از میزان سرمی می باشد .

• - بیماران دچار هیپرپلازی مادرزادی آدرنال ممکنست معیارهای کورتیزول سرم صبح زود نرمال یا پائین داشته باشند.

در بررسی کاربردی اندازه گیری کورتیزول سرم صبحگاهی جهت تشخیص نارسائی آدرنال دریک گزارش بشرح ذیل بوده است . با معیارهای کمتر از $5 \mu\text{g/dl}$ (138 nmol/L) تقریباً ۱۰۰ درصد ویژگی اما فقط ۳۶ درصد حساسیت داشته است درحالیکه با معیارهای کمتر از $10 \mu\text{g/dl}$ (276 nmol/L) حساسیت بالا رفته به ۶۲ درصد رسیده اما ویژگی پائین آمده ۷۷ درصد شده است . از اینرو غلظت پائین کورتیزول پیشگوی قابل اعتمادی برای تشخیص نارسائی آدرنال نیست . نکات مهم در تفسیر کورتیزول سرم : بطور نرمال ترشح کورتیزول منعکس کننده ترشح ACTH است منتها با یک تاخیر ۱۰ دقیقه ای . نیمه عمر محو شدن کورتیزول از خون ۶۶ تا ۸۰ دقیقه و ACTH ۶ تا ۸ دقیقه میباشد . فاکتورهائی که در تفسیر نتایج بایستی مد نظر باشند عبارتند از : ۱- CBG : غلظت کورتیزول سرم با میزان ترشح آن مرتبط نیست مگر اینکه غلظت CBG سرم بحساب آید . ۲- دیسفونکسیون کبد و کلیه : حتی دیسفونکسیون نسبتاً شدید کبد تاثیر اندکی بر غلظت کورتیزول سرم دارد . نارسائی کلیه نیز تاثیر اندکی دارد ، گرچه متابولیت های احتباس شده کورتیزول در بعضی سنجشهای RIA ممکنست

مداخله نمایند . ۳- هورمون تیروئید : اگرچه هورمون تیروئید متابولیسم کورتیزول را تنظیم می کند ، در بیماران دچار هیپو یا هیپرتیروئیدیسم ، اگر مکانیسم فیدبک هیپوتالامیک - هیپوفیز دست نخورده باشد غلظت کورتیزول سرم در محدوده نرمال باقی میماند . ۴- وزن بدن : تاثیر محسوسی بر غلظت کورتیزول سرم ندارد . اما سوء تغذیه شدید ظاهراً اثر مهاری بیشتری بر متابولیسم کورتیزول دارد تا تولید آن . بدین جهت در اینها کورتیزول سرم اندکی بالاتر از نرمال است . ۵- سن : تاثیری بر غلظت کورتیزول سرم ندارد . اما در نوزادان یک سال یا بیشتر فرصت لازمست تا سیکل شبانه روزی در آنها مستقر گردد . در چند روز اول عمر نوزادان کورتیزون بیشتری تولید میکنند تا کورتیزول . در نتیجه کورتیزول سرم اینها پائین تر از نرمال است . ۶- افسردگی : اختلالات افسردگی ماژور مخصوصاً " دپرسیون ملانکولیک شدید میتواند منجر به اختلال دینامیک کورتیزول مشابه سندرم کوشینگ گردد . ۷- گلوکوکورتیکوئیدهای سنتتیک: می توانند غلظت کورتیزول سرم را تغییر دهند ، خواه مستقیماً با راکسیون متقاطع در سنجش های بر پایه آنتی بادی که بطور کاذب غلظت کورتیزول سرم را بالا نشان می دهند ، یا غیر مستقیم از طریق سرکوب محور HPA که منجر به کاهش غلظت کورتیزول سرم میگردد . سنجش بر پایه اسکلتی (HPLC ، ماس اسپکترومتری) برای مولکولهای کورتیزول خیلی اختصاصی هستند ، راکسیون متقاطع پیش نمایند و از طرفی میتوان مولکولهای استروئید سنتتیک را اندازه گیری نموده موارد کاذب بعلت خوردن گلوکواستروئیدهای سنتتیک یا راکسیون متقاطع را که در سنجشهای بر پایه آنتی بادی پیش آمده آشکار نمود . ۸- داروهای غیر گلوکوکورتیکوئیدی : آنزیم $P450$ سیتوکروم کبدی ، استروئیدها را متابولیزه مینماید . داروهای متعددی این آنزیم را القا مینمایند از جمله باربیتورات ها ، فنی توائن ، ریفامپین ، آمینوگلوکوتتیمید ، و میتوتان . اینها کلیرانس متابولیک استروئیدها و متی راپون (بعداً مفصل بحث میشود) را میفزایند . این داروها در افراد نرمال غلظت کورتیزول

سرم را تغییر نمی دهند، اما می توانند در تستهای سوپرسیون با دگزامتازون یا تحریک با متی راپون اختلال ایجاد نمایند. ۹- سوء مصرف الکل: اگر باعث افزایش آنزیمهای کبدی مخصوصاً "گاماگلوتامیل ترانسفراز در خون گردد، میتواند سبب غلظت بالای کورتیزول سرم و سندرم پسودوکوشینگ گردد. ۱۰- سپسیس: در بیماران دچار ناخوشی شدید و سپسیس میزان CBG و آلبومین سرم پائین میاید، در نتیجه سبب کاهش کورتیزول توتال سرم می گردد.

کورتیزول آزاد سرم:

بخش فعال از نظر بیولوژیکی در خون کورتیزول آزاد است، بنابراین منطق حکم میکند کورتیزول آزاد سرم سنجیده شود. اگرچه متدهای مختلفی برای اندازه گیری آن وجود دارند، اما وابسته به تکنیک بوده و گران هستند اندازه گیری کورتیزول آزاد ادرار: هرگاه کورتیزول سرم از ظرفیت اتصال پروتئین حمال تجاوز نماید، کورتیزول آزاد در ادرار ظاهر میشود، بدین جهت کورتیزول آزاد ادرار یک اندیکاتور حساسی جهت کورتیزولیسم آندوژن میباشد. اندازه گیری کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته، یک تست قابل اعتمادی است. این تست نه تنها میزان تولید روزانه را نشان می دهد بلکه نماینده بخش آزاد در گردش خون نیز هست. کورتیزول آزاد ادرار را میتوان با RIA یا رادیوایمونواسی اتصال رقابتی به پروتئین (competitive protein-binding) (radio immuno assay) اندازه گیری نمود، اما HPLC متد انتخابی است. میزان نرمال کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته با متد HPLC کمتر از ۵۰ μg میباشد. این تست مخصوصاً در تشخیص افتراقی افراد چاق از سندرم کوشینگ مفید است. اندازه گیری کورتیزول آزاد ادرار جهت تشخیص هیپرفونکسیون آدرنال مفید نیست. درمان با کاربامازپین و دریافت مایعات زیاد ممکنست بطور کاذب کورتیزول ادرار را بالا برند، بعنوان مثال اگر بیمار روزانه ۵ لیتر آب بنوشد کورتیزول ادرار ۶۴٪ افزایش میابد درمقابل OHCS-۱۷ تحت تاثیر تغییرات حجم ادرار قرار نمیگیرد. اندازه گیری کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته

حساسترین (۹۵ تا ۱۰۰ درصد) و اختصاصی ترین (۹۸٪) غربالگری برای افزایش تولید کورتیزول است. یک متد بازنگری شده جمع آوری ادرار شبانه (از ۱۰ شب تا ۸ صبح) که بوسیله کراتینین ادرار کنترل شود بنظر میرسد ارزش برابری با جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته داشته باشد (ویژگی و حساسیت ۹۷ تا ۱۰۰ درصد). در یک مطالعه بزرگ ۲۱ تا ۴۷ درصد بیماران دچار سندرم کوشینگ حداقل یک نوبت کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته نرمال داشتند، بنابراین بیماران با معیارهای حد واسطه بایستی ۲ تا ۳ ماه بعد مجدداً ارزیابی گردند. کورتیزول آزاد و توتال سرم یا بزاق قابل اعتمادتر از کورتیزول ادرار برای تشخیص سندرم کوشینگ میباشد.

پیشتازهای (پره کورسورهای) کورتیزول:

پیشتازهای بیوسنتتیک کورتیزول عبارتند از پرگنولون، ۱۷- هیدروکسی پرگنولون، پروژسترون، ۱۷- هیدروکسی پروژسترون و ۱۱- دوکسی کورتیزول (۱۱- Deoxycortisol). اینها را میتوان مستقیماً توسط RIA یا بعد از استخراج با پارتیشن حلال و / یا کروماتوگرافی در سرم اندازه گیری نمود. معیارهای نرمال پیشتازهای مورد استفاده در کلینیک عبارتند از:

- ۱۱- دوکسی کورتیزول (۱۱-DOC): در افراد نرمال با متدهای رایج غیرقابل اندازه گیری و در ۸ صبح کمتر از (۱ μg/dl) (۳۰ nmol) میباشد.
- ۱۷- هیدروکسی پروژسترون: ۸ صبح در مردان ۶۰ - ۳۰۰ μg/dl (۱,۸ - ۱۹ nmol/L)
- در خانم ها در فاز فولیکولر ۲۰ - ۱۰۰ ng/dl (۰,۶ - ۳ nmol/L)
- در خانم ها در فاز لوتئال ۵۰ - ۳۵۰ ng/dl (۱,۵ - ۱۰,۶ nmol/L) در آخر حاملگی ≤ ۶۰۰ ng/dl (۱۸ nmol/L)

مروری بر اثرات و عوارض استاتین ها

دکتر معصومه ثابت کسائی^۱، دکتر مصطفی انوری^۲
استاد و مدیر گروه فار ما کولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی^۱
متخصص بیماری های داخلی بیمارستان پاسار گاد و بیمارستان البرز^۲

بیوستنز کلسترول در کبد شناخته شده اند

Lovostatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Simvastatin, Rosuvastatin, and Pitavastatin از دارو های این گروه هستند که بیشترین و مهمترین اثرشان کاهش LDL است.

سایر اثراتی که برای این گروه دارو ها ذکر می گردد عبارتند از کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب عروق و لیژن پلاکهای آترو اسکلروتیک. این دارو ها یکی از عوامل استاندارد جهت استفاده فوری بعد از سندروم حاد کرونری بدون توجه به سطح لیپید های خون می باشند که یک اقدام اولیه جهت مهار آنزیم ردوکتاز است.

فار ما کو کینتیک

بعضی از دارو های این گروه مانند لوواستاتین و سیمواستاتین پیش دارو هستند در دستگاه گوارش هیدرولیز شده و بفرم داروی موثر در می آیند ، در حالیکه آترواستاتین و رسواستاتین دارو های فعال میباشند .بجز فلوواستاتین که بطور کامل از طریق خوراکی جذب می گردد ، جذب خوراکی بقیه دارو هابین ۴۰٪ تا ۷۰٪ می باشد. این دارو ها در کبد بوسیله آنزیمهای کبدی متابولیزه شده و در صد

بیماری های قلبی و عروقی یکی از معضلات کنونی جوامع بشری می باشد و در جوامعی که عادت به مصرف غذاهای چرب به همراه نمک زیاد وجود دارد این بیماریها در صد زیاد تری از افراد را در گیر می نماید.بیماریهای قلبی زمانی بروز می کند که کلسترول با مواد چربی به همراه کلسیم در دیواره عروق شریان های کرونری تجمع یافته و در اصطلاح ایجاد پلاک آترم نماید . بنابر این افزایش کلسترول و چربی خون را می توان عامل اصلی بیماری های قلبی و عروقی دانست از این رو دارو های پائین آورنده کلسترول وچربی های خون از اهمیت بالائی در پیشگیری و درمان این بیماری ها بر خور دار هستند. این دارو ها شامل چند گروه می باشند که در میان آن ها استاتین ها بطور اختصاصی در درمان بیماری های قلبی و عروقی حائز اهمیت است. این دارو ها با کاهش کلسترول و جلوگیری از تشکیل پلاک های آتروم در عروق کرونر از حوادث قلبی جلوگیری می نمایند.

دارو های گروه استاتین از نظر ساختمان شیمیائی آنها لوگ های

HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coA)

می باشند که آنزیم احیا کننده (ردوکتاز) هستند و عامل



بالائی از آنها از طریق صفرا و حدود ۵٪ تا ۲۰٪ از راه ادرار از بدن دفع می گردد.

نیمه عمر اغلب این دارو ها (زمان لازم برای اینکه غلظت این دارو ها در خون به نصف میزان تجویز برسد) بین یک تا سه ساعت می باشد اما آترواستاتین دارای نیمه عمری برابر ۱۴ ساعت و روسواستاتین نیمه عمری ۱۹ ساعته دارد. استاتین ها فعالیت آنزیمهای LDL تولید کننده را مسدود می نماید.

در تجربیات بالینی مشخص شده است که این گروه دارو ها موجب کاهش حملات قلبی می شوند که بدلیل انسداد آترو ترومبو تیک کرونر پیش می آیند این اثر بعلا کاهش سطح کلسترول و لیپید ها در سرم می باشد ۱

مهار کننده های ردو کتاز (استاتین ها) را به تنهایی یا همراه به سایر کاهش دهنده های سطح LDL می توان تجویز نمود .

خانم هایی که مبتلا به هیپر لیپیدمیا هستند در زمان حاملگی و شیر دهی و یا حتی اگر تصمیم به حاملگی دارند باید از مصرف این دارو ها اجتناب نمایند .

استفاده این دارو ها در بچه ها محدود به هیپر کلسترول میا ی فامیلی می شود .

بدلیل اینکه سنتز کلسترول بطور معمول در شب اتفاق می افتد این دارو ها اگر یک دوز در روز استفاده می شود باید زمان مصرف آن هنگام شب باشد اما آترواستاتین و روسواستاتین از این قانون مستثنی هستند . نکته قابل توجه اینکه جذب این دارو ها بهمراه غذا افزایش می یابد.

عوارض

ازمهمترین عوارض این گروه دارو ها افزایش آمینوترانسفرازها (بیش از سه برابر میزان نرمال) است که در بعضی از بیماران اتفاق می افتد و اغلب بصورت دوره ای و بدون سایر علائم سمیت کبدی می باشد که در این صورت می توان تجویز دارو را ادامه داد مشروط بر آنکه میزان آمینو ترانسفرازها بطور مرتب اندازه گیری شود و میزان آن افزایش پیدا نکند .

در بیمارانی که سابقه بیماری کبدی دارند و یا مبتلا به الکلیسم هستند ممکنست میزان آمینوترانسفرازها بیش از سه برابر میزان نرمال شود که نشان دهنده مسمومیت شدید کبدی است . علائم مشخص در این بیماران بیقراری، کم اشتها و کاهش شدید درمیزان LDL است. در این حالت مصرف دارو بلافاصله باید قطع گردد.

و همچنین در بیماران آسیمیپتوماتیک که سطح آمینوترانسفرازها بطور ثابت بیش از سه برابر حد نرمال می باشد ادامه درمان با استاتین ها توصیه نمی شود .

در بیمارانی که مبتلا با هپاتیت پارونشیمال می باشند باید دوز دارو ها تعدیل گردد و در افراد مسن و نژادهای آسیائی با احتیاط تجویز شود . ۱

در افرادی که مبتلا به بیماری کبدی هستند استفاده از استاتین ها باید محدود باشد . بطور کلی فعالیت آمینوترانسفراز ها باید در ابتدا قبل از شروع درمان با استاتین ها اندازه گیری شود و در ابتدای مصرف دارو هر ۱-۲ ماه و سپس در هر ۶-۱۲ ماه این تست ها تکرار شود تا از سلامت کبد بیمار مطمئن شویم.

اندازه گیری آنزیمهای کبدی باید در بیمارانی که از داروهای دیگری بهمراه استاتین استفاده می کنند و با این دارو ها تداخل اثر دارند در دوره های کوتاهتری انجام شود . در هنگام مصرف استاتین ها سطح گلوکز پلاسما بصورت ناشتا (FBS) ممکنست به میزان ۵-۷ md/dl افزایش یابد. مطالعات زیادی نشان داده است که استاتین ها موجب افزایش قند خون می شوند و بیشتر افراد تحت درمان با استاتین ها تشخیص دیابت ملتیوس در آنها داده می شود . ۲

در بعضی از بیماران که استاتین دریافت می نمایند بخصوص در هنگام ورزشهای سنگین فعالیت کراتین کیناز (CK) در پلاسما زیاد می شود که اغلب بهمراه احساس ناراحتی و ضعف در عضلات اسکلتی است ۳ و ۴. در این حالت اگر مصرف دارو قطع نگردد میوگلوبین اوریا اتفاق می افتد بدنبال آن صدمات کلیوی ایجاد می شود ۵. میو پاتی گاهی با مونوتراپی هم اتفاق می افتد اما

احتمال آن در بیمارانی که داروهای دیگری به همراه استاتین ها دریافت می کنند بیشتر می شود. اصولاً استاتین به همراه ورزش موجب دردهای عضلانی شده اما بندرت بیماران معمولی و غیر ورزشکار در مصرف این دارو ها ممکنست بطور مشخص افزایش (CK) داشته باشند. تفاوت های ژنتیکی نیز در ایجاد میوپاتی های شدید و رابدومیولیز با استاتین ها می تواند موثر باشد .

متابولیسم

همانطور که قبلاً ذکر گردید متابولیسم این داروها در کبد انجام میشود یکی از زیر گروههای آنزیم سیتوکروم P-450 کبدی بنام CYP3A4 مسئول متابولیسم لواستاتین و سیمواستاتین و آترواستاتین می باشد و داروهایی که مهار کننده فعالیت این آنزیم می باشند می توانند باعث افزایش غلظت پلاسمایی این استاتین ها شوند . معروفترین و پرمصرف ترین این داروها عبارتند از آنتی بیوتیکهای ماکرولیدی مثل اریترومايسين و داروهای هم خانواده آنها ، سیکلوسپورین ، کتوکونازول و داروهای هم خانواده آنها ، بعضی از داروهای ضد ویروس مهار کننده پروتئازها ، فیبراتها و چند داروی دیگر .

همچنین مصرف توام استاتین ها با آمیودارون و وراپامیل موجب افزایش ریسک میوپاتی می شود. از مواد خوراکی باید از گریپ فروت و بخصوص آب گریپ فروت نام برد که مهار کننده آنزیم های CYP3A کبدی می باشد و مصرف توام و روزانه آن به همراه این دارو توصیه نمی شود.

بالعکس داروهایی مثل فنل توفین ، کریژوفولون ، باربیتوراتها و ریفامپین موجب افزایش فعالیت آنزیم کبدی CYP3A4 شده و سبب کاهش غلظت پلاسمایی استاتین ها می شوند .

فعالیت کراتین کیناز (CK) در بیمارانی که به همراه استاتین ها داروهای مذکور را دریافت می دارند باید بطور مرتب اندازه گیری گردد. در کلیه بیمارانی که استاتین دریافت می کنند قبل از شروع دارو اندازه گیری (CK) و میزان پایه آن در حالت نرمال بهتر است مشخص شود .

در طول مدت درمان هرگاه درد یا ضعف عضلانی بروز نمود فوراً میزان (CK) اندازه گیری شده و در صورتی که میزان آن بالاتر از حد نرمال باشد باید دارو قطع گردد. بعد از قطع دارو میوپاتی معمولاً از بین خواهد رفت اما اگر تاثیر استاتین بر ایجاد میوپاتی کاملاً مشخص نبود باید تجویز استاتین به این بیماران با احتیاط و مراقبت خیلی زیاد انجام شود.

میوپاتی بدون افزایش CK نیز ممکنست اتفاق بیفتد و بندرت سندروم های حساسیتی شدید مثل سندروم شبه لوپوسی و نوروپاتی های محیطی در اثر مصرف استاتین ها گزارش شده است. این داروها بطور موقت در موارد زیر مثل بیماریهای خیلی شدید، تروما و جراحی های بزرگ می تواند قطع گردد.

1- Bertram G .Katzung , Susan B. Masters ,Anthony J.Trevor

Basic and Clinical Pharmacology 2014
CHAPTER 35 Agents Used in Dyslipidemia
625-627

2- Statins and Risk of New-Onset Diabetes Mellitus Ravi V. Shah, MD; Allison B. Goldfine, MD
<http://circ.ahajournals.org/content/126/18/e282.full>

3-Sinzinger H, Schmid P, O'Grady J. Two different types of exercise-induced muscle pain without myopathy and CK-elevation during HMG-Co-enzyme-A-reductase inhibitor treatment. Atherosclerosis. 1999;143:459-60.

4- Dobkin BH. Underappreciated statin-induced myopathic weakness causes disability. Neurorehabil Neural Repair. 2005;19:259-63. [PMC free article]

5- Ireland JH, Eggert CH, Arendt CJ, Williams AW. Rhabdomyolysis with cardiac involvement and acute renal failure in a patient taking rosuvastatin and fenofibrate. Ann Intern Med. 2005;142:949-50